

건강한 한국인 자원자에서 Desloratadine 단회투여에 의한 약동학적 특성 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

이소정, 임경수, 김보형, 김재우, 김정렬, 정재용, 조주연, 유경상, 장인진, 신상구

=Abstract=

Single-dose Pharmacokinetics of Desloratadine in Healthy Korean Volunteers

SoJeong Yi, Kyoung Soo Lim, Bo-Hyung Kim, JaeWoo Kim, Jung-Ryul Kim, Jae-Yong Chung,
Joo-Youn Cho, Kyung-Sang Yu, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

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

Background: Desloratadine, a nonsedating histamine H₁ receptor antagonist, is an orally active major metabolite of loratadine. We investigated the pharmacokinetic (PK) characteristics of a single oral dose of desloratadine in healthy Korean male volunteers.

Methods: A parallel group, rising single dose (5, 10 and 20 mg), block (dose) randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 36 healthy male volunteers. Subjects were randomized into each dose group (placebo: active drug= 2: 10 subjects). Plasma concentrations of desloratadine and its major metabolite, 3-OH desloratadine were measured till 168 hours after drug administration. The results were compared to Caucasian data from a previous study.

Results: The mean AUC_{inf} were 37.9, 81.8, 172.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ and C_{max} were 2.4, 5.0, 9.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ in 5, 10 and 20 mg dose groups, respectively. The range of mean metabolic ratio by dose groups was 0.67-0.75. C_{max} and AUC_{inf} of desloratadine and 3-OH desloratadine exhibited linear properties over a dose range of 5 to 20 mg. Mean terminal elimination half-life (t_{1/2}) was 25 hours for desloratadine, and 38 hours for 3-OH desloratadine. The geometric mean ratios (90% confidence interval) for Koreans to Caucasians were 1.3 (1.06-1.60) for dose-normalized AUC_{inf} and 1.3 (1.11-1.51) for dose-normalized C_{max}; PK parameters of desloratadine in Koreans showed statistically significant differences with the PK parameters in Caucasians. However, desloratadine has a wide safety margin and flat dose-response relationship, so approximately 1.3 times higher exposure is not thought to be clinically significant.

Conclusions: The PK parameters of desloratadine in Koreans were linear according to dose increments. Comparison of the AUC_{inf} and C_{max} values between Koreans and Caucasians indicates no clinically relevant difference that requires dosage adjustment for desloratadine in Koreans.

Key words: Desloratadine, Pharmacokinetics, Korean.

* 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 (06-2006-011) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 장 인 진

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

전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-742-9252, E-mail: ijjang@snu.ac.kr

서론

알러지성 비염(allergic rhinitis)과 만성특발성 두드러기(chronic idiopathic urticaria) 증상 발현에는 histamine과 조직의 histamine H₁-receptor의 결합이 중요한 역할을 한다. 따라서 histamine 분비에 의한 알러지 증상을 경감시키기 위해 1차적으로 histamine H₁ receptor를 길항하는 경구 항히스타민제(histamine H₁ antagonist)가 사용된다^{1,2)}. Diphenhydramine, chlorpheniramine과 같은 1세대 항히스타민제는 진정 작용과 같은 중추신경계 부작용과 구갈 등의 항콜린성 부작용이 있다. Loratadine, cetirizine, terfenadine과 같은 2세대 항히스타민제는 중추신경계 부작용이 적다. 그러나 이 중 terfenadine은 대사 억제 약물과 병용할 경우 심혈관계에 영향을 미쳐 QT 간격을 증가시키고 돌연사의 위험을 높이는

것으로 나타났다³⁾.

Desloratadine[5H-benzo-(5,6)cyclohepta(1,2-b)pyridine, 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidinylidene)]은 알러지성 비염과 만성특발성두드러기 증상 치료를 위해 새롭게 개발된 2세대 항히스타민제이다. Desloratadine은 loratadine의 활성 대사체로서 체내에서는 loratadine의 cyproheptadine 모핵 질소에 결합되어 있는 carbonylethoxy기가 분리되면서 생성된다. Desloratadine은 기존 loratadine에 비해 약 15배 이상 높은 histamine H₁ receptor 친화력을 나타내며⁴⁾, 혈액뇌관문(Blood-brain barrier) 투과도가 낮아 loratadine에 비해 효능이 증가되고 중추신경계 부작용은 적은 새로운 항히스타민제로서 개발되었다^{5,6)}.

Desloratadine과 그 대사체들은 뇨(41%)와 담즙(47%)을 통해 배설된다⁷⁾. Desloratadine의 주요 대사체는 3번 탄소 위치에 수산화기 치환(hydroxylation)된 3-hydroxy(3-OH) desloratadine으로서 효능은 desloratadine의 100분의 1미만이며⁸⁾, 이어서 3-OH desloratadine은 글루쿠로니드 포합(glucuronide conjugation)에 의해 대사된다(Figure 1).

Desloratadine은 이미 미국과 유럽 등에서 승인되어 알러지성 비염과 만성특발성두드러기 치료에 상용량 1일 1회 5 mg으로 사용되고 있다. 미국 및 유럽에서 실시된 desloratadine의 여러 임상시험 결과를 통해 안전성과 유효성, 약동학 및 약력학적 특성, 내약성 및 독성에 관한 정보가 축적되어 있으나^{9,10)}, 한국인 환자에게 사용하기 위해서는 한국인에게 기존의 연구 결과를 적용할 수 있는지 여부를 확인해야 한다¹¹⁾. Desloratadine은 약력학적으로 용량-반응 관계가 완만하고¹²⁾ 주요 CYP 효소에 의한 영향을 받지 않

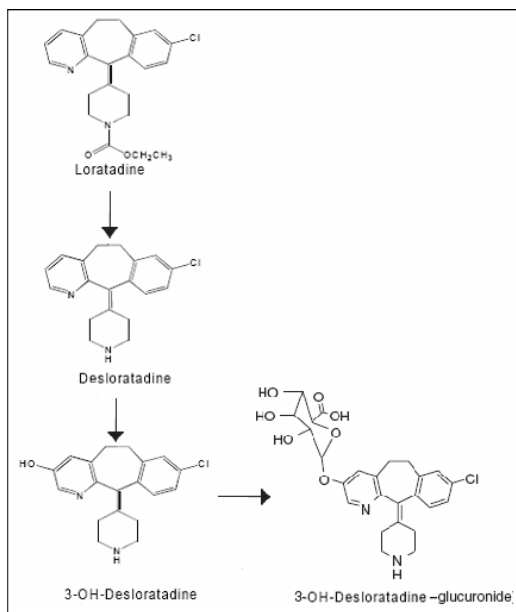


Figure 1. Major metabolic pathway of desloratadine

으며¹³⁾ 국내에서 이미 모약물인 loratadine이 장기간 사용되어 왔다. 이러한 경우, 건강한 한국인의 desloratadine 생체 내 동태를 파악함으로써 외국인을 대상으로 한 기존 연구 결과를 한국인에게 외삽(extrapolation)할 수 있는지 여부를 확인하고, 한국인에게 적절한 용량용법을 설정할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 desloratadine에 대한 한국인에서의 안전성 및 유효성을 고려하여, 건강한 한국인 남성 피험자에서 desloratadine 5, 10, 20 mg 단회투여시 약동학적 특성을 검토하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 19세 이상 45세 이하의 건강한 한국인 남성 36명을 대상으로 하였다. 피험자들은 모두 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자의에 의해 참여를 결정한 후 동의서에 서명하였다. 총 36명의 피험자들이 스크리닝을 통과한 순서대로 desloratadine 5, 10, 20 mg 용량군 순으로 각각 12명씩 배정되었다. 연령, 신장, 체중은 용량군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. (Table 1)

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의

위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 얻은 후 시작되었고, 헬싱키 선언 및 KGCP (Korean Good Clinical Practice, 의약품임상시험관리기준) 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 연구설계

본 임상시험은 이중맹검, 위약대조, 블록화 무작위배정, 단회투여, 병행군 설계로 수행되었다. 피험자들의 각 투여용량은 연구자 및 피험자 모두에게 공개되었으나, 각 용량군 내에서는 이중맹검으로 위약과 desloratadine이 2명: 10명의 비율로 무작위배정되었다. 피험자들이 임상시험센터에 입원하여 12시간 이상 금식한 상태에서 각 용량군(5 mg, 10 mg 또는 20 mg)에 해당하는 desloratadine 혹은 위약을 200 mL 물과 함께 경구로 투여하였다. 투약 후 3일째 오전에 퇴원하였고, 투약 4일째부터 8일째까지 오전 9시경 약동학 채혈을 위해 방문하였으며, 투약 8일째 종료 방문을 같이 시행하였다. 연구 기간동안 각종 임상적인 검사 및 피험자의 자발적 보고를 통해 유해사례를 모니터링하였다.

Desloratadine 및 주요 대사체인 3-OH desloratadine의 약동학적 특성을 평가하기 위하여 계획된 일정에 따라 혈액을 채취하였다. 투약 직전

Table 1. Demographic data of study subjects

	Placebo (N=6)	5 mg (N=10)	10 mg (N=10)	20 mg (N=10)	Total	P-value *
Age (years)	26.5 ± 5.9	23.7 ± 3.1	23.2 ± 1.9	26.0 ± 5.1	24.7 ± 4.1	0.535
Height (cm)	177.8 ± 7.4	173.0 ± 6.1	174.9 ± 5.2	172.7 ± 4.8	174.3 ± 5.8	0.520
Weight (kg)	69.7 ± 8.3	65.3 ± 9.4	71.7 ± 6.7	68.1 ± 5.6	68.6 ± 7.7	0.310

Results are reported as mean SD

* Kruskal-Wallis test

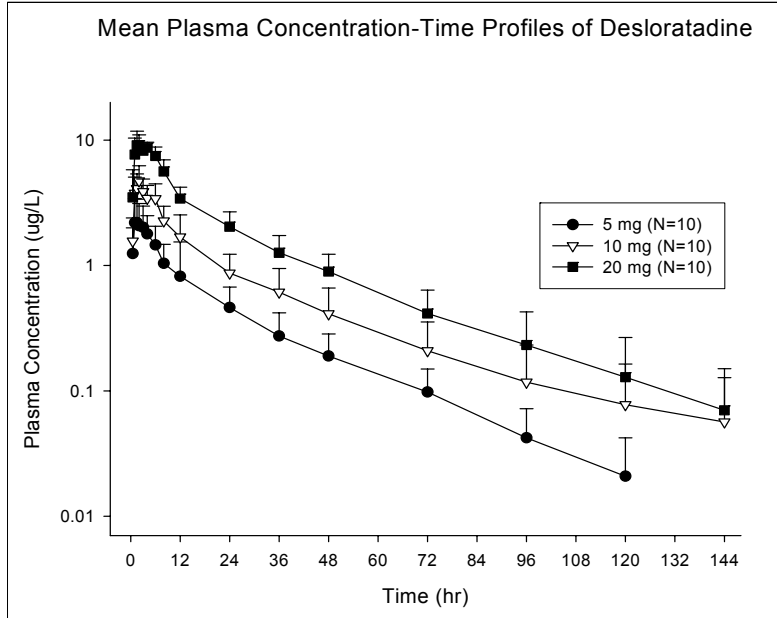


Figure 2. Mean plasma concentration-time profiles of desloratadine after single oral administration. Bars represent standard deviations.

및 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168 시간에 매 시점마다 10 mL씩 채혈하여 30분 이내에 3000rpm(4°C)에서 10분 간 원심분리하였고, 혈장시료를 보관용 tube에 담아 분석시까지 -20°C에 보관하였다.

2) 혈장 중 desloratadine 및 3-OH desloratadine 농도 측정

독립적인 분석기관 (PPD Pharmaco, Richmond, VA, USA)에서 혈장 중 desloratadine 및 3-OH desloratadine의 농도를 liquid chromatographic tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) 방법으로 분석하였다.

각 혈장 시료 250 µL에 내부표준물질(desloratadine-d4, 10.0 ng/mL) 25 µL와 10 mM ammonium formate 250 µL을 가하여 혼합 및 원심

분리한 후, 상층액 150 µL을 LC/MS/MS 기기에 주입하였다. 이동상(10 mM ammonium acetate, methanol)은 기울기용리(gradient elution)로 흐르도록 하였다. 내부표준물질에 대한 desloratadine 및 3-OH desloratadine의 피크면적비에 약물 농도 제곱의 역수($1/\text{concentration}^2$)로 가중치를 주고 직선회귀하여 표준검량선을 산출하였다. 정량 범위는 desloratadine과 3-OH desloratadine 모두 0.025-10.0 µg/L 였으며, 분석법의 정확도와 정밀도(% bias)는 최소정량한계에서 각각 ±20% 이내, 그 외의 모든 농도에서는 각각 ±15% 이내 였다.

3) 약동학적 분석

WinNonlin 5.2 (Pharsight Co, CA, USA) 프로그램의 비구획방법(noncompartmental method)

을 사용하여 desloratadine과 3-OH desloratadine의 약동학적 파라미터를 산출하였다. 최고혈장농도 도달시간(time to maximum observed plasma concentration, T_{max}), 최고혈장농도(maximum observed plasma concentration, C_{max})은 관측된 값을 기술하였다. 최종 소실속도상수(terminal elimination rate constant, λ_z)는 log-linear plot에서 보정된 결정계수(adjusted r^2)가 최대가 되도록 T_{max} 이후 혈장농도 증 정량 가능한 마지막 농도 측정치(C_{last})를 포함한 3개 이상의 점으로 선형회귀하여 계산하였다. 최종 소실속도상수로부터 최종 소실반감기(elimination half-life, $t_{1/2}$)를 산출하였다[$t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$]. C_{last} 가 측정된 시간까지의 혈장농도-시간 곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve, AUC_{last})은 혈중 농도 상승 구간에서는 사다리꼴 계산법(linear trapezoidal method)으로, 혈중 농도 감소 구간에서는 로그(log) 사다리꼴 계산법으로 계산하였다. 단회투여 후 무한대 시간까지의 혈장농도-시간 곡선하면적(AUC_{inf})은 다음 식을 사용하여 AUC_{last} 로부터 외삽하였다.

$$AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$$

또한, 약동학 파라미터(AUC_{inf} , $t_{1/2}$) 산출에 필요한 최종 채혈시간의 적절성을 검토하기 위하여 AUC_{inf} 계산에서 AUC_{last} 에서 외삽되어 합산된 부분의 비율(percent of AUC_{inf} extrapolated, $AUC_{\%extrap}$)을 산출하였다.

그 외, 경구청소율(oral clearance, CL/F)과 겉보기분포용적(apparent volume of distribution, V_z/F), 모약물 desloratadine에 대한 대사체 3-OH desloratadine의 AUC_{last} 비율(metabolite AUC_{last} / parent AUC_{last} , metabolic ratio)을 산출하였다.

4) 통계분석

SPSS 12.0 (SPSS Korea, Seoul, Korea)를 통계분석에 사용하였다. 약동학 파라미터는 평균, 표준편차, 변이계수 등의 기술통계학적 분석을 시행하였다.

투여용량 증가에 따른 약동학 파라미터 변화의 선형성을 검증하기 위하여, 용량의존적 약동학 파라미터인 AUC_{inf} 와 C_{max} 를 로그변환하여 종속변수로 하고, 로그변환한 투여용량을 독립변수로 설정하여 선형회귀분석을 시행하였다. 또한, 투여용량으로 보정한(dose-normalization) AUC_{inf} , C_{max} 를 로그변환하여 유의수준 0.05에서 용량군 간의 차이를 비모수적 분산분석(analysis of variance, ANOVA)으로 검증하였다.

참고적으로 한국인과 서양인에서 desloratadine 약동학적 특성의 유사성을 확인하고자, 서양인(Caucasian)을 대상으로 본 연구와 유사하게 수행된 연구 결과에 대하여 투여용량으로 보정한 AUC_{inf} 과 C_{max} 를 비교하였다. 서양인과 한국인의 약동학적 파라미터에 대하여 선형 혼합 모형(linear mixed model)에서 로그변환 파라미터의 기하평균 차이(geometric mean ratio)의 점 추정치와 90% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 구하였다.

결 과

임상시험 기간 동안 보고된 이상반응은 13건 이었고, 그 중 8건은 desloratadine과 인과관계가 없다고 판단되었고, desloratadine과 인과관계를 배제할 수 없는 5건의 이상반응은 어지러움, 잇몸출혈, 감기 증상 등 모두 경증이었으며 투여용량에 따른 차이를 보이지 않았다. 또한, 투약 후 심전도 검사에서 정상범위를 벗어나는 결과를

Table 2. Summary of pharmacokinetic parameters

Parameter	5 mg (N=10)			10 mg (N=10)			20 mg (N=10)		
	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)	Mean	SD	CV(%)
Desloratadine									
AUC _{inf} (µg*hr/L)	37.9	18.7	49.4	81.8	36.0	44.0	172.2	43.9	25.5
AUC _{last} (µg*hr/L)	36.5	18.7	51.1	79.3	33.5	42.2	170.3	43.1	25.3
AUC _{%extrap} (%)	3.7 [1.8 - 8.0]			2.1 [1.0 - 5.7]			0.9 [0.7 - 2.0]		
C _{max} (µg /L)	2.4	1.2	50.6	5.0	1.4	28.1	9.9	2.1	21.4
t _{1/2} (hr)	24.3	4.3	17.5	30.3	12.3	40.6	25.0	3.1	12.2
CL/F (L/hr)	158.5	64.4	40.6	144.6	63.8	44.1	122.3	27.1	22.2
V _Z /F (L)	5313.5	1825.6	34.4	5629.8	1666.8	29.6	4421.7	1154.6	26.1
T _{max} [*] (hr)	1.8 [1.0 - 3.0]			2.0 [1.0 - 2.0]			1.8 [1.0 - 4.0]		
3-OH desloratadine									
AUC _{inf} (µg*hr/L)	26.4	6.4	24.4	48.5	6.6	13.5	107.7	24.9	23.1
C _{max} (µg /L)	0.9	0.3	31.9	1.8	0.5	27.0	3.8	1.0	25.9
t _{1/2} (hr)	38.9	9.7	25.0	40.3	13.9	34.5	36.7	5.4	14.7
Metabolite ratio [†]	0.75	0.26	34.4	0.67	0.26	38.2	0.70	0.19	29.2
T _{max} [*] (hr)	6.0 [2.0 - 12.3]			6.0 [1.5 - 6.0]			6.0 [2.0 - 8.0]		

* AUC_{%extrap} and T_{max} are reported as Median [Min - Max]

† Metabolite ratio = Metabolite AUC_{last} / Parent AUC_{last}

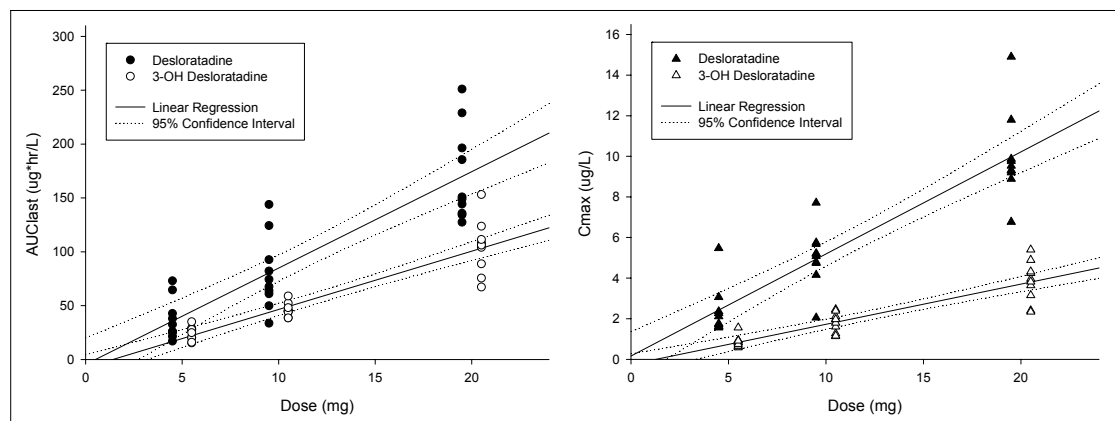


Figure 3. Relationship between pharmacokinetic parameters and dose following single oral desloratadine doses of 5, 10 and 20 mg in healthy Korean subjects. Upper panel, AUC_{last}-dose relationship, lower panel, C_{max}-dose relationship for desloratadine and 3-OH desloratadine

보인 피험자는 없었다.

혈중 desloratadine 농도-시간 곡선은 전체적으로 2구획모델(two compartment model)에 적합한 양상을 보였다(Figure 2). 각 용량군의 $AUC_{\%extra}$ 의 중앙값이 0.9~3.7% 범위로 나타나 AUC_{inf} 및 $t_{1/2}$ 를 산출하는 데 있어 최종 채혈시간이 적절했다고 판단하였다.

각 용량군의 T_{max} 의 중앙값은 1.8~2.0 시간 범위였다. 5, 10, 20 mg 용량군에서 C_{max} 는 각각 2.4 ± 1.2 , 5.0 ± 1.4 , 9.9 ± 2.1 $\mu\text{g/L}$ (평균 \pm 표준편차)였고, AUC_{inf} 는 각각 37.9 ± 18.7 , 81.8 ± 36.0 , 172.2 ± 43.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/L}$ 였다. 저용량군(5 mg)에서 C_{max} 및 AUC_{inf} 의 평균 변이계수(CV%)는 각각 50.6%, 49.4%로 개체간 차이가 비교적 크게 나타났으나, 고용량군(20 mg)에서는 각각 21.4%, 25.5%로 개체간 차이가 상대적으로 작았다. 용량군별 평균 $t_{1/2}$ 의 범위는 24.3~30.3 시간이었다.

한편 주요 대사체인 3-OH desloratadine의 T_{max} 의 중앙값은 약 6시간이었고, 용량군별 평균 $t_{1/2}$ 는 35.3~40.3 시간으로 desloratadine보다 길었다. C_{max} 는 모약물 desloratadine에 비해 용량

군별 평균 37~39% 범위의 값을 나타내었고, 모약물과 비교한 대사체의 AUC_{last} 비율(metabolic ratio)은 용량군별 평균 0.65~0.75 범위를 보였다. 용량군별 AUC_{inf} 및 C_{max} 의 평균 CV%는 13.5%~31.9% 범위 내로 비교적 개체 간 차이가 작았다(Table 2).

용량증가에 따른 약동학적 선형성을 검정하기 위해 모약물과 대사체에 대해 로그변환한 투여용량을 독립변수로, 로그변환한 AUC_{inf} 와 C_{max} 를 종속변수로 하여 선형회귀분석을 시행한 결과, 기울기계수의 95% 신뢰구간(CI)이 모두 1을 포함하여 통계적으로 유의한 약동학적 선형성을 보였다(desloratadine: AUC_{inf} , C_{max} 각각 95% CI = 0.89-1.40, 0.88-1.29, 3-OH desloratadine: AUC_{inf} , C_{max} 각각 95% CI = 0.88-1.16, 0.89-1.26). 또한, 로그변환하지 않은 AUC_{inf} 와 C_{max} 를 투여용량에 대하여 직선회귀하여 그래프로 나타내었을 경우에도 약동학적 선형성이 있음을 알 수 있었다(Figure 3). 투여용량으로 보정한 AUC_{inf} 와 C_{max} 를 로그변환하여 분산분석을 시행하여 비교한 결과에서도 용량단계에 따른 차이가 없

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters after a single dose of desloratadine between healthy Korean and Caucasian subjects

Parameter	dose	Korean*	Caucasian*	(Korean/Caucasian) Geometric mean ratio(90% CI)	P-value
C_{max}	5 mg	2.35 ± 1.19	1.67 ± 0.67	1.30 (1.11 ~ 1.51) †	0.007
	10 mg	5.04 ± 1.41	4.26 ± 3.12	1.13 (0.94 ~ 1.36) ‡	0.277
	20 mg	9.93 ± 2.13	8.36 ± 1.84		
AUC_{inf}	5 mg	37.8 ± 18.7	24.2 ± 9.0	1.30 (1.06 ~ 1.60) †	0.040
	10 mg	81.8 ± 36.0	78.0 ± 59.7	1.18 (0.93 ~ 1.51) ‡	0.253
	20 mg	172.2 ± 43.9	173.6 ± 181.7		

* Results are reported as mean \pm SD

† Dose-normalized C_{max} and AUC_{last} were analyzed with ANOVA comparing Koreans with Caucasians.

‡ Dose-normalized C_{max} and AUC_{last} were analyzed with ANOVA comparing Koreans with Caucasians, also considering age, height and weight factors, using a linear mixed effect model.

었다(desloratadine: dose-normalized AUC_{inf} , C_{max} 각각 $P=0.460$, 0.166 , 3-OH desloratadine: dose-normalized AUC_{inf} , C_{max} , 각각 $P=0.460$, 0.482). Desloratadine의 CL/F 와 V_z/F 도 용량군에 따른 차이를 보이지 않았다(CL/F : $P=0.460$, V_z/F : $P=0.251$).

고 찰

본 연구에서는 건강한 한국인의 desloratadine 생체 내 동태를 파악하여 외국인을 대상으로 한 기존 연구 결과를 한국인에게 외삽(extrapolation)할 수 있는지 여부를 확인하기 위해 건강한 한국인 남성 피험자에서 desloratadine 5, 10, 20 mg 단회투여시 약동학적 특성을 검토하였다.

Desloratadine과 주요 대사체의 AUC_{inf} 및 C_{max} 를 분석한 결과, 투여용량이 증가함에 따라 desloratadine 및 대사체의 로그변환 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 선형적으로 증가하는 양상을 보였다. 투

여용량으로 보정한 desloratadine과 대사체의 AUC_{inf} 및 C_{max} 역시 용량군 간에 차이가 없었다. 이를 통해 5 - 20 mg 용량 범위에서 약동학적 선형성이 있음을 알 수 있으며, 이러한 사실은 기존 외국인을 대상으로 시행된 임상시험 결과¹⁴⁾와 일치하였다.

Desloratadine 5 mg 용량군의 개체간 차이가 비교적 크게 나타났으나 20 mg 용량군에서는 개체간 차이가 작게 나타났는데, 이는 C_{last} 가 검출된 체혈 시간(T_{last})이 5 mg 용량군은 96.1 (72~144) 시간[중앙값(범위)], 20 mg 용량군은 144 (120~168.1) 시간으로 차이나는 것과 부분적으로 관련있을 것으로 판단된다.

참고적으로, 본 연구와 유사하게 수행된 건강한 서양인에서의 임상시험 결과¹⁵⁾와 비교 검토하였다. 투여용량으로 보정한 AUC_{inf} 과 C_{max} 를 로그변환하여 서양인과 한국인 차이의 점 추정치 및 90% 신뢰구간을 구하였다. 그 결과, 한국

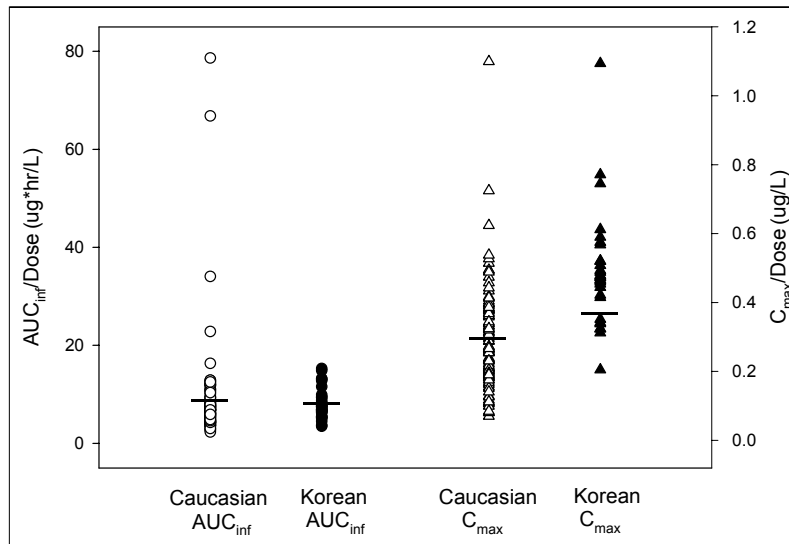


Figure 4. Comparison of dose-normalized AUC_{inf} and C_{max} after single oral administration of desloratadine among healthy Caucasian ($n=102$) and Korean subjects ($n=30$). The Caucasian data were pooled from three clinical trials. Horizontal lines represent means.

인의 AUC_{inf} 과 C_{max} 가 서양인에 비해 각각 평균 1.3배 가량 높았다(Table 3). 이러한 결과는 한국인과 서양인 피험자의 나이, 신장 및 체중 차이에서 비롯되었을 가능성이 있으므로, 이러한 요인을 보정할 경우 두 인종 간의 차이가 일부 감소하는 경향을 보였으나(Table 3) 두 인종 간의 차이를 전체적으로 설명하기는 어렵다.

다만 두 인종 간의 약동학적 특성 차이가 대사 효소의 유전적 다형성에 기인했을 가능성을 배제할 수 없다. Desloratadine을 3-OH desloratadine로 대사시키는 효소는 아직 밝혀지지 않았으나, desloratadine의 임상시험에 참여했던 전체 피험자(n=3748) 중 약 6%, 특히 흑인 피험자의 17%가 desloratadine을 3-OH desloratadine으로 대사시키는 대사능이 낮아 desloratadine의 $t_{1/2}$ 50시간 이상, metabolic ratio 0.1 이하인 'slow metabolizer'로 분류되었음을 고려해야 한다¹⁶⁾. 미국 FDA에서 승인된 desloratadine의 drug information label에는 slow metabolizer에서 별도의 용량 조정에 대한 사항은 언급되어 있지 않으나 AUC가 최대 6배까지 높게 나타날 수 있다고 기재되어 있다¹⁷⁾. 실제 본 연구 결과에서 metabolic ratio가 0.1 이하인 피험자는 없었지만, 피험자 3명에서 desloratadine의 $t_{1/2}$ 가 50 시간 근처로 나타났다. 또한, 본 연구 결과와 비교했던 서양인의 임상시험에서는 3명의 피험자에서 $t_{1/2}$ 가 50 시간 이상이었고, 다른 피험자들에 비해 상당히 높은 AUC_{inf} 또는 C_{max} 값을 나타내었다. 그러나 본 연구에서 한국인에서의 slow metabolizer의 유무 및 인종 간의 그 분포 차이를 밝히기에는 피험자수가 충분치 않았다. 이는 추후 연구를 통해 보완되어야 할 것으로 생각된다.

독일, 미국, 영국에서 서양인을 대상으로 시행

되었던 3건의 단회투여 임상시험 결과^{18,19)}를 종합하여 본 연구의 결과를 살펴보았다(Figure 4). 투여용량으로 보정한 AUC_{inf} 와 C_{max} 의 분포 양상에서 개체 간 변이가 비교적 큰 편이며, 이에 비하여 인종 간 차이는 크지 않음을 알 수 있다. 이러한 개체 간 변이는 위에 언급한 것처럼 나이, 체중, 신장 및 대사 효소의 유전적 다형성에서 비롯되었을 것으로 생각된다. 한편, 기존의 desloratadine의 용량-반응 관계 연구 결과에서는 5-20 mg 용량 범위에서 알리지 증상 완화 효과나 이상 반응 빈도 양상에서 차이를 보이지 않았다고 보고하였다¹²⁾. Desloratadine의 slow metabolizer들의 임상시험 결과를 별도로 분석한 연구에서는 C_{max} 와 AUC가 6배 가량 높게 나타나더라도 이상반응의 빈도가 위약군과 비슷하였고 QTc 간격에도 영향을 미치지 않았다고 보고하였으며¹⁶⁾, 상용량(5 mg/day)의 9배 높은 용량을 투여하더라도 QTc 간격 등 안전성에 영향을 미치지 않았다는 연구 결과가 있었다²⁰⁾. 이러한 기존의 연구 결과를 살펴볼 때, desloratadine은 넓은 안전역을 가지며, 용량-반응 관계가 상당히 완만함을 알 수 있다.

따라서 한국인과 서양인 간의 약 30% 가량의 약동학적인 차이는 통계적으로는 유의하나, 이는 인종 간의 차이보다 나이, 체중, 신장, 대사효소의 유전적 다형성과 같은 개체 간 차이가 비교적 크게 나타나는 약물의 특성에서 비롯되었다고 볼 수 있으며, desloratadine의 완만한 용량-반응 관계 등을 고려할 때 그러한 약동학적 차이가 약물의 유효성과 안전성에 임상적으로 의미있는 영향을 끼치지 않을 것으로 판단된다. 그러므로 기존 서양인에서의 용량용법(1일 1회 5 mg)을 한국인 환자에게도 적용 가능하며, 기존 서양인에서의 임상연구 결과를 한국인에서

외삽하여 적용할 수 있을 것이다.

결론적으로 새롭게 개발된 histamine H₁ 길항제인 desloratadine은 한국인에서 서양인 환자와 마찬가지로 1일 1회 5 mg으로 알러지성 비염과 만성특발성두드러기 증상을 가진 한국인 환자에게 안전하고 효과적인 약물이 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, Li JT, Bernstein IL, Berger W, Spector S, Schuller D. *Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81(5 Pt 2): 478-518*
2. Kozel MM, Sabroe RA. *Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. Drugs 2004; 64(22): 2515-2536*
3. Armstrong SC, Cozza KL. *Antihistamines. Psychosomatics 2003; 44(5):430-434*
4. Kreutner W, Hey JA, Anthes J, Barnett A, Young S, Tozzi S. *Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H₁ receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and anti-allergenic effects. Arzneimittelforschung 2000; 50(4):345-352*
5. Henz BM. *The pharmacologic profile of desloratadine: a review. Allergy 2001; 56 Suppl 65:7-13*
6. Kreutner W, Hey JA, Chiu P, Barnett A. *Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H₁ receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. Arzneimittelforschung 2000; 50(5):441-448*
7. Ramanathan R, Reyderman L, Su AD, Alvarez N, Chowdhury SK, Alton KB, Wirth MA, Clement RP, Statkevich P, Patrick JE. *Disposition of desloratadine in healthy volunteers. Xenobiotica 2007; 37(7):770-787*
8. *US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Approval Package of Clarinex[®] (Desloratadine) Tablets, 2001, http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-165_Clarinex.htm*
9. Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I. *Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. Am J Clin Dermatol 2007; 8(1):37-42*
10. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. *Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Allergy 2007; 62(4):359-366*
11. ICH, *E5(R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data, 1998, <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>*
12. Salmun LM, Lorber R. *24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN 32042139]. BMC Fam Pract 2002; 3:14*
13. Barecki ME, Casciano CN, Johnson WW, Clement RP. *In vitro characterization of the inhibition profile of loratadine, desloratadine, and 3-OH-desloratadine for five human cytochrome P-450 enzymes. Drug Metab Dispos 2001; 29(9):1173-1175*
14. Gupta S, Banfield C, Affrime M, Marco A, Cayen M, Herron J, Padhi D. *Desloratadine demonstrates dose proportionality in healthy adults after single doses. Clin Pharmacokinetics 2002; 41 Suppl 1:1-6*
15. *Schering-Plough Corporation. Rising single-*

- dose safety and tolerance of SCH 34117 in healthy volunteers. *Clinical Research Report. Report No 197-248: Schering-Plough Corporation; 1998.*
16. Prenner B, Kim K, Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Manitpisitkul P, Lorber R, Wang Z, Lutsky B. *Adult and paediatric poor metabolisers of desloratadine: an assessment of pharmacokinetics and safety. Expert Opin Drug Saf 2006; 5(2):211-223*
 17. US. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, *Clarinex® (Desloratadine) Label Information, Schering Plough, 2002, http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21165s001_Clarinex_Prntlbl.pdf*
 18. Schering-Plough Corporation. *Evaluation of the dose-proportionality, linearity and pharmacokinetics of desloratadine administered as an oral tablet to healthy adult subjects. Clinical Research Report. Report No C98-213: Schering-Plough Corporation; 1999.*
 19. Schering-Plough Corporation. *Bioavailability of desloratadine polymorphs administered to healthy subjects: a three-way crossover study. Clinical Research Report. Report No P00311: Schering-Plough Corporation; 1999.*
 20. Marino M, Glue, P., Herron, J.M. *Lack of electrocardiographic effects of multiple high doses of desloratadine. Allergy 2000; 55 (63):279*