

## 건강한 자원자에서 JES9501 단회 및 반복 경구투여 후 안전성 및 약동·약력학적 특성에 관한 연구

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과, <sup>2</sup>경희대학교병원 임상약리학과,  
<sup>3</sup>서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 분당서울대학교병원 임상시험센터

김언혜<sup>1</sup>, 김보형<sup>2</sup>, 신동성<sup>1</sup>, 조주연<sup>1</sup>, 유경상<sup>1</sup>, 장인진<sup>1</sup>, 정재용<sup>3</sup>

=Abstract=

### Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of JES9501 after Single and Multiple Oral Administration in Healthy Subjects

AnHye Kim<sup>1</sup>, Bo-Hyung Kim<sup>2</sup>, Dongseong Shin<sup>1</sup>, Joo-Youn Cho<sup>1</sup>,  
Kyung-Sang Yu<sup>1</sup>, In-Jin Jang<sup>1</sup>, Jae-Yong Chung<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Korea, <sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Republic of Korea, <sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Bundang Hospital, Seongnam, Korea

**Background:** JES9501 is dehydroevodiamine, the extract of *Evodia rutaecarpa*, expected to be a new therapeutic for Alzheimer disease. This study aims to investigate the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and safety of JES9501 after single or multiple dosing.

**Methods:** A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ascending, parallel study was conducted in healthy subjects. A single dose of JES9501 50·100·200·400 or 800 mg and multiple doses of JES9501 100·200 or 400 mg once-daily for 7days was administered. Serial blood and urine samples for PK evaluation were collected. Acetylcholinesterase (AChE) activity was measured for PD evaluation in multiple dose group.

**Results:** In the single dose study, means of dose-normalized peak concentration ( $C_{max}$ ) of 100·200·400 and 800 mg dose group are comparable except 50 mg dose group. Means of dose-normalized area under the plasma concentration-time curve (AUC) from dosing to the last quantifiable concentration of corresponding dose group were similar. At steady state in the multiple dose study, means of dose-normalized  $C_{max}$  and AUC for dosing interval of 100·200 and 400 mg dose group decreased as the dose increased, however those were not relevant. There was no significant difference of AChE activity between three dosage groups and placebo group. Adverse events related to study drug were all mild and there were no remarkable findings.

**Conclusion:** JES9501 was safe and well-tolerated after single or multiple doses in healthy male subjects. Further studies are warranted to evaluate the PK of optimized dosage form and to prove the drug effect in clinical trials for Alzheimer disease patients.

**Key words:** Alzheimer disease, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Healthy volunteer

본 연구는 (주)제일약품의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 정재용

소 속: 서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 분당서울대병원 임상시험센터

주 소: 경기도 성남시 분당구 구미로 173번길 82 (우 463-707)

전화번호: 031-787-3955, 팩스: 031-787-4045, E-mail: jychung@snuh.org

접수일자: 2013. 11. 13. 수정일: 2013. 12. 27. 게재확정일: 2013. 12. 28.

## 서론

알츠하이머병은 서서히 진행되는 인지기능 저하와 행동장애를 임상적 특징으로 하는 퇴행성 노인 질환이다. 알츠하이머병은 치매의 가장 흔한 원인으로 2008년 전국 치매역학조사 결과 전체 치매의 70.5 %를 차지하였다.<sup>1)</sup> 현재 알츠하이머병의 치료 약물은 콜린성 가설에 근거하여 아세틸콜린 분해 효소인 아세틸콜린에스테라제(AChE) 억제제를 근간으로 하고 있으나 이는 증상을 완화시키는 역할을 하는 약물이며, 아직까지 질병을 근본적으로 치료할 수 있는 약물은 개발되지 못한 실정이다.<sup>2)</sup> 따라서, 효능이 좋고 부작용이 적으며 근본적 치료가 가능한 새로운 치료제를 개발하기 위한 연구들이 진행되고 있으며, 여러 연구들을 통해 알츠하이머병의 치료제로서 가능성이 있는 후보물질로 몇몇의 천연추출물이 주목받고 있다.<sup>3)</sup>

오수유(*Evodia officinalis*)는 혈압강하, 혈관확장 및 AChE 억제 효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>4,6)</sup> 오수유에서 추출된 물질 중 indole alkaloid 성분으로, AChE 활성을 억제하는 생체 활성 물질인 dehydroevodiamine (DHED)가 분리되었고 JES9501은 DHED를 원료물질로 하여 개발되었다.<sup>7)</sup>

AChE 활성도 측정과 Scopolamine을 투여하여 만든 기억력 감퇴 동물모델에서 JES9501은 AChE 억제능과 기억력 증진효과를 보였다. 또한, JES9501은 뇌허혈에 의한 뇌세포 사멸을 억제하는 효과가 있었으며, 알츠하이머병의 원인단백질 중의 하나인 아밀로이드 베타단백질의 독성을 억제하는 효과가 있었는데, 이는 JES9501이 알츠하이머병의 증상을 완화시키는 역할 뿐 아니라 근본적인 치료제로서 기능할 수 있다는 가능성을 시사하는 것이다.<sup>8)</sup> 한편, 동물을 대상으로 한 단회 및 반복 투여 후 독성, 유전독성, 생식독성 시험에서 특별한 이상

반응은 발견되지 않았으며, 안전역이 넓은 것으로 확인되었다.<sup>8)</sup> 이러한 비임상시험 결과를 종합하였을 때 JES9501은 알츠하이머병 치료제로 개발될 가능성이 있다고 판단되었다.

본 연구는 JES9501 정제를 건강한 자원자에서 단회 및 반복 경구투여 한 후, 안전성 및 약동·약력학적 특성을 평가하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

만 19세 이상 55세 이하의 건강한 성인 남성 자원자 중 문진, 신체검진, 활력징후, 심전도검사, 혈액 및 요검사를 통해 연구참여에 적합하다고 판단된 임상시험 대상자가 연구에 참여하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(IRB)의 승인을 얻은 후 시작되었고, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언과 KGCP (Korean Good Clinical Practice, 의약품 임상시험 관리기준) 규정에 따라 수행되었다.

### 2. 연구방법

#### 1) 연구설계

본 연구는 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 평행 설계의 단회 및 반복 투여시험으로 진행되었다. 시험약과 위약으로 25 mg, 100 mg, 400 mg 정제를 이용하였다.

#### (1) 단회 투여시험

단회 투여 증량 시험은 JES9501 50, 100, 200, 400, 800 mg에 대해 각 용량군별로 시험약 6명과 위약 대조군 2명이 무작위 배정되었다. 임상시험

대상자들은 최소 10시간 이상 금식한 후 물 240 mL와 함께 시험약 또는 위약을 1회 경구 투여받았다. 시험약 투여 후 4시간 동안 물을 제외하고 금식 상태를 유지하였다. 약동학적 특성을 파악하기 위해 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 32, 48, 56, 72시간에 각 8 mL씩 혈액을 채취하였다. 또한, 약물동태 분석을 위하여 약물 투여 전 방광을 비우고 약물 투여 후 0 - 4시간, 4 - 8시간, 8 - 24시간, 24 - 32시간, 32 - 48시간, 48 - 72시간까지 집뇨하였다.

## (2) 반복 투여시험

100, 200, 400 mg 용량군에 대하여 각 6명이 치료군에, 각 2명이 위약 대조군에 무작위 배정되었다. 24시간 간격으로 7일간 시험약 또는 위약을 물 240 mL와 함께 투여하였으며, 투약 1일째와 7일째에는 전날 오후 10시부터 금식한 상태에서 약을 복용하고, 이외의 투약 시에는 투약 전후 2시간씩 금식하도록 하였다. 약동학적 특성을 파악하기 위해 첫 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120시간에 채혈하였고, 투약 7일째 되는 날 투약 직전 및 투약 직후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 32, 48, 56, 72시간에 매 시점 8 mL 혈액을 채취하였다. 또한 투약 전 방광을 비우고 첫 투약 후 0-12시간, 투약 7일째 되는 날 투약 후 0 - 8시간, 8 - 24시간, 24 - 48시간, 48 - 72시간의 간격으로 집뇨하였다. 약력학 평가를 위하여 첫 투약 직전 및 4, 7, 9일째 되는 날 시험약 또는 위약 투여 직전에 4 mL씩 채혈하여 혈중 AChE 활성도를 측정하였다.

## 2) 용량 설정

본 임상시험에서 JES9501의 투여량은 FDA

guidance에 따라 설정하였다.<sup>9)</sup> 비임상시험에서 설치류(Rat)와 비설치류(Beagle dog)를 대상으로 경구 단회투여 및 반복(54주) 투여 독성시험을 실시한 결과 랫트 및 개에서 무영향량(no observed adverse effect level, NOAEL)이 각각 120 mg/kg, 90 mg/kg이었다. 체표면적을 이용하여 계산한 인간등가용량(Human Equivalent Dose, HED)은 랫트와 개에서 각각 19.4 mg/kg, 48.7 mg/kg로 계산되었으며, 더 낮은 값인 랫트에서의 HED값을 이용하였다. 이를 안전성 요인(Safety factor) 10으로 나눈 값인 0.194 mg/kg을 60 kg의 건강한 성인에 대한 투여용량으로 환산하면 최대 초회 투여량(Maximum Recommended Starting Dose, MRSDD)은 116.4 mg으로 계산되었다. 이에 100 mg을 최대 초회 투여량으로 정하였다. 한편, 랫트를 대상으로 수행한 기억력 개선 효과시험 결과, 효과를 보인 최저 경구 용량(minimum effective dose)이 6.25 mg/kg로 나타났으며, 체표면적으로 환산하고, 60 kg의 성인에서의 용량으로 환산하면 60 mg으로 계산되었다. 이에 따라 60 mg 이하인 50 mg으로 단회 투여시험의 초회 투여용량을 결정하고 50 mg을 기준으로 예상 유효용량의 2배 - 16배를 적용하여 투여용량을 정하였으며, 최대 투여용량은 800 mg으로 하였다. 반복 투여 시험은 단회 투여시험의 결과를 토대로 안전성/내약성 측면, 약동학/약력학 측면, 유효용량 측면을 종합적으로 고려하여 1일 1회 100 mg, 200 mg, 400 mg으로 설정하였다.

## 3) 약물 농도 분석방법

단회 및 반복 투여시험에서 채취한 혈액은 헤파린 전처리 튜브에 즉시 담아 원심분리한 후 1 mL 혈장시료 3개로 분주하여 분석 시까지 -20 °C 냉동고에 보관하였다. 한편, 단회 및 반복 투여시험에

서 구간별로 urine bag에 집뇨한 검체는 부피측정 후 3 mL 소변시료 3개로 분주하여 분석 시까지 -20 °C 냉동고에 보관하였다. 혈장 및 뇨 중 DHED의 농도 분석을 위하여 각 검체에 acetonitrile을 가하여 단백질을 제거하였다. 원심분리 후 상층액을 취하여 유기층을 증발시킨 후, UV detector를 이용하여 367 nm의 파장에서 검출한 후 high performance liquid chromatography (HPLC)로 분석하였다. 혈장의 최저 정량한계 농도는 단회 및 반복 투여시험에 대해 각각 4.5 ng/mL, 5 ng/mL였고, 정밀도(precision)는 각각 1.9 - 5.5 %, 1.2 - 7.0 %, 정확도(accuracy)는 93.9 - 105.0 %, 93.7 - 106.2 %였다.

또한 소변검체의 최저 정량한계 농도는 단회 및 반복 투여시험에 대해 각각 45 ng/mL, 20 ng/mL였고, 정밀도(precision)는 각각 1.8 - 6.0 %, 1.6 - 6.9 %, 정확도(accuracy)는 96.1 - 104.8 %, 93.6 - 106.2 %였다.

#### 4) 약동학적 분석

WinNonlin® 5.0.1 (Pharsight Co, CA, USA) 소프트웨어를 사용하여 비구획방법(noncompartmental analysis)으로 DHED의 약동학적 파라미터들을 산출하였다. 단회 투여시험의 최고혈장농도( $C_{max}$ ), 최고혈장농도 도달시간( $T_{max}$ )은 개개인의 혈장약물농도-시간 곡선에서, 반복 투여시험의 최고혈장농도( $C_{max, ss}$ ), 최고혈장농도 도달시간( $T_{max, ss}$ )은 항정상태에서의 개개인의 혈장약물농도-시간 곡선에서 관측된 값을 사용하였다. 단회 투여시험에서 JES9501 투여 후 DHED의 농도 측정이 가능한 마지막 채혈 시점까지의 혈장 약물 농도-시간 곡선하 면적( $AUC_{last}$ ) 및 반복 투여시험에서 항정상태(7일째 투여 일)에서의 JES9501 투여 간격(24시간) 사이의 혈장 약물 농도-시간 곡선하 면적( $AUC_{\tau, ss}$ )을  $C_{max}$

에 도달 이전까지는 선형 사다리꼴 방식(linear trapezoidal method)에 의해 계산하였고,  $C_{max}$  도달 이후에는 로그/선형 사다리꼴 방식(log/linear trapezoidal method)으로 계산하였다. 최종 소실 반감기( $t_{1/2}$ )는 말단 소실속도상수( $\lambda_z$ )를 이용하여  $\ln 2/\lambda_z$ 로 계산하였다. 단회 및 반복 투여시험의 초회 투여시 걸보기 청소율( $CL/F$ ,  $CL_{ss}/F$ )은 약물 투여 용량을 각각 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적( $AUC_{inf}$ ),  $AUC_{\tau, ss}$ 으로 나누어 산출하였으며, 집뇨 후 측정된 농도로부터 신장청소율( $CL_R$ )을 산출하였다. 반복 투여시험의 경우  $AUC_{\tau, ss}$ 를 첫 투약과 두번째 투약 사이의 혈장 약물 농도-시간 곡선하면적( $AUC_{0-24h}$ )으로 나누어 축적률을 산출하였다.

#### 5) 약력학적 분석

약력학적 특성을 평가하기 위하여 반복 투여시험에서 투약 전날, 투약 4일, 7일, 9일째 투여 직전 4 mL씩 채취한 혈액을 이용하여 투약 전과 투약 후 시간경과에 따른 AChE 활성도를 비교하고 위약군 대비 JES9501투여군에서 AChE 활성의 억제 정도를 비교 평가하였다. AChE 활성도는 Franz Worek et.al이 1999년에 제시한 변형 Ellman방법을 이용하여 측정하였다.<sup>10,11)</sup>

#### 6) 통계 분석

통계분석은 SPSS® 18.0 (SPSS Korea, Seoul, Korea) 소프트웨어를 사용하였다. 모든 인구학적 정보와 약동학 파라미터는 평균, 표준편차, 변이계수 등을 이용하여 기술통계학적으로 분석하였다. 또한, 인구학적 정보는 Kruskal-Wallis test를 적용하여 투여군 간의 차이를 비교하였다.

단회 및 반복 투여 후 용량군간 혈중 약물 노출 정도를 비교하기 위하여  $C_{max}$ ,  $C_{max, ss}$ 와  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{\tau, ss}$ 를 투여량(D)으로 보정한 값인  $C_{max}/D$ ,  $C_{max, ss}/D$

$ss/D$ ,  $AUC_{last}/D$ ,  $AUC_{last,ss}/D$ 를 로그변환하여 용량군간 차이를 평가하였고  $CL_R$ 에 대해서도 용량군간 차이를 비교하였다.

### 7) 안전성 평가

안전성 평가에는 한 번 이상 임상시험용 의약품을 복용한 모든 피험자를 포함하였다. 임상연구 기간 동안 문진, 신체검진, 활력징후, 심전도, 임상실험실 검사 등을 시행하여 평가하였다. 이상반응에 대한 정보는 연구자의 관찰과 피험자의 자발적인 보고로 수집하였고, 필요시 문진, 신체검사 등의 방법을 활용하여 추가 정보를 수집하였으며 모든 이상반응에 대하여 증상, 징후, 지속시간, 중증도를 기록하였다. 연구 종료 후에는 이상반응의 발생과 투약 시간과의 선후 관계 등을 고려하여 인과관계를 평가하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상

본 연구에는 스크리닝 검사를 통해 본 연구에 적합하다고 판단된 총 65명(단회투여시험 41명, 반복 투여시험의 24명)의 한국인 남성 자원자가 참여하였다. 이 중 단회 투여시험에 참가한 1명의 피험자가 투약 후 병용요법 위반으로 중도 탈락하였다. 따라서 안전성 평가에는 65명, 약동학·약력학 평가에는 64명이 포함되었다.

### 2. 안전성 평가

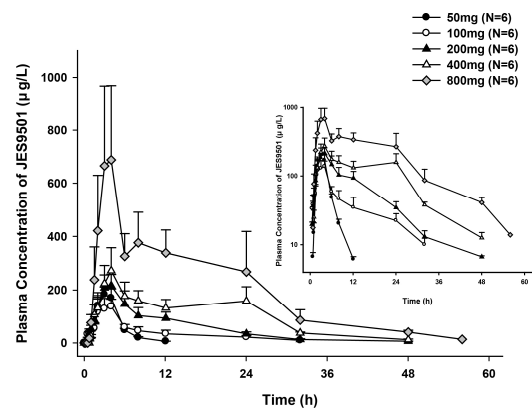
단회 및 반복 투여시험에서 보고된 이상반응 중 중대한 이상반응은 없었다. 또한, 이상반응이 발생한 피험자 수 및 발생 건수가 위약군에 비하여 시험약군에서 증가하는 경향을 보이지 않았으

며, 투여용량에 비례하는 경향도 관찰되지 않았다.

단회 투여시험에 참여하여 임상시험용 의약품인 시험약과 위약을 투여받은 41명 중 임상시험 기간 동안 9명의 대상자에서 총 20건의 이상반응이 발생하였다. 시험약과 인과관계가 의심되는 이상반응은 총 7건이 발생하였으며, 위장관 이상(설사, 상복부 통증)(3명), 식은땀(1명), 졸음(1명), 어지러움(1명), 인후 불편감(1명)이 있었다.

한편, 반복 투여시험에 참여하여 임상시험용 의약품을 투여받은 24명의 피험자 중 임상시험 기간 동안 14명의 피험자에서 총 36건의 이상반응이 발생하였다. 그 중 시험약과의 인과관계가 의심되는 이상반응은 총 23건이 발생하였으며, 위장관 이상(복부 불편감, 복통, 설사, 소화불량, 딱딱한 변, 인후 불편감, 인후통)(10명), 입술 갈라짐(1명), 졸음(2명), 근육통(2명), 어지러움(1명), 두통(2명), 비출혈(1명), 농뇨(1명), aPTT 연장(3명)과 같은 이상반응이 있었다.

### 3. 약동학평가



**Figure 1.** Mean JES9501 plasma concentration-time profiles after single oral administration (Left: linear scale, Right: log-linear scale, bar: standard deviation).

**Table 1.** Pharmacokinetic parameters of JES9501 after single oral administration of JES9501\*

Dose	$C_{max}$ <sup>†</sup> ( $\mu\text{g/L}$ )	$C_{max}/D$ ( $\mu\text{g/L/mg}$ )	$AUC_{last}$ <sup>†</sup> ( $\mu\text{g} \times \text{h/L}$ )	$AUC_{last}/D$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/L/mg}$ )	$T_{max}$ <sup>‡</sup> (h)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	$CL_R$ (L/h)
50 mg (N=6)	206.8 ± 83.5 (40.4)	4.1 ± 1.7	689.3 ± 254.1 (36.9)	13.8 ± 5.1	3.0 [2.0 ~ 4.0]	78.8 ± 30.2	1.8 ± 0.6	4.0 ± 0.9
100 mg (N=6)	164.7 ± 112.6 (68.4)	1.7 ± 1.1	1176.2 ± 758.0 (64.4)	11.8 ± 7.6	4.0 [2.0 ~ 4.0]	85.0 ± 38.7	14.1 ± 8.7	5.5 ± 0.9
200 mg (N=6)	245.7 ± 114.7 (46.7)	1.2 ± 0.6	2316.8 ± 1025.3 (44.3)	11.6 ± 5.1	3.5 [2.0 ~ 4.0]	93.7 ± 41.3	10.4 ± 4.8	9.9 ± 3.7
400 mg (N=6)	339.5 ± 167.7 (49.4)	0.9 ± 0.4	4131.2 ± 2289.0 (55.4)	10.3 ± 5.7	4.0 [3.0 ~ 8.0]	151.5 ± 108.2	7.8 ± 3.7	9.9 ± 5.9
800 mg (N=6)	985.9 ± 535.0 (54.3)	1.2 ± 0.7	9451.5 ± 5874.6 (62.2)	11.8 ± 7.3	3.0 [3.0 ~ 8.0]	119.2 ± 73.9	9.2 ± 7.1	6.6 ± 2.0 <sup>§</sup>

\*The values are presented by mean ± standard deviation. <sup>†</sup>(%, coefficient of variation), <sup>‡</sup>median / [ min - max ]. <sup>§</sup>N=4.

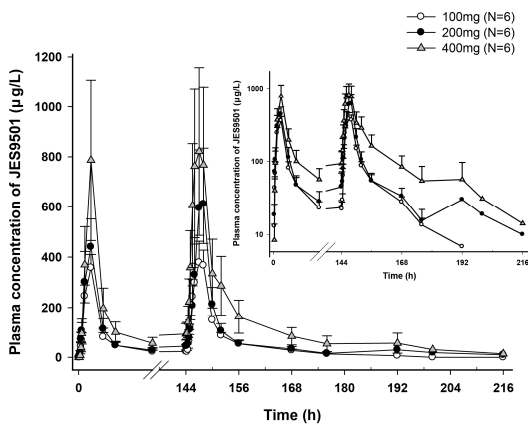
### 1) 단회 투여시험

JES9501을 투여한 후 용량군별  $t_{max}$ 의 중앙값은 3.0 - 4.0시간이었으며,  $t_{1/2}$ 의 평균치는 1.8 - 14.1시간이었다. 한편, 400 mg, 800 mg 용량군에서 소실기에 평균 약물농도가 일시적으로 증가하는 양상이 관찰되었으나(Figure 1) 개인별 시간-농도 그래프에서는 관찰되지 않았다. JES9501 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg을 단회 투여 후  $C_{max}$ 와  $AUC_{last}$ 는 Table 1에 제시하였다. 용량군에 따른  $AUC_{last}/D$ 와  $C_{max}/D$ 를 로그변환하

여 비교할 경우,  $AUC_{last}/D$ 는 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나( $P=0.804$ ),  $C_{max}/D$ 의 경우 50 mg 투여군에서 유의하게 큰 값을 보여 용량군간 유의한 차이를 보였다( $P=0.0002$ ) (Table 1). CL/F은 용량군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나,  $CL_R$ 과  $t_{1/2}$ 는 용량군간 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다( $P=0.008$ ,  $P=0.004$ ).

### 2) 반복 투여시험

JES9501을 1일 1회 총 7회 반복 투여한 후  $T_{max, ss}$ 의 중앙값은 3.0 - 3.5시간이었고,  $t_{1/2}$ 는 평균 7.0 - 11.1시간이었다(Figure 2). JES9501 100 mg, 200 mg, 400 mg을 반복 투여 후  $C_{max, ss}$ 와  $AUC_{\tau, ss}$ 는 Table 2에 제시하였다.  $AUC_{\tau, ss}/D$ 와  $C_{max, ss}/D$ 를 로그 변환하여 용량군별로 비교할 경우, 투여용량이 증가할수록 감소하는 경향을 보였으나, 모든 용량군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.281$ ,  $P=0.360$ ).  $CL_{ss}/F$ ,  $CL_R$ ,  $t_{1/2}$ 는 용량군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.347$ ,  $P=0.398$ ,  $P=0.231$ ). 평균 축적률은 100 mg, 200 mg, 400 mg 투여군에서 각각 1.13, 1.17, 1.45로 투여용량이 높아질수록 증가하였다.



**Figure 2.** Mean JES9501 plasma concentration-time profiles after multiple oral administration of JES9501 once daily for 7days (Left: linear scale, Right: log-linear scale, bar: standard deviation).

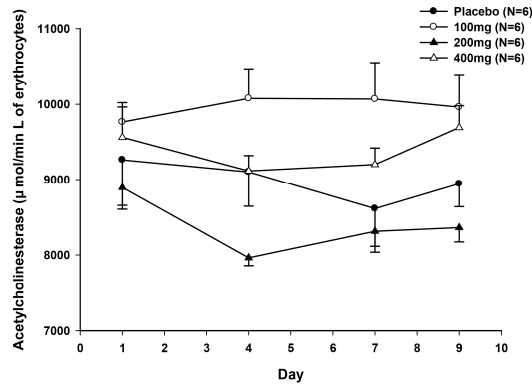
**Table 2.** Pharmacokinetic parameters of JES9501 on Day 7 after multiple oral administration of JES9501 once daily for 7 days\*

Dose	$C_{max, ss}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$C_{max, ss}/D$ ( $\mu\text{g/L/mg}$ )	$AUC_{\tau, ss}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/L}$ )	$AUC_{\tau, ss}/D$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/L/mg}$ )	$T_{max, ss}$ (h)	$CL_{ss}/F$ (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	Accumulat -ion index	$CL_R$ (L/h)
100 mg (N=6)	403.9 $\pm$ 167.2 (41.4)	4.0 $\pm$ 1.7	2437.7 $\pm$ 878.9 (36.1)	24.4 $\pm$ 8.8	3.0 [3.0-4.0]	41.8 $\pm$ 20.1	9.4 $\pm$ 3.4	1.13 $\pm$ 0.23	3.6 $\pm$ 0.7
200 mg (N=6)	635.4 $\pm$ 566.3 (89.1)	3.2 $\pm$ 2.8	3227.8 $\pm$ 2559.9 (79.3)	16.1 $\pm$ 12.8	3.0 [3.0-4.0]	95.0 $\pm$ 71.0	11.1 $\pm$ 4.1	1.17 $\pm$ 0.37	9.4 $\pm$ 7.4
400 mg (N=6)	955.6 $\pm$ 735.9 (77.0)	2.4 $\pm$ 1.8	6164.3 $\pm$ 3694.4 (59.9)	15.4 $\pm$ 9.2	3.5 [1.5-8.0]	50.1 $\pm$ 21.9	7.0 $\pm$ 4.0	1.45 $\pm$ 0.62	9.5 $\pm$ 11.9 <sup>§</sup>

\*The values are presented by mean  $\pm$  standard deviation. †(% Coefficient Variation). ‡median / [ min - max ]. §N=5.

#### 4. 약력학평가

위약을 포함한 치료군간 AChE 활성의 변화 양상을 시간 경과에 따라 비교하였으며, 위약군과 시험약군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (P=0.052) (Figure 3).



**Figure 3.** Acetylcholinesterase activity-time profile at predose, Day 4, Day 7 and Day 9 after multiple oral administrations of JES9501 once daily for 7days (bar: standard deviation); Acetylcholinesterase was measured in Placebo group (N=5), and 200 mg group (N=2) on day 4.

#### 고찰

본 연구를 통해 JES9501 정제를 정상인에게 단회 및 반복 경구투여 후 안전성을 확인하였으며, 이상반응 양상 및 각종 임상검사에서 투여 약제에 따른 임상적으로 의미 있는 결과는 관찰되지 않았다.

JES9501의 단회 투여시험에서  $AUC_{last}/D$ 는 용량군 간 유사한 양상을 보였으나  $C_{max}/D$ 는 저용량인 50 mg 용량군에서 다른 용량군에 비하여 높은 양상을 보였다. 한편, 평균 혈중 농도-시간 그래프에서 400 mg, 800 mg 용량군에서  $C_{max}$  이후 혈중 농도가 다시 상승하는 양상이 관찰되었는데 이는 장간 순환에 의한 것이라기보다는 400 mg 용량군의 JES407 시험대상자와 800 mg 용량군의 JES509 시험대상자의  $T_{max}$ 가 각 8.0시간으로 400 mg 용량군과 800 mg 용량군의  $T_{max}$  중간값인 각 4시간, 3시간보다 지연된 데 따른 것이다. 이에 대한 원인으로 유전적 다형성으로 인한 대사의 차이나 제형의 문제로 인한 흡수의 차이를 고려해 볼 수 있다. 본 임상시험에서 세 가지의 다른 제형으로 25 mg, 100 mg, 400 mg 정제를 이용하였는데 25 mg 정제를 투여한 50 mg 군에서 다른 군에 비하여  $C_{max}/D$ 가 높게 나타난 점과 400 mg 정제를 이용한 400 mg 용량군과 800

mg 용량군에서  $T_{max}$ 가 지연된 사례 및 개인별 시간-혈중 농도 그래프의 양상에서 개체간 차이가 크게 나타난 것은 제형과의 관련성을 시사한다. 즉 정제의 크기가 커짐에 따라 약물의 용해도가 낮아지고 개인간 흡수의 차이로 나타났을 가능성이 높다.

반복 투여시험의 경우, 통계적으로 유의하지는 않았으나, 평균 및 개별  $C_{max, ss}/D$  및  $AUC_{\tau, ss}/D$  값이 100 mg에서 400 mg으로 투여량이 증가함에 따라 감소하는 양상을 확인할 수 있었다. 이는 비 임상시험에서도 관찰된 바 있는데 자가효소가 유도되었거나 P-당단백이 매개한 위장관 흡수가 저해된 데 따른 것일 수 있다.<sup>8)</sup> 그러나  $AUC_{\tau, ss}$ 와  $C_{max, ss}$ 의 개체간 변이 계수가 36.1 - 89.1 %로 크고, 군간 시험약을 투여받은 피험자수가 6명으로 소수임을 고려할 때 JES9501의 투여량 증가에 따라 혈중 약물 노출이 감소하였다고 분명한 결론을 내리기에에는 제한점이 있다.

JES9501의 약력학 평가를 위해 시행한 반복 투여시 측정된 AChE 활성도의 경우, 위약군과 시험약군 간 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 원인으로 현 용량의 범위가 AChE 활성도의 차이를 나타내기에 적은 용량이거나 투약기간이 충분하지 않았을 가능성이 있다. 비임상시험에서 관찰된 JES9501의 AChE 억제효과의  $IC_{50}$  값은 37.8  $\mu M$  이었고, 200  $\mu M$  농도에서 90 % 이상 억제한 것으로 나타났다. 이를 혈중 농도로 환산하면 각 12,769.1  $\mu g/L$ , 67,561.6  $\mu g/L$ 인데, 단회 투여시험의 최고용량인 800 mg 투여군의 평균  $C_{max}$  값인 985.9  $\mu g/L$ 보다 각 10배, 65배 이상에 해당하는 수치이다. 한편 AChE 활성도 측정을 통한 약력학적 특성 평가에는 한계점이 있다. AChE 활성도의 개체 내 변이는 10-40 %에 육박하는 것으로 알려져 있어 투약에 따른 효과를 판단하기에

어려움이 있을 수 있다.<sup>12-14)</sup> 그리고 20-30대의 젊고 건강한 성인 남성을 대상으로 한 결과는 환자군에서의 약효를 대변하기에 제한적이며, 말초혈액에서의 AChE 활성도를 기반으로 중추신경계에서의 약효를 외삽하기 위해서는 측정부위와 작용부위에서의 AChE 활성도 간의 연관성이 확립되어야 하나 아직 그 근거자료가 충분하지 않다.

후속 연구를 계획하는 경우 알츠하이머병 치료제의 약효를 평가하기 위해서는 보다 적합한 바이오마커를 이용할 필요가 있다. 알츠하이머병 치료제 개발과 더불어 여러 바이오마커에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>15)</sup> 아직까지 알츠하이머병의 질병상태나 치료제의 약효를 평가할 수 있는 표준화된 바이오마커는 없으나,<sup>16)</sup> 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 ADAS-Cog 등의 인지기능검사, 뇌영상검사, 뇌척수액 검사 등이 바이오마커로 사용되고 있다. 여러 바이오마커 중 혈액을 이용한 바이오마커는 편이성으로 많은 기대를 모으고 있으나 아직 현실적 제약이 많은 상황이다.<sup>17)</sup>

결론적으로 JES9501 투여시 안전은 양호하다고 판단되었다. 그러나 JES9501의 약동학적 특성 탐색 결과 개체간 변이가 큰 점은 해결이 필요한 과제로 남았다. 실제 작용부위에 도달하는 약물의 농도를 비롯하여 약물 작용 매커니즘에 대한 연구도 지속되어야 할 것이다. 비 임상시험에서 확인된 JES9501의 알츠하이머병의 근본적인 치료제로서의 가능성은 제형 개선을 통해 약동학적 특성을 재평가하고, 환자군을 대상으로 충분한 기간 동안 약효를 탐색할 수 있는 후속 연구를 통해 검증할 필요가 있을 것이다.

## 참고문헌

1. Seoul National University Hospital. Nationwide



- Study on the Prevalence of Dementia in Korean Elders. 2008. (Korean)
- Han SH. Novel Pharmacotherapies for Alzheimer's Disease. *J Korean Med Assoc*, 2009;52(11):1059-1068. (Korean)
  - Williams P, Sorribas A, Howes M J. Natural products as a source of Alzheimer's drug leads. *Nat Prod Rep*, 2011;28(1):48-77.
  - Lee JY, Cha MR, Cho CW, Kim YS, Lee BH, Ryu SY. Cholinesterase Inhibitors Isolated from the Fruits Extract of *Evodia officinalis*. *Kor J Pharmacogn*, 2012;43(2):122-126. (Korean)
  - Lee SW, Hwang, BY, Kim, SE, Kim HM, Kim YH, Lee KS, Lee JJ, Ro JS. Isolation of modulators for multdrug resistance from the fruits of *Evodia officinalis*. *Kor J Pharmacogn*, 1995;26(4):344-348. (Korean)
  - Yun HJ, Heo SK, Lee YT, Park WH, Park SD. Anti-inflammatory effect of *Evodia officinalis* Dode in mouse macrophage and human vascular endothelial cells. *Kor J Herbology*, 2008;23(1):29-38. (Korean)
  - ORHAN İ, ŞENER B. Acetylcholinesterase Inhibitors from Natural Resources. *FABAD J Pharm Sci*, 2003;28:51-58.
  - Jeil Pharmaceutical Co., Ltd. Investigator's Brochure. 2003. (Korean)
  - FDA. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. *Guidance for Industry*, 2005.
  - Mosca A, Ghezzi A, Luzzana M, Paleari R, Imbimbo BP, Pharmacodynamic monitoring of eptastigmine in capillary blood. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996;50(5):425-427.
  - Worek F, Mast U, Kiderlen D, Diepold C, Eyer P. Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clin Chim Acta*, 1999;288(1-2):73-90.
  - Lotti M. Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. *Clin Chem*, 1995;41(12): 1814-1818.
  - Augustinsson K-B. The normal variation of human blood cholinesterase activity. *Acta Physiol Scand*, 1955;35(1):40-52.
  - Sidell FR, Kaminskis A. Influence of age, sex, and oral contraceptives on human blood cholinesterase activity. *Clin Chem*, 1975;21(10): 1393-1395.
  - Biagioni MC, Galvin JE. Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*, 2011;1(2):127-139.
  - Coley N, Andrieu S, Delrieu J, Voisin T, Vellas B. Biomarkers in Alzheimer's disease: not yet surrogate endpoints. *Ann N Y Acad Sci*, 2009;1180: 119-124.
  - Galasko D, Golde TE. Biomarkers for Alzheimer's disease in plasma, serum and blood—conceptual and practical problems. *Alzheimers Res Ther*, 2013;5(2):10.