臨 床 藥 理 學 會 誌 第21卷 第2號 2013
J Korean Soc Clin Pharmacol Ther 2013;21(2):113-119
http://dx.doi.org/10.12793/jkscpt.2013.21.2.113

건강한 성인 남성을 대상으로 Levodropropizine CR정 반복 투여시의 약동학적 특성 및 안전성에 관한 연구

가톨릭대학교 서울성모병원 임상약리과 및 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

전상일, 이종태, 홍태곤, 백정기, 한승훈, 임동석

=Abstract=

Pharmacokinetics and Safety of Levodropropizine Controlled Release Tablet after Repeated Dosing in Healthy Male Volunteers

Sangil Jeon, Jongtae Lee, Taegon Hong, Jeongki Paek, Seunghoon Han, Dong-Seok Yim

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea, Seoul, Korea, Department of Pharmacology, College of Medicine, the Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: Levodropropizine is non-opioid agent whose peripheral antitussive action may result from its modulation of sensory neuropeptide levels. Currently, levodropropizine 60 mg is taken three-times daily. A controlled release formulation of levodropropizine (levodropropizine CR) 90 mg was developed, which can be taken twice daily. The aim of this study was to evaluate the safety and pharmacokinetic characteristics after multiple oral administrations of levodropropizine CR 90 mg tablets in healthy male volunteers.

Methods: A randomized, open-label, cross-over study was conducted in 24 healthy male volunteers. Each subject received levodropropizine syrup 60 mg three times daily or levodropropizine CR 90 mg twice daily for 3 days. Blood samples for pharmacokinetic analysis were collected pre-dose and up to 24 hours on day 4. Pharmacokinetic analysis was conducted by non-compartmental method. Safety assessments including monitoring adverse events, laboratory tests, vital signs, physical examinations and ECGs were performed throughout the study.

Results: A total of 20 male volunteers completed the study. The maximum steady-state plasma concentration ($C_{ss,max}$) of levodropropizine syrup and levodropropizine CR were 313.28 ng/mL and 285.31 ng/mL and time to reach $C_{ss,max}$ ($T_{max,ss}$) were 0.48 hr and 0.88 hr, respectively. The area under the concentration-time curve to the last measured concentration of two groups were 2345.36 hr × ng/mL and 2553.81 hr × ng/mL, respectively. There was no serious adverse event.

Conclusion: Levodropropizine CR 90 mg tablet was safe and well-tolerated when administered twice daily for 3 days. No statistically significant differences were seen in $C_{ss,max}$ and $AUC_{ss,24hr}$ between the two formulations. This study provided pharmacokinetic evidences that the twice-daily dosing regimen of levodropropizine 90 mg may substitute the conventional 3-times-daily regimen of levodropropizine 60 mg.

Key words: Levodropropizine, Pharmacokinetics, Non-compartmental analysis

교신저자: 한승훈
소 속: 서울특별시 서초구 반포대로 222
주 소: 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실
전화번호: 02-2258-7884, 팩스: 02-2258-7876, E-mail: waystolove@catholic.ac.kr
접수일자: 2013. 5. 20. 수정일: 2013. 12. 3. 게재확정일: 2013. 12. 6.

서 론

Levodropropizine은 흔하게 사용되는 다양한 질환과 연관된 기침을 감소시키는 말초 작용성, 비마약성 진해제로 감각 C-fiber의 활성을 조절하는 역할을 한다.[1] 감각 C-fiber의 활성화는 신경 펩타이드의 분비를 증대시키며, 이로 인해 기침 뿐 아니라 기관지 수축, 점액과다분비, 투과성 항진, 기도과민성 등의 현상이 나타난다.[2,3]

최근 국내에서는 새로운 적응증의 추가, 부작용 감소, 복용 편의성, 순응도 개선 등의 이유로 개량신약의 개발이 활발하다. 개량신약의 개발 이유 중 가장 중요하게 생각되는 것은 복약 순응도의 개선이라 할 수 있으며, 이러한 순응도의 개선은 특히 만성적으로 복용해야 하는 약물에서 더욱 중요하다고 할 수 있다. 만성적인 기침 역시 이러한 대상 증상 중의 하나로서, 지속적이고 정확한 약물 투여가 요구된다.

현재 국내에서 시판 중인 levodropropizine 제제는 60 mg 단위로 1일 3회(총 180 mg) 투여하도록 되어 있어 그 사용이 번거로운 편이다. 이에 1일 2회 투여로 보다 편리하고 규칙적인 투여가 가능한 levodropropizine 90 mg 방출 조절 정제가 개발되었다.

본 시험에서는 기존의 단회 투여 시험 결과를 기반으로 레보투스®CR정을 반복 투여 한 후 항정상태에서 기존 시럽 제제와의 동등성을 평가하기 위해 약동학적 특성을 비교 하고자 하였으며, 반복 투여로 인한 안전성 및 내약성을 동시에 평가하고자 하였다. 현재 국내에서는 시럽제제가 널리 시판되고 있어 정제보다는 시럽제제를 대상으로 비교 평가하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 만 나이 20~55세, 체중 55 kg 이상, 체질량지수(BMI) 18.5 kg/㎡ - 25 kg/㎡인 건강 성인 남성 자원자를 대상으로 하였다. 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환 혹은 수술의 과거력이 있거나 levodropropizine에 과민반응의 병력이 있는 자원자는 연구에서 제외되었다. 시험 개시 전 한달 이내에 실험실적 검사 및 진찰을 시행하여 적합하다고 판단한 자원자를 대상자로 선정하였으며, 모든 자원자들은 임상 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분히 설명을 들은 후, 자발적으로 참여를 결정하고 동의서에 서명하였다.

2. 연구설계

본 연구는 공개, 무작위배정, 2원 교차 시험으로서 설계되었으며 가톨릭대학교 서울성모병원 임상시험심사위원회에서 검토 및 승인되었다. 임상시험의 전 과정은 의약품임상시험관리기준에 의거하여 수행되었다.

시험약으로 레보투스® (LEVOTUSS) CR정 90 mg(현대약품(주), 서울, 대한민국), 대조약으로 레보투스® (LEVOTUSS) 시럽 60 mg(현대약품(주), 서울, 대한민국)을 투여하였다.

무작위배정은 대상자들의 첫 입원 이전에 무작위 배정표를 이용하여 이루어졌으며 대조약, 시험약 순서로 투여하는 군에 12명, 시험약, 대조약 순서로 투여하는 군에 12명씩 배정하였다. 임상시험 과정에서 시험약은 12시간 간격으로 하루 2회 오전 8시 및 오후 8시에 경구 투여하였고, 대조약은 6시간 간격으로 하루 3회 오전 8시, 오후 2시 및 오후

8시에 경구 투여하였다. 이후 10일간의 휴약기를 두고 교차시험을 시행하였다. 입원 기간동안(Day 1 -3) 모든 대상자는 표준화된 식사를 제공받았으며, 대조약 투약군의 경우에는 오전 10시 및 오후 4시 시험약 투약군의 경우에는 오전 11시 및 오후 4시에 식사를 섭취할 수 있도록 하였다.

약동학적 특성 평가를 위한 채혈은 매일 첫 투여 직전(Day 1, 2) 및 투여 3일째(Day 3)에 수행하였다. 모든 대상자들은 첫 투여 전일(Day -1)에 지정된 시험 장소(가톨릭대학교 서울성모병원 임상시험센터 연구병동)로 입원하여 10시간 이상 공복 상태를 유지하였다. 투여 3일째에는 전완부에 정맥카테터를 유치하여 투여 전 채혈을 시행한 후, 임상시험용 의약품을 해당 군별로 240 mL의 물과 함께 투여하였다. 시험약의 경우는 첫 투여 후 24, 48, 48.25, 48.5, 48.75, 49, 50, 52, 56, 60, 60.25, 60.5, 60.75, 61, 62, 64, 68, 72시간에, 대조약의 경우는 첫 투여 후 24, 48, 48.25, 48.5, 48.75, 49, 50, 52, 54, 54.25, 54.5, 54.75, 55, 56, 58, 60, 60.25, 60.5, 60.75, 61, 62, 64, 66, 72시간에 채혈을 수행하였다. 매 채혈 시에는 동일한 카테터를 통해 헤파린 튜브에 매회 7 mL씩 전혈을 채취하였으며, 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 plasma를 분주하여 분석 전까지 -20 ℃에서 냉동 보관하였다.

3. 혈장 levodropropizine 농도 분석

-20 ℃이하에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 0.5 분간 vortex mixing 한 다음 이 혈장 시료 50 mL를 micro tube에 넣고 여기에 내부표준물질인 levetiracetam 용액(2 μg/mL) 10 mL와 water 100 μL를 가하고 10초간 vortex mixing 하여 15,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 혈장 시료 150 mL를 취하여 methanol 1 mL과 water 1 mL로 conditioning한 syringe type SPE cartridge (Strata-X 33u Polymeric Reversed Phase 30 mg/mL)에 loading 하였다. Water 1 mL와 5 % methanol 500 μL로 wash 한 후 methanol 1 mL로 용출하여 nitrogen evaporator에서 완전히 증발 건조 시킨 후 10 % acetonitrile 100 mL로 reconstitution 시키고 이 중 5 mL를 LC-MS/MS에 주입하여 분석하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 levodropropizine의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 levodropropizine의 농도를 구하였다.[4,5] 정량한계는 0.25 ng/mL, 정밀도는 20 % 이하이고 정확도는 80 - 120 %였다. 혈장 시료로부터 구한 levodropropizine의 검량선에서 변동계수(r^2)는 0.984이상으로 0.25 - 500 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

4. 약동학적 분석

연구계획서에 의거하여 약동학 채혈을 모두 마친 대상자만을 대상으로 약동학 평가를 수행하였다. 약동학적 파라미터는 Phoenix WinNonlin 6.2(Pharsight Corporation, CA, USA)를 이용하여 비구획 방법(noncompartmental method)으로 산출하였으며, 이 때 채혈시각은 채혈이 수행된 실제 시간을 사용하였다. 반복 투여 후의 최고 혈장농도($C_{ss,max}$)와 최고 혈장농도 도달시간($T_{max,\ ss}$), 항정상태의 혈장 trough 농도($C_{ss,min}$)는 관측된 값을 기술하였다. $C_{ss,max}$는 48-72시간 사이에 관측된 값들 중 가장 높은 값을, $T_{max,\ ss}$는 임상시험용 의약품 투여 후부터 $C_{ss,max}$에 이르는 시간을 기술하였다. 반복 투여 후 항정상태 도달 여부를 평가하기 위하여 24, 48, 72시간에 관측된 농도로 선형 회귀분석

을 시행하였다. 투여간격 사이의 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC_{inf}) 및 측정 가능한 마지막 채혈시점에서 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC_{inf})은 혈중농도-시간 곡선 그래프로부터 선형 사다리꼴 계산법(linear trapezoidal rule)으로 계산하였다. AUC_{inf}는 마지막 채혈시점까지의 혈중농도-시간 곡선하면적($AUC_{ss,24hr}$)에 마지막 채혈된 농도(Clast)를 소실속도 상수(λ_z)로 나눈 값을 더하여 산출하였다. λ_z는 시간에 따른 혈중 농도의 log-linear plot에서 $T_{max, ss}$ 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치를 포함한 연속된 최소 3개의 점을 이용하여, 보정된 결정계수(adjusted r^2)가 최대가 되도록 선형 회귀하여 산출하였고, 이로부터 $\ln(2)/\lambda_z$를 계산하여 소실 반감기($t_{1/2}$)를 구하였다. 기타 반복 투여 분석에 필요한 $C_{ss,av}$, Fluctuation, Accumulation index 등의 파라미터들도 산출하여 기술하였다. Accumulation index는 λ_z와 투약간격을 이용하여 계산하였으며 기타 반복 투여 분석에 필요한 $C_{ss,av}$, Fluctuation 등의 파라미터들도 산출하여 기술하였다.

5. 안전성 평가

안전성 평가는 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여 받은 대상자를 대상으로 실시하였다. 안전성 평가를 위해 미리 계획된 일정에 따라 활력징후, 신체검사, 실험실적 검사(혈액학, 혈액화학, 뇨검사), 심전도 검사를 실시하였으며, 임상시험 전 기간 동안 이상반응 발생을 모니터링하였다.

결 과

1. 대상자 선정 및 진행 경과

총 40명의 자원자에 대해 예비검사를 실시하였고 선정/제외기준에 적합한 24명의 자원자를 대상자로 선정하였다. 시험 도중 4명이 동의 철회(1명 투여 이전)하여 총 20명의 대상자가 임상시험 계획서에 따라 시험을 종료하였다. 선정 및 무작위 배정 당시, 임상시험에 참여한 대상자의 인구학적 특성은 연령 23.8 ± 3.7세, 신장 175.1 ± 6.2 cm, 체중 68.2 ± 6.9 kg, BMI는 22.2 ± 2.0으로 두 군(대조약, 시험약 순서로 투여하는 군과 시험약, 대조약 순서로 투여하는 군) 사이의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 약동학적 평가

약동학 채혈을 모두 마친 20명의 대상자만 약동학 평가 대상에 포함되었다. 항정상태 도달 여부를 평가하기 위한 선형 회귀분석에서 24, 48, 72시간에 관측된 농도를 직선으로 연결하였을 때의 기울기는 대조약 투여군의 경우 -0.0503(P=0.3690), 시험약 투여군의 경우 -0.0680(P=0.4537)으로 0과 다르지 않았으며, 이를 통해 대조약 투여군, 시험약 투여군 모두 항정상태에 도달하였다고 판단하였다. 항정상

Table 1. Demographic data of subjects (Mean ± SD)

Characteristics	Group 1* (N=12)	Group 2* (N=12)	Total (N=24)	P-value†
Age (years)	23.9 ± 4.0	23.6 ± 3.5	23.8 ± 3.7	0.7955
Height (cm)	75.3 ± 7.5	175.0 ± 4.8	175.1 ± 6.2	0.2599
Weight (kg)	67.0 ± 6.7	69.4 ± 7.3	68.2 ± 6.9	0.3507
BMI (kg/m^2)	21.8 ± 2.0	22.6 ± 1.9	22.2 ± 2.0	0.3502

*Subjects in Group 1 were given reference and test drugs, sequentially and subjects in Group 2 were given test and reference drugs, sequentially. †Wilcoxon rank sum test.

Table 2. Pharmacokinetic parameters

PK parameter*	Reference drug† (N = 20)			Test drug‡ (N = 20)		
	Mean	SD	CV (%)	Mean	SD	CV (%)
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	313.28 ± 106.26		33.92	285.31 ± 79.34		27.81
$C_{ss,min}$ (ng/mL)	10.79 ± 8.19		75.93	14.67 ± 10.04		68.44
$C_{ss,av}$ (ng/mL)	121.09 ± 35.81		29.57	86.60 ± 27.16		31.36
$AUC_{ss,24hr}$ (hr×ng/mL)	2345.36 ± 875.57		37.33	2553.81 ± 944.98		37.00
$AUC_{ss,inf}$ (hr×ng/mL)	2389.72 ± 913.46		38.22	2633.22 ± 1014.26		38.52
$T_{max,ss}$ (hr)	0.5 (0.25 - 0.75)		-	0.5 (0.5 - 4)		-
$t_{1/2}$ (hr)	2.73 ± 0.46		16.99	2.68 ± 0.55		20.31
Fluctuation (%)	282.08 ± 57.05		20.22	309.70 ± 72.87		23.53
Accumulation index	1.28 ± 0.09		7.23	1.05 ± 0.03		3.19

*$C_{ss,max}$: maximum observed concentration at steady-state. $C_{ss,min}$: minimum observed concentration at steady-state. $C_{ss,av}$: average concentration at steady-state. $AUC_{ss,24hr}$: area under the concentration-time curve from 0 h to 24 h at steady-state. $AUC_{ss,inf}$: area under the concentration-time curve from 0 h to infinite at steady-state. $T_{max,ss}$: time of maximum observed concentration. $T_{max,ss}$ is presented as median and range and calculated from time after dose. Fluctuation: peak trough fluctuation within one dosing interval at steady state. †Levodropropizine syrup 60 mg ‡ Levodropropizine CR 90 mg.

태에서 최고 혈중농도($C_{ss,max}$)는 대조약과 시험약 각각에 대해 313.28 ± 106.26 ng/mL, 285.31 ± 79.34 ng/mL였으며, 혈중농도-시간곡선하면적($AUC_{ss,24hr}$)은 2345.36 ± 875.57 hr × ng/mL(대조약), 2553.81 ± 944.98 hr × ng/mL(시험약)였다. 약동학적 평가 결과, $C_{ss,max}$의 경우 대조약에 대한 각 시험약의 점추정치 비율 및 그 90 % 신뢰구간은 0.9091(0.8310 - 0.9945)로 동등성 범위를 만족하였으며 $AUC_{ss,24hr}$의 경우도 1.0713(1.0241 - 1.1207)로 역시 동등성 범위를 만족하였다. $T_{max,ss}$는 대조약 투약시 0.5 hr (0.25 - 0.75 hr), 시험약 투약 시 0.5 hr (0.5 - 4 hr)로 중앙값은 같지만 전반적으로 연장되는 양상을 보였다.

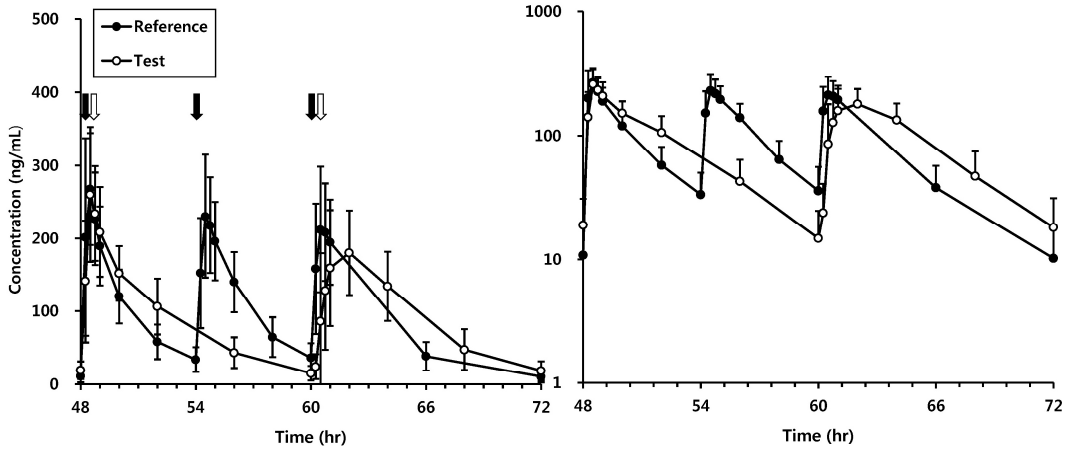

Figure 1. Mean plasma concentrations of levodropropizine. Left and right panel are normal and semi-logarithmic plot of concentration-time curves, respectively. Black and white arrows mean dosing events of reference and test drug, respectively (Reference drug: Levodropropizine syrup 60 mg, Test drug: Levodropropizine CR 90 mg).

Levodropropizine 혈장농도의 시간에 따른 변화 양상을 Figure 1에 나타내었으며, 약동학적 파라미터를 Table 2에 요약하여 나타내었다.

로그 변환한 $C_{ss,max}$와 $AUC_{ss,24hr}$에 대한 군효과, 제형효과, 시기효과 및 군내 대상자간 변동을 평가하기 위해 분산분석을 시행한 결과, $AUC_{ss,24hr}$에 대해 시기효과와 제형효과가 통계적으로 유의함을 보였다(P=0.0018, 0.0163). 분산분석의 결과를 Table 3에 요약하여 나타내었다.

3. 안전성 평가

안전성 평가는 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여 받은 23명의 대상자를 대상으로 실시하였다. 총 23명 중 2명의 대상자에서 2건의 이상반응이 나타났다. 이상반응은 백혈구 수치 감소, 간효소 수치의 증가였으며 특별한 치료나 중재없이 회복되었다. 두 이상반응 모두 대조약 투여 후 발생하였지만 임상시험용의약품과 인과관계가 없는 이상반응이라고 판단하였다. 시험약을 투여 받은 대상자에서 나타난 이상반응은 없었으며, 기타 활력징후, 신체검사, 문진 등을 통해서 확인된 이상반응은 없었다.

고 찰

본 연구에서는 시험약과 대조약을 각각 3일 간 1일 2회 및 3회 반복 경구 투여하여 각 제제에서 levodropropizine의 약동학적 특성을 비교 평가하는 것을 주목적으로 하였으며, levodropropizine CR 정의 반복 투여 시 안전성 및 내약성에 대한 평가도 병행하였다.

안전성 및 내약성 평가를 위한 신체검진, 이상반응 확인 및 실험실적 검사 결과 등을 종합해 볼 때, 이상반응 발현 빈도 등에서 대조약과 시험약 사이에 임상적으로 유의한 차이가 없고, 임상시험 의약품과의 인과관계가 있는 이상반응은 없었으며, 중대한 이상반응 또한 나타나지 않은 점 등을 볼 때, levodropropizine 반복 투여시의 안전성 및 내약성은 제형에 따라 유의한 차이없이 양호하다고 판단하였다.

약동학적 평가 결과 $C_{ss,max}$와 $AUC_{ss,24hr}$ 모두 대조약에 대한 시험약의 90 % 신뢰구간이 동등성 범위를 만족하였다. Levodropropizine을 1일 3회 투여 하는 번거로움을 줄이기 위해 방출 조절 정제를 개발하였고, 이를 1일 2회 투여 시 기존의 1일 3회

Table 3. Analysis of Variance (ANOVA) of pharmacokinetic parameters for levodropropizine

$Ln(C_{ss,max})$					
Source	DF*	SS†	MS‡	F-stat	P-value
Sequence	1	0.0041	0.0041	0.0275	0.8702
Sequence*ID	18	2.6695	0.1483	5.7661	0.0003
Formulation	1	0.0872	0.0872	3.3921	0.0820
Period	1	0.0386	0.0386	1.4993	0.2366
Error	18	0.4630	0.0257		
$Ln(AUC_{ss,24hr})$					
Source	DF	SS	MS	F-stat	P-value
Sequence	1	0.0147	0.0147	0.0561	0.8154
Sequence*ID	18	4.7193	0.2622	40.3988	<0.0001
Formulation	1	0.0455	0.0455	7.0156	0.0163
Period	1	0.0868	0.0868	13.3714	0.0018
Error	18	0.1168	0.0065		

*Degree of Freedom. †Sum of Squares. ‡Mean Square.

투여와 약동학 및 안전성, 내약성 측면에서 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 다만, 방출 조절 정제의 투여로 T_{max}의 연장이 발생하였고, 투약 횟수가 1회 줄면서 C_{max}의 발생이 1회 감소하였다. Levodropropizine 60 mg과 90 mg 투약 시 기침 억제 효과가 6시간까지 지속되었다는 기존의 문헌[6]을 통해 볼 때 T_{max}의 연장이나 C_{max}의 발생 감소로 인한 약효의 변화는 없을 것으로 추정된다.

본 연구를 통해서 levodropropizine CR 정의 안전성, 내약성을 확인할 수 있었고 시럽 제제와의 약동학적 특성을 비교 평가할 수 있었다. Levodropropizine CR 정은 시럽 제제와 달리 소아 및 노인에서는 복용이 어려운 단점이 있고 소아에 대한 적응증을 허가 받을 수 없는 한계점이 있지만, 본 연구의 결과를 통해 기존의 1일 3회 용법을 대체할 수 있는 1일 2회 용법의 근거를 제시하였다고 볼 수 있다.

참고문헌

1. Daffonchio L, Clavenna G, Fedele G, Omini C. Levodropropizine. *Drugs Today*, 1995;31(31): 299-305.
2. Folkerts G, van der Linde HJ, Omini C, Nijkamp FP. Virus-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in the guinea-pig is inhibited by levodropropizine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,* 1993;348(2):213-219.
3. Schildmann EK, Rémi C, Bausewein C. Levodropropizine in the Management of Cough Associated with Cancer or Nonmalignant Chronic Disease-A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother,* 2011;25(3):209-218.
4. Tang Y, Zhao L, Wang Y, Fawcett JP, Gu J. Rapid and sensitive liquid chromatography - tandem mass spectrometry method for the quantitation of levodropropizine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005;819(1): 185-189.
5. Yan L, Li T, Zhang R, Xu X, Zheng P. HPLC determination and steady-state bioavailability study of levodropropizine sustained-release tablets in dogs. *Arch Pharm Res,* 2006;29(6):514-519.
6. Fumagalli G, Cordaro CI, Vanasia M, Balzarotti C, Camusso L, Caiazzo G, Maghini L, Mazzocchi M, Zennaro M. A comparative study of the antitussive activity of levodropropizine and dropropizine in the citric acid-induced cough model in normal subjects. *Drugs Exp Clin Res*, 1992;18(7):303-309.