

## YH-439의 안전성, 내약성 및 약물동태 평가를 위한 제 1상 임상시험

김인진 · 임동석 · 김형기 · 유은정<sup>1</sup> · 정인숙<sup>1</sup> · 신상구

서울의대 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실, <sup>1</sup>서울대학교병원 임상시험센터

YH439는 국내에서 개발중인 새로운 말로틸레이트계 간장 보호제로서 기존의 약물에 비해 실험동물에서 간장 장애 개선 효능이 1 내지 3배이고 적혈구계 독성이 없는 장점을 보였다. 본 제 1상 임상시험은 정상 성인 남성을 대상으로 YH439의 안전성, 내약성 및 약물동태의 특성을 파악하고자 활력증후, 심전도, 혈액학, 생화학적 특성에 미치는 효과, 주관적, 객관적 부작용 및 YH439 및 주요대사물의 약물동태 특성을 검토하였으며 일회 중량투여시험과 반복투여 시험으로 시행하였다.

일회 중량 투여 시험에는 최초 투약용량(25mg)은 3명의 피험자를 배정하였고 이후 50, 100, 200, 400mg 용량군에는 각 6명의 피험자를 배정하여(4명 시험약물, 2명 위약) 이중맹검으로 시행하였다. 반복투여 시험에서는 50mg, 100mg을 각 8명의 피험자(6명 : 시험약물, 2명 위약)에게 14일간 반복투여하여 피험자 총수는 43명에서 검토하였다. 피험자들의 평균 나이는 24.5세(표준편차; 2.0, 범위; 22-23세, median; 24세), 평균 체중은 66.0kg(표준편차; 6.8, 범위; 53-84 kg, median; 66kg)였고 평균 신장은 172.9cm(표준편차; 4.9, 범위; 163-188cm, median; 172cm)였다.

자타각 증상, 활력 증후와 이학적 검사상 유의한 이상을 보인 경우는 없었으며 심전도 검사결과 및 4시간 심전도 모니터 결과 YH439 투여에 의한 변화는 관찰되지 않았고 신경학적 검사에서도 약물투여에 의한 의미 있고 일관성 있는 변화의 양상은 보이지 않았다. YH439 100mg 반복투여군을 비롯한 위약 투여례를 포함한 모든 례에서 일과성의 검사 이상을 보인 경우들이 있었으나 그 이상 정도가 임상적으로 의미있는 정도가 아니었고 투약에 따라 일관된 양상의 변화를 보이지 않는 비특이적 반응으로 판단되었다. 간기능에 대한 안전성과 함께 합성기능을 검토하기 위한 cholinesterase 활성과 total bilirubin 측정치는 일관성 있는 변화 양상을 보이지 않았다.

YH439 경구 투여후 혈장에서는 M4, M5, M7, M8 대사물만이 측정되었고 YH439는 검출되지 않았다. 이들 대사물들의 농도곡선하 면적(AUC)과 최고 혈장농도(Cmax)는 용량에 비례하여 증가하는 양상을 보였으며 반감기는 용량에 따른 변화를 보이지 않았다. 반복투여시 50mg, 100mg 투여군에서 첫용량 투여후 각 대사물의 AUC와 항정상태에서 24시간 AUC 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. AUC는 200mg 일회투여군에서 M4가  $14.70 \pm 5.37 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 로 가장 컸고 M5( $5.09 \pm 2.14$ ), M8( $1.99 \pm 0.87$ ), M7( $1.67 \pm 0.75$ )의 순으로 큰 값을 보였으며 타 용량군에서도 같은 양상을 보였다. 최고혈장농도는 M5가  $311.2 \pm 35.1 \text{ng}/\text{ml}$ 로 가장 컸고 M7( $176.0 \pm 43.6$ ), M4( $154.1 \pm 6.09$ ), M8( $51.2 \pm 8.9$ ), M5( $13.7 \pm 9.7$ ), M7( $10.8 \pm 14.7$ ) 순이었다.

노 중으로는 M5, M7 대사물이 주로 배설되었으며 glucuronide 축합물로 M4와 일부피험자에서 M8이 배설되었다. 200mg 투여군에서 4일까지의 누적 배설량은 M5가  $0.91 \pm 0.29$  mg, M7이  $2.28 \pm 0.89$ mg, glucuronide 형태를 포함한 M5가  $1.7 \pm 0.51$ mg이었고 M4 glucuronide가  $1.70 \pm 0.51$ mg이었다. 따라서 몰수로 환산할 경우 YH439 605.2mmol 투여량중 20.9mmol인 3.6%만이 대사물로 소변으로 배설되었다. 이상의 약동학 특성으로 YH439 투여시 생성되는 대사물인 M4, M5, M7, M8은 선형적인 특성을 가졌음을 알 수 있었다.

이상의 일회 투여 및 반복투여 시험 결과 50 내지 100mg 용량에서 간손상이나 기능이 저하된 환자를 대상으로한 제 2 상 임상시험으로 진행이 요구된다. 본 제 1상 시험의 안전성 및 약동학결과와 함께 YH439와 대사물들의 주 배설경로가 신장이 아닌 점을 고려하면 적용대상인 간질환 환자에서 제 2상시험을 진행할 때 50mg 반복투여 용량을 초과하지 않는 용량에서 증량해 나가는 것이 바람직할 것으로 사료되었다.