

오메프라졸 장용성제제에 대한 생물학적 동등성 평가

김종국^{1#} · 정은주¹ · 이은진¹ · 신희종¹ · 이원근²

¹서울대학교 약학대학, ²성애병원 가정의학과

(1993년 3월 6일 접수)

Bioequivalence of Enteric-coated Omeprazole Products

Chong-Kook Kim^{1#}, Eun Ju Jeong¹, Eun-Jin Lee¹, Hee Jong Shin¹ and Won Keun Lee²

¹College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

²Department of Family Medicine, Sung Ae General Hospital, Seoul 150-050, Korea

(Received March 6, 1993)

The bioequivalence of two omeprazole enteric-coated products was evaluated in 16 normal male volunteers (age 26-32 yr, body weight 57-75 kg) following single oral administration. Test product was enteric-coated KD-182 tablet (Chong Kun Dang Corp., Korea) and reference product was Rosec[®] capsule containing enteric-coated pellets of omeprazole (Yuhan Corp., Korea). Both products contain 20 mg of omeprazole. One tablet or capsule of the test or the reference product was administered to the volunteers, respectively, by randomized two period cross-over study (2×2 Latin square method). Average drug concentrations at each sampling time and pharmacokinetic parameters calculated were not significantly different between two products ($p>0.05$); the area under the concentration-time curve to last sampling time (8 hr) ($AUC_{0-8\text{hr}}$) (1946.5 ± 675.3 vs 2018.3 ± 761.6 ng·hr/ml), AUC from time zero to infinite ($AUC_{0-\infty}$) (2288.6 ± 1212.8 vs 2264.9 ± 1001.3 ng·hr/ml), maximum plasma concentration (C_{max}) (772.5 ± 283.3 vs 925.8 ± 187.7 ng/ml), time to maximum plasma concentration (T_{max}) (2.38 ± 1.06 vs 2.34 ± 1.09 hr), apparent elimination rate constant (k_e) (0.5339 ± 0.2687 vs 0.5769 ± 0.2184 hr⁻¹), apparent absorption rate constant (k_a) (1.1536 ± 0.5278 vs 0.9739 ± 0.9507 hr⁻¹) and mean residence time (MRT) (3.13 ± 0.73 vs 3.41 ± 1.04 hr). The differences of mean $AUC_{0-8\text{hr}}$, C_{max} , T_{max} and MRT between the two products (3.69, 19.83, 1.32 and 8.99%, respectively) were less than 20%. The power ($1-\beta$) and treatment difference (Δ) for $AUC_{0-8\text{hr}}$, C_{max} and MRT were more than 0.8 and less than 0.2, respectively. Although the power for T_{max} was under 0.8, T_{max} of the two products was not significantly different each other ($p>0.05$). These results suggest that the bioavailability of KD-182 tablet is not significantly different from that of Rosec[®] capsule. Therefore, two products are bioequivalent based on the current results.

Keywords—Bioequivalence, Bioavailability, Omeprazole, Oral absorption, Pharmacokinetics, Enteric-coated product.

오메프라졸(5-methyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole)은 benzimidazole 유도체(Fig. 1)로서 parietal cell의 proton pump를 비가역적으로 차단하여 위산 분비를 억제하는 기전을 갖는 위궤양 치료제이다. 기존의 위궤양 치료제로는 cimetidine, ranitidine,

famotidine 등의 H₂-receptor antagonist들이 널리 사용되어 왔으나, 오메프라졸은 이들 H₂-receptor antagonist들과는 달리, 산분비 과정의 최종단계인 proton pump(hydrogen/potassium adenosine triphosphate [(H⁺/K⁺)-ATPase]를 억제하여 항궤양 작용을 나타낸다.^{1,2)} 오메프라졸은 양성 전해질(pKa

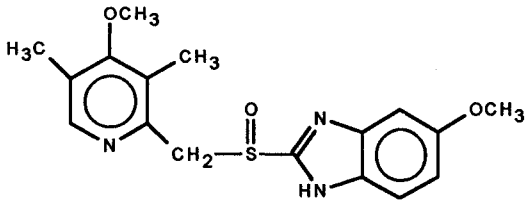


Figure 1—Structure of omeprazole.

=3.97, 8.8)이며, 물에 난용성이고 알칼리용액에는 잘 녹는다.³⁾ 그러나 산에는 매우 불안정하여 경구용 제제에서는 위산에 안정하도록 장용성제제로 제품화하고 있다.⁴⁾ 국내에서는 Astra사(Sweden)에서 개발한 장용피 과립을 원료로 하여 유한양행에서 로섹[®]이라는 상품명으로 캡셀제가 발매되고 있다. 본 연구에서는 (주)종근당에서 오메프라졸의 새로운 처방으로 제제화한 제품(KD-182)의 생체이용율을 기존의 시판제품의 생체이용율과 비교하기 위하여, KD-182와 로섹[®]캡셀을 건강한 성인 남성에게 경구 투여한 후 혈장농도의 변화 추이를 비교하였으며, 이를 토대로 생물학적 동등성을 검증하였다. 여기서 KD-182는 오메프라졸 함유 나정을 장용성 코팅한 장용피정이며, 로섹[®]캡셀은 오메프라졸 과립을 장용성 코팅하여 캡셀에 충전한 제제이다.

시험 방법

시약 및 기기

Heparin은 중의제약, 탄산수소나트륨과 탄산나트륨은 동양화학, 메탄올, 인산이수소나트륨, 인산일수소나트륨, 염화메틸렌 및 아세트니트릴은 E. Merck사(Darmstadt, Germany)의 제품을 구입하여 사용하였다. 5-methyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphoxide]-1H-benzimidazole은 (주)종근당에서 제공받았으며, 기타 시약은 1급 시약을 사용하였다.

기구로는 HPLC system(Waters 510 pump, Waters 486 UV detector, Waters 746 data module, Waters, Milford, MA, USA), 검체 농축기(Eyela, Tokyo Rikakikai Co., Japan) 등을 사용하였다. 칼럼은 LiChrosorb[®] RP 18(10 μm) (E. Merck, Darmstadt, Germany)을 사용하였다.

시험약제

시험약으로는 (주)종근당에서 제공한 KD-182(오메프라졸로서 20 mg을 함유하는 장용피정)를, 대조약으로는 유한양행에서 시판하고 있는 로섹[®]캡셀(omeprazole로서 20 mg을 함유하는 장용성 코팅 과립 충전 캡셀제)을 구입하여 사용하였다.

피험자의 선정

모집 공고를 통해 과거에 소화기계, 간장, 신장 및 혈액 질환의 병력이 없고, 현재 타 약물을 복용 중에 있지 않은 건강한 남성 피험자를 모집하였다. 본 시험에 관한 설명회를 개최하여 시험의 의의와 수반될 수 있는 모든 문제점들에 대하여 설명하고, 이들 중 전문 의사의 종합 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 16명을 선정하였으며, 지원자들로부터 서면 동의를 받았다. 시험에 앞서 서울대학교 약학대학 부설 종합약학연구소에 구성된 생물학적 동등성 심사위원회에서 시험계획서를 심의하여 승인을 받은 후 시험을 시행하였다. 본 시험에 지원한 피험자의 연령은 26-32세(평균 26.8세)이었으며, 신장은 165-180 cm(평균 172 cm), 체중은 57-75 kg(평균 67.1 kg)이었다. 각 피험자의 신체 사항 및 건강진단검사 결과를 Table I에 요약하였다.

투약 및 채혈

16명의 피험자를 대상으로 라틴 방격법을 이용하여 2기×2제의 교차시험을 시행하였으며, 휴약기간은 오메프라졸의 반감기를 고려하여⁵⁾ 2주일로 하였다. 시험 전날 동일한 저녁 식사와 간식을 취하고, 투약 전 11시간 이후로는 물 이외의 어떠한 종류의 음식도 금하였다. 시험 당일에는 공복시에 각각 KD-182 또는 로섹[®]캡셀을 1인당 1정(또는 캡셀)씩 약 200 ml의 물로 1회 경구 투여하고, 약물 투여 직전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6 및 8시간에 heparin처리한 주사기로 좌 또는 우측 팔로부터 약 5 ml의 정맥혈을 채취하였다. 약물투여 후 4시간까지는 일체의 음식과 음료를 금하고, 약물투여 4시간째에 피험자 전원이 동일한 식사를 하도록 하였다.

경시적으로 채취한 혈액은 4°C에서 적어도 5분간 냉각시킨 뒤, 2000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈장을 취하였다. 혈장은 1.0 M sodium carbonate buffer를 20 μl 함유한 바이알에 2 ml을 취하여 옮기고, dry ice로 즉시 냉동시킨 다음, 분석할 때까지

Table I—Information and the Results of Physical Examinations of the Volunteers

Subject No.	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	HT* (%)	RBC* (g/dl)	GOT* (IU/l)	GPT* (IU/l)	Glucose (mg/dl)	CHOL* (mg/dl)	TP* (g%)	ALB* (g%)	Chest X-ray
NR**,**			67.1±5.54	41-53	13-18	8-40	5-35	70-105	130-230	6.8-8.0	3.3-5.2	
1	27	165	62	44	14.5	33	30	94	146	7.3	4.9	normal
2	27	172	60	47	16.2	24	23	93	129	7.4	4.7	normal
3	26	170	70	47	16.3	16	25	90	173	7.3	4.5	normal
4	32	175	68	48	16.4	21	26	83	163	7.0	4.7	normal
5	31	175	65	47	15.9	22	21	60	168	7.9	5.2	normal
6	31	170	72	43	14.7	24	25	91	184	8.0	5.2	normal
7	31	172	74	43	14.6	19	12	88	197	7.3	4.1	normal
8	29	176	75	41	14.4	27	31	107	206	7.6	5.0	normal
9	26	175	64	45	15.9	24	21	98	125	7.5	3.5	normal
10	29	172	70	45	15.4	15	28	92	170	7.7	4.7	normal
11	31	174	67	47	16.7	27	25	81	121	8.0	5.0	normal
12	26	175	68	50	17.2	20	10	91	156	7.6	5.0	normal
13	27	168	57	42	14.3	18	9	90	163	7.5	4.8	normal
14	27	180	75	48	15.3	25	19	80	118	8.1	3.7	normal
15	29	165	58	40	14.4	16	11	68	111	7.5	4.3	normal
16	29	168	68	47	15.9	25	30	88	137	7.5	5.0	normal

*Abbreviations: RBC (red blood cell), GOT (glutamic oxalacetic transaminase), GPT (glutamic pyruvic transaminase), CHOL (cholesterol), TP (total protein), ALB (albumin), NR (normal range)

**Represents the normal range of each blood chemistry examination

-20°C 에 냉동 보관하였다.

혈장중 약물농도 측정

혈장중 오메프라졸의 정량은 Mihaly 등⁵⁾과 Lagerstrom과 Persson⁶⁾의 방법을 약간 수정하여 다음과 같은 전처리 과정을 거쳐 고속액체크로마토그래피법 (HPLC)으로 분석하였다.

내부표준물질로서 5-methyl-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulphoxide]-1H-benzimidazole 5 mg을 20 ml의 메탄올에 녹인 후, 200 ml이 되도록 carbonate buffer(pH 9.3, I=0.1)로 희석하여 내부 표준액을 만든 다음, 바이알에 분주하여 분석할 때까지 -20°C 에 보관하였다. 따로 오메프라졸 표준품 일정량을 메탄올 20 ml에 용해시킨 후, 즉시 carbonate buffer(pH=9.3, I=0.1)로 100 ml가 되도록 희석하여 표준액을 조제하였다. 이 표준액을 바이알에 분주하여 분석할 때까지 -20°C 에 보관하였다가 혈중농도 측정시 공혈장 1 ml에 일정량 씩을 가하여 검량선 작성에 사용하였다.

냉동된 혈장을 실온에서 해동한 후, 1 ml을 원심

분리용 시험관에 넣고 1 M sodium dihydrogen phosphate 100 µl 및 내부표준액 100 µl를 가한 후 혼합하였다. 여기에 methylene chloride 8 ml을 가하고 15분간 진탕한 후 2000 rpm에서 15분간 원심 분리하였다. 상층을 흡입 제거하고 유기층을 취하여 conical tube에 넣은 후, 검체 농축기에서 질소가스를 불어 넣어 유기용매를 증발시켰다. 잔사에 전계용매 (acetonitrile : phosphate buffer, pH=7.6, I=0.05 ; 33 : 67) 50 µl를 가하여 용해한 후 HPLC로 분석하여 내부표준물질에 대한 시료물질의 피크면적비를 구하였다. 분석조건은 다음과 같다.

고정상칼럼 : LiChrosorb® RP 18(10 µm), 이동상 : acetonitrile 33%, phosphate buffer(pH 7.6, I=0.05) 67%, 검출 : UV(302 nm), 주입량 : 20 µl, 유속 : 1.0 ml/min

함량 시험

오메프라졸 표준품 20 mg을 정확히 달아 에탄올 20 ml을 넣은 100 ml 용량 플라스크에 넣고 녹인 다음, 이 액 5 ml을 50 ml 용량 플라스크에 넣고

결 과

에탄올 10 ml을 넣은 다음, 0.01 M 붕산나트륨용액으로 표선을 맞추어 표준액으로 하였다.

시험약 및 대조약 1개씩을 각각 100 ml 용량 플라스크에 넣고 0.01 M 붕산나트륨용액 약 60 ml을 넣고, 초음파로 5분간 진동시켜 녹인 다음, 에탄올 20 ml을 넣고 0.01 M 붕산나트륨용액을 넣어 표선을 맞춘 다음 혼합하고 여과하였다. 여액 5 ml을 50 ml 용량 플라스크에 넣고 에탄올 10 ml을 넣은 다음 0.01 M 붕산나트륨용액으로 표선을 맞추어 검액으로 하였다. 이 검액을 HPLC로 정량하였는데, 이때 HPLC의 분석조건은 혈장농도 분석시의 방법과 동일하게 하였으나, 검출기의 UV파장은 280 nm에서 측정하였다.

1정(캡셀)중 오메프라졸의 함량은 다음 식 (1)에 따라 계산하였다.

$$\text{오메프라졸(mg)} = 20 \times \frac{\text{검액의 피크 면적}}{\text{표준액의 피크 면적}} \times \text{표준품의 순도} \quad (1)$$

약물속도론적 분석

최고 혈장농도(C_{max}) 및 최고 혈장농도 도달시간(T_{max})은 혈장약물농도-시간 곡선으로부터 직접 읽었다. 8시간까지의 혈중약물농도-시간곡선하면적(AUC_{0-8hr})은 사다리꼴 공식⁷⁾에 의해 구하였으며, 무한대까지의 $AUC_{0-\infty}$ 는 식 (2)에 따라 AUC_{0-8hr} , 8시간째의 혈장 오메프라졸 농도(C_8) 및 겉보기 소실속도정수(k_e)로부터 구하였다.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-8hr} + C_8/k_e \quad (2)$$

여기서 k_e 값은 terminal phase의 직선부분을 직선회귀한 기울기로부터 구하였다. 겉보기 흡수속도정수(k_a)와 평균체류시간(MRT)은 상법⁸⁾에 따라 구하였다.

통계 해석

모든 측정치와 계산치는 산술 평균±표준편차(S.D.)로 표시하였으며, 각군 간의 차이에 관한 검정은 paired Student's t-test를 행하여 $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있다고 판정하였다. 두 제제의 생물학적 동등성은 국립보건안전연구원 고시 제 2호⁹⁾에 따라 통계적 검정을 행하였다. 즉 우선 분산 분석을 행한 다음 검출력($1-\beta$)과 최소검출차(Δ) 등에 의해 판정하였다.

오메프라졸의 크로마토그램

Fig. 2에 혈장중 오메프라졸의 HPLC 크로마토그램을 나타내었다. HPLC 분석시 오메프라졸의 유지시간은 약 8 min, 내부표준물질은 12 min로서 각 물질의 분리 상태가 양호하였다. 약 5 min에 나타난 피크는 오메프라졸의 대사 산물인 omeprazole sulphone인 것으로 보고되어 있다.⁵⁾ 혈장중 오메프라졸의 정량 한도는 5 ng/ml이었으며, 검량선은 Fig. 3에서 보는 바와 같이 linear regression analysis를 하였을 때 5-1000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다($r = 0.9965$).

함량

함량 분석 결과 오메프라졸의 함량이 시험약은 $93.68 \pm 4.97\%$, 대조약은 $94.04 \pm 4.74\%$ 로서($n=5$) 두 제제간에 유의성 있는 차이가 없었으므로($p > 0.05$) 혈장농도 분석시 별도의 함량보정을 행하지 않았다.

혈장중 약물농도

각 제제의 시간별 평균 혈장약물농도는 Table

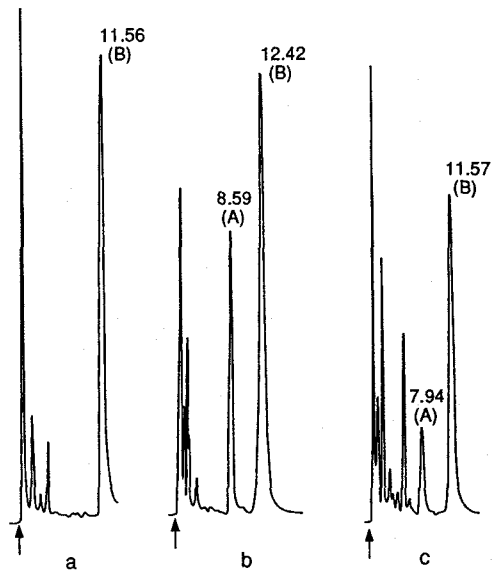


Figure 2—The chromatogram of omeprazole in human plasma.

Key: (A) omeprazole, (B) internal standard, (a) blank plasma spiked with internal standard, (b) plasma spiked with omeprazole and internal standard, (c) plasma obtained from a volunteer spiked with internal standard.

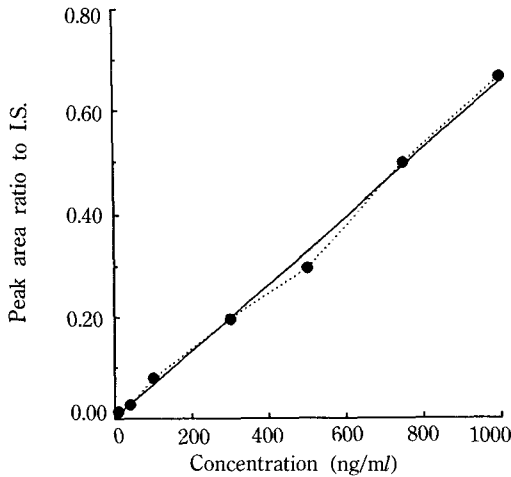


Figure 3—Calibration curve of omeprazole in human plasma by the peak area ratio mode.
Linear regression: $y = 0.000653x + 0.001585$, $r = 0.9965$;
I.S., internal standard

Table II—Plasma Concentration of Omeprazole (ng/ml) After Oral Administration of Two Omeprazole Products (Omeprazole 20 mg/human) at Each Sampling Time

Time (hr)	Plasma concentration (ng/ml)	
	Reference drug	Testing drug
0.5	66.6 ± 156.6	16.0 ± 23.4
1.0	255.1 ± 280.1	136.8 ± 297.8
1.5	353.2 ± 259.4	434.6 ± 476.3
2.0	565.7 ± 357.0	456.8 ± 377.6
2.5	523.5 ± 226.8	538.0 ± 382.5
3.0	438.4 ± 194.5	440.3 ± 337.4
3.5	376.6 ± 197.3	357.1 ± 233.1
4.0	353.5 ± 272.6	403.8 ± 263.5
4.5	248.9 ± 174.8	342.0 ± 293.1
5.0	158.4 ± 139.8	225.4 ± 193.7
6.0	110.2 ± 113.9	138.7 ± 151.2
8.0	71.6 ± 84.6	78.5 ± 90.8

Note: The concentration of two products at each sampling time was not significantly different ($p > 0.05$).

II에, 평균 혈중약물농도-시간 곡선은 Fig. 4에 나타내었다. 오메프라졸의 흡수 양상은 피험자에 따라 개체차가 매우 컸으나, 모든 채혈 시점에서 두 제제간에 평균 혈중약물농도에는 유의성 있는 차이가 없었다($p > 0.05$). 이 혈중농도로부터 계산한 약물속도론적 파라메타들(AUC_{0-8hr} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} , k_e , k_a

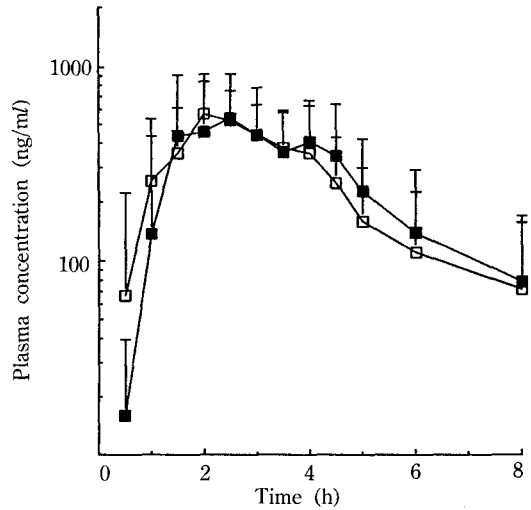


Figure 4—Omeprazole concentration in human plasma-time curves of volunteers after oral administration of two omeprazole products. Each point represents mean concentration (\pm S.D.) of 16 normal volunteers.
Key: Reference drug (\square), Testing drug (\blacksquare).

및 MRT) 역시 두 제제간에 유의성 있는 차이가 없었다(Table III).

생물학적 동등성 평가

국립보건안전연구원 고시⁹⁾에 의한 생물학적 동등성 평가로는 다음의 4개 항목을 규정하고 있다.

1. 비교 항목은 원칙적으로 생체이용률 시험에 의하여 산출한 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈중농도(C_{max}) 및 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})으로 한다.

2. 대조약과 시험약의 비교 항목 평균치의 차는 대조약의 20% 이내이어야 한다.

3. 분산 분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05-0.1로 하고, 그 때의 정도는 $1 - \beta$ (검출력) ≥ 0.8 및 Δ (최소검출차) ≤ 0.2 로 함이 바람직하고, 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다.

4. 또한 두 제제의 생체이용률 차의 신뢰 한계를 구하여 제 3호의 결과와 합쳐 평가한다.

상기의 항목을 검토하기 위하여 두 제제의 pharmacokinetic parameter들을 분산 분석하여 Table IV에 나타낸 바와 같은 결과를 얻었으며, 이를 바탕으로 $\alpha = 0.05$ 에서 분산을 검정한 바, 모든 비교

Table III—Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters of Two Omeprazole Products

	AUC _{0-8 hr} (ng·hr/ml)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	k _e (hr ⁻¹)	k _a (hr ⁻¹)	MRT (hr)
Reference Drug	1946.5±675.3	2288.6±212.8	772.5±283.3	2.38±1.06	0.5399±0.2687	1.1536±0.5278	3.13±0.73
Testing Drug	2018.3±761.6	2264.9±1001.3	925.8±187.7	2.34±1.09	0.5769±0.2184	0.9739±0.9507	3.41±1.04
t-value	0.282	0.6	1.803	0.082	0.428	0.662	1.683

Note: All pharmacokinetic parameters were not significantly different ($p>0.05$).

Table IV—ANOVA Table of the Pharmacokinetic Parameters Obtained from Two Omeprazole Products (2×2 Latin Square Method)

Variation Sources	df	AUC		C _{max}		T _{max}		MRT	
		MS	(F)	MS	(F)	MS	(F)	MS	(F)
Between Subjects	15	895711.4	(7.4602)	93713.9	(5.1989)	1.7328	(2.9461)	1.3665	(5.4027)
Between Groups	1	114690.0	(1.3067)*	2232.0	(0.0223)*	0.0078	(0.0042)*	0.0828	(0.0568)*
Subject/Group	14	877765.1	(7.3108)	100248.3	(5.5614)	1.8360	(3.1556)	1.4582	(5.7652)
Intra Subject Variation									
Period	1	423320.0	(3.5258)*	74368.0	(4.1257)*	0.3828	(0.6509)*	0.0349	(0.1378)*
Drug	1	41216.0	(0.3433)*	187816.0	(10.4194)	0.0078	(0.0133)*	0.6328	(2.5021)*
Residual	14	120064.6		18025.6		0.5882		0.2529	

Note: F_{group} (1, 14)=4.3, F_{subject/group} (14, 14)=2.35, F_{period} (1, 14)=4.3 and F_{Drug} (1, 14)=4.3 at $\alpha=0.05$ * $p>0.05$

항목의 F_{group} 값이 F분표의 값(F(1,14)=4.3)보다 작아서 교차시험이 성립하였다. 결과를 종합적으로 판정해 보면, 국립보건안전연구원 고시⁹⁾에 의한 비교 항목(AUC, C_{max}, T_{max})의 평균치의 차이는 각각 3.69, 19.83 및 1.32%로서 모두 20% 이내에 들어 생물학적 동등성 판정기준의 제 2항을 모두 만족시켰다. 또한 AUC와 C_{max}는 모두 검출력(1-β)≥0.8, 최소 검출차(Δ)≤0.2의 범위를 만족시켜(각각 18.96, 18.51%), 분산 분석을 행한 결과 생물학적으로 동등한 것으로 판정되었다. 다만 T_{max}는 Δ=34.40%, 비심도(λ)=1.75로서 최소 피험자 수를 군당 22명 이상으로 하여 실험을 실시하면 조건을 만족시킬 것으로 나타났다. 생체이용률 차이의 신뢰 한계(CL)는 AUC는 ±20% 범위 이내에 들었으나(-9.81%≤CL≤17.19%), C_{max}와 T_{max}는 ±20% 범위를 약간 벗어났다(각각 6.65%≤CL≤33.01%, -23.17%≤CL≤25.80%). MRT는 생물학적 동등성 판정기준의 제 2항 및 3항을 모두 만족시켰으며 제 4항의 신뢰한계는 ±20% 범위를 약간 벗어났다(평균치의 차이=8.99%, 1-β≥0.8, Δ=17.12%, λ=3.52, -3.20%≤CL≤21.18%).

고 찰

생체이용률이란 투여된 의약품의 유효성분 량에 대한 전신순환 중에 이행한 약물량의 비율(extent of absorption) 및 약물의 이행속도(rate of absorption)^{9,10)}라고 정의되며, 생물학적 동등성시험은 제제학적으로 동등한 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 생체내 시험⁹⁾을 말한다. 따라서 생물학적 동등성 여부는 대조약과 시험약의 비교 항목에 대하여 통계학적인 기법으로 평가하게 되어 있다. 그러나 두 제제가 생체이용률에 있어서 동등한지 아닌지는 단순히 통계적인 유의성 차이만 보고 판정할 문제가 아니라, 약물에 따라서 임상에 사용할 때 유효성과 안전성 면에서도 고찰하여 생체이용률의 차이가 어느 정도까지 허용될 수 있는가 하는 점을 우선적으로 고려하여 결정할 필요가 있다. 왜냐하면 생물학적 동등성이 치료적 동등성을 보장해 준다고 하더라도 생물학적 비동등성이 반드시 치료적 비동등성을 의미하는 것은 아니기 때문이다.¹⁰⁾ 임상적으로 중요한

생체이용률 차이의 실제적인 범위는 알려져 있지 않으며, 다만 20% 이하의 통계적으로 유의성 있는 생체이용률의 차이는 치료 결과에 중요한 차이를 나타내는 것 같지는 않다고 통상 생각하고 있다. 그러나 치료적으로 동등하지 않기 위해서 두 제제 사이에 어느 정도의 차이가 있어야 하는가는 약물에 따라 다르다.¹⁰⁾

현재 우리나라에서는 생물학적 동등성의 평가를 위한 비교 항목으로 “원칙적으로 생체이용률 시험에 의하여 산출한 혈중농도-시간곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max})으로 한다”라고 규정하고 있다.⁹⁾ 여기서 “원칙적”이란 용어에 대한 정확한 유권해석이 필요하다. 즉, AUC, C_{max} 및 T_{max} 가 전부 동등하여야 되는지 약물의 작용특성에 따라 특정 항목만 동등하여도 되는지 고찰할 필요가 있다. 일본 후생성에서는 원칙적으로 AUC와 C_{max} 만을 규정하고 있으며,¹¹⁾ 미국의 80/20 rule에서도 AUC, C_{max} 만을 비교 대상으로 하고 있다.¹²⁾ 佐久間昭¹³⁾는 일본의 생물학적 동등성시험방법에 대한 해설에 비교 항목을 AUC 및 C_{max} 로 하고, 단 흡수속도에 제형적 유의성이 있는 것은 T_{max} 를 추가하는 것이 필요하다고 주장하고 있다. 緒方廣泰¹¹⁾ 등도 평가에 사용하는 파라미터에 있어 약물에 따라 흡수속도와 양 모두를 고려해야 할 경우와, 이중 하나만 고려해도 무방할 경우가 있음을 지적하였다. 반복 투여해도 전혀 혈중농도가 축적되지 않고 또한 효과가 약물의 초농도에 의존하는 약물,¹¹⁾ 즉 흡수량보다는 흡수속도가 약효 발현과 상관이 있는 약물(prednisolone¹⁴⁾ 등)의 경우에는 속도만을 대상으로 해도 무방할 것이다. 반면, 반복 투여에 의해 혈중농도가 상당히 축적되며 반복 투여에 의해 얻어진 정상상태의 평균 혈중약물농도치가 치료 효과와 관련이 있는 약물,¹¹⁾ 치료농도범위가 매우 좁은 약물, 약물의 체내동태가 투여량에 의존하는 경우(phenytoin,¹⁵⁾ digoxin,¹⁶⁾ oxytetracycline,¹⁷⁾ nitrofurantoin¹⁸⁾ 등)에는 생체이용률의 차이가 임상적으로 매우 큰 영향을 미치므로 AUC, C_{max} 및 T_{max} 를 보다 엄격하게 비교하여 평가해야만 할 것이다. 또한 항생물질의 경우에는 20% 이하의 생체이용률 차이가 임상적으로 그리 중요하지 않으며¹⁰⁾ 오히려 MRT의 차이가 더 중요하므로 MRT를 비교하는 것이 바람직하다. 약물에 따라 약효 발현의 특성이 다르기

때문에 통계 해석에 있어서도 각 약물의 약리작용 또는 치료적 동등성(therapeutic equivalence)에 근거하여 판정기준을 달리 설정해야 할 필요성도 지적되고 있다.¹³⁾

본 시험의 대상인 오메프라졸 제제에 있어 AUC 및 C_{max} 는 국립보건안전원 고시⁹⁾의 기준을 만족시켰다. 그러나 T_{max} 의 경우 평균치의 차이는 20% 이내에 들어야 한다는 기준을 만족시켰으나, 최소 검출차가 20% 이상으로서 검출력($1-\beta$)이 0.3 정도로서 피험자 수를 늘여 실험해야만 통계적으로 유의성 있는 판정이 가능할 것으로 나타났다. 이는 오메프라졸의 흡수 양상에 개체가 큰 것이 반영된 것으로(대조약 2.38±1.06시간, 시험약 2.34±1.09시간), 이들 제제가 장용성 제제이므로, 각 피험자의 위내용물 배출시간, 소화관 통과속도, 위액 및 장액의 pH의 차이에 따라 흡수에 차이가 나타난 것으로 생각된다. 시험약물인 오메프라졸의 경우 위산분비에 대한 효과가 지속적이며, 또한 위산분비억제 작용은 약물의 혈중농도에 의존하지 않고 순환혈중에 도달한 총량, 즉 AUC에 비례하는 것으로 보고되어 있다.^{19,20)} 따라서, 본 시험 결과 T_{max} 의 최소 검출차가 기준보다 다소 크다고 하나, 평균치의 차이가 20% 이내이고, C_{max} , AUC 및 MRT가 생물학적 동등성 판정기준에 합당하므로 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판정할 수 있을 것으로 생각된다.

생물학적 동등성 시험은 생체시료중 약물분석법이 확실하게 확립되어 있을 경우 이 분야에 훈련을 받은 사람이라면 누구나 시험을 수행할 수는 있으나, 사람을 시험 대상으로 하기 때문에 각별한 주의가 필요하며 규정을 정확히 지켜야 한다. 또한 시험하는데 피험자, 경비, 인력, 시간이 막대하게 소요되므로 정확한 시험 protocol을 작성하여야 한다. 더욱 중요한 것은 약물의 작용 기전, 안전성, 유효성에 대한 충분한 지식을 가지고 치료적 동등성을 보장할 수 있도록 생물학적 동등성 시험 결과를 총체적으로 해석하여 판정할 수 있는 충분한 경험과 판단력이다. 이러한 시험의 복잡성 및 전문성, 경비, 시험기간 등의 어려움 때문에 미국이나 일본에서는 용출시험이나 동물을 사용한 생물학적 동등성 시험 또는 생체이용률 연구자료로 생물학적 동등성 시험을 대체할 수 있는 경우를 넓게 허용하고 있다.^{11,13)} 이러한 예를 감안하여, 우리나라도 의약품의 물성 또는 약

리작용기전, 임상적용시의 특성 등을 고려하여 조금 더 구체적으로 대체 시험 항목을 세분하여 규정하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 치료 농도범위가 넓고 수용매에 가용성인 약물인 경우에는 용출시험으로 제제학적 특성이 동등하다는 것을 평가하여 생물학적 동등성을 유추할 수 있으며 적절한 용출 시험으로 생물학적 동등성시험을 대체하는 것을 허용하고, 상기의 방법으로 생물학적 동등성을 입증할 수 없는 경우에 한하여 사람을 대상으로 생물학적 동등성시험을 행하는 것이 바람직하다고 생각된다.

감사의 말씀

본 시험에 협조해 주신 피험자, 간호사 여러분께 감사드립니다.

문헌

- 1) P. Vezzadini, P. Tomassetti, Toni-R., G. Bonora and G. Labo, Omeprazole in the medical treatment of Zollinger-Ellison syndrome, *Cur. Ther. Res.*, **35**, 772-776 (1984).
- 2) S.P. Clissold and D.M. Campoli-Richards, Omeprazole; a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome, *Drugs*, **32**, 15-47 (1986).
- 3) A. Pilbrant, Development of an oral formulation of omeprazole, *Scan. J. Gastroenterol.*, **20**, 113-119 (1985).
- 4) R.E. Ponder, The effects of a gastric proton pump inhibitor on human gastric acid secretion: In *Recent advances in gastroenterology*, 6, Ponder, R.E. (Ed.), Churchill Livingstone Ltd., Edinburgh, UK, pp.28-34 (1986).
- 5) G.W. Mihaly, P.J. Prichard, R.A. Smallwood, N.D. Yeomans and W.J. Louis, Simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of omeprazole and its sulphone and sulphide metabolites in human plasma and urine, *J. Chromatogr.*, **278**, 311-319 (1983).
- 6) P.-O. Lagerstrom and B.-A. Persson, Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography, *J.*

Chromatogr., **309**, 347-356 (1984).

- 7) C.-K. Kim, S.-J. Hwang and M.G. Lee, The organ targetability of small and large albumin microspheres containing free and HSA conjugated methotrexate. *Int. J. Pharm.*, **89**, 91-102 (1993).
- 8) M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd Ed., Marcel Dekker, New York, USA, pp. 145-198 (1982).
- 9) 국립보건안전연구원 고시 제 2호, 생물학적 동등성시험 기준, 국립보건안전연구원 (1990. 8. 28).
- 10) M. Gibaldi, *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, USA, pp.146-175 (1991).
- 11) 緒方廣泰, 鮫島政義 編, 醫藥品のバイオアベイラビリティと生物學的同等性試験, 藥業時報社, 東京, 日本, pp.1-77 (1989).
- 12) H.M. Abdou, Dissolution, bioavailability and bioequivalence, MACK, Easton, USA, pp.477-546 (1989).
- 13) 佐久間昭, 일본의 생물학적 동등성 시험 방법에 대한 해설, 생물약제학과 약물속도론, 이민화, 구영순 편역, 신평출판사, 서울, pp.470-491 (1991).
- 14) T. Sullivan, E. Sakmar, K. Albert, D. Blair and J. Wagner, *In vitro* and *in vivo* availability of commercial prednisolone tablets, *USP XVI, J. Pharm. Sci.*, **64**, 1723-1726 (1975).
- 15) A. Melikian, A. Straughn, G. Slywka, P. Whyatt and M. Meyer, Bioavailability of eleven phenytoin products, *J. Pharmacokinetic. Biopharm.*, **5**, 133-137 (1977).
- 16) J. Lindenbaum, Bioavailability of digoxin tablets, *Pharmacol. Rev.*, **25**, 229-237 (1973).
- 17) D. Blar, R. Barnes, E. Wildner and W. Murray, Biological availability of oxytetracycline hydrochloride capsules; a comparison of all manufacturing sources supplying the United States market, *J. Am. Med. Assoc.*, **208**, 1189-1195 (1971).
- 18) M. Mayer, G. Slywka, R. Dann and P. Wyatt, Bioavailability of fourteen nitrofurantoin products, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1693-1698 (1974).
- 19) T. Lind, C. Cederberg, G. Ekenved, U. Haglund and L. Olbe, Effect of omeprazole-a gast-

ric proton pump inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in man, *Gut*, **24**, 270-276 (1983).

20) J. Naesdal, G. Bodemar and A. Walan, Effect

of omeprazole, a substituted benzimidazole, on 24 hour intragastric acidity in patients with peptic ulcer disease, *Scan. J. Gastroenterol*, **19**, 916-922 (1984).