

동화약품 시사프리드제제의 생물학적 동등성 평가

윤광희 · 박진영 · 박선주¹ · 조은희¹ · 유제만¹ · 김경식²
정석재 · 이민화 · 심창구*

서울대학교 약학대학, ¹동화약품공업주식회사 중앙연구소
²순화병원

Bioequivalence Evaluation of the Cisapride Formulation Produced by Dong Wha Pharmaceutical Co.

Kwang-Hee YUN, Jin-Young PARK, Sun-Joo PARK¹, Eun-Hee CHO¹, Jei-Man RYU¹,
Kyung-Sik KIM², Suk-Jae CHUNG, Min-Hwa LEE and Chang-Koo SHIM*

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

¹Research Laboratory, Dong Wha Pharmaceutical company, Anyang,

Kyunggi-do 430-017, Korea

²Soon Hwa Hospital, Seoul 135-280, Korea

(Received December 4, 1998; accepted March 16, 1999)

Abstract – A bioequivalence study of the Dong Wha Cisapril tablets(Dong Wha Pharm. Ind. Co., Ltd.) to the Prepulsid tablets(Janssen Korea Ltd.), formulations of cisapride, was conducted. Twenty four healthy Korean male subjects received each formulation at the dose of 5 mg as cisapride in a 2×2 crossover study. There was a 1-week washout period between the doses. Plasma concentrations of cisapride were monitored by an LC/MS method for over a period of 36 h after each administration. AUC(area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity) was calculated by the linear trapezoidal and extrapolation method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma drug concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) revealed that there are no differences in AUC, C_{max} and T_{max} between the formulations. The apparent differences between the formulations in these parameters were all far less than 20% (i.e., 6.8, -6.6 and 1.8% for AUC, C_{max} and T_{max}, respectively). Minimum detectable differences(%) at α=0.05 and 1-β=0.8 were all less than 20% in these parameters between the formulations (i.e., 16.5, 11.4 and 16.4% for AUC, C_{max} and T_{max}, respectively). The 90% confidence intervals for these parameters were also within 20% (i.e., -2.9~16.4, -13.2~0.1 and -7.8~11.4% for AUC, C_{max} and T_{max}, respectively). These results satisfy the bioequivalence criteria of the Korea Food and Drug Administration (KFDA) guidelines (No. 98-51). Therefore, these results indicate that the two formulations of cisapride are bioequivalent and, thus, may be prescribed interchangeably.

Keywords □ Cisapride, Dong Wha Cisapril, Prepulsid, Bioequivalence

시사프리드가 함유된 두 제제간의 생물학적 동등성을 입증하고자 본 실험을 수행하였다. 시사프리드는 기능성 소화불량으로 인한 조기포만감, 위부팽만감, 신트림, 식욕부진, 구토, 구역, 속쓰림, 가슴이 답답함, 폭발성 또는 당뇨병성 신경장애로 인한 위무력증, 신경성 식욕부진, 미주신경 또는 위절제수술후, 역류성식도염을 포함한 위·식도역류질환에 사용된다(Fig. 1)(Fraitag 등, 1989). 이 연구에서는 기

시사프리드로서 5 mg 함유)과 동화약품 주식회사의 동화시사프릴정(시험약)이 생물학적으로 동등한가 여부를 판정하고자 동화시사프릴정과 프레팔시드정을 24인의 건강한 성

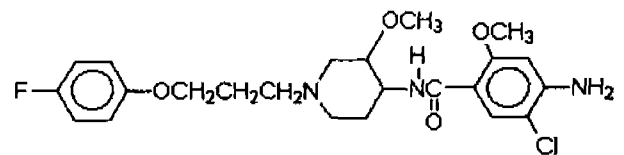


Fig. 1. Structure of cisapride.

* To whom correspondence should be addressed.

인 지원자에게 라틴방격법에 따라 경구 투여한 후, LC/MS 방법으로 시사프리드의 혈장 중 농도를 측정하여 얻은 최고 혈장중 농도(C_{max}), 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max}), 혈장중 약물 농도-시간 곡선하 면적(AUC)에 대하여 분산분석을 행하였다. 이 연구는 식품의약품 안전청(이하 식약청이라 함)으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아 합법적으로 수행되었다.

시험방법

시약 및 기기

시험약으로는 조건부 생산 허가를 받은 동화약품의 동화 시사프릴정(제조번호: 9801, 제조일자: 1998년 7월 28일)을, 대조약으로는 한국안센의 프레팔시드정(제조번호: 4803, 사용기한: 2001년 4월 8일)을 사용하였다. 시험약 및 대조약 1정 중에는 시사프리드 1수화물이 함유되어 있으며 함량은 시사프리드로서 5 mg이다. 시사프리드 표준품과 내부 표준물질인 metoclopramide는 동화약품에서 공급받아 사용

하였다. 아세토니트릴(Fisher Scientific, U.S.A.), 초산(Sigma, U.S.A.)과 초산암모늄(Sigma, U.S.A.)을 사용하였다. 분석에 사용된 LC/MS장치는 HP사의 펌프(HP1100), 컬럼(Nova-Pak C_{18} , 3.9×150 mm, $5 \mu\text{m}$), 검출기(HP 1100 MSD)이었고, mass range는 SIM mode(300, 466 amu), fragmentor는 50 V, drying gas로는 N_2 (12 l/min, 340°C)를 사용하였고 positive mode에서 정량하였다. 예비 시험의 용출시험액은 Waters사의 HPLC와 C_{18} column으로 분리하고 UV detector로 정량하였다. 그 밖에 원심분리기(Brushless D.C. motor centrifuge, VS-4000(Vision Scientific Co. Ltd., Korea)), Vortex Genie 2(Scientific Industries Inc., U.S.A) 등을 사용하였다.

예비 시험(용출시험)

시사프리드제제의 용출시험은 대한약전의 일반시험법(100 rpm, pH 1.2 인공위액, paddle법)에 따라 수행하고 HPLC로 분석하였다.

피험자 선정 및 관리

소정 양식의 공고를 통하여, 서울대학교 학부 또는 대학

Table I. Informations and the results of blood chemistry examinations of sixteen volunteers

	Age (yr)	Ht* (cm)	Wt* (kg)	Hct* (%)	H.G.* (g/dl)	SGOT* (mu/dl)	SGPT* (mu/dl)	G.F.* (mg/dl)	Chol.* (mg/dl)	T.P.* (mg/dl)	Alb.* (g/dl)	B.P.* (mmHg)
N.R.*	-	-	-	42-52	14-18	5-40	5-35	70-110	120-240	6.8-8.0	3.5-5.5	$\geq 140/90$
A 1	29	177	69	47	16.0	24	39	114	234	8.0	4.7	130/90
A 2	21	175	61	47	15.4	22	17	119	160	7.3	4.7	130/80
A 3	28	173	61	41	14.4	21	18	85	158	7.2	4.6	110/70
A 4	26	169	59	46	15.8	16	17	99	187	7.6	4.8	130/80
A 5	24	189	78	47	15.4	23	19	100	134	7.8	4.9	140/80
A 6	24	181	68	43	14.7	27	21	101	127	6.7	4.4	130/80
A 7	20	166	62	47	16.3	23	18	144	144	7.8	5.1	120/80
A 8	24	174	60	49	16.0	27	22	95	153	7.1	4.7	120/80
A 9	20	169	57	42	14.0	26	23	131	169	6.9	4.5	130/80
A10	22	171	57	45	14.6	26	18	99	160	8.3	5.1	130/80
A11	23	172	56	45	15.5	22	13	101	175	7.5	4.9	120/80
A12	23	173	54	45	15.0	23	17	86	136	8.0	4.8	130/80
B 1	26	179	60	47	16.2	19	10	97	167	7.5	4.7	120/70
B 2	26	167	57	45	14.5	19	19	87	132	7.0	4.4	100/60
B 3	22	180	70	47	15.4	18	14	101	168	7.5	4.6	110/80
B 4	23	173	61	47	15.6	35	24	101	176	7.7	5.0	110/70
B 5	24	178	64	48	15.9	23	19	107	148	8.0	4.9	130/90
B 6	25	169	62	46	15.2	26	21	98	175	7.3	4.5	120/70
B 7	22	169	62	41	13.8	17	17	102	118	7.1	4.6	120/80
B 8	21	177	63	50	16.3	18	13	110	155	8.0	4.9	130/90
B 9	23	164	57	48	15.6	24	21	85	148	7.2	4.5	130/90
B10	26	171	55	46	16.1	32	17	102	148	7.2	4.7	130/90
B11	20	171	61	47	15.8	31	17	93	109	1.0	4.8	120/80
B12	23	174	61	46	15.3	20	14	122	189	7.5	4.5	130/70

*Abbreviation: Ht(height), Wt(weight), Hct.(hematocrit), H.G.(hemoglobin), GOT(glutamic oxalacetic transaminase), GPT(glutamic pyruvic transaminase), Chol.(cholesterol), T.P.(total protein), Alb.(albumin), B.P.(blood pressure), N.R.(normal range)

원에 재학 중인 20~29세의 외관상 건강한 남자로 과거에 소화기, 간장, 신장 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 다른 약물을 복용하고 있지 않은 사람 중 소정의 생물학적 동등성 시험 지원 신청서를 제출한 자 24명을 1998년 7월 8일 모집하였다.

모집된 지원자 24명에 대해서는 시험기준 제 4장(시험대상 및 예수) 및 제 9조(시험대상 제 3항)에 따라 혈액병리검사(hemoglobin, hematocrit, WBC, platelet, differential counting of WBC), 혈액화학검사(BUN, creatinine, total protein, albumin, sGOT, sGPT, total bilirubin, cholesterol, glucose fasting, alkaline phosphatase)와 요 검사[specific gravity, color, pH, sugar(glucose), protein(albumin), RBC, WBC]를 실시하였다. 24명에 대한 건강 진단은 1998년 7월 24일 순화병원에서 실시하였다(Table I). 의사의 종합소견에 따라 지원자 24명 전원이 정상으로 판정되어 피험자로 선택하였다. 피험자 24명의 평균 연령은 23.5세(20~29), 평균 신장은 173.4 cm(164~189), 평균 체중은 61.5 kg(54~78)이었고, 이 중 흡연자는 15명이었다. 24명의 피험자에게 시험의 내용과 예측될 수 있는 부작용에 대하여 소정의 설명서(피험자에 대한 생물학적 동등성 시험 설명서)를 사용하여 설명한 후 24명 전원으로부터 생물학적 동등성 시험참가 동의서를 받았다.

본 시험 개시 1개월 전부터(즉, 7월 9일부터) 지원자 24명에 대하여 과도한 음주나 바르비탈류 등의 대사효소유도 약물을 복용하지 않도록 주의시켰다. 1주일 전부터는 음주나 약물, 커피 등의 복용을 일체 금지하도록 주의시켰다. 1일 전(8월 8일)에는 피험자 24명에 대하여, 식사로 인한 영향을 배제하기 위하여 투약 전일 저녁 8시 이전에 채식 위주(돼지 고기 등의 기름진 음식의 섭취 금지)의 평상식을 먹게 하고 식용수를 제외한 일체의 음식물 섭취를 금지시켰다. 그리고, 피험자에게 시험 순서와 주의 사항을 소정의 설명서(피험자에 대한 생물학적 동등성 시험 설명서)를 통해 다시 주지시켰다. 피험자들을 안정된 상태로 유도하기 위하여 시험 전날 오후 10시에 취침하고, 시험 당일에는 오전 6시에 기상하도록 주지시켰다. 시험 당일(8월 9일) 아침에도 식용수를 제외한 모든 음식의 섭취를 금지하도록 주의시켰다. 시험 당일 오전 8시 이전에 채혈자와 채혈관리인 및 시험담당자로 하여금 투약 및 채혈 준비를 완료하게끔 하였다. 피험자들은 서울 강남구 대치동에 위치한 순화 병원 건강관리과(약 20평)에 오전 8시까지 도착하였다. 피험자의 왼쪽 팔의 정맥부위에 차례로 22 gauge I.V. 카테터(녹십자의 의료공업)를 삽입하고 blank 혈액으로 각각 10 ml씩 채혈하여 헤파린처리 vacutainer에 넣고 원심분리하였다. 채혈 후 I.V. 카테터에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수(25 I.U./ml) 0.5 ml를 주입하여 잔류 혈액을 혈관 내로 밀어 넣었다. 채혈에 필요한 모든 준

비를 오전 8시 55분까지 완료하였다.

투약 계획 및 채혈 시간 설정

24명의 피험자를 라틴방격법에 따라 군 당 12명씩 임의로 2군으로 나누고 제 I기 제 1군에는 대조약인 한국안센의 시판 프레팔시드정을, 제 2군에는 동화약품에서 자가 제조한 시험약인 동화시사프릴정을 투여하고 제 II기에는 그 반대로 투여하였다. 시사프리드제제의 체내동태에 대한 문헌(Hedner 등, 1990)을 근거로 하여 이 약물의 채혈시점을 결정하였다. 각 피험자에 대한 채혈은 투여 직전에 1회, 최고혈장 농도 출현 시간(T_{max} , 약 1.5시간) 이전에 1시점 이상, T_{max} 부근에서 2시점 이상, 그리고 T_{max} 이후에 반감기(9~10시간)의 3배 이상 되는 시점까지 3시점 이상 채혈하도록 정하였다. 이렇게 하여 설정한 채혈시간은 0, 30분, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 36시간의 13시점이며, 투약 후 실수로 인한 채혈 시간의 변동을 사전에 방지하기 위해 시험 전 채혈자 및 피험자들에게 소정의 피험자 관리표를 배부하였다.

피험자에 대한 투약은 투약계획에 따라 오전 9시부터 대조약과 시험약 각 1정을 식용수 1컵(약 200 ml)과 같이 복용시켰다. 채혈의 편의를 위하여 복용 간격은 1분 간격으로 하였다. 채혈은 간호사 2인이 담당하였고 채혈관리인(2인) 및 채혈보조인원(2인)은 채혈된 혈액의 방치, 원심분리, 혈장분리, 보관 등을 수행하였다. 투약과 채혈은 시험 담당자(김경식 의사)의 감독하에 진행되었으며, 전과정은 시험 책임자(심창구)가 총괄 지휘하였다. I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 3 ml 주사기로 약 1 ml의 혈액을 빼내어 버리고 새 5 ml 주사기로 5 ml의 혈액을 채혈하여 헤파린처리 vacutainer에 넣고 원심분리하였다. 채혈 후마다 I.V. 카테터 중에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하여 잔류 혈액을 혈관 내로 밀어 넣었다.

채혈 시간의 정확성을 기하기 위하여 투약 후 4시간 경과 시까지는 건강관리과(20평)에 머물게 하되 채혈 기간 동안 자거나 눕지 않도록 하였으며, 일체의 음식(물 포함)을 먹지 못하게 하였다. 4시간째 채혈이 끝난 시점(오후 1시 30분 경)에서 모든 피험자에게 동일하게 준비된 식사(비빔밥)와 식수(약 200 ml)를 먹게 하였다. 그리고 투약 후 마지막 채혈시간까지 건강 관리실과 물리치료실(약 30평, 지하 1층)을 오가게 허용하되 TV시청, 독서, 간단한 놀이 이외의 과격한 운동은 금지시켰다. 투약 10시간째에 동일하게 준비된 저녁식사를 하였다. 12시간째의 채혈이 끝난 후 다시 한번 주의사항을 주지시킨 후 집으로 귀가시켰다. 다음날 아침(24시간째)과 저녁(36시간째)에 다시 병원에 모여 채혈하였다. 경구투여 된 시사프리드의 T_{max} 가 1.5시간, 반감기가 9.8시간으로 보고되어 있고, 식약청 고시 제98-51호 생물학적 동등성 시험기준 제 15조 제3항 휴약 기간의 산정기준에 의

하면 반감기의 최소 3배 이상의 기간으로 되어 있는 바, 3배 이상의 충분한 시간인 1주일을 휴약 기간으로 하였다. 제 I기 투약 시험이 종료된 피험자에 대하여 제 II기 투약 시까지 상기한 피험자 선정 및 관리에 따라 일체의 약물의 복용이나 음주를 금지시키는 등 동일한 관리를 하였다. 1주일 후(1998년 8월 16일), 투약계획에 따라 시험약 및 대조약을 투약하였다. 투약, 채혈 및 피험자 관리는 제 I기 시험에서와 동일한 방법으로 하였다. I기 및 II기 시험 도중 또는 시험 후 이 시험에 의해 부작용이 나타났거나, 이에 의해 투약을 중단한 사례는 없었다.

혈장 중 시사프리트의 정량법

검량선은 0.5~200 ng/ml 범위의 시사프리트 농도에 대하여 작성하였다. 시사프리트 표준품(동화약품 제공)을 아세트니트릴에 녹여 stock solution(100 µg/ml)으로 사용하였다. 표준액을 단계별로 희석하여 각 표준액 50 µl, 혈장 200 µl, 내부표준액(metoclopramide 12.5 ng/ml) 250 µl를 넣고 혼합하였다. 이 용액을 2,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상청액 10 µl를 취하여 LC/MS분석을 행한 후 내부표준물질의 피크면적에 대한 시사프라이드의 피크면적의 비를 이용하여 검량선을 작성하였다.

채혈된 혈액 시료는 15분간 원심 분리한 후 혈청 분리관(현대화학)을 이용해 혈장을 취하여 시험관에 옮기고 -20°C 냉동고에 넣어 분석 때까지 보관하였다. 분석시에는 동결된 혈장을 실온에서 방치하여 녹이고 약 1분간 vortexing한 후, 시료혈장 100 µl를 원심분리용 시험관에 넣고 내부표준액 100 µl를 가한 후 혼합하였다. 이 용액을 2,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상청액중 10 µl를 LC/MS에 주입, 분석하였다. 이동상으로는 50% 아세트니트릴, 0.1% 초산, 0.002M 초산암모늄을 사용하였고, 유속은 1.2 ml/min, 주입량은 10 µl이었다. 내부 표준 물질에 대한 시사프리트의 피크 면적의 비를 계산하여 검량선으로부터 혈장 시료 중의 시사프리트 농도(ng/ml)를 산출하였다.

약물체내동태 파라미터의 산출

각 피험자의 약물투여 후 36시간째의 혈중농도는 정량한계 이하였다. 각 피험자의 약물투여 후 24시간까지의 AUC 즉, AUC_{0-24} 는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 사다리꼴 공식으로 구하였다. 단, 24시간에서의 혈장 중 농도가 LOQ(0.5 ng/ml) 이하로 나타난 경우에는 12시간까지의 AUC 즉, AUC_{0-12} 를 같은 방법으로 구하였다. 다음 마지막 정량 시점 이후의 AUC 즉 $AUC_{t-\infty}$ 는 pharmacokinetics 프로그램인 Winnolin®(version 1.1, Scientific Consulting Inc., Apex, NC, U.S.A.)을 통해서 구한 terminal phase 기울기(k)와 최종 정량 시점 농도(Ct)를 사용하여 $AUC_{t-\infty}=Ct/k$ 로부터 계산하였다. 각 피험자의 0시점에서 무한대 시점까지의 AUC 즉, $AUC_{0-\infty}$ 는 AUC_{0-12} 또는 AUC_{0-24} 와 $AUC_{t-\infty}$ 의 합으로부터 구하였다(緒方宏泰, 鮫島

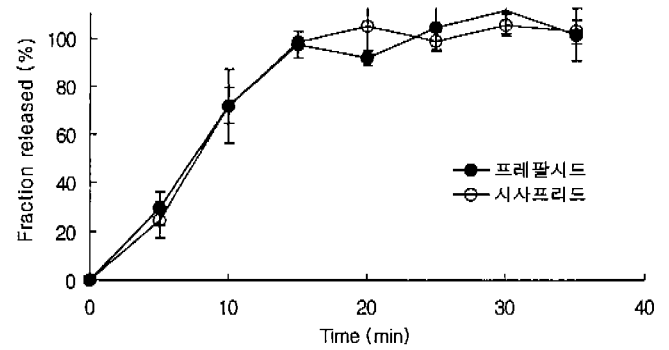


Fig. 2. Fraction released from Prepulside (reference drug, ●) and Dong Wha Cisapril(test drug, ○) tablets(Mean ± S.D., n=3).

政義 1988). 이 때 $AUC_{t-\infty}$ 는 대체로 $AUC_{0-\infty}$ 의 10%이내 임을 확인하였다. 이 $AUC_{0-\infty}$ 의 값으로부터 두 제제의 동등성을 비교하고자 하였다. 이하 $AUC_{0-\infty}$ 를 단순히 AUC로 표기하였다. 최고 혈장 중 농도인 C_{max} 와 그때의 시간인 T_{max} 는 혈장 중 농도-시간 곡선에서 직접 읽어 구하였다.

생물학적 동등성의 판정

식약청 고시 제98-51호 생동성 시험기준에 따라 두 제제의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 를 비교함으로써 두 제제의 동등성 여부를 판정하였다. 즉, AUC, C_{max} 와 T_{max} 데이터에 대하여 분산분석(ANOVA)을 행하여 교차시험이 이루어졌는지를 확인하고, 평균치의 차이(대조약의 20% 이내일 것), 검출력 또는 최소 검출차($\alpha=0.05$ 또는 0.1 조건에서 $1-\beta>0.8$ 이거나, $1-\beta=0.8$ 조건에서 최소검출차 <20%일 것) 및 90% 신뢰한계 등을 구하여 종합적으로 고찰함으로써 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 검정하였다. 데이터는 서울대학교 약학대학 약제학 연구실에서 개발한 K-Betest(Lee 등, 1988) 프로그램을 사용하여 처리하였다.

결과 및 고찰

예비 시험(용출시험)

시사프리트제제의 용출시험 결과 두 제제는 15분 이내에 거의 100% 용출되며 유사한 용출패턴을 보임을 확인하였다(Fig. 2).

혈장 중 시사프리트의 정량법

분석 조건에서 시사프리트(retention time 3.5분)는 내부표준 물질(retention time 1.9분)이나 기타 혈장 성분들의 피크와 잘 분리되었으며(Fig. 3) 검량선은 전 피험자의 혈장 중 시사프리트 농도범위를 포함하는 0.5~200 ng/ml에서 양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 4). 이 방법에서 정밀도(precision)와 정확도(accuracy)는 Table II와 같았다. 이로부터 검량선 최소 농도인 0.5 ng/ml를 이 분석법의 limit of quantitation(LOQ)으로 설정 하였다. 이상의 결과로부터 이 분석법은 American Association of Pharmaceutical Scien-

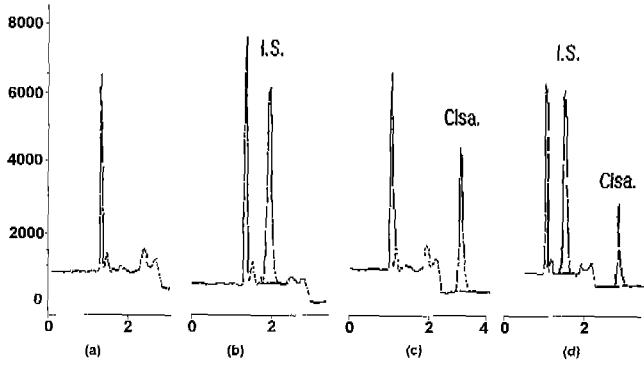


Fig. 3. LC/MS chromatograms of cisapride (3.5 min) and internal standard (metoclopramide, 1.9 min). (a) blank plasma, (b) blank plasma spiked with internal standard, (c) blank plasma spiked with cisapride, (d) plasma obtained from volunteer.

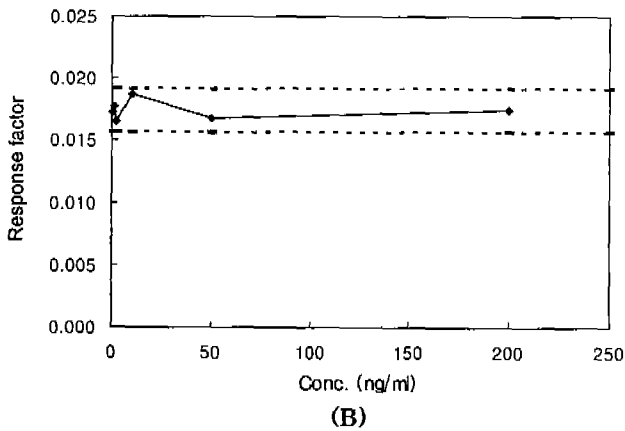
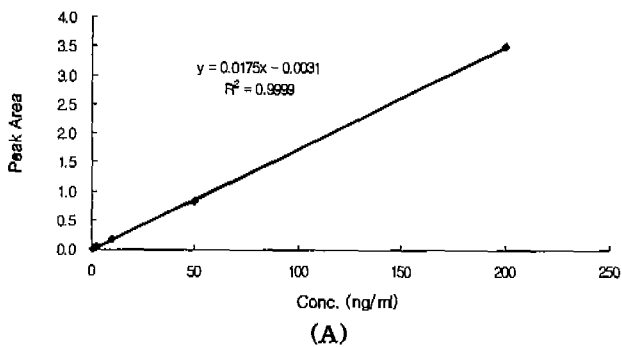


Fig. 4. Standard curve (A) and response factor(B) for cisapride; key: (---), mean response factor $\pm 20\%$.

tists(AAPS), U.S. Food and Drug Administration(FDA), Federation International Pharmaceutique(FIP), Health Protection Branch(Canada) 그리고, Association of Official Analytical Chemists(AOAC)의 합동 conference에서 제시된 생물학적 동등성 시험용 분석법 guideline(Shah 등, 1992)에 맞는 정밀도와 정확도를 보임을 확인하였다.

피험자의 혈장 중 시사프리드의 농도 추이

피험자 각인에 있어서 시사프리드의 혈장 중 농도 추이

Table II. Precision and Accuracy of LC/MS Method for Cisapride Assay

Concentration (ng/ml)	Precision: Coefficient of Variation (%)		Accuracy : % dev. from theoretical value (n=6)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (3days)	
0.5	14.7	14.3	9
10	13.7	6.4	7
50	3.4	1.8	2

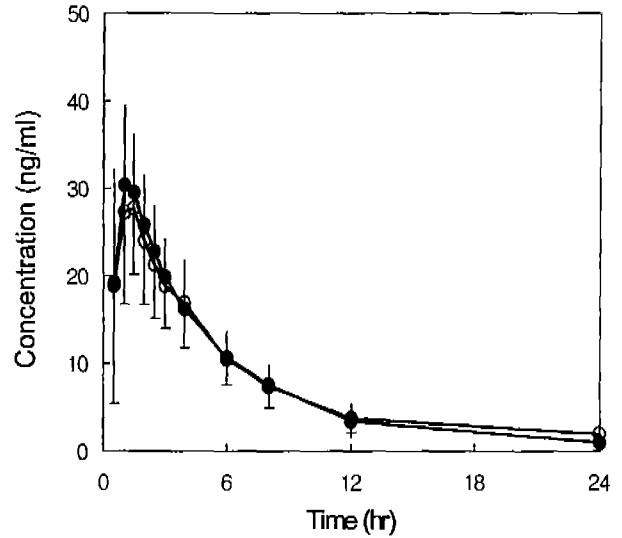


Fig. 5. Mean plasma cisapride profiles from Prepulsid (reference drug, ●) and Dong Wha Cisapril (test drug, ●) tablets (Mean \pm S.D., n=24).

는 같은 제제(시험약 또는 대조약)라 하더라도 개체차를 보였으나 두 제제 간의 차이는 심하지 않고 대체로 비슷한 혈장 중 농도-시간 추이를 보였다. 그 결과 피험자 24명의 평균 혈장 중 시사프리드 농도-시간 추이는 Fig. 5에서 보는 바와 같이 두 제제가 대체로 유사한 혈장 중 농도-시간 추이를 나타내었다. 한편 24명의 혈장 중 농도 추이로부터 구한 AUC, C_{max} 및 T_{max} 값을 투여시기 및 제제 별로 정리하면 Table III과 같다. 대조약인 프레팔시드정의 평균 AUC ($ng \cdot hr/ml$)는 188.35 ± 47.63 , 시험약인 동화시사프릴정의 평균 AUC는 201.08 ± 61.39 이었다. $C_{max}(ng/ml)$ 는 32.30 ± 7.72 , 30.18 ± 8.77 이었으며, $T_{max}(min)$ 은 1.17 ± 0.28 , 1.19 ± 0.29 이었다. 두 제제에 대하여 각 파라미터 값 간에 차이가 있는지 여부를 paired t-test로 검정한 결과 두 제제는 AUC, C_{max} 와 T_{max} 에 유의성 있는 차이가 없었다.

ANOVA 결과

AUC, C_{max} 와 T_{max} 에 대하여 ANOVA 처리를 한 결과, 두 제제의 bioavailability 파라미터간에는 차이가 없다는 것을 확인하였다.

Table III. Bioavailability Parameters of cisapride in each Subject and Period

Sub-jects	AUC (ng*hr/ml)		C _{max} (ng/ml)		T _{max} (hr)	
	Period I (Reference)	Period II (Test)	Period I (Reference)	Period II (Test)	Period I (Reference)	Period II (Test)
A 1	219.1	215.0	37.9	26.6	1.0	1.0
A 2	302.7	236.7	49.4	43.3	1.0	1.0
A 3	160.7	125.3	30.6	21.7	1.5	1.5
A 4	232.3	319.0	40.4	44.4	1.0	1.0
A 5	146.8	144.9	23.8	22.9	1.0	1.5
A 6	188.5	155.4	28.3	25.7	1.5	1.5
A 7	133.1	107.1	18.4	16.0	1.5	1.5
A 8	211.5	184.3	32.6	29.2	1.5	1.0
A 9	210.2	166.8	33.6	29.5	1.5	1.5
A10	230.5	181.4	35.3	32.0	1.0	1.5
A11	143.2	112.8	30.5	21.2	1.0	1.0
A12	192.4	207.7	36.3	33.5	1.5	1.5
Sub-jects	Period I (Test)	Period II (Reference)	Period I (Test)	Period II (Reference)	Period I (Test)	Period II (Reference)
B 1	162.0	106.1	26.9	25.5	1.0	1.0
B 2	172.1	178.6	25.1	34.2	1.0	1.0
B 3	294.1	197.0	33.4	32.5	1.0	1.5
B 4	281.5	223.3	32.9	40.9	1.0	1.0
B 5	162.4	133.7	24.5	26.4	1.5	1.5
B 6	243.5	167.3	45.0	30.4	0.5	1.0
B 7	198.3	223.3	34.6	43.0	1.0	1.0
B 8	176.3	120.5	28.0	18.8	1.0	1.5
B 9	172.0	202.4	21.9	26.7	1.0	1.0
B10	260.1	259.6	47.3	42.0	1.0	0.5
B11	220.8	203.4	40.5	34.4	1.5	1.0
B12	326.4	134.2	18.3	23.4	1.5	1.0

Table IV. Summary of Bioequivalence Test according to KFSA Criteria

Item	Difference	Power (1-β) ^a	Minimum Detectable	Confidence
AUC	6.8 %	0.92	16.5 %	-2.9 ≤ δ ≤ 16.4
C _{max}	-6.6 %	>0.99	11.4 %	-13.2 ≤ δ ≤ 0.1
T _{max}	1.8 %	0.92	16.4 %	-7.8 ≤ δ ≤ 11.4

^aα=0.05, δ=0.2, ^bα=0.05, 1-β=0.8, ^cα=0.05.

AUC, C_{max} 및 T_{max}에 대한 생물학적 동등성 검정

식약청 기준에 따라 3가지 파라미터에 대하여 동등성 여부를 검정한 결과를 Table IV에 정리하였다. 3 파라미터에 대하여 평균값의 차이(대조약의 20% 이내), 최소검출차(α=0.1 또는 0.05, 1-β=0.8일 때 20% 이내) 및 90% 신뢰한계(±20% 이내)가 모두 식약청의 동등성 기준을 만족시킴을 알았다. 이로부터 시험약은 대조약과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

결 론

동화약품 주식회사로부터 제공받은 동화시스프릴정(시

험약)과 한국얀센의 시판 프레팔시드정(대조약)을 생동성 시험기준(식약청 고시 제 98-51호)에 따라 24명의 건강한 남성 성인 지원자에게 2×2 라틴 방격법에 따라 교차로 1정(시스프릴로서 5 mg)씩 경구 투여한 후, 36시간까지 채혈하여 각 피험자들의 혈장 중 약물 농도 데이터로부터 혈장 중 농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈장 중 농도(C_{max}), 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max}) 등의 생물학적 이용률 파라미터를 구하고 이에 대해 ANOVA 및 식약청의 생동성 시험 기준에 따라 두 제제의 동등성 여부를 시험하였다.

ANOVA 결과 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며 두 제제의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 간에는 유의성 있는

차이가 없었다. 식약청 기준에 따라 각 BA 파라미터의 동등성 여부를 검정한 결과 두 제제의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 의 동등성이 입증되었다. 따라서 동화시사프릴정은 프레팔시드정과 생물학적으로 동등하다고 판단되었다.

감사의 말씀

이 연구는 서울대학교 약학대학부속 종합약학연구소의 연구비지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Fraitag, B., Cloarec, D. and Galmiche, J. P. (1989). Le cisapride: pharmacologie, résultats thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **13**, 265-276.
- Hedner, T., Hedner, J., Gelin-Friberg, A., Huang, M. L. and Van de Poel, S. (1990). Comparative bioavailability of a cisapride suppository and tablet formulation in healthy volunteers, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 629-631.
- Lee, Y.J., Choi, J.-H., Song, S.-H., Seo, C.-H., Kim, D.-S., Park, I.-S., Choi, K.-H., Na, H.-K., Chung, S.-J., Lee, M.-H. and Shim, C.-K. (1998). K-Betest®, a computer program for the analysis of bioequivalence, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 223-229.
- Shah, V. P., Midha, K. K., Dighe, S., McGilveray, I. J., Skelly, J. P., Yacobi, A., Layloff, T., Viswanathan, C. T., Cook, C. E., McDowall, R. D., Pittman, K. A. and Spector, S. (1992). Analytic methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies, *Pharm. Res.*, **9**, 588-592.
- 緒方宏泰, 鮫島政義 編. (1988). 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, 藥業新聞社, 東京, Japan, pp. 6.