

정상 성인에서 Cyclosporine 연질 경구제제 네오프란타의 생물학적 동등성에 관한 연구

유내춘² · 나대로¹ · 박민수² · 김경환^{1,2}

= Abstract =

Bioequivalence of Cyclosporine Microemulsion Preparation NEOPLANTA in Normal Adult Volunteers.

Nae Choon Yu², Dae Ro Na¹, Min Soo Park², Kyung Hwan Kim^{1,2}
Department of Pharmacology¹ and Department of Clinical Pharmacology²
Yonsei University College of Medicine and Severance Hospital, Seoul, Korea

Background: To test the bioequivalence, the bioavailability of the newly marketed cyclosporine microemulsion preparation NEOPLANTA(Hanmi Pharm. Co., Ltd, Seoul, Korea) was compared with SANDIMMUNE NEORAL(Sandoz Pharm. Co., Basel, Swiss) as a reference drug.

Method: Twenty four normal volunteers were entered to the study(Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital IRB approval No.9606). They were administered 175mg of cyclosporine in 2 × 2 crossover design with two weeks of drug free period between doses. The blood sampling was done before and after administration upto 24hours. The concentration of cyclosporine was measured by radioimmunoassay. A non-compartmental method was applied for analysis of the concentration-time data.

Results: The area under the curve(AUC), maximal concentration of drug(Cmax) and time to reach Cmax(Tmax) did not show any significant difference between two preparations by ANOVA. The mean differences of AUC, Cmax and Tmax were within 20% of the reference drug, those were 8.31%, 2.58% and -4.73%, respectively. The confidence limits of three parameters were satisfied the bioequivalence criteria.

Conclusion: These results suggest that the test cyclosporine microemulsion preparation NEOPLANTA is bioequivalent to the reference drug.

KEY WORDS : Cyclosporine · Bioequivalence · Pharmacokinetics.

연세대학교 의과대학 약리학교실¹ 및 세브란스병원 임상약리학과²
교신저자 : 김경환
서울특별시 서대문구 신촌동 134
TEL : (02) 361-5224, FAX : (02) 313-1894

서 론

Cyclosporine은 강력한 면역억제작용이 있는 cyclic peptide 이다¹⁾. 이 약물은 곰팡이인 *Tolypocladium inflatum* Gams 에서 추출하였으며 분자량은 1202.64 으로 11개의 아미노산으로 구성되어 있다. 1번 위치의 아미노산은 불포화 측쇄를 가지고 있으며 약물의 약리 작용을 나타내는데 필수적이다. 11개의 아미노산 중 7개가 메틸화 되어 있으며 aromatic ring은 존재하지 않는다.

Cyclosporine 은 임상적으로 간, 심장, 폐 및 골수 이식등의 장기이식수술시에 훌륭한 효과를 나타내고 있으며^{2,3,4,5)}, 자가면역질환의 치료에도 사용되고 있다^{6,7)}.

이 약물은 다른 면역억제제와는 달리 골수독성이 거의 없다. 그러나 이 약물은 안전역이 매우 좁고 치료반응과 생체이용율의 개인차가 크며, 높은 농도에서 콩팥독성을 나타내는 단점이 있다.

Cyclosporine 은 경구투여시 매우 다양하고 불완전한 흡수율을 보이며 올리브유와 같은 지질용액에 녹여 투여하면 효과적이다. 이 약물의 경구투여시의 흡수율 즉 생체이용율은 20-50%로서 개인차가 크고 다양하게 나타난다. 흡수상수(Ka)는 $0.7hr^{-1}$ 이며 최고혈중농도 도달시간(Tmax)은 약 3.3 시간이다⁸⁾.

정상상태(steady state)에서의 분포용적(volume of distribution, Vss)은 4.0L/kg로서 매우 크다. 혈액 내 약물은 60-70%가 적혈구 내에, 10-20%가 백혈구 내에 분포되어 있으며 나머지의 약 90 %가 혈장단백과 결합하고 있다⁹⁾.

Cyclosporine 의 혈장제거율은 12 ml/min/kg이며 2상성(biphasic)으로 혈중농도가 감소하므로 반감기 ($t_{1/2}$)는 alpha phase 에서 1-1.2 hr, beta phase에서 16-27 hr로 나타난다. 이 약물은 간에서 17개의 대사산물이 생성되며 cyclic structure 는 그대로 유지하고 있다. 대사산물 17과 1이 가장 주된 대사산물이며 이들 대사산물의 면역억제작용은 cyclosporine 에 비해 매우 적거나 거의 없는 것으로 보고되었다^{10,11)}.

생물학적 동등성 시험 (bioequivalence test)은 동일 유효성분을 포함하는 2가지 제제를 투여시 유효성분이 동일한 양 및 속도로 전신순환에 도달하는가를 평가하는 용어이다. 즉 두 제제간 생체이용율의 차이가 없다는 것을 증명하거나 확인하므로 동일한 치료효과를 얻기 위해 상호 교환하여 사용할 수 있는지를 간접적으로 평가하는데 그 의의가 있다¹²⁾.

이러한 생물학적 동등성 시험의 필요성은 화학적으로 동일한 약물, 동일한 제제일지라도 투여되었을 때 생체이용율이 다름으로 인해서 약효가 다르게 나타낼 수 있다는 것이 인정되면서 요구되어졌다. 즉, 이미 승인되어 있는 의약품과 유효성분, 투여경로, 효능·효과, 용법·용량이 같은 의약품이라도 함량이나 첨가물질이 달라졌을 때 과연 전자와 같은 약효를 낸다고 할 수 있겠는가 하는 의문에 대한 대답을 위해 설정된 것이다.

따라서 cyclosporine의 기존제제인 '산디문 뉴오랄(SANDIMMUNE NEORAL)(대조약)에 대해 새로이 국내에서 시판되는 네오프란타(NEOPLANTA)(시험약)의 생물학적 동등성 시험을 실시하여, 두 제제의 생체이용율이 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

대상 및 연구방법

1. 대 상

대상자는 21-27세의 건강한지원자로서 본 실험에 대한 목적, 내용 및 투약후 부작용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면으로 피험자 동의서에 서명한 후 본 연구에 참여하게 하였다. 모든 지원자는 체중 41-88Kg으로서 이상체중의 10%이내 이었으며 신체검사, 표준 생화학적 혈액 검사, 뇨검사결과 정상이었고 과거병력을 갖고 있지 않았었다. 본 연구에 참가한 지원자 26명 중 2명은 시험기간중 중도탈락하여 최종평가대상 피험자수는 총 24명이었다. 본 연구 protocol 은 연세대학교 의과대학 세브란스병원의 임상심의위원회의 승인을 받았다(승인번호 9606).

본 연구는 무작위로 2등분하여 각 12명씩 2시기 2제품 라틴방격법(Latin square method)에 따른 교차시험으로서 1회 175mg의 사이클로스포린을 200ml의 물과 함께 경구투여하였다(Table 1). 시험약은 네오프란타 (한미약품), 대조약은 산디문 뉴오랄(산도스사)을 사용하였고 1차 투약이 끝난후 2주후에 2차투약을 실시하였다. 피험자는 시험전 1주전부터 음주 및 시험약 이외의 약물복용을 금하였으며 약물투여 10시간전

부터 약물투여후 4시간까지 절식하였다. 혈액은 약물투여전과 약물투여후 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 시간째에 팔의 정맥부위에 cannula를 삽입시켜 각 6ml씩 채취하였다. 채취 혈액은 분석시까지 -70℃에서 냉동보관하였으며 사이클로스포린의 농도는 검체채취후 2개월이내에 분석하였다.

2. 사이클로스포린의 혈액분석

혈액중의 사이클로스포린농도 측정은 방사면역측정 Kit(Cyclo Trac-SP, Incstar Corp, MI, USA)¹³⁾를 이용하여 다음과 같은 방법으로 실시하였다. 즉 전혈(whole blood) 100 μ l에 메타놀 400 μ l를 가하여 60초동안 충분히 진탕한 다음 1,600 \times g에서 5분정도 원심분리하였다. 메타놀 50 μ l씩을 취하여 γ - counting용 시험관에 넣고 ¹²⁵I Cyclo-Trac SP 100 μ l와 Anti-Cyclo Trac SP Immunosep 1ml를 각각 가하여 충분히 진탕한 다음 실온에서 1시간 방치하였다. 실온에서 1,600 \times g로 20분간 원심분리하여 상등액은 버리고 시험관을 1분정도 여과지위에 거꾸로 세워 두었다. 최종적으로 시험관안의 잔사를 γ - counting 하여 표준검량선에 대입하여 약물의 농도를 계산하였다. RIA kit에 있는 표준용액으로 검량선을 작성하며 계산은 γ -counter에 내장되어 있

Table 1. Allocation of volunteers and administration of two cyclosporine preparations 2 \times 2 cross over design.

Group	Subject	Drugs	
		Period I	Period II
1	YJS NKH ODS LHK OSH SHS(1)	SANDIMMUNE	NEOPLANTA
	KSU LJS LCY LHS KYM SHS(2)	NEORAL	
2	HWS CDY KHS LDW YR HHJ	NEOPLANTA	SANDIMMUNE
	LJH KKJ H H HTY OSJ LJW		NEORAL

는 프로그램의 RIA mode(logistic curve fit)를 이용하여 혈중 사이클로스포린의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

3. 약동학적 변수 및 통계학적 분석

혈중약물농도-시간 곡선하면적 (AUC)은 약물 농도-시간 곡선으로부터 채혈시간까지의 면적 (AUC₀₋₂₄)을 trapezoidal rule에 따라 계산하였다. 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 혈중약물농도 - 시간곡선에서 관찰된 값을 직접 사용하였다. 시험약제와 대조약제간의 생물학적 동등성을 알아보기 위하여 각 약동학적 지표를 분산분석(ANOVA)으로 검색하였고, 검출력, 최소검출차, 및 두 약제의 약동학적 지표의 차에 대한 신뢰구간을 '생물학적 동등성

시험 자료처리 프로그램 Version 1.35'을 이용하여 계산하였다. 시험약과 대조약의 동등성을 비교하기 위하여 국립보건안전연구원 고시 제94-1호 (1994.2.7.)¹⁴⁾에 따라 통계적 검정을 행하였다. 즉, 우선 분산분석을 행한다음 검출력 (1-β), 최소검출차(Δ)등에 의해 결정하였다.

결 과

1. Cyclosporine 투여후 시간-전혈 (whole b 농도 곡선

대조약 산디문 뉴오랄 175mg 및 시험약 네오프란타 175mg 씩을 2 × 2 라틴방격법으로 지원자 24명에게 경구투여한 후 시간경과에 따른 평균 cyclosporine 전혈 농도 변동은 Fig. 1에 나

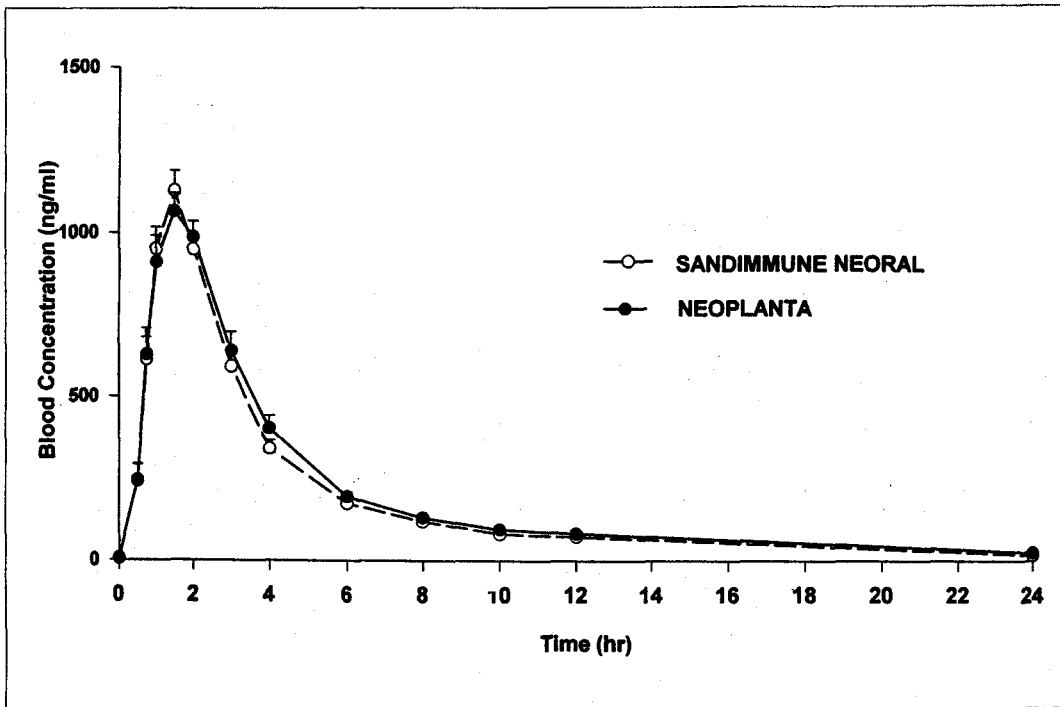


Fig. 1. Profiles of blood concentration of cyclosporine after oral administration of NEOPLANTA and SANDIMMUNE NEORAL in 24 normal volunteers (Each point represents Mean ± SE)

타내었다.

Cyclosporine 의 시간-전혈농도 곡선은 두 제제 모두 거의 유사한 형태를 나타내고 약물투여 후 약 3-4 hr 경과후에 전혈농도가 최고를 나타내고 그 후 약간 빠르게 경감되다가 8-10 hr 시점 이후부터는 완만하게 경감되었다. 두 제제의 전혈농도를 비교시 최고혈중농도(Cmax)에서 시험약 네오프란타가 대조약 산디문뉴오랄보다 2.6% 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. Cyclosporine의 전혈농도에서 얻은 약동학적 변수는 Table 2와 3에 표시하였다.

대조약 산디문 뉴오랄과 시험약 네오프란타를 투여한 두 그룹의 cyclosporine 에 대한 약동학적 변수를 비교할 때 대조약 산디문뉴오랄의 AUC_{0-24hr}는 4427.04 ± 254.90 ng · hr/ml 인데 비해 시험약 네오프란타의 AUC_{0-24hr} 는 4795.00

± 302.08 ng · hr/ml 로 산디문뉴오랄이 낮게 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다. 두 제제의 Tmax를 비교해 보면 산디문뉴오랄의 경우 1.48 ± 0.06 hr이었고, 네오프란타는 1.41 ± 0.10 hr로서 네오프란타가 약간 짧았으나 통계학적 차이는 없었다. 네오프란타의 Cmax는 1205.71 ± 53.00 ng/ml로서, 산디문 뉴오랄의 Cmax는 1175.35 ± 51.85 ng/ml로서 비슷하였다. 시험약 네오프란타의 AUC, C_{max}, T_{max}와 대조약 산디문뉴오랄의 평균치의 차이는 각각 8.31%, 2.58%, -4.73%로서 모두 ± 20% 이내에 들어있었다.

2. 약동학적 지표에 대한 생물학적 동등성 평가

약동학적 지표에 관한 생물학적 동등성 평가는 Table 4에 요약하였다.

Table 2. Serial mean blood concentration after administration of two cyclosporine preparations

Time (hr)	SANDIMMUNE NEORAL		NEOPLANTA	
	Mean	S.E.	Mean	S.E.
0	4.48	0.81	6.27	1.28
0.5	246.40	49.48	242.51	50.91
0.75	613.82	69.72	629.37	82.12
1	951.93	66.38	912.49	80.56
1.5	1127.83	60.75	1065.69	54.34
2	950.80	47.02	988.20	48.46
3	593.20	37.35	640.91	58.89
4	343.01	25.75	404.26	38.48
6	174.69	14.01	196.08	14.59
8	119.75	8.87	131.59	10.89
10	80.96	6.97	95.34	8.81
12	73.28	6.93	82.82	7.99
24	16.89	2.59	24.40	3.82
AUC (ng · hr/ml)	4427.04	254.90	4795.00	302.08
Cmax (ng/ml)	1175.35	51.85	1205.71	53.00
Tmax (hr)	1.48	0.06	1.41	0.10

Table 3. Summary of individual AUC, C_{max} and T_{max} after administration of two cyclosporine preparations

Subject Name	SANDIMMUNE NEORAL			NEOPLANTA		
	AUC ng · hr/ml	T _{max} hr	C _{max} ng/ml	AUC ng · hr/ml	T _{max} hr	C _{max} ng/ml
HWS	4296.59	1.50	1255.10	5379.49	1.00	1551.50
CDY	4582.37	1.50	1048.80	4947.54	2.00	1134.30
KHS	5500.86	1.50	1296.60	6920.28	3.00	1545.80
LDW	4629.21	1.50	1548.90	4399.53	1.50	1083.70
YYR	2187.64	1.50	823.27	2625.40	1.50	839.74
HHJ	2373.76	1.00	904.27	2453.42	1.00	891.06
YJS	7244.72	1.50	1480.50	7598.22	1.00	1702.50
NKH	4770.09	1.50	975.94	6087.33	1.50	1247.80
ODS	3406.24	1.50	849.71	4658.36	2.00	1052.70
LKH	4974.91	1.00	1367.20	3955.40	1.00	1187.20
OSH	2659.00	2.00	665.33	3161.19	1.00	1132.40
SHS(1)	5250.00	2.00	1164.90	5054.88	0.75	1573.70
LJH	6328.07	1.50	1627.90	7772.52	1.50	1122.60
KKJ	5005.12	1.50	1552.40	4870.05	1.50	1346.40
H H	3326.64	1.00	1086.30	3005.13	1.50	711.57
HTY	3312.61	1.50	1218.70	3345.34	1.50	965.15
OSJ	3374.18	1.50	1084.00	3511.58	1.00	932.55
LJW	4472.15	1.50	1246.70	3745.42	1.50	1109.20
KSU	3712.68	2.00	1008.90	4925.57	1.50	1567.30
LJS	5225.17	1.50	1520.90	6311.33	1.50	1517.40
LCY	4295.52	1.50	1099.90	4285.48	1.00	1178.00
LHS	4347.45	1.00	1133.30	4338.53	1.00	1139.50
KYM	5817.11	2.00	975.72	6147.19	1.50	1243.50
SHS(2)	5156.85	1.00	1273.10	5580.71	1.50	1161.50
MEAN	4427.04	1.48	1175.35	4795.00	1.41	1205.71
S.E.	251.14	0.06	51.85	302.08	0.10	53.00

유의수준(α)을 0.05, 검출력($1-\beta$)을 0.8 로 하여 계산하였을 때, AUC에 대한 최소 검출차(Δ)는 9.41%, 비심도(noncentrality)는 6.231이었고, 신뢰구간을 대조약의 평균치에 대한 비로 나타낸

신뢰한계는 1.66~14.97%로서 동등성 기준을 만족하였다. 같은 조건에서 C_{max}의 최소검출차는 12.50%, 비심도는 4.69이었고, 신뢰 한계는 -6.26 ~11.43%로서 동등성 기준을 만족하였다. 그러

Table 4. Summary of the statistics of the bioequivalence test after administration of two cyclosporine preparations

	AUC	Cmax	Tmax
대조약에 대한 시험약의 BA차	8.31%	2.58%	4.73%
대조약에 대한 최소검출차	9.41%(8.24%)	12.50%(10.95%)	21.56%(18.87%)
비심도	6.23(6.23)	4.69(4.69)	2.72(2.72)
BA차의 신뢰한계	1.66%~14.97% (2.80%~13.82%)	-6.26%~11.43% (-4.74%~9.91%)	-10.32%~20.18% (-7.70%~17.55%)

$\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ 기준(괄호안은 $\alpha = 0.1$, $\beta = 0.2$ 기준임)

나, T_{max} 는 최소검출차가 21.56%, 비심도가 2.72이었으며, 신뢰한계가 -10.32~20.18%로서 동등성 기준을 약간 벗어났으나 90% 신뢰한계는 -7.70~17.55%로서 동등성 기준을 만족하였다.

3. 임상증상

피험자 모두에서 두 약제 투여 전 및 투여후 4시간 동안 시간별 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균동맥혈압은 시험기간중 일정하게 나타났으며, 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다(자료미제시). 두 종류의 cyclosporine을 지원자에게 투여한 후 지원자들의 임상증상 변화를 관찰하였을 때 두 제제 모두의 투약 그룹에서 얼굴 및 손발뿐만 아니라 심한 경우에는 전신적인 작열감 증상이 지원자 거의 모두에게서 관찰되었으나 빈발부위는 주로 손발 및 앞가슴에서 빈발하였다. 특히 투약후 1시간 후부터 최고 혈중농도 도달시간 부근인 3시간 정도에서까지 증상이 많이 나타났으나 시간이 지남에 따라 소실되었으며, 처치를 요하는 경우는 관찰되지 않았다. 발열감이 있을때 측정된 체온은 모두 정상이었다.

고 찰

의료기술이 발전함에 따라 장기이식수술의 횟

수가 많아지고 또한 수술의 성공율도 높아지게 되었다. 그러나 장기이식의 성공여부에 있어서 영향을 미치는 요인중에 중요한 요소가 장기에 대한 인체의 거부반응이다. 이러한 장기에 대한 거부반응을 억제하여 장기이식의 성공을 위해 면역억제제가 요구되기 시작하였다. Cyclosporine은 다른 면역억제제들(corticosteroid, azathioprine)과는 달리 효과가 매우 우수한 면역억제제로서 신장, 간장, 심장 및 췌장의 장기이식 수술시와 골수이식시의 거부반응을 효과적으로 억제할 수 있으며^{2,15,16} 또한 자가면역질환 치료에도 응용할 수 있다^{6,7}. 그러나 이러한 우수한 효과에도 불구하고 cyclosporine은 흡수 및 생체이용률이 매우 다양함으로 인하여 개개인에 대한 개인차와 개인내의 차이가 큰 단점을 가지고 있다. 즉, 약물이 직접 작용하는 작용부위의 약물농도가 일정한 투여량에도 불구하고 개인간 및 개인내에도 많은 차이를 보임으로써 원하는 일정한 효과를 기대하기 어렵다는 것이다. 또한 안전역(margin of safety)이 좁고 부작용으로 콩팥독성, 설사, 오심, 구토, 진전 및 고혈압등이 있으며 이중 용량의존적인 콩팥독성이 가장 심각한 부작용이다. 특히 cyclosporine의 사용대상 질환이 생명에 직접 영향을 미치는 중증질환이므로 cyclosporine 투여후 혈중농도를 측정하여 TDM

(Therapeutic Drug Monitoring) 약물동태를 확인함으로써 약효 및 독성 발현 여부를 추정해야 하는 대상약물로 선정되어 있다^{17,18)}.

따라서 새로운 cyclosporine제제를 사용하기 위하여는 생물학적 동등성 자료의 필요성은 다른 어떤 약물보다 높다고 볼 수 있다. 생물학적 동등성 시험의 필요성은 복합비타민의 흡수율 차이가 보고된 1945년부터 제기되었으며¹⁹⁾ 그후 60년대말과 70년대초 흡수율이 낮은 chloramphenicol제제의 시장수거, 오스트리아에서의 phenytoin제제 중독사건, 영국의 digoxin 중독사건 등은 동일한 유효성분함량이 동일한 혈중농도와 치료효과를 나타내지 못함을 보여주는 계기가 되었다²⁰⁾. 이후 미국에서는 1977년부터 생물학적 동등성 검토를 요구하고 있으며 우리나라에서도 1988년 새로운 generic drug에 대하여 생물학적 동등성 시험기준을 고시한 바 있다(1994년 개정)^{14,21)}.

본 실험에서 나타난 두가지 cyclosporine제제 산디문 뉴오랄과 네오프란타의 흡수 및 혈중농도 변동양상은 기존문헌의 결과와 비슷하게 나타났으며, 시간에 따른 전혈 농도 변화 양상을 볼때 2상성(biphasic)으로 감소됨을 볼 수 있었다²²⁾. 배설에 있어서의 이러한 이상성 감소는 cyclosporine의 높은 지용성과 생체막(biological membrane)을 쉽게 통과하여 확산되는 성질 즉 조직에 대한 높은 친화력에 기인되는 것으로 보인다. 생물학적 동등성 시험에 있어서 정제, 캡셀제 등의 경구투여 제제의 경우에는 보통 하룻밤 절식한 상태에서 건강한 지원자에게 일정량의 물과 함께 투여하고 일정 시간 음식물 등의 섭취가 제한된다. 즉 정상적인 생리상태를 갖고 있는 사람을 대상으로 하여 일정한 조건하에서 생물학적 시험을 행하는 것이다. 그러나 실제로 의약품은 생리적 조건이 아닌 환자에게 식간,

식후 또는 식사를 하지않은 상태 등 다양한 조건에서 복용하게 된다. 따라서 이러한 여건이 약제의 생체이용율에 어떠한 영향을 미치는가를 고려해서 사용해야 할 것이다²³⁾. 또한 개개인의 생리적 요인과 투여조건 및 정신적인 안정상태에 따라서도 생체이용율은 달라질 수 있다. 또한 다른 약물과의 상호작용도 고려되어야 하며 본 실험 약물에 있어서는 phenytoin, phenobarbital 및 rifampin 등의 약물에 의해 cyclosporine의 혈중농도가 감소되어진다고 보고되어졌다. 그러나 ketoconazole 및 cimetidine 등의 약물에 의해서는 cyclosporine의 혈중농도가 증가되어졌다^{24,25,26,27)}.

국립보건안전연구원 고시 제 94-1호(1994.2.7.)에 의한 생물학적동등성평가기준은 첫째로, 시험약과 대조약간의 생물학적동등성평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 생체이용율시험에 의해 산출한 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max})등으로 하며 둘째로, 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차이는 대조약의 20%이내 이어야 하며 셋째로, 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 유의수준 0.05-0.1로 하고, 그 때의 정도는 검출력($1-\beta$) > 0.8 및 최소검출차(Δ) < 0.2로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있으며 넷째로, 두 제제의 생체이용율차의 신뢰한계를 구하여 셋째항목의 결과와 합쳐 평가한다.

시험약 네오프란타와 대조약 산디문 뉴오랄 두 제제에 대한 생물학적 동등성 시험에서 주요 약동학적 변수인 AUC_{0-24hr} , C_{max} , T_{max} 등을 각각 개인별 data에서 비교해 보았을 때 두 제제간의 차이는 인정할 수 없었을 뿐만 아니라 전혈 농도 변동 양상도 각각의 개인에게서 일정한 양상으로 나타났다. 본 실험에서 두 제제 모

두 AUC, Cmax, Tmax의 분산분석 결과 군 또는 약제간에 대한 통계학적 유의성은 없어 교차 시험이 적절하게 이루어진 것으로 판단되었다. 두 제제간 AUC, Cmax 및 Tmax의 평균치의 차이 각각 8.31%, 2.58% 및 4.73%로 모두 20% 이내로서 생물학적 동등성에 대한 전제조건을 만족시켰다. 대조약물에 대한 시험약물의 95% 신뢰구간은 AUC와 Cmax의 경우 $\pm 20\%$ 이내의 범위에 속하였으나 Tmax의 경우 -10.32% ~ 20.18%로 20%를 약간 벗어났다. 그러나 Tmax의 90% 신뢰한계는 -7.70% ~ 17.55%로서 20% 기준이내이며 대조약과 네오프란타의 평균 Tmax가 1.48 ± 0.06 시간과 1.41 ± 0.10 시간으로 통계적 차이가 없는 것을 볼 때 두 제제는 동등하다고 인정된다. 본 실험을 종합적으로 고찰하면 시험약 네오프란타의 생체이용률 (bioavailability)은 대조약 산디문 뉴오랄과 동일하여 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판정하였다.

요 약

배 경 :

최근 국내에서 시판되는 cyclosporine 연결 구조제제인 네오프란타(한미약품)의 생체이용률을 비교검토하기 위하여 대조약인 산디문 뉴오랄(한국 산도스사)과 생물학적 동등성시험을 실시하였다.

방 법 :

20-40세되는 건강한 지원자 24명을 대상으로 라틴방격법으로 2회에 걸쳐 cyclosporine 175mg을 무작위 교차투여하였다. 약물투여전 및 투여 후 24시간까지 총 13회 채혈하여, 전혈내 cyclosporine 농도를 방사면역법으로 측정하였다.

결 과 :

생체이용률의 지표로 대조약 산디문뉴오랄과

시험약 네오프란타의 곡선하농도(AUC), 최고혈중농도(Cmax) 및 최고혈중농도 도달시간(Tmax)을 분산분석한 바 대조약과 시험약 사이에 유의한 차이가 없었으며 각각의 평균치 차이는 8.31%, 2.58% 및 -4.73%로서 20%이내이었다. 또한 시험약의 AUC, Cmax 및 Tmax의 신뢰한계는 동등성 기준을 만족시켰다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 시험약 네오프란타는 기준약 산디문뉴오랄과 비교하여 생물학적으로 동등하다고 인정된다.

Reference

- 1) Borel JF : Cyclosporin A-present experimental status. *Transplantation Proc.* 1981;13:344-348
- 2) Calne, R.Y., Rolles, K., White, D.J.G., et al : Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs : 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* ii. 1979;1033-1036
- 3) Powles, RL, Clink, HM, Spence, D, et al : Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogenic bone-marrow transplantation. *Lancet* i, 1980;327-329
- 4) Knight GC, Macris MM, Peiric M et al : Cyclosporine A pharmacokinetics in a cardiac allograft recipient with a jejunoileal bypass. *Transplantation Proc.* 1988;20(suppl 3):351-355
- 5) Kovarik JM, Mueller EA, van Bree JB et al : Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation-A multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation.* 1994;58:658- 663
- 6) Bach JF : Cyclosporine in autoimmune diseases. *Transplantation Proc.* 1989;21(Suppl. 1):97-113

- 7) Carstens J : *Worldwide experience with SANDIMMUNE cyclosporine in autoimmune disease; multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis. Mt Sinai J Med.* 1990;57:311-314
- 8) McMillan NA : *Clinical pharmacokinetics of cyclosporine Pharmac Ther.* 1989;42:135-156
- 9) Lensmeyer GL, Wiebe DA, and Carlson IH : *Distribution of cyclosporin A metabolites among plasma and cells in whole blood: Effect of temperature, hematocrit, and metabolite concentration. Clin Chem.* 1989;35:56-63
- 10) Freed B, Rosano T, Lumport N : *In vitro immunosuppressive properties of cyclosporine metabolites. Transplantation.* 1987;43: 123-127
- 11) Kahan BD, Shaw LM, Holt D et al : *Consensus Document : Hawk's Cay Meeting on Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine. Clin Chem.* 1990;36:1510-1516
- 12) Rocke DM : *On testing for bioequivalence. Biometrics.* 1984;40:225-230
- 13) Yatscoff RW, Copeland KR, Faraci CJ : *Abbott TDx Monoclonal Antibody Assay Evaluated for Measuring Cyclosporine in Whole Blood. Clin Chem.* 1990;36:1969-1973
- 14) 국립보건안전연구원 고시 제94-1호 : 생물학적 동등성 시험기준. 국립보건 안전연구원, 1994
- 15) Lindholm A, Kahan BD : *Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentration, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:205-218
- 16) Sketris IS, Lawen JG, Beauregard-Zollinger L, Belitsky P, Landsberg D, Givner ML, Keown P : *Comparison of the pharmacokinetics of cyclosporine sandimmune with Sandimmune Neoral in stable renal transplant patients. Transplant Proc.* 1994;26: 2921-2963
- 17) Kahan BD : *Drug therapy : Cyclosporine. N Eng J Med.* 1989;321:1725-1738
- 18) Shaw LM : *Advances in Cyclosporine Pharmacology, Measurement and Therapeutic Monitoring. Clin Chem.* 1989;35:1299-1308
- 19) Melnick D, Hockberg M, Oser B : *Physiological availability of the vitamins. J Nutr.* 1945;30:67-69
- 20) Abdou HM : *Dissolution, bioavailability & bioequivalence. Mark Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 1989;481-490*
- 21) Federal Register : *Bioequivalence requirement and in vivo bioavailability procedures.* 1977;42: 1624
- 22) Grevel J, Nuesch E, Abish E et al : *Pharmacokinetics of oral cyclosporin A(SANDIMMUNE) in therapy in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31:211-216
- 23) Gupta SK, Manifro RC, Tolmanovich SJ, Gambertoglio JG Garovoy MR, Benet LZ: *Effect of food on the pharmacokinetics of cyclosporin in healthy subjects following oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol.* 1990;30:643:653
- 24) Yee GC : *Recent advances in cyclosporine pharmacokinetics. Pharmacotherapy* 1986;11:130s-134s
- 25) Yee GC, McGuire TR : *Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporine (Part 1). Clin Pharmacokinetic.* 1990;19:319-332
- 26) Yee GC, McGuire TR : *Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporine (Part 2). Clin Pharmacokinetic.* 1990;19:400-415
- 27) Ptachcinski RJ, Venkataramine R, Burckart GJ : *Clinical pharmacokinetics of cyclosporine. Clin Pharmacokinetic* 1986;11:107-132