

## 정상성인에서 Cyclosporin 연질경구제제의 생물학적 동등성에 관한 연구

유내준<sup>1,4</sup> · 박민수<sup>3,4</sup> · 나대로<sup>2</sup> · 김경현<sup>2,4</sup>

연세의대 내과학교실<sup>1</sup>, 약리학교실<sup>2</sup>, 소아과학교실<sup>3</sup>, 임상약리학과<sup>4</sup>

Cyclosporine(Cyclosporin A, CyA, CsA)은 다른 면역억제들(corticosteroid, azathioprine)과는 달리 효과가 매우 우수한 면역억제제로서 신장, 간장, 심장 및 췌장의 장기이식 수술 시(Knight)와 골수이식시의 거부반응을 효과적으로 억제할 수 있으며(Calne, Powles, Bor-el, Sketris, Lindholm) 또한 자가면역질환 치료에도 응용할 수 있다(Bach, Carstens). 그러나 이러한 우수한 효과에도 불구하고 cyclosporine은 흡수(absorption) 및 생체이용률(bio-availability)이 매우 다양하게 이루어짐으로써 개개인에 대한 개인차와 개인내의 차이가 큰 단점을 가지고 있다.

따라서 cyclosporine의 기존제제인 '산디문 연질 캡셀'(대조약)에 대해 새로 시판될 같은 함량의 제제 '임플란타 연질 캡셀'(시험약)에 대한 생물학적 동등성 실험을 실시하여, 두 제제의 생체이용률이 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

실험의 진행 개요를 간단히 설명하면 체중 41-88kg, 연령 21-27세의 26명의 건강지원자에 대하여 서면으로 피험자 동의서를 작성한 후에 이루어 졌으며, 연구 protocol은 연세대학교 세브란스병원의 임상심의위원회의 승인을 거쳤다(승인번호 9607). 본 연구는 무작위 교차시험으로서 1회 175mg의 사이클로스포린을 경구투여하였다. 시험약은 네오플란타(한미약품), 대조약은 네오랄 산디문(산도스사)을 사용하였고 시험군은 2군으로 나누어 1차투약이 끝난후 2주후에 2차투약을 실시하였다. 시험자는 약물투여 10시간전부터 약물투여후 4시간까지 절식하였고 각 시험자마다 200ml의 물과 함께 사이클로스포린 175mg에 해당하는 양을 투여하였다. 혈액은 약물투여전과 약물투여후 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 시간제에 팔의 정맥부위에 cannula를 삽입시켜 각 6ml씩 채취하였다. 채취 혈액은 분석시까지 -70℃에서 냉동보관하였으며 사이클로스포린의 농도는 검체채취후 2개월이내에 분석하였다. 결과는 다음과 같다.

1) 전혈(whole blood)중 cyclosporine A, B 두 제제의 지원자에 대한 생물학적 동등성 시험 후 주요 pharmacokinetic parameter인  $AUC_{0-24hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 를 통계처리한 결과 주요 판정기준이 되는  $AUC_{0-24hr}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 분석결과 대조약 산디문 (A)에 대한 시험약 임플란타 (B)의 차이는 8.31%, 2.58%, -4.73%로 20% 이내였고, F 검정( $\alpha=0.05$ )에서도 두 제제간에 유의한 차이가 없었다. 따라서 전혈중 cyclosporine의 두 제제 A, B는 생물학적 동등한 것으로 판정하였다.

2) 대조약 산디문 (A) 및 시험약 임플란타 (B)의 전혈 농도 변화의 개인차이는 각 측정 시점에서 임플란타 (B)가 산디문 (A) 보다 커서 임플란타 (B)의 약물농도 변화의 개인차가 비교적 큰 것으로 나타났다.

3) 결론적으로, 한미약품에서 제조한 임플란타 연질캡셀은 대조약인 산도스사의 네오랄 산디문 연질캡셀과 생물학적으로 동등하여 1 : 1로 대체 사용할 수 있을 것으로 판단된다.