

건강한 성인 남성에서 덱시부프로펜 방출조절 제제와 속방형제제의 약동학적 특성 비교

김 종 료

울산대학교 의과대학 서울아산병원

배경 및 목적: 기존의 비스테로이드성 항염증약물은 대부분 속방형 제제로 개발되었으며, 쇼크, 혈액장애, 소화기계 장애 등의 유해사례를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 새로이 개발된 덱시부프로펜 방출조절제제는 속방부와 서방부로 이루어진 이층정 제제로, 종래의 비스테로이드성 항염증 약물의 유해사례를 경감시키고, 투약 횟수를 효과적으로 감소시켜 환자의 투약 순응도를 높일 수 있는 장점이 있을 것으로 기대되고 있다. 따라서, 본 임상시험에서는 건강한 지원자를 대상으로 하는 'HM-DER 정'의 체내 동태 실험을 통해 제제의 서방 효과를 확인하고자 하였고, 덱시부프로펜 속방제제인 '닥스펜정' 300 mg을 6시간 간격으로 2회 투여한 경우와 당사에서 개발한 덱시부프로펜 방출조절 제제인 'HM-DER 정'을 600 mg 1회 투여한 경우의 AUC가 생물학적으로 동등함을 입증함으로써 기존 덱시부프로펜 제제의 동일한 효능, 효과를 가지면서 환자들의 복용의 편리성이 증대될 수 있는 투여 횟수 감소 제제의 시판을 목적으로 하였다.

방법: 본 시험은 건강한 성인 남성 지원자 24명을 대상으로 공개, 무작위 배정, 2×2교차시험으로 진행되었으며 각 피험자에게 덱시부프로펜으로서 600 mg을 경구투여 후 7일간의 휴약기를 두었다. 대조약인 HM-DER 300 mg 1정을 6시간 간격으로 2회 경구로 투여한 경우 0 (투약 직전), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 6.5, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24시간으로 총 15회 채혈하였고, 시험약인 닥스펜정 300 mg 2정을 1회 경구로 투여한 경우 0 (투약 직전), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24시간에 총 13회 채혈하였다. 얻어진 혈장 덱시부프로펜 농도 자료는 WinNonlin ver 5.0.1 (Pharsight, CA, USA) 소프트웨어로 비구획모형을 사용하여 최고혈중농도(Cmax), 최고혈중농도 도달시간(Tmax), 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC0-24, AUC0-∞), 평균 체류시간 (MRT), 소실반감기(t1/2b)의 각 치료군의 피험자별 수치를 구한 후, 이들을 기술통계학적으로 분석하였다.

결과: 피험자 선정기준을 만족한 24명의 피험자들은 모두 중도탈락 및 계획서 이탈 없이 일정을 완료하였고, RT군과 TR군에 배정받은 피험자간의 인구학적 특성에는 유의한 차이가 없었다. 24명의 피험자 중 총 11명의 피험자에서 15건의 경증의 이상반응이 발생하였고 “가능함(possible)” 이상으로 평가된 유해사례를 보인 사람 수는 대조약 복용 시 4명, 시험약 복용시 1명이었고 투여군 간에 통계적으로 차이가 없었다(Fisher's exact test, p=0.311). 약동학적 분석결과 로그변환한 AUC (hr · mg/mL), Cmax (mg/mL)의 시험약의 평균±표준편차는 각각 155.60±40.94, 22.71±6.64였고, 대조약의 평균±표준편차는 각각 161.463±36.562, 23.765±4.910이었다. AUC (hr · mg/mL), Cmax [0~6 h] (mg/mL), Cmax [6~24 h] (mg/mL)의 대조약에 대한 시험약의 기하평균비의 점추정

치 및 90%신뢰구간은 각각 0.9583, (0.9176, 1.0007), 1.0515, (0.9240, 1.1968), 0.9972, (0.8713, 1.1414) 이었다.

결론: 분석 결과 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내에 포함되어 생물학적 동등성 기준을 만족하였다. 따라서, 텍시부프로펜 방출 조절형 제제인 HM-DER 정은 1회 2정 복용으로 텍시부프로펜 속방정 1정을 2회를 복용했을 때와 유사한 약물의 효과를 보일 것으로 예측된다. 또한 두 약제 모두 건강한 피험자에서 안전하였으며, 내약성이 비교적 우수하였다.