임상약학회지 제6권 제2호
Kor. J. Clin. Pharm., Vol 6, No. 2. 1996

카르바마제핀 서방형 제제간의 생물학적 동등성 비교

김민정 · 이현정 · 류윤미 · 신완균 · 박성호*
*서울대학교병원 약제부, 서울대학교 약학대학, 서울시립보라매병원 신경과**

The Bioequivalence of Two Carbamazepine Controlled Release Formulations

Min J. Kim, Hyun J. Lee, Yoon M. Rheu, Wan G. Shin and Sung H. Park*
Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Yunkeon-dong 28 Chongro-gu, Seoul 110-744, College of Pharmacy, Seoul National University, Shillim-dong Kwanak-gu, Seoul 151-742
**Department of Neurology, Seoul City Boramae Hospital, Shindaebang-dong 395 TongJak-gu, Seoul 156-012*

Carbamazepine is an anticonvulsant drug that has been shown to be as effective as phenytoin or phenobarbital in treatment of grand mal and complex partial seizures and is also approved as the drug of choice for treatment of the pain associated with trigerminal neuralgia. And the therapeutic or toxic effects of carbamazepine are better related to plasma concentration than to dosage, which can be attributed to interindividual variability in the pharmacokinetics. A slow rate of carbamazepine dissolution in the gastrointestinal tract is believed to be the cause of its relatively slow and erratic rate of absorption. For these reasons pharmacokinetic evaluation of newly formulated carbamazepine is neccessary. In this study, the bioequivalence in carbamazepine between the Tegretol™ CR tablet (Geigy Co.) and Carmazepine™ CR tablet (Myung In Co.) was evaluated. 12 normal volunteers (age 21~27 years old) was divided into two groups, and a randomized cross-over study was employed. The pharmacokinetic parameters (C_{max}, T_{max} and AUC) obtained of oral administration of each formulatim of carbamazepine 400 mg were evaluated and ANOVA was utilized for the statistical analysis of parameters. C_{max} is 8.26±3.1 μg/ml (C.V. 37.3%) in Tegretol™ and 9.39±2.9 μg/ml (C. V. 30.5%) in Carmazepine™, T_{max} is 28.0±5.9 hrs (C.V. 21.1%) in Tegretol™ and 24.0±7.2 hrs (C.V. 30.2%) in Carmazepine™ and AUC is 786.4±360.5 μg·hr/ml (C.V. 45.8%) in Tegretol™ and 792.8±228.6 μg·hr/ml (C.V. 28.8%) in Carmazepine™, respectively. As the result of the data, two formulations are bioequvalent, and the lower C.V. of Carmazepine™ in every individual can be merit. (Kor. J. Clin. Pharm. 1996; 6(2): 19-23)

☐ Keywords – Carbamazepine, Bioequivalence, Pharmacokinetics

카르바마제핀은 iminostibene 유도체로서 삼환계 항우울제와 유사한 구조를 가진 항경련제이며, 소발작 이외의 전간과 삼차신경통에 널리 사용되는 약물로 다른 항경련제인 페니토인이나 페노바르비탈에 비해 정신, 행동 장애 등에 대한 부작용이 경미한 장점이 있다. 카르바마제핀은 비교적 유효 혈중농도의 범위가 좁아서 TDM (Therapeutic Drug Monitoring)을 시행하고 있는데, 약물의 혈중농도가 유효 혈중농도를 초과하는 경우 부작용이 나타나므로 하루 복용량을 3~4회 분복시켜 혈중농도의 변동폭을 줄임으로써 부작용의 발생을 감소시킬 수는 있으나[1] 이 경우 환자의 약물 복용의 순응도(compliance)가 저하되므로, 이를 보완하기 위해서 장내에서 서서히 방출되어 약물의 복용 횟수를 줄일 수 있는 서방형 제제(controlled release, 이하 CR이라함)의 형태로 많이 투여되고 있다. 경구로 카바마제핀을 단독 투여하는 경우 흡수가 느리고 개인차가 커서 최고 혈장농도에 이르는 시간이 대개 투여후 4~8시간 경[2] (특히 고용량인 경우에는

24시간까지 지연될 수도 있습)인데 이는 카바마제핀이 물에 난용성이라 용해도가 흡수 속도에 영향을 미치기 때문이라 보고 있다. 이에 따라 동일한 성분과 함량을 가진 카르바마제핀 제품이라 할지라도 제조회사마다 용해도 차이가 있고 서방형 제제의 경우 약물의 용출 제어 기술에 따라 실제 환자에게 투여되는 경우 최고 혈중농도 및 최고 혈중농도에 이르는 시간 등이 달라질 수 있으며 또한 부작용의 발현 빈도와 정도가 달라질 수 있다. 카르바마제핀은 거의 모든 조직에 빠르게 분포하며 혈장 단백과는 약 75% 정도 결합한다. 그리고 이 약물을 지속적으로 반복 투여하는 경우 자체 대사 증진 효과[3]가 있으며 페니토인이나 페노바르비탈과 같은 항경련제나 기타 대사 항진 약물과 병용시 대사가 더욱 항진되므로[4] 약물간 상호 작용의 측면에서도 임상적으로 중요한 약물이다. 서방형 제제의 경우 용해시 소요되는 시간이 길어지는 데에도 불구하고 흡수가 잘 되는 것으로 보아 소장 하부에서도 흡수가 잘된다고[5]하며 또한 경구로 투여한 활성탄에 의해 소실 반감기가 감소되는 것으로 보아 장간순환 또는 장-장순환이 있다고[6,7]도 생각되고 있다.

따라서 본 연구에서는 소발작을 제외한 간질과 삼차신경통에 널리 사용되는 카르바마제핀의 새로운 서방형 제제에 대하여 원개발회사인 한국썰시바-가이기의 제품(Tegretol™)과의 생물학적 동등성 시험을 하였다. 즉 명인제약에서 개발한 카마제핀™ 씨알정 (함량 200 mg/Tab)과 원회사인 한국썰시바-가이기의 Tegretol™CR Tab. (함량 200 mg/Tab)에 대하여 정상 성인 지원자 12명을 대상으로 한 생물학적 동등성 시험을 실시하여 이들 제제의 약물동태학적 파라미터들 (C_{max}, T_{max} 및 AUC)을 비교 검토하였다.

카르바마제핀 제제

카르바마제핀 제제로는 명인제약의 카마제핀™ 씨알정과 원개발회사인 한국썰시바-가이기의 Tegretol™CR 정을 사용하였다. 두 제제는 모두 서방정이며 1정당 카르바마제핀의 함량은 200 mg이다.

생물학적 동등성시험의 디자인

본 실험에 참여한 지원자는 모두 만 21~27세 (평균 23.6세), 52~79 Kg (평균 64.3 Kg)의 건강한 성인 남자 12명으로, 이들 지원자에게는 본 실험에 대한 충분한 설명을 한 후 서면상의 동의서를 받은 후 임상시험을 실시하였다.

Table 1. 카르마제핀 제제간의 생물학적 동등성 실험을 위한 교차실험 디자인 (Tegretol™과 카마제핀™)

Subjects	Period I	Period II
Group I		
1. Y.K.Kim	대조약	시험약
2. J.Y.Choi	대조약	시험약
3. H. Yang	대조약	시험약
4. S.H.Shin	대조약	시험약
5. S.B.Yoon	대조약	시험약
6. B.H.Jee	대조약	시험약
Group II		
1. K.C.Kim	시험약	대조약
2. J.H.Jang	시험약	대조약
3. S.J.Jun	시험약	대조약
4. K.M.Paek	시험약	대조약
5. B.K.Shin	시험약	대조약
6. D.S.So	시험약	대조약

대조약: 한국썰시바-가이기 Tegretol™,
시험약: 명인제약 카마제핀™

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 실험 전날 오후 10시부터 실험당일 투약후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 기간중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

지원자 12명을 무작위로 2군 (Group I: 6명, Group II : 6명)으로 나누고 시험을 제 I 및 II 시기로 나누어 2기제의 라틴 방격법에 의한 교차시험으로 디자인하여 지원자간의 차이 및 투약시기별 차이를 최소화하고 또한 약물 투여 순서도 바꿈으로 특정 약물의 효과에 의한 차이 (carry over effect)도 최소화할 수 있도록 하였으며, Table 1에 실험 디자인을 나타내었다.

약물 투여 및 채혈

12명의 피험자를 무작위로 두 군 (Group I과 Group II)으로 나누어, 제 I 시기 시험에서는 Group I에 Tegretol™ 2정 (투여량 400 mg)을, 그리고 Group II에는 카마제핀™ 2정 (투여량 400 mg)을 물 200 ml와 함께 복용시켰다. 실험은 아침 8시에 시작하고 점심식사는 12~13시에, 그리고 저녁식사는 18~19시에 각각 하였다.

제 I 시기 시험 (1995. 11. 11~1995. 11. 14)후 3주일의 충분한 휴약기간 (문헌상 반감기의 5배 이상)을 가진 후 다시 제 II 시기 시험 (1995. 12. 2~1995. 12. 5)

을 하였다. 이 때는 제 I 시기 실험 방법과 동일하게 하고, 약물 투여는 Table 1과 같이 하였다.

채혈은 약물 투여전과 약물 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 및 72시간에 약 5 ml 정도 13회 실시하였으며, 채취한 혈액은 항응고제가 처리되지 않은 plain tube에 옮겨 담아 원심분리한 뒤 혈청을 1.5 ml 원심분리용 튜브 2개에 분할하여 분석할 때까지 냉동고에 보관하였다.

혈청중 카르바마제핀의 정량

본 실험에서는 혈청중의 카르바마제핀 농도를 이용하여 약물동태학적 파라미터를 구하였다. 시료처리는 혈청시료 500 μl에 대하여 내부 표준물질로 40 μg/ml 페노바르비탈 50 μl, 추출용매로 클로르포름 3 ml, 0.2 N HCl 50 μl를 가하여 충분히 혼합한 후 원심분리하여 얻어진 클로르포름층을 진공 건조시켜 클로르포름을 제거한 다음 정량 직전 20% 아세토니트릴 100 μl로 녹였다. HPLC 조건으로는 20, 35% 아세토니트릴을 이동상으로 하여 1.2 ml/min의 속도에서 농도구배를 주었고 UV 검출기는 215 nm, AUFS 0.05이었다.

약물동태학적 파라미터 분석

Tegretol™ 및 카마제핀™을 각각 2정씩 12명의 지원자에게 1회 경구 투여하여 얻은 각 약물의 혈중농도-시간 곡선으로부터 약물동태학적 파라미터들인 최고 혈중농도 (C_{max}), 최고 혈중농도 도달 시간 (T_{max}) 및 혈중약물농도-시간곡선과 면적 (AUC)를 구하였으며 두 제품에서 각각 얻어진 값을 비교하여 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 때 C_{max}와 T_{max}는 실측치를 구하였고, AUC는 trapezoidal rule method를 이용하여 $AUC_{0\rightarrow\infty}$ 값을 산출하였다.

생물학적 동등성 평가

두 제제의 약물동태학적 파라미터들을 통계학적으로 비교 평가하여 국립보건안전 연구원 고시 94-1호에 의하여 아래의 조건으로 생물학적 동등성을 평가하였다.

a. 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교 항목은 원칙적으로 생체내 이용률 시험에 의해 산출한 혈중농도-시간 곡선하면적 (AUC), 최고 혈중농도 (C_{max}) 및 최고 혈중농도 도달 시간 (T_{max}) 등으로 평가한다.

b. 대조약과 시험약의 비교항목의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내 이어야 한다.

c. 분산분석은 원칙적으로 유의수준 α=0.05~0.1로 하고 그때의 정도는 검출력 (1-β)은 0.8, 최소검출차 Δ는 0.2 이하로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다.

d. 또한 두 제제의 생체이용률의 차의 신뢰한계를 구해 c의 결과와 합쳐 평가한다.

실험결과

1. 두 카르바마제핀 제품 투여시의 혈중농도 패턴

시험약과 대조약으로 각각 카마제핀™과 Tegretol™을 12명의 지원자를 대상으로 1회 경구 투여 (용량 400 mg, 2정)한 후 시간에 따라 혈중농도를 측정한 결과를 Fig. 1과 같이 두 제품에 있어서의 각 채혈시간에 대한 혈중농도를 전체 지원자의 평균값으로 하여 혈중농도-시간 곡선으로 나타내었다. Fig. 1에서와 같이 Tegretol™에 비해 카마제핀™의 경우 근소하기는 하나 최고 혈중농도가 더 높고 최고 혈중농도 도달 시간이 더 짧으나 AUC는 거의 같았다. 각 개인의 약물동태학적 결과는 Table 2에 제시하였다.

Table 2에서도 Fig. 1과 마찬가지로 카마제핀™이 Tegretol™ 보다 최고 혈중농도 도달 시간이 조금 빠르고 최고 혈중농도도 더 높으며 지원과 개인간의 차이도 최고 혈중농도와 AUC에 있어서 더 적은 것을 확인할 수 있었다.

2. 두가지 카르바마제핀 제품의 약물동태학적 특성

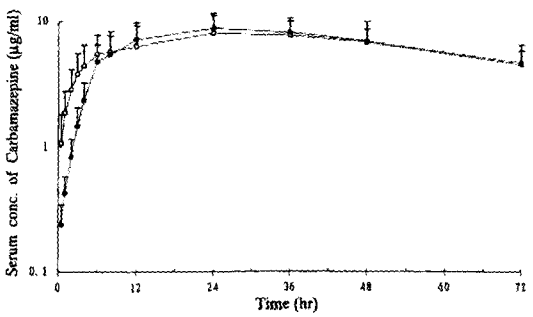

Fig. 1. Serum concentration-time curve of two carbamazepine formulations.
○: Tegretol™, ●: 카마제핀™.

Table 2. 각 개인별 약물동태학적 파라미터.

	T_{max} (hrs)		C_{max} (μg/ml)		AUC (μg·hr/ml)	
	Tegretol™	카마제핀™	Tegretol™	카마제핀™	Tegretol™	카마제핀™
1	24	24	7.037	10.836	962.6	748.7
2	36	24	10.427	8.782	1395.1	763.5
4	36	24	6.572	6.024	629.7	594.6
5	24	36	5.685	8.388	374.4	696.0
6	24	24	3.262	9.209	277.3	680.0
7	36	24	4.908	7.395	393.9	596.1
8	24	12	11.108	5.539	979.2	450.5
9	24	24	11.994	9.521	1026.6	931.1
10	24	12	12.856	14.623	1231.2	1061.9
11	24	24	6.701	14.618	570.2	901.1
12	36	24	11.165	9.728	999.1	795.8
13	24	36	7.349	8.027	597.3	1294.1
Mean	28.0	24.0	8.26	9.39	786.4	792.8
S.D	5.9	7.2	3.1	2.9	360.5	228.6
C.V (%)	21.1	30.2	37.3	30.5	45.8	28.8

시험약과 대조약으로 각각 카마제핀™과 Tegretol™을 사용하여 12명의 지원자를 대상으로 400 mg을 1회 경구투여한 후 경시적으로 혈청중농도를 측정한 결과 얻어진 혈청중농도-시간 곡선으로부터 개개 지원자에 대한 두 제품의 약물동태학적 파라미터들인 T_{max}, C_{max} 및 AUC를 구하였다.

T_{max}는 Tegretol™ 이 28.0±5.9 hrs (C.V. 21.1%)인데 비해 카마제핀™은 24.0±7.2 hrs (C.V. 30.2%)로 낮게 나타났으며 개체차에 따른 변동계수 (C.V.)는 최고 혈중농도 도달 시간이 12시간이었던 1명의 지원자에 의한 영향으로 다소 크게 나타났다. C_{max}는 Tegretol™이 8.26±3.1 μg/ml (C.V. 37.7%), 카마제핀™ 이 9.39±2.9 μg/ml (C.V. 30.5%)로써 카마제핀™에 있어서 최고 혈중농도가 더 높고 변동계수는 더 낮았다. AUC는 Tegretol™이 786.4±360.5 μg·hr/ml (C.V. 45.8 %), 카마제핀™이 792.8±228.6 μg·hr/ml (C.V. 28.8%)으로 카마제핀™에 있어서 AUC 값이 더 크고 변동계수도 더 작았다. 따라서 카마제핀™에서 각 파라미터들의 변동계수가 적은 것으로 보아 개체에 따른 차이가 Tegretol™에 비해 적음을 알 수 있다.

3. 생물학적 동등성 평가를 위한 통계학적 분석

C_{max}는 Tegretol™이 8.26±3.1 μg/ml (C.V. 37.3%)인데 비해 카마제핀™은 9.39±2.9 μg/ml (C.V. 30.5%)로 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이의 비가 13.7%로 평가 기준 20%보다 낮게 나타났고, 신뢰도 95% (α=0.05)에 있어서 대조약에 대한 시험약의 평균치의 차이의 신뢰구간이 -16.2%~43.6% 였다. T_{max}는 Tegretol™이 28.0±5.9 hrs (C.V. 21.1%)인데 비해 카마제핀™은 24.0±7.2 hrs (C.V. 30.2%)로 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이의 비가 14.3%로 평가 기준 20%보다 낮게 나타났고, 신뢰도 95% (α=0.05)에서 대조약에 대한 시험약의 평균치의 차이의 신뢰구간이 -8.2%~36.8% 였다. AUC는 Tegretol™이 786.4±360.5 μg·hr/ml (C.V. 45.8%)인데 비해 카마제핀™은 792.8±228.6 μg·hr/ml (C.V. 28.8%)로 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이의 비가 0.8%로 평가 기준 20% 보다 작게 나타났고, 신뢰도 95% (α=0.05)에서 대조약에 대한 시험약의 평균치의 차이의 신뢰구간이 -33.0%~34.6% 였다.

고 찰

본 연구에서는 한국썰시바-가이기의 Tegretol™ CR 정을 대조로 하여 명인제약에서 국산화한 카마제핀™ 씨알정을 1회 경구투여하였을 때, 혈중농도 곡선 양상을 비교하고 생물학적 동등성에 대해 검토하기 위해 12명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 생물학적 동등성 시험을 실시하였다. 혈중농도-시간 곡선에서 카마제핀™의 경우 Tegretol™ 보다 최고 혈중농도 도달 시간이 약간 짧고 최고 혈중농도는 조금 높으며 혈중농도-시간 곡선 아래 면적도 더 큰 값을 가지는 것으로 보이나 통계적인 유의성은 없었다.

그리고 두 제품의 혈중농도-시간 곡선에서 산출한

파라미터들인 T_{max}, C_{max} 및 AUC를 이용하여 국립보건안전연구원 고시 94-1조의 생물학적 동등성 평가기준에 따라 생물학적 동등성을 평가하였을 때, T_{max}는 Tegretol™이 28.0±5.9 hrs (C.V. 21.1%), 카마제핀™이 24.0±7.2 hrs (C.V. 30.2%), C_{max}는 Tegretol™이 8.26±3.1 μg/ml (C.V. 37.3%), 카마제핀™이 9.39±2.9 μg/ml (C.V. 30.5%), AUC에 있어서는 Tegretol™이 786.4±360.5 μg·hr/ml (C.V. 45.8%), 카마제핀™이 792.8±228.6 μg·hr/ml (C.V. 28.8%)으로써, 대조약에 대한 시험약의 평균치의 차이가 20% 미만이었다.

따라서 통계학적으로 볼 때, 모든 파라미터들이 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 평가기준 ±20%를 만족하였다. 대조약에 대한 신뢰구간 (%)는 평가기준 ±20%를 만족시키지는 못하였지만, 카바마제핀은 임상에서 주로 장기 투여하여 약효가 발현되는 약물이므로 AUC가 중요한 약물동태학적인 파라미터가 될 수 있다. 따라서 AUC에 있어 평균치의 차이가 0.8%로 매우 근소하고 Tegretol™ 보다 카마제핀™에 있어 피험자간의 변동계수가 45.8%, 28.8%로 더 작게 나타나므로 생물학적으로 동등하다고 할 수 있으나 피험자 수를 더 확보하여 검정력을 높히는 것이 필요하다고 생각된다. 또 AUC와 변동계수를 고려하면 카마제핀™의 경우가 TDM을 시행하는데 있어서 약물의 용량 조절이 더욱 용이할 것이며 과용량으로 인한 부작용의 발생 가능성도 감소시킬 수 있는 장점이 있을 것이다.

문 헌

1. Tomsn T, Bertilsson L. Potent therapeutic effect of carbamazepine-10,11-epoxide in trigerminal neuralgia. Arch. Neurol. 1984; 41: 598-601.
2. Bertilsson L, Tomsn T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An Update Clin. Pharmacokinet. 1985; 11: 177-98.
3. Bertillsson L, Hoejer B, Tubring G. *et al.* Autoinduction of carbamazepine metabolism in child examined by a stable isotope technique. Clin. Pharmacol. Ther. 1980; 27: 83-88.
4. Eichelvaum M, Tomsn T, Tybring G. *et al.* Carbamazepine metabolism in man; induction and pharmacogenetic aspects. Clin. Pharmacokinet. 1985; 10: 80-90.
5. Neuvonen PJ, Clinical pharmacology, Therapy and Toxicology 1985; 24(4): 226.
6. Neuvonen PJ, Elonen E. Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbitone, carbamazepine and phenylbutazone in man. Eur. J. Clin. Pharmacol 1980; 17: 51-57.
7. Pynnonen S, Mantyla R, Iisalo E. Acta. pharmacol. et toxicol. 1978; 43: 306.