

로아큐탄 연질캡슐(이소트레티노인 10 mg)에 대한 니메겐 연질캡슐의 생물학적동등성

양승권* · 나숙희* · 장규영* · 이윤영* · 윤미경* · 유수현** · 이경률**** · 이희주****†

*바이오코아(주), **(의) 하나로 의료재단, ***재)서울의과학연구소
(2007년 6월 14일 접수 · 2007년 7월 18일 승인)

Bioequivalence of Nimegen™ Soft Capsule to RoAccutane® Soft Capsule (Isotretinoin 10 mg)

Seung Kwon Yang*, Sookie La*, Kyu Young Chang*, Yun Young Lee*, Mi Kyeong Yoon*,
Soo Hyun Lew**, Kyung Ryul Lee**** and Hee Joo Lee****†

*Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 137-130, Korea

**Hanaro Medical Foundation, Seoul 110-290, Korea

***Department of Pharmacokinetics, Seoul Medical Science Institute, Seoul Clinical Laboratories, Seoul 140-809, Korea

(Received June 14, 2007 · Accepted July 18, 2007)

ABSTRACT – A bioequivalence study of Nimegen™ soft capsule (Medica Korea Pharma. Co., Ltd.) to RoAccutane® soft capsule (Roche Korea Ind. Co., Ltd.) was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Thirty healthy male Korean volunteers received each medicine at the isotretinoin dose of 60 mg in a 2×2 crossover study. There was one week wash-out period between the doses. Plasma concentrations of isotretinoin were monitored by a high performance liquid chromatography (HPLC) for over a period of 48 hours after drug administration. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 48 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for Nimegen™/RoAccutane® were log0.86~log0.98 and log0.85~log1.00, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log0.80~log1.25. Thus, our study demonstrated the bioequivalence of Nimegen™ and RoAccutane® with respect to the rate and extent of absorption.

Key words – Isotretinoin, RoAccutane® soft capsule, Nimegen™ soft capsule, Bioequivalence, HPLC

이소트레티노인(isotretinoin: 13-*cis*-retinoic acid)은 결절성 낭종성 여드름이나 응괴성 여드름을 포함한 중증의 여드름에 사용하여 효과를 인정받은 여드름 치료제로¹⁻³⁾ 그 작용기전은 작은 낭포상피(follicular epithelium)의 각질화 과정을 정상화시키고, 피지 합성을 감소시킴과 더불어 세포사이트(sebocyte)의 수를 감소시키며, 여드름의 염증의 원인이 되는 미생물인 *Propionibacterium acnes*를 감소시킴으로써 여드름의 증상을 치료한다고 보고되어 있다.⁴⁻⁵⁾ 지용성으로 인하여 음식물과 함께 섭취시 흡수가 증가하며¹⁻²⁾ 공복시의 생체이용률은 20% 정도이다. 경구 투여시 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 2-4시간 정도이며 투여 후 6시간 이후에는 활성 대사체인 4-옥소-이소트레티노인(4-oxo-isotretinoin)의 혈중농도가 이소트레티노인의 혈중농도보다 높다고 보고되어 있다.^{2,4)} 이소트레티

노인은 체내에서 미량 발견되는 레티노이드(retinoid) 화합물로 비타민 A의 대사체로도 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾

국내의 이소트레티노인 제제는 (주)메디카코리아의 “니메겐 연질캡슐” 및 (주)한국로슈의 “로아큐탄 연질캡슐”을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 이소트레티노인 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 약사법 제 23조의 2에 근거, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁹⁾에 따라 생물학적동등성시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 (주)메디카코리아의 “니메겐 연질캡슐”(이소트레티노인 10 mg)이 (주)한국로슈의 “로아큐탄 연질캡슐”(이소트레티노인 10 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준⁹⁾에 따라 건강한 성인 남성 지인자 30명에게 6캡슐(이소트레티노인 60 mg)씩을 경구투여한 후 얻어진 혈액

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3461-9133, E-mail : heejoolee0@yahoo.co.kr

시료 내의 이소트레티노인을 고성능 액체 크로마토그래피법을 사용하여 분석하여 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 (주)메디카코리아의 “니메겐 연질캡슐”(제조번호: 4003, 사용기한: 2004. 04. 29), 대조약으로 (주)한국로슈의 “로아큐탄 연질캡슐”(제조번호: BBQ, 사용기한: 2006. 04. 09)을 사용하였다.

이소트레티노인의 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 이소트레티노인 표준품은 (주)메디카코리아(화성, 한국)로부터 공급받았으며, 내부 표준물질인 펠로디핀 표준품은 Sigma사(St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. 이동상으로 사용된 아세토니트릴은 Fisher사(Springfield, NJ, 미국)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

약물분석기기로는 Agilent사의 HPLC 1100 series 시스템(Santa Clara, CA, 미국)을 사용하였고 각각의 구성은 컬럼 오븐이 부착되어 있는 HPLC용 isocratic pump(G1310A), binary pump(G1312A), DAD 검출기(G1315A diode array detector), 자동주입기(G1313A autosampler) 및 탈기장치(G1322 vacuum degasser)를 사용하였고, 분석컬럼은 Phenomenex Luna C18 컬럼(250 mm×4.6 mm, 5 μ m, Torrance, CA, 미국), 데이터 처리장치로는 Agilent사의 Chemstation을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 심장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원자 44명을 모집하였다.

지원자 44명에 대한 건강진단은 서울시 서초구 양재동 108-1번지 소재 비이의원에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사

람으로 판정된 30명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 남성으로서 평균체중 67.8 ± 6.9 kg(58~84 kg), 평균연령 23.8 ± 1.8 세(20~28세)이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 7시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사 종료 시점인 8시 이후부터 익일 투약 후 4시간까지는 금식하도록 하였으며 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 30명의 피험자들에게 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10시 경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 비이의원에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식(식수 포함)을 먹지 못하게 하였고 피험자들은 4시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였고, 10시간째 채혈이 끝난 시점에 다시 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 12시간 채혈 시까지 과격한 운동, 수면, 눕는 자세는 금지시켰다. 12시간째 채혈을 마친 뒤 피험자 전원을 인근 여관에 투숙시키고 밤 10시경에 취침을 하도록 하였다. 둘째 날 아침 6시에 기상하고 비이의원에 7시 30분경에 도착하여 24시간째 채혈을 하고, 피험자들에게 시험내용과 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다. 셋째 날 오전 7시 30분경에 피험자들을 다시 비이의원으로 소집하여 48시간째 채혈을 마친 후 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들에게 일주일 후 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였다.

약물투약 및 혈액 채취

2×2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 30명의 피험자를 군당 15명씩 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 (주)한국로슈의 “로

아쿠탄 연질캡슐"을, 제 2군에는 시험약으로 (주)메디카코리아의 "니메겐 연질캡슐"을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 6캡슐(이소트레티노인으로서 60 mg)을 물 240 mL와 함께 단회 경구투여하였다. 보고되어 있는 이소트레티노인의 혈중 소실반감기인 약 14.4시간¹⁾을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호 생물학적동등성시험 기준⁹⁾ 18조 2항에 따라 채혈시간은 반감기의 3배 이상인 48시간 동안으로 하였고 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 및 48시간의 총 13시점에서 실시하였다. 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 1주일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채혈은 비이의원에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. 카테터(녹십자 의료공업, 한국)를 설치하고 공혈액을 채혈한 다음 2분 간격으로 대조약 및 시험약을 투약하였다. 채혈 시 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 채취하여 버린 다음 약 7 mL의 혈액을 heparinized vacutainer에 채취하고, 다시 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 0.5 mL를 주입하였다. 채혈된 혈액의 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 vacutainer를 천천히 흔들어서 섞고 잠시 방치한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 그 후에 혈장만을 취하여 polypropylene 시험관에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 보관하였다. 채혈 장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 채혈 기구는 완전히 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

혈장 중 이소트레티노인의 정량

혈장 중 이소트레티노인 함량은 검체 처리 후 HPLC/UV를 이용하여 정량분석하였으며 분석법에 대한 검증을 행한 후 시료를 분석하였다. UV 검출기의 파장은 360 nm로 하였고, 용리 이동상으로 0.05 M 아세트산 암모늄 완충액: 아세트산: 아세토니트릴(21:9:70, v/v)을 사용하였다. 유속은 1.2 mL/min이었으며, 시료 주입량은 50 µL로 하여 전처리된 혈장시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 이소트레티노인 표준물질을 메탄올에 녹여 농도를 1.0 mg/mL가 되도록 제조한 후 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 혈장 중 약물 농도가 각각 10, 20, 50, 100, 200, 500 및 1,000 ng/mL가 되도록 표준혈장을 만들었다. 또한 내부표준

물질인 펠로디핀은 메탄올에 녹여 1.0 mg/mL가 되도록 한 후 50% 아세토니트릴로 희석하여 50 µg/mL가 되도록 제조하였다. 표준혈장 0.2 mL에 내부표준물질용액(펠로디핀, 50 µg/mL) 20 µL를 가하고 여기에 아세토니트릴 400 µL를 가하여 5분 동안 진탕하여 혼합한 다음 13,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상정액 200 µL를 취하여 바이알에 옮긴 다음, 이 최종 시료액 중 50 µL를 취하여 HPLC에 주입하였다. 모든 샘플은 차광하여 보관하고 모든 샘플처리과정은 노란불빛 아래에서 시행하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 이소트레티노인의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였다. 검량선 범위 내의 농도 중 정량한계를 포함한 4가지 농도를 선택하여 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 30초간 진탕하고 이 혈장 시료 0.2 mL를 취하여 표준혈장과 동일한 방법으로 전처리 한 후 HPLC에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 생체이용률 파라미터 계산 프로그램인 BA Calc 2002를 이용하여 구하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC)값은 약물투여 후 48시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 최고 혈중 농도(C_{max})는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max} 는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준⁹⁾에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC와 C_{max} 로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002를 이용하여 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여 유의수준(α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

결과 및 고찰

혈장 중 이소트레티노인의 정량

건강한 성인의 공혈장과 공혈장에 이소트레티노인과 내부표준물질을 함께 가한 것 및 이소트레티노인 캡슐 60 mg을 투여한 후 4시간 후에 채혈한 혈장을 본 시험방법에 따라

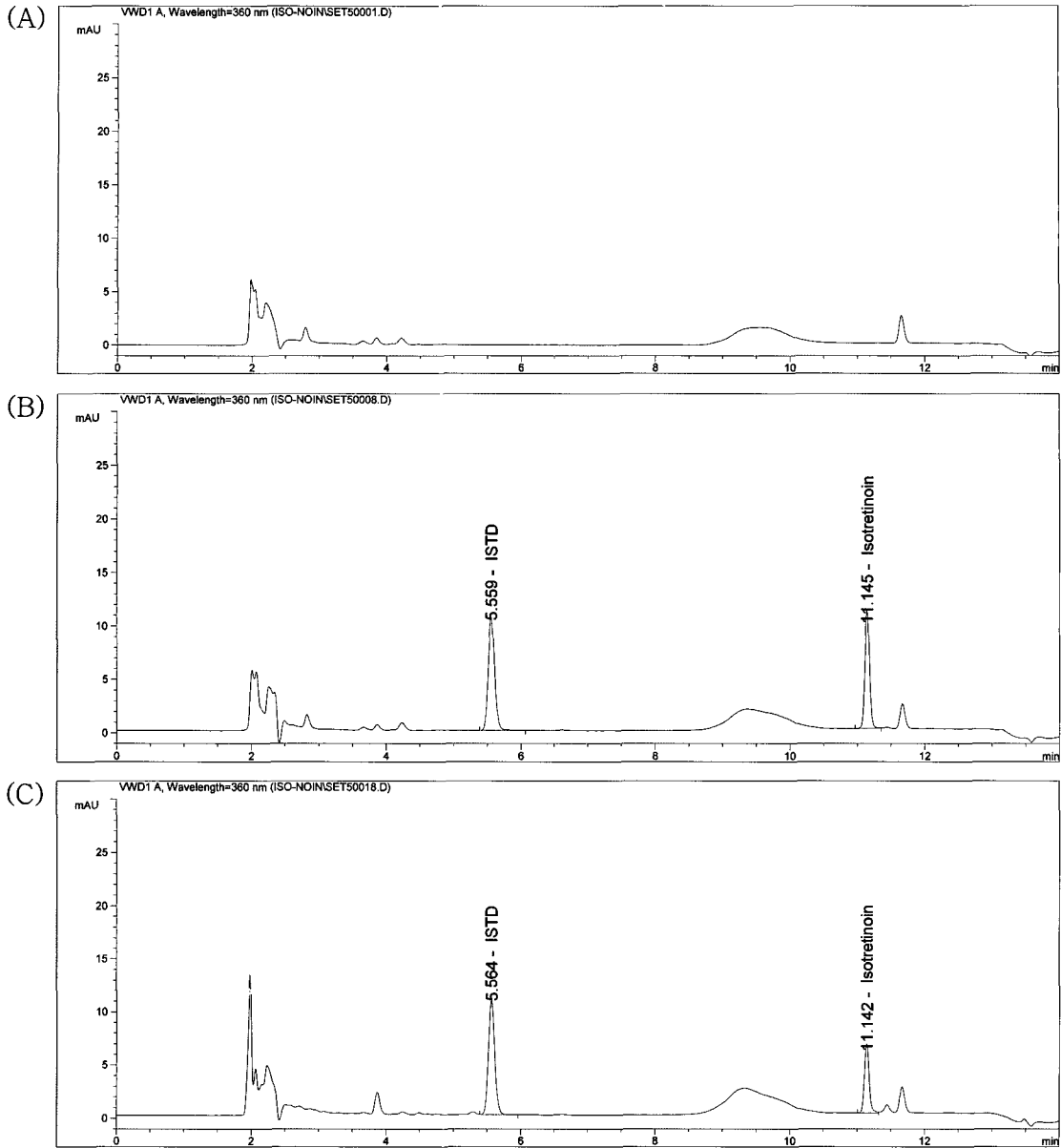


Figure 1 – Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with isotretinoin (500 ng/mL) and internal standard (I.S., felodipine 5000 ng/mL) and (C) plasma sample at 4 hr after oral administration of 60 mg dose of isotretinoin.

전처리한 후, 액체 크로마토그래피로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 이소트레티노인 피크의 유지시간은 약 11.1분, 내부표준물질 펠로디핀 피크의 유지시간은 약 5.6분이었다.

정량한계는 ICH guideline¹⁰에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 10 ng/mL로 정하였다. 혈장 시료로부터 구한 이소트레티노인의 검량선의 계산식은 피크면적비(y)=0.001519×농도(x)-0.004669 (r=0.9999)로 10~1000 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타

Table I – Precision and Accuracy Data for the HPLC Analysis of Isotretinoin in Human Plasma

Concentration (ng/mL)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
10 (LLOQ)	1.2	0.9	100.5
50 (low)	1.3	2.3	104.9
200 (medium)	0.9	1.9	96.7
1000 (high)	1.4	2.1	98.4

LLOQ: Lower limit of quantification.

내었다. 또한 validation을 진행하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 1.4% 이하, 일간 정밀성은 2.3% 이하, 정확성은 96.7~104.9%이었다(Table I).

예비실험으로 혈장 내의 레티놀(비타민 A), 트레티노인 (tre-tinoin, all-trans-retinoic acid)과 이소트레티노인 등이 본 분석법에 의해 분리됨을 확인하였으며, 위의 내인성 물질들이 공혈장에서 검출되지 않음을 확인하였다(data not shown). 시험 후 피험자들의 공혈장을 분석한 결과에서도 내인성 이소트레티노인의 피크는 검출되지 않았으며 Georarakis의 논문에서 보인 바와 같이 내인성 이소트레티노인의 존재가 투여된 이소트레티노인의 생체이용률 분석에 있어 영향을 끼치지 않음을 확인할 수 있었다.⁴⁾

이로부터 혈장 중 이소트레티노인에 대한 상기의 HPLC

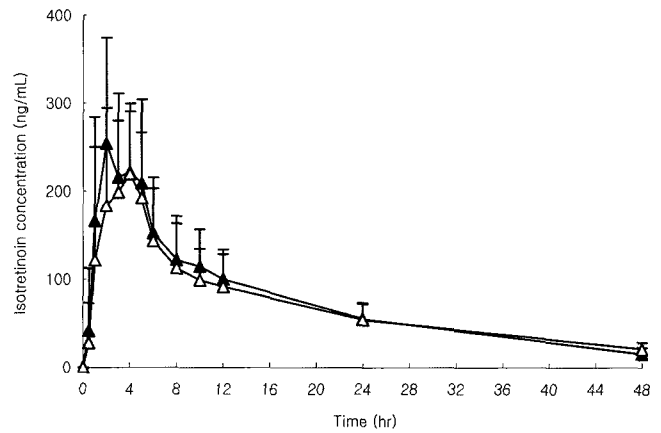


Figure 2 – Mean (\pm S.D., n=30) plasma concentration-time curves of isotretinoin following oral administration of RoAccutane[®] (\blacktriangle) and NimegenTM (\triangle) soft capsules at the isotretinoin dose of 60 mg.

Table II – Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of RoAccutane[®] and NimegenTM Soft Capsules at the Isotretinoin Dose of 60 mg

Volunteer	RoAccutane [®] soft capsule					Nimegen TM soft capsule				
	AUC _t (ng·hr/mL)	Log AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	Log AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A1	4311.6	3.63	428.4	2.63	3.0	3200.2	3.51	382.5	2.58	1.0
A2	2885.7	3.46	284.1	2.45	3.0	1928.6	3.29	173.7	2.24	3.0
A3	3340.2	3.52	209.2	2.32	1.0	2152.6	3.33	198.1	2.30	4.0
A4	3213.0	3.51	226.4	2.35	3.0	3019.7	3.48	233.6	2.37	4.0
A5	4771.0	3.68	349.4	2.54	6.0	3037.0	3.48	343.7	2.54	4.0
A6	4021.6	3.60	412.4	2.62	3.0	3484.2	3.54	396.8	2.60	2.0
A7	3227.3	3.51	230.8	2.36	2.0	2579.2	3.41	372.3	2.57	2.0
A8	2617.8	3.42	310.3	2.49	2.0	2256.2	3.35	226.9	2.36	2.0
A9	4501.1	3.65	282.9	2.45	2.0	3669.8	3.56	244.4	2.39	1.0
A10	5404.6	3.73	288.5	2.46	4.0	3646.0	3.56	262.7	2.42	2.0
A11	3204.0	3.51	237.3	2.38	2.0	2296.4	3.36	189.6	2.28	3.0
A12	4387.0	3.64	368.5	2.57	2.0	3234.0	3.51	355.8	2.55	1.0
A13	3981.3	3.60	267.3	2.43	4.0	3507.9	3.55	266.1	2.43	4.0
A14	4330.1	3.64	316.0	2.50	2.0	3756.1	3.57	316.1	2.50	1.0
A15	4041.8	3.61	412.3	2.62	1.0	4098.3	3.61	271.9	2.43	1.0
B1	2397.5	3.38	254.1	2.41	4.0	5043.9	3.70	318.9	2.50	5.0
B2	1649.5	3.22	220.0	2.34	1.0	1782.0	3.25	204.4	2.31	1.0
B3	4635.0	3.67	321.0	2.51	5.0	5163.0	3.71	324.4	2.51	4.0
B4	2061.5	3.31	283.4	2.45	5.0	2208.3	3.34	195.3	2.29	1.0
B5	4755.0	3.68	418.0	2.62	2.0	4512.4	3.65	250.9	2.40	1.0
B6	4702.9	3.67	315.3	2.50	4.0	5155.7	3.71	313.7	2.50	5.0
B7	4216.2	3.62	369.9	2.57	2.0	4256.3	3.63	280.0	2.45	1.0
B8	4370.5	3.64	401.4	2.60	2.0	3713.7	3.57	261.1	2.42	4.0
B9	4914.2	3.69	361.9	2.56	2.0	3859.3	3.59	343.3	2.54	4.0
B10	2457.2	3.39	193.4	2.29	1.0	3659.8	3.56	289.0	2.46	2.0
B11	2507.2	3.40	230.7	2.36	2.0	2404.0	3.38	295.8	2.47	4.0
B12	3228.5	3.51	311.4	2.49	2.0	2883.6	3.46	252.5	2.40	3.0
B13	3789.4	3.58	265.7	2.42	2.0	2984.9	3.47	201.1	2.30	3.0
B14	4605.2	3.66	287.1	2.46	2.0	6347.6	3.80	376.1	2.58	5.0
B15	2805.5	3.45	225.7	2.35	2.0	2985.6	3.48	244.4	2.39	3.0
Mean	3768.0	3.56	303.4	2.47	2.5	3469.6	3.52	282.4	2.44	2.8
(S.D.)	938.7	0.12	70.3	0.10	1.2	1069.7	0.13	62.7	0.10	1.4

분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 이소트레티노인의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 30명에게 교차시험으로 대조약 및 시험약을 각각 경구투여한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 이소트레티노인의 농도-시간 곡선을 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치와 로그변환한 값을 정리하면 Table II와 같다. 대조약인 “로아큐탄 연질캡슐”의 평균 $AUC_t(\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL})$ 는 3768.0 ± 938.7 , 시험약인 “니메겐 연질캡슐”은 3469.6 ± 1069.7 로 대조약에 대한 평균치 차가 -7.9% 이었고, $C_{\max}(\text{ng}/\text{mL})$ 는 303.4 ± 70.3 과 282.4 ± 62.7 로 -6.9%의 차이를 보였으며 $T_{\max}(\text{hr})$ 는 2.5 ± 1.2 과 2.8 ± 1.4 로 9.5%의 차이를 나타내었다.

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

Table II에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC_t 값 및 C_{\max} 값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준($\alpha=0.05$)에서 군간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값인 $F(1,28)=4.196$ 보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 AUC_t 는 $\log 0.86\sim\log 0.98$, C_{\max} 는 $\log 0.85\sim\log 1.00$ 로 $\log 0.8\sim\log 1.25$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁹⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “니메겐 연질캡슐”은 대조약인 “로아큐탄 연질캡슐”에 대하여 평가항목 AUC_t 와 C_{\max} 에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

Table III – Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Isotretinoin Soft Capsules

Statistical parameter	Parameters ($\alpha=0.05$)	
	AUC_t	C_{\max}
Difference	-7.9%	-6.9%
Power (1- β)	>0.9	>0.9
F value ^a	0.073	0.081
Test/Reference point estimate	0.916	0.922
90% confidence interval	$\log 0.86\leq\delta\leq\log 0.98$	$\log 0.85\leq\delta\leq\log 1.00$

^aThe AUC_t and C_{\max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^a $F(1,28)=4.196$

결론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준⁹⁾에 따라 (주)메디카코리아의 “니메겐 연질캡슐”을 시험약으로 하고 (주)한국로슈의 “로아큐탄 연질캡슐”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 30명에게 6캡슐(이소트레티노인 60 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간곡선하 면적(AUC_t)과 최고 혈중 농도(C_{\max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

두 가지 비교평가항목(AUC_t 및 C_{\max})의 로그변환한 값에 대하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준($\alpha=0.05$)의 군간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값 보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC_t 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.86\sim\log 0.98$ 이었고 C_{\max} 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.85\sim\log 1.00$ 로서 두 항목 모두 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁹⁾을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “니메겐 연질캡슐”은 대조약인 “로아큐탄 연질캡슐”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC_t 와 C_{\max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 (주)메디카코리아의 지원을 받아 바이오코아(주)에서 수행되었으며, 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- 1) W. A. Colburn, D. M. Gibson, R. E. Wiens and J. J. Hanigan, Food increases the bioavailability of isotretinoin, *J. Clin. Pharmacol.*, **23**, 534-539 (1983).
- 2) W. A. Colburn, F. M. Vane and H. J. Shorter, Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite following a single oral dose to man, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 689-694 (1983).
- 3) 이진욱, 장세진, 서대현, 성경제, 이승현, 최응호, 한국인의 경도 및 중증도 여드름 환자에서 경구 isotretinoin 사용 1년후 재발율에 관한 연구, *대한피부과학회지*, **42**, 675-681 (2004).
- 4) M. Gerogarakis, F. Zougrou, S. Tzavara and I Tsipsis, Comparative bioequivalence study of two isotretinoin soft gel capsule formulations in healthy male volunteers, *Int. J.*

- Clin. Pharmacol. Ther.*, **41**, 316-322 (2003).
- 5) A. M. Layton and W. J. Cunliffe, Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **27**, S2-S7 (1992).
 - 6) T. Guangwen and R. M. Russell, 13-*cis*-Retinoic acid is an endogenous compound in human serum, *J. Lipid Res.*, **31**, 175-182 (1990).
 - 7) C. Eckhoff and H. Nau, Identification and quantitation of all-*trans*- and 13-*cis*-retinoic acid and 13-*cis*-4-oxoretinoic acid in human plasma, *J. Lipid Res.*, **31**, 1445-1454 (1990).
 - 8) R. Wyss and F. Buchli, Determination of endogenous levels of 13-*cis*-retinoic acid (isotretinoin), all-*trans*-retinoic acid (tretinoin) and their 4-oxo-metabolites in human and animal plasma by high-performance liquid chromatography with automated column switching and ultraviolet detection, *J. Chromatogr.B*, **700**, 31-47 (1997).
 - 9) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험기준 (2002. 11. 22).
 - 10) ICH guideline; Validation of analytical procedures: Methodology (1996).