

Acarbose 제제의 약력학적 평가 및 생물학적동등성 시험법에 대한 연구

배정우 · 장춘곤 · 이석용[#]

성균관대학교 약학부

(Received September 10, 2007; Revised December 6, 2007)

Methods for Pharmacodynamic Analysis and Proposed Protocols for Bioequivalence Study of Acarbose

Jung-Woo Bae, Choon-Gon Jang and Seok-Yong Lee[#]

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746

Abstract — Acarbose is a competitive inhibitor of the intestinal α -glucosidases and reduces the postprandial digestion and absorption of carbohydrate and disaccharides. Due to its negligible oral absorption, measuring drug concentration in the plasma is impractical. Thus, the common pharmacokinetic study is not available to determine the bioequivalence of the generic acarbose preparations. The aim of this study is the establishment of pharmacodynamic assessment method for the bioequivalence test of the generic acarbose preparations. Placebo-controlled cross-over (3×3) clinical study was conducted in 23 healthy volunteers. Volunteers received a single oral dose of placebo, reference drug (Glucoby[®] 100 mg, Lot # D043) or test drug (Glucoby[®] 100 mg, Lot # E005) just before breakfast, then blood samples for evaluation of serum glucose and insulin levels were taken during for 4 hours. C_{max} , AUC_{0-2} , AUC_{0-4} , ΔC_{max} , ΔAUC_{0-2} and ΔAUC_{0-4} of the postprandial plasma glucose level significantly decreased when a single dose of acarbose 100 mg preparations was administered. However, any significant difference was not detected between the groups taken the reference drug and the test drug. These results proposed that the pharmacodynamic protocols of this study is suitable to use for bioequivalence test of acarbose preparations. On the basis of the results of this study and the data of literature on this subject, the standard protocols of bioequivalence study of acarbose preparation are proposed.

Keywords □ acarbose, postprandial glucose, pharmacodynamics, bioequivalence

생물학적동등성(bioequivalence)은 화학적으로 동등한 두 제제가 인체에 투여된 후에 약효성분 혹은 치료유효성분이 동일한 양 및 동일한 속도로 체내 작용점(site of action)에 도달하는 것을 평가하는 용어로서, 이는 두 제제가 동등한 치료효과를 얻으면서 상호 대체하여 사용할 수 있는가를 간접적으로 평가하기 위해 요구되어지는 개념이다.¹⁾ 약효동등성을 입증하기 위하여는 투여한 약물이 체내에서 작용을 나타내는 작용점에 도달한 약물의 양을 측정하는 것이 가장 정확한 방법이겠으나, 이의 측정은 매우 어렵기 때문에 각국은 이를 대체하여 사용할 생물학적 동등성시험지침을 마련하고 있다. 미국의 FDA에서는 생물학적동등성 시험방법으로서 (1) 혈액, 혈장, 또는 요중 활성 약물(또는 활

성 대사체)의 농도측정에 따른 약동학적 평가법(Pharmacokinetic test), (2) 약력학적 평가법(Pharmacodynamic test), (3) 비교임상시험법(Comparative clinical trials) (4) *in vitro* 시험법 등을 제시하고 있으며 대부분 약동학적 평가법을 선호하여 사용하고 있다.²⁾ 국내에서 실시되고 있는 경구용 제제의 생물학적 동등성 평가도 대부분 약동학적 평가법을 사용하고 있다.

그러나 이러한 전통적인 약동학적 평가는 전신적 흡수가 제한된 국소작용 약물이나 특수제형 약물들의 생물학적 동등성을 평가하는데 사용하기에는 적합치 못하다.³⁾ 현재 약동학적 평가법에 의한 생물학적동등성 입증이 어려운 약물들에 대한 생물학적 동등성시험 표준지침은 대부분 미비한 상황이며, 국내에서도 이러한 약물들에 대한 생물학적동등성시험이 잘 진행되고 있지 않다. 따라서 이러한 약물들의 생물학적동등성시험을 원활하게 추진하기 위하여는 표준지침의 마련이 필요하다.

Acarbose는 장관에서 탄수화물과 이당류를 분해시키는 α -

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 031-290-7718 (팩스) 031-290-7738
(E-mail) sylee@skku.ac.kr

glucosidase를 억제하여 식후 혈중 glucose 상승을 감소시켜 당뇨병의 증상을 완하시키는 약물이다.^{4,5)} 이 약물은 그 외에 체중의 증가를 억제하고, 식후 고인슐린혈증 및 내당성을 감소시키며, 혈중 triglyceride의 농도를 감소시키는 작용이 있다.^{6,9)} Acarbose는 경구투여시 2% 이하의 극히 미량만이 전신적으로 흡수될 뿐 대부분은 흡수되지 않는다.⁴⁾ Acarbose는 단일요법으로 당뇨병환자에서 식후 혈중 glucose치를 1~4 mmol/l 정도 감소시키며, 일부환자에서는 식후 혈중 glucose의 AUC를 절반 정도로 감소시키기도 하고, HbA_{1c}의 감소는 약 0.5~1.0% 정도라고 보고되었다.⁶⁾ Kageyama 등(1997)은 acarbose 복용 직후 식사하였을 경우 약물복용 후 30분에 혈중 glucose와 insulin의 농도가 최고치에 이르며, 이후 서서히 감소하여, 약 2시간 정도를 측정하면 약력학의 유효한 차이를 관찰할 수 있고, acarbose 100 mg 복용시 식후 혈중 glucose의 C_{max}와 AUC가 각각 11%와 12.2% 정도 감소하고, 식후 insulin 농도의 C_{max}와 AUC는 각각 29.1%와 38.2% 감소하는 것으로 보고하였다.

Acarbose 제제에 대한 생물학적동등성시험의 가이드라인은 미국 FDA, EU연합의 EMEA, 캐나다의 HPFB, 일본의 후생성 등을 포함한 여러 선진국에도 마련되어 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 경구용 고형제제 중 전신적으로 흡수가 되지 않아 약동학적 생동성시험이 불가능한 acarbose 제제에 대하여 약력학시험법을 확립하고 이를 통하여 생물학적동등성시험 표준 지침을 제시하고자 하였다.

시험 방법

시험약과 대조약

Acarbose 제제는 현재 국내에는 바이엘코리아사의 글루코바이정 100 mg만이 생산되고 있으며, 본 연구는 한국인에서 생물학적동등성시험의 표준지침을 작성하기 위한 것이므로 시험에 사용된 대조약과 시험약으로는 바이엘코리아사의 글루코바이정® 100 mg 제품의 각각 다른 제조번호의 제품을 사용하였다(대조약: Lot # D043, 시험약: Lot # E005)

피험자 모집

피험자의 모집은 식품의약품안전청의 생물학적동등성 시험 기준(고시 제2005-31호, 2005. 6. 7)의 원칙에 따라 모집하였다. 피험자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집하였으며, 시험에 대한 상세한 설명을 한 후 동의서를 작성하게 하고 아래와 같은 건강검진을 실시하였다.

• 혈액병리검사 : hemoglobin, hematocrit, platelet, WBC, differential count of WBC

• 혈액화학검사 : BUN, creatinine, total protein, albumin, sGOT, sGPT, total bilirubin, fasting blood sugar, total cholesterol, alkaline phosphatase, glucose tolerance test

• 뇨 검사 : specific gravity, colour, pH, glucose, albumin, bilirubin, WBC, RBC, β-HCG(여성의 경우)

• 내과적 검진 : 기왕력 및 신체검사

식품의약품안전청의 생물학적동등성시험기준 제10조 및 제11조에 따라 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 약력학시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다.

• 피험자 선정기준 항목 :

① 건강진단 시 연령이 만 19세~55세인 자

② 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰 결과 병적 증상 또는 소견이 없는 자

③ 담당의사가 시험약의 특성에 따라 설정·실시한 혈액병리검사, 혈액화학 검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 피험자로 적합하다고 판정된 자

④ 여성피험자의 경우 건강진단시 비임신 사실이 확인된 자

• 피험자 제외기준 항목 :

① 시험개시 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제 약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자

② 시험 개시 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물 복용자

③ 과다 알콜 섭취자(21 unit/주 혹은 3 unit/일 이상)

④ 과다 흡연자(1일 20개피 이상 흡연자)

⑤ 담당의사가 생물학적 동등성 시험에 적합하지 않다고 판단한 자

시험방법

Acarbose의 약력학시험은 성균관대학교 약학부 임상시험심사위원회의 승인을 얻고 수행하였다. 피험자 24명을 3군으로 나누고 위약, 대조약, 시험약에 대하여 3×3 교차시험을 하였다. 위약군은 약물을 투여하지 않고 물만 복용하게 하였다(이하 무약군이라 함).

시험 전일 오후 6시 30분에 임상시험센터에 입원하여, 피험자에게 동일한 종류 및 양의 저녁식사를 하게하고 식사종료 시점인 7시 30분 이후부터 익일 투약후 4시간 후까지는 투약직 후 제공한 조제된 식사를 제외하고는 금식시켰다. 투약 12시간전부터 투약전까지 피험자들이 안정을 취할 수 있도록 임상시험센터에서 수용관리 하였으며, 투약 12시간 전부터 체혈 종료시까지 피험자의 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한 관리 하였다.

시험당일 오전 6시에 피험자 전원을 기상시켜 세면 및 샤워를 하게하고 오전 7시 30분에 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-

locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 ml 씩을 채혈하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시 00분부터 대조약 및 시험약으로서 글루코바이정®(acarbose로서 100 mg)을 식사직전 식수 150 ml와 함께 복용(무약군은 약물없이 150 ml 물만 복용)하게 한 후 정해진 식단(820 kcal, 밥을 기본으로 탄수화물 125 g을 포함한 식사)으로 식사하였다. 식사는 10분 동안에 섭취하게 하였으며, 식사중 물의 섭취는 모든 피험자가 동일하게 200 ml를 음용하게 하였고 식후 200 ml의 물을 마시게 하였다. 식사후 2시간 동안은 운동을 금지하고 앉아서 휴식을 취하게 하였다. 피험자간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 2분 간격으로 하였다. 약물복용 후 4시간 동안 채혈을 실시하였고, 채혈 횟수는 약물복용직전과 약물복용 후 15분, 30분, 45분, 1시간, 1.25시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 3.5시간, 4시간 총 12시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 10 ml의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 혈청을 취하여 혈청 분리관에 옮겨 담고 분석시까지 -70°C에서 보관하였다.

투약 전 12시간 이상 절식한 상태에서 투약 직후 조절된 식사를 제공하여 10분 동안에 섭취하게 하였으며, 이후 채혈이 종료되는 4시간까지는 어떠한 음식의 섭취도 금지 시켰다. 시험 전 과정을 통하여 피험자 개개의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였다.

검체처리 및 분석

혈청중 glucose와 insulin의 농도를 측정하였다. 혈청 시료중 glucose의 농도는 Roche사(미국)의 Glucoquant 자동화기기용 kit를 이용하고, 혈청시료중 insulin의 농도는 Biosource(벨기에)의 RIA kit(KIP-1251)를 이용하여 Gamma counter(Packard Cobra Gamma counter, GMI, Inc., 미국)를 사용하여 60초간 ¹²⁵I의 방사능을 측정하여 정량하였다.

통계

모든 실험결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계학적 유의성은 Student *t*-test 또는 ANOVA를 사용하여 검증하였다.

실험 결과

피험자 24명이 시험에 참가하였으나 피험자 1명이 자발적 의사에 따라 중도에 탈락하였다. 시험 종료시까지 참여한 피험자

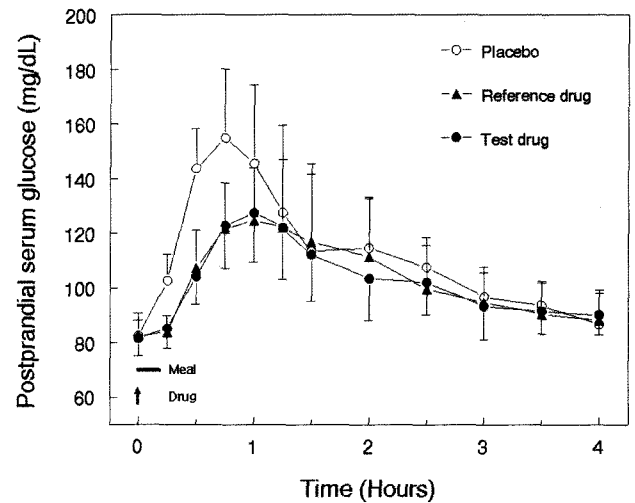


Fig. 1 - Effects of acarbose preparation on the postprandial plasma glucose levels in healthy Korean volunteers. Each value represents the mean±S.D. Reference drug: Glucoby® 100 mg, Lot # D043, Test drug: Glucoby® 100 mg, Lot # E005.

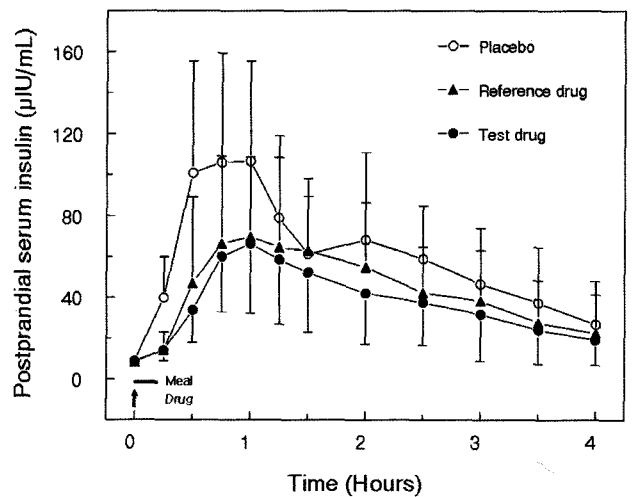


Fig. 2 - Effects of acarbose preparation on the postprandial plasma insulin levels in healthy Korean volunteers. Each value represents the mean±S.D. Reference drug: Glucoby® 100 mg, Lot # D043, Test drug: Glucoby® 100 mg, Lot # E005.

23명의 연령은 22.9 ± 2.3 세, 신장은 172.3 ± 4.4 cm, 체중은 69.1 ± 5.5 kg, 체질량지수(BMI)는 23.3 ± 1.4 kg/m²이었다. 각 피험자에게 글루코바이정 100 mg을 투여한 후 구한 시간별 혈청중 glucose의 농도는 Fig. 1, insulin의 농도는 Fig. 2에 나타내었다.

식후 혈중 glucose의 C_{max}는 무약군, 대조약군, 시험약군의 각 군별로 각각, 평균 158.5 ± 26.0 mg/dL, 135.5 ± 18.2 mg/dL, 131.7 ± 15.3 mg/dL이었으며, 대조약군과 시험약군은 무약군에 비하여 식

Table I – Individual data of the effects of acarbose preparations on the postprandial serum glucose levels

	Placebo	Reference drug	Test drug
C _{max} (mg/dl)	158.5±26.0	135.5±18.2*	131.7±15.3*
AUC ₀₋₂ (mg·hr/dl)	250.1±38.2	221.9±27.2**	218.1±21.9**
AUC ₀₋₄ (mg·hr/dl)	449.6±48.9	414.3±47.2*	410.4±35.2**
AUC ₂₋₄ (mg·hr/dl)	199.5±18.5	192.4±24.1	192.3±18.2
ΔC _{max} (mg/dl)	76.0±26.4	53.7±17.6**	49.7±13.9***
ΔAUC ₀₋₂ (mg·hr/dl)	85.1±40.0	57.0±25.3**	56.1±20.4**
ΔAUC ₀₋₄ (mg·hr/dl)	119.5±58.0	84.5±43.8*	85.6±33.0*
ΔAUC ₂₋₄ (mg·hr/dl)	34.5±26.4	27.5±23.0	29.4±18.1
T _{max} (hr)	0.72±0.16	1.07±0.32	1.01±0.32

Each value represents the mean±S.D

C_{max}: maximum concentration of plasma glucose after breakfast, AUC: area under the plasma concentration-time curve of glucose after breakfast, ΔC_{max}: maximum changes in concentration of plasma glucose after breakfast, ΔAUC: area under the changes in concentration of plasma glucose-time curve after breakfast, T_{max}: time to reach the maximum concentration.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs placebo.

후 혈중 glucose 농도의 증가가 유의하게 감소하였고, 대조약군과 시험약군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 식후 혈중 glucose의 AUC₀₋₂는 무약군, 대조약군, 시험약군의 각 군별로 각각, 평균 250.1±38.2 mg/dl·hr, 221.9±27.2 mg/dl·hr, 218.1±21.9 mg/dl·hr이었으며, AUC₀₋₄는 무약군, 대조약군, 시험약군의 각 군별로 각각, 평균 449.6±48.9 mg/dl·hr, 414.3±47.2 mg/dl·hr, 410.4±35.2 mg/dl·hr이었다. 식후 혈중 glucose의 AUC₀₋₂와 AUC₀₋₄ 모두 대조약군과 시험약군이 무약군에 비하여 유의하게 감소된 수치를 나타내었으며, 대조약군과 시험약군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 식사 2시간 후부터 4시간 후까지의 혈중 glucose AUC₂₋₄는 무약군, 대조약군 및 시험약군간에 유의한 차이가 없었다. 약물투여전 공복시의 혈중 glucose의 농도(기저 혈

Table II – Individual data of the effects of acarbose preparations on the postprandial serum insulin levels

	Placebo	Reference drug	Test drug
C _{max} (μIU/dl)	118.5±52.7	84.4±49.3*	72.3±32.5*
AUC ₀₋₂ (μIU·hr/dl)	149.0±68.6	103.6±58.0**	89.5±42.6**
AUC ₀₋₄ (μIU·hr/dl)	244.0±110.5	176.9±97.9*	151.6±74.4**
AUC ₂₋₄ (μIU·hr/dl)	125.5±60.7	92.5±53.7	79.3±44.9
ΔC _{max} (μIU/dl)	110.1±51.5	76.7±48.1*	64.3±30.0***
ΔAUC ₀₋₂ (μIU·hr/dl)	131.9±67.2	87.2±55.9*	72.5±38.9***
ΔAUC ₀₋₄ (μIU·hr/dl)	209.8±107.1	144.2±93.5*	118.6±66.7**
ΔAUC ₂₋₄ (μIU·hr/dl)	77.9±45.7	56.9±40.0	46.0±31.8**
T _{max} (hr)	0.88±0.32	1.25±0.48	1.04±0.30

Each value represents the mean±S.D.

C_{max}: maximum concentration of plasma insulin after breakfast, AUC: area under the plasma concentration-time curve of insulin after breakfast, ΔC_{max}: maximum changes in concentration of plasma insulin after breakfast, ΔAUC: area under the changes in concentration of plasma insulin-time curve after breakfast, T_{max}: time to reach the maximum concentration.

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

중 glucose치)를 공제한 식후 혈중 glucose 농도의 ΔC_{max}, ΔAUC₀₋₂, ΔAUC₀₋₄, ΔAUC₂₋₄ 모두 기저혈중 glucose치를 공제하지 않았을때와 같은 결과를 나타내었다(Table I).

Insulin의 C_{max}는 무약군, 대조약군, 시험약군의 각 군별로 각각, 평균 118.5±52.7 μIU/ml, 84.4±49.3 μIU/ml, 72.3±32.5 μIU/ml이었으며, 대조약군과 시험약군은 무약군에 비하여 식후 혈중 insulin 농도의 증가가 유의하게 감소하였고, 대조약군과 시험약군 사이에는 유의한 차이가 없었다. Insulin의 AUC₀₋₂는 무약군, 대조약군, 시험약군의 각 군별로 각각, 평균 149.0±68.6 μIU/ml·hr, 103.6±58.0 μIU/ml·hr, 89.5±42.6 μIU/ml·hr이었으며, AUC₀₋₄는 무약군, 대조약군, 시험약군의 각 군별로 각각, 평균 244.0±110.5 μIU/ml·hr, 176.9±97.9 μIU/ml·hr, 151.6±74.4

Table III – Comparison between the study periods in postprandial serum glucose level

	C _{max} (mg/dl)			One way ANOVA
	1 st Period	2 nd Period	3 rd Period	
Placebo	154.5±13.7 (8)	163.3±38.6 (7)	158.4±24.7 (8)	N.S.
Reference drug	126.9±17.9 (8)	141.6±13.9 (8)	138.3±21.4 (7)	N.S.
Test drug	126.4±15.3 (7)	132.8±16.1 (8)	135.4±15.2 (8)	N.S.
	AUC ₀₋₂ (mg·hr/dl)			One way ANOVA
	1 st Period	2 nd Period	3 rd Period	
Placebo	246.4±21.3 (8)	257.7±60.8 (7)	247.3±29.9 (8)	N.S.
Reference drug	209.0±23.4 (8)	228.5±26.4 (8)	229.1±30.1 (7)	N.S.
Test drug	213.3±23.8 (7)	216.6±25.7 (8)	223.7±17.3 (8)	N.S.
	AUC ₀₋₄ (mg·hr/dl)			One way ANOVA
	1 st Period	2 nd Period	3 rd Period	
Placebo	446.0±22.6 (8)	453.2±78.0 (7)	450.2±41.9 (8)	N.S.
Reference drug	393.9±40.5 (8)	423.6±51.8 (8)	426.9±47.8 (7)	N.S.
Test drug	403.4±34.7 (7)	405.5±43.3 (8)	421.4±27.7 (8)	N.S.

Each value represents the mean±S.D. Numbers in parenthesis are the number of volunteers.

N.S. : non-significant.

Table IV - Comparison between the study periods in postprandial serum insulin level

	C_{max} ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)			One way ANOVA
	1 st Period	2 nd Period	3 rd Period	
Placebo	157.0±92.3 (8)	128.6±44.3 (7)	158.8±63.3 (8)	N.S.
Reference drug	96.2±56.3 (8)	122.5±75.3 (8)	90.5±35.7 (7)	N.S.
Test drug	62.8±22.8 (7)	95.5±47.6 (8)	106.9±43.4 (8)	N.S.
	AUC_{0-2} ($\mu\text{IU}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)			One way ANOVA
	1 st Period	2 nd Period	3 rd Period	
Placebo	124.0±70.0 (8)	102.7±42.2 (7)	126.8±43.9 (8)	N.S.
Reference drug	85.9±58.0 (8)	96.4±56.8 (8)	69.2±27.6 (7)	N.S.
Test drug	51.4±23.9 (7)	75.8±33.1 (8)	87.0±32.2 (8)	N.S.
	AUC_{0-4} ($\mu\text{IU}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)			One way ANOVA
	1 st Period	2 nd Period	3 rd Period	
Placebo	261.9±134.6 (8)	215.6±75.8 (7)	251.1±118.8 (8)	N.S.
Reference drug	160.0±100.3 (8)	208.6±123.9 (8)	160.1±58.8 (7)	N.S.
Test drug	114.6±55.1 (7)	153.9±77.6 (8)	181.6±80.0 (8)	N.S.

Each value represents the mean±S.D. Numbers in parenthesis are the number of volunteers.
N.S. : non-significant.

$\mu\text{IU}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 이었다. Insulin의 AUC_{0-2} 와 AUC_{0-4} 모두 대조약군과 시험약군이 무약군에 비하여 유의하게 감소된 수치를 나타내었으며, 대조약군과 시험약군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 그러나 식사 2시간 후부터 4시간 후까지의 혈중 insulin AUC_{2-4} 는 무약군, 대조약군 및 시험약군간에 유의한 차이가 없었다. 약물 투여전 공복시의 혈중 insulin의 농도(기저 insulin치)를 공제한 식후 혈중 insulin 농도의 ΔC_{max} , ΔAUC_{0-2} , ΔAUC_{0-4} 모두 기저 혈중 glucose치를 공제하지 않았을 때와 같은 결과를 나타내었다(Table II).

식후 혈중 glucose의 T_{max} 는 무약군, 대조약군, 시험약군의 각 군별로 각각 0.72 ± 0.03 , 1.07 ± 0.07 , 1.01 ± 0.07 시간이었고(Table I), 식후 혈중 insulin의 T_{max} 는 각군별로 각각 0.88 ± 0.07 , 1.25 ± 0.10 , 1.04 ± 0.06 시간으로 이었다(Table II). 식후 혈중 glucose와 insulin의 C_{max} , AUC_{0-2} 와 AUC_{0-4} 모두 무약군과 대조약군 및 시험약군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 있었으며, 대조약군과 시험약군 사이에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table I, II).

본 연구는 피험자들을 무작위로 3군으로 나누고 3기로 시험을 진행하였으며, 각 기간 시험 결과치의 차이(carry-over effect)가 있는가를 관찰하였는데, 혈중 glucose와 insulin의 C_{max} , AUC_{0-2} 와 AUC_{0-4} 모두에서 3개 시험기간 간의 유의한 차이가 없어 1주일간의 휴약기간을 갖고 시험을 진행할 때 carry-over effect는 없는 것으로 관찰되었다(Table III, IV).

고 찰

Pseudo-tetrasaccharide인 acarbose는 소장의 섬모막 표면에서 α -glucosidase를 생장적으로 억제하여 섭취한 음식물중의 탄수화

물과 이당류의 분해를 지연시켜 식후 혈중 glucose와 insulin의 상승을 감소시키는 당뇨병 치료제이다.¹¹⁾ 각 민족마다 섭취하는 주식의 종류가 크게 다르기 때문에 탄수화물의 종류와 함량에서 많은 차이가 있을 수 있어 acarbose의 약력학적 평가가 차이를 보일 수 있으나, 쌀을 주식으로 하는 한국인에서 acarbose의 약력학적 평가가 보고된 바 없었다. 그리고 경구투여 후 전신적으로 흡수되지 않고 위장관내에서 국소적으로 작용하는 acarbose 제제의 생물학적동등성 시험법에 대하여도 국제적으로 보고된 바 없었다. 따라서 본 연구에서는 한국인에서 acarbose의 약력학적 평가법을 확립하고 약력학적 평가법을 이용한 생물학적동등성 시험법을 제시하고자 하였다.

Acarbose는 탄수화물의 단당류로의 분해를 억제하여 식후 당의 흡수를 억제시키는 약물이므로 acarbose 투여시 식사를 통하여 섭취하는 탄수화물의 종류와 양은 acarbose의 약력학에 영향을 줄 수 있다. 예비시험에서 약 400 kcal를 공급하였을 경우 본 연구에서 820 kcal를 공급하였을 때보다 acarbose의 약력학적 효과가 현저하게 미약하게 나타남을 관찰하여 acarbose의 약력학적 효과를 관찰하기 위하여는 적정량의 탄수화물 공급이 중요함을 확인하였다.

본 연구에서 acarbose 100 mg을 1회 투여한 후 4시간 경과시 까지의 식후 혈중 glucose 상승 억제작용을 관찰하였는데, 식사 후 45분에서 1시간 경과시 혈중 glucose 상승이 최고점에 도달하였고 약 4시간 경과시 공복시의 수준으로 회복됨을 보였다. 식후 glucose level의 AUC_{0-2} 가 무약군에 비하여 acarbose 투약군에서 각각 약 11.2%(대조약군)와 12.8%(시험약군) 유의하게 감소한 반면에, 식후 혈중 glucose level의 AUC_{2-4} 는 무약군과 acarbose 투약군에서 매우 유사한 수준으로 나타나 acarbose의 약력학적 효과(탄수화물 분해억제작용)는 약물 투여 후 2시간 이

내에서 주로 발현되는 것으로 관찰되었다. 따라서 acarbose의 약력학을 측정하기 위하여 식후 4시간까지 채혈은 충분한 것으로 판단되며, 약물간 약력학을 비교하기에는 식후 0~4시간까지의 약력학적 지표보다는 0~2시간까지의 약력학적 지표를 비교하는 것이 약력학적 차이를 좀더 명확하게 비교할 수 있는 것으로 판단된다.

두가지 이상 약물의 약력학적 작용을 비교하기 위하여는 일반적인 약물용량-반응곡선을 참조하여 볼때 용량의 증감에 대하여 약력학적 작용이 가장 민감하게 변화하는 ED₅₀의 용량에서 비교하는 것이 가장 적절하다고 할 수 있다. 문헌에 의하면 당뇨병 환자에서 acarbose의 투여에 식후 혈중 glucose 상승을 45~60 mg/dl 정도 감소시킬 수 있다고 한다.¹²⁾ 본 연구에서 관찰된 acarbose 100 mg 단회투여에 의해 식후 혈중 glucose 상승의 23.0 mg/dl(대조약), 26.8 mg/dl(시험약)가 감소하는 것으로 나타나 acarbose 100 mg 투여용량은 약력학적 지표를 비교하기에 적절한 약물용량인 것으로 판단된다.

Acarbose 제제의 생물학적동등성시험에 필요한 적정 피험자수를 산정하기 위하여 유의성을 0.05, statistical power를 0.8로 하고 위약과 대조약의 EC_{max}와 AUC₀₋₄의 측정치를 바탕으로 AcaStat statistical software(ver 5.0.105)를 이용하여 적정 sample size를 산출한 결과 EC_{max}와 AUC₀₋₄에 대한 최소 피험자수는 각각 40명과 60명이었다(Table V). 따라서 acarbose 제제의 생물학적 동등성을 위한 피험자수는 60명 이상이 적절하다고 판단된다.

본 연구의 약력학적시험 결과를 바탕으로 acarbose제제의 생물학적동등성시험법을 아래와 같이 제안한다.

Acarbose 제제의 생물학적동등성시험 표준프로토콜

가) 시험목적: 전신혈로 흡수되지 않아 생동성시험이 불가능한

Table V - Calculated minimum sample size

Parameter	α	1- β	Difference in means	S.D.	Minimum sample size
EC _{max}	0.05	0.8	23.0	26.0	40
AUC ₀₋₄	0.05	0.8	35.3	48.9	60

Table VI - Dosing protocol for bioequivalence test of acarbose preparation

Group	Volunteer	Period		
		I	II	III
1	A1, A2, A3, A4, A5	Placebo	Reference drug	Test drug
2	B1, B2, B3, B4, B5	Placebo	Test drug	Reference drug
3	C1, C2, C3, C4, C5	Reference drug	Placebo	Test drug
4	D1, D2, D3, D4, D5	Test drug	Placebo	Reference drug
5	E1, E2, E3, E4, E5	Reference drug	Test drug	Placebo
6	F1, F2, F3, F4, F5	Test drug	Reference drug	Placebo

제제인 acarbose에 대하여 시험약과 대조약의 투여에 의한 식후 혈중 glucose 상승 억제효과를 측정하는 약력학시험을 이용하여 생물학적동등성을 평가하고자 한다.

나) 적정피험자수: 피험자는 19~55세의 건강한 성인으로써 피험자의 수는 60명 이상으로 한다.

다) 시험디자인 및 휴약기간: 시험 대상을 라틴 방격법에 따라 아래의 Table VI과 같이 6군으로 나누고 무작위 배열한 후 각 군에 위약(또는 무약), 대조약 또는 시험약을 1회 투약하여 시험을 진행하며, 3기 교차시험을 실시한다. 각 교차시험간에는 최소 1주일 이상의 휴약기간을 둔다.

라) 투약량 및 투약방법: 시험전날 적어도 10시간 이상 절식하여야 하며, 피험자는 1회 투약량 100 mg(100 mg 정제로서 1정)의 위약(또는 무약), 시험약 또는 대조약을 240 ml의 물과 함께 식전에 복용한다.

마) 적정식단 및 식사량: 시험 중 식사는 각 피험자에게 동일 종류 및 동일 양의 열량이 계산된 식사를 하게하며, 투약은 글루코바이징(acarbose로서 100 mg)을 식사 1분전 식수 240 ml와 함께 복용하게 한 후 밥을 기본으로 탄수화물 125 g을 포함한 820 kcal의 열량을 가진 고탄수화물을 함유한 식사로 한다. 식사는 첫 채혈시간인 15분을 고려하여 10분 동안에 섭취하게 하며, 식사 중 물의 섭취는 모든 피험자가 동일하게 200 ml를 음용하게 하며 식후 200 ml의 물을 마시게 한다. 식사후 2시간 동안은 운동을 금지하고 앉아서 휴식을 취하도록 한다.

바) 채혈시간 및 횟수: 혈액 검체는 약물투여전(0시간), 약물투여후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4시간으로 총 12시점시간에 채혈한다. 혈청을 분석에 이용하며, 검체 채취 후 즉시 -70°C로 급냉한다.

사) 생물학적동등성 판단지침 및 통계분석법: 약력학지표로는 혈중 glucose와 insulin의 농도를 조식후 4시간 동안 12회 측정한다. 3회 교차시험한 결과를 종합하여 각 피험자별 식사후 혈중 glucose와 insulin 농도의 EC_{max}, AUC₀₋₂, AUC₀₋₄, T_{max} 및 약물투여전 기저치를 공제한 ΔEC_{max}, ΔAUC₀₋₂, ΔAUC₀₋₄를 구한다. 생물학적동등성 판정은 각 지표의 수치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰한계가 0.8에서 1.25이어야 한다는 조건을 적용하며, 식후 혈중 glucose 농도의 EC_{max}, AUC₀₋₂, ΔEC_{max},

ΔAUC_{0-2} 는 필수사항으로하고 AUC_{0-4} , T_{max} , ΔAUC_{0-4} 는 참고사항으로 한다. 그리고 식후 혈중 insulin 농도의 변화는 acarbose의 직접적인 작용이 아니라 식후 혈중 glucose 농도의 변화에 따른 2차적인 변화이므로 식후 혈중 insulin 농도의 EC_{max} , AUC_{0-2} , AUC_{0-4} , T_{max} , ΔEC_{max} , ΔAUC_{0-2} , ΔAUC_{0-4} 는 참고치로 한다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청의 지원(05132약동성211)으로 수행되었습니다.

참고문헌

- 1) Rocke, D. M. : On testing for bioequivalence. *Biometrics* **40**, 225 (1984).
- 2) Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, US FDA (2003).
- 3) Tanguay, M. : Challenges in bioequivalence-A regulatory & scientific perspective. <http://www.sfbc.com/sfbc/upload/sfbc/Generateur/MarioTanguay.pdf> (2004).
- 4) Lebovitz, H. E. : α -Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Revs.* **6**, 132 (1998).
- 5) Krentz, A. and Bailey, C. J. : Oral antidiabetic agents. *Drugs* **65**, 385 (2005).
- 6) Holman, R. R., Cull, C. A. and Turner, R. C. : A randomised double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years. *Diabetes Care* **22**, 960 (1999).
- 7) Vichayanrat, A., Ploybutr, S., Tunlakit, M. and Watanakejorn, P. : Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Practice* **55**, 99 (2002).
- 8) Lin, B. J., Wu, H. P., Huang, H. S., Huarng, J., Sison, A., Abdul Kadir, D. K., Cho, C. G. and Sridama, W. : Efficacy and tolerability of acarbose in Asia patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and sulfonylureas. *J. Diabetes Complications* **17**, 179 (2003).
- 9) Rachmani, R., Bar-Dayana, Y., Ronen, Z., Levi, Z., Slavachevsky, I. and Ravid, M. : The effect of acarbose on insulin resistance in obese hypertensive subjects with normal glucose tolerance: a randomized controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* **6**, 63 (2004).
- 10) Kageyama, S., Nakamichi, N., Sekino, H. and Nakano, S. : Comparison of the effects of acarbose and voglibose in healthy subjects. *Clin. Ther.* **19**, 720 (1997).
- 11) Balfour, J. A. and McTavish, D. : Acarbose. An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* **46**, 1025 (1993).
- 12) Nolte, M. S. and Karam, J. H. : Pancreatic hormones & antidiabetic drugs, p. 700. In Katzung, B. G. (ed.), *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th ed., McGraw-Hill, Boston (2007).