

레바미피드 100 mg 정제의 생물학적동등성

김세미^a · 조혜영^b · 강현아^c · 이용복^a

^a전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, ^b국립독성과학원, ^cC.제일제당주식회사 제약연구소

Bioequivalence Test of Rebamipide 100 mg Tablets

Se-Mi Kim^a, Hea-Young Cho^b, Hyun-Ah Kang^c, and Yong-Bok Lee^a

^aCollege of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study,
Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

^bSafety Pharmacology Division, Pharmacological Research Department, NITR, KFDA, Seoul 122-704, Korea

^cPharmaceutical Research Institute, CJ CheilJedang Corp. Ichon-Si, Kyonggi-Do 467-812, Korea

Rebamipide, (\pm)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid, is used for mucosal protection, healing of gastroduodenal ulcers, and treatment of gastritis. It works by enhancing mucosal defense, scavenging free radicals and temporarily activating genes encoding cyclooxygenase-2. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two rebamipide tablets, Mucosta[®] (Korea Otsuka Pharmaceuticals Co., Ltd.) and Mustar (Korean Drug Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of rebamipide from the two rebamipide formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with pH 6.8 dissolution medium. Twenty six healthy male subjects, 23.46 ± 2.63 years in age and 66.62 ± 8.97 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After a single tablet containing 100 mg as rebamipide was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of rebamipide in serum were determined using HPLC with fluorescence detector. The dissolution profiles of two formulations were similar in the tested dissolution medium. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t , C_{max} and T_{max} were calculated, and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t , C_{max} and untransformed T_{max} . The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Mucosta[®] were -5.08, 3.52 and -9.71% for AUC_t , C_{max} and T_{max} , respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (e.g., log 0.84~log 1.07 and log 0.90~log 1.17 for AUC_t and C_{max} , respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Mustar tablet was bioequivalent to Mucosta[®] tablet.

□ Key words - Rebamipide, Mucosta[®] tablet, Mustar tablet, Bioequivalence, HPLC

레바미피드(rebamipide, (\pm)-2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl] propionic acid)는 위점막내의 프로스타글란딘 합량을 증가시키고, 궤양면을 균일한 점막으로 재생하여 재발·재연을 억제함으로써 위궤양에 대해 우수한 치료효과를 나타내는 약제이다.^{1,2)} 레바미피드 100 mg을 경구투여시 대부분 미변화체로 대사되며, 최고 혈장 중 농도(C_{max})는 167-210 ng/ml, 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})은 1.7-2시간, 최종상 소실반감기는 약 2시간으로 보고되어 있다.^{3,4)}

국내에서는 한국오츠카제약 주식회사에서 “무코스타 정” 상품명으로 레바미피드 정제(레바미피드 100 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여거나 의사 또는 치과 의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·합량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 고려제약 주식회사에서 발매하고자 하는 레바미피드 제제인 “뮤스타 정”이 기존의 레바미피드 제제인 “무코스타 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고

Correspondence to : 이용복
전남대학교 약학대학
광주광역시 북구 용봉동 300
Tel: 062-530-2931, Fax: 062-530-0106
E-mail: leeyb@chonnam.ac.kr

시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19-29세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 레바미피드의 혈청 중 약물농도시간 곡선하 면적(AUC_t), C_{max}와 T_{max}에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “뮤스타 정”과 “무코스타 정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁶⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 고려 제약 주식회사(서울)의 “뮤스타 정”(제조번호: D1, 사용기한: 2006. 4. 06), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국오츠카 제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “무코스타 정”(제조번호: MC205043, 제조일자: 2002. 5. 16)으로 레바미피드를 100 mg 함유하는 정제이었다.

레바미피드 표준품은 경동 제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 오픈록사신(삼일 제약, 서울, 한국), metaphosphoric acid(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올 및 아세토니트릴(Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외 제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ·cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 톨루엔, 에칠아세테이트 및 기타 시약들은 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(DST-810, 화인기계, 한국) 및 UV-VIS Spectrophotometer(Philips, Scientific & Analytical Equipment, Cambridge, 영국)를 사용하였으며, 혈청 약물농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10AD System (Shimadzu, Kyoto, 일본), LUNA C₁₈(2)(입자경 5 μm, 250 mm×4.6 mm(Phenomenex Co., CA., 미국), 형광 검출기 (SPD 10A_{XL}, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), 증발농축기 (CVE200D, EYELA, Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기 (UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기 (G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “무코스타 정”과 시험약 “뮤스타 정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 100 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에

따라 pH 6.8(제 2액) 900 ml를 사용하여 용출개시 5분, 10분 및 15분에 용출액을 채취하고 UV-VIS Spectrophotometer를 사용하여 용출물을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 38명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 26명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 66.62±8.97 kg, 평균 나이는 만 23.46±2.63세이었다. 이들로부터 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 26명의 피험자를 군당 13명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “무코스타 정”을, B군에는 시험약인 “뮤스타 정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(레바미피드 100 mg)으로 하였다. 한편, 건강 성인에게 레바미피드 100 mg을 경구투여 하였을 때 최종상의 반감기는 약 2시간³⁾으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두 고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter (JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간째(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 레바미피드의 정량

혈청 중 레바미피드의 정량은 이미 보고된 레바미피드의 HPLC분석법^{4,7-9)}을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 물:아세토니트릴:초산=70:30:5(v/v/v, pH 2.6) 혼

합용액을 사용하였고, 유속 0.8 ml/min, 주입량 20 μ l 및 형광 검출기(excitation: 330 nm, emission: 380 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

레바미피드 표준품을 메탄올에 녹여 레바미피드로서 농도를 200 μ g/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 혈청 중 레바미피드의 최종 농도가 각각 2, 5, 10, 50, 100, 500 및 1000 ng/ml가 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 0.5 ml에 10% trichloroacetic acid 200 μ l를 가한 후 1분 30초간 vortexing하였다. 이것을 10,000 g에서 5분간 원심분리하였다. 여기에서 상층을 0.5 ml 취하여 시험관에 옮긴 후 탈이온수 1.0 ml 및 툴루엔 3.0 ml를 가한 후 2분간 vortexing한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 툴루엔층을 제거하고 남아있는 수층에 내부표준물질로 오폴록사신(1 μ g/ml) 100 μ l, 50% metaphosphoric acid 100 μ l 및 에칠아세테이트 2 ml를 가한 후 2분간 vortexing한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 여기에서 상층을 취하여 45°C 질소기류하에서 증발·진조시킨 후 잔사에 이동상 60 μ l를 가하여 녹인 다음 이 용액 20 μ l를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 레바미피드의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라 2, 5, 100 및 1000 ng/ml 농도에서 각각 5회씩 측정하여 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 0.5 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 10% trichloroacetic acid 200 μ l를 가하여 1분 30초간 vortexing하고, 10,000 g에서 5분간 원심분리한 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하였다. HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 레바미피드의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 레바미피드의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“무코스타 정” 및 “뮤스타 정”을 각각 1정씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max} 를 제외한 AUC_t 와 C_{max} 의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test¹⁰)를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때, C_{max} 와 T_{max} 는 실측치를 사용하였으

며 AUC_t 는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈 시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “무코스타 정”에 대한 “뮤스타 정”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵)에 따라 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 레바미피드 두 제제를 용출시험한 결과는 Fig. 1과 같으며 의약품동등성시험관리기준⁶)에 따라 두 제제의 용출양상의 동등성을 판단한 결과 용출 개시 10분 이내에 두 제제 모두 평균 용출률이 85% 이상으로 나타났고, 두 제제의 용출양상이 거의 차이가 없었으므로 시험약은 대조약에 대하여 용출이 동등하다고 판정되었다.

혈청 중 레바미피드 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 오폴록사신과 레바미피드를 함께 가한 것 및 레바미피드 정제 투여 후 2.5시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. 레바미피드 피크의 출현시간은 약 8.5분, 내부표준물질 피크의 출

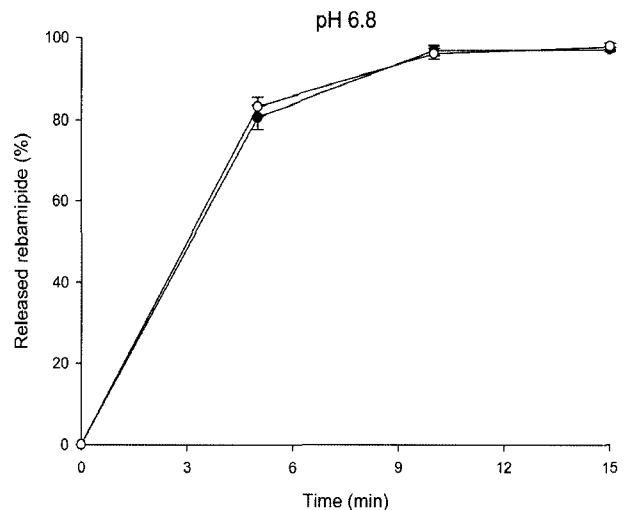


Fig. 1. Dissolution profiles of rebamipide from Mucosta[®] tablet (●) and Mustar tablet (○) in pH 6.8 dissolution medium (n=12, mean±S.D.).

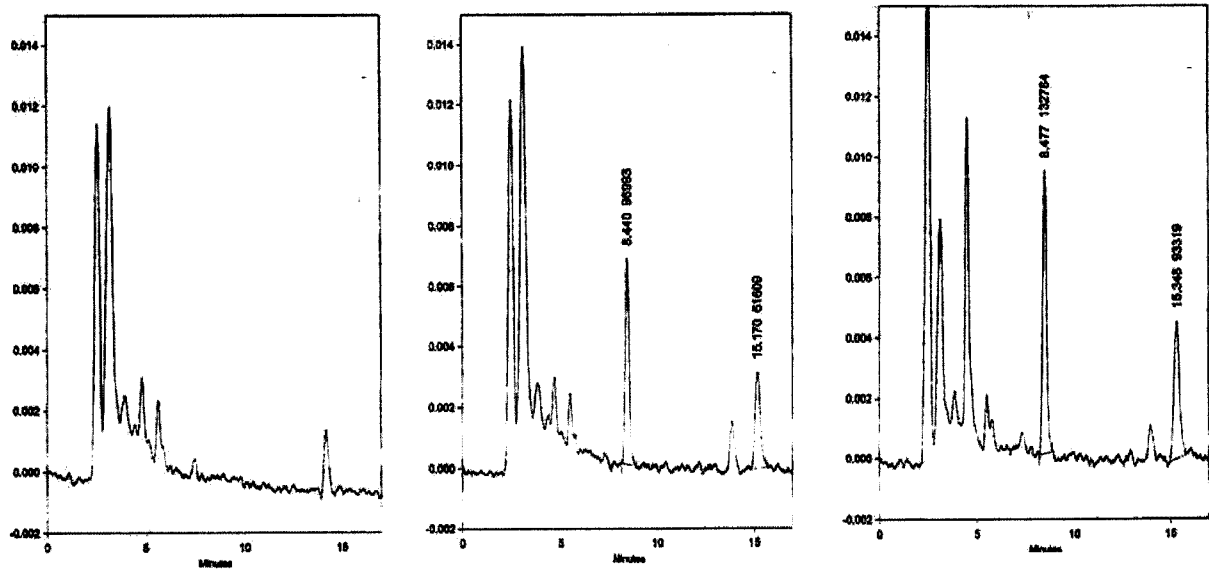


Fig. 2. Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with rebamipide (500 ng/ml) and internal standard (I.S., ofloxacin 1 µg/ml) and (C) serum sample (178.05 ng/ml) at 1.5 hr after oral administration of 100 mg rebamipide tablet. \surd =rebamipide peak.

현시간은 약 15.6분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 2 ng/ml이었다. 혈청 시료로부터 구한 레바미피드의 검량선은 피크 면적비(y) = 0.0160 × 레바미피드 농도(ng/ml, x) + 0.0142(r = 0.9999, p < 0.01)로 2~1000 ng/ml 범위에서 양호한 적선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 레바미피드의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고, 2, 5, 10, 50, 100, 200, 500 및 1000 ng/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 레바미피드 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

Table I-Reproducibility for the HPLC analysis of rebamipide in human serum

Concentration (ng/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%) (n=5)	Inter-day C.V.(%) (n=5)	
2	8.16	5.75	102.5
5	5.07	4.21	103.5
100	6.66	6.71	102.0
1000	8.03	2.32	100.0

C.V.(Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

혈청 중 레바미피드 농도 추이

시험약과 대조약으로 “무코스타 정”과 “뮤스타 정”을 각각 1정씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 레바미피드 평균 농도를 Fig. 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “무코스타 정”의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 664.56 ± 237.00, 시험약인 “뮤스타 정”은 630.77 ± 247.87로 대조약에 대한 평균치 차가 -5.08%이었고, C_{max}(ng/ml)는 157.55 ± 54.29와 163.10 ± 63.86으로 3.52%

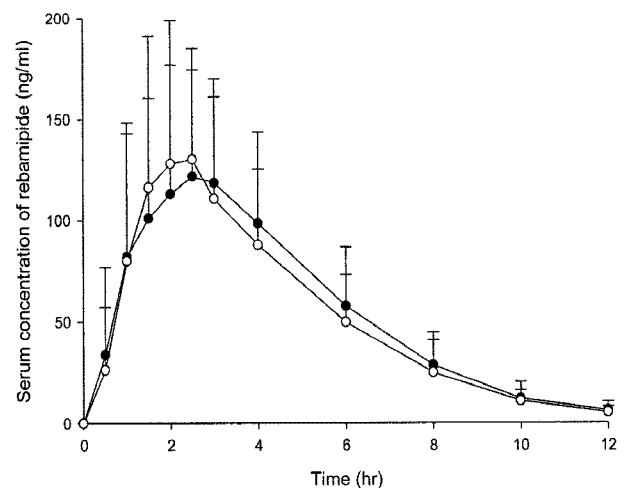


Fig. 3-Mean serum concentration-time curves of rebamipide following oral administration of Mucosta[®] tablet (●) and Mustar tablet (○) at the dose of rebamipide 100 mg (±S.D., n=26).

Table II. Bioavailability parameters in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Muscota[®] and Mustar tablets at the rebamipide dose of 100 mg

시험자 번호	파라메타									
	AUC _t				C _{max}				T _{max}	
	대조약		시험약		대조약		시험약		대조약	시험약
	실측치	로그 변환치	실측치	로그 변환치	실측치	로그 변환치	실측치	로그 변환치	실측치	실측치
A1	720.67	6.58	820.51	6.71	222.55	5.41	199.11	5.29	1.00	2.00
A2	836.29	6.73	564.26	6.34	188.61	5.24	139.68	4.94	3.00	1.50
A3	724.61	6.59	671.55	6.51	161.93	5.09	157.49	5.06	2.00	2.50
A4	419.12	6.04	494.44	6.20	179.43	5.19	163.61	5.10	1.50	2.50
A5	1364.87	7.22	681.80	6.52	305.18	5.72	205.30	5.32	2.00	3.00
A6	557.24	6.32	733.37	6.60	173.43	5.16	170.24	5.14	3.00	1.50
A7	335.31	5.82	246.06	5.51	101.80	4.62	70.11	4.25	2.50	2.00
A8	539.47	6.29	530.59	6.27	132.55	4.89	152.30	5.03	1.50	1.50
A9	992.99	6.90	684.75	6.53	175.99	5.17	184.74	5.22	1.00	2.00
A10	674.40	6.51	381.77	5.94	186.24	5.23	85.05	4.44	2.50	2.50
A11	606.58	6.41	614.86	6.42	130.43	4.87	166.93	5.12	2.50	1.00
A12	704.31	6.56	680.81	6.52	165.93	5.11	218.18	5.39	3.00	1.00
A13	660.27	6.49	692.84	6.54	174.80	5.16	212.55	5.36	1.00	1.50
B1	565.81	6.34	393.43	5.97	119.55	4.78	108.05	4.68	3.00	2.50
B2	970.82	6.88	495.55	6.21	181.18	5.20	113.49	4.73	2.00	2.50
B3	747.37	6.62	861.94	6.76	196.30	5.28	242.74	5.49	4.00	1.50
B4	753.60	6.62	1007.53	6.92	140.11	4.94	197.05	5.28	0.50	1.00
B5	490.42	6.20	533.56	6.28	110.80	4.71	122.61	4.81	4.00	1.50
B6	580.54	6.36	796.99	6.68	103.80	4.64	163.49	5.10	3.00	2.00
B7	681.82	6.52	473.60	6.16	215.61	5.37	122.74	4.81	1.50	1.00
B8	274.91	5.62	388.19	5.96	63.43	4.15	127.99	4.85	1.00	2.00
B9	940.91	6.85	593.88	6.39	240.74	5.48	174.30	5.16	2.00	2.50
B10	345.94	5.85	512.62	6.24	86.05	4.45	71.05	4.26	1.00	4.00
B11	584.88	6.37	462.57	6.14	97.05	4.58	118.61	4.78	2.50	1.50
B12	416.94	6.03	560.91	6.33	105.30	4.66	167.86	5.12	2.50	2.50
B13	788.58	6.67	1521.56	7.33	137.49	4.92	385.24	5.95	3.00	2.00
Mean	664.56	6.44	630.77	6.38	157.55	5.00	163.10	5.03	2.17	1.96
S.D.	237.00	0.36	247.87	0.36	54.29	0.36	63.86	0.38	0.95	0.71

Table III. Statistical results of bioequivalence evaluation between two rebamipide tablets[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-5.08%	3.52%	-9.71%
F _G ^{a)}	0.0590	1.9590	1.0111
Test/Reference point estimate	0.9475	1.0258	0.9032
Confidence interval(δ) ^{b)}	$\log 0.84 \leq \delta \leq \log 1.07$	$\log 0.90 \leq \delta \leq \log 1.17$	$-29.92 \leq \delta \leq 10.45$

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)} $\alpha=0.05$, F(1, 24)=4.26, ^{b)} $\alpha=0.05$.

의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 2.17 ± 0.95 와 1.96 ± 0.71 로 -9.71%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 기 보고된 바⁴⁾에 따르면 레바미피드 100 mg 정제를 한국인 성인 남성에게 경구투여하였을 때 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 는 575.22 ng·hr/ml, 167.47 ng/ml 및 1.7시간으로 본 연구를 통해 얻은 값과 비슷하였다. 또한 기 보고된 연구와 본 연구에서 동일한 대조약을 이용하여 생물학적동등성시험을 시행한 결과, 각각의 동등성이 입증되었으므로 세 제제는 상호 동등할 것으로 사료되었다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 $F(1, 24)=4.26$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 $\log(0.84)\sim\log(1.07)$ 및 $\log(0.90)\sim\log(1.17)$ 으로 나타나 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 -29.92~10.45%로 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였으나 레바미피드가 응급이나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “뮤스타 정”은 대조약인 “무코스타 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결론

고려제약 주식회사에서 발매하고자 하는 레바미피드 제제인 “뮤스타 정”이 기존의 레바미피드 제제인 한국오츠카제약 주식회사의 “무코스타 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~29세) 26명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 레바미피드의 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “무코스타 정”과 시험약인 “뮤스타 정”에 대하여 대한약전에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한

결과 pH 6.8에서는 15분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “무코스타 정”의 평균 AUC_t (ng·hr/ml)는 664.56 ± 237.00 , 시험약인 “뮤스타 정”은 630.77 ± 247.87 로 대조약에 대한 평균치 차가 -5.08%이었고, C_{max} (ng/ml)는 157.55 ± 54.29 와 163.10 ± 63.86 으로 3.52%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 2.17 ± 0.95 와 1.96 ± 0.71 로 -9.71%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “무코스타 정”에 대한 “뮤스타 정”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log(0.84)\sim\log(1.07)$ 및 $\log(0.90)\sim\log(1.17)$ 로 나타나 $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max} (hr)에 대한 90% 신뢰구간(δ , %)은 -29.92%~10.45%로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “뮤스타 정”은 대조약인 “무코스타 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 고려제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Tokuhara K, Hamada Y, Tanaka H *et al.* Rebamipide, anti-gastric ulcer drug, up-regulates the induction of iNOS in proinflammatory cytokine-stimulated hepatocytes. Nitric Oxide 2008; 18: 28-36.
2. Du Y, Li Z, Zhan X *et al.* Anti-inflammatory Effects of Rebamipide According to Helicobacter pylori Status in Patients with Chronic Erosive Gastritis: A Randomized Sucralfate-Controlled Multicenter Trial in China-STAR Study. Dig Dis Sci 2008; 10: 1007/s10620-007-0180-z.
3. Drugs in Japan, Ethical drugs, Japan Pharmaceutical Information Center, Japan, 1992; 56.
4. 조혜영, 정현철, 오인준 등. 무코스타 정(레바미피드 100 mg)에 대한 레바미드 정(레바미피드 100 mg)의 생물학적동등성. 약제학회지 2001; 31(4): 281-7.
5. 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7). 생물학적동등성시험 기준.
6. 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 1. 4). 의약품

임상시험관리기준.

7. Shioya Y, Shimizu T. High-performance liquid chromatographic procedure for the determination of a new anti-gastric ulcer agent, 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid, in human plasma and urine. *J Chromatogr* 1988; 434: 283-7.
8. Jeoung MK, Kim Chang Soo, Kim Nam Hee *et al.* Determination of Rebamipide in Human Plasma by HPLC. *J Liq Chrom Relat Tech* 2004; 27: 1925-35.
9. Son DC, Thuong N, Park E-S *et al.* High Performance Liquid chromatographic analysis of rebamipide in human plasma. *Analytical Letters* 2005; 38: 997-1005.
10. Statistical Solutions Ltd., *Equiv Test*[®] 2.0, U.K. 2001.