

올메살탄 메독시밀 제제의 생물학적 동등성과 용량 비례성에 관한 연구

¹연세대학교 의과대학 임상약리학과, ²(주)유한양행, ³(주)바이오킴아

조성권¹, 김춘옥¹, 유수현¹, 오은실¹, 장성복², 박용식², 조경희³, 정재용¹

=Abstract=

Bioequivalence and Dose Proportionality of Olmesartan Medoxomil Formulations

Sung Kweon Cho¹, Choon Ok Kim¹, Su Hyun Yu¹, Eun Sil Oh¹,
Seong Bok Jang², Yoong Sik Park², Kyunghee Cho³, Jae-Yong Chung¹

¹Department of Clinical Pharmacology Yonsei University College of medicine, Seoul, Korea,

²Yuhan Corporation, 49-6, Daebang-dong, Dongjak-gu, Seoul, Korea,

³Biocore Corporation, #60-21, Gasan-dong, Geumcheon-gu, Seoul, Korea

Background: Olmesartan medoxomil is an angiotensin II receptor blocker commonly used in hypertension. First objective of this study was to evaluate the bioequivalence of two olmesartan formulations, Olmesartan 20 mg and 40 mg tablet (Yuhan, Pharmaceutical Corp. Seoul, Korea) as test drugs and Olmetec[®] 20 mg and 40 mg tablet (Daewoong, Pharmaceutical Corp. Seoul, Korea) as reference drugs. Second objective of this study was to evaluate the dose-proportionality of two formulations.

Methods: Two studies (20 mg, 40 mg) were conducted as a randomized, open-label, 2-period, crossover design. Each subject received one 20 mg or 40 mg tablet of the reference or test formulation of olmesartan medoxomil in each study. Blood samples were obtained during the 48-hour period after the dose in each treatment period. Wash-out period was 1 week in each study. Concentrations of olmesartan medoxomil in plasma were analyzed using a liquid chromatography system with tandem mass-spectrometric detection (LC/MS/MS). The primary pharmacokinetic parameters were C_{max} (maximum concentration) and AUC_t (area under the concentration-time curve from time 0 to the last sampling time).

Results: A total number of 40 healthy male volunteers participated in the study and 37 volunteers completed both treatment periods in 20 mg trial. All 40 participants completed both treatment periods in 40 mg trial. The 90 % CIs for the geometric mean ratios of the pharmacokinetic parameters (test:reference drug) were 0.93 ~ 1.04 for AUC_t and 0.97 ~ 1.08 for C_{max} in 20 mg trial. The 90 CIs were 0.94 ~ 1.02 for AUC_t and 1.00 ~ 1.11 for C_{max} in 40 mg trial. All parameters of two studies satisfy the range of bioequivalence criterion.

Conclusion: The obtained results indicated that pharmacokinetic exposure to Olmesartan 20 mg and 40 mg tablet was bioequivalent to that of Olmetec[®] 20 mg and 40 mg tablet, respectively.

Key words: Olmesartan, Bioequivalence, Dose proportionality

교신저자: 정재용

소 속: 서울대학교 의과대학 및 분당서울대학교 병원

주 소: 경기도 성남시 분당구 구미로 173번길 82

전화번호: 031-787-3955, 팩스: 031-787-4045, E-mail: mekka@snu.ac.kr

접수일자: 2012. 10. 08. 수정일: 2012. 12. 13. 게재확정일: 2012. 12. 17.

서 론

안지오텐신 II(angiotensin II)는 레닌-안지오텐신 알도스테론 시스템(renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS)에서 혈관 수축, 교감신경계 작용을 통해 혈압 조절을 하는 중요한 호르몬으로 알려져 있다.¹⁻²⁾ 안지오텐신 전환효소 II 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor; ACEI)는 비특이적으로 angiotensin II의 생성을 억제하므로 bradykinin, substrate P 등의 매개물질 축적으로 인한 마른 기침과 같은 부작용을 일으키는 것으로 보고되어 고혈압 환자의 compliance를 떨어뜨리는 것으로 보고되어 있다.³⁾ 이에 따라 RAAS 하부에 작용하는 억제제 개발의 필요에 따라 angiotensin II의 제1형 안지오텐신 수용체(type 1 angiotensin II receptor)에 대한 결합을 선택적으로 억제하는 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor blocker; ARB)가 개발되어 마른 기침과 같은 부작용 없이 효과적으로 고혈압을 조절하기 위해 널리 사용되고 있다.⁴⁻⁶⁾ 올메살탄 메독소밀(Olmesartan medoxomil)은 ARB로서 2002년 미국 FDA의 승인을 받은 경구 투여 약물로 고혈압 및 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환 치료에 쓰이고 있다.⁷⁻⁸⁾ Olmesartan medoxomil은 경구 투여 시 생체이용률이 약 26 %이며 35 - 50 % 정도가 urine으로 배출된다. 경구투여 후 2.5시간에 최고혈중농도(C_{max})에 도달하고, 말단 소실 반감기(terminal half-life; $t_{1/2}$)는 약 14-16시간으로 알려져 있다.⁷⁻⁸⁾

본 연구에서는 국내에서 새로 발매하고자 하는 olmesartan medoxomil 제제인 올메사탄 정(주유한양행)과 기존의 대조약인 올메텍[®] 정(대웅제약)의 생체이용률의 동등성 여부를 검토하기 위하여 건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 생물학적동등성시험을 20 mg, 40 mg 두 개의 용량에 대해

실시하여 두 제제간 약동학 파라미터(AUC, C_{max})의 동등성을 비교 평가하였고 올메텍[®] 정과 새로 개발된 올메사탄 정의 약동학 파라미터의 용량비례성에 대해 평가하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 건강한 한국인 성인 남성 지원자를 대상으로 하였으며 선정 기준으로는 1) 건강진단시 연령이 만 20~50세인 건강한 성인 남자, 2) 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과, 병적증상 또는 소견이 없는 사람, 3) 담당의사가 의약품의 특성에 따라 설정 실시한 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 피험자로 적합하다고 판정된 자, 4) 시험 참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약물의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면 동의한 자 등이었다. 제외기준으로는 1) 시험 개시전 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자, 2) 시험 개시전 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물복용자, 3) 시험 개시전 3개월 이내에 타 임상 시험에 참여한 자, 4) 담당의사가 생물학적동등성 시험에 적합하지 않다고 판단한 자 등이었다.

본 연구는 세브란스 병원의 연구심의위원회(Institutional Review Board; IRB)의 심의를 거쳤으며 헬싱키 선언의 정신에 입각하여 수행되었다.

2. 연구설계

본 연구는 각기 다른 용량 20 mg, 40 mg에 대하여 각각 총 40명의 피험자를 두 군(A군, B군)

으로 무작위 배정하여 2군 2기 교차설계로 진행되었다. Olmesartan medoxomil 제제에 대한 기준에 외국에서 21명을 대상으로 수행된 생체이용률 비교임상시험⁹⁾을 근거로 개체 내 변이를 약 27%라고 가정하고, α (1종 오류)=0.05, β (2종 오류)=0.2에서 약동학 파라미터 비율의 90% 신뢰구간이 0.8~1.25 이내에 들도록 2×2 교차시험 설계에 의한 동등성 검정에 필요한 최소한의 피험자수는 Hauske 등이 제안한 근사식¹⁰⁾에 의해 20%의 탈락율을 고려하여 군당 20명으로 산출되었다. 각 용량군 시험마다 제1기 A군에는 대조약인 대웅제약의 올메텍[®] 정 20 mg 또는 40 mg을, B군에는 시험약인 (주)유한양행에서 제조한 올메사탄 정 20 mg 또는 40 mg을 240 mL의 물과 함께 단회 경구투여하였다. 제1기 투약이 끝난 후 휴약기간인 7일 뒤에 제2기 투약을 실시하였으며, A군에는 시험약을, B군에는 대조약을 제1기와 동일한 방법으로 투여하였다. 피험자는 시험 1주 전부터 음주 및 약물복용을 일체 금하였으며, 투약 전일 저녁부터 10시간 이상 공복 한 후 투약일 오전에 공복상태에서 대조약 및 시험약을 복용하였다. 40 mg 시험에서 약동학적 특성을 평가하기 위해 혈액은 투약 전, 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48시간까지 투약 직전 팔의 정맥부위에 설치한 헤파린을 채운 카테터(heparin-locked catheter)를 통하여 매회 9 mL씩 채취되었다. 혈액채취 시간은 생물학적동등성시험기준 제18조 2항에 따라,¹¹⁾ Olmesartan medoxomil 제제의 최고혈중농도도달시간(time to maximum plasma concentration; T_{max})이 약 2.5 시간, $t_{1/2}$ 이 약 12.1시간임을 고려하여,¹²⁻¹³⁾ T_{max} 도달 전 적어도 2회 이상, $t_{1/2}$ 의 3배 이상 시점까지 총 15시점을 채혈하도록 설정하였다. 채취된 혈액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장

을 분리한 후 분석 시까지 -70 °C에서 냉동 보관하였다.

3. 혈장 중 Olmesartan medoxomil 농도 분석

전 처리된 혈장 시료는 다음의 LC/MS/MS 조건에서 정량하였다. 장치로는 HPLC (Surveyor MS Pump, Waltham, MA, USA)를, 검출기로는 tandem mass spectrometry (Thermo Finnigan TSQ Quantum Discovery Max, Waltham, MA, USA) 이용하였다. Olmesartan 표준물질을 methanol에 녹여 1.0 mg/mL인 저장용액을 제조한 후 이를 증류수 : acetonitrile (50 : 50) 용액으로 희석하여 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000 및 30000 ng/mL의 농도가 되도록 작업용액을 만들어 냉장 온도에서 냉장 보관하였다. 이 작업용액을 냉동 보관 하였던 공혈장으로 희석하여 olmesartan의 농도가 각각 3, 10, 30, 100, 300, 1000 및 3000 ng/mL의 농도가 되도록 표준측정시료를 만들었다. 각각의 표준 측정시료 100 μ L를 microcentrifuge tube에 넣고 내부표준물질인 tolterodine 200 ng/mL이 녹아있는 50% acetonitrile 10 μ L와 acetonitrile 300 μ L를 가하여 60초간 잘 섞었다. 잘 섞인 시료를 13,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상층액 100 μ L에 증류수 100 μ L를 넣어 잘 섞었다. 여기서 8 μ L를 취하여 HPLC/MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 olmesartan의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다. -70 °C에 보관했던 사람 혈장시료를 실온에 방치하여 녹인 후 10 초간 탁상용 혼합기에서 잘 섞은 다음 이 혈장시료 100 μ L를 취하여 뚜껑이 있는 tube에 옮기고 전 처리하여 HPLC/MS/MS에 주입하고 얻어진 크로마토그램으로부터 각 내부표준물질의 피크 면적에 대한

olmesartan의 피크 면적 비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 사람 혈장시료 중 olmesartan의 농도를 구하였다.

4. 약동학적 특성 및 생물학적동등성 통계분석

시험약과 대조약간의 생물학적동등성 평가를 위한 비교평가항목은 생물학적동등성시험 기준 제19조¹⁵⁾에 준하여, 투약시간부터 마지막 혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_t), 최고혈중농도(C_{max})로 하였으며, 최고혈중농도 도달시간(T_{max}), 말단 소실 반감기(t_{1/2})는 참고 파라미터로 하였다. 이 때 약동학적 파라미터들은 WinNonlin 6.1 (Pharsight, Mountain View, CA) 소프트웨어를 이용하여 비구획 방법(noncompartmental method)으로 구하였다. 이때 C_{max}와 T_{max}는 관측된 값을 사용하였고, AUC_t는 혈중농도-시간 곡선 그래프로부터 사다리꼴 방법

(trapezoidal rule)으로 계산되었다. t_{1/2}는 소실속도 상수(elimination rate constant; λ)를 구한 후 $\ln 2 / \lambda$ 식을 이용하여 산출하였으며, 대조약과 시험약의 AUC_t와 C_{max}를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내에 있을 때 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판정하였으며, 순서효과(sequence effect), 시기효과(period effect), 제형효과(formulation effect)를 평가하기 위해 유의수준(α) 0.05에서 혼합모형(mixed model)을 이용한 분산분석(ANOVA)을 시행하였다.

5. 용량 비례성 평가 방법

각각의 제형(올메텍® 정(Olmesartan medoxomil, 대웅제약)과 올메사탄 정(주유한양행) 용량 증가에 따른 약동학적 파라미터의 용량 비례성을 평가하기 위해 투여용량을 독립변수로, C_{max}와 AUC_t를

Table 1. Demographic characteristics of 20 mg trial and 40 mg trial subjects (mean ± SD [range])

	Group A (RT)	Group B (TR)	Total	P-value [†]
20 mg trial				
Number of subjects	20	20	40	-
Age (yrs)	24±1 [21-27]	24±1 [22-26]	24±1	1.000
Height (cm)	176.5±5.8 [164.4-184.6]	176.9±5.9 [164.7-189.4]	176.7±5.8	0.828
Weight (kg)	74.6±9.6 [59.5-96.3]	71.1±7.6 [60.0-88.4]	72.9±8.7	0.221
40 mg trial				
Number of subjects	20	20	40	-
Age (yrs)	25±3 [21-31]	25±4 [22-36]	25±3	0.963
Height (cm)	174.8±5.0 [166.9-186.5]	175.0±7.1 [162.8-187.6]	174.9±6.1	0.911
Weight (kg)	70.0±6.0 [56.2-80.5]	67.0±9.1 [52.9-84.1]	68.5±7.7	0.231

[†] unpaired t-test.

종속변수로 하여 용량 비례성에 대한 power model 을 이용하여 평가하였다.¹⁴⁾ Power model 식은 다음과 같다. $\ln(y) = \alpha + \beta \times \ln[\text{Dose}]$. y항목에 약동학적 파라미터인 C_{\max} 와 AUC_t 를 대입하여 여기서 나온 β 의 $(1-\alpha) \times 100$ % CI 값이 equivalent limits내에 들면 용량 비례 약동학적 성질을 가진다고 정의한다. 여기서 Lower limit: L, Upper limit: U는 다음과 같이 정의된다.

$$L = 1 + \ln(\Theta_L) / \ln(r), U = 1 + \ln(\Theta_H) / \ln(r).$$

r is the ratio between the highest and lowest drug dose ($r=2$), 0.8 and 1.25 were used for Θ_L and Θ_H , respectively, based on the bioequivalence limits defined in the Food and Drug Administration guidance.¹⁵⁾

결 과

20 mg 시험에는 총 40명의 피험자가 참여하여 37명이 종료하였다. 시험에 참여한 피험자의 평균 연령은 24세였고, 신장은 176.7 ± 5.8 cm, 체중은 $72.9 \pm$

8.7 kg이었다(mean \pm SD). 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 40 mg 시험의 경우 총 40명의 피험자가 참여하여 40명 모두 종료하였다. 시험을 종료한 피험자의 평균 연령은 25세였고, 신장은 174.9 ± 6.1 cm, 체중은 68.5 ± 7.7 kg이었다(mean \pm SD). 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

1. 약동학적 평가

20 mg 두 제제의 시간경과에 따른 평균 olmesartan medoxomil 혈장농도 추이는 Figure 1에 나타내었으며, 각 약동학 파라미터의 평균치는 Table 2에 나타내었다. AUC_t 는 대조약이 3369.9 ± 939.6 ng \times hr/mL, 시험약이 3306.6 ± 940.8 ng \times hr/mL이었고, C_{\max} 는 대조약이 511.7 ± 153.7 ng/mL, 시험약이 516.2 ± 134.9 ng/mL이었다(mean \pm SD). T_{\max} 는 대조약은 2.0 [1.5 - 5.0], 시험약은 2.0 [1.0 - 3.0]이었으며(median [range]), $t_{1/2}$ 의 경우 대조약은 7.9 ± 1.7 hr, 시험약은 8.1 ± 1.6 hr으로 유사하였다. 40 mg 두 제제의 시간경과에 따른 평균 Olmesartan

Table 2. Pharmacokinetic parameters of olmesartan medoxomil 20 mg and 40 mg after a single oral administration (20 mg trial and 40 mg trial) of two formulations (Reference: Olmetec Tab®, Test: Olmesartan Tab) in healthy male subjects (mean \pm SD)

20 mg trial	Reference (n=37)	Test (n=37)
AUC_t (ng \times hr/mL)	3369.9 ± 939.6 (14.3 %)*	3306.6 ± 940.8
C_{\max} (ng/mL)	511.7 ± 153.7 (13.1 %)*	516.2 ± 134.9
T_{\max} (hr)*	2.0[1.5-5.0]	2.0[1.0-3.0]
$t_{1/2}$ (hr)	7.9 ± 1.7	8.1 ± 1.6
40 mg trial	Reference (n=40)	Test (n=40)
AUC_t (ng \times hr/mL)	5949.9 ± 1588.3 (11.1 %)*	5771.0 ± 1144.1
C_{\max} (ng/mL)	839.1 ± 193.7 (14.8 %)*	873.3 ± 147.4
T_{\max} (hr)*	2.0[1.0-5.0]	2.0[1.0-4.0]
$t_{1/2}$ (hr)	7.9 ± 1.2	8.1 ± 1.6

* median[range]. * () : CV_{intra} % (intraindividual CV %). AUC_t : area under the plasma concentration-time curve to the last sampling time, C_{\max} : maximum plasma concentration, T_{\max} : time to C_{\max} , $t_{1/2}$: terminal half- life.

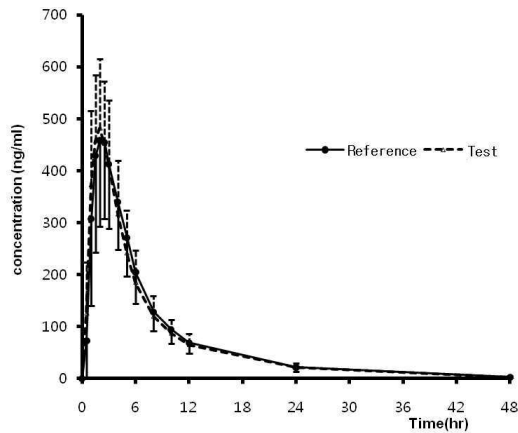


Figure 1. Mean (SD) plasma concentration-time profiles of olmesartan medoxomil 20 mg after a single oral administration of two formulations in 37 healthy male subjects.

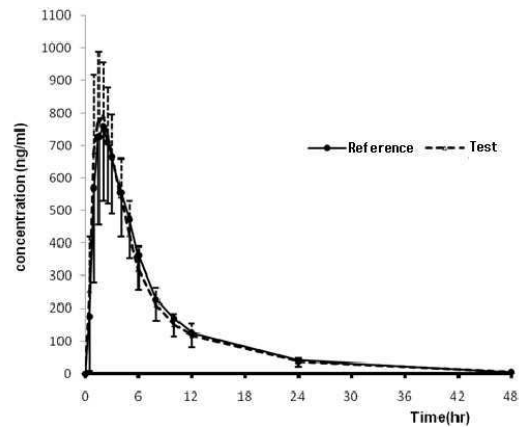


Figure 2. Mean (SD) plasma concentration-time profiles of olmesartan medoxomil 40 mg after a single oral administration of two formulations in 40 healthy male subjects.

medoxomil 혈장농도 추이는 Figure 2에 나타내었으며, 각 약동학 파라미터의 평균치는 Table 2에 나타내었다. AUC_t 는 대조약이 $5949.9 \pm 1588.3 \text{ ng} \times \text{hr/mL}$, 시험약이 $5771.0 \pm 1144.1 \text{ ng} \times \text{hr/mL}$ 이었고, C_{\max} 는 대조약이 $839.1 \pm 193.7 \text{ ng/mL}$, 시험약이 $873.3 \pm 147.4 \text{ ng/mL}$ 이었다(mean \pm SD). T_{\max} 는 대조약은 2.0 [1.0 - 5.0], 시험약은 2.0 [1.0 - 4.0]이었으며(median [range]), $t_{1/2}$ 의 경우 대조약은 $7.9 \pm 1.2 \text{ hr}$, 시험약은 $8.1 \pm 1.6 \text{ hr}$ 으로 유사하였다.

2. 생물학적동등성 평가

20 mg 시험의 AUC_t , C_{\max} 에 대한 생물학적동등성 평가 결과는 Table 3과 같다. AUC_t 의 경우 로그변환한 대조약과 시험약의 평균 차의 90 % 신뢰구간이 $\log 0.93 - \log 1.04$, C_{\max} 의 경우 $\log 0.97 - \log 1.08$ 로 동등성 기준인 $\log 0.8 - \log 1.25$ 이내의 범위에 들었다. 유의수준($\alpha=0.05$)에서 분석한 분산분석 결과 AUC_t , C_{\max} 에 대한 순서효과($P=0.28$ and $P=0.92$, respectively), 제형효과($P=0.49$ and

Table 3. Bioequivalence assessment for the two formulations (20 mg trial and 40 mg trial)

20 mg trial	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Test/Reference)	
	Reference	Test	Point Estimate	90 % Confidence interval
AUC_t (ng \times hr/mL)	3369.9	3306.6	0.98	0.93-1.04
C_{\max} (ng/mL)	511.7	516.21	1.02	0.97-1.08
40 mg trial	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Test/Reference)	
	Reference	Test	Point Estimate	90 % Confidence interval
AUC_t (ng \times hr/mL)	5949.9	5771.0	0.98	0.94-1.02
C_{\max} (ng/mL)	839.1	873.3	1.05	1.00-1.11

Reference: Olmetec Tab[®], Test: Olmesartan Tab.

P=0.81, respectively) 는 각각 통계적으로 유의하지 않았고 AUC_t 에 대한 시기효과(P=0.46) 역시 유의하지 않았으나 C_{max} 에 대한 시기효과(P=0.02)는 유의하게 나타났다.

40 mg 시험의 AUC_t , C_{max} 에 대한 생물학적 동등성 평가 결과는 Table 3과 같다. AUC_t 의 경우 로그변환한 대조약과 시험약의 평균의 차의 90 % 신뢰구간이 log 0.94 - log 1.02, C_{max} 의 경우 log 1.00 - log 1.11로 동등성 기준인 log 0.8 - log 1.25 이내의 범위에 들었다. 유의수준($\alpha=0.05$)에서 분석한 분산분석 결과 AUC_t , C_{max} 에 대한 순서효과(P=0.49 and P=0.14, respectively), 제형효과(P=0.48 and P=0.12, respectively) 는 각각 통계적으로 유의하지 않았고 C_{max} 에 대한 시기효과(P=0.39) 역시 유의하지 않았으나 AUC_t 에 대한 시기효과(P=0.05)는 유의하게 나타났다.

3. 두 시험의 변이계수(coefficient of variance: CV) 비교

20 mg 시험에서 대조 약에 대한 AUC_t 와 C_{max} 의 CV는 27.9 %, 30.0 % 시험 약에 대한 AUC_t

와 C_{max} 의 CV는 28.5 %, 26.1 %이었으며 40 mg 시험에서 대조 약에 대한 AUC_t 와 C_{max} 의 CV는 26.7 %, 23.1 % 시험 약에 대한 AUC_t 와 C_{max} 의 CV는 19.8 %, 16.9 %이었다.

20 mg 시험 산출된 AUC_t 의 개체내 변이계수는 14.3 %로, C_{max} 의 경우, 개체내 변이는 13.1 %이었으며 40 mg 시험 산출된 AUC_t 의 개체내 변이계수는 11.1 %로, C_{max} 의 경우, 개체내 변이는 14.8 %로 40 mg 시험의 C_{max} 개체내 변이계수를 제외하고는 모두 20 mg 시험보다는 적게 나타났다.

4. 용량 비례성 평가

앞에 제시한 식에 $r=2$ 을 대입하여 lower limit과 upper limit을 구하면 각각 0.678, 1.322가 된다. 올메텍® 정(Olmesartan medoxonil, 대응제약)의 경우에 대입하여 나온 AUC_t 의 $\beta=0.829$ (0.648 - 1.010), $R^2=0.519$ C_{max} 의 $\beta=0.739$ (0.558 - 0.919), $R^2=0.464$ 으로 두 파라미터의 β 95 % 신뢰구간은 약간 벗어나나 AUC 의 경우 범위에 인접하기에 용량 비례성이 있다고 할 수 있다. Dose normalization 결과를

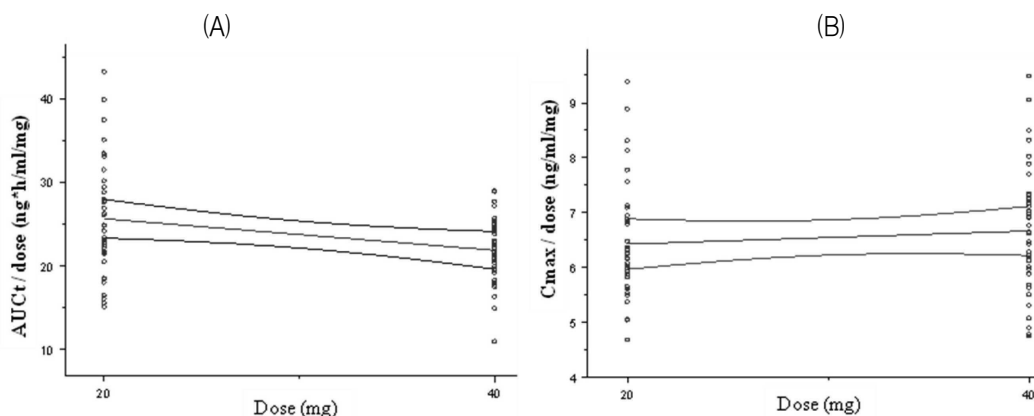


Figure 3. Analysis of dose proportionality with Olmetec Tab® (A) $AUC_t/dose$; (B) $C_{max}/dose$. 95 % confidence intervals are shown in figures.

Figure 3에 제시하였다. 올메사탄 정(주유한양행)의 경우 이에 대입하여 나온 AUC_t 의 $\beta=0.848(0.685 - 1.007)$, $R^2=0.592$ C_{max} 의 $\beta=0.796(0.649 - 0.942)$, $R^2=0.605$ 으로 AUC 의 β 의 95 % 신뢰구간의 경우 범위에 들기에 용량 비례성이 있다고 할 수 있다. Dose normalization 결과를 Figure 4에 제시하였다.

5. 안전성 평가

20 mg 시험에서는 총 7건의 이상 반응 발생하였으며 이 중 임상시험용의약품과의 인과 관계가 있을 것으로 생각되는 이상반응은 1건이었으며 나머지는 임상시험용의약품과는 무관한 반응이었다. 탈락한 3명은 1기 참여 후 2기 시작 전 1명은 교통사고, 나머지 2명은 개인 사정으로 탈락하였다. 3명 모두의 탈락사유는 임상시험용의약품과 인과관계는 없었다. 40 mg 시험에서는 총 5건의 이상 반응 발생하였으며 이 중 임상시험용의약품과 인과 관계가 있을 것으로 생각되는 이상반응은 1건이었으며 나머지는 임상시험용의약품과는 무관한 반응이었다. 탈락한 피험자는 없었다.

고 찰

생물학적동등성 시험의 목적은 제제학적으로 동등한 용량의 유효성분을 가진 약제를 동일한 투여경로로 투여하였을 때 생체이용률에 있어서 동등함을 통계학적으로 입증하기 위함이다

본 연구에서는 신약 물질특허기간이 만료되는 대응제약의 올메텍® 정과 (주)유한양행의 올메살탄 정간의 생체이용률을 비교하였다. 본 연구의 20 mg 동일한 용량의 Olmesartan medoxomil 제제를 투여한 후 문헌상에 보고된 약동학적 파라미터 값 중 AUC_t 의 경우 2678 ~ 3811 ng × mL/hr, C_{max} 의 경우 419.0 ~ 638.7 ng/mL로^{9,16)} 본 연구에서는 AUC_t 의 경우 3369.9 ng × mL/hr, C_{max} 의 경우 511.7 ng/mL 기준에 보고된 값과 크게 다르지 않았다. 본 연구로부터 얻어진 T_{max} , $t_{1/2}$ 의 경우도 각각 2.0 hr, 7.9 hr로서, T_{max} 의 경우 문헌의 보고 값과 크게 다르지 않았으나 $t_{1/2}$ 문헌에 보고된 12~18시간보다 짧게 나타났다. 40 mg 역시 $t_{1/2}$ 7.9 hr로 기존의 보고와 다르게 나타났다. 다른 파라미터는 비슷하게 나타났다.

본 연구에서의 변이계수는 기준에 보고된 개체

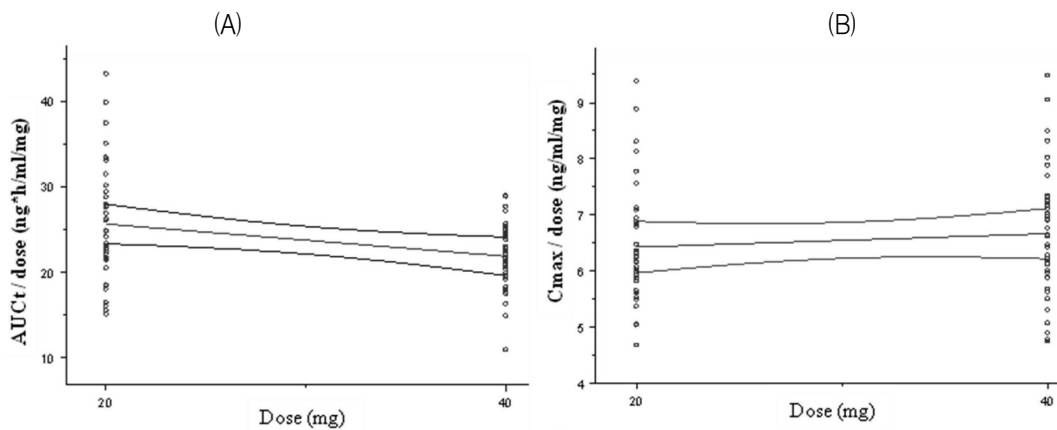


Figure 4. Analysis of dose proportionality with Olmesartan Tab (A) $AUC_t/dose$; (B) $C_{max}/dose$. 95 % confidence intervals are shown in figures.

내 변이계수⁹⁾보다 적은 변이 계수를 나타내었다. 같은 임상 시험 진행상 이 후에 시행한 40 mg 시험의 변이계수가 20 mg 시험의 변이계수보다 적은 것은 3명이 중도 탈락한 20 mg 시험과 달리 40 mg 시험은 중도 탈락 없이 모두 완료했기에 이와 같은 것으로 생각되며 이 후에 시행한 임상시험이 경험 이 있으므로 조금 더 잘 통제된 상황에서 시행되었기에 이와 같은 결과 나타난 것으로 추정된다. 이번 임상시험을 통해 얻어진 개체내 변이 값 중 가장 큰 값(14.8 %)을 이용하여 피험자 수를 다시 계산해 보면 한 군에 필요한 피험자 수는 5명 전체 피험자 수는 10명으로 산출된다. KFDA 권고안에 따라 추후 생동성 시험을 디자인하여 시행하는 경우에는 권장 최소 피험자 수인 군 당 12명 총 24명으로 진행하여도 동등한 결과가 나타날 것을 예상할 수 있다.

유의수준($\alpha=0.05$)에서 분석한 분산분석 결과 20 mg 시험에서는 C_{max} 에 대한 시기효과가 40 mg 시험에서는 AUC_t 에 대한 시기효과가 유의하게 나타났고 나머지 순서효과, 제형효과는 각각 통계적으로 유의하지 않았다. 1기와 2기의 피험자 입원 환경의 차이에 의해 이러한 결과가 나타난 것이라 생각해 볼 수 있다.

20 mg 시험, 40 mg 시험에서 20 mg, 40 mg을 이용한 용량 비례성 평가에서 올메텍[®] 정과 올메사탄 정 모두 AUC_t 를 비교해 보았을 때 용량 비례 관계가 있는 것으로 나타났으며 이는 기존의 보고에서 80 mg까지 용량 비례성이 있다는 보고와 일치하였다.¹⁷⁾ 2012년 9월까지 Pubmed에 보고된 생동성 시험에서 같은 약제를 허가 목적에서 각기 다른 용량으로 시험을 진행한 것은 보고된 것이 없다. 현재 허가를 위한 생동성 시험에서는 개개의 용량별 생동성 시험을 진행해야만 허가를 해주고 있다. 하지만 허가 받고자 하는 약의 drug

label에서 용량 비례성이 확인된 경우에 한해서는 생동성시험 하나와 허가 받고자 하는 용량에 대한 복제약의 용량 비례성 입증 자료를 추가하는 경우 허가를 진행하는 것이 좀 더 과학적인 접근이라 생각되나 그에 대한 더 많은 자료와 허가 당국과의 협의가 필요할 것으로 보인다.

이상을 종합하면 시험약인 (주)유한양행 올메사탄 정은 대조약인 올메텍[®] 정과 비교하여 생물학적으로 동등하다고 사료되며 20 mg과 40 mg 두 제제에서의 용량 비례성은 power model 적용 시 C_{max} 하한치가 벗어나지만 그 차이가 크지 않으며 기존의 보고된 논문¹⁸⁾에서도 비슷한 경향이 있는 것으로 고려했을 때 용량 비례성은 있는 것으로 생각된다. 실제 환자에게 적용 시 동일한 노출로 인하여 안전성 및 유효성 측면에서 유사한 양상을 나타낼 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Ferrario CM, Richmond RS, Smith R, Levy P, Strawn WB, Kivlighn S. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis. *Am J Ther*, 2004;11(1):44-53.
2. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens*, 1999;12(12):205S-213S.
3. Mukae S, Itoh S, Aoki S, Iwata T, Nishio K, Sato R, Katagiri T. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens*, 2002;16(12):857-863.
4. Barrios V, Boccanelli A, Ewald S, Girerd X, Heagerty A, Krzesinski J, Lins R, Rodicio J, Stefanelli T, Woittiez A, Bhm M. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients with mild to moderate essential hypertension:

- the OLMEBEST Study. *Clin Drug Investig*, 2007;27(8):545-558.
5. Jiang J, Liu D, Hu P. Pharmacokinetic and safety profile of olmesartan medoxomil in healthy Chinese subjects after single and multiple administrations. *Pharmazie*, 2009;64(5): 323-326.
6. Paster RZ, Snavely DB, Sweet AR, Draper RA, Goldberg AI, Soffer BA, Sweet CS. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther*, 1998;20(5):978-989.
7. Gardner SF, Franks AM. Olmesartan medoxomil: the seventh angiotensin receptor antagonist. *Ann Pharmacother*, 2003;37(1): 99-105.
8. Brouil JA, Burke JM. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. *Clin Ther*, 2003;25(4):1041-1055.
9. Li K, Liang J, Hu B, Qiu Y, Luo C, Jiang Y, Lin X, Yang N. The relative bioavailability and fasting pharmacokinetics of three formulations of olmesartan medoxomil 20-mg capsules and tablets in healthy Chinese male volunteers: An open-label, randomized-sequence, single-dose, three-way crossover study. *Clin Ther*, 2010;32(9): 1674-1680.
10. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol*, 1991;29(1):1-8.
11. 식품의약품안전청. 고시 제2008-22호, 생물학적동등성시험 기준, 식품의약품안전청, 서울, 2008.
12. Administration. USFaD. Benicar (olmesartan medoxomil) tablets. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258490.htm> [Online] (last visited on 20 Jan 2012).
13. Schwocho LR, Masonson HN. Pharmacokinetics of CS-866, a new angiotensin II receptor blocker, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 2001;41(5):515-527.
14. Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, Farid NA, Welch PA, Callaghan JT, Forgue ST. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. *Pharm Res*, 2000;17(10): 1278-1283.
15. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. Washington, DC., March 2003.
16. von Bergmann K, Laeis P, Pehler K, Sudhop T, Schwocho LR, Gonzalez L. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. *J Hypertens Suppl*, 2001;19(1):S33-S40.
17. Laeis P, Pehler K, Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J Hypertens Suppl*, 2001;19(1):S21-S32.
18. Rohatagi S, Lee J, Shenouda M, Haworth S, Bathala MS, Allison M, Rubets I, Heyrman R, Noveck R, Salazar DE. Pharmacokinetics of amlodipine and olmesartan after administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil in separate dosage forms and as a fixed-dose combination. *J Clin Pharmacol*, 2008;48(11):1309-1322.