

## 건강한 남성 자원자에서 실데나필 제제인 플리즈구강용해필름과 비아그라®의 약동학적 특성 및 안전성의 비교평가

<sup>1</sup>가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 및 서울성모병원 임상약리과, <sup>2</sup>(주)씨티씨바이오

홍태곤<sup>1</sup>, 이종태<sup>1</sup>, 전상일<sup>1</sup>, 백정기<sup>1</sup>, 김현일<sup>2</sup>, 곽성신<sup>2</sup>, 박수준<sup>2</sup>, 한승훈<sup>1</sup>, 임동석<sup>1</sup>

=Abstract=

### Comparison of the Population Pharmacokinetics and Safety Between Please Orally Soluble Film and VIAGRA® in Healthy Male Volunteers

Taegon Hong<sup>1</sup>, Jongtae Lee<sup>1</sup>, Sangil Jeon<sup>1</sup>, Jeongki Paek<sup>1</sup>, Hyun Il Kim<sup>2</sup>,  
Seong Shin Kwak<sup>2</sup>, Su Jun Park<sup>2</sup>, Seunghoon Han<sup>1</sup>, Dong-Seok Yim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, College of Medicine, the Catholic University of Korea and Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Republic of Korea,  
<sup>2</sup>CTC BIO Corporation, 93, Ogeum-dong, Songpa-gu, Seoul, Korea

**Background:** The objective of this study was to compare the pharmacokinetics and safety between newly developed sildenafil (Please Orally Soluble Film) and sildenafil citrate (VIAGRA®) after single oral administration in healthy Korean male subjects.

**Methods:** A randomized, open-label, single dose, 2-way crossover study was conducted in 50 healthy male subjects. Each sequence group consisted of 25 subjects, received a single oral 50 mg dose of Please Orally Soluble Film (test formulation) or VIAGRA® (reference formulation) by study period. Blood samples were obtained during a 24-hour period after dosing. Sildenafil and its metabolite concentrations were determined using validated LC-MS/MS. A non-compartmental pharmacokinetic analysis was performed. Safety was assessed through monitoring of adverse events, vital sign check-up, physical examination, laboratory tests and electrocardiography.

**Results:** All enrolled participants completed the study. The point estimates and 90 % confidence intervals of log transformed  $C_{max}$  and  $AUC_{last}$  of the test formulation in comparison to those of reference formulation were 0.9294(0.8353 - 1.0341) and 0.9415 (0.8869 - 0.9994) respectively. The analysis of variance showed no significant influences of formulation, sequence and period on the pharmacokinetic parameters. The frequencies of adverse events were not statistically different between the formulations. No serious adverse event was observed or reported.

**Conclusion:** Please Orally Soluble Film could be considered bioequivalent to VIAGRA® and had similar safety properties in healthy Korean male subjects.

**Key words:** Sildenafil, Pharmacokinetics, Safety, Healthy subjects

본 연구는 (주)씨티씨바이오의 지원에 의하여 이루어졌음. 김현일, 곽성신, 박수준 세명의 저자는 연구 당시 (주)씨티씨바이오의 직원이었음.

교신저자: 한승훈

소 속: 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

주 소: 서울특별시 서초구 반포대로 222

전화번호: 02-2258-7884, 팩스: 02-2258-7876, E-mail: waystolove@catholic.ac.kr

접수일자: 2013. 05. 20. 수정일: 2013. 06. 24. 게재확정일: 2013. 06. 25.

## 서론

발기부전이란 만족할만한 성행위를 할 수 있을 정도의 발기가 되지 않거나 유지되지 않는 상태를 의미한다.<sup>1)</sup> National Ambulatory Medical Care Survey에 따르면 2000년 미국에서 전체 인구의 44%가 성기능 장애가 있어 병원방문을 한 것으로 알려져 있으며,<sup>2)</sup> 국내에서도 30세 이상 남성의 절반 이상에서 발기부전이 나타나는 것으로 보고되었다.<sup>3)</sup> 남성발기부전의 유병률은 40~80세의 남성에서 중증도에 따라 19~74%이며, 특히 고령화에 따라 유병률이 점차적으로 높아지면서, 남성발기부전에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>4)</sup>

발기부전의 치료에 가장 널리 사용되는 약제는 phosphodiesterase 5 (PDE5)의 선택적 억제제인 실테나필이다. 연구를 통해 생리적 발기반응에 신경전달물질, 이차신호전달물질 및 관련 효소인 nitric oxide (NO), soluble guanylate cyclase (sGC), cyclic guanosine monophosphate (cGMP)등의 상호반응에 대한 중요성이 발견되어 치료약제 개발에 이용되었다. 실테나필은 PDE5를 억제하여 음경해면체 내의 cGMP 양을 증가시키고 이로 인해 평활근이 이완되어 음경해면체내로 혈류가 증가하여 발기를 유발한다.<sup>5-6)</sup> 이러한 작용을 통해 실테나필은 발기부전을 완화시키는 것으로 알려져 있다.

현재 전 세계적으로 가장 널리 사용되는 실테나필 제제는 비아그라®(sildenafil citrate, (주)한국화이자제약)로 1998년 이후 지금까지 약 3500만명이 넘는 환자에게 18억 정 이상 처방되었다. 그러나 비아그라는 정제로써 보관 및 휴대가 쉽지 않고 물과 함께 복용해야 하는 불편함이 있다. 최근 이러한 문제를 개선하기 위해 구강용해필름형태의 제제가 활발하게 개발되고 있으며, (주)CTC 바이오에 의해 개발된 플리즈구강용해필름 역시 이

러한 제제 중 하나로써 구강 내에서 신속히 용해되어 물 없이 또는 물과 함께 삼킬 수 있고 휴대가 간편하다는 장점을 가지고 있다.

본 연구에서는 건강한 성인 남성을 대상으로 플리즈구강용해필름 50 mg경구 투여(물과 함께)후의 약동학적 특성 및 안전성을 비아그라® 50 mg 정을 대조약으로 하여 비교 평가하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 만 20세 이상 55세 이하, 체중 50 kg 이상인 건강한 성인 남성 자원자 중 임상시험 개시 3주 이내에 문진, 활력징후, 신체검사, 실험실적 검사, 심전도 검사를 통해 적합하다고 판단된 50명을 대상으로 하였다. 임상적으로 유의한 질환이 있거나 실테나필 또는 NO 공여제 성분에 과민증이 있는 자, 약물 흡수에 영향을 줄 수 있는 구내염, 설염이 있는 피험자는 선정으로부터 제외되었다. 임상시험에 참여하고자 한 모든 지원자들은 본인이 이해할 수 있는 언어로 시험 내용에 대하여 충분히 설명을 들은 후, 동의서에 서명을 하고 자발적으로 참여하였다.

### 2. 연구방법

본 연구는 무작위배정, 공개, 단회 투여, 2원 교차 시험으로 진행되었다. 본 임상시험계획서는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board, IRB)에서 검토 및 승인되었고, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언과 의약품임상시험관리기준(Korean Good Clinical Practice, KGCP) 규정에 따라 수행되었다.

### 1) 투약 및 채혈

무작위 배정은 피험자들의 첫 입원 이전에 미리 작성된 무작위 배정표에 따라 이루어졌으며 1군, 2군에 동일하게 25명씩 배정하였다. 1군은 1기에 대조약인 비아그라® 50 mg 정을, 2기에 시험약인 플리즈구강용해필름 50 mg을 단회 투여 받았다. 2군은 1군과 같은 일정으로 시험약 투여 후 대조약을 투여 받았다. 기존에 보고된 실테나필의 혈중 소실반감기가 3~4시간임을 고려하여,<sup>7)</sup> 제 1기에 투약된 약물이 완전히 제거될 수 있도록 반감기의 5배 이상인 일주일을 휴약기간으로 하였다.

선정된 피험자를 투약 하루 전 오후 6시에 가톨릭대학교 서울성모병원 임상시험센터에 입원시켜 동일한 저녁식사를 제공한 후 식수를 제외하고는 금식하도록 하였다. 채혈 당일에는 전완부에 정맥 카테터를 유치하여 투여 전 채혈을 시행한 후, 투여군에 따라 대조약 1정 또는 시험약 1필름을 240 mL의 물과 함께 투여하였다. 시험약 투여 시, 시험약 1필름을 혀에 놓고 약 1분 동안 완전히 녹인 후 물 240 mL와 함께 삼켜서 복용하였다. 투여 후 최소 4시간 동안은 금식하고, 45°이상의 좌위 또는 기립 자세를 유지하도록 하였다. 약동학적 평가를 위한 채혈은 투약 직전과 투약 후 0.17, 0.33, 0.5, 0.67, 0.83, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24시간에 동일한 카테터를 통해 매회 6 mL씩 채혈을 수행하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상층인 plasma를 분주하여 분석 전까지 -70 °C에서 냉동 보관하였다.

### 2) 혈장 sildenafil과 N-desmethyl sildenafil 농도 분석

혈장에서의 sildenafil과 N-desmethyl sildenafil 농도는 liquid chromatography-tandem mass

spectrometry (LC-MS/MS)를 사용하여 분석하였다. Sildenafil 혈장시료 200 µL에 내부표준물질 (Buflomedil, 100 ng/mL) 30 µL를 가하여 가볍게 혼합한 후 1 mL의 acetonitrile를 첨가하여 제단 백하였다. 12,000 rpm에서 5분간 원심분리 후 상층액 3 µL를 LC/MS/MS에 주입하였다. 내부표준물질의 피크면적에 대한 sildenafil의 피크 면적비에 가중치(1/concentration)를 주어 작성한 검량선으로부터 혈장 중 sildenafil의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

최저정량한계(Lower Limit of Quantification, LLOQ)는 2 ng/mL이었으며, 상관계수(r)는 정량범위 2 - 1000 ng/mL에서 0.99이상이었고, 측정치의 일내(intra-day)와 일간(inter-day) 정밀성(precision)은 9.67 % 이하였으며, 정확성(accuracy)은 94.5 - 111.6 %로 나타났다.

N-desmethyl sildenafil 혈장시료 200 µL에 내부표준물질(Buflomedil, 50 ng/mL) 30 µL를 가하여 가볍게 혼합한 후 sildenafil과 동일한 방법으로 전처리하여 LC/MS/MS에 주입하고 농도를 산출하였다.

최저정량한계는 1 ng/mL이었으며, 상관계수는 정량범위 1 - 500 ng/mL에서 0.99 이상이었고, 측정치의 일내와 일간 정밀성은 5.06 % 이하였으며, 정확성은 94.4 - 103.6 %로 나타났다.

### 3) 약동학적 분석

본 연구의 약동학적 분석은 마지막 약동학 채혈을 완료한 피험자를 대상으로 하였다. 실테나필의 약동학 파라미터는 Phoenix WinNonlin version 6.2 (Pharsight Corporation, CA, USA)를 이용하여 비구획 분석(non-compartmental analysis)으로 산출하였다. 일차 평가변수로 실테나필의 투약시간부터 정량이 가능한 마지막 시간까지의 혈중농도-시간 곡

선 하 면적(area under the plasma concentration-time curve from zero time until last measurable concentration,  $AUC_{last}$ )과 최고혈중농도(maximum plasma concentration,  $C_{max}$ )로 하였다. 이때,  $AUC_{last}$ 는 선형 사다리꼴 방식(linear trapezoidal rule)으로 산출하였고,  $C_{max}$ 는 관측된 값을 사용하였다. 이차 평가 변수로는 신테나필의 최고혈중농도 도달시간(time to maximum plasma concentration,  $T_{max}$ ), 최종 소실속도상수(terminal elimination rate constant,  $\lambda_z$ ), 최종 소실반감기(terminal elimination half-life,  $t_{1/2}$ ), 투약시간부터 무한대 시간까지의 혈중농도-시간 곡선하면적( $AUC_{inf}$ )과 N-desmethyl sildenafil의  $AUC_{last}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ ,  $AUC_{inf}$ 로 하였다.  $T_{max}$ 는 관측된 값을 사용하였고,  $\lambda_z$ 은 log-linear plot에서 최소한 3개 이상의 점을 선형 회귀하여 산출하였고, 이를 이용하여  $t_{1/2}$ 을 계산하였다( $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$ ).  $AUC_{inf}$ 는  $AUC_{last}$ 에 정량이 가능한 마지막 혈중농도( $C_{last}$ )를  $\lambda_z$ 로 나눈 값을 더하여 산출하였다( $AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last} / \lambda_z$ ). 약동학적 파라미터는 각 군별 평균, 표준편차 및 변이계수(coefficient of variation) 등에 대하여 기술통계학적으로 제시하였다.

#### 4) 안전성 평가

안전성 평가는 임상시험용 의약품을 1회 이상 투약 받은 피험자를 대상으로 하였다. 임상시험 기간 동안 미리 계획된 일정에 따라 활력징후, 신체검진, 실험실적 검사(혈액학, 혈액화학, 소변검사), 심전도 검사를 실시하였으며, 임상시험 전 기간 동안 발생한 이상반응을 모니터링하여 안전성 및 내약성을 평가하였다.

#### 5) 통계분석

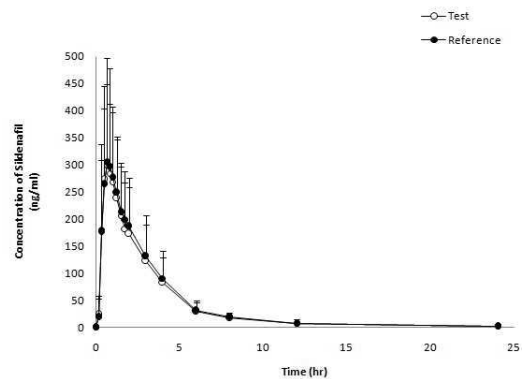
통계 분석은 SAS 9.2 (SAS Institute INC, Cary, North Carolina, USA)를 이용하였다. 임상

시험에 참여한 피험자의 연령, 신장, 체중을 비롯한 음주, 흡연 여부 등의 인구학적 정보에 대하여 무작위배정의 적절성 여부를 확인하기 위하여 통계분석을 시행하였다. 이 때, 변수의 특성상 연속형 변수인 경우 t-test를 이용하였고, 범주형 변수인 경우에는 Fisher's exact test를 적용하였다.

비구획 분석으로 약동학적 파라미터를 산출하고, 1차 평가항목인  $C_{max}$ 와  $AUC_{last}$ 에 대해서 대조약과 시험약의 1차 평가변수를 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간이  $\ln 0.8$ 에서  $\ln 1.25$  이내인가를 평가하였다. 또한, 분산분석(analysis of variance, ANOVA)에서는  $C_{max}$ 와  $AUC_{last}$ 에 대하여 제제효과 외에 시기효과, 군(순서)효과, 군내 피험자 간 효과 등을 F-test로 검정하였다.

## 결 과

총 76명의 남성 자원자에 대하여 선정/제외 기준을 평가하여 50명의 피험자가 임상시험에 등록되었고, 동의철회나 중도탈락 없이 모든 피험자가 임상시험을 완료하였다. 임상시험에 참여한 피험



**Figure 1.** Mean (standard deviation) plasma concentration-time profile of reference (VIAGRA®) and test (Please Orally Soluble Film) formulation after a single oral administration.

**Table 1.** Subject demographics

Categories			Group		Total (n = 50)	P-value
			1 (RT) * (n = 25)	2 (TR) * (n = 25)		
Continuous variable	Age	years	25.2 ± 2.5	25.2 ± 3.4	25.2 ± 3.0	0.9257*
	Height	cm	173.2 ± 4.9	173.6 ± 4.8	173.4 ± 4.8	0.5445*
	Weight	Kg	68.2 ± 6.2	67.0 ± 8.3	67.6 ± 7.3	0.7808*
Categorical variable	Smoking	Yes	17	20	37	0.5202*
		No	8	13		
	Alcohol	Yes	15	16	31	1.0000*
		No	9	19		
	Caffeine	Yes	14	19	33	0.2321*

Continuous variable results are presented as mean ± standard deviation. \*R: reference (VIAGRA®), T: test (Please Orally Soluble Film). † t-test, ‡ Fisher's exact test.

자들의 연령은 25.2 ± 3.0세, 신장은 173.4 ± 4.8 cm, 체중은 67.6 ± 7.3 kg이었다. 투여군 간의 인구학적 특성은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 피험자들의 과거와 현재 병력을 문진한 결과, 임상적으로 의미 있는 질환을 앓았거나 앓고 있는 경우는 없었다.

## 1. 약동학적 특성 평가

치료군별 sildenafil의 혈장농도 변화 양상을 Figure 1에 나타내었다.  $C_{max}$ 는 대조약은 368.93 ± 188.84 ng/ml, 시험약은 341.98 ± 162.71 ng/ml이고  $AUC_{last}$ 는 대조약은 932.65 ± 448.41 hr × ng/ml, 시험약은 887.38 ± 430.60 hr × ng/ml를 보였다. 2

**Table 2.** Pharmacokinetic parameters of sildenafil and N-desmethyl sildenafil in reference (VIAGRA®) and test (Please Orally Soluble Film) formulation

Parameter (Sildenafil)	Reference	Test
$C_{max}$ (ng/mL)	368.93 ± 188.84 (51.19 %)	341.98 ± 162.71 (47.58 %)
$AUC_{last}$ (hr*μg/mL)	932.65 ± 448.41 (48.08 %)	887.38 ± 430.60 (48.53 %)
$AUC_{inf}$ (hr*μg/mL)	953.91 ± 455.58 (47.76 %)	918.87 ± 438.47 (47.72 %)
$T_{max}$ (hr)	0.81 ± 0.45 (55.81 %)	0.73 ± 0.26 (35.29 %)
$t_{1/2}$ (hr)	2.89 ± 1.60 (55.35 %)	3.49 ± 3.50 (100.23 %)
$\lambda_z$	0.28 ± 0.10 (36.13 %)	0.27 ± 0.10 (37.66 %)
Parameter (N-desmethyl sildenafil)	Reference	Test
$C_{max}$ (ng/mL)	79.63 ± 37.66 (47.30 %)	81.56 ± 39.41 (48.33 %)
$AUC_{last}$ (hr*μg/mL)	248.20 ± 123.34 (49.69 %)	242.95 ± 127.50 (52.48 %)
$AUC_{inf}$ (hr*μg/mL)	263.96 ± 124.67 (47.23 %)	257.71 ± 128.48 (49.85 %)
$T_{max}$ (hr)	0.94 ± 0.47 (50.19 %)	0.83 ± 0.34 (41.37 %)
$t_{1/2}$ (hr)	3.97 ± 1.60 (40.16 %)	4.11 ± 1.77 (43.04 %)
$\lambda_z$	0.20 ± 0.07 (36.92 %)	0.20 ± 0.08 (38.40 %)

Results are presented as mean ± standard deviation (CV(%)).  $C_{max}$ : maximum plasma concentration,  $AUC_{last}$ : area under the plasma concentration-time curve from zero time until last measurable concentration,  $AUC_{inf}$ : area under the plasma concentration-time curve from zero time to infinity,  $T_{max}$ : time to maximum plasma concentration,  $t_{1/2}$ : terminal elimination half-life,  $\lambda_z$ : terminal elimination rate constant.

**Table 3.** Geometric mean ratio and 90 % confidence interval for  $C_{max}$  and  $AUC_{last}$  of sildenafil and N-desmethyl sildenafil in test (Please Orally Soluble Film) and reference (VIAGRA®) formulations in healthy male volunteers

Parameter (Sildenafil)	Geometric mean ratio (Test / Reference)	90 % Confidence interval for geometric mean ratio
$C_{max}$	0.9294	(0.8353, 1.0341)
$AUC_{last}$	0.9415	(0.8869, 0.9994)
Parameter (N-desmethyl sildenafil)	Geometric mean ratio (Test / Reference)	90 % Confidence interval for geometric mean ratio
$C_{max}$	1.0385	(0.9437, 1.1428)
$AUC_{last}$	0.9684	(0.9108, 1.0296)

$C_{max}$ : maximum plasma concentration.  $AUC_{last}$ : area under the plasma concentration-time curve from zero time until last measurable concentration.

차 평가변수인 N-desmethyl sildenafil의  $C_{max}$ 는 대조약은  $79.63 \pm 37.66$  ng/ml, 시험약은  $81.56 \pm 39.41$  ng/ml이고  $AUC_{last}$ 은 대조약은  $248.20 \pm 123.34$  hr  $\times$  ng/ml, 시험약은  $242.95 \pm 127.50$  hr  $\times$  ng/ml를 보였다. 평가 대상 약동학적 파라미터를 Table 2에 요약하여 나타내었다.

Sildenafil의 약동학적 평가 결과  $C_{max}$ 의 경우 대조약에 대한 각 시험약의 점추정치 비율 및 그 90 % 신뢰구간은 0.9294 (0.8353 - 1.0341)로 동등성 범위를 만족하였으며  $AUC_{last}$ 의 경우도 0.9415 (0.8869 - 0.9994)로 역시 동등성 범위를 만족하였

다. N-desmethyl sildenafil의 약동학적 평가 결과에서도  $C_{max}$ 의 경우 대조약에 대한 각 시험약의 점추정치 비율 및 그 90 % 신뢰구간은 1.0385 (0.9437 - 1.1428)로 동등성 범위를 만족하였으며  $AUC_{last}$ 의 경우도 0.9684 (0.9108 - 1.0296)로 동등성 범위를 만족하였다(Table 3).

Sildenafil의  $C_{max}$ 와  $AUC_{last}$ 에 대한 분산분석 결과 대조약에 대한 시험약의  $\ln(C_{max})$  및  $\ln(AUC_{last})$  모두 제형에 따른 유의한 차이( $P=0.2557$ ,  $P=0.0967$ )가 없는 것으로 확인되었으며 시기효과( $P=0.2375$ ,  $P=0.2176$ ) 및 순서군 효과( $P=0.6542$ ,  $P=0.7095$ )도

**Table 4.** Analysis of variance for pharmacokinetic parameters of sildenafil between reference (VIAGRA®) and test (Please Orally Soluble Film) formulations

$\ln(C_{max})$					
Source	DF*	SS†	MS‡	F-stat	P-value
Sequence	1	0.0778	0.0778	0.2031	0.6542
Sequence*ID	48	18.3951	0.3832	3.7878	<0.0001
Form	1	0.1339	0.1339	1.3235	0.2557
Period	1	0.1448	0.1448	1.4309	0.2375
Error	48	4.8564	0.1012	-	-
$\ln(AUC_{last})$					
Source	DF	SS	MS	F-stat	P-value
Sequence	1	0.0583	0.0583	0.1404	0.7095
Sequence*ID	48	19.9316	0.4152	13.1142	<0.0001
Form	1	0.0909	0.0909	2.8709	0.0967
Period	1	0.0494	0.0494	1.5611	0.2176
Error	48	1.5199	0.0317	-	-

\* Degree of freedom. † Sum of squares. ‡ Mean square.

인정되지 않았다. N-desmethyl sildenafil의  $C_{max}$ 와  $AUC_{last}$ 에 대한 분산분석 결과 대조약에 대한 시험약의  $\ln(C_{max})$  및  $\ln(AUC_{last})$  모두 제형에 따른 유의한 차이( $P=0.5112$ ,  $P=0.3836$ )가 없는 것으로 확인되었으며 순서군 효과( $P=0.2252$ ,  $P=0.4464$ ) 및  $\ln(AUC_{last})$ 의 시기효과( $P=0.4551$ )는 인정되지 않았으나  $\ln(C_{max})$ 의 시기효과( $P=0.0433$ )는 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(Table 4). Sildenafil과 N-desmethyl sildenafil의  $AUC_{last}$ 의 비교를 통해 구한 metabolic ratio는 대조약이  $0.29 \pm 0.13$ , 시험약이  $0.29 \pm 0.13$ 로 확인되었다.

## 2. 안전성 평가

임상시험용의약품을 복용한 50명의 피험자 중 7명의 피험자에서 총 10건의 이상반응이 발생하였다. 대조약을 복용한 피험자 중 5명의 피험자에서 5건의 이상반응이 발생하였고 시험약의 경우는 4명의 피험자에서 5건의 이상반응이 발생하였다. 1명의 피험자는 대조약 복용 시 1건, 시험약 복용 시 2건의 이상반응이 발생하였다. 중대한 이

상반응은 발생하지 않았다.

이상반응은 두통, 소변 내 백혈구 양성, 간효소 수치의 증가, 헤모글로빈의 감소 등이었다. 객관적 정황, 시간적 관계, 의학적(생리학적, 병리학적, 약리학적) 가능성 등을 종합적으로 판단할 때에 두통과 간효소 수치의 상승은 임상시험용의약품과 연관 가능성이 있다고 판단하였고 소변 내 백혈구 양성, 혈색소 수치의 감소는 연관 가능성이 적음으로 판단하였다. 기타 활력징후, 신체검사, 문진을 통하여 확인된 이상반응은 없었다.

## 고 찰

본 연구는 건강 성인에서 플리즈구강용해필름 50 mg의 약동학적 특성을 비아그라® 50 mg 정을 대조약으로 하여 비교 평가하는 것이 그 주목적이며, 안전성 및 내약성에 대한 비교 평가도 병행하였다.

약동학적 평가 결과  $C_{max}$ 와  $AUC_{last}$  모두 대조약에 대한 각 시험약의 점추정치 비율 및 그 90% 신뢰구간이 동등성 범위를 만족하였으며 분산

**Table 5.** Analysis of variance for pharmacokinetic parameters of N-desmethyl sildenafil between reference (VIAGRA®) and test (Please Orally Soluble Film) formulations

$\ln(C_{max})$					
Source	DF*	SS†	MS‡	F-stat	P-value
Sequence	1	0.6097	0.6097	1.5096	0.2252
Sequence*ID	48	19.3879	0.4039	4.9641	<0.0001
Form	1	0.0356	0.0356	0.4381	0.5112
Period	1	0.3505	0.3505	4.3082	0.0433
Error	48	3.9056	0.0814		
$\ln(AUC_{last})$					
Source	DF	SS	MS	F-stat	P-value
Sequence	1	0.2791	0.2791	0.5894	0.4464
Sequence*ID	48	22.7342	0.4736	14.1679	<0.0001
Form	1	0.0258	0.0258	0.7732	0.3836
Period	1	0.0190	0.0190	0.5671	0.4551
Error	48	1.6046	0.0334		

\* Degree of freedom. † Sum of squares. ‡ Mean square.

분석에서도  $C_{max}$ 와  $AUC_{last}$  모두 두 제형 간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

안전성 및 내약성 평가를 위한 신체검진, 활력 징후 변화, 이상반응 확인 및 실험실적 검사 결과 등을 종합해 볼 때, 경증의 부작용 발현 빈도 등에서 두 제형 사이에 임상적으로 유의한 차이가 없고, 중증의 현저한 부작용 등은 전혀 발생하지 않은 점 등을 근거로 안전성 및 내약성은 제형에 따라 유의한 차이 없이 양호하다고 판단하였다.

본 연구에 사용된 제제 중 대조약은 물과 함께 복용하는 제형이며, 시험약은 물 없이 복용하는 제형으로 복용 방법에 차이가 있다. 이에 두 제제의 약동학적 특성을 정확히 비교평가하기 위해서는 시험약을 물과 함께 복용하였을 경우와 물 없이 복용하였을 경우 모두에 대한 결과가 필요하다고 판단하였다. 본 연구는 이 중 물과 함께 복용한 경우에 대한 내용으로서, 임상시험 절차 상 시험약을 1분 이상 혀 위에 놓고 완전히 녹인 후 물과 함께 복용토록 하였다. 따라서, 시험약이 혀가 후 목적하는 복용 방법과는 차이가 있는 상태에서 약동학 평가가 이루어졌다고 하겠다.

결론적으로 플리즈구강용해필름 50 mg의 안전성 및 내약성은 양호한 것으로 판단되며, 약동학적 측면에서는 대조약과 시험약의 점추정치 비율과 그 90 % 신뢰 구간 및 분산분석을 모두 고려할 때, 두 제형은 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 판단하였다. 하지만, 두 제형 간의 약동학적 동등성은 시험약을 물 없이 복용한 경우에 대한

평가 및 구강 흡수 여부 평가 등에 대한 결과와 종합적으로 해석되어야 할 것이다.

## 참고문헌

1. Kim TH, Chung TG, Ahn TY. Relation between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction epidemiologic study in Jeong-Eup. *Kor J Androl*, 1998;16(1):87-91.
2. Woodwell DA, Cherry DK. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary. *Advance data*, 2004;26(346):1-44.
3. Ryu SB, Min KD, Park KS, Park YI, Rhee JA, Kweon SS. Epidemiologic study of the male erectile dysfunction with risk, factors in rural area. *Korean J Androl*, 2001;19:125-31.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Kranae RJ, McKinlay JB. Importance and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994;151(1):54-61.
5. Lee U, Lee MH, Kim SY, Ji YH, Hong JH, Ahn TY. Clinical efficacy and safety of sildenafil in the men with erectile dysfunction in Korea. *Korean J Urol*, 2001;42(4):435-440.
6. Price DE, Gingell JC, Gepi-Attee S, Wareham K, Yates P, Boolell M. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med*, 1998;15(10):821-825.
7. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol*, 2002;53:5S-12S.