

Eperisone 50 mg과 Aceclofenac 100 mg 복합제인 HCP1104의 생물학적동등성: 3 × 3 부분 반복, 교차 설계 임상시험

¹울산대학교 의과대학 임상약리학과, ²서울아산병원 임상약리학과,
³인제대학교 의과대학 임상약리학과, ⁴인제대학교 부산백병원 임상약리학과

김미조^{1,2}, 김요한^{1,2}, 최희연^{1,2}, 전해선^{1,2}, 노육환^{3,4}, 임형석^{1,2}, 배균섭^{1,2}

=Abstract=

Bioequivalence of HCP1104, a New Fixed Dose Combination Drug and Co-administration of Eperisone 50 mg and Aceclofenac 100 mg: A Partial Replicated Crossover Study Design to Estimate the Pharmacokinetics of Highly Variable Drugs

Mi Jo Kim^{1,2}, Yo Han Kim^{1,2}, Hee Youn Choi^{1,2}, Hae Sun Jeon^{1,2},
Yook Hwan Noh^{3,4}, Hyeong-Seok Lim^{1,2}, Kyun-Seop Bae^{1,2}

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Asan Medical Center, Seoul, Korea,

²University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea,

³Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine, Busan, Korea,

⁴Department of Clinical Pharmacology, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Korea,

Background: This clinical study was conducted to compare pharmacokinetics of eperisone and aceclofenac of HCP1104, a new fixed dose combination drug with those in co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg. The study used a partial replicated study design to characterize intra-subject variability of eperisone when co-administrated with aceclofenac.

Methods: A partial replicated crossover design was employed in 30 subjects. Each subject received a single dose of co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg on two occasions and a single dose of 1 capsule of HCP1104. Blood samples were obtained for 24 hrs after dosing, and plasma was assayed for eperisone and aceclofenac by Liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry.

Results: Using an average bioequivalence criterion, the 90 % confidence limits for Ln-transformed C_{max} and AUC_{last} for aceclofenac fell within the acceptable range of 80 - 125 %. Point estimates of eperisone AUC_{last} and C_{max} were 1.0152 and 1.0490, respectively and the 90 % confidence interval for C_{max} was 0.8499 - 1.3025. The within-subject coefficient of variation of C_{max} for the reference was 50.198 %. Acceptance range for eperisone C_{max} based on new bioequivalence guidance for highly variable drugs was extended to 0.6984 - 1.4319.

Conclusion: The extent of exposure and rate of absorption of both eperisone and aceclofenac with a single dose of HCP1104 capsule were equivalent to those with co-administration of a marketed eperisone 50 mg tablet and a marketed aceclofenac 100 mg tablet under fasting conditions in healthy adult males.

Key words: Highly variable drugs, Bioequivalence, Eperisone, Aceclofenac

본 연구는 한미약품(주)의 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 배균섭

소 속: 서울아산병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 송파구 43길 올림픽로 88

전화번호: 02-3010-4622, 팩스: 02-3010-4623, E-mail: ksbae13@gmail.com

접수일자: 2013. 12. 11. 수정일자: 2013. 12. 17. 게재확정일자: 2013. 12. 19.

서론

Aceclofenac은 전세계적으로 널리 사용되는 비스테로이드 소염제이다. 항류마티스성 비스테로이드 소염제이며, 류마티스양 관절염, 강직성 척수염, 골관절염 및 건갑상완골의 관절주위염 및 치통, 외상 후 생기는 염증, 요통, 좌골통 및 회음 외측 절개수술 후, 분만 후, 비 관절성 류마티즘으로 인한 통증에 효능효과를 가지고 있다.^{1,2)}

근이완제는 최근 연구에서 정신작용과는 관계 없이 통증을 감소시키는 작용이 있음이 밝혀지면서 통증을 경감시키는 기전에 따라서 보조적 진통제로 분류되어 사용되고 있다. 이 중 eperisone은 중추성 근이완제로 운동신경세포에 직접적으로 작용하여 과분극시켜 신경 전달을 차단하며, 통증전달 물질인 substance P 길항작용으로 통증 반사를 억제하여 진통효과를 나타낸다. Eperisone의 과분극 효과는 척수반사와 근육경련에 대해 억제적 효과를 나타내며, 근방추의 민감도를 떨어뜨려 근긴장을 완화시킨다. 또한 Ca^{2+} 의 전압의존성 유입을 감소시켜 혈관 조직에 존재하는 수축성 단백질의 작용을 억제하여 혈관수축을 감소시켜 혈액순환을 원활히 한다.^{3,4)} 이러한 약리기전으로 경견완증후군, 건관절주위염, 요통 등 근골격계질환에 수반하는 동통성 근육연축 및 뇌혈관장애, 경직성 척수마비, 경부척추증, 수술 후 후유증(뇌척수종양포함), 외상후유증(척수손상, 두부외상), 근위축성 축색경화증, 뇌성마비, 척수소뇌변성증, 척수혈관장애, 아급성 척수시신경병변, 기타의 뇌척수 질환과 같은 신경계 질환에 의한 경직성 마비에 사용되고 있다.⁵⁾

Aceclofenac과 eperisone은 각각 국내에서 가장 많이 사용되는 비스테로이드 소염제와 근이완제로서, 근경련으로 인한 통증에 효과를 보이며 주

로 관절 및 근육 통증에 빈번하게 처방되고 있다.

효능의 상보적 효과, 복약 편의성 증대를 위하여 두 성분의 복합제인 HCP1104 캡슐이 개발되었다. HCP1104은 eperisone hydrochloride 50 mg과 aceclofenac 100 mg이 포함된 복합제이다.

이전의 약물상호작용 연구에 따르면, eperisone hydrochloride 150 mg과 aceclofenac 200 mg의 단회 병용 투여 시 eperisone의 C_{max} , AUC의 개체 간 변이(Between subject variability, CV_B)는 약 156 %였고, 단회 병용 투여를 반복하지 않아 개체 내 변이(Within-subject variability, CV_W)에 대한 정보는 없으나 70 %를 넘을 것으로 추정되었다.⁷⁾

식품의약품안전처는 개체 내 변이계수가 30 % 이상인 고변동성 약물(Highly Variable Drug)의 의약품 동등성 기준을 신설하여 2013년 11월 25일 의약품동등성시험기준을 개정 고시하였다. 의약품동등성시험기준(식품의약품안전처 고시 제 2013-201호) 제17조 3항에 따르면, 치료 영역이 좁은 성분이 아닌 한, 3주기 또는 4주기 반복교차 시험 결과 C_{max} 의 시험대상자 개체 내 변동계수가 30 % 이상인 경우, 로그변환한 AUC_t 의 평균치 차의 90 % 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이고, 로그변환한 C_{max} 의 평균치 차가 log 0.8에서 log 1.25 이내이면서 로그변환한 대조약 C_{max} 의 개체 내 변이가 30 % 이상인 경우 $\exp[\pm 0.760 \times (\text{로그변환된 대조약 } C_{max} \text{ 값의 개체내 표준편차})]$ 를 계산하여 90 % 신뢰구간이 계산된 범위를 만족할 때 동등으로 판정하게 된다.

본 연구는 eperisone 50 mg와 aceclofenac 100 mg의 병용 투여에 대하여 HCP1104 복합제 단독 투여 시 eperisone과 aceclofenac의 약동학 특성을 비교하고자 하였다. 이전의 약물상호작용 연구시험에서 eperisone 150 mg와 aceclofenac 200 mg의 병용 투여 시 eperisone이 고변동성을 보였으

므로 대조약을 반복하여 투여하는 교차 설계로 임상시험을 진행하였다.

연구대상 및 방법

자원자는 임상연구의 목적과 내용 등에 대한 내용을 자세히 들은 후, 자의로 참여 여부를 결정하여 동의서에 서명하였다. 본 임상시험은 서울아산병원 임상연구심의위원회(IRB)의 승인을 받았으며 의약품임상시험관리기준(KGCP)에 따라 수행하였다.

1. 연구대상

본 연구는 만 20세 이상 45세 이하의 건강한 남성 자원자를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 시험설계 및 방법

본 연구는 총 3기 동안 시험약 투여는 한 번, 대조약 투여는 두 번 반복하는 부분 반복 교차 시험으로 설계하여 수행하였다. 임상시험 대상자는 시험약과 대조약이 투여되는 순서가 다른, 3 개의 순서군 중 하나에 무작위로 배정하였다(Table 1).

Eperisone 150 mg와 aceclofenac 200 mg 병용 투여 시 eperisone C_{max} 의 within-subject coefficient of variation of the reference (CV_{WR})을 70 %, 대조약과 시험약의 기하평균의 비를 1이라 가정할 때, 병용 투여 시와 단독 투여 시 유의 수준 0.05에서 약

동학 파라미터 평균의 차이가 20 % 일 때 유의수준 0.05에서 최소 80 %의 검정력을 달성하기 위하여 필요한 시험대상자 수는 28명이다.⁶⁾ 중도 탈락을 고려하여 시험대상자 수는 순서군 당 10명, 총 30명을 계획하였다. 휴약기는 7일로 하였다. 이전 약물상호작용 연구에서 첫 기에 두 약물을 병용하여 투여 받았던 8명에서 eperisone의 평균 반감기는 7.55 시간, aceclofenac의 평균 반감기는 4.54 시간이었으므로 7일은 반감기의 5 배 이상에 해당하여 충분한 기간으로 판단하였다.

무작위 배정 코드를 사용하여 시험대상자가 각 순서군에 배정될 확률이 동일하도록 무작위로 배정하였다. 눈가림은 하지 않았다. 한미약품(주) HCP1104를 Test군으로, 초당약품공업(주) 뮤렉스정(eperisone hydrochloride 50 mg, Batch Number: 13003) 1 정과 대웅제약 (주) 에어탈정(aceclofenac 100 mg, Batch Number: 069195) 1정을 병용 투여하는 것을 Reference군으로 하였다.

시험대상자는 각 기의 투여 전날에 입원하였으며 10 시간 이상의 공복 상태를 유지하였다. 각 기의 투여일 오전 8시 ~ 10시에 물 240 mL와 함께 임상시험용의약품을 경구 투여하였고 투여 전 1시간 및 투여 후 2시간 동안 물을 섭취하는 것을 금하였다. 투여 후 4시간이 경과하여 표준식사를 제공하였다.

약동학 특성을 평가하기 위하여 각 기 투여 전 상완 정맥에 카테터를 거치하였고 투여 직전, 투여 후 20, 40분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간에 8 mL씩 heparinized tube에 채혈하였다. 검체는 채혈

Table 1. Study design

Sequence	Number of subject	Period 1	Period 2	Period 3
1	10	R*	R*	T†
2	10	R*	T†	R*
3	10	T†	R*	R*

*Reference: co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg. †Test : HCP1104.

후 45분 이내 4 °C, 1800 g에서 8분간 원심분리하여 혈장 시료를 취하여 보관용 tube에 담아 농도 측정 시까지 - 70 °C 이하에서 보관하였다. 첫 투여일 전 28일 이내 문진, 활력징후, 심전도 검사, 진단검사실 검사 등을 포함한 스크리닝 검사를 시행하였다. 신체검사, 활력징후, 심전도 검사, 진단검사실 검사를 정해진 일정에 따라 하였고 이상반응은 모두 수집하였다. 첫 투여 24 시간 전부터 전 기간에 걸쳐 흡연, 음주, xanthine계 음료 섭취를 금하였고 과도한 신체 활동을 제한하였다.

2) 농도 측정 방법

Liquid chromatography - electrospray ionization-mass spectrometry (LC-ESI-MS)을 사용하여 검증된 분석방법으로 두 성분의 혈장 농도를 측정하였다.

(1) 혈장 eperisone 농도 측정

혈장 eperisone 농도 측정 시 내부표준물질로 eperisone-d₁₀을 사용하였다. Eperisone 표준물질은 신일제약주에서, eperisone-d₁₀은 Toronto Research Chemicals Ins.에서 구매하였으며 순도는 각각 99.9 %, 98 %이었다. Shimadzu Prominence LC (Shimadzu, Japan)를, MS/MS는 API 5500 Qtrap (AB SCIEX, USA)를 사용하였다. 분리관은 Imtakt C18 (내경 2.0 mm, 길이 75 mm, particle size 3 µm), 이동상으로 10 mM ammonium formate/acetonitrile/formic acid (75/25/0.1, v/v/v)를 사용하였고 분리관 온도는 40 °C를 유지하였으며 유속은 0.3 mL/min이었고 analysis time은 8분이었다. Eperisone과 eperisone-d₁₀의 precursor ion은 positive ion mode에서 [M + H]⁺로 검출되어 각각 m/z 260.1, m/z 270.2의 ion을 precursor ion으로, 여러 가지

product ion 중 각각 m/z 98.1, m/z 108.2의 ion을 product ion으로 하였다.

Eperisone 저장 용액은 eperisone standard를 methanol에 녹여 1 mg/mL 농도로 제조하였고 eperisone 작업 용액은 저장 용액을 deionized water/acetonitrile (50/50, v/v)에 희석하여 만들었다. Eperisone-d₁₀의 저장 용액은 eperisone-d₁₀을 methanol에 녹여 0.1 mg/mL의 농도로 제조하였고 작업 용액은 eperisone-d₁₀ 저장 용액을 50 % acetonitrile에 희석하여 만들었다. 표준측정 시료로 냉동보관하였던 공혈장을 실온에서 해동시킨 후 표준물질 작업 용액을 첨가하여 7개의 서로 다른 농도(5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 pg/mL)의 검량선 측정 시료와 15, 150, 4000 pg/mL의 정도관리 측정용 시료를 만들었다.

표준측정시료 200 µL을 polypropylene tube에 넣고 15 ng/mL 의 eperisone-d₁₀ 작업 용액 10 µL와 추출 용매인 methyl tert-butyl ether를 1.2 mL 가하여 15분간 잘 섞은 후 13,000 rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 유기층을 질소기류 하에 증발 건조시키고 잔사를 10 mM ammonium formate/acetonitrile/formic acid (75/25/0.1, v/v/v) 용액 150 µL에 재용해한 후 13,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상층액 5 µL를 취하여 LC/ESI/MS에 주입하여 얻은 내부표준물질의 피크면적에 대한 eperisone 피크의 면적비로 1/x²의 가중치를 적용하여 선형 회귀방법으로 검량선을 작성하였고 상관계수가 0.9950 이상으로 양호한 직선성을 나타내었다. 일내 정확성은 98.8 - 117.2 %, 일내 정밀성은 0.4 - 6.6 %이었고, 일간 정확성은 101 - 109.2 %이었고, 일간 정밀성은 2.1 - 6.0 %였다.

(2) 혈장 aceclofenac 농도 측정

혈장 aceclofenac 농도 측정 시 내부표준물질로

flufenamic acid를 사용하였다. Aceclofenac 표준 물질, flufenamic acid는 Sigma-Aldrich사의 각 순도 99 % 이상, 97.8 % 이상의 물질을 사용하였다. Shiseido nanospace SI-2 (Shiseido, Japan)를, MS/MS는 API 4000 Qtrap (AB SCIEX, USA)를 사용하였다.

분리관은 Imtakt C18 (내경 2.0 mm, 길이 50 mm, particle size 3 μ m), 이동상으로 10 mM acetonitrile/deionized water/formic acid (70/30/0.1, v/v/v)를 사용하였고 분리관 온도는 40 $^{\circ}$ C를 유지하였으며 유속은 0.2 mL/min이었고 analysis time은 2.5분이었다. Aceclofenac과 flufenamic acid의 precursor ion은 negative ion mode에서 [M - H]⁻로 검출되어 각각 m/z 352.0, m/z 280.0의 ion을 precursor ion으로, 여러 가지 product ion 중 각각 m/z 75.0, m/z 235.8의 ion을 product ion으로 하였다.

Aceclofenac 저장 용액은 aceclofenac 표준물질을 methanol에 녹여 3 mg/mL 농도로 제조하였고 aceclofenac 작업 용액은 저장 용액을 deionized water/acetonitrile (50/50, v/v)에 희석하여 만들었다. Flufenamic acid의 저장 용액은 flufenamic acid를 methanol에 녹여 1 mg/mL의 농도로 제조하였고 flufenamic acid의 작업 용액은 저장 용액을 50 % acetonitrile에 희석하여 만들었다. 표준측정 시료로 냉동보관하였던 공혈장을 실온에서 해동시킨 후 표준물질 작업 용액을 첨가하여 7개의 서로 다른 농도(50, 100, 500, 2000, 5000, 20000, 30000 ng/mL)의 검량선 측정 시료와 150, 1500, 24000 ng/mL의 정도 관리 측정용 시료를 만들었다. 표준측정시료 100 μ L을 polypropylene tube에 넣고 10 ng/mL의 flufenamic acid의 작업 용액 10 μ L와 acetonitrile 500 μ L를 가하여 1분간 잘 섞은 후 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상층액 25 μ L를 취하여

polypropylene tube에 넣고 deionized water/acetonitrile (50/50, v/v) 1 mL을 넣어 잘 섞었다. 상층액 5 μ L를 취하여 LC/ESI/MS에 주입하여 얻은 내부표준물질의 피크면적에 대한 eperisone 피크의 면적비로 $1/x^2$ 의 가중치를 적용하여 선형 회귀방법으로 검량선을 작성하였고 상관계수가 0.9950 이상으로 양호한 직선성을 나타내었다.

일내 정확성은 89.0 - 112.4 %, 일내 정밀성은 2.3 - 12.2 %이었고, 일간 정확성은 96.6 - 104.5 %이었고, 일간 정밀성은 4.7 - 10.5 %였다.

3) 약동학 분석

정량한계 미만의 값이 T_{max} 이전에 있는 경우 농도값은 0으로 하였고 그 외는 결측치로 처리하였다. WinNolin version 6.3 (Pharsight Corporation)을 사용하여 비구획방법으로 약동학 파라미터를 산출하였다. 농도-시간곡선면적(Area under the concentration - time curve, AUC)는 혈중 농도-시간 곡선으로부터 사다리꼴 방식으로 계산하였다. AUC_{last} 는 정량한계 이상의 농도값을 보인 마지막 채혈 시기까지의 AUC로, AUC_{∞} 는 정량한계 이상의 농도값을 보인 마지막 채혈 시기에서 무한대까지 외삽한 면적을 AUC_{last} 에 더한 값으로 정의하였다. 최고혈중농도(C_{max}), C_{max} 도달 시간(T_{max})는 관측값에서 취하였다. 혈중 농도 - 시간 곡선의 말단기의 최소 3개 이상의 농도값으로부터 terminal slope (λ_z)로부터 구하여 $\ln 2/\lambda_z$ 를 말단소실반감기 (terminal elimination half-life, $t_{1/2\beta}$)로 추정하였다.

4) 통계분석

통계 분석은 per protocol set을 대상으로 하였다. 두 약물의 병용 투여 시와 HCP1104 단독 투여 시 각 성분의 C_{max} , AUC_{last} 를 로그변환하여 treatment, period, sequence를 고정 효과로, subject

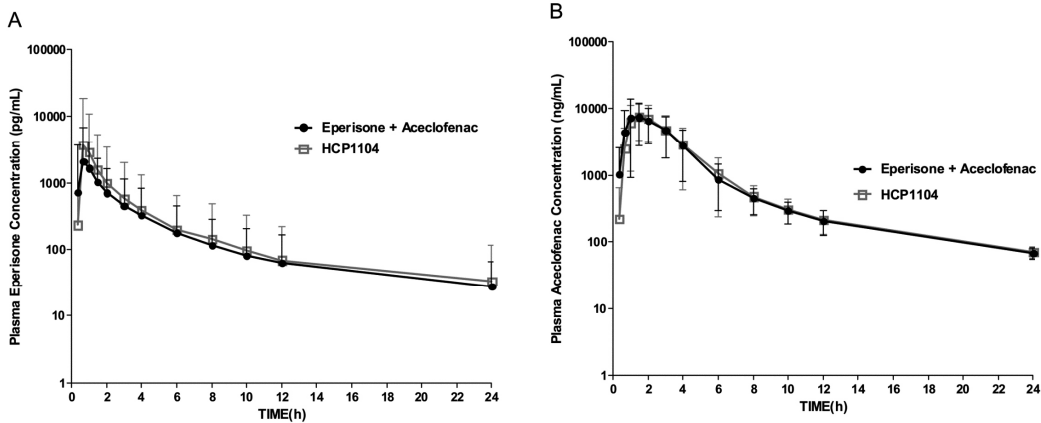


Figure 1. Plasma eperisone concentration - time curve (A) and plasma aceclofenac concentration - time curve (B) when administrated eperisone 50 mg with aceclofenac 100 mg or HCP1104 alone. Mean and standard deviation are presented as point and bars, respectively.

(sequence) 효과는 랜덤 효과로 하여 ANOVA (analysis of variance)모형을 구성하였다. SAS version 9.1.3의 PROC MIXED 프로시저로 처리하였다. 각 효과의 통계적 유의성은 유의 수준 0.05에서 F-test로 검정하였다.

Aceclofenac의 동등성 기준은 로그변환한 C_{max} , AUC_{last} 모두 평균치의 차의 90 % 신뢰구간이 $\log 0.8 - \log 1.25$ 이내 일 때 동등하다고 판단하였다.

Eperisone의 동등성 기준은 식 1에 의해 병용 투여 시의 개체 내 변동계수를 산출하여 30 % 미만인 경우 로그변환한 C_{max} , AUC_{last} 모두 평균치의 차의 90 % 신뢰구간이 $\log 0.8 - \log 1.25$ 에 완전히 포함될 때로 하였고, 병용 투여 시의 개체 내 변이계수를 산출하여 30 % 이상인 경우 로그변환한 AUC_{last} 평균치의 차의 90 % 신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내에 있으면서 로그변환한 C_{max} 의 평균치 차가 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내인 경우 식 2에 따라 동등 인정 범위를 산출하여 90 % 신뢰구간이 해당 범위에 포함될 때로 하였으며 개체 내 변이계수가 50 % 이상일 때

동등 인정 범위는 식 2에 따라 산출하지 않고 $\log 0.6984$ 에서 $\log 1.4319$ 로 고정하였다.

$$\text{대조약 } C_{max} \text{ 값의 개체 내 변동계수}(\%) = 100 \sqrt{\exp(\sigma_{WR}^2) - 1} \quad \text{식 1}$$

$$\text{Upper, Lower limit} = \text{Exp}[\pm 0.760 \times (\text{로그 변환된 대조약 } C_{max} \text{ 값의 개체 내 표준편차})] \quad \text{식 2}$$

결 과

임상시험 대상자의 평균 (표준편차) 연령은 만 24.5 (1.9) 세였고 평균 신장은 175.5 (5.6) cm, 평균 체중은 71.8 (8.6) kg, 평균 체질량지수는 23.4 (2.3) kg/m^2 이었다. 체중, 체질량지수는 순서군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P-value = 0.652, 0.830). 연령, 신장은 순서군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였으나(P-value = 0.031, 0.026) 임상시험의 결과에 영향을 주지 않을 것으로 판단되었다.

혈중 eperisone 농도 - 시간 곡선과 혈중 aceclofenac 농도 - 시간 곡선을 Figure 1에 제시하였다.

Eperisone과 aceclofenac 병용 투여 시 eperisone의 C_{max} 의 기하평균은 1,103.13 pg/mL, AUC_{last} 는 2,547.73 pg·h/mL이었고 t_{max} 는 중앙값이 1.00 h이었으며, $t_{1/2\beta}$ 의 중앙값은 8.43 h이었다. HCP1104 투여 시 eperisone의 C_{max} 의 기하평균은 1,157.23 pg/mL, AUC_{last} 는 2,586.40 pg·h/mL이었고 t_{max} 는 중앙값이 1.00 h이었으며, $t_{1/2\beta}$ 는 8.21 h이었다 (Table 2).

Eperisone과 aceclofenac 병용 투여 시 aceclofenac의

C_{max} 의 기하평균은 11,258.15 ng/mL, AUC_{last} 는 24,917.14 ng·h/mL이었고 t_{max} 는 중앙값이 1.50 h이었으며, $t_{1/2\beta}$ 의 중앙값은 4.37 h이었다. HCP1104 투여 시 aceclofenac의 C_{max} 의 기하평균은 10,779.30 ng/mL, AUC_{last} 는 24,593.33 ng·h/mL이었고 t_{max} 는 중앙값이 1.50 h이었으며, $t_{1/2\beta}$ 의 중앙값은 4.12 h이었다 (Table 2).

병용투여 시 약동학 파라미터에 대한 HCP1104 투여 시 약동학 파라미터의 기하평균의 비(T/R ratio)의 점추정치는 aceclofenac AUC_{last} 의 경우 0.9866, C_{max} 는 0.9575이었고 90 % 신뢰구간은 각각 0.9501 - 1.0245, 0.8584 - 1.0680이었고

Table 2. Pharmacokinetic parameters of eperisone and aceclofenac following HCP1104 and co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg in healthy male subjects

Parameter	Test† (n=30)	Reference* (n=30)
Eperisone		
C_{max} (pg/mL)‡	1,157.23 (116.35 - 83,167.00)	1,103.13 (94.10 - 25,927.30)
AUC_{last} (pg·h/mL)‡	2,586.40 (403.73 - 100,391.93)	2,547.73 (206.31 - 48839.25)
t_{max} (h)§	1.00 (0.33 - 3.00)	1.00 (0.58 - 2.00)
$t_{1/2\beta}$ (h)§	8.21 (3.59 - 17.05)	8.43 (3.26 - 29.36)
Aceclofenac		
C_{max} (ng/mL)‡	10,779.30 (4,140.10 - 15,935.00)	11,258.15 (5,195.60 - 21,196.20)
AUC_{last} (ng·h/mL)‡	24,593.33 (11,829.27 - 38,642.35)	24,917.14 (15,482.24 - 40,912.07)
t_{max} (h)§	1.50 (1.00 - 5.98)	1.50 (0.62 - 4.00)
$t_{1/2\beta}$ (h)§	4.12 (2.42 - 6.55)	4.37 (2.67 - 8.02)

*Reference: co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg. †Test : HCP1104. ‡Data expressed as geometric mean (range). § Data expressed as median (range).

Table 3. Summary statistics of eperisone and aceclofenac following single oral dose administration of HCP1104 and co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg in healthy male subjects

Parameter	Test†	Reference*	Ratio (T/R)	90 % Confidence Intervals	Acceptance Range	CV _{WR} § (%)
Eperisone						
AUC_{last} (pg·h/mL)	2,586.40‡	2,547.73‡	1.0152	0.8635-1.1936	-	-
C_{max} (pg/mL)	1,157.23‡	1,103.13‡	1.0490	0.8449-1.3025	0.6984-1.4319	50.198
Aceclofenac						
AUC_{last} (ng·h/mL)	24,593.33‡	24,917.14‡	0.9866	0.9501-1.0245	-	-
C_{max} (ng/mL)	10,779.30‡	11,258.15‡	0.9575	0.8584-1.0680	-	-

*Reference: co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg. †Test: HCP1104. ‡Data expressed as geometric mean. § CV_{WR}, within-subject coefficient of variation of the reference (%).

eperisone AUC_{last} 의 경우 1.0152, C_{max} 는 1.0490이었고 90 % 신뢰구간은 각각 0.8635 - 1.1936, 0.8449 - 1.3025이었다(Table 3). Eperisone C_{max} 의 CV_{WR} 는 50.198 %였고, 병용투여 시 개체 내 변이 계수가 50 %를 초과하므로 동등성 인정 범위(Acceptance Range)는 0.6984 - 1.4319이었다(Table 3).

Aceclofenac의 경우 AUC_{last} , C_{max} 모두 90 % 신뢰구간이 0.8 - 1.25 이내에 포함되어 동등성 기준에 부합하였다. Eperisone의 경우 AUC_{last} 의 기하평균 비의 90 % 신뢰구간이 0.8 - 1.25에 포함되고, C_{max} 의 기하평균 비의 점추정치가 0.8 - 1.25 사이에 있으면서 90 % 신뢰구간이 동등성 인정 범위인 0.6984 - 1.4319 이내에 있으므로 동등성 기준에 부합하였다. HCP1104 단독 투여 시, eperisone 50 mg와 aceclofenac 100 mg 병용 투여에 대해 eperisone, aceclofenac 모두 생물학적 동등성을 보였다.

중대한 이상반응은 발생하지 않았고 이상반응으로 인한 중도탈락은 없었다. 임상시험용의약품 투여 후 5명에서 5건의 이상반응이 발생하였다. 이 중 임상시험용의약품과의 인과관계가 있는 이상반응

은 4명에서 4건이 발생하였다(Table 4). HCP 투여 시와, eperisone과 aceclofenac 병용 투여 시 이상반응 발생 빈도는 차이가 없었다(P-value = 0.5480). 투여 후 신체 검사, 활력징후, 심전도 검사, 진단검사 결과에서 임상적으로 유의한 경향성은 관찰되지 않았다.

고 찰

문헌 보고에 의하면, 건강한 성인 남성 24 명을 대상으로 eperisone 150 mg와 aceclofenac 200 mg 단회 병용 투여 시 eperisone은 C_{max} , AUC_{∞} 의 기하평균이 각각 8.83 ng/mL, 23.41 ng·h/mL이었고, aceclofenac은 C_{max} , AUC_{∞} 의 기하평균은 각각 20.66 ug/mL, 51.30 ug·h/mL이었다.⁷⁾ eperisone 150 mg와 aceclofenac 200 mg 단회 병용 투여 시 aceclofenac의 C_{max} , AUC_{last} 는 단독 투여와 동등하였으나, eperisone은 병용 투여 시 C_{max} 와 AUC_{inf} 는 각각 1.12 배, 1.18 배 증가하였으며 단독 투여 시에 대한 기하 평균의 비의 90 % 신뢰구간은 각각 0.828 - 1.673, 0.836 - 1.507이었다.⁷⁾

따라서 병용 투여 시 aceclofenac에 대한

Table 4. Treatment-emergent adverse event

	R1* (N=30)	R2* (N=30)	T† (N=30)	Total (N=30)
N(%)	0(0%)	4(13.33%)	1(3.33%)	5(16.67%)
Investigations				
Blood creatine phosphokinase increased	0(0%)	0(0%)	1(3.33%)	1(3.33%)
Eosinophil count increased	0(0%)	1(3.33%)	0(0%)	1(3.33%)
Injury, poisoning and procedural complications				
Excoriation	0(0%)	1(3.33%)	0(0%)	1(3.33%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	0(0%)	1(3.33%)	0(0%)	1(3.33%)
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	0(0%)	1(3.33%)	0(0%)	1(3.33%)

*R: Reference, co-administration of eperisone 50 mg and aceclofenac 100 mg, 1: first administration of reference, 2: replicated administration of reference. †T: Test, HCP1104. Data expressed as number of subject (% number of subject) with adverse event.

eperisone의 약물상호작용은 없었으나, eperisone에 대한 aceclofenac의 약물 상호 작용은 미미하나 완전히 배제할 수 없었다. 반면, 두 약물의 병용 투여 시 eperisone의 소실 반감기나 걸보기 청소율은 단회 투여 시와 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 eperisone의 생체이용률이 증가된 것이 병용 투여 시 eperisone의 C_{max} , AUC_{∞} 점추정치 증가의 원인일 것으로 추정되었다. Eperisone은 주로 gastrointestinal cytochrome (CYP) 3A4와 CYP2J2에 의해 대사되며 초회 통과 효과가 큰 약물이다.⁸⁾ Aceclofenac은 다른 비스테로이드 소염제와 유사하게 주요한 약물상호작용은 없는 것으로 알려져 있으며 aceclofenac과 주 대사물질의 대사에는 주로 CYP2C9이 관여하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾

Eperisone 50 mg와 aceclofenac 100 mg 단회 병용 투여한 본 연구의 결과에 비하여 eperisone 150 mg 와 aceclofenac 200 mg 단회 병용 투여한 이전 연구를 비교하면, eperisone은 C_{max} , AUC_{last} 의 기하평균이 8 ~ 9 배 가량 높으며, aceclofenac의 경우 투여 용량을 감안하면 이전 시험과 유사하다.

Myonal[®] 제품 정보에 의하면, 건강한 남성 8 명을 대상으로 eperisone 150 mg 단회 투여 시 약동학 자료는 없으나 1일 1회 반복 투여 시 8 일째와 14 일째 혈장 eperisone 농도-시간 곡선은 유의하게 다르지 않으며 C_{max} 는 7.5 - 7.9 ng/mL이었다.⁵⁾ 건강한 성인 남성 24명을 대상으로 eperisone 150 mg와 aceclofenac 100 mg 간 약물상호작용 연구에서 eperisone 150 mg 단회 투여 시 C_{max} 는 0.8 - 44.8 ng/mL였고, 평균 11.8 ng/mL이었다. Eperisone은 개인 간 변이가 큰 약물로 알려져 있는데 Myonal[®] 제품 정보에 있는 C_{max} 값에 개인 간 편차가 크지 않은 것은 대상자 수가 상대적으로 적고 반복 투여 후 관찰된 값이라 그런 것으로 생각된다. Eperisone의 약동학 특성이 용량비례성을 가지지 않을 가능

성이 있으며 고용량 투여 시 두 약물의 약동학적 상호작용이 증강되었을 가능성 또한 배제할 수 없다.

2 × 2 교차 설계로 동등성 검정을 하는 경우 개체 내 변이가 큰 약물은 필요 이상으로 많은 건강한 자원자가 약물에 노출되어야 하며 임상시험 실패 확률이 높다.

고변동성 약물의 동등성 검정 시 미국 Food and Drug Administration (FDA)과 유럽 European Medicines Agency (EMA)는 대조약의 개체 내 변이에 따라 동등성 범위를 조정하는 방법을 가이드라인으로 제시하고 있다.^{10,11)} 의약품동등성관리기준(식품의약품안전처 고시 제 2013-201호) 중 신설된 조항은 대조약의 개체 내 변이에 따라 생물학적동등성 범위를 확장하는 방법으로서 EMA 방식과 유사하다.¹²⁾

고변동성 약물이면서 반감기가 비교적 짧은 약물의 경우 생물학적 동등성을 입증하고자 한다면, 해당약물의 개체 내 변이에 대한 정보 또는, 시험 약의 개체 내 변이에 대한 정보가 있는 경우 3주기 반복 또는 4 주기 반복 교차 시험으로 설계하여 제약 업체의 임상시험 실패 부담을 줄이면서 적절한 수의 시험대상자로 임상시험을 진행할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*, 2001;61(9):1351-1378.
2. Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. *Drugs*, 1996;52(1):113-124.
3. Melilli B, Piazza C, Vitale DC, Marano MR,

- Pecori A, Mattana P, Volsi VL, Iuculano C, Cardi F, Drago F. Human pharmacokinetics of the muscle relaxant, eperisone hydrochloride by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2011;36(2):71–78.
- Sartini S, Guerra L. Open experience with a new myorelaxant agent for low back pain. *Adv Ther*, 2008;25(10):1010–1018.
 - Myonal drug information http://www.eisai.jp/medical/products/di/EPI/MYO_T-G_EPI.pdf [Online] (last visited on Nov 15 2013).
 - Tothfalusi L, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *J Pharm Pharm Sci*, 2012;15(1): 73–84.
 - Kim MJ, Lim HS, Noh YH, Kim YH, Choi HY, Park KM, Kim SE, Bae KS. Pharmacokinetic interactions between eperisone hydrochloride and aceclofenac: a randomized, open-label, crossover study of healthy korean men. *Clin Ther*, 2013;35(10):1528–1535.
 - World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ*, 2001;79(4):373–374.
 - R.BORT XP, E.CARRASCO, M.J.GOMEZ-LECHEON, J.V.CASTEL. Metabolism of aceclofenac in humans. *Drug metabolism and disposition*, 1996;24(8):834–841.
 - Agency EM. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP. London 2010.
 - Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, Patel DT, Seo PR, Suh K, Thompson CL, Yu LX. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J*, 2008;10(1):148–156.
 - Karalis V, Symillides M, Macheras P. Bioequivalence of highly variable drugs: a comparison of the newly proposed regulatory approaches by FDA and EMA. *Pharm Res*, 2012;29(4):1066–1077.