

臨床藥理學會誌 第18卷 第2號 2010

Kor J Clin Pharmacol Ther 2010;18(2):117-126

PEG-인터페론 알파-2a 제제 DA-3021의 안전성 및 약동력학적 특성 연구

연세대학교 의과대학 약리학교실¹

손한길¹, 임아영¹, 이동환¹, 장성복¹, 이윤정¹, 정재용¹, 박경수¹

=Abstract=

The Safety and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Pegylated Interferon Alpha-2a Formulation, Dong-A's DA-3021

Hankil Son¹, Lay Ahyoung Lim¹, Donghwan Lee¹, Seong Bok Jang¹,
Yoon Jung Lee¹, Jae Yong Chung¹, and Kyungsoo Park¹

¹Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Interferons (IFNs) are proteins made and released by lymphocytes in response to the presence of pathogens and used in the treatment of hepatitis B or C virus. The purpose of this study is to investigate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a pegylated interferon alpha-2a formulation.

Methods: This study was a randomized, open-label, 2-period, crossover design. Each group had 17 subjects who took 180 µg of PEGASYS[®] as a reference formulation and DA-3021 as a test formulation with a washout period of 21 days.

Blood samples were obtained over 336 hours after the dose in each treatment period. Blood concentrations of interferon were analyzed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The primary pharmacokinetic parameters were C_{max} and AUC_{last} . The pharmacodynamics were assessed by 2',5'-OAS (oligoadenylate synthetase) using a radioimmunoassay (RIA). The primary pharmacodynamic parameters were E_{max} and AUE_{last} .

Results: Thirty four healthy male volunteers participated in the study and completed both treatment periods. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of the pharmacodynamic parameters (test : reference drug) were 0.95-1.09 for AUE_{last} and 0.92-1.05 for E_{max} , lying within the bioequivalence range of 0.8-1.25, while the pharmacokinetics parameters were not included within the equivalence range. Most common adverse events were flu-like symptoms, with no serious adverse event reported.

Conclusion: The results assessed by the bioequivalence criterion indicated that the pharmacodynamics of DA-3021 was equivalent to that of PEGASYS[®].

Key words: Interferon alpha-2a, Pegylation, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

교신저자: 박경수

소 속: 연세대학교 의과대학 약리학교실

주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134 (120-752)

전화번호: 02-2228-1735, Fax: 02-313-1894, E-mail: kspark@yuhs.ac

접수일자: 10. 12. 22 수정일: 10. 12. 28 게재확정일: 10. 12. 30

서 론

현재 유전자재조합 인터페론 제제는 만성 C형 간염에 대하여 널리 사용되고 있으며 인터페론 제제만을 사용한 단일요법은 소수의 환자에서만 효과가 지속되는 결과를 보여주고 있다. 이러한 낮은 반응은 바이러스의 양, HCV genotype 및 부적절한 인터페론의 약동력학의 결과로 나타나고 있으며, 이를 극복하기 위해 인터페론에 리바비린을 첨가하여 치료효과를 증가시키는 요법이 사용되고 있다. 그러나 장기간의 투여가 필요한 환자에게 반감기가 짧은 인터페론의 빈번한 반복적 투여는 중화항체의 생성뿐만 아니라 인터페론이 갖는 여러 부작용 등으로 인해 치료를 중단해야 하는 문제점을 갖고 있다.

유전자 재조합 인터페론 제제는 단백질 치료제의 특성상 주사시 혈중 반감기가 수분 밖에 되지 않고 체내 흡수율이 떨어져서 높은 치료 효과를 위해서는 주당 3회의 빈번한 투여가 불가피하여 중화항체의 생성 뿐만 아니라 인터페론이 갖는 여러 부작용 등이 발생하여 치료에 어려움이 있다. 부작용 외에도 주사의 고통으로 인한 환자의 심리적 부담이 크고 이로 인한 환자의 투약지도에 대한 순응도가 떨어지는 문제점을 갖고 있다. 이런 이유로 1주에 한번씩 주사에도 약효가 지속되는 지속형 제제에 대한 필요성이 요구되고 있다.

이러한 방법의 일환으로 단백질에 PEG과 같은 폴리머를 결합시키는 방법을 통하여, 혈중 반감기 증가, 면역원성의 감소 및 체내 안정성을 극대화한 치료용 단백질이 의약품으로 개발되었고, 여러 단백질에 대해서도 개발이 이루어지고 있다. 현재 PEG 수식 기술을 이용한 지속형 유전자재조합 인터페론 제제로는 PEG-Intron[®](Shering-Plough)과 페가시스[®](로슈)가 1주에 한번씩 투여하는 지

속형 제제로 승인을 받아 판매 중에 있다.

DA-3021(Pegylated Interferon alpha-2a, 이하 DA-3021이라 약칭함)은 43kDa의 평균분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG)을 기허가 제품인 ‘동아인터페론알파-2주’에 접합시켜 혈중에서 인터페론 알파의 약효를 장기간 유지하도록 제조된 C형간염 치료제로서 전임상시험결과 유효성과 안전성이 입증 된 바있다. 이에 본 연구에서는 DA-3021의 인체에서의 안전성과 약동력학적 특성을 평가하기 위한 임상시험을 실시하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

PEG-인터페론의 경우, 문헌상에 약동학 파라미터 분산분석의 MSE나 신뢰구간이 보고된 경우가 없으므로 개체내변이는 총 변이를 이용하여 산출하였다. 즉, 약동학 변수의 문헌상의 평균과 분산을 이용하여 얻어진 가중평균 및 가중분산을 이용하여 총변이(Total CV)를 구한 후 이에 0.5를 곱하여 개체내 변이 (CV_intra)를 구하여 24%라고 가정하였다. 피험자 수를 산출하기로 한 $\alpha(1종) 오류=0.05$, $\beta(2종) 오류=0.2$ 에서 관찰된 파라미터의 예상 평균치의 차이가 20%일 때 2x2 교차시험 설계에 의한 동등성 검정에 필요한 최소한의 피험자 수는 군 당 13명으로 산출되었으며, 20%의 탈락율을 고려하여 군 당 17명, 총 34명의 건강한 한국인 남성 지원자를 대상으로 하였다.

선정기준으로는 1) 연령이 만 20세 이상 55세 이하인 건강한 성인 남성으로 이상체중(ideal body weight)의 $\pm 20\%$ 이내인 자, 2) 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적 증상 또

는 소견이 없는 자, 3) 실시한 면역 및 혈청검사, 혈액학검사, 혈액화학검사, 뇨검사 등의 결과와 심전도 검사 결과 피험자로 적합하다고 판정된 자, 4) 시험참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자유의사에 따라 본 연구에 참가를 세브란스병원 IRB승인을 받은 서면동의서에 서명한 자 등이었다. 제외기준으로는 1) 약물(특히 인터페론 제제)에 대한 과민 반응 또는 백신 등 생물학적 제제 과민증 기왕력을 가진 자, 2) 시험개시전 60일 이내에 타 임상 연구에 피험자로 참여한 자, 3) 시험개시 전 14일 이내에 전문의약품이나 한약제제를 복용하였거나, 7일 이내에 일반의약품을 복용한 경우로서 시험자의 판단에 의하여 복용약물이 본 시험에 영향을 미치거나 피험자의 안전에 영향을 미친다고 판단되는 경우, 4) 그 외 사유로 시험자의 판단에 따라 부적합하다고 판단한 자 등이었다. 본 연구는 세브란스 병원의 연구심의위원회(Institutional Review Board; IRB)의 심의를 거쳤으며 헬싱키 선언의 정신에 입각하여 수행되었다.

2. 연구설계

본 연구는 시험약인 DA-3021과 대조약인 PEGASYS®의 단회 투여 후 안전성 및 약동력학을 비교하기 위한 2군 2기교차 설계시험으로 실시하였다. 총 34명의 시험대상을 무작위로 2군으로 나누고, 제1기 제1군에서는 대조약을 단회 투여, 제2군에서는 시험약을 동일한 투약일정으로 투약하였으며, 투약량은 각 제제 모두 180 µg 로 상완에 단회 피하 투여하였다. 제 1기 임상시험이 종료되면 1기 투약일 기준으로 21일간의 휴약기를 거친 후 제 1기 때와는 반대로 시험약 또는 대조약을 투여 받고 2기 임상시험을 일정에 따라 수행

하였다. 모든 임상시험을 마친 피험자를 대상으로 제2기 마지막 채혈 후 1주±1일에 외래 방문하여 추적검사를 하였다. 피험자는 시험 1주 전부터 음주 및 약물복용을 일체 금하였으며, 투약 전일 저녁부터 10시간 이상 공복 한 후 투약일 오전에 공복상태에서 대조약 및 시험약을 복용하였다.

또한 투여 후 나타날 수 있는 열감과 독감양 증상을 완화하기 위하여 투약 2, 6, 10시간 후 아세트아미노펜 500 mg 2정(총 6정)을 투여 받았고,¹⁾ 이후 필요에 따라 투여 받도록 하였다.

기준에 시행된 건강한 성인 대상의 임상시험 결과와 문헌상¹⁻⁶⁾ 보고된 대조약인 페가시스® 180 µg 혈중 반감기($t_{1/2}$)는 약 32-77시간, 최고혈중농도 도달시간(T_{max})이 약 71-102 시간으로 보고되어 있다. 시험약의 혈중 반감기와 최고혈중농도 도달시간도 상기 문헌상에 보고된 페가시스® 180 µg 과 유사하다고 가정할 때, 혈중 반감기를 56 시간으로 가정하는 경우 시험약과 대조약 투여 후 반감기의 3배인 168 시간까지 혈중농도를 측정할 수 있으나 선행연구에서 336 시간까지 농도가 검출된 점을 고려하여 0(투약 직전), 투약 후 0.5, 1, 3, 5, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 264, 336 시간까지 총 17 회로 채혈시간을 설정하여 약동학적 항목들을 평가하였다.¹⁾ 또한 약력학적 평가를 위하여 혈장중의 2',5'-OAS(oligoadenylate synthetase)를 약동학 채혈시간과 동일한 시간에 투약 후 5 시간을 포함하여 24 시간 간격으로 채혈하여 평가하였다.³⁾

안전성 평가는 최소 1회 투약을 받은 모든 피험자를 대상으로 하였으며 활력징후, 신체검사, 심전도, 임상실험실검사, 이상반응 평가 등을 시행하고 치료군 별로 비교하였다.

3. 약동학 분석 방법

채취한 혈액은 즉시 원심분리(4°C, 1000 g, 15 분)하여 혈청을 분리하고, 분석 시까지 -70 °C 이하에 냉동 보관하였다.⁷⁾ 혈청 중의 인터페론 알파 2a의 농도를 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) 방법으로 측정하였다. human IFN-alpha ELISA kit (제조사: PBL interferonSource)를 사용하였으며,¹⁾ 100 µL의 샘플을 450 nm의 파장에서 22-25 °C의 온도범위로 3시간 15분 동안 배양하였다. 샘플의 처리 과정에서, microwell에 희석된 표준 물질들과 측정하고자 하는 검체를 100 µL씩 넣고 섞었다. 커버를 덮고 실온 (22-25 °C)에서 1시간 동안 첫 번째 배양하고, 세척 완충액으로 1번 세척 하였다. 이후 모든 microwell에 희석한 항체 용액을 100 µL씩 넣고 섞어서 커버를 덮은 후, 실온에서 1시간 동안 두 번째 배양 하고 세척 완충액으로 3번 세척 하였다. 그 다음, 모든 microwell에 희석한 HRP 용액을 100 µL씩 넣어 커버를 덮고 실온에서 1시간 동안 세 번째 배양 하고 세척 완충액으로 4번 세척 하였다. 마지막으로 모든 microwell에 TMB 기질 용액을 100 µL씩 넣고, 실온에서 약 15분 동안 암실에서 네 번째 배양한 후, stop solution을 100 µL씩 신속히 넣어서 효소의 반응을 정지시켰다. 이후에 microplate reader를 이용하여 450 nm 파장으로 측정 하였으며, 각 표준 농도에 따른 인터페론 알파의 농도를 4-파라미터 plotting하여 그래프를 그리고 환자 검체의 흡광도에 따른 농도를 환산하였다.

4. 약력학 분석 방법

혈청 중의 2-5A synthetase의 농도를 RIA (Radioimmunoassay) 방법으로 측정 하였으며,²⁻³⁾ 2-5A Kit(제조사: EIKEN CHEMICAL) 내의 표

준 물질 0, 10, 30, 90, 270, 810 pmol/dL를 사용 하였다. 분석을 위해서 시험관을 교정, 대조 및 샘플 용도로 지정하였다. 이후 무혈청용액, 대조혈청 용액, 샘플을 각각 50 µL씩 넣고 진탕한 후 실온에서 10분 동안 배양 하였다. 이후 완충 용액을 넣어 진탕 하고 원심분리 후 상층을 제거하였다. 다시 ATP 용액 500 µL를 넣고 진탕 한 후, 37 °C 수조에서 1시간 동안 배양 하고 ¹²⁵I로 표지된 2-5A 용액 100 µL를 넣어 섞었다. 교정 용도의 시험관에 2-5A 표준 물질(0, 10, 30, 90, 270, 810 pmol/dL)를 50 µL 넣었으며, 대조 및 샘플 용도의 시험관에 0 pmol/dL 2-5A 표준 물질 50 µL를 넣었다. 이후 항 2-5A 혈청 현탁액 100 µL를 넣어 진탕 하고, 37 °C 수조에서 1시간 동안 배양 하였다. 마지막으로 원심분리 후 상층을 제거하여 well type gamma scintillation counter로 측정하였다. 결과의 산출을 위해서 각 표준 농도에 따른 반대수 그래프를 그리고 환자 검체 농도를 아래와 같이 환산하여 보고하였다.

$$\% \frac{B}{T} = \frac{\text{Count of each test tube cpm}}{\text{Total cpm}} \times 100$$

5. 통계적 분석

약동학적 평가를 위하여 1차 평가변수로 최종 혈액채취시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC_{last}), 최고혈중농도 (C_{max})를 구하고 2차 평가변수로서 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC_{inf}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max}), 혈중 반감기 (t_{1/2}), AUC_{inf}에 대해 외삽하여 계산한 AUC의 비율 (%AUC_{extra}) 등의 파라미터를 구하였다. 이 때, 파라미터 값들은 C_{max}, T_{max}는 실측치로, AUC_{last}는 선형 사다리꼴 공식으로 산출한 수

Table 1. Demographic characteristics of study subjects (mean±SD [range])

| | Group 1 | Group 2 | Total | P-value |
|--------------------|------------------------|------------------------|-----------|---------|
| Number of subjects | 17 | 17 | 34 | - |
| Age (yrs) | 26.2±4.9[20-38] | 24.1±2.5[21-31] | 25.1±4.0 | 0.1147 |
| Height (cm) | 174.4±5.6[163.2-186.3] | 174.2±5.1[168.7-187.3] | 174.3±5.3 | 0.9418 |
| Weight (kg) | 68.4±9.8[47.7-92.0] | 69.4±8.1[54.1-86.5] | 68.9±8.9 | 0.7526 |

* unpaired t-test

치로 하였다.

약력학적 평가를 위하여 평가변수로 최종 혈액 채취시간까지의 2,5'-OAS 활성-시간 곡선하 면적 (AUE_{last}, area under the effect), 2,5'-OAS 최대 활성(E_{max})를 구하고 2차평가변수로서 무한시간까지의 2,5'-OAS 활성-시간 곡선하 면적(AUE_{inf}), 2,5'-OAS 최대 활성 도달 시간 (ET_{max})등의 파라미터를 구하였다. 이 때, 파라미터 값들 중 E_{max}, ET_{max}는 실측치로, AUE는 선형 사다리꼴 공식으로 산출한 수치로 하였다.

위의 약동학 및 약력학 파라미터의 계산은 WinNol in[®]5.2 (Pharsight, CA, USA)의 non-compartment method (NCA)를 이용하여 시행하였다.

시험약과 대조약 간의 파라미터의 평가를 실시할 때, 생물학적 동등성 평가 기준을 준용하여 로그변환 한 값을 이용하여 α (유의수준) = 0.05에서 분석하였다. 그리고 WinNonlin[®]을 사용하여 개개 값을 로그 변환한 값들의 평균의 차이에 대한 90% 신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 사이인지 검정하였다. 단, 시험의 성격상 반드시 통계적 가설을 검정하는 것은 아니었으며, 그 외 기초 인공학적 변수를 포함한 측정 항목은 각 변수의 성질 (연속변수, 범주변수)에 따라 분석하는 것을 원칙으로 하였다.

결 과

총 34명의 피험자가 본 연구에 참여하였으며,

임상시험용 의약품을 투여한 34명 모든 피험자들은 임상시험계획서에 따라 시험을 종료하였다. 참여한 피험자들의 평균 연령은 25세이었고, 신장은 174.3±5.3 cm, 체중은 68.9±8.9 kg 이었다(mean±SD). 연령, 신장 및 체중은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

1. 약동학적 평가 결과

두 제제의 시간경과에 따른 Interferon alpha-2a 의 평균 혈장 농도 추이는 Figure 1에 나타내었으며, 각 약동학 파라미터의 평균치는 Table 2에 나타내었다. 약동학 파라미터 산출 결과, T_{max}는 시험약에서 69시간, 대조약에서 83시간 이었으며, t_{1/2}는 시험약에서 157시간, 대조약 77시간이었다. C_{max}는 시험약에서 5,105 pg/mL, 대조약에서는 7,435 pg/mL 이었으며, AUC_{last}는 시험약 824,763 pg*hr/mL, 대조약 1,171,098 pg*hr/mL이었다.

시험약의 약동학적 특성을 평가하기 위해서 산출된 약동학적 파라미터 값들에 대하여 생물학적 동등성 시험 기준을 준용하여 대조약과 비교 평가하였다 (Table 3). 그 결과, 시험약과 대조약의 로그변환한 AUC_{last} 와 C_{max} 의 평균의 차에 대한 점 추정치는 모두 log 0.71로 나타났고, 90% 신뢰구간은 각각 log 0.45-log 1.11 과 log 0.41-log 1.24 로 나타나 두 가지 평가항목 모두에서 동등성 기준인 log 0.8-log 1.25 이내의 범위에 포함되

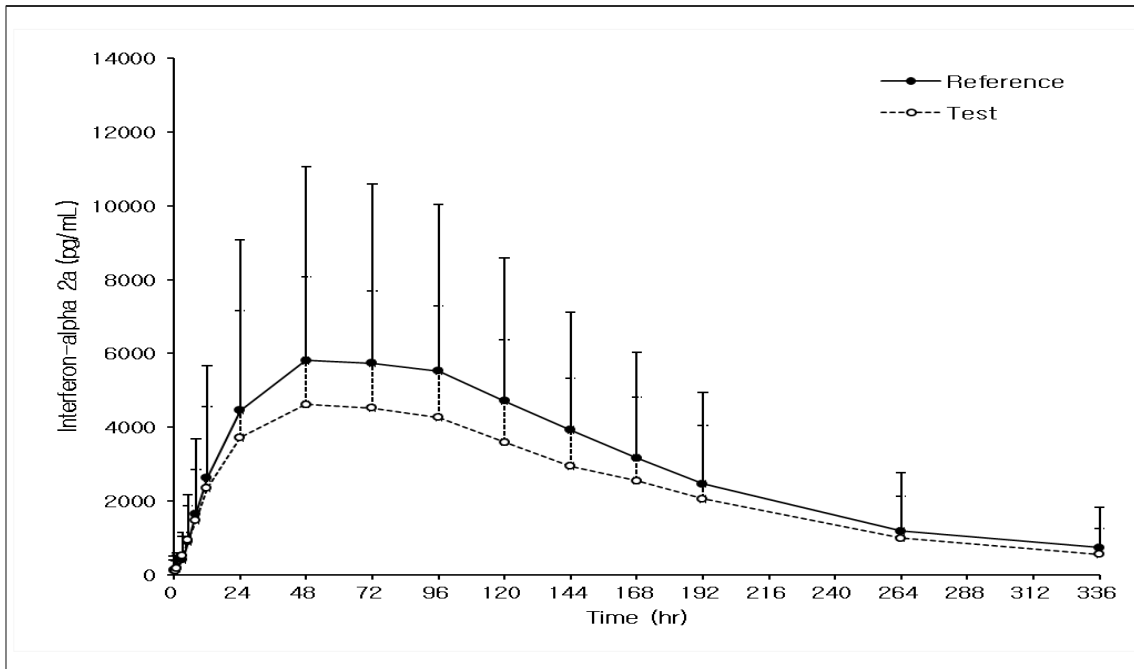


Figure 1. Mean(SD) plasma concentration-time profiles of interferon alpha-2a after a single subcutaneous administration of two formulations in 34 healthy male subjects.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of interferon alpha-2a after a single subcutaneous administration of two formulations (test: DA-3021, reference: PEGASYS®) in 34 healthy male subjects(mean±D)

| | Test | Reference |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| AUC _{last} (pg*hr/mL) | 824,763±633,801 | 1,171,098±792,031 |
| AUC _{inf} (pg*hr/mL) | 1,029,480±814,110 | 1,433,018±874,114 |
| %AUC _{extra} | 13.8±23.7 | 11.3±14.2 |
| C _{max} (pg/mL) | 5,104.7±3,616.3 | 7,435.1±5,165.7 |
| T _{max} (hr) | 69.4±58.1 | 83.4±46.3 |
| t _{1/2} (hr) | 157.1±354.1 | 77.4±71.0 |

AUC_{last}: area under the curve from the time of dosing to the last measurable concentration

AUC_{inf}: AUC from the time of dosing extrapolated to infinity

%AUC_{extra}: percentage of AUC_{inf} that is due to extrapolation from last measure to infinity

C_{max}: maximum observed concentration

T_{max}: time to C_{max}

t_{1/2}: terminal half-life

| | Geometric Mean | | Geometric Mean Ratio(Test/Reference) | |
|--------------------------------|----------------|-----------|--------------------------------------|-------------------------|
| | Test | Reference | Point Estimate | 90% Confidence interval |
| AUC _{last} (pg*hr/mL) | 427,505 | 601,407 | 0.71 | 0.41 ~ 1.24 |
| C _{max} (pg/mL) | 3,091 | 4,371 | 0.71 | 0.45 ~ 1.11 |

Table 3. Bioequivalence assessment for pharmacokinetic parameters of the two formulations

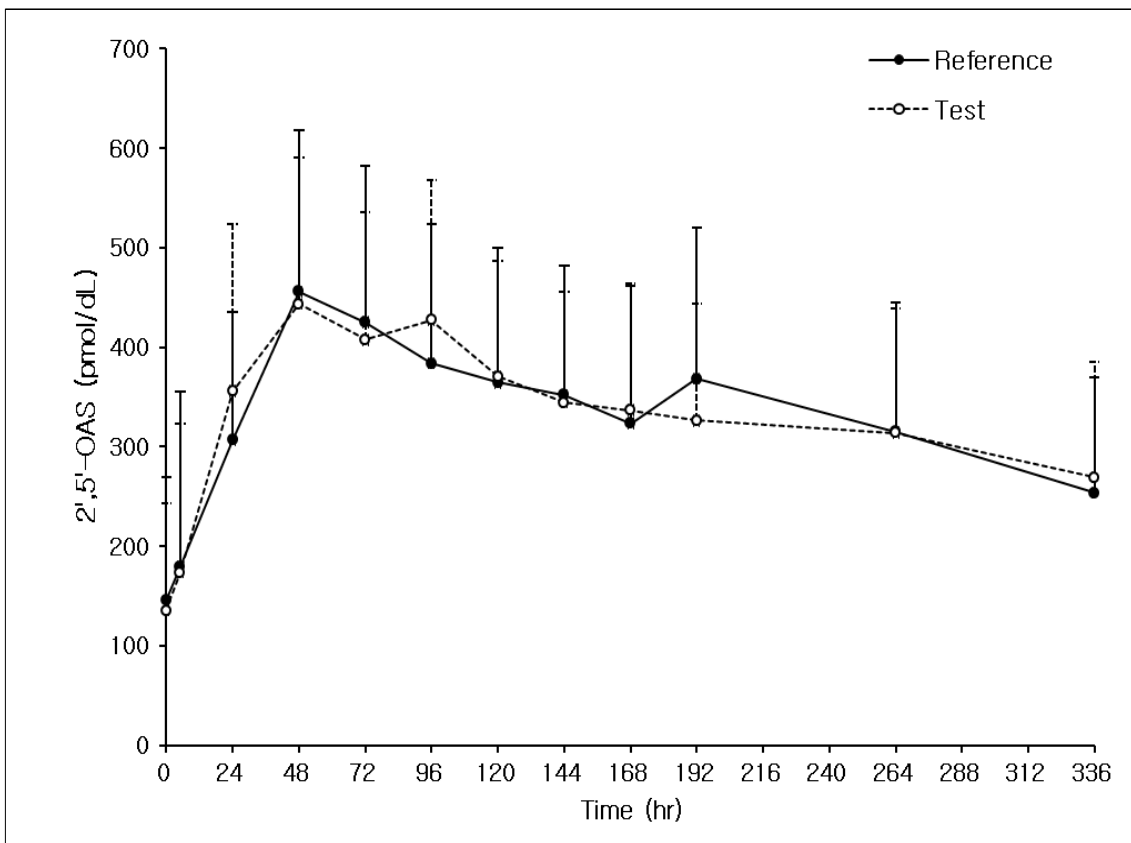


Figure 2. Mean(SD) concentration-time profiles of 2',5'-OAS in 34 healthy male subjects

지 않는 것으로 평가되었다.

2. 약력학적 평가 결과

두 제제의 각 관측 시점에서의 용량 별 혈장중 활성 2',5'-OAS(oligoadenylate synthetase)의 평균

발현양을 Figure 2에 나타내었으며, 각 약동학 파라미터의 평균치는 Table 4에 나타내었다. 제제별 최고효과 도달시간(ET_{max})는 시험약에서 78시간, 대조약에서 84시간 이었으며, 평균소실 반감기(t_{1/2})는 각각 413시간, 316시간 이었다. E_{max}와 AUC_{last}는 시험약에서 각각 494 pmol/dL, 113,883

pmol*hr/dL 이었고, 대조약에서는 507 pmol/dL, 113, 880 pmol*hr/dL 이었다. 두 제제간 약력학 파라미터의 산술적 비교를 위해 약동학 동등성 검정의 평가기준을 준용하여 시험약과 대조약 간의 약력학 파라미터를 통계적으로 비교한 결과는 Table 5 와 같았다. 그 결과, 시험약과 대조약의 로그 변환한 AUE_{last} 와 E_{max} 의 평균의 차에 대한 점 추정치는 각각 log 1.02 와 log 0.98 로 나타났고, 90% 신뢰구간은 각각 log 0.95-log 1.09 와 log 0.92-log 1.05 로 나타나 두 가지 평가항목 모두에서 동등성 기준인 log 0.8-log 1.25 이내의 범위에 포함되는 것으로 평가되었다.

3. 안전성 평가 결과

가장 흔한 이상반응은 인터페론 투약과 관련하여 생길 수 있는 독감양반응 이었다. 시험약 투여군 중 23명, 대조약 투여군 중 21명에게서 이상반응이 발생하였으며 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 시험약과 관련하여 발생한 이상반응은 64건이었으며 모두 경증 또는 중등도 였으며 중증의 이상반응과 중대한 이상반응은 없었다. 활력징후 및 신체 검사에서 시험약과 대조약의 약제 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 임상시험 전후로 시행된 임상실험실 검사에서도

Table 4. Pharmacodynamic parameters in 34 healthy male subjects (mean±SD)

| | Test | Reference |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
| AUE_{last} (pmol*hr/dL) | 113,883±36,676 | 113,880±38,528 |
| AUE_{inf} (pmol*hr/dL) | 287,368±179,643 | 235,733±127,465 |
| % AUE_{extra} | 50.3±20.6 | 44.2±19.6 |
| E_{max} (pmol/dL) | 493.8±147.5 | 507.1±159.0 |
| ET_{max} (hr) | 77.8±45.2 | 84.3±67.3 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 412.6±327.6 | 316.1±204.3 |

AUE_{last} : area under the curve from the time of dosing to the last measurable effects

AUE_{inf} : AUE from the time of dosing extrapolated to infinity

% AUE_{extra} : percentage of AUE_{inf} that is due to extrapolation from last measure to infinity

E_{max} : maximum observed effect

ET_{max} : time to E_{max}

$t_{1/2}$: terminal half-life

Table 5. Bioequivalence assessment for pharmacodynamic parameters of the two formulations

| | Geometric Mean | | Geometric Mean Ratio(Test/Reference) | |
|-------------------------|----------------|-----------|--------------------------------------|-------------------------|
| | Test | Reference | Point Estimate | 90% Confidence interval |
| AUE_{last} (pg*hr/mL) | 108,889 | 107,252 | 1.02 | 0.95 ~ 1.09 |
| E_{max} (pg/mL) | 475.63 | 485.18 | 0.98 | 0.92 ~ 1.05 |

시험약, 대조약 모두 유의한 소견은 관찰되지 않았다. 실험실 검사 결과 다수의 피험자들에서 임상적 의미 없는 혈액학적 비정상소견이 관찰되었으나, 대개 일회성으로 모두 정상수치로 회복되었다. 심전도 결과 일부 피험자에서 비정상 소견이 관찰되었으나 이는 임상적으로 의미 있는 소견이 아님을 심장내과 의사로부터 확인하였다.

고 찰

건강한 성인 지원자를 대상으로 한본 연구는 시험약인 DA-3021과 대조약인 페가시스®를 피하로 단회 투여하였을 때, 약동학/약력학적 특성을 비교 및 평가하는 것을 목적으로 시행하였다. 약동학적 특성 평가를 위하여 정해진 일정으로 농도를 측정하였으며, 약력학적 특성 평가를 위하여 정해진 일정으로 2,5'-OAS 를 측정하였다.

약동학적 평가 결과, 대조약의 반감기의 경우 기존 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험의 문헌상⁸⁻⁹⁾ 결과와 큰 차이를 보이지 않았으며, 시험약의 경우 대조약에 비해 pegylation의 구조적 차이로 좀 더 긴 반감기를 가지며 체내에 오래 잔류하는 것으로 평가되었다. 두 제제 모두에서 큰 개체간 차이를 관찰할 수 있었으며 일부 피험자의 경우 초기에 매우 높은 농도를 갖거나, 전체 시간에 걸쳐 유효농도를 관찰할 수 없는 피험자들이 있었다. 이러한 약동학적 개인차의 결과는 인터페론 제제를 피하 투여하였을 때 혈관뿐 아니라 림프관으로도 일정량 이상 흡수되며¹⁰⁻¹¹⁾ 또한 pegylation되어 있는 제제의 특성상 피험자 개인의 전신상태에 따라 크게 달라질 수 있기 때문으로 추측된다.

약력학적 평가 결과, LLOQ(lower limit of quantification) 이하의 혈중 농도를 보인 피험자들에게

서도 상당한 약력학 효과가 존재하는 것으로 나타났다. 이는 인터페론 알파 2a의 효과가 LLOQ 이하의 농도에서도 나타날 수 있기 때문인 것으로 추측된다.

두 제제의 동등성 평가 결과, 동일한 용량 투여 후시험약과 대조약의 C_{max} , AUC_{last} 는 통계적으로 유의한 약동학 차이를 보여 생물학적으로 동등하지 않은 것으로 평가되었다. 전반적으로 시험약과 대조약의 시간-농도 경향은 유사하였으나, 시험약의 경우 대조약에 비해 농도가 낮았으며, 반감기가 길게 평가 되었다. 이는 시험약이 대조약과 다른 구조의 pegylation기를 가지고 있으며 이로 인해 체내에 더욱 낮은 농도로 오래 머물 수 있다고 해석할 수 있다. 생물학적 동등성 기준을 준용하여 두 제제의 약력학적 동등성을 평가한 결과, 시험약과 대조약의 E_{max} , AUE_{last} 는 서로 동등하다고 평가 되었다. 본 시험에서 나타난 두 제제의 약동학적 비동등 결과의 가능한 이유로는 분석오류가¹²⁾ 없었다고 가정 할 때 시험약과 대조약간의 pegylation 의 차이, 생물학적 제제의 큰개체간 변이 등을 들 수 있다. 그러나 인터페론에 특이적인 반응을 보이는 약력학적 지표인 2,5'-OAS¹³⁾ 활성이 시험약-대조약간에 유사성을 보이는 것을 미루어보아 인터페론은 특이적으로 2,5'-OAS 반응에 대하여 flat dose response curve의 특성인 넓은 혈중농도 (또는 용량) 범위에 걸쳐서 유사한 약력학 반응을 나타내는 것으로 평가할 수 있다. 생물학적약품은 일반적으로 화학적으로 유래된 의약품과 비교하여 다른 약동력학 특성을 갖기 때문에 이를 고려하여 약동-약력적 관계를 분석해야 할 것으로 보인다.¹⁴⁾

이상의 결과를 종합할 때 DA-3021은 현재 사용하고 있는 로슈의 페가시스®와 비교해 볼 때 안전하게 사용할 수 있으며 실제 환자에게 적용 시 유

효성 측면에서 유사한 양상을 나타낼 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. FDA. Clinical Pharmacology Review of Peg-interferon alfa-2a (Ro25-8310, PEGASYS). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094466.pdf> [Online] (last visited on 23 Dec 2010).
2. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68(5):556-567.
3. Motzer RJ, Rakhit A, Ginsberg M, Rittweger K, Vuky J, Yu R, Fettner S, Hooftman L. Phase I trial of 40-kd branched pegylated interferon alfa-2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001;19(5):1312-1319.
4. Schwarz KB, Mohan P, Narkewicz MR, Molleston JP, Nash SR, Hu S, Wang K, Gries JM. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006;43(4):499-505.
5. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis*, 2003;23 Suppl 1:23-28.
6. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S, Clement RP. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *The Hepatitis C Intervention Therapy Group. Hepatology*. 2000;32(3):647-653.
7. Zimmermann T, Böcher WO, Biesterfeld S, Zimmermann A, Kanzler S, Greif-Higer G, Barreiros AP, Sprinzl MF, Wörns MA, Lohse AW, Mönch C, Otto G, Galle PR, Schuchmann M. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int*, 2007;20(7):583-590.
8. Nieforth KA, Nadeau R, Patel IH, Mould D. Use of an indirect pharmacodynamic stimulation model of MX protein induction to compare in vivo activity of interferon alfa-2a and a polyethylene glycol-modified derivative in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 1999;59(6):636-646.
9. Reddy KR. Development and pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated interferon alfa-2a (40 kD). *Semin Liver Dis*, 2004;24 Suppl 2:33-38.
10. Bernd M. Pharmacokinetics of Peptides and Proteins. In: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs. *WILEY-VCH Verlag*, 2006;22.
11. Bernd M. Custom-Tailored Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. In: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs *WILEY-VCH Verlag*, 2006;282.
12. Hochuli E. Interferon immunogenicity: technical evaluation of interferon-alpha 2a. *J Interferon Cytokine Res*, 1997;17 Suppl 1:S15-21.
13. Fischer T, Aman J, van der Kuip H, Rudolf G, Peschel C, Aulitzky WE, Huber C. Induction of interferon regulatory factors 2'-5' oligoadenylate synthetase, P68 kinase and RNase L in chronic myelogenous leukaemia cells and its relationship to clinical responsiveness. *Br J Haematol*, 1996;92(3):595-603.
14. EMEA. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf [Online] (last visited on 23 Dec 2010)