

라미실 정(테르비나핀 125 mg)에 대한 터비넥스 정의 생물학적동등성

고현철* · 홍정희 · 신인철
한양대학교 의과대학 약리학교실 및 의과학연구소

Bioequivalence of Terbinex Tablet to Lamisil Tablet (Terbinafine 125 mg)

Hyun Chul KOH*, Jeong Hee HONG and In Chul SHIN

Department of Pharmacology and Institute of Biomedical Science, Hanyang University College of Medicine, Seoul 133-791

(Received Feb. 24, 2003 ; accepted Mar. 3, 2003)

Abstract—Terbinafine is a synthetic allylamine that is available in an oral formulation and is used at a dosage of 250 mg/day. It is used as an active antifungal agent and inhibits the fungal enzyme squalene epoxidase, which leads to the accumulation of the sterol squalene, which is toxic to the organism. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two terbinafine tablets, Lamisil (Novartis Korea Ltd.) and Terbinex (C-TRI Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Eighteen normal male volunteers, 26.00 ± 2.57 year in age and 70.51 ± 9.36 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 125 mg of terbinafine was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of terbinafine in plasma were determined using HPLC with UV detector. Pharmacokinetic parameters such as AUC, C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters. The results showed that the differences in AUC, C_{max} and T_{max} between two tablets were -4.191%, 5.223% and -25.720%, respectively when calculated against the Lamisil, tablet. The powers ($1-\beta$) for AUC, C_{max} and T_{max} were 81%, 87% and below 60%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) at $\alpha=0.1$ and $1-\beta=0.8$ were less than 20% (e.g., 19.72% and 17.77% for AUC and C_{max} , respectively). But minimum detectable differences (Δ) at $\alpha=0.1$ and $1-\beta=0.8$ for T_{max} were more than 20% (e.g., 26.25%). The 90% confidence intervals were within $\pm 20\%$ (e.g., -17.440~9.06 and -6.713~17.160 for AUC and C_{max} respectively). But 90% confidence intervals for T_{max} were not within $\pm 20\%$ (e.g., -43.346~8.083). Another ANOVA test was conducted for logarithmically transformed AUC and C_{max} . These results showed that there are no significant differences in AUC and C_{max} between the two formulations: The differences between the formulations in these log transformed parameters were all for less than 20% (e.g., -4.19% and 5.22% for AUC and C_{max} , respectively). The 90% confidence intervals for the log transformed data were not the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 in AUC but the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 in C_{max} (e.g., log 1.13~log 1.50 and log 0.94~log 1.22 for AUC and C_{max} , respectively). The major parameters, AUC and C_{max} , met the criteria of KFDA for bioequivalence although T_{max} did not meet the criteria of KFDA (1998 year) for bioequivalence, indicating that Onfran tablet is bioequivalent to Zofran tablet. But in another ANOVA test AUC did not meet the criteria of KFDA (2002) for bioequivalence but C_{max} met the criteria of KFDA (2002 year) for bioequivalence.

Keywords □ terbinafine, terbinex, lamisil, bioequivalence, HPLC

테르비나핀 [terbinafine, (E)-N-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl]-N-methyl-1-naphthalenemethanamine]은 구강 복용이 가능한 합성 allylamine으로 250 mg/day의 용량으로 투여한다. 이는 피부 사상균증의 치료, 특히 조갑진균증의 치료에 사용된다. 또한 테르비나핀은 살 진균 효과를 가지며 azole 제제와 같이 ergosterol의 합성을 억제하지만 그 기

전은 P450 효소와 반응하기보다는 주로 진균의 효소인 squalene epoxidase를 억제하는 것으로 알려져 있다. 즉, 이 과정은 세포내에 sterol squalene을 축적시키고 이것이 세포에 독성 물질로 작용하게 되는 것이다(Kovarik 등, 1995; Ryder, 1992). 테르비나핀 250 mg 1정을 1회 경구 투여시 최고 혈중 농도(C_{max})에 도달하는 시간은 약 1.5 시간 이내이며, 생물학적 반감기는 12.60 ± 4.7 시간으로 보고되어 있다(Kovarik 등, 1995).

*To whom correspondence should be addressed.

국내에서는 한국 노바티스 주식회사에서 “라미실 정”이라는 상품명으로 테르비나핀 정제(테르비나핀 125 mg)를 제조하여 발매하고 있는데 이와 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다. 본 연구는 씨트리 주식회사에서 발매하고자 개발한 테르비나핀 정제 “터비넥스 정”이 기존의 테르비나핀 정제인 “라미실 정”과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따라 건강한 성인(20세-30세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 생체이용률시험을 한 후 얻어진 테르비나핀의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적 (AUC), 최고혈중 농도(C_{max}) 및 최고혈중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 합법적으로 시험이 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받은 후 이루어졌다.

실험방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 조건부 허가를 받아 씨트리 주식회사에서 자가제조하여 보건복지부 장관의 제조품목허가 항목중 기준 및 시험방법항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 “터비넥스 정”(제조번호: 7201C, 사용기한: 2005년 1월 10일, 테르비나핀 125 mg)이고, 대조약은 한국 노바티스 주식회사에서 “라미실 정”(제조번호: 110L0, 사용기한: 2003년 11월 23일)이라는 상품명으로 시판되고 있는 테르비나핀 125 mg 함유 정제이었다.

테르비나핀 표준품은 씨트리 주식회사로부터 제공받아 사용하였으며, 내부표준물질인 clotrimazole succinate, HPLC용 acetonitrile과 methanol, ethyl acetate, sulfuric acid 등은 Sigma (미국)에서 구입하였으며, 증류수는 18 M Ω -cm이상의 것을 사용하였다.

기기로는 HPLC용 Waters 515 pump, Waters 486 UV/VIS 검출기(파장: 224 nm), reverse-phase C₁₈ 컬럼 (Shiseido Capcell PAK, carbon content 16.3%, 250 mm×4.6 mm, 입자경 5 μ m), 시료주입기(Model 7725i, Rheodyne), Autosampler (Waters 712 WISP), 원심분리기 (Hanil, MF550), 탁상용 혼합기(Vision, KMC-1300V), pH meter (Orion, Model 310) 등을, 데이터 처리장치로는 ds

CHROM data module의 Integrator를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 1998-86호)에 근거하여 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 20명을 모집하였다. 그러나 그 후 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 2002-60호, 2002. 11. 22)이 개정되었으나 2001년 8월 식품의약품안전청 신청 당시에는 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 2001-57호, 2001. 9. 5, 2002-60호, 2002. 11. 22)이 공표되기 전이어서 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 1998-86호)에 근거하여 시험을 시행하였다. 지원자 20명에 대한 건강진단은 한양대학교 서울병원 산업의학과에서 실시하여 생물학적동등성시험 기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 18명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 70.51 kg, 나이는 만 20~30세(평균 26.00세)이었다. 이들로부터 참여 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물복용을 금지하였고, 시험 전날 저녁 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사를 하였으며 경미한 활동만을 허용하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 18명의 피험자를 군당 9명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고, 제I기 제1군에는 시험약인 씨트리 주식회사에서 제조한 “터비넥스 정(terbinafine, 125 mg)”을, 제2군에는 대조약으로 한국 노바티스 주식회사의 “라미실 정(terbinafine, 125 mg)”을 동일투약일에 투약하고, 제 II기에는 그 반대로 투약하였으며, 투약량은 각 제제 모두 정제 1정(terbinafine, 125 mg)을 1회 경구투약하였다. 한편, 테르비나핀을 경구투여하였을 때 최고 혈중 농도(C_{max})에 도달하는 시간은 약 1.5시간 이내이며, 생물학적 반감기는 12.60 ± 4.7 시간으로 보고(Kovarik 등, 1995)되고 있어 생물학적동등성시험 기준의 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간인 1주일의 휴약기간을 두었다.

모든 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 7 mL 씩을 채혈하였다. 실수로 인한 채혈시간의 변동을 사전에 방지하기 위해 시험전에 채혈자 및 피험자들에게 증례기록서를 배부하였다. 채혈 및 관리인원으로는 전문의 1인, 채혈관리 2인, 채혈보조인원 4인, 시험담당자 2인 및 시험책임자로 총 10인을 참가시켰다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정제(terbinafine, 125 mg)를 물 240 mL와 함께 투약하였다. 피험자간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 5분 간격으로 하였다. 채혈은 약물의 혈중소실반감기 12.60 ± 4.7 시간을 토대로 반감기의 3배 이상인 60시간동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48 및 60시간의 총 10시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 0.5 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈장 분리관에 옮겨 담고 분석시까지 -60°C 에서 보관하였다. 최종 채혈시점인 60시간 후에는 채혈 시에 있을 수 있는 감염에 대한 위해를 방지하기 위하여 모든 피험자들에게 항생제 아목시실린 정제 500 mg를 투여하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다.

피험자의 입원, 채혈, 및 휴식 등의 모든 일은 한양대 서울병원 임상약동학실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 테르비나핀의 정량

혈장 중 테르비나핀 함량은 이미 보고된 테르비나핀의 HPLC 분석법(Cardoso와 Schapoval, 1999; Denouel 등, 1995)과 라미실 정에 대한 터비나 정 의 생물학적 동등성(Kim 등, 2000)을 참고하여 HPLC로 분석하였다.

1) HPLC 조건

전 처리된 혈장시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량하였다. 장치는 HPLC를, 검출기로는 UV 검출기(파장: 224 nm)를, 컬럼은 reverse-phase C_{18} 컬럼 (Shiseido Capcell PAK, carbon content 16.3%, 250×4.6 mm, 입자경 $5 \mu\text{m}$), 데이터 처리장치로는 ds CHROM data module의 Integrator를 사용하였다. 이동상으로는 0.012 M triethylamine+0.02 M orthophosphoric acid : acetonitrile (55 : 45, v/v) 혼합용액을 사용하고 유속 1.0 mL/min에서

정량하였다.

2) 검량선 작성

Terbinafine (standard, Novartis Korea Ltd.) 표준품을 methanol에 녹여 terbinafine 농도를 $50 \mu\text{g/mL}$ 로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 terbinafine의 혈중 농도가 각각 5, 50, 100, 500, 1000, 2000 ng/mL 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 500 μL 에 내부표준물질로 clotrimazole (Sigma) $5 \mu\text{g/mL}$ 용액 100 μL 를 첨가하고 다음에 서술하는 시료추출법 및 분석조건에 따라 분석하였다. 각 단계별 농도의 terbinafine 농도에 대한 내부표준물질(clotrimazole)의 peak 면적에 대한 terbinafine의 peak의 면적비율을 가지고 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

3) 혈장시료의 처리

피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -60°C 에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 15 mL conical tube에 혈장 0.5 mL과 내부표준물질 용액(clotrimazole, $5 \mu\text{g/mL}$ in methanol) 100 μL , 0.2 M borate buffer solution (pH 9) 1 mL, 1 N NaOH 0.5 mL를 넣고 3초간 vortexing 한 후 n-hexane 10 mL를 가하고 25분동안 shaker (200 rpm)로 흔든 후 10분 동안 3000 rpm에서 원심분리시킨 후 상층액 8 mL를 50 mL짜리 원추형 유리시험관에 옮겼다. 여기에 0.5 M sulphuric acid : 2-propanol (85 : 15, v/v) 혼합용액 0.3 mL를 첨가하고 15분 동안 진탕시킨 후 3000 rpm에서 5분간 원심분리하고 난 후 상층 유기용매상은 버리고 최종시료 용액(하층액)중 400 μL 를 취하여 1 mL vial에 옮겼다. 이 액상에서 100 μL 를 HPLC system에 주입하여 분석하였다.

4) 혈장 중농도계산

얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질(clotrimazole)의 피크 면적에 대한 terbinafine의 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 terbinafine의 농도를 구하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

라미실과 터비넥스 정을 각각 1정씩 18명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC를 사다리꼴 공식을 이용하여 구하였으며, C_{max} 와 T_{max} 는 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 직접 구하였다. 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest (이영주 등, 1998)를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.1$ 에서 분산분석(ANOVA)하였고 자유도가 16인 양측검정 조

건하에서 90% 신뢰한계를 구하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 또한 대조약과 시험약의 AUC와 C_{max} 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest(이영주 등, 2000)를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석(ANOVA)을 실시하였고 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에 따라 AUC와 C_{max} 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다.

모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

실험결과 및 고찰

혈장 중 테르비나핀의 정량

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 클로트리마졸과 테르비나핀을 함께 가한 것 및 테르비나핀 정제 투여 후 2시간째에 혈장을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램은 Figure 1과 같았으며, 테르비나핀 피이크의 유지시간은 약 8.6분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 6.7분이었고, 분석조건에서 테르비나핀 및 내부표준물질(I.S.)은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

Blank 혈장시료, 5 µg/mL 내부표준물질 100 µL를 spike한 혈장시료, 5(정량한계 농도), 50, 100, 500, 1000, 2000 ng/mL의 테르비나핀 표준액 각각에 5 µg/mL의 내부표준물질 100 µL를 spike한 혈장시료를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 테르비나핀의 검량선의 계산식은 테르비나핀 농도=1027.731×(테르비나핀/내부표준물질 피이크 면적의 비율)-2.470 ($r^2=0.999$)로 5~2000 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성은 테르비나핀과 내부표준물질의 피이크 면적비의 표준편차를 테르비나핀과 내부표준물질의 피이크 면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(%CV로 표시)을 구하였고 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(%CV로 표시)을 구하였다.

정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량 한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 3으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성 CV%는 일내 정밀성이 15% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 20% 이하였고, 일간 정밀성은 15% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 20% 이하였으며, 정확성은 80% 이상 및 120% 이하, 정량한

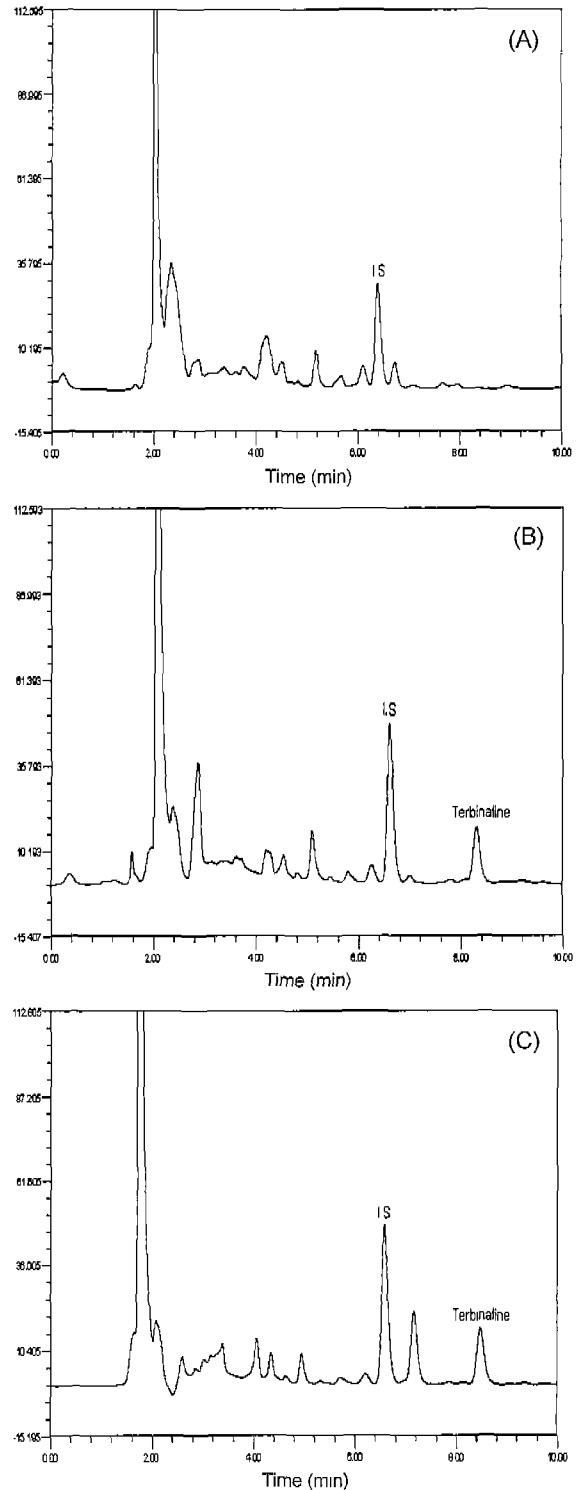


Fig. 1. Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) human plasma spiked with terbinafine (500 ng/mL) and internal standard (I.S., clotrimazole 5 µg/mL) and (C) human plasma 2 hour after 125 mg of terbinafine administration.

계농도에서의 정확성은 90.37%였으며, 정량한계는 5 ng/mL이었다(Table 1). 이로부터 혈장 중 테르비나핀에 대한

Table I. Precision and accuracy for the determination of terbinafine in human plasma

Concentration (ng/mL)	Precision(CV%)		Accuracy (%) (n=5)
	Intra-day(n=5)	Inter-day(n=5)	
5	5.19	8.10	90.37
50	11.55	16.26	85.29
500	5.69	5.66	92.80
2000	6.26	6.64	98.43

본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 테르비나핀 농도 추이

각 피험자에게 대조약 및 시험약을 투여한 후 구한 시간별 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물 속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})는 Table 2에 각각 나타내었으며, 전체 피험자에 대한 평균 혈장 중 약물농도-시간 곡선은 Figure 2와 같다. 대조약인 라미실 정 의 평균 AUC(ng·hr/mL)는 3062.17±934.47, 시험약인

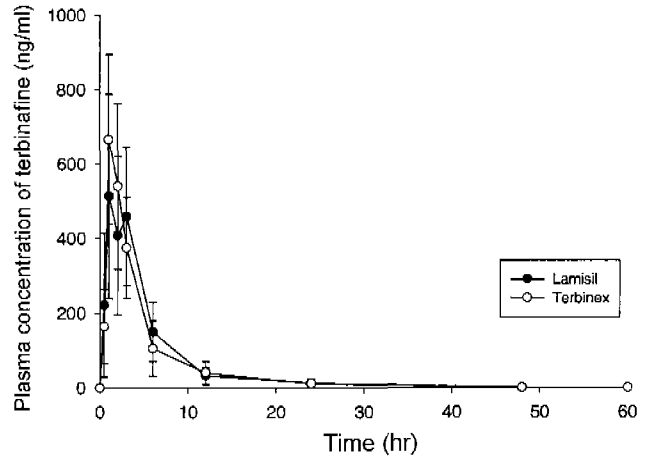


Fig. 2. Mean(±S.D., n=18) plasma concentration-time curve of terbinafine following oral administration of Lamisil and Terbinex tablets at the dose of 125 mg of terbinafine.

터비넥스 정은 2933.28±1151.56로 대조약에 대한 평균치 차가 -4.19%이었고, C_{max}(ng/mL)는 683.20±233.89와 718.88±231.86로 5.22%의 차이를 보였으며, T_{max}(hr)는 1.94±0.87와 1.44±0.62로 -25.72%의 차이를 나타내 주

Table II. Bioavailability parameters for each volunteer obtained after oral administration of Lamisil and Terbinex tablets at the dose of 125 mg of terbinafine

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Lamisil Tablet			Terbinex Tablet		
			AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
A1	26	83	1327.26	387.04	1.00	1851.58	467.2	1.00
A2	26	76	3559.69	617.25	3.00	2511.15	579.23	2.00
A3	20	75	1986.92	425.07	2.00	3379.48	479.54	1.00
A4	28	65	4573.05	795.05	3.00	6228.34	984.15	2.00
A5	26	80	2327.64	621.36	1.00	2855.89	774.49	1.00
A6	25	63	1584.84	351.07	1.00	2543.45	880.35	1.00
A7	30	84	2940.97	614.17	1.00	2516.26	476.45	1.00
A8	24	59	2521.09	1082.81	1.00	3235.97	955.38	1.00
A9	27	67	3524.47	1108.51	1.00	4815.76	1058.15	2.00
B1	26	66	2773.96	565.87	3.00	2009.31	561.75	2.00
B2	26	72	3568.37	724.14	2.00	2208.42	592.59	1.00
B3	28	68	3567.14	722.08	2.00	2762.86	728.25	2.00
B4	28	73	3818.73	763.19	3.00	3507.8	795.05	2.00
B5	27	60	4408.08	1072.54	2.00	3058.83	1265.75	1.00
B6	28	91	3041.71	438.43	2.00	1687.92	649.11	1.00
B7	27	66	3944.07	715.91	3.00	1911.6	599.78	1.00
B8	26	58	3544.95	820.74	1.00	2040.38	443.57	1.00
B9	20	64	2103.09	472.34	3.00	3813.67	650.14	3.00
Mean	26.00	70.51	3062.17	683.20	1.94	2933.20	718.88	1.44
SD	2.57	9.36	934.47	233.89	0.87	1151.56	231.95	0.62

Table III. Statistical results of bioequivalence evaluation between two terbinafine tablets ($\alpha=0.1$)

	Parameter		
	AUC	C_{max}	T_{max}
Difference	-4.19%	5.22%	-25.72%
F value (F_g)	0.008	0.002	2.793
Noncentrality (λ)	2.63	2.93	1.98
$1-\beta$	0.81	0.87	<0.60
Detectable difference (Δ)	19.72%	17.77%	26.25%
Confidence interval (δ , %)	$-17.44\% \leq \delta \leq 9.06\%$	$-6.71\% \leq \delta \leq 17.10\%$	$-43.35\% \leq \delta \leq -8.08\%$

파라미터인 AUC와 C_{max} 에 있어서 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

1) 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따른 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등의 생물학적동등성 여부에 대한 평가

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.10일 때 AUC, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분식표의 한계값인 $F(1,16)=3.048$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

시험약인 “테비넥스 정”은 대조약인 “라미실 정”에 대하여 생물학적동등성시험에서 보조 파라미터인 대조약에 대한 시험약의 T_{max} 평균치 차이의 신뢰한계(δ , %) $-43.35 \leq \delta \leq -8.08$ 가 평가기준에서 벗어났지만 유의수준 $\alpha=0.1$ 에서 주 파라미터인 AUC와 C_{max} 평균치 차이의 신뢰한계(δ ,%)가 각각 $-17.44 \leq \delta \leq 9.06$, $-6.71 \leq \delta \leq 17.16$ 로 평가기준에 적합하고 최소검출차(Δ) 차이가 각각 19.72%, 17.77%이고, 검출력($1-\beta$)이 80% 이상으로 나타나 각각 20% 이하, 80% 이상이어야 한다는 생물학적동등성 기준을 만족하여 종합적으로 평가할 때 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

2) 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에 따른 AUC와 C_{max} 의 생물학적동등성 여부에 대한 평가

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC와 C_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table 4에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 AUC와 C_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정의 F값이 F분식표의 한계값보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

Table IV. Statistical results of bioequivalence evaluation between two terbinafine tablets

	Parameter	
	AUC ^{a)}	C_{max} ^{a)}
Difference	-4.19%	5.22%
F value (Sequenc effect) ^{b)}	0.022	0.021
Minimum detectable difference	27.22%	25.32%
Confidence interval ^{c)}	$\log 1.13 \leq \delta \leq \log 1.50$	$\log 0.94 \leq \delta \leq \log 1.22$

^{a)}The AUC and C_{max} values were calculated on the basis of log-transformed data.

^{b)} $\alpha=0.05$, $F(1,16)=3.048$

^{c)} $\alpha=0.05$

시험약인 “테비넥스 정”은 대조약인 “라미실 정”에 대하여 생물학적동등성시험에서 AUC의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 1.13 \sim \log 1.50$ 이었고, C_{max} 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.94 \sim \log 1.22$ 로서 C_{max} 항목에서 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내이면 동등하다는 생물학적동등성시험 기준을 충족시켰다.

이상의 결과를 종합적으로 평가할 때 이 두 제제는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에서는 생물학적동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다. 그러나 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에서는 생물학적동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC와 C_{max}) 중 C_{max} 항목에서 동등한 것으로 나타났다.

결 론

씨트리 주식회사에서 발매하고자 하는 테르비나핀 제

제인 “터비넥스 정”이 기존의 테르비나핀 제제인 “라미실 정”과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준에 따라 건강한 성인(20세-30세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 생체이용률시험을 한 후 얻어진 테르비나핀의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적 (AUC), 최고혈중 농도 (C_{max}) 및 최고혈중 농도 도달시간 (T_{max})에 대하여 분산분석 (analysis of variance, ANOVA)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 라미실 정 의 평균 AUC($ng \cdot hr/mL$)는 3062.17 ± 934.47 , 시험약인 터비넥스 정은 2933.28 ± 1151.56 로 대조약에 대한 평균치 차가 -4.19% 이었고, $C_{max}(ng/mL)$ 는 683.20 ± 233.89 와 718.88 ± 231.86 로 5.22% 의 차이를 보였으며, $T_{max}(hr)$ 는 1.94 ± 0.87 와 1.44 ± 0.62 로 -25.72% 의 차이를 나타내 주 파라미터인 AUC와 C_{max} 에 있어서 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제조건을 만족하였다.
2. 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따른 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등의 생물학적동등성 여부에서 라미실 정에 대한 터비넥스 정 의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.10$ 일 때 시험약인 “터비넥스 정”은 대조약인 “라미실 정”에 대하여 생물학적동등성시험에서 보조 파라미터인 대조약에 대한 시험약의 T_{max} 평균치 차이의 신뢰한계($\delta, \%$) $-43.35 \leq \delta \leq -8.08$ 가 평가기준에서 벗어났지만 유의수준 $\alpha=0.1$ 에서 주 파라미터인 AUC와 C_{max} 평균치 차이의 신뢰한계($\delta, \%$)가 각각 $-17.44 \leq \delta \leq 9.06$, $-6.71 \leq \delta \leq 17.16$ 로 평가기준에 적합하고 최소검출차(Δ) 차이가 각각 19.72% , 17.77% 이고, 검출력($1-\beta$)이 80% 이상으로 나타났다.
3. 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에 따른 AUC와 C_{max} 의 생물학적동등성 여부에서 라미실 정에 대한 터비넥스 정 의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.05$ 일 때 시험약인 “터비넥스 정”은 대조약인 “라미실 정”에 대하여 생물학적동등성시험에서 AUC의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 1.13 \sim \log 1.50$ 이었고, C_{max} 의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.94 \sim \log 1.22$ 로서 C_{max} 항목에서 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내이면 동등하다는 생물학적동등성시험 기준을 충족시켰다.

이상의 결과를 종합적으로 평가할 때 이 두 제제는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에서는 생물학적동등성의 판단 기준인 두 항목 (AUC와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다. 그러나 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에서는 생물학적동등성의 판단 기준인 두 항목 (AUC와 C_{max}) 중 C_{max} 항목에서 동등한 것으로 나타났다.

감사의 말씀

본 연구는 씨트리 주식회사의 지원을 받아 한양대학교 의과대학 약리학교실 및 한양대학교 의과학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

Cardoso, S. G. and Schapoval, E. E. S. (1999). High-performance liquid chromatographic assay of terbinafine hydrochloride in tablets and creams. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 19, 809-812.

Denouel, J., Keller, H. P., Schaub, P., Delaborde, C. and Humbert, H. (1995). Determination of terbinafine and its desmethyl metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B*, 663, 353-359.

Kovarik, J. M., Mueller, E. A., Zehender, H., Denouel, J., Caplain, H. and Millerieux, L. (1995). Multiple-dose pharmacokinetics and distribution in tissue of terbinafine and metabolites. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2738-2741.

Kim, S. J., Jeong, I. S., Cho, H. Y., Shim, Y. S., Jeong, T. J., Oh, I. J., Moon, J. D., and Lee, Y. B. (2000). Bioequivalence of Terbina to Lamisil tablet (Terbinafine 125 mg). *J. Kor. Pharmaceu. Sci.* 30(2), 133-138.

Ryder, N. S. (1992). Terbinafine: Mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br. J. Dermatol.* 126(suppl 39), 2-7.

식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적동등성시험 기준.

식품의약품안전청 고시 제 2001-57호(2001. 9. 5). 생물학적동등성시험 기준.

식품의약품안전청 고시 제 1998-86호(1998. 8. 26). 생물학적동등성시험 기준.

이영주, 김윤균, 이명걸, 정석재, 이민화, 심창구(2000). 로그변환 모델에 따른 생물학적동등성 판정 연구. *약학회지*, 44, 308-314.

이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나환광, 정석재, 이민화, 심창구(1998). K-BEtest, 새로운 생물학적동등성시험 통계처리 프로그램의 개발. *약제학회지*, 28, 223-229.