

루리드 정(록시스로마이신 150 mg)에 대한 록시스린 정의 생물학적동등성

정선경* · 이윤영* · 조태섭* · 김호현*** · 이예리*** · 이경률*** · 이희주***,†

*바이오코아주식회사, **서울의과학연구소
(2004년 5월 12일 접수 · 2004년 6월 5일 승인)

Bioequivalence of Roxithrin™ Tablet to Rulid™ Tablet (Roxithromycin 150 mg)

Sun Koung Joung*, Yun Young Lee*, Tae Seob Cho*, Hohyun Kim***,
Ye-Rie Lee***, Kyung Ryul Lee*** and Hee Joo Lee***,†

*Department of Drug Development Service, BioCore Co., Ltd., Seoul 137-130, Korea

**Department of Pharmacokinetics, Seoul Medical Science Institute, Seoul Clinical Laboratories, Seoul 140-809, Korea

(Received May 12, 2004 · Accepted June 5, 2004)

ABSTRACT—A bioequivalence study of Roxithrin™ tablet (Kukje Pharma. Ind. Co., Ltd.) to Rulid™ tablet (Han Dok Pharma. Ind. Co., Ltd.) was conducted according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty four healthy male Korean volunteers received each medicine at the roxithromycin dose of 300 mg in a 2 × 2 crossover study. There was a one-week wash-out period between the doses. Plasma concentrations of roxithromycin were monitored by a high-performance liquid chromatography for over a period of 36 hours after drug administration. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 36 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. No significant sequence effect was found for all of the bioavailability parameters indicating that the cross-over design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for Roxithrin™/Rulid™ were 1.00 – 1.13 and 0.98 – 1.10, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of 0.80 – 1.25. Thus, our study demonstrated the bioequivalence of Roxithrin™ and Rulid™ with respect to the rate and extent of absorption.

Key words—Roxithromycin, Rulid™, Roxithrin™, Bioequivalence, HPLC

록시스로마이신(roxithromycin; erythromycin 9-[O-[(2-methoxy-ethoxy)-methyl]oxime])은 마크로라이드계 항생제이며 에리스로마이신의 반합성유도체로, 감수성이 있는 세균의 50s ribosomal subunit에 결합하여 단백질합성을 차단하여 살균작용을 나타낸다. 록시스로마이신의 항균범위는 에리스로마이신과 비슷하나, 경구투여시 위산에 안정하여 위장관흡수가 우수하고 반감기가 길어 혈장과 조직중 농도가 오래 지속되는 장점이 있다. 경구투여시 빠르게 흡수되어 약 1~2시간 후에 최고농도에 도달하며, 생체이용률은 약 50%이다. 85~95%가 혈장단백과 결합하고, 10% 정도가 미변화체로 신배설되며 50%가 변배설된다.^{1,2)} 록시스로마이신 300 mg을 건강한 성인에 경구투여시 C_{max}는 약 9.7 µg/mL, T_{max}는 약 1.3시간, 혈중소실반감기는 10.9시간으로 보고되어 있다.¹⁾

록시스로마이신은 감수성이 있는 균에 의한 상기도 감염, 호흡기 감염, 피부 및 연조직 감염 및 비노생식기 감염증 등

의 치료에 사용되며, 성인에 대한 용량은 150 mg씩 1일 2회 또는 300 mg씩 1일 1회이다.

국내의 록시스로마이신 제제는 국제약품공업주식회사의 “록시스린 정” 및 주식회사한독약품의 “루리드 정”을 비롯한 다수의 제제가 사용되고 있는데, 처방된 록시스로마이신 제제를 성분, 함량 및 제형이 동일한 다른 제제로 대체하여 조제하기 위해서는 약사법 제 23조의 2에 근거, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 생체이용률 시험을 실시하여 대조약과 생물학적으로 동등하다는 것이 입증되어야 한다.

따라서 이 연구에서는 국제약품공업주식회사의 “록시스린 정”(록시스로마이신 150 mg)이 주식회사한독약품의 “루리드 정”(록시스로마이신 150 mg)과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 2정(록시스로마이신 300 mg)씩을 경구투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3461-0542, E-mail : hjlee@bio-core.com

미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받은 후 시험계획서에 따라 수행되었다.

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 국제약품공업주식회사의 “록시스린 정”(제조번호: TRX23001, 사용기한: 2006. 3. 18), 대조약으로 주식회사한독약품의 “루리드 정”(제조번호: L002, 사용기한: 2006. 01. 20)을 사용하였다.

록시스로마이신의 혈중 농도 분석 시험에 사용된 시약들로 록시스로마이신과 내부 표준물질 클래리스로마이신 표준품은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 이동상으로 사용된 매탄올은 Merck사(Darmstadt, Germany)의 HPLC급 시약을 구입하여 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

약물분석기기로는 컬럼 오븐이 부착되어 있는 HPLC용 펌프(3001 pump, Shiseido, Tokyo, Japan), 전기화학 검출기(ECD-300 electrochemical detector, Eicom, Tokyo, Japan), 자동주입기(3023 autosampler, Shiseido, Tokyo, Japan) 및 탈기장치(3009 2-flow degasser Shiseido, Tokyo, Japan)를 사용하였고, 컬럼은 XTerra PR18 guard cartridge(10 mm, 1.×2.1 mm, i.d., 5 µm, Waters, Milford, MA, USA)를 장착한 Supelcosil LC-18 (150 mm, 1.×2.1 mm, i.d., 5 µm, Bellefonte, PA, USA), 데이터 처리장치로는 Shiseido사의 SMC21를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 생물학적동등성시험 지원자 모집 공고를 통하여, 19~55세의 건강한 성인 남성으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집공고하고 지원자 31명을 모집하였다.

지원자 31명에 대한 건강진단은 서울시 종로구 인사동 194-4번지 소재 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에서 실시하였다. 지원자들은 전문의의 문진과 내과적인 진찰을 받고 임상병리검사를 실시하였으며 이들 중 피험자 선정기준 및 제외기준에 따라 선정기준에 모두 적합하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 본 시험의 피험자로 최종 선정된 사람들은 남성으로서 평균체중 66.1 kg (50~89 kg), 평균연령 22.1세 (19~29세)이었다.

본 시험에 참여하는 지원자는 피험자에 대한 생물학적동등성시험 설명서에 의거한 설명회를 통하여 이 시험의 목적, 시험약의 특성, 시험내용, 주의사항 및 보상 내용에 대한 설명과 질의 응답을 거쳐 시험내용에 대해 충분히 숙지한 후 자발적인 의사에 따라 서면동의절차를 거쳐 본 시험에 참가하였다.

피험자 관리

모든 피험자에게는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 약물의 복용을 금하였다. 시험 전일 오후 7시경에 피험자 전원을 소집하여 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사 종료 시점인 8시 이후부터 익일 투약 후 4시간까지는 금식하도록 하였으며 운동, 식사, 흡연, 음주 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 총 24명의 피험자들을 무작위 배열하여 2×2 교차 시험에 의한 군별 투여계획에 따라 임의로 2군으로 나눈 후 시험내용과 주의사항을 다시 한번 주지시키고, 밤 10시 경에 취침하도록 하였다. 시험 당일 의료법인 하나로의료재단 하나로의원에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 투약 후 4시간까지는 일체의 음식(식수 포함)을 먹지 못하게 하였고 피험자들은 4시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사를 하였고, 10시간째 채혈이 끝난 시점에 다시 동일한 식사를 하였다. 이 때 투약 후부터 12시간 채혈 시까지 병원 내에서 TV시청, 독서 등을 하게 하였고 과격한 운동, 수면, 눕는 자세는 금지시켰다. 12시간째 채혈이 끝난 후 밤 10시경에 취침하도록 하고 다음 날 아침 24시간째 채혈을 하였다. 이후 36시간째의 채혈시까지 피험자들은 일상적인 생활을 하도록 하고 다시 하나로의원으로 소집하여 36시간째 채혈을 하였다. 36시간 마지막 채혈을 마친 뒤 일주일 후 피험자들에게 2기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였으며, 채혈이 끝난 후에는 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하였고 피험자 전원에게서 이상이 없음을 확인하였다.

약물투약 및 혈액 채취

2×2 라틴 방격법에 따른 교차 시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 1, 2의 2군으로 분류한 후 제 1기 제 1군에는 대조약인 주식회사한독약품의 “루리드 정”을, 제 2군에는 시험약으로 국제약품공업주식회사의 “록시스린 정”을 투여하였고, 제 2기에는 그 반대로 투여하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시

협약 각 2정(록시스로마이신으로서 300 mg)을 물 240 ml와 함께 단회 경구투여 하였다. 보고되어 있는 록시스로마이신의 혈중 소실반감기인 10.9시간을 토대로 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호 생물학적동등성시험 기준³⁾ 18조 2항에 따라 채혈시간은 반감기의 3배 이상인 36시간 동안으로 하였고 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간 및 36시간의 총 14시점에서 실시하였다. 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간(투약 후 부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상)으로 1주일로 하여 교차 시험을 행하였다.

투약 및 채혈은 의료법인 하나로의료재단 하나로의의원(서울)에서 시험담당자인 전문의의 감독하에 실시하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. 카테터(녹십자 의료공업, 한국)를 설치하고 공혈액을 채혈한 다음 2분 간격으로 대조약 및 시험약을 투약하였다. 채혈 시 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 채취하여 버린 다음 약 7 ml의 혈액을 heparinized vacutainer에 채취하고, 다시 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 0.5 ml를 주입하였다. 채혈된 혈액의 응고를 방지하고 혈구의 파괴를 막기 위해 vacutainer를 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 다음 혈장만을 취하여 polypropylene 시험관에 옮겨 담고 영하 70°C에서 분석 시까지 보관하였다. 채혈 장소는 일반인들의 출입을 제한하였고, 채혈 기구는 완전히 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

혈장 중 록시스로마이신의 정량

혈장 중 록시스로마이신 함량은 이미 보고된 록시스로마이신의 분석법⁴⁾을 참고하여 검체를 처리한 후 HPLC/ECD를 이용하여 정량분석 하였으며 분석법에 대한 검증은 행한 후 시료를 분석하였다. 전기화학 검출기는 은/염화은 기준전극에 대하여 작업전위를 +900 mV로 하였고, 이동상으로는 50 mM 인산염 완충액:메탄올 혼액(25:75, v/v)을 사용하였으며 유속은 0.2 ml/min, 주입량은 70 µl로 하여 전처리된 혈장시료를 정량하였다.

검량선 작성을 위하여 록시스로마이신 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1,000 µg/ml가 되도록 제조한 후 차광하여 4°C에서 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 록시스로마이신 혈장 중 농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0 및 20.0 µg/ml가 되도록 표준혈장을 만

들었다. 또한 내부 표준물질인 클레리스로마이신은 메탄올에 녹여 1,000 µg/ml가 되도록 한 후 탈이온수로 50배 희석하여 20 µg/ml가 되도록 제조하였다.

표준혈장 1.0 ml를 15 ml 시험관에 넣고 여기에 내부표준물질 용액 100 µl와 1 M 수산화나트륨 100 µl를 가한 다음 탁상용 혼합기에서 잘 섞었다. 이 액에 디클로로메탄 6 ml를 넣어 왕복진탕기에서 15분 동안 흔들어 록시스로마이신과 내부표준물질인 클레리스로마이신을 추출하였다. 3000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 유기층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮기고 질소 기류 하에 증발 건조시켰다. 여기에 이동상 150 µl를 가하여 잘 녹인 후 다시 헵탄 100 µl를 넣어 잘 섞은 뒤 수층 70 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 내부표준물질에 대한 록시스로마이신의 피크 면적비와 이에 대응하는 농도비로부터 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고, 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 다음 0.5분간 진탕하고 이 혈장 시료 1.0 ml를 취하여 표준혈장과 동일한 방법으로 전처리 한 후 HPLC에 주입하고 검량선으로부터 각 시료의 농도를 정량하였다.

생체이용률 파라미터의 산출 및 통계처리

생체이용률 파라미터는 생체이용률 파라미터 계산 프로그램인 BA Calc 2002⁵⁾를 이용하여 구하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC) 값은 약물투여 후 36시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구하였다. 최고 혈중 농도(C_{max})는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max}는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다.

생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 AUC와 C_{max}로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002⁵⁾를 이용하여 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여 유의수준 (α)=0.05에서 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

생물학적 동등성 평가

“루리드 정”에 대한 “록시스린 정”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등을 비교 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

식품의약품안전청고시 제 2002-60호 생물학적동등성시험 기준³⁾ 제 5조 제 1항 제 8호 단서규정에 의거 “록시스린정”은 의약품동등성시험관리규정⁶⁾(식품의약품안전청 고시 제 2002-61호, 2002. 11. 22.)에 따라 대조약인 “루리드정”과의 비교용출시험결과 동등한 것으로 입증된 바 있으며, 비교용출시험 실시 이후 원료약품 및 분량, 제조방법 및 제조원의 변경사항이 없으므로 본시험에서는 비교용출시험을 실시하지 않았다.

혈장 중 록시스로마이신의 정량

상기의 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Figure 1과 같았으며, 록시스로마이신 피크의 유지시간은 약 8.0분, 내부표준물질(클

래리스로마이신) 피크의 유지시간은 약 7.0분이었고, 분석조건에서 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 정량한계는 ICH guideline에 준하여 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 0.1 µg/ml로 정하였다. 혈장 시료로부터 구한 록시스로마이신의 검량선의 계산식은 농도비(y)=4.076×피크면적비(x)-0.1858(r=0.9997)로 0.1~20.0 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한 0.1, 1.0, 5.0 및 20.0 µg/ml 4가지 농도의 록시스로마이신 표준혈장을 분석하였을 때 본 분석방법의 정밀성 C.V.%는 일내 정밀성이 10.45% 이하, 일간 정밀성은 13.28% 이하, 정확성은 98.5~111.1%이었다(Table I).

이로부터 혈장 중 록시스로마이신에 대한 상기의 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

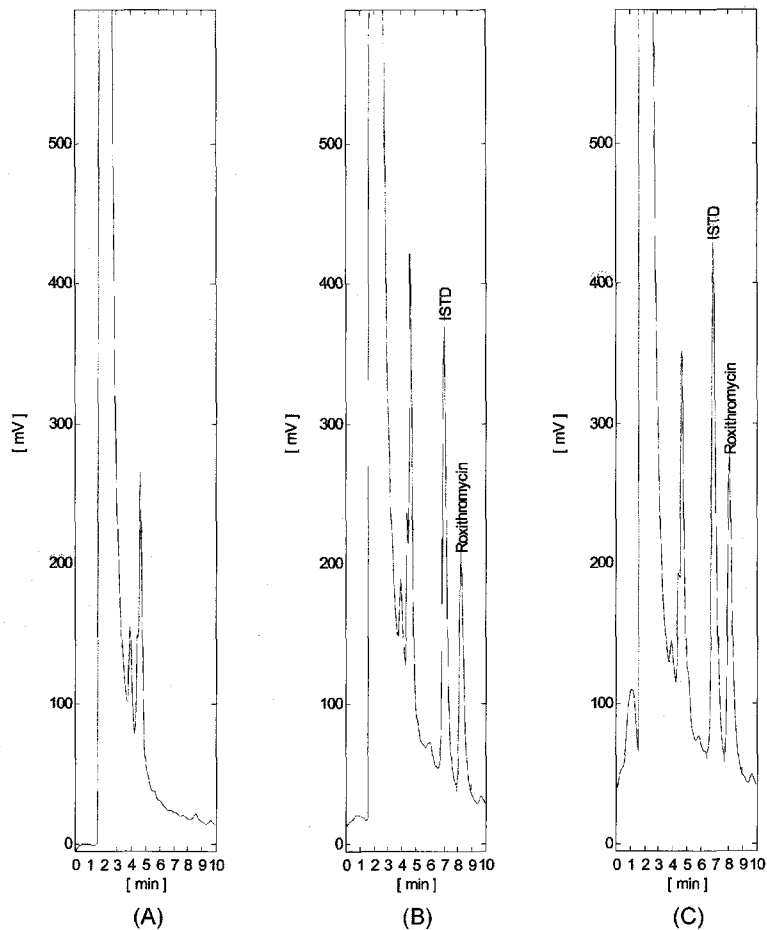


Figure 1—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with roxithromycin (2 µg/ml) and internal standard (IS, clarithromycin 20 µg/ml) and (C) plasma sample at 1 hr after oral administration of 300 mg roxithromycin tablets (The plasma concentration of roxithromycin correspond to 2.37 µg/mL).

Table I—Precision and Accuracy Data for the HPLC Analysis of Roxithromycin in Human Plasma

Concentration (µg/ml)	Precision (Coefficient of Variation: %)		Accuracy (%; n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
0.1 (LOQ)	10.45	13.28	111.06
1.0 (low)	3.34	8.33	109.18
5.0 (medium)	7.27	4.67	106.38
20.0 (high)	7.96	10.67	98.50

LOQ: Limit of quantitation

혈장 중 록시스로마이신의 농도 추이 및 생체이용률 파라미터 산출

피험자 24명에게 교차시험으로 대조약 및 시험약을 각각 경구투여한 후 두 제제로부터 구한 평균 혈장 중 록시스로마이신의 농도-시간 곡선을 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라미터의 실측치

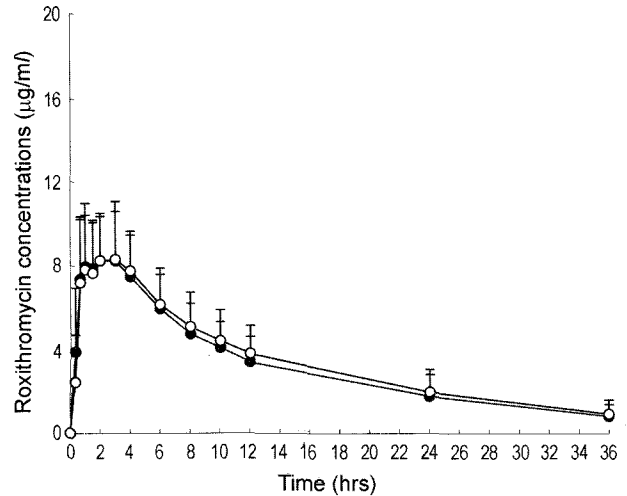


Figure 2—Mean (±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of roxithromycin following oral administration of Rulid™ (●) and Roxithrin™ (○) tablets at the roxithromycin dose of 300 mg.

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Rulid™ and Roxithrin™ Tablets at the Roxithromycin Dose 300 mg

Volunteer	Rulid™ Tablet					Roxithrin™ Tablet				
	AUC _t (µg · hr/ml)	Log AUC _t	C _{max} (µg/ml)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (µg · hr/ml)	Log AUC _t	C _{max} (µg/ml)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A-1	110.95	2.05	9.09	0.96	3	114.17	2.06	8.27	0.92	0.67
A-2	88.58	1.95	8.76	0.94	1.5	84.05	1.92	8.21	0.91	1.5
A-3	93.15	1.97	8.55	0.93	3	95.55	1.98	8.36	0.92	1.5
A-4	132.58	2.12	9.72	0.99	0.67	131.58	2.12	9.29	0.97	0.67
A-5	119.89	2.08	9.09	0.96	2	119.13	2.08	9.09	0.96	3
A-6	108.60	2.04	8.46	0.93	2	90.77	1.96	6.56	0.82	2
A-7	92.28	1.97	7.98	0.90	1	71.47	1.85	8.21	0.91	1
A-8	204.26	2.31	12.6	1.10	2	168.72	2.23	9.23	0.97	4
A-9	106.87	2.03	9.95	1.00	1	117.36	2.07	9.72	0.99	1.5
A-10	231.94	2.37	15.07	1.18	3	253.80	2.40	15.99	1.20	3
A-11	75.35	1.88	6.63	0.82	1.5	109.80	2.04	8.39	0.92	3
A-12	93.26	1.97	8.4	0.92	1.5	75.39	1.88	9.36	0.97	1
B-1	78.35	1.89	4.83	0.68	4	111.23	2.05	6.88	0.84	4
B-2	125.55	2.10	8.23	0.92	3	151.44	2.18	9.48	0.98	0.67
B-3	128.50	2.11	8.91	0.95	3	141.32	2.15	11.14	1.05	1
B-4	103.36	2.01	8.8	0.94	2	100.13	2.00	9.16	0.96	2
B-5	137.92	2.14	10.56	1.02	0.67	137.48	2.14	10.45	1.02	2
B-6	63.45	1.80	7.1	0.85	1	63.73	1.80	6.97	0.84	0.67
B-7	168.54	2.23	16.57	1.22	3	156.96	2.20	12.24	1.09	1
B-8	144.26	2.16	9.1	0.96	4	181.11	2.26	12.41	1.09	1
B-9	100.27	2.00	8.46	0.93	0.67	91.39	1.96	7.91	0.90	1
B-10	92.72	1.97	6.01	0.78	2	142.58	2.15	8.12	0.91	0.67
B-11	91.91	1.96	7.69	0.89	0.67	119.51	2.08	9.13	0.96	1
B-12	96.67	1.99	6.8	0.83	3	144.48	2.16	8.12	0.91	2
Mean	116.22	2.04	9.06	0.94	2.05	123.88	2.07	9.28	0.96	1.66
(S.D.)	39.60	0.13	2.60	0.12	1.06	41.54	0.14	2.05	0.09	1.04

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Roxithromycin Tablets

Statistical parameter	Bioavailability parameters ($\alpha=0.05$)	
	AUC _t	C _{max}
Difference	6.59%	2.43%
Power (1- β)	0.9	0.9
F value ^a	0.020	0.383
Test/Reference point estimate	1.063	1.039
90% confidence interval	Log1.0 \leq δ \leq log1.13	Log0.98 \leq δ \leq log1.10

The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of logarithmically transformed data.

^aF(1,22)=4.301

와 로그변환한 값을 정리하면 Table II와 같다. 대조약인 “루리드 정”의 평균 AUC_t($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)는 116.22 ± 39.60 , 시험약인 “록시스린 정”은 123.88 ± 41.54 로 대조약에 대한 평균치 차가 6.59%이었고, C_{max}($\mu\text{g/ml}$)는 9.06 ± 2.60 과 9.28 ± 2.05 으로 2.43%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.05 ± 1.06 과 1.66 ± 1.04 로 -19.02%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이었다.

시험결과에 대한 통계처리 및 고찰

Table II에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC_t값 및 C_{max}값에 대하여 분산분석을 행하여 얻은 통계검정결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 유의수준 ($\alpha=0.05$)의 구간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값인 F(1,22)=4.301 보다 작아 교차 시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한, 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log1.00에서 log1.13 및 log0.98에서 log1.10로서 log0.8에서 log1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준³⁾을 만족하였다. 이상의 결과로부터 시험약인 “록시스린 정”은 대조약인 “루리드 정”에 대하여 평가항목 AUC_t와 C_{max}에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준³⁾에 따라 국제약품공업주식회사의 “록시스린 정”을 시험약으로 하고 주식회사한독약품의 “루리드 정”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 24명에게 2정(록시스로마이신 300 mg)씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도 데이터로부터 구한 혈중 농도-시간곡선하 면적(AUC_t)과 최고 혈중 농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

두 가지 비교평가항목(AUC_t 및 C_{max})의 로그변환한 값에 대

하여 분산분석을 실시한 결과 각 비교항목에 있어 모두 유의수준($\alpha=0.05$)의 구간 순서효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC_t의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.10에서 log1.13이었고 C_{max}의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.98에서 log1.10로서 두 항목 모두 log0.8에서 log1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험기준³⁾을 충족시켰다.

이와 같이 시험약인 “록시스린 정”은 대조약인 “루리드 정”에 대하여 생물학적 동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC_t와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 국제약품공업주식회사의 지원을 받아 바이오코아주식회사에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) H.B. Lassman, S.K. Puri, I. Ho, R. Sabo and M.J. Mezzino, Pharmacokinetics of roxithromycin (RU 965), *J. Clin. Pharmacol.*, **28**, 141-152 (1988).
- 2) O.G. Nilsen, Pharmacokinetics of macrolides. Comparison of plasma, tissue and free concentrations with special reference to roxithromycin, *Infection*, **23**, S5-S9 (1995).
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험기준 (2002. 11. 22).
- 4) C. Taninaka, H. Ohtani, E. Hanada, H. Kotaki, H. Sato and T. Iga, Determination of erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in plasma by high-performance liquid chromatography with amperometric detection, *J. Chromatogr. B*, **738**, 405-411 (2000).
- 5) Y.J. Lee, Y.G. Kim, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model, *Yakakhoji*, **44**, 308-314 (2000).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 2002-61호, 의약품동등성시험 관리규정 (2002. 11. 22).