

## 건강한 지원자에 있어서 염산테르비나핀 함유 라미실정과 무조날정의 약물동력학적 비교

최한곤 · 용철순 · 이종달 · 우종수\* · 이경희\*\* · 유봉규#

영남대학교 약학대학/약품개발연구소, \*한미약품 중앙연구소, \*\*영남대학교 의과대학

(Received March 15, 2005; Revised March 21, 2005)

### Pharmacokinetic Comparison of Lamisil Tablet and Muzonal Tablet Containing Terbinafine HCl in Healthy Volunteers

Han-Gon Choi, Chul Soon Yong, Jong-Dhal Rhee, Jong-Soo Woo\*, Kyung Hee Lee\*\* and Bong Kyu Yoo#

College of Pharmacy/Institute of Drug Research, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

\*Central R&D Center, Hamni Corp, Hwasung, Gyunggi 445-910, Korea

\*\*College of Medicine, Yeungnam University, Taegu 705-717, Korea

**Abstract** — Financial standing of National Health Insurance has been experiencing a grave deterioration during the last 4~5 years, and the yearly amount paid by the insurance for drug expense rose up to 4 trillion won recently. Furthermore, the ratio of drug expenses in the total expenditure of the insurance reached about 25%, showing the tendency to be levelled off. As a measure to improve the financial deterioration of the insurance and to encourage generic substitution among the health professionals, we compared pharmacokinetic parameters of brand name drug (Lamisil) and generic drug (Muzonal) containing terbinafine HCl in healthy volunteers. The area under the curve (AUC) of the two drugs showed  $2220.4 \pm 784.7$  and  $2143.1 \pm 861.6 \text{ hr} \cdot \text{ng/ml}$  in the corresponding order and no statistically significant difference was identified. The peak concentration ( $C_{\text{max}}$ ) of the generic drug demonstrated  $566.6 \pm 246.2 \text{ ng/ml}$  compared to  $550.8 \pm 204.0$  of brand name drug, which was not significantly different either. Time to reach peak concentration showed about 6 minutes difference between the drugs, which has no clinical significance to the treatment of dermatomycosis and dermatophytosis.

**Keywords** □ terbinafine, HPLC, pharmacokinetic parameters, generic substitution

테르비나핀은 알릴아민 계열의 새로운 항진균제로서 진균세포막에서 squalene epoxidase의 활성을 저해하여 세포막의 형성에 필요한 ergosterol의 합성을 저해함으로써 살진균효과를 나타내는 약물이다(Fig. 1).<sup>1-3)</sup> 이 약은 족부백선, 고부백선 및 체부백선 등의 피부진균증과 그밖에도 조갑진균증의 치료에 국내에서는 라미실이라는 상품명으로 널리 사용되고 있다.<sup>4)</sup> 그러나 테르비나핀 및 이트라코나졸 등의 항진균제는 그 가격이 고가이며 특히 조갑진균증의 치료시에는 장기간 사용하여야 하므로 건강보험의 재정을 압박하는 주요약제로 지적되어 오고 있다.

건강보험의 재정악화는 지난 4~5년간 계속되어온 현안으로서 이는 2000년 7월부터 의료보험체계가 국민건강보험으로 단일화되

고 동시에 선진국형태의 의약분업이 전면 실시됨에 따라 나타난 현상으로 알려져 있다. 의약분업제도에 의하면 의사는 환자의 질병을 진단하고 그 진단에 따라 적절한 의약품을 처방하는 데 주력하고 약사는 의사에 의하여 처방된 의약품을 환자에게 조제하여 주되 만일의 경우 처방에 오류가 발견되거나 혹은 의문점이 있을 경우에는 반드시 의사와 상의한 후에 약을 조제하여 환자에게 전달하여 줌으로서 환자의 건강을 보호하도록 법으로 규정하고 있

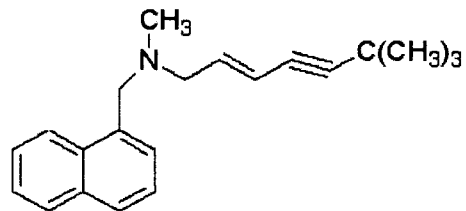


Fig. 1 - Chemical structure of terbinafine.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 053-810-2822 (팩스) 053-810-4654  
(E-mail) byoo@yumail.ac.kr

다. 그러나, 의약분업의 실시는 이와 같은 순기능 외에도 건강보험의 재정에 막대한 영향을 끼치는 역기능도 가져와 의약분업 실시 다음해인 2001년에는 전년도에 두 배가 넘는 2.18조원의 적자를 가져왔으며 국가적인 차원에서의 의료비절감대책이 시급히 요구되는 상황을 불러왔다.<sup>5,6)</sup> 대체조제는 brand name drug을 generic drug으로 대체하여 조제하도록 하는 것으로서 의료비를 절감할 수 있는 방안의 일환으로 그동안 꾸준히 거론되어 왔다. 그러나, 대체조제는 법으로만 존재할 뿐 현실적으로 근린약국 약사들에 의하여 실시되는 일은 극히 드문 형편이다. 이는 의사와 근린약국 약사 사이의 경제적인 이해관계로 인한 부분도 있지만 대부분의 경우는 의과대학이나 약학대학을 졸업한 지가 오래된 의사나 약사들의 약동력학에 대한 이해부족으로 인한 것으로 여겨진다.

미국의 경우에도 brand name drug으로 처방하기를 선호하는 의사의 관행은 오래전부터 있어 왔으며 현재까지도 건강보험 분야의 주요쟁점이 되고 있는 사안이다. 현재 미국은 50개 주 전체가 brand name으로 처방된 의약품은 특별하고 정당한 사유가 없는 한 약사는 반드시 값이 저렴하면서 치료동등성이 인정되는 generic drug으로 대체하여 조제하도록 법으로 규정해 놓음으로써 약제비절감을 실천하고 있다.<sup>7,8)</sup> 우리나라도 미국의 경험을 바탕으로 하여 대체조제를 활성화하고 이를 통하여 건강보험의 재정을 안정화시키기 위하여 다각적인 노력을 기울이고 있다.

이러한 배경으로 인하여 본 연구는 generic drug인 무조날정이 brand name drug인 라미실과 약동력학적으로 동등한지를 검사하고 이러한 연구과정 및 결과가 의사나 근린약국 약사에게 전달되어 대체조제를 활성화시키고 나아가 건강보험재정의 안정에 도움이 되고자 하는 것을 목적으로 하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 의약품은 한미약품(주)의 무조날정 (제조번호: PBE-TBF-001)과 한국노바티스(주)의 라미실정 (제조번호: U49736)으로서 두 가지 제품 공히 테르비나핀으로서 125 mg을 함유하고 있다.

염산테르비나핀과 실로스타졸 표준품은 각각 동우약품(주)와 시그마(주)에서 구입하여 사용하였으며 HPLC용 아세토니트릴과 메탄올은 Merck사(미국)로부터 구입하였다. 생리식염수 및 헤파린은 중외제약(주)에서 구입하여 사용하였다. 시험에 사용한 물은 Milli Q(Millipore, 미국)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였으며 기타 시약들은 특급 및 1급으로서 더 이상의 정제과정을 거치지 않고 구입한 대로 사용하였다.

시험에 사용한 HPLC system은 Shimadzu사(일본)의 Class VP computer software와 LC 10AD VP pump가 장착되었으며 검출기로는 SPD 10A VP UV-VIS detector(257 nm)를 사용하였

다. 자동주입기는 Jasco사(일본)의 AS-950-10 Intelligent Sampler, 칼럼은 옥타데실실릴화한 5  $\mu$ m 실리카겔이 충전된 관(Intersil ODS-3, 4.6 $\times$ 150 mm, GL Science Inc, 일본)으로 하고 이동상으로는 0.012 mol/l 트리에틸아민과 0.02 mol/l o-인산을 함유한 아세토니트릴과 물의 혼합액(50 : 50, pH 2.9)을 사용하였으며 유속은 분당 1.0 ml로 하였다. 그밖에 본 시험에는 자석교반기(Corning, 영국), sonicator(Branson, 미국), aspirator(Eyela, 일본), 리량원심분리기(Eppendorf 5415 C, 독일), shaking water bath(KMC-1205 SW1, Vision, 한국) 및 pH meter(Orion Research Inc., 미국) 등을 사용하였다.

### 지원자 선정

본 연구의 참가동의서에 동의한 지원자중 아래의 선정기준을 만족하고 제외기준에 해당하지 않는 자로서 영남대학교 의료원의 전문의사로부터 시험에 적합하다고 판정된 자를 피험자로 선정하였다. 선정기준은 만 19세~55세인 자로서 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 사람이어야 하며 시험 2주일 전에 실시한 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사에서 정상이어야 한다. 여성의 경우에는 건강진단시 비임신 사실이 확인되어야 한다. 시험개시 전 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자는 본 시험에서 제외되었다. 또한 시험개시 전 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물을 복용한 적이 있는 사람도 본 시험에서 제외되었다. 모든 시험방법은 내부심사위원회의 심의를 통한 인준과정을 거쳤으며 모든 절차는 헬싱키 선언에 적합하게 실시되었다.

### 투약 및 혈액채취

투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 하여 24명의 피험자를 군당 12명씩 A, B군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 라미실정을, B군에는 무조날정을 투여하였고 제 II기에는 그 반대로 하였으며 용량은 1정을 단회 투약하였다. 혈액채취는 피험자의 팔 또는 손등의 정맥부위에 heparin-locked catheter(21 gauge 정맥 카테터, PRN adapter)를 설치하고 매회 약 6 ml의 혈액을 채취한 다음 2000 rpm에서 15분간 원심분리하였다. 분리된 혈장은 분석 시까지 -70°C에서 보관하였다.

### 혈장 중 테르비나핀의 정량

전처리된 혈장 시료는 다음의 HPLC 조건에서 혈장중 미변화체인 테르비나핀의 농도를 2002년 성분별 생물학적동등성시험 표준지침을 바탕으로 하여 측정하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취한 혈장시료는 영하 70°C에 보관한 다음 실온에 방치하여 해동한 후 10초간 진탕하였다. 이 혈장 500  $\mu$ l에 실로스타졸을 메탄올에 녹여 100  $\mu$ g/ml의 농도로 조제한 내부표준액 100  $\mu$ l

을 넣고 0.2 M 붕산완충액(pH 9.0) 1 ml과 1 M 수산화나트륨액 500  $\mu$ l를 가한 후 3초간 혼합하였다. 이어서 n-헥산 8 ml를 넣어 25분간 진탕혼합한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상정액 7 ml를 취한 후 45°C 질소기류하에서 증발 건조한 후 잔사에 이동상 200  $\mu$ l를 가하여 녹였다. 이 액 50  $\mu$ l를 취하여 가드칼럼 (Guard-Pack™, precolumn module, Waters, 미국)이 부착된 칼럼에 통과시켰다. 혈장 중 테르비나핀의 농도는 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 테르비나핀의 피크면적을 이용하여 미리 작성한 검량선으로부터 구하였다.

검량선은 공혈장 0.5 ml에 염산테르비나핀 표준액을 넣어 혈장 중 최종농도가 각각 11.86, 74.07, 193.5, 544.7, 1132, 1481 ng/ml가 되도록 표준혈장을 만들어 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 반복하여 일간 재현성을 구하였다. 검량선 작성방법은 표준혈장에 내부표준액 100  $\mu$ l를 넣고 상기의 피험자 혈장시료 분석법과 동일한 방법으로 실시하였다.

**통계처리**

라미실정과 무조날정의 약물동력학적 파라메타의 비교는 혈장 중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 혈장 중의 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈장농도(C<sub>max</sub>) 및 최고혈장농도 도달 시간(T<sub>max</sub>)을 바탕으로 하여 실시하였다. AUC 및 C<sub>max</sub>는 로그 변환치를 이용하여  $\alpha$ (유의수준)=0.05에서 분산분석을 실시하였다. 정량한계 이하는 BQL로 하여 통계처리에서 제외하였다.

**실험결과 및 고찰**

본 연구에서 지원자로 참여한 사람은 남녀비율이 각각 70.8%와 29.2%이었으며 평균나이는 23.9±3.54이고 그 범위는 20-35세의 비교적 젊은 나이층으로 구성되었다 (Table I). 평균체중은 64.5±7.98 kg이었으며 그 범위는 54-77kg의 고른 분포를 보였으며 이는 건강한 성인을 참여조건으로 제한한 것을 반영한다. 성별로 본 평균나이는 약 24세로 남자 지원자와 여자 지원자 사이에 서로 유사하였으며 평균체중은 남자가 여자보다 약 13 kg 정도 높게 나타났다.

본 시험에 사용한 분석방법의 정량한계는 11.86 ng/ml이었으며 정밀성(CV%)은 일내정밀성이 9.49% 이하, 일간정밀성이

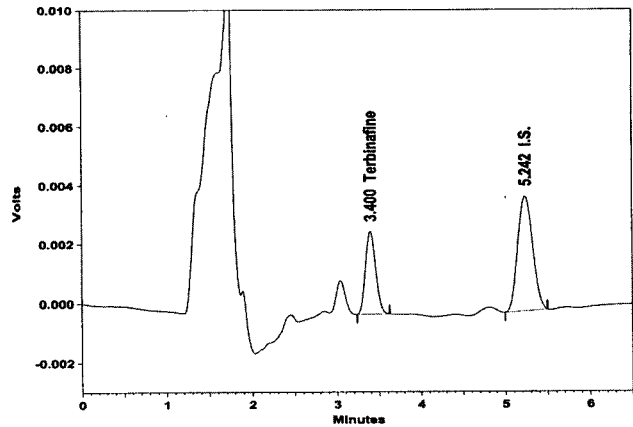


Fig. 2 - HPLC chromatogram of terbinafine (3.4 min) and internal standard (5.2 min) in human plasma.

10.14% 이하 이었으며 일내정확성과 일간정확성이 각각 94.4%~110.2% 및 95.6%~110.3%로 나타났다. 또한 정량한계농도인 11.86 ng/ml에서의 일내정밀성은 9.49%, 일간정밀성은 10.14%이었으며 11.86 ng/ml부터 1481 ng/ml까지의 직선성은  $r^2=0.999$  이상이었다.

혈장 중 테르비나핀 정량법으로 검체를 처리하여 얻은 크로마토그램은 Fig. 2와 같았으며, 테르비나핀 피크의 유지시간은 약 3.4분, 내부표준물질로 사용한 실로스타졸 피크의 유지시간은 약 5.2분이었고, 테르비나핀 및 내부표준물질은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다. 테르비나핀의 생체내 소실반감기는 약 15시간부터 20시간까지 다양하게 보고되어 있으며 이 약은 일단 조직으로 이행되면 체외로 완전히 배설되는 시간이 매우 긴 특성이 있다.<sup>9-11)</sup> 따라서 본 연구에서는 채혈시간은 소실반감기의 3배인 60시간으로 하였으며 제 I기와 제 II기 사이의 휴약기간은 투여된 약물이 완전히 체외로 배설될 수 있도록 테르비나핀의 소실반감기보다 5배 이상인 30일간으로 하여 교차시험을 행하였다.

라미실정을 복용한 군의 AUC는 2220.4±784.7 hr·ng/ml이었으며 무조날정을 복용한 군의 AUC는 2143.1±861.6 hr·ng/ml로 라미실정이 무조날정보다 약 3.6% 정도 높게 나타났다(Table II). 이 결과를 통계학적으로 비교하기 위하여 로그로 변환한 다음 평균치 차이를 90% 신뢰구간으로 보면 0.8663~1.0604로서 미국 FDA와 우리나라 식약청에서 생물학적동등성 여부를 판정하는 데 사용되는 범위인 0.8~1.25 사이에 들어오는 결과를 나타내었다. 따라서 본 연구에서 사용한 라미실정과 무조날정은 20~35세 사

Table I - Demographics of volunteers participated in the pharmacokinetic study

	Age	Body weight (kg)
Total volunteers	23.9±3.54	64.5±7.98
male volunteers	23.8±3.97	68.2±6.32
female volunteers	24.0±2.45	55.4±1.90
Sex	male=70.8%, female=29.2%	

Table II - Summary of pharmacokinetic parameters of Lamisil tablet and Muzonal tablet

	AUC <sub>60h</sub> (hr×ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
Lamisil tablet	2220.4±784.7	550.8±204.0	1.3±0.4
Muzonal tablet	2143.1±861.6	566.6±246.2	1.4±0.5

이의 건강한 성인에서는 AUC 항목에 있어서 서로 유의성 있는 차이가 없었다. 약물복용 후 최고혈장농도인  $C_{max}$ 는 라미실정을 투여했을 때는  $550.8 \pm 204.0$  ng/ml이었으며 무조날정의 경우에는  $566.6 \pm 246.2$  ng/ml을 나타내어 무조날정이 라미실정보다 약 2.9% 정도 높게 나타났다. 이 데이터를 로그로 변환한 다음 그 평균치 차이를 90% 신뢰구간으로 보면 0.9239~1.0475로서 생물학적 동등성인정에 요구되는 0.8~1.25의 범위 안에 들어오므로 두 가지 제품 사이에 유의성 있는 차이는 발견되지 않았다. 최고혈장농도 도달시간( $T_{max}$ )은 생물학적 동등성을 결정하는데 참고적으로 사용되는 지표이므로 본 연구에서도  $T_{max}$ 를 측정 비교하였다. 라미실의 경우에  $T_{max}$ 는  $1.3 \pm 0.4$ 시간으로 나타났으며 무조날은  $1.4 \pm 0.5$ 으로 나타나 그 차이는 약 6분에 지나지 않았다. 경구용 항진균제는 약물의 특성으로 볼 때 구급약이 아니고 치료개시 후 완료시점까지는 수주가 소요되는 장기치료제이므로 최고혈장농도 도달시간의 차이인 6분은 임상적으로 유의성 있는 차이로 볼 수는 없는 것으로 사료된다. 각 지원자에게 라미실정 및 무조날정을 투여한 후 측정된 시간별 혈장 중 약물농도추이와 생체이용률 파라미터를 각각 Fig. 3 및 Table III에 나타내었다.

이상의 결과로 볼 때, 라미실정과 무조날정은 AUC,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 의 항목에서 모두 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으며 두 가지 제품은 이상의 세 가지 측면에서는 서로 동등한 약동력학적 특성을 갖는 것을 알 수 있었다. 따라서 라미실정을 무조날

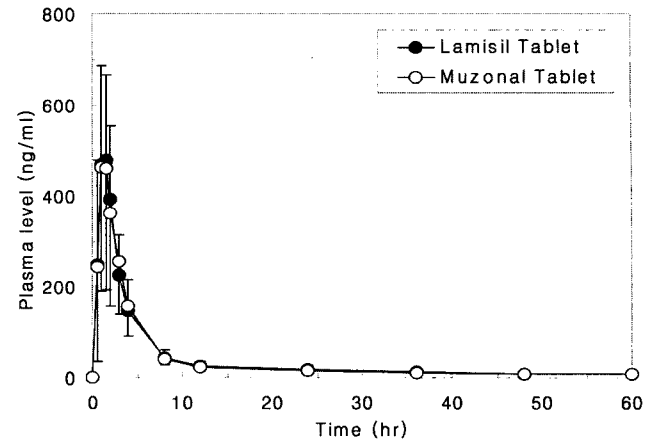


Fig. 3 - Mean plasma concentration-time profile for terbinafine given in a single oral dose (125 mg) of Lamisil tablet and Muzonal tablet (n=24, mean±SD).

정으로 대체조제 하여도 인체 내에서의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 이르는 약물속도론적 파라미터에는 서로 큰 차이가 없는 것으로 사료된다. 다만, 본 연구에 참여한 지원자는 비교적 젊은 나이인 20~35세의 성인으로만 구성되어 있으므로 이들을 대상으로 하여 실시한 결과를 유소아나 노인에게서 적용하는 것은 무리가 있을 수 있다. 또한 건강한 사람에게서 얻은 결과와 질병 상태에 있는 환자에서 얻은 결과는 서로 다를 수 있다는 점과

Table III - Pharmacokinetic parameters of Lamisil tablet and Muzonal tablet in each volunteer

Volunteer	AUC <sub>60h</sub> (hr · ng/ml)		$C_{max}$ (ng/ml)		$T_{max}$ (hr)	
	Lamisil tablet	Muzonal tablet	Lamisil tablet	Muzonal tablet	Lamisil tablet	Muzonal tablet
A1	2508.6	2297.2	541.9	419.1	1.5	1
A2	3384.7	2980.3	760.6	822.7	1.5	1
A3	2192.1	1583.6	453.8	413.2	1.5	1.5
A4	1451.1	1504.1	499	477.4	0.5	1
A5	2585.7	1821.1	580.9	470.9	1.5	1.5
A6	1943.7	2269.8	455.2	563.0	2	3
A7	2811.9	1066.6	350.3	364.1	1	1
A8	1883.5	844.8	325.4	195.6	1	1.5
A9	3428.1	2549.5	678.9	563	1.5	1.5
A10	1702.9	1801.5	434.2	505.8	1.5	1
A11	1617.3	1298.9	498.2	534.7	1	1
A12	2069.2	1975.5	496.9	563	1	1.5
B1	840.4	1097.7	349.3	317.1	1.5	1
B2	3058.9	2920.8	841	844.7	1	2
B3	1430.5	1524.6	352.4	345.8	1	1
B4	3140.6	3140.1	702.5	703.9	1	1.5
B5	1598.4	2132.5	683.7	923.7	1.5	1
B6	2478.1	1939.9	556.6	512.7	1	1.5
B7	969.5	1411.7	357.5	332.5	2	1.5
B8	2700.9	3194.8	570	674.1	2	2
B9	2853.2	2926.3	497.9	419.5	1.5	1.5
B10	2901.5	3119.7	751	671.3	1	1.5
B11	2846.2	4522.4	1192.1	1378.4	1	1
B12	893.3	1510.5	290.4	342.3	1	1.5
mean	2220.4	2143.1	550.8	566.6	1.3	1.4
SD	784.7	861.6	204.0	246.2	0.4	0.5

**Table IV** – Ratio of drug expenses in the total expenditure of the National Health Insurance

Year	2000	2001	2002	2003
Total expenditure (trillion won)	10.74	14.11	14.80	15.97
Drug expenses (trillion won)	0.85	3.41	3.63	3.96
Ratio*	7.91	24.17	24.53	24.80

\*Ratio of drug expenses in the total expenditure of National Health Insurance.

험의 문제점으로 지적된다. 따라서 성별비율과 나이가 고르게 분포되고 건강한 상태가 아닌 질병상태에 있는 환자를 대상으로 하는 새로운 임상시험이 현재 계획 중에 있다.

본 연구의 결과를 바탕으로 하여 라미실정을 generic drug으로 대체조제하면 건강보험의 약제비를 줄이는 데 상당한 기여를 할 것으로 여겨진다. 최근 건강보험의 약제비급여총액은 연간 4조원에 육박하고 있으며 총지출에서 약제비급여가 차지하는 비율은 약 25%를 차지하고 있어 국민건강을 담보하는 건강보험의 재정을 위협하는 주요 요인으로 지적되고 있다. 구체적으로 살펴보면, 2001년의 약제비급여실적은 전년도인 2000년에 비하여 4배 상승한 약 3.41조원이었으며 이는 총지출액의 약 24.17%를 차지하였다(Table IV).<sup>6)</sup> 이처럼 일년 사이에 약제비급여가 급격히 증가한 것은 2000년 7월부터 실시된 의약분업과 관련하여 의사의 처방행태가 generic drug 위주에서 brand name drug 위주로 전환한 것과 관련이 있는 것으로 사료된다. 이 현상은 2002년과 2003년에도 계속되어 약제비 점유율은 약 24~25%에서 고착되는 현상을 보이고 있다. 이는 미국의 경우 약제비가 보험재정의 약 10~15%를 차지하고 있는 점과 비교하여 우리나라가 약 두 배 가량 높음을 보여주는 것으로서 향후 우리나라 의사와 근린약국약사가 시급히 개선하여야 할 부분이라고 사료된다.<sup>12,13)</sup>

최근 대체조제를 위한 생물학적 동등성시험이 많은 대학과 연구소에서 광범위하게 실시되고 있는데 이는 대체조제를 활성화하기 위하여 매우 중요한 과정이라고 할 수 있다. 그러나, 의사와 근린약국약사의 약동력학에 관한 이해가 없이는 대체조제의 확산은 기대하기가 어려우므로 앞으로 근린약국약사들을 대상으로 하여 이 분야에 대한 적극적인 continuing education이 절실히 요청된다고 하겠다.

### 결 론

라미실정과 무조날정은 임상시험을 통하여 약동력학적 파라미터를 분석한 결과, 서로 유의성 있는 차이가 발견되지 않았다. 따라서 의사는 고가의 brand name drug인 라미실정의 처방은 반드시 필요한 경우로 제한하고 가급적이면 성분명으로 처방하도록 하여야 할 것이며, 또한 약사는 brand name drug으로 처방

된 처방전이라고 하여도 특별한 사유가 없는 한 비교적 저렴한 generic drug으로 대체조제 하도록 하여 건강보험재정의 안정화에 힘써야 할 것이다.

### 감사의 말씀

본 연구는 한미약품(주)의 지원으로 영남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Leyden, J. and Nahata, M. C. : Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *J. Am. Acad. Dermatol.* **38**(5 Pt 3), S42 (1998).
- Abdel-Rahman, S. M. : Oral terbinafine-a new antifungal agent. *Ann. Pharmacother.* **31**, 445 (1997).
- Gupta, A. K. and Shear, N. H. : Terbinafine-an update. *J. Am. Acad. Dermatol.* **37**, 979 (1997).
- KIMS DrugIndex 통권 11호, 메디메디아 코리아(주), 서울 p. 187 (2004).
- 2002 건강보험통계연보 제 25호, 국민건강보험공단, 서울 p. 154 (2003).
- <http://www.nhic.or.kr/wbm/wbmb/index.html> (accessed on 2005년 3월 8일).
- Amit, G., Rosen, A., Wagshal, A. B., Bonneh, D. Y., Liss, T., Grosbard, A., Ilia, R. and Katz, A. : Efficacy of substituting innovator propafenone for its generic formulation in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* **93**, 1558 (2004).
- Reiffel, J. A. : Issues in the use of generic antiarrhythmic drugs. *Curr. Opin. Cardiol.* **16**, 23 (2001).
- Nejjam, F., Zagula, M., Cabioc, M. D., Guessous, N., Humbert, H. and Lakhdar, H. : Pilot study of terbinafine in children suffering from tinea capitis: evaluation of efficacy, safety and pharmacokinetics. *Br. J. Dermatol.* **132**, 98 (1995).
- Hosseini-Yeganeh, M. and McLachlan, A. J. : Physiologically based pharmacokinetic model for terbinafine in rats and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2219 (2002).
- Balfour, J. A. and Faulds, D. : Terbinafine-a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. *Drugs.* **43**, 259 (1992).
- Fischer, M. A. and Avorn, J. : Potential savings from increased use of generic drugs in the elderly: what the experience of Medicaid and other insurance programs means for a Medicare drug benefit. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **13**, 207 (2004).
- Poisal, J. A. : Medicaid drugs. *Health Care Financ. Rev.* **25**, 1 (2004).