

디푸루칸 캡슐 50 mg (3 캡슐, 플루코나졸 150 mg)에 대한 푸루나졸 정 150 mg의 생물학적 동등성

장희철¹ · 이민석¹ · 유정현¹ · 류승호¹ · 조상현² · 최연진² · 황애경² · 김윤아² · 박시현² · 윤지원² · 배균섭^{2†}

¹대웅제약 생명공학연구소, ²서울아산병원 임상연구센터 임상약리학과
(2009년 1월 15일 접수 · 2009년 1월 29일 수정 · 2009년 2월 20일 승인)

The Bioequivalence of Plunazol Tablet (Fluconazole 150 mg) to Three capsules of Diflucan 50 mg

Hee Chul Chang¹, Min Suk Lee¹, Chong Hyon Ryu¹, Seung Hyo Lyu¹, Sang Heon Cho², Yeon Jin Choi², Ae Kyung Hwang², Yun Ah Kim², Si Hyun Park², Ji Won Yoon² and Kyun Seop Bae^{2†}

¹Life Science Research Institute, Daewoong Pharm. Co. Ltd., 501-2, Samgye-Ri, Pogok-Eup, Cheoin-Gu, Yongin, Gyeonggi-Do 449-814, Korea

²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, ASAN Medical Center, 388-1, Pungnap-Dong, Songpa-Gu, Seoul 138-736, Korea

(Received January 15, 2009 · Revised January 29, 2009 · Accepted February 20, 2009)

ABSTRACT – Fluconazole is used as an orally administrated antifungal drug for the treatment of tinea corporis, candidiasis including skin mycotic pneumonia infections. The dosage of fluconazole varies with indication ranging from 50 mg/day to 400 mg/day. The fluconazole capsule 50 mg (3 capsules daily) is already available in Korean market. To improve the patient compliance, a fluconazole tablet 150 mg (once a day administration) was developed recently. The purpose of this study was to evaluate the bioequivalence of three doses of fluconazole capsule 50 mg (Diflucan 50 mg, Pfizer Korea Inc., as a reference drug) and a single dose of fluconazole tablet 150 mg (Plunazol 150 mg, Daewoong Pharm. Co., Korea) according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The bioequivalence for three capsules of Diflucan 50 mg and a single tablet of Plunazol 150 mg was investigated in twenty-four healthy male volunteers under a randomized 2×2 crossover trial design. The average age of twenty-four volunteers was 24.78±3.27 year-old, average height was 175.56±5.45 cm and average weight was 67.24±6.86 kg. After three capsules of Diflucan 50 mg or a single tablet of Plunazol 150 mg were orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the plasma concentrations of fluconazole in plasma were determined using LC-MS-MS. The 90% confidence intervals for the main parameters of statistical results after logarithmic transformation were AUCt 0.9272-1.0084 and Cmax 0.8423-0.9544 respectively, which are in the range of log 0.8 to log 1.25 and the statistical results of additional parameters (AUClast, t1/2 and MRT) were also in the 90% confidence interval that is in the range of log 0.8 to log 1.25. Therefore, the results of this study confirm the bioequivalence of three capsules of Diflucan 50 mg to one tablet of Plunazol 150 mg.

Key words – fluconazole, Diflucan, Plunazol, bioequivalence, LC-MS-MS

플루코나졸 (fluconazole, 2,4-difluoro- α , α 1-bis (1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) benzyl alcohol)은 합성 트리아졸 항진균제로, 곰팡이의 cytochrome P-450 sterol C-14 α -demethylation을 통해 선택적으로 곰팡이를 억제하는 효과를 가지며, 이로 인해 발생하는 곰팡이의 14 α -methyl sterol의 축적과 정상 sterol의 지속적인 손실로 플루코나졸의 정균작용을 나타낸다. 포유류의 정상세포의 P-450은 플루코나졸에 영

향을 거의 받지 않는다. 이로 인해 플루코나졸은 질칸디다증, 점막칸디다증, 칸디다혈증, 호모균 수막염 및 호모균증, 진균 감염증 예방, 조갑진균감염증 등의 치료에 사용된다.¹⁻³⁾

플루코나졸은 정맥 혹은 경구로 투여된다. 약물의 신장을 통해 배설되며 80%가 원물질로, 나머지 20%가 대사체로 배설된다.⁴⁾ 따라서 신장 결함이 있는 환자는 투여 용량을 줄여야 한다. 플루코나졸은 인체에 경구투여 시 흡수가 매우 잘 일어나는 약물로 최대 혈중농도는 투여 직후 1~2시간 내에 도달하고 경구로 복용한 양의 90%이상이 전신순환에서 발견된다. 반감기는 약 30시간으로 긴 편이며 체내 혈중농

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3010-4611, E-mail : ksbae@amc.seoul.kr

도가 정상상태에 도달하는데 약 5~10일이 소요된다. 일반적으로 하루 복용량을 2회 투약하는 경우 그 다음날이면 정상상태에 도달하기도 한다. 음식이나 pH조절제에 의해서도 크게 영향을 받지 않으며, 하루 50~400 mg의 범위 내에서 혈중농도와 혈중농도곡선하면적이 투여되는 양에 비례해 증가하는 것으로 알려져 있으며⁵⁻⁶⁾ 플루코나졸은 이미 해외에서는 50 mg이상의 고용량을 함유하는 제품이 판매되고 있다. 하루 100~400 mg의 경구 투여 시 용량 증가에 따라 부작용이나 독성의 발생 증가의 상관성이 없다는 보고와 함께 이미 약물의 용법 및 용량에 관련하여 적응증에 대한 용량이 기재되어 있기 때문에 용량증가제형이 부작용이나 독성을 증가시킬 우려는 없다.

일반적으로 플루코나졸은 진균감염과 칸디다증에 150 mg을 투여하는 용법용량이 있는데도 불구하고 국내 시판중인 제제는 원개발사인 화이자의 “디푸루칸 캡슐 50 mg”를 비롯하여 다수의 플루코나졸 제네릭 50 mg 캡슐 밖에 없어서 복용 시 50 mg 3캡슐을 한 번에 복용하게 되어 환자의 복용순응도가 좋지 못했다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험⁷⁾ 기준에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다. 고용량인 플루코나졸 150 mg을 함유하는 제형 개발을 고려했을 때 캡슐 제형은 주성분의 부피가 크고 함께 사용하는 부형제의 양으로 인해서 캡슐의 크기가 커질 수밖에 없었다. 따라서 부형제를 변경하는 경우 야기되는 용출 양상의 변경을 극복하고, 용출 양상이 기존의 캡슐 제형과 동등하고 크기가 작은 정제로 개발하게 되었다. 이 경우 함량과 제형이 모두 변경되었기 때문에, 식품의약품안전청 자문을 받아 국내최초로 원 개발사의 “디푸루칸 (Diflucan) 캡슐 50 mg” 3캡슐과 “푸루나졸 (Plunazol) 정 150 mg” 1정의 생물학적동등성시험에 준하는 임상약리시험을 통해 약동학적 특성평가, 안전성 평가를 수행함으로써 시험약과 대조약이 동등함을 입증하고자 하였다.

따라서, 본 연구에서는 대용제약에서 발매하고자 하는 플루코나졸 고용량 제제인 “푸루나졸 정 150 mg” 1정이 기존의 플루코나졸 저용량 제제인 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐과 그 생체이용률에 있어 통계적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐과 “푸루나졸 정 150 mg” 1 정에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법 (패들법)에 따라 비교용출시험을 먼저 실시한 다음, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준에 따

라 건강한 성인 남자 (만 20~30세) 24명을 대상으로 라틴방격법에 따라 생체내이용률 시험을 한 후, 얻어진 플루코나졸의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선 하 면적 (AUCt), 최대혈중농도 (Cmax)와 최대혈중농도시간 (Tmax)에 대하여 Tmax를 제외한 AUCt와 Cmax는 로그 변환한 후 통계검정과 분산분석 (ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 그리고 본 시험은 기관 임상시험 심사위원회 (서울아산병원 임상연구심의위원회 (Institutional Review Board, IRB))를 거쳐 식품의약품안전청으로부터 시험계획서 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

재료와 시약

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁸⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 대용제약의 “푸루나졸 정 150 mg” (제조번호: PLNT100B), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 화이자의 “디푸루칸 캡슐 50 mg” (제조번호: 391005201)이다. 플루코나졸 표준품은 대용제약으로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 메트로니다졸 (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA), HPLC용 메탄올과 아세트니트릴은 Fisher Scientific Co. (Springfield, NJ, USA)로부터 구입하여 사용하였으며, 기타 그 외의 시약들은 특급 및 1등급 시약들을 사용하였다.

기기 및 장치

비교용출시험용 기기로는 용출시험기 (VanKel VK7010, Varian, Palo Alto, CA, USA), UV spectrometer (Cary 1C, Varian, Palo Alto, CA, USA)를 사용하였으며, 혈중약물 농도 분석기기로는 LC-MS-MS 장치 (API 3000TM system, MDS Analytical Technologies, Concord, Ontario, Canada), C18 컬럼 (2.1 mm×50 mm, 5 μm particle size, Capcell Pak, Shiseido, Japan), 원심분리기 (MF-550, Hanil Co, Korea), 볼텍스 혼합기 (Vortex-2 Genie, Scientific Industries, New York, USA)를 이용하였다.

비교용출시험

대조약 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 각 3캡슐과 시험약 “푸루나졸 정 150 mg” 각 1정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법 (패들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 물의 용출액을 각각 900 mL씩 사용하여 용출 개시 후 30분까지 용출액을 채취

하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 후 자외선 분광광도계를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정 및 관리

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁷⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 35인의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였고 설명문을 통해 설명하였으며, 본 시험의 목적 및 위험 등을 알고 동의서를 작성한 자원자만 시험에 참여하였다. 스크리닝을 위해 서울아산병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 24명을 선정하였다. 전체 피험자의 평균 연령은 24.78±3.27 (평균±표준편차)세 이었으며, 신장은 175.56±5.45 cm, 체중은 67.24±6.86 kg 이었다. 그 중 1인이 부작용 이외의 개인적인 사유로 첫 번째 투약기 5d 0h 쯤 체혈부터 참여를 철회하는 관계로 중도탈락하여 최종 23인으로 임상시험을 완료하였다.

모든 피험자들에게 시험 전 14일간, 시험기간 중에는 음주나 일체의 약물의 복용을 금지시켰다. 시험 전 저녁부터 모두 동일하게 절식시키고, 투약 10시간 전부터는 물 이외에는 금식하였다. 또한 투약 당일 투약 후 2시간까지 물을 포함하여 일체 금식하며 투약 후 2시간부터 4시간까지는 물을 제외하고 금식하도록 하였고 투약 후 4시간까지 45° 이상의 자세로 앉아 있거나 서 있도록 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 무작위로 A, B 2군으로 나누고 제 1기 때에는 A군에는 대조약인 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐을, B군에는 시험약인 “푸루나졸 정 150mg” 1정을 투여하였고 제 2기 때에는 그 반대로 투여하였다. 투여량은 각 제제 모두 플루코나졸로서 150 mg을 복용하도록 설정하였다.

한편, 플루코나졸의 건강한 성인을 대상으로 한 최종상의 반감기는 약 30~37시간으로 보고되어 있어 생물학적동등성 시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 2주일의 휴약기간을 두었다.

투약 직전에 채혈을 위해 상박 주전부에 100 IU/mL 헤파린 용액으로 채워진 정맥 카테터를 거치하였다. 대조약 3캡슐씩 그리고 시험약 1정씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 최고혈장농도 도달 이전에 2회 이상 채혈하고, 도달 후 반감기의 4배 정도 시간까지 채혈하기 위해, 채혈시점을 0 (투약 전), 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96,

168시간의 총 14회로 설정하였다. Heparin이 포함된 채혈용기 (BD Vacutainer tube, USA)에 전혈을 약 6 mL 채취한 후 취하여 Vacutainer (Boin medica, Korea)로 옮기고, 1800 rpm에서 8분간 원심분리한 후 혈장을 취해 eppendorf tube에 옮겨 담고 -70°C로 옮겨 농도 측정 시까지 보관하였다.

혈장 중 플루코나졸의 정량

혈장 중 플루코나졸의 농도를 측정하기 위하여 이미 보고된 분석법⁹⁻¹⁰⁾을 참조하여 생체시료의 검체처리 및 분석을 실시하였다.

LC-MS-MS의 조건 분석용 컬럼은 Capcell Pak C18 column (2.1 mm×50 mm, 5 μm particle size)을 사용하였으며 이동상으로는 acetonitril과 10 mM formic acid의 혼합액 (90:10, v/v)을, 유속은 230 μL/min, 주입량은 5 μL로 LC-MS-MS에 주입하였다. 플루코나졸의 검출은 API 3000 (MDS Analytical Technologies)을 이용하여 검출하고 fluconazole m/z (307.2/238.1), metronidazole m/z (103.1/85.0) 를 모니터링 하였다.

플루코나졸에 대한 검량선은 다음과 같이 작성하였다. 플루코나졸 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1000 ng/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 메탄올로 희석하여 검량선 농도의 10배의 농도인 5, 10, 50, 100, 200, 500, 1000 (ng/mL) 농도가 되도록 표준용액시료를 만들었다. 이 표준용액 20 L을 각각 공혈액 180 L에 가하여 최종농도가 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 (ng/mL)인 표준혈장시료를 조제하였다. 각각의 표준혈장시료 0.2 mL에 내부표준물질인 metronidazole (메탄올에 용해시켜 5 μg/mL) 50 μL을 가한 후 diethylether와 methylene chloride (7:3, v/v)의 혼합액 4 mL를 가하여 60분간 추출한 후 원심분리하여 상부 유기층을 test tube에 옮겼다. 유기용매층을 37°C 질소기류 하에서 증발건조 시킨 후 잔사에 이동상 200 μL로 reconstitution시키고 30초간 vortexing한 다음, 이 최종시료용액 중 20 μL를 취하여 LC-MS-MS에 주입하였다. 얻은 fluconazole와 내부표준물질의 피크 면적을 이용해 검량선을 작성하였다. 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구했다.

한편, 혈장시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채혈하여 70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 30 초간 진탕한 다음 이 혈장 200 μL를 취하여 시험관에 옮기고 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리 한 후 LC-MS-MS에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 플루코나졸의 피크면적비를

구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈장 중의 플루코나졸의 농도를 산출하였다.

약물속도특적 약동학 파라미터의 분석

대조약으로 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐과 시험약으로 “푸루나졸 정 150 mg” 1정을 24명의 지원자에게 라틴방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물 속도론적 약동학 파라미터인 약물농도-시간 곡선하면적 (AUCt), 최고혈중농도 (Cmax) 및 최고혈중농도 도달시간 (Tmax)과 그 외 혈중반감기 (t1/2), 평균체류시간 (mean residence time, MRT)을 WinNonlin (Pharsight, USA) 소프트웨어를 사용하여 구하였다. 최고혈중농도 (Cmax)와 최고혈중농도 도달시간 (Tmax)은 내삽법 (interpolation)을 사용하지 않고 관측된 값을 사용하였다. AUCt를 구하는 데는 사다리꼴 공식을 사용하였다. 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 Tmax를 제외한 AUCt와 Cmax의 로그 변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과 (sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰구간을 구함으로써 대조약인 “디푸루칸 캡슐

50 mg” 3캡슐과 시험약인 “푸루나졸 정 150 mg” 1정의 생물학적동등성 여부를 판정하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

“푸루나졸 정 150 mg”은 이미 안전성이 확인된 대용제약의 “푸루나졸 캡슐 50 mg”의 주성분과 동일한 약물을 사용하고 결합제로서 젤라틴을, 붕해제로 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 추가한 것 이외에 현재 제조 판매에 사용하고 있는 것과 동일한 부형제를 사용하고 있으며 사용하는 모든 부형제는 공정서에 수재되어 있어 안전성이 확보되어 있는 제제이다. 약효측면에서 약물 방출속도의 동등성 확인을 위해 대한약전에 수재된 패들법에 따라 비교용출시험을 수행한 결과, “푸루나졸 정 150 mg”은 대조약인 “디푸루칸 캡슐 50 mg”과 의약품 기준 및 시험방법의 용출조건에서 동등하였고 해당 비교용출시험의 모든 용출액 조건에서 모두 동등한 결과를 나타내었다 (Figure 1).

이러한 실험결과와 50~400 mg까지 혈중농도와 혈중농도 곡선하면적 (AUCt)이 약물 복용량에 비례한다는 근거논문들^{3,6,11)}을 참고할 때 생체 내에서도 “푸루나졸 정 150 mg”

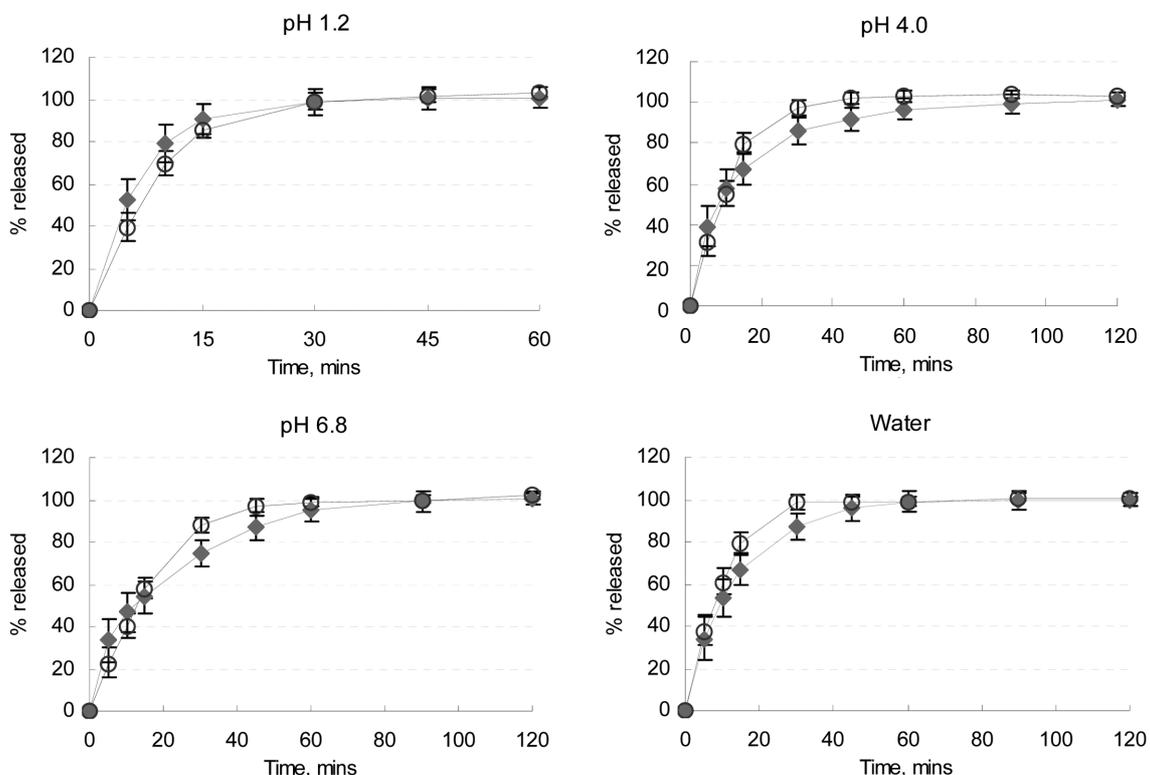


Figure 1—Dissolution profiles of fluconazole from Diflucan capsule 50 mg (●) and Plunazol tablet (○) in each dissolution medium (n=12, mean±S.D.).

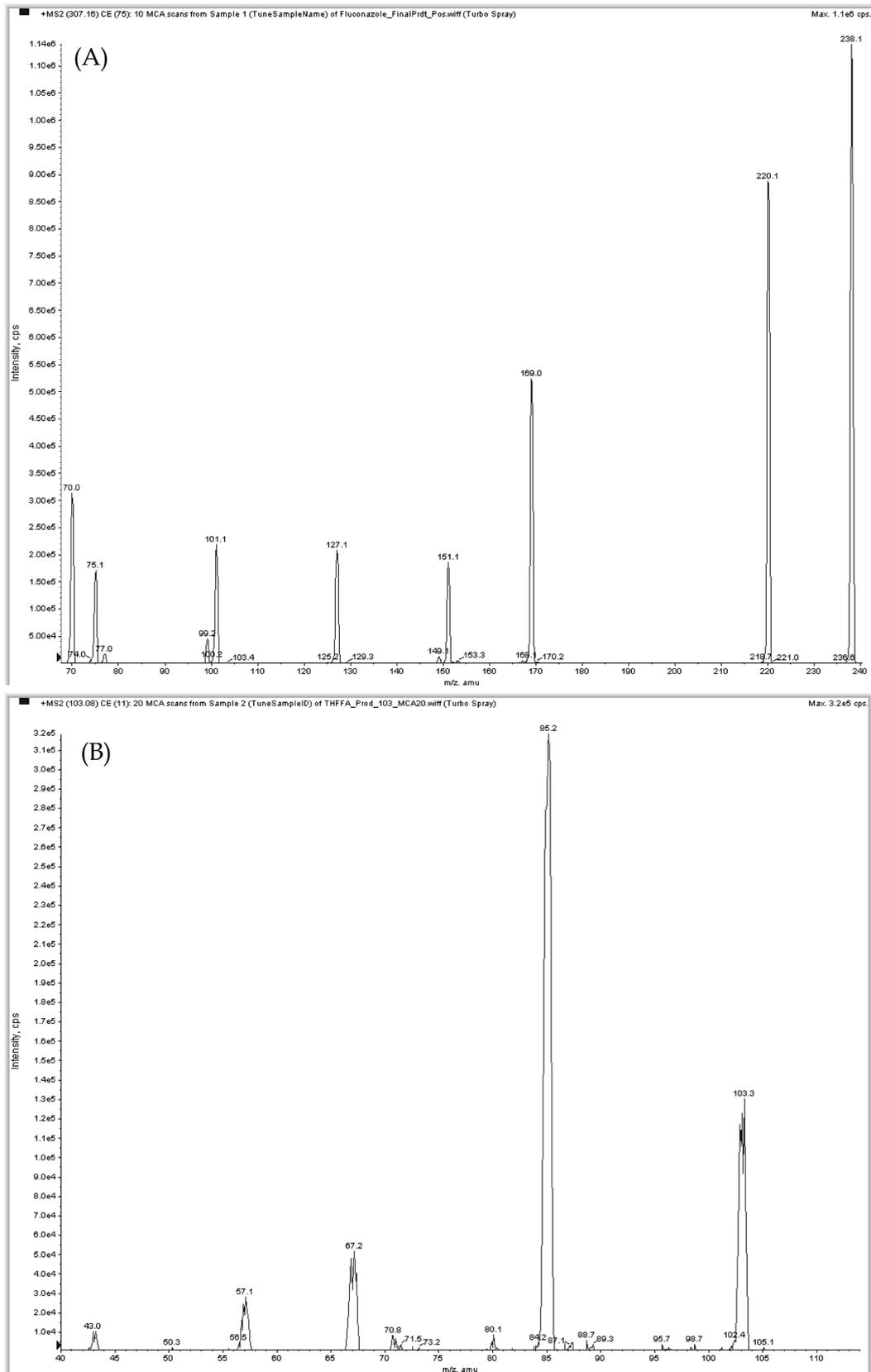


Figure 2—Product ion scan spectra for (A) fluconazole and (B) metronidazole (I.S.).

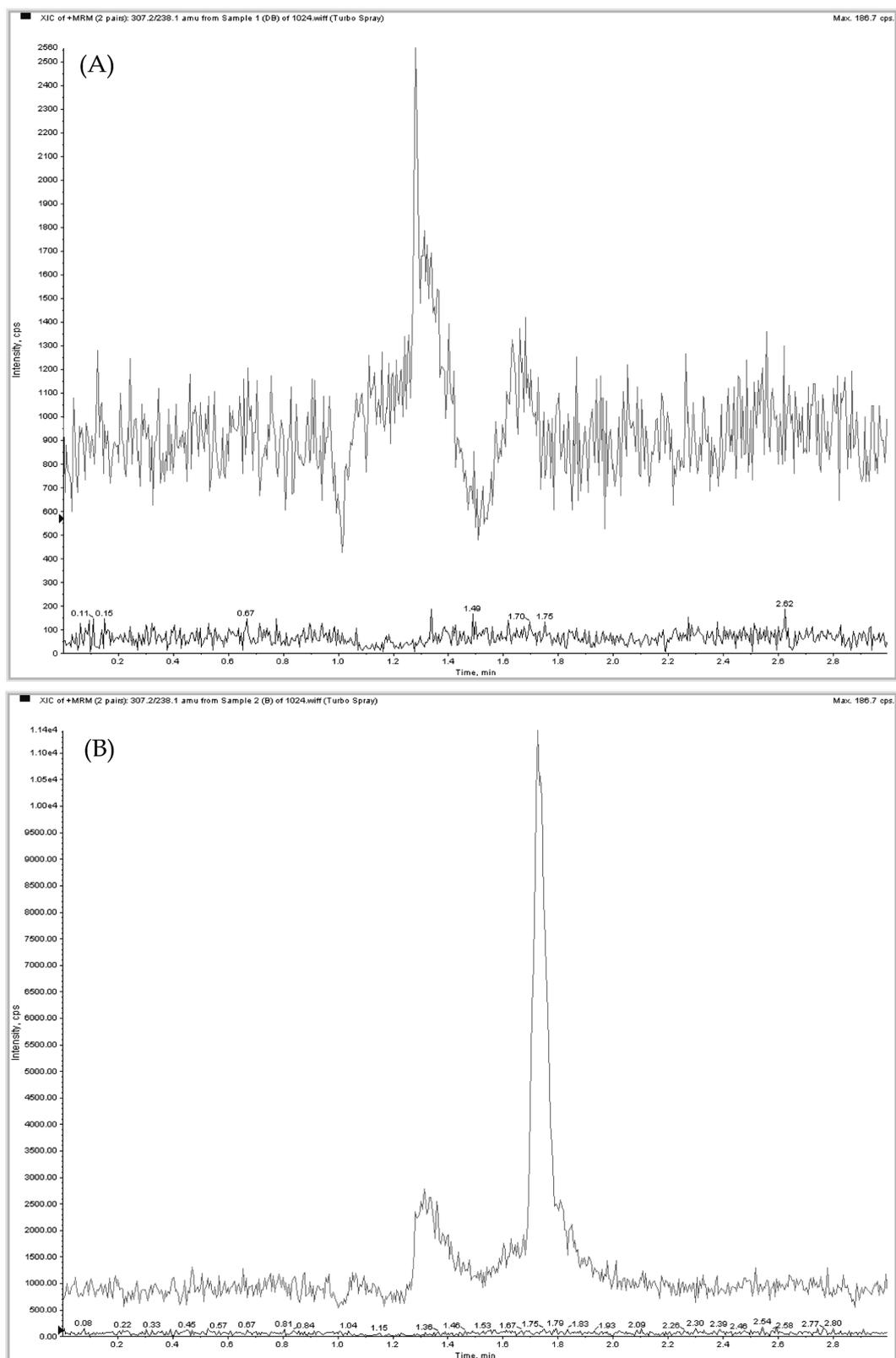


Figure 3—Multiple reaction monitoring chromatograms of (A) blank human plasma sample, (B) plasma sample of metronidazole (I.S.), (C) LLOQ(20 ng/mL) sample of fluconazole and metronidazole (I.S.) and (D) plasma sample of fluconazole and metronidazole (I.S.) at which C_{max} occurs.

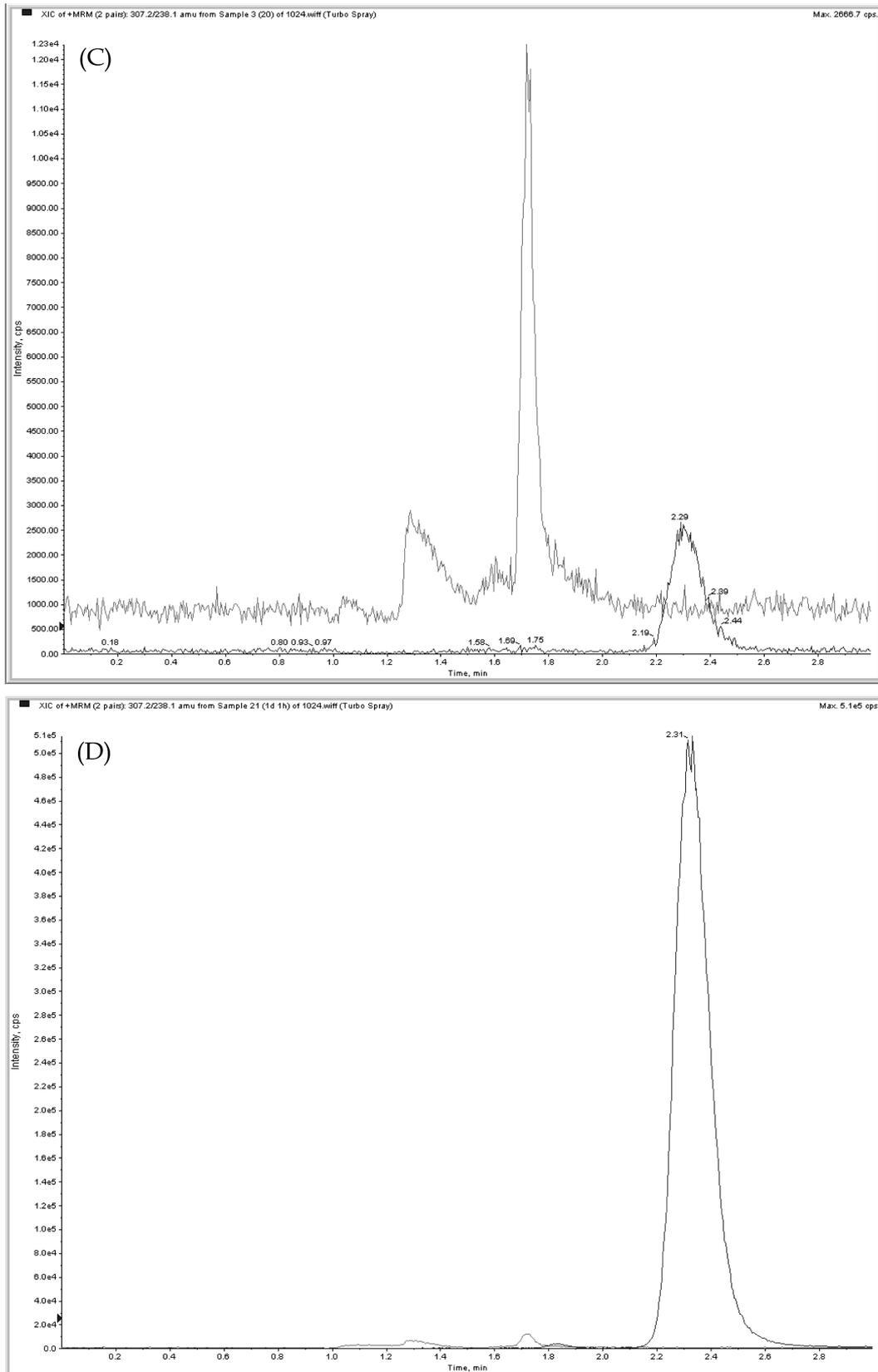


Figure 3-Continued.

1정과 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐이 동등한 약동력학적 특성 및 효과를 나타낼 것으로 기대되었다.

혈장 중 플루코나졸의 정량

LC-MS-MS를 사용하여 plasma에서의 플루코나졸의 농도를 측정하기 위하여 sample volume 0.2 mL에 메탄올을 가하여 혼합한 후 상층액을 취하여 LC-MS-MS로 분석하였다. (Figure 2, 3) Calibration standard 및 quality control sample (QC sample)에서 플루코나졸의 농도는 낮은 농도에서의 accuracy를 향상시키기 위하여 weight를 준 linear regression을 이용하여 구하였다.

일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 플루코나졸의 최저정량한계 (LLOQ, lower limit of quantitation)는 20 ng/mL이었다. 혈장시료로부터 구한 플루코나졸의 검량선의 계산식은 $y=0.99728x-0.03333$ ($r^2=0.9973$) [y =플루코나졸내부표준물질 피크면적의 비율, x =플루코나졸의 농도 ($\mu\text{g/mL}$)] 이었으며, 20~6000 ng/mL의 범위에서 양호한 선형성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에서 플루코나졸의 일내 및 일간 변동계수 (C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 40, 400 및 4000 ng/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 농도의 범위는 80~120% 이내였고 표준편차 (% deviation)도 모두 15% 아래로 나타났다. (Table 1) 이로부터 혈장 중 플루코나졸에 대한 상기 분석방법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 플루코나졸의 농도추이

대조약 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐과 시험약 “푸루나졸 정 150 mg” 1정을 각각 피험자 23명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 혈장 중 플루코나졸 평균 농도를 Figure 4에 나타내었으며, 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물 속도론적 파라미터 (AUCt, Cmax)를 Table 2에 나타내었다. 24명의 피험자 중 1명이 개인적인 사정으로 인해 중도 탈락하여 총 23명에 대하여 나타내었다.

대조약인 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐 복용 시 평균 AUCt ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)는 159.59 ± 38.36 , 시험약인 “푸루나졸 정 150 mg” 1정 복용 시 153.64 ± 33.78 로 대조약에 대한 평균치 차가 -3.72%이었고, Cmax ($\mu\text{g/mL}$)는 3.84 ± 0.75 과 3.44 ± 0.71 로 -10.4%의 차이를 보였으며 Tmax (hr)는 1.22 ± 1.08 과 1.59 ± 1.28 로 30.2%의 차이를 나타내, 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다. 주 평가

Table 1—Precision and Accuracy for the Determination of Fluconazole in Human Plasma (n=5)

Concentrations (ng/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (%)	
	Intra-day (n=5)	Intra-day (n=5)	Intra-day (n=5)	Intra-day (n=5)
40	7.68	4.19	103.5	100.95
400	3.90	2.30	101.8	100.01
4000	4.23	2.39	99.85	98.09

*C.V. (Coefficient of variation)= $100 \times \text{S.D.}/\text{mean}$

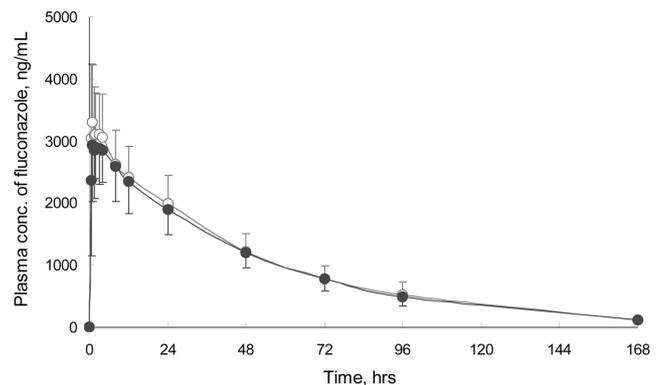


Figure 4—Mean plasma concentration-time curves of fluconazole following oral administration of Diflucan capsule 50 mg (○) and Plunazol tablet (●) at the dose of fluconazole 150 mg (\pm S.D., n=23).

변수인 AUCt와 Cmax가 일반적으로 캡슐 내에 충전되는 내용물 양의 편차가 타정제의 중량편차에 비해 크기 때문에 있을 수 있는 제형의 차이로 인해 캡슐인 대조약에 비해 정제인 시험약의 편차가 더 작은 것으로 보이나 유의적인 수준은 아니었다. 한편, Tmax는 비교용출이 동등하더라도 캡슐 피막의 용해시간에 비해 정제의 분해시간이 늦어 약간 늦춰진 것으로 판단된다. 플루코나졸이 응급이나 신속한 효과를 얻기 위해 투약하는 제제가 아니기 때문에 참고값인 Tmax는 생물학적동등성시험 검증 시 단지 참고값으로만 사용하였다.

그 외 약물 속도론적 파라미터들을 살펴보면 혈중반감기 ($t_{1/2}$, hr)는 각각 33.72 ± 5.88 과 34.26 ± 6.65 로 평균 1.60%의 차이를 보였고 평균체류시간 (mean residence time, MRT)은 43.39 ± 3.97 과 43.86 ± 3.48 로 평균 1.08%의 차이로 매우 유사한 것을 확인하여 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUCt, Cmax값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다.

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Fluconazole after Oral Administration of Diflucan Capsule 50 mg and Plunazol Tablet 150 mg at the Fluconazole Dose of 150 mg

SubjectID	Diflucan capsule 50 mg (×3)			Plunazol Tablet 150 mg (×1)		
	AUCt (hr · ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUCt (hr · ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
A1	128031.67	3810.00	1.03	121660.23	3880.00	1.03
A2	161545.20	4280.00	0.50	141799.30	3340.00	1.00
A3	150323.69	4840.00	1.02	135428.14	3170.00	1.02
A4	171354.77	3970.00	0.50	167460.14	3530.00	0.50
A5	187229.90	3870.00	0.50	181957.73	4270.00	1.00
A6	194672.82	4860.00	0.50	187432.17	4250.00	1.00
A7	185968.34	3740.00	1.00	202856.16	3640.00	3.00
A8	143612.69	3300.00	0.50	143849.13	2660.00	1.00
A9	135416.31	3260.00	2.00	132023.93	2380.00	2.00
A10	134398.94	3670.00	0.50	118270.65	2380.00	2.00
A11	232894.36	5120.00	0.50	180374.30	4540.00	1.50
A12	194984.78	4550.00	1.50	199073.75	4940.00	1.00
B1	164416.40	3800.00	0.48	151676.73	3720.00	0.50
B2	136043.04	3770.00	0.02	132034.12	3910.00	0.50
B3	207364.56	3560.00	2.00	157614.90	2820.00	4.00
B4	125558.43	3700.00	0.50	136335.65	3120.00	0.50
B5	132988.97	3770.00	0.55	138288.00	3680.00	0.50
B6	84418.34	2100.00	3.95	82230.91	2130.00	4.00
B7	115822.98	2200.00	3.95	100772.84	3080.00	0.50
B8	118753.35	3300.00	0.50	143224.73	2780.00	4.00
B9	154676.49	3770.00	0.50	190670.03	3510.00	1.50
B10	171627.02	4270.00	3.00	175122.38	3660.00	4.00
B11	238490.44	4800.00	1.50	213664.95	3700.00	0.50
Mean	159587.06	3839.57	1.22	153644.39	3438.70	1.59
SD	38357.77	747.47	1.08	33780.47	714.49	1.28

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation for Logarithmic-Transformed AUCt and Cmax

	Parameters	
	AUCt	Cmax
Difference	7.425	11.252
F _G ^{a)}	1.433	2.157
Test/Reference point estimate	0.966	0.896
Confidence interval(δ) ^{b)}	0.9272≤δ≤1.0084	0.8423≤δ≤0.9544

The AUCt and Cmax values were calculated on the basis of in-transformed data.

^{a)}α=0.05, F_{0.05}(1,21)=4.32, ^{b)}α=0.05

AUCt, Cmax에 대한 결과를 보면 유의수준 (α)=0.05일 때, 군간 순서 효과 검정에 대한 F비 (F_G)가 F분석표의 한

계 값인 F_{0.05}(1,21)=4.32보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었으며, 개체 내 변동에서 기간별 (period effect) 변동 및 제제별 (formulation effect) 변동 모두 유의적인 차이를 보이지 않았다.

주 평가변수인 AUCt, Cmax를 로그변환 하여 통계처리 하였을 때 두 항목의 90% 신뢰구간은 각각 0.9272~1.0084 와 0.8423~0.9544로 모두 log 0.8 에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 충족시켰다. 또한, 참고평가변수인 AUClast, t1/2, MRT를 통계처리 하였을 때의 90% 신뢰구간 역시 모두 log 0.8 에서 log 1.25 이내임을 확인할 수 있었다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “푸루나졸 정 150 mg” 1정은 대조약인 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐에

대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 AUC와 Cmax가 모두 동등조건을 만족함으로써 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

결 론

기존에 시판중인 플루코나졸 제제인 화이자의 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐을 한 번에 복용하는 것과 환자의 복용 편의성을 증대시키기 위해 새롭게 개발된 대응제약의 “푸루나졸 정 150 mg” 1정을 복용하는 것의 그 생체이용률에 있어 생물학적으로 동등함을 평가하기 위해 건강한 성인 남자 24명을 대상으로 2×2 라틴방격법에 따라 플루코나졸로서 150 mg을 경구 투여한 후, 168시간에 걸쳐 총 14시점에서 채혈하고 LC-MS-MS를 이용하여 혈장 중 약물의 농도를 측정하여 얻은 결론은 다음과 같다.

1. LC-MS-MS를 이용하여 혈장 중 플루코나졸의 농도를 빠른 시간 내에 정량한계농도 (20 ng/mL)까지 측정함으로써 생체이용률의 시험에 이용할 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성 및 정밀성을 갖는 분석조건을 확립할 수 있었다.
2. 두 제제의 분산분석 결과 로그 변환한 AUCt, Cmax에 대한 결과를 보면 유의수준 (α)=0.05에서 군간 순서 효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계가 모두 log 0.8~log 1.25이어야 하는 생물학적동등성 시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “푸루나졸 정 150 mg” 1정을 복용하는 것은 대조약인 “디푸루칸 캡슐 50 mg” 3캡슐을 한 번에 복용하는 것과 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 대응제약의 지원을 받아 서울아산병원 임상약리학교실에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Diflucan drug information. Pfizer. Available at: www.pfizer.com.
- 2) S.M. Grant and S.P. Clissold, Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses, *Drugs*, **39** (6), 877-916 (1990).
- 3) S. Jevons, L. Lees and M.H. Tarbit, Early clinical experience with UK-49,858 in human volunteers and patients. (abstract #S-64-3) *14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto*, 23-28, June (1985).
- 4) H. Washton, Review of fluconazole: a new triazole antifungal agent, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **12** (4 Suppl.), 229-233 (1989).
- 5) M. Nakashima, The clinical study of fluconazole against pulmonary mycosis. Effects of fluconazole on pulmonary cryptococcosis and aspergillosis, and its pharmacokinetics in patients, *Jpn. J. Antibiot.* **42** (1), 127-137 (1989).
- 6) K. Shiba, A. Saito and T. Miyahara, Pharmacokinetic evaluation of fluconazole in healthy volunteers, *Jpn. J. Antibiot.*, **42** (1), 17-30 Jan (1989).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적동등성시험기준 (2005.6.7).
- 8) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000.1.4).
- 9) R. Peireira, S. Fidelis, M.L. Vanunci, C.H. Oliveira, G.D. Mendes, E. Abib and R.A. Moreno, Bioequivalence study of two Fluconazole capsule formulations in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. & Ther.*, **42** (1), 39-42 (2004).
- 10) L.A. Moraes, F.E. Lerner, M.E. Moraes, M.O. Moraes, G. Corso and G. De Nucci, Fluconazole Bioequivalence Study: Quantification by Tandem Mass Spectroscopy. *Ther Drug Monit.*, **21**, 200-207 (1999).
- 11) M.G. Rinaldi, P.A. Robinson, J.R. Graybill, J.J. Stern and A.M. Sugar, Fluconazole concentrations in patients undergoing antifungal therapy. *28th ICAAC, Los Angeles*, abstract no.66, pp. 23-26, Oct. (1988).