

## 하이트린 정(테라조신 2 mg)에 대한 테라신 정의 생물학적 동등성

김수진 · 임동구 · 오인준 · 신상철 · 박형순 · 문재동\* · 이용복<sup>†</sup>

전남대학교 약학대학/약품개발연구소, \*전남대학교 의과대학  
(1999년 2월 12일 접수)

## Bioequivalence of Terasin Tablet to Hytrine Tablet (Terazosin 2 mg)

Soo-Jin Kim, Dong-Koo Lim, Injoon Oh, Sang-Chul Shin, Haeng-Soon Park,  
Jai-Dong Moon\* and Yong-Bok Lee<sup>†</sup>

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea  
\*Department of Occupational & Environmental Medicine,  
Chonnam University Hospital, Kwangju 501-757, Korea  
(Received February 12, 1999)

**ABSTRACT**—Bioequivalence of two terazosin tablets, the Hytrine<sup>TM</sup> (Il-Yang Pharmaceutical Co., Ltd.) and the Terasin<sup>TM</sup> (Daewon Pharmaceutical Co., Ltd.), was evaluated according to the guideline of KFDA. Sixteen normal male volunteers (21~30 years old) were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 2 mg of terazosin was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of terazosin in serum was determined with a HPLC method using spectrofluorometric detector. The pharmacokinetic parameters (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>) were calculated and ANOVA was utilized for the statistical analysis of the parameters. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two tablets were 6.02%, 3.44% and -3.67%, respectively. The powers (1-β) for AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were 98.05%, 98.34% and 29.81%, respectively. Detectable differences (Δ) and confidence intervals were all less than ±20% except T<sub>max</sub>. AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Terasin<sup>TM</sup> tablet is bioequivalent to Hytrine<sup>TM</sup> tablet.

**Keywords**—Terazosin, Hytrine<sup>TM</sup>, Terasin<sup>TM</sup>, Bioequivalence, HPLC

[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-tetrahydrofuroyl)piperazine hydrochloride]인 테라조신(terazosin)은 영국의 에보트사에서 새롭게 합성, 개발한 약물로 선택적으로 α<sub>1</sub>-아드레날린 수용체를 차단함으로써 말초혈관저항성을 감소시켜 혈압을 효과적으로 조절하고 또한 전립선 평활근에 작용하여 긴장을 완화시켜 전립선 요도의 폐쇄압을 감소시킴으로서 고혈압과 전립선비대에 의한 배뇨장애에 널리 사용되고 있다.<sup>1,6)</sup> 그리고, 테라조신을 경구 투여하였을 때 최고 혈청 중 농도에 도달하는 시간은 약 1내지 2시간이며 반감기는 약 12시간으로 보고되어 있다.<sup>2,4)</sup>

한편, 국내에서는 일약약품에서 “하이트린 정”이라는 상품명으로 테라조신 정제(테라조신 1 및 2 mg)를 국내 최초로 발매하였다. 그런데, 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>7)</sup>에 따라 생체내

시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

따라서, 본 연구에서는 대원제약 주식회사가 발매하고자 한 테라조신 제제인 “테라신 정”이 기존의 테라조신 제제인 “하이트린 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>7)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(21~30세) 16명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 테라조신의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받은 후 이루어졌다.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@orion.chonnam.ac.kr

## 실험방법

### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 대원제약 주식회사에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 테라진정(제조번호: QE001, 제조일자: 1999. 1. 11)이고 대조약은 일양약품 주식회사에서 기존에 시판하고 있는 하이트린 정(제조번호: S003, 사용기한: 2000. 1. 23)으로서 테라진을 2 mg 함유하는 정제이었다.

테라진 및 프라진은 대원제약 주식회사로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 HPLC용 메탄올(J. T. Baker Co., U.S.A.), 생리식염수, 헤파린(중외제약, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., U.S.A.)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 암모니움 퍼클로레이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Japan), Spherisorb S5W silica 컬럼(250×4.6 mm, particle size 5  $\mu$ m, Waters, U.S.A.), Spectrofluorometric 검출기(RF-551, Shimadzu, Japan), 주입기(Model 7725, Rheodyne, U.S.A.), 적분계(Model Class LC-10 system, Shimadzu, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Japan), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Japan) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., U.S.A.)를 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>7)</sup>에 근거하여 전남대학교 약학대학에 재학중인 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 20명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 최종 피험자로 선정된 사람의 평균체중은 61.56 kg인 21~30살(평균 23.4살)의 건강한 남성 지원자 16인이었으며 모두 시험 참여 동의서를 받은 후 임상시험을 실시하였다.

모든 피험자에게는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 6시부터 실험 당일 9시에 투약한 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인

“하이트린 정”을, B군에는 시험약인 “테라진 정”을 투약하였고 제 II 기에서는 그 반대로 투약하였으며 투여량은 1정(테라진 2 mg)으로 하였다. 한편, 테라진을 경구 투여하였을 때 최고 혈청농도에 도달하는 시간이 약 1내지 2시간이며 반감기는 약 12시간으로 보고되어 있어서<sup>24)</sup> 휴약기간은 생물학적 동등성 시험 기준[식품의약품안전청 고시 98-86호<sup>7)</sup>(1998. 8. 26) 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준: 반감기의 최소 3배 이상의 기간에 의하여 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(100 unit/ml) Angiocatheter(JELCOTM, 22G, CRMKON)를 팔의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 물 150 ml와 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24 및 36시간째(총 10회)에 약 3 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심분리하였다. 그 후 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 -70°C에서 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 아목시실린 250 mg 캡슐을 투여하였다. 채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일정은 전남대학교 의과대학 산업의학과 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈청중 테라진의 정량

혈청중 테라진 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 테라진의 HPLC 분석법<sup>26)</sup>을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 10 mM 암모니움 퍼클로레이트 메탄올 용액에 1 ml/l methanolic sodium hydroxide(0.1 M)를 가하여 pH 6.7의 조건으로 사용하였고 유속 1.2 ml/min, 주입량 50  $\mu$ l 및 형광검출기(excitation: 309 nm, emission: 381 nm)를 이용하여 정량하였으며 아래와 같이 검량선을 작성하였다.

염산테라진을 염기로서 100 mg을 취하여 탈이온수 100 ml에 녹이고 탈이온수로 희석하여 최종농도가 2, 5, 10, 20, 40, 60 및 100 ng/ml가 되게 조제하여 냉장고에 차광보관하였다. 각 표준용액 50  $\mu$ l를 취하여 원심분리관에 넣고 원심분리형 농축기를 이용하여 증발시켰다. 여기에 냉동보관하였던 대조 혈청 50  $\mu$ l를 가하여 혈청중 최종약물농도가 각각 2, 5, 10, 20, 40, 60 및 100 ng/ml이 되도록 한 후 포화 염화나트륨 탈이온수 용액 100  $\mu$ l와 내부표준물질로 염산프라진 탈이온수 용액(50 ng/ml) 50  $\mu$ l 및 4 M NaOH 탈이온수 용액 50  $\mu$ l를 가한 후 10초간 진탕하였다. 다음에 methyl tert-butyl ether 200  $\mu$ l를 넣고 30초간 진탕하여 추

출한 후 10,000 g에서 2분간 원심분리시킨후 상등액 50  $\mu$ l 를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고, 테라조신과 내부표준물질의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 50  $\mu$ l를 취하여 시험관에 옮기고 상기 검량선 작성을 위한 추출법과 동일한 방법으로 혈청중 테라조신을 추출하여 HPLC로 분석하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 염산테라조신의 피이크 면적비를 구하였으며 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 테라조신 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

하이트린 및 테라진 정을 각각 1정씩 16명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)을 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest<sup>®</sup>를 이용하여 분산분석(ANOVA)하였다. 이때, C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의

값을 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

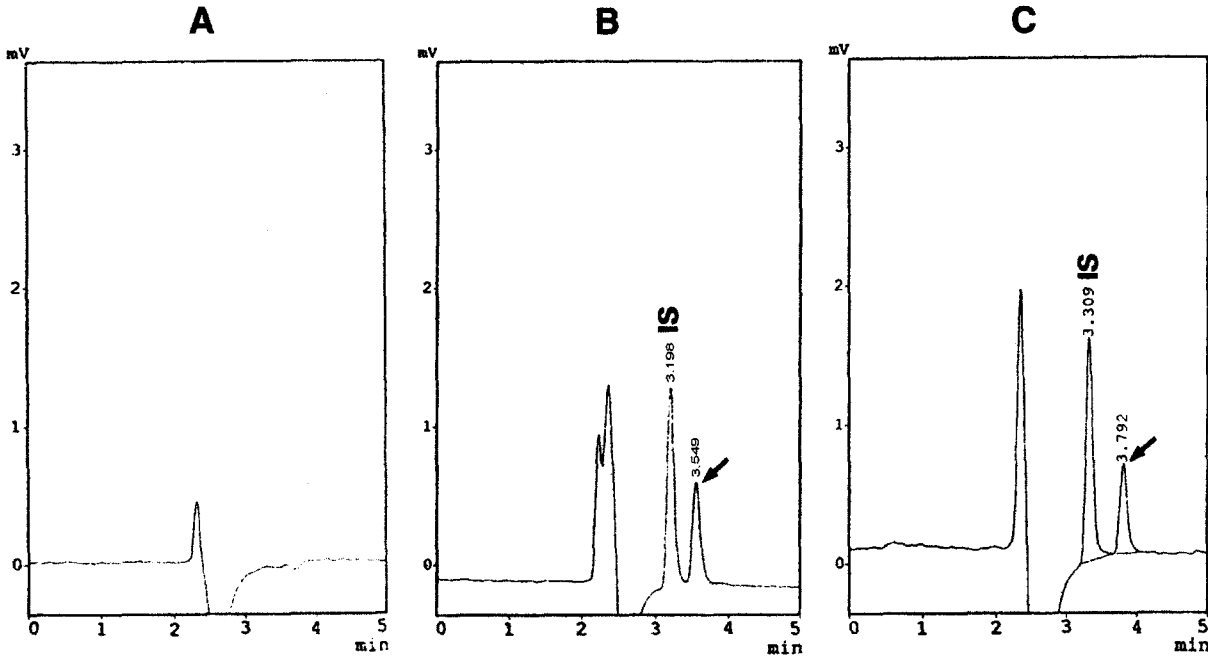
**생물학적 동등성 평가**

식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>7)</sup>에 의하면 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목으로는 원칙적으로 생체이용률 시험에 의해 산출한 AUC와 C<sub>max</sub>로 하며 T<sub>max</sub>와 용출시험 자료는 참고 파라미터로 하되 응급시 투여하는 약물 또는 단회 투여하여 신속한 효과를 필요로 하는 약물 등에 대해서는 T<sub>max</sub>를 비교 평가항목으로 반영하도록 규정하고 있다. 그런데 테라조신은 장기복용으로 그 약효를 나타내는 약물일 뿐만 아니라 응급치료를 요하는 질환에 사용하는 약물이 아니므로 T<sub>max</sub>는 생물학적 동등성을 판정함에 있어서 참고값으로만 사용하고 AUC와 C<sub>max</sub>를 비교 평가항목으로 반영하여 생물학적 동등성을 판정하였다.

**결과 및 고찰**

**혈청중 테라조신 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 프라조신과 테라조신을 함께 가한 것 및 테라조신 정제 투여 후 2시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 테라조신 피이크의 출현시간은 약 3.7분, 프라조신 피이크의 출현시간은 약



**Figure 1**— Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with terazosin (40 ng/ml) and internal standard (IS, prazosin 50 ng/ml) and (C) 2 hr serum sample after oral administration of terazosin tablet.  $\surd$  =terazosin peak.

3.2분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 1 ng/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 피이크 높이에 대한 추출시료중 약물의 피이크 높이 비로부터 구한 평균추출회수율(%)은  $83.16 \pm 7.33$ 이었다. 혈청시료로부터 구한 테라조신의 검량선은 피이크 면적비 =  $0.0122 \times \text{테라조신 농도}(\text{ng/ml}) + 0.0322$  ( $\gamma = 0.9993, p < 0.01$ )로 2~100 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에서 테라조신의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났다. 이로부터 혈청중 테라조신에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈청중 테라조신 농도 추이**

시험약과 대조약으로 테라신 정과 하이트린 정 각각 1정씩을 지원자 16명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>)를 Table I에 나타내었다. 대조약인 하이트린 정 의 평균 AUC(ng · hr/ml)는  $578.85 \pm 82.69$ , 시험약인 테라신 정은  $613.70 \pm 77.85$ 으로 대조약에 대한 평균치 차가 6.02%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 각

각  $44.35 \pm 9.39$  및  $45.87 \pm 8.79$ 로 3.44%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 각각  $0.84 \pm 0.35$  및  $0.81 \pm 0.36$ 로 -3.67%의 차이를

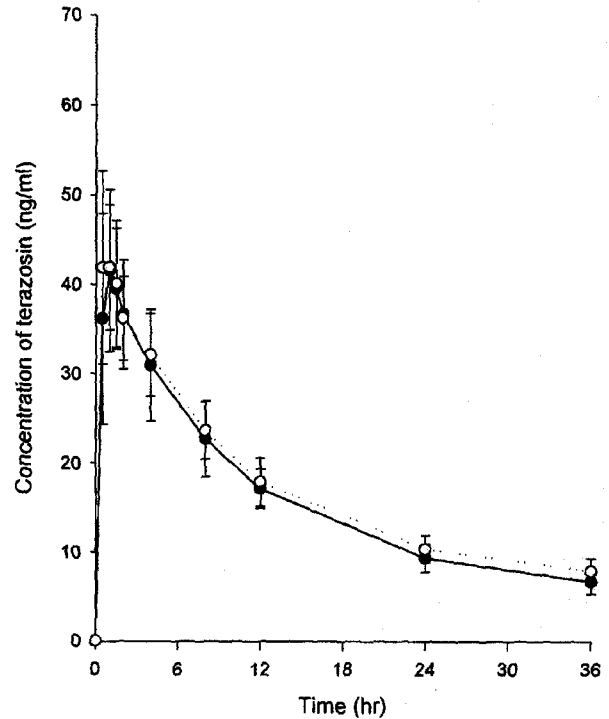


Figure 2—Serum concentration-time curves of terazosin following oral administration of Hytrine (●) and Terasin (○) tablet at the terazosin dose of 2 mg. Data are expressed as mean ± S.D. (n=16).

Table I—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Hytrine and Terasin Tablets at the Terazosin Dose of 2 mg

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Hytrine tablet			Terasin tablet		
			AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng · hr/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)
A-1	25	78.7	589.90	37.36	0.5	778.76	53.75	1.5
A-2	30	57.3	586.14	44.74	0.5	727.97	65.72	0.5
A-3	23	63.2	523.04	29.00	1.0	623.81	44.16	0.5
A-4	25	62.8	635.17	46.38	1.0	548.26	39.41	1.0
A-5	22	61.8	542.70	50.31	0.5	566.36	34.66	1.0
A-6	21	64.7	494.31	41.13	0.5	584.10	44.82	0.5
A-7	22	63.0	528.17	36.21	1.5	575.09	43.92	1.0
A-8	21	61.0	576.57	38.26	0.5	696.60	47.44	1.0
B-1	24	47.7	634.75	46.13	1.0	560.85	33.10	0.5
B-2	26	61.4	774.51	69.00	0.5	572.79	43.92	1.0
B-3	22	64.8	550.26	41.38	1.0	547.77	45.80	0.5
B-4	25	53.8	661.77	49.66	1.0	599.40	50.39	0.5
B-5	22	65.8	444.24	32.20	0.5	704.82	44.82	1.0
B-6	24	60.6	568.90	46.05	1.5	667.68	61.62	0.5
B-7	21	54.5	669.95	51.87	1.0	506.93	36.70	1.5
B-8	22	63.8	481.61	49.90	1.0	557.95	43.75	0.5
Mean	23.44	63.36	578.85	44.35	0.84	613.70	45.87	0.81
(S.D.)	(2.39)	(2.44)	(82.69)	(9.39)	(0.35)	(77.85)	(8.79)	(0.36)

**Table II**—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Terazosin Tablets

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	6.02%	3.44%	-3.67%
F value <sup>a</sup>	2.053	1.443	1.224
Noncentrality(λ) <sup>b</sup>	4.45	4.50	1.53
Power(1-β) <sup>c</sup>	98.05%	98.34%	29.81%
Detectable difference(Δ) <sup>d</sup>	13.55%	13.38%	39.32%
Confidence interval(δ, %) <sup>e</sup>	-1.90 ≤ δ ≤ 13.94	-4.38 ≤ δ ≤ 11.26	-26.69 ≤ δ ≤ 19.28

<sup>a</sup>α=0.05, F(1,14)=4.600, <sup>b</sup>α=0.05, v=14, δ=Mean × 0.2, <sup>c</sup>α=0.05, <sup>d</sup>α=0.05, 1-β=0.8, <sup>e</sup>α=0.05.

나타내었다. 이는 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이가 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족시키는 값이므로 이하 분산분석을 행하였다.

## 결론

대원제약 주식회사가 발매하고자 한 테라조신 제제인 “테라신 정”이 기존의 테라조신 제제인 “하이트린 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>7)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(21~30세) 16명을 대상으로 2기제 라틴 방격법에 따라 시험하여 혈청중 테라조신의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈중농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈중농도 도달시간 값을 얻었으며, 분산분석을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

### 평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table II에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F<sub>g</sub>)가 F분석표의 한계 값인 F(1,14)=4.600보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대하여 유의수준 α=0.05, 자유도(v)=14, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 4.45, 4.50 및 1.53이었으며 이를 가지고 유의수준 α=0.05, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 검정에서의 검출력과 자유도(v=14)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 98.05%, 98.34% 및 29.81%이었고, 유의수준=0.05, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 13.55%, 13.88% 및 39.32%로 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>는 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였으며, T<sub>max</sub>는 그 기준을 넘었지만 생물학적 동등성 판정기준에 해당하는 것은 아니고 단지 참고 파라미터이므로 동등성 자체에 영향을 미치는 것은 아니었다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -1.90 ≤ δ ≤ 13.94, -4.38 ≤ δ ≤ 11.26 및 -26.69 ≤ δ ≤ 19.28으로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “테라신 정”은 대조약인 “하이트린 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

1. 대조약인 하이트린 정 의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는 578.85 ± 82.69, 시험약인 테라신 정은 613.70 ± 77.85로 대조약에 대한 평균치 차가 6.02%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 44.35 ± 9.39과 45.87 ± 8.79로 3.44%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 0.84 ± 0.35과 0.81 ± 0.36로 -3.67%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였다.

2. 하이트린 정에 대한 테라신 정 의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.05에서 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>에 대한 검출력(1-β)은 98.05%와 98.34%, 최소검출차(Δ)는 13.55%와 13.38%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였고 AUC와 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)는 -1.90 ≤ δ ≤ 13.94, -4.38 ≤ δ ≤ 11.26으로 모두 ±20% 이내에 들었다. 한편, T<sub>max</sub>의 경우 유의수준 α=0.05에서 검출력(1-β)은 29.81%, 최소검출차(Δ)는 39.32%로 80%미만이고 20%를 넘는 값이지만 본 제제는 장기복용으로 그 효과를 나타내는 약물일 뿐만 아니라 응급치료를 요하는 질환에 사용하는 약물이 아니므로 이 파라미터는 생물학적 동등성을 판정함에 있어서 참고값으로 사용하였다. 또한, 두제제의 T<sub>max</sub> 차의 신뢰한계(δ, %)를 구하여 본 결과 -26.69 ≤ δ ≤ 19.28로 나타났지만 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub> 및 이 약물의 사용특성을 고려할 때 생물학적 동등성 기준 고시에는 부합한 것으로 평가할 수 있었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “테라신 정”은 대조약인 “하이트린 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 대원제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) S.E. Patterson, Terazosin kinetics after oral and intravenous doses, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38**, 423-427 (1985).
- 2) R.C. Sonders, Pharmacokinetics of terazosin, *Am. J. Med.*, **80**[Suppl. 5B], 20-24 (1986).

- 3) K. Taguchi, R.F. Schafers and M.C. Michel, Radioreceptor assay analysis of tamsulosin and terazosin pharmacokinetics, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 49-55 (1998).
- 4) S. Titmarsh and J.P. Monk, Terazosin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in essential hypertension, *Drugs*, **33**, 461-477 (1987).
- 5) R. Achari and A. Laddu, Terazosin: A new alpha adrenoceptor blocking drug, *J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 520-523 (1992).
- 6) R.K. Bhamra, R.J. Flanagan and D.W. Holt, High-performance liquid chromatographic measurement of prazosin and terazosin in biological fluids, *J. Chromatogr. B.*, **380**, 216-221 (1996).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험 기준, 식품의약품안전청 (1998. 8. 26).
- 8) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest®, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, 약제학회지, **28**, 223-229 (1998).