

## 라미실 정(테르비나핀 125 mg)에 대한 터비나 정의 생물학적 동등성

김수진 · 정인성<sup>1</sup> · 조혜영 · 심영순 · 정태진 · 오인준 · 문재동<sup>2</sup> · 이용복<sup>†</sup>

전남대학교 약학대학약품개발연구소 중근당 제제팀<sup>1</sup>, 전남대학교 의과대학<sup>2</sup>  
(1999년 11월 9일 접수)

### Bioequivalence of Terbina Tablet to Lamisil Tablet (Terbinafine 125 mg)

Soo-Jin Kim, In-Seong Jeong<sup>1</sup>, Hea-Young Cho, Young-Sun Shim, Tae-Jin Jeong,  
Injoon Oh, Jai-Dong Moon<sup>2</sup> and Yong-Bok Lee<sup>†</sup>

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,  
Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

<sup>1</sup>Pharmaceutical Manufacturing Team, Chong Kun Dang, Cheon-An 330-830, Korea

<sup>2</sup>Medical School, Chonnam National University, Kwangju 501-757, Korea

(Received November 9, 1999)

**ABSTRACT**—Terbinafine is an orally active antifungal agent as it inhibits the fungal enzyme squalene epoxidase, which is important in the early biosynthetic pathway of ergosterol. This leads to abnormal development of the fungal cell membrane. Bioequivalence of two terbinafine tablets, Lamisil<sup>TM</sup> (Novartis Korea Ltd.) and Terbina<sup>TM</sup> (Korean Drug Co., Ltd.), was evaluated according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Sixteen normal male volunteers, 23.56 ± 1.75 years old and 65.60 ± 8.54 kg of 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 serum concentrations of terbinafine were determined using an HPLC method with UV detector. The pharmacokinetic parameters (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub>) were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of parameters. The results showed that the differences in AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two tablets based on Lamisil<sup>TM</sup> tablet were -2.53%, -2.98% and 8.13%, respectively. The powers (1-β) for AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were 85.21%, 98.21% and 93.11%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) at α=0.1 and 1-β=0.8 were all less than 20%. The 90% confidence intervals were all within ±20%. All the parameters above met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Terbina<sup>TM</sup> tablet is bioequivalent to Lamisil<sup>TM</sup> tablet.

**Keywords**—Terbinafine, Lamisil<sup>TM</sup>, Terbina<sup>TM</sup>, Bioequivalence, HPLC

테르비나핀[terbinafine,(E)-N-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalenemethanamine]은 새로운 allylamine 계열의 항진균제로서 진균세포막에서 squalene epoxidase를 저해하여 ergosterol의 합성을 저해할 뿐만 아니라 계속적으로 세포막에 squalene을 축적시킴으로써 살진균 효과를 나타낸다. 또한, 진피를 통해 빠르게 확산되어 지질 친화성인 피부 각질층에서 고농도를 나타내기 때문에 족부백선, 고부백선, 체부백선과 같은 피부사상균증과 조갑진균증에 사용되고 있다.<sup>1,2)</sup> 테르비나핀은 250 mg 1정을 1회 경구투여시 최고 혈청농도(C<sub>max</sub>)에 도달하는 시간은 약 1.5시간이내이며, 생물학적 반감기는 약 12.6 ± 4.7시간으로 보고 되어 있다.<sup>2)</sup> 한편, 국내에서는 한국 노바티스 주식회사에서 “라미실 정”이

라는 상품명으로 테르비나핀 정제(테르비나핀 125 mg)를 제조하여 최초로 발매하고 있다. 그런데, 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

따라서, 본 연구에서는 고려 제약 주식회사가 발매하고자 하는 테르비나핀 제제인 “터비나 정”이 기존의 테르비나핀 제제인 “라미실 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(20~26세) 16명을 대상으로 라틴 방적법에 따라 시험하여 얻은 테르비나핀의 혈청농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈청농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하

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

였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻어 시행되었고 시험계획서에 따라서 시험은 합법적으로 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 고려제약 주식회사에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 터비나 정(제조번호: K1, 제조일자: 1999. 9. 8)이고 대조약은 한국 노바티스 주식회사에서 시판하고 있는 라미실 정(제조번호: 063B9, 사용기한: 2002. 2. 21)으로서 테르비나핀을 125 mg 함유하는 정제이었다.

테르비나핀은 고려제약 주식회사으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 시로스타졸(경동제약, 서울, 한국), HPLC용 아세토니트릴(Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, U.S.A.), 85% ortho-phosphoric acid (Fluka Chemie AG., Buchs, Switzerland), 생리식염수, 헤파린(이상 중외제약, 서울, 한국)을 사용하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, U.S.A.)에서 18 M $\Omega$ -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. n-헥산, 황산 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 그대로 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AD, Shimadzu, Tokyo, Japan), Luna C<sub>18</sub> reversed-phase 컬럼(250×4.6 mm, particle size 5  $\mu$ m, Phenomenex®, Torrance, CA, U.S.A.), UV-VIS 검출기(SPD-10A, Shimadzu, Tokyo, Japan), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, U.S.A.), 적분계(Model Class LC-10, Shimadzu, Tokyo, Japan), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Tokyo, Japan) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, U.S.A.)를 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>3)</sup>에 근거하여 20~26세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 지원자는 19명으로 이 시험에 대한 설명회에 참석한 후 전남대학교 병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 거쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 65.60 kg의 20~26살(평균 23.56살)의 건강

한 남성 지원자 16인이었으며 모두 시험 참여 동의를 받은 후 임상시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 시험 전날 오후 7시부터 시험 당일 투약 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 “라미실 정”을, B군에는 시험약인 “터비나 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(테르비나핀 125 mg)으로 하였다. 한편, 테르비나핀을 250 mg 1정을 1회 경구 투여하였을 때 최고 혈청중 농도(C<sub>max</sub>)에 도달하는 시간은 약 1.5시간이내이며, 생물학적 반감기는 약 12.6 ± 4.7시간으로 보고되어 있어<sup>2)</sup> 생물학적 동등성 시험 기준[식품의약품안전청 고시 98-86호<sup>3)</sup> (1998. 8. 26) 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준]에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(100 unit/ml) Angiocath(JELCO™, 22G, CRMKON, Pomezia, Italia)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 및 60 시간째(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 의과대학 산업의학과 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈청중 테르비나핀의 정량

혈청중 테르비나핀 함량을 분석하기 위하여 이미 보고된 테르비나핀의 HPLC 분석법<sup>4)</sup>을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 0.012 M aqueous triethylamine과 0.02 M ortho-phosphoric acid를 포함한 아세토니트릴·순수(50:50, v/v) 혼합용액을 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50  $\mu$ l 및 UV-VIS 검출기(257 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

염산테르비나핀 표준품을 물에 녹여 테르비나핀으로서 최

중농도가 1000 µg/ml이 되도록 만든 후 냉장 보관 시키고, 이 용액을 이동상으로 희석하여 각각 50 µl를 정상 대조 혈청 500 µl에 가하여 혈청중 최종농도가 5, 10, 20, 100, 200, 500, 1000 및 2000 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 이 표준혈청액에 내부표준물질로 시로스타졸(10 µg/ml) 100 µl를 가하고 0.2 M 붕산염 완충액(pH 9.0) 1.0 ml 및 1 N 수산화나트륨 용액 500 µl를 넣고 3초간 vortexing한 후 8 ml의 n-헥산을 가하고 25분간 진탕한 다음 3000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 여기에서 상층 7 ml을 취하여 0.5 M 황산·2-프로판올(85:15, v/v) 용액 300 µl를 가하고 15분간 진탕하여 추출한 후 3000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 유기용매층을 제거하고 남은 수층에서 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고, 테르비나핀과 내부표준물질의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 또한, 10, 100 및 1000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 500 µl를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로서 시로스타졸(10 µg/ml) 100 µl 및 0.2 M 붕산염 완충액(pH 9.0) 1.0 ml, 1 N 수산화나트륨 용액 500 µl를 넣고 3초간 vortexing한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 테르비나핀의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 테르비나핀 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

라미실 및 터비나 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>®5)</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 값(AUC)을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. 한편, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

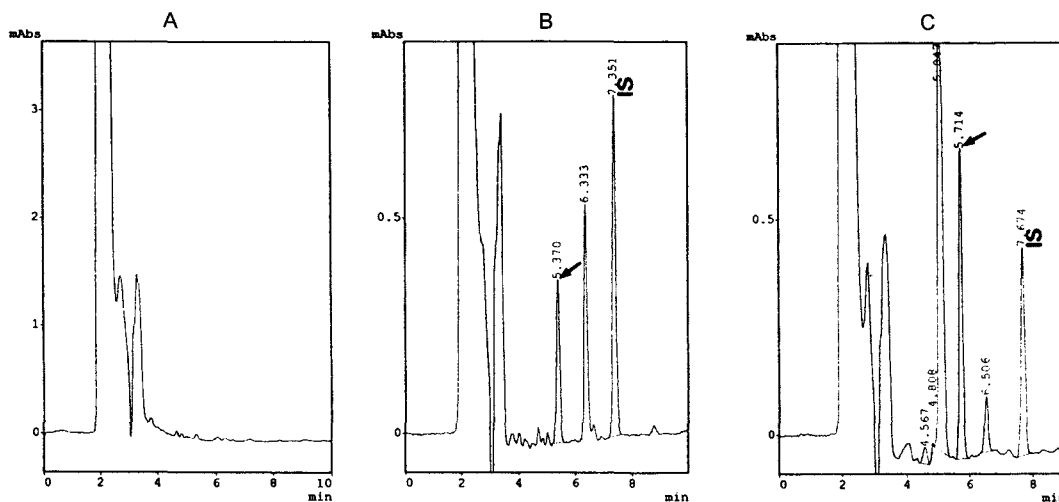
**생물학적 동등성 평가**

터비나 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등의 파라미터에 대한 통계적 판단에 의거, 평가하였다.

**결과 및 고찰**

**혈청중 테르비나핀 정량**

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 시로스타졸과 테르비나핀을 함께 가한 것 및 테르비나핀 정제 투여 후 1.5시간제의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 테르비나핀 피이크의 출현시간은 약 6.0분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 8.0분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하



**Figure 1**—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with terbinafine (200 ng/ml) and internal standard (IS, cilostazol 2 µg/ml), (C) 1.5 hr serum sample after oral administration of 125 mg terbinafine tablet. ✓ = terbinafine peak.

였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계(LOD, limit of detection)는 약 1 ng/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피크 면적에 대한 추출 시료중 약물의 면적 비로부터 구한 추출회수율(%)은 61.03±1.23이었다. 혈청시료로부터 구한 테르비나핀의 검량선은 피크 면적비=0.002877×테르비나핀 농도(ng/ml)+0.0378 ( $\gamma=0.9986$ ,  $p<0.01$ )으로 5~2000 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 테르비나핀의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하였고 10, 100 및 1000 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 ±10% 이내로 나타났다. 이로부터 혈청중 테르비나핀에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**혈청중 테르비나핀 농도 추이**

시험약과 대조약으로 터비나 정과 라미실 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<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>)를 Table I에 나타내었다. 대조약인 라미실 정 의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng·hr/ml)는

2953.94±719.57, 시험약인 터비나 정은 2879.28±951.46로 대조약에 대한 평균치 차가 -2.53%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 804.07±145.29과 780.09±145.56로 -2.98%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.16±0.24와 1.25±0.2로 8.13%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

**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  $\alpha$ 가 0.10일 때 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 균간 순서효과 검정에 대한 F비(F<sub>g</sub>)가 F분석표의 한계 값인 F(1,14)=3.102보다 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  $\alpha=0.10$ , 자유도(v)=14, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality,  $\lambda$ )는 각각 2.86, 4.04 및 3.31이었으며 이를 가지고 유의수준  $\alpha=0.10$ , 최소검출차( $\Delta$ )=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측(검정에서의 검출력과 자유도(v=14)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 85.21%, 98.21% 및 93.11%이었고, 유의수준=0.10, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 18.31%, 12.94% 및 15.80%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는 -14.85≤ $\delta$ ≤9.80, -11.70≤ $\delta$ ≤5.73 및 -2.53≤ $\delta$ ≤18.74으로 나타났다.

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

**결 론**

고려 제약 주식회사가 발매하고자 하는 테르비나핀 제제인 “터비나 정”이 기존의 테르비나핀 제제인 “라미실 정”과 그 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준<sup>3)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(20~26세) 16명을 대상으로 2시기 2제제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 테르비나핀의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈

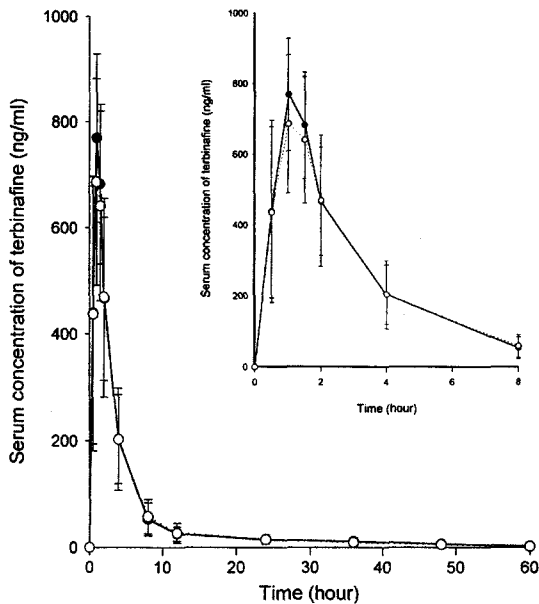


Figure 2—Mean (± S.D., n=16) serum concentration-time curves of terbinafine following oral administration of Lamisil (●) and Terbina (○) tablet at the terbinafine dose of 125 mg. Note the scale difference of horizontal axis between two figures.

**Table I**—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Lamisil and Terbina Tablets at the Terbinafine Dose of 125 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Lamisil Tablet			Terbina 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	79.7	2692.57	877.72	1.00	1947.25	616.34	1.50
A-2	24	75.0	2098.17	764.41	1.50	2067.67	722.00	1.00
A-3	24	73.0	2828.41	416.82	1.50	2024.98	561.77	1.50
A-4	26	57.8	3567.41	914.91	1.00	3571.26	829.06	1.50
A-5	23	59.9	2849.72	728.95	1.00	1981.05	579.14	1.00
A-6	25	63.7	2238.26	910.74	1.00	3120.70	780.40	1.00
A-7	22	59.1	4398.35	909.00	1.50	5056.45	856.17	1.50
A-8	20	52.1	2503.07	809.94	1.00	2677.64	988.60	1.00
B-1	25	76.8	2368.83	802.64	1.00	3732.11	807.86	1.50
B-2	25	54.8	2914.98	745.29	1.00	2905.77	1048.04	1.00
B-3	22	73.3	1944.58	607.30	1.50	1704.19	620.16	1.50
B-4	25	69.5	2589.45	720.96	1.00	3623.95	855.13	1.50
B-5	23	71.0	3895.84	937.85	1.50	4119.00	933.33	1.50
B-6	25	58.3	3606.61	1021.97	1.00	3133.07	816.55	1.00
B-7	22	59.9	2843.28	870.07	1.00	2116.98	646.92	1.00
B-8	21	65.7	3923.61	826.62	1.00	2286.40	820.02	1.00
Mean (S.D.)	23.56 (1.75)	65.60 (8.54)	2953.94 (719.57)	804.07 (145.29)	1.16 (0.24)	2879.28 (951.46)	780.09 (145.56)	1.25 (0.26)

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

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	-2.53%	-2.98%	8.13%
F value <sup>a</sup>	0.116	0.674	0.084
Noncentrality (λ) <sup>b</sup>	2.86	4.04	3.31
Power (1-β) <sup>c</sup>	85.21%	98.21%	93.11%
Detectable difference (Δ) <sup>d</sup>	18.31%	12.94%	15.80%
Confidence interval (δ, %) <sup>e</sup>	-14.85 ≤ δ ≤ 9.80	-11.70 ≤ δ ≤ 5.73	-2.53 ≤ δ ≤ 18.74

<sup>a</sup>α=0.10, F(1,14)=3.102, <sup>b</sup>α=0.10, v=14, δ=Mean0.2, <sup>c</sup>α=0.10, <sup>d</sup>α=0.10, 1-β=0.8, <sup>e</sup>α=0.05.

청중 농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈청중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 KFDA의 규정에 의거한 통계처리를 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 라미실 정 의 평균 AUC<sub>t</sub>(ng · hr/ml)는 2953.94 ± 719.57, 시험약인 터비나 정은 2879.28 ± 951.46로 대조약에 대한 평균치 차가 -2.53%이었고, C<sub>max</sub>(ng/ml)는 804.07 ± 145.29와 780.09 ± 145.56으로 -2.98%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 1.16 ± 0.24과 1.25 ± 0.26로 8.13%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 라미실 정에 대한 터비나 정 의 분산분석 결과, 유의수준 α=0.10에서 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 검출력(1-β)은 85.21%, 98.21% 및 93.11%, 최소검출차(Δ)는 18.31%, 12.94% 및 15.80%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하 이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계(δ, %)

는 -14.85 ≤ δ ≤ 9.80, -11.70 ≤ δ ≤ 5.73 및 -2.53 ≤ δ ≤ 18.74로 모두 ±20% 이내에 들었다.

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

### 감사의 말씀

본 연구는 고려제약 주식회사와 1999년 두뇌한국21사업 핵심분야의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 문 헌

- 1) N. S. Ryder, Terbinafine: Mode of action and properties of the

- squalene epoxidase inhibition, *Br. J. Dermatol.*, **126**(suppl 39), 2-7 (1992).
- 2) J. M. Kovarik, E. A. Mueller, H. Zehender, J. Denouel, H. Caplain and L. Millerioux, Multiple-dose pharmacokinetics and distribution in tissue of terbinafine and metabolites, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 2738-2741 (1995).
  - 3) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험 기준, 식품의약품안전청 (1998. 8. 26).
  - 4) J. Denouel, H. P. Keller, P. Schaub, C. Delaborde and H. Humbert, Determination of terbinafine and its desmethyl metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **663**, 353-359 (1995).
  - 5) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest<sup>®</sup>, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램, 약제학회지, **28**, 223-229 (1998).