

하루날® 캡슐(염산 탐스로신, 0.2 mg)에 대한 유타날® 캡슐의 생물학적동등성

임호택 · 조성희 · 이현우 · 박완수 · 김영관 · 류재환* · 이경태†

경희대학교 약학대학, *경희의료원
(2005년 7월 4일 접수 · 2005년 8월 1일 승인)

Bioequivalence of Yutanal® Capsule to Harnal® Capsule (Tamsulosin HCl 0.2 mg)

Ho-Taek Im, Sung-Hee Cho, Heon-Woo Lee, Wan-Su Park, Young-Kwan Kim,
Jae-Hwan Rew* and Kyung-Tae Lee†

College of Pharmacy and *Medical Center, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea
(Received July 4, 2005 · Accepted August 1, 2005)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of tamsulosin HCl capsule, Harnal®(Jeil Korea Ltd.) and Yutanal®(Kukje Korea Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four normal male volunteers, 23.29±2.14 year in age and 72.08±7.83 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one capsule containing 0.2 mg of tamsulosin HCl were orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and concentrations of tamsulosin in plasma were determined using LC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters such as AUC_t, T_{max} and C_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t, C_{max} and untransformed T_{max}. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals for the log transformed data were acceptance range of log0.8 to log1.25 (e.g., log0.93~log1.11 and log0.80~log0.94 for AUC_t and C_{max}, respectively). The major parameters, AUC_t and C_{max}, met the criteria of KFDA for bioequivalence indicating that Yutanal® capsule is bioequivalent to Harnal® capsule.

Key words – Tamsulosin, Harnal, Yutanal, Bioequivalence, LC-MS/MS

염산 탐스로신(tamsulosin HCl, (-)-(R)-5-[2-[(o-ethoxyphenoxy)ethyl] amino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide hydrochloride)은 매우 선택적인 α_1 -adrenoceptor 길항제로 비뇨 생식기에 선택적으로 작용하여 양성 전립선 비대증이나 이에 따른 배뇨장애의 치료제로 사용되고 있다. 염산 탐스로신은 α_{1A} 와 α_{1D} 수용체에 선택적으로 결합하는데 이 수용체들이 전립선이나 전립선 낭, 전립선 요도부 또는 방광에 우세하게 분포되어 있기 때문에 전립선과 방광의 평활근이 이완하게 되어 최대 요 유량이 늘어나며 하행 요로 증상들이 경감된다.¹⁾

탐스로신은 방출 제어 형태로 하루에 한번 경구 투여하는 약물로 개발되었다. 속방형 경구 투여 약물이 빠른 흡수와 혈중 약물 농도 도달 속도 증가의 효과를 얻을 수 있는 반면 제어 방출 형태의 약물은 우수한 내약성과 약물 지속 시간의 증가 효과를 기대할 수 있다.¹⁾ 염산 탐스로신 0.2 mg

경구투여 시 최고 혈중농도는 7 ng/ml이고, 최고 농도에 도달하는 시간은 약 6시간이며, 반감기는 약 2시간으로 보고되어 있다.¹⁻⁴⁾

따라서, 본 연구는 국제약품공업 주식회사의 유타날® 캡슐이 기존의 하루날® 캡슐과 생체 이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~28세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 탐스로신의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈장 중 농도(C_{max})와 최고 혈장 중 농도도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}는 로그변환을 한 후 통계 검정과 분산 분석(ANOVA, Analysis of Variance)을 통하여 생물학적으로 동등성을 비교 판정하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 수행하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktlee@khu.ac.kr

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 조건부 허가를 받아 국제약품공업에서 자가제조하여 제조품목허가증의 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 유타날® 캡슐(제조번호: CUT15001, 유통기한: 2008. 01. 12, 염산 탐스로신 0.2 mg), 대조약은 하루날® 캡슐(제조번호: HREA02, 유통기한: 2007. 10. 20, 염산 탐스로신 0.2 mg)이라는 상품명으로 시판되고 있는 염산 탐스로신 0.2 mg 함유 캡슐제이었다.

탐스로신 표준품은 국제약품공업으로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 테라조신(terazosin)은 Sigma Chemical Co.로부터 구입하였다. HPLC용 아세트니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific Co.), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 약물분석 기기로는 Agilent 1100 series HPLC systems (Agilent Technologies, Inc., 미국)과 Applied Biosystems MDS SCIEX, API 2000 triple-quadrupole mass spectrometer(Concord, 캐나다)와 YMC-Pack C₈(50×2.0 mm I.D., S-3 μ m, 12 nm, YMC, Kyoto, 일본) 컬럼, 다용도 냉장 원심분리기(KUBOTA 5100, 일본), 미량 원심분리기(Vision VS-1500, 한국) 등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준에 근거하여 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 26명을 모집하였다. 지원자 26명에 대한 건강진단은 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적 동등성 시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 72.08 kg, 나이는 만 20~28세(평균 23.29세)이었다. 이들로부터 참여 동의를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식

단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 하루날® 캡슐을, B군에는 시험약인 유타날® 캡슐을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 탐스로신의 최종상의 반감기는 경구 투여 시 16.15±8.8시간으로 보고되어 있어²⁾ 생물학적동등성시험기준의 휴약 기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1캡슐을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 피험자 간 복용 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 36시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 24 및 36 시간의 총 13시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 0.5 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 20분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희의료원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 탐스로신의 정량

LC-MS/MS 조건-전 처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 이동상으로는 100% 아세트니트릴(원충액 A)와 0.03% 포름산을 함유한 10% 아세트니트릴(원충액 B)를 75대 25의 비율로 isocratic 프로그램으로 사용하였다. 컬럼은 YMC-Pack C₈(50×2.0 mm I.D., S-3 μ m, 12 nm, YMC, Kyoto, 일본)을, 유속은 0.2 ml/min, 피이크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometer를 이용하여 MS/MS MRM(multiple reaction monitoring)방법으로 검출하고, 이온화는 터보 이온 스프레이를 이용한 electrospray ionization (ESI)을 하며, nebulizing gas와 turbo gas, 그리고 curtain

gas는 질소 가스를 사용하였으며, 각각 40, 50, 그리고 20(임의단위)으로 설정하였다. Nebulizer의 온도는 320°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 탐스로신과 내부표준물질 테라조신(terazosin)의 검출은 7(임의단위), collision gas(질소가스)와 600 ms dwell time으로 분석하였으며, 각각의 수소화된 분자 이온은 m/z 409과 388이며, collision energy를 33과 35로 하여 생성된 product ion은 m/z 228와 290을 모니터링 하였다(Figure 1).

검량선 작성- 염산 탐스로신 표준품 10 mg을 메탄올에 녹여 농도를 1000 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장을 가하여 탐스로신의 혈장 중 농도가 각각 0.05(정량한계 농도), 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10,

50 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준 혈장액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준 혈장액 0.5 ml에 내부표준물질로 테라조신(2.5 µg/ml) 10 µl를 첨가한 후 다음에 서술하는 시료추출법 및 분석조건에 따라 분석하였다.

여기에서 얻은 내부표준물질 테라조신의 피이크 면적에 대한 탐스로신의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리- 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관하였던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 0.5 ml를 취하였다. 액체-액체추출법을 사용하여 0.5 ml 혈장 시료에 내부표준물질로 테라조신(2.5 µg/

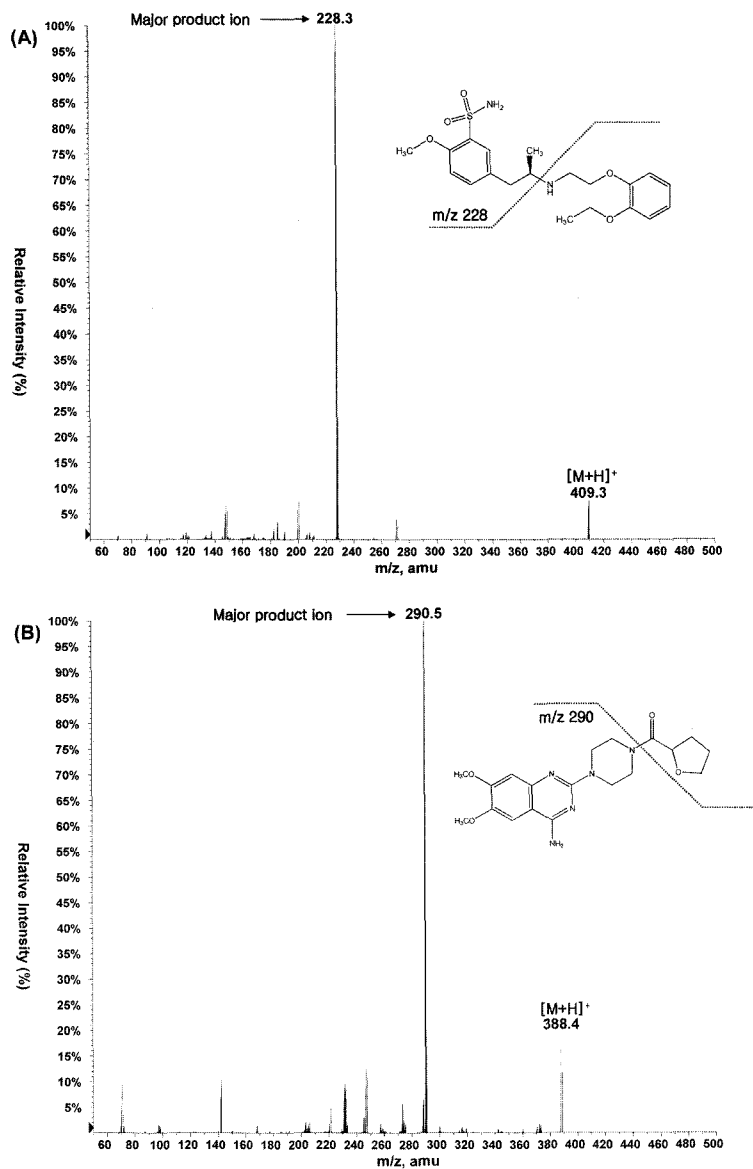


Figure 1-Product ion mass spectra of (A) tamsulosin, and (B) terazosin(IS) with each protonated molculae [M+H]⁺ as precursor ion.

ml) 10 μ l와 1 M 탄산나트륨(Na_2CO_3) 100 μ l를 넣고 헥산 (*n*-hexane)과 에틸 아세테이트(ethyl acetate)를 2대 1의 비율로 섞은 유기용매 4 ml를 넣었다. 혼합액을 진탕하여 원심분리한 후 유기층 3.6 ml를 시험관에 취하여 질소 가스 하에서 증발 건조 하였다. 최종적으로 100 μ l의 70% 아세토니트릴로 녹여 그 중 10 μ l를 LC-MS/MS에 주입하였다.

열장 중 농도계산-얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준

물질 테라조신(terazosin)의 피이크 면적에 대한 탐스로신의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선의 혈장 시료 중 탐스로신의 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

하루날[®] 캡슐 및 유타날[®] 캡슐을 각각 1캡슐씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투

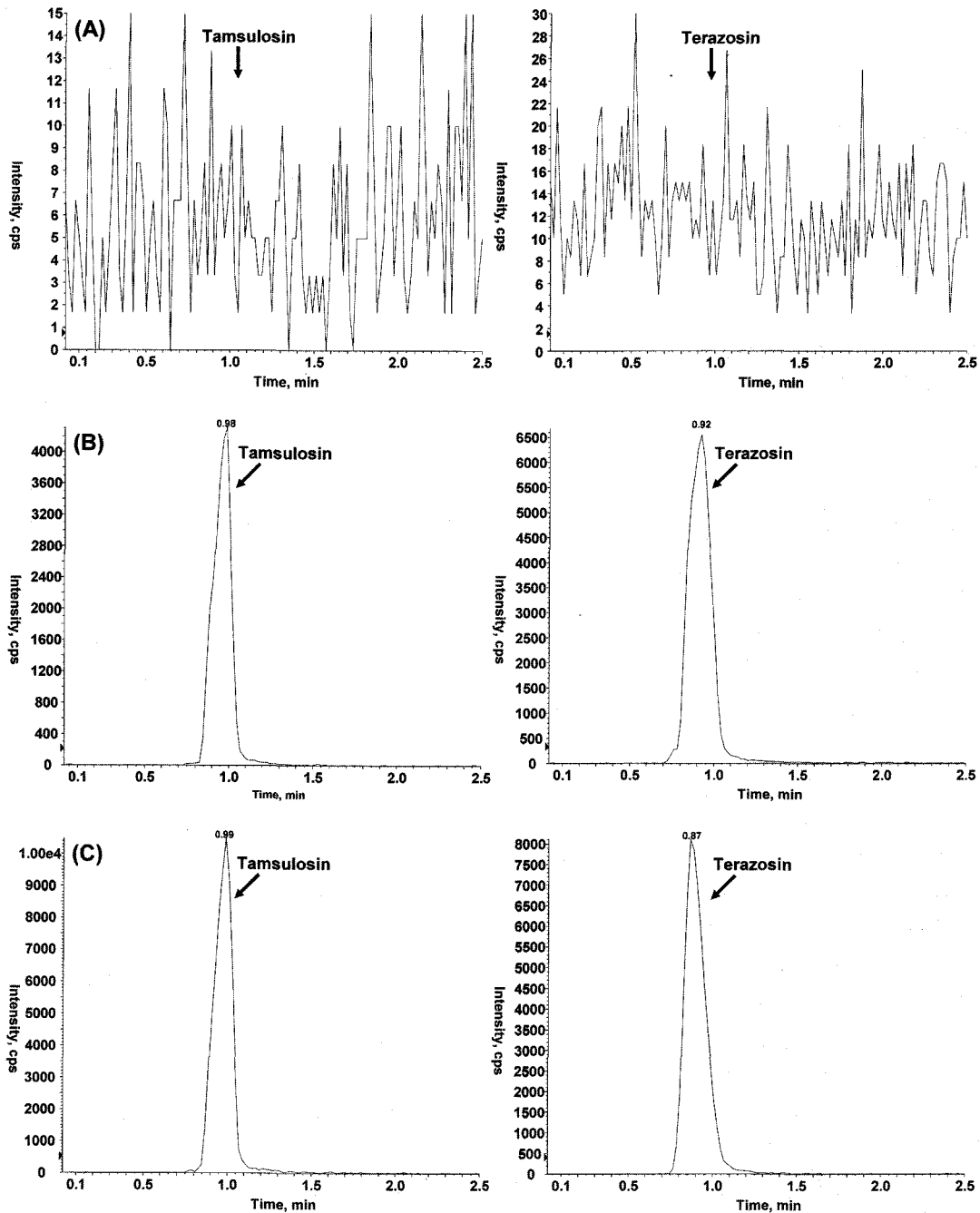


Figure 2—Multiple reaction monitoring chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with tamsulosin HCl (5 ng/ml) and internal standard (2.5 ng/ml), and (C) 4.0 hr plasma from a volunteer after an oral administration of 0.2 mg tamsulosin HCl.

여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 하였고, 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)⁵⁾에 따라서 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 등의 생물학적 동등성 여부를 평가하였다.

결과 및 고찰

혈장 중 탐스로신의 정량

건강 성인의 대조혈장과 내부표준물질인 테라조신과 염산 탐스로신을 함께 가한 혈장 및 염산 탐스로신 캡슐제 투여 후 4시간째의 혈장을 본 시험방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 탐스로신 피이크의 유지시간은 약 0.9분, 내부표준물질 테라조신 피이크의 유지시간은 약 0.8분이었으며 분석조건에서 탐스로신 및 내부표준물질 테라조신은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

공혈장시료, 2.5 µg/ml 내부표준물질 테라조신 10 µl를 가한 혈장시료, 0.05(정량한계 농도), 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10, 50 ng/ml의 탐스로신 표준액 각각에 5 µg/ml 내부표준물질 테라조신 5 µl를 가한 혈장시료를 처리하여 LC-MS/MS로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 탐스로신의 검량선의 계산식은 $Y(\text{탐스로신/내부표준물질 테라조신 피이크 면적의 비율})=0.0868 \times \text{탐스로신 농도}(\text{ng/ml}, x)+0.00132(r^2=0.9993)$ 로 0.05~50 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성은 탐스로신과 내부표준물질 테라조신의 피이크 면적비의 표준편차를 탐스로신과 내부표준물질 테라조신의 피이크 면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성을 구하였고, 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성을 구하였다. 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량 한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5로 하여 정밀성이 20%이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성 변동계수(C.V.)는 일내 정밀성이 3.70%이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 20%이하 이었고, 일간 정밀성은 1.74%이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 20%이하 이었다. 정확성 변동계수(C.V.)는 일내 정확성이 90.42~99.84%, 정량한계농도에서의 정확성은 99.84% 이었으며, 일간 정확성이 95.20~100.10%,

Table I—Precision and Accuracy for the Determination of Tamsulosin in Human Plasma

Concentration (ng/ml)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%)	
	Inter-day (n=5)	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	Intra-day (n=5)
0.05	0.88	3.41	100.10	99.84
0.5	1.74	3.70	96.57	90.42
1	0.91	1.72	95.20	94.70
5	0.62	0.68	99.48	99.36
50	0.51	0.63	98.44	98.85

C.V.=100×S.D./mean.

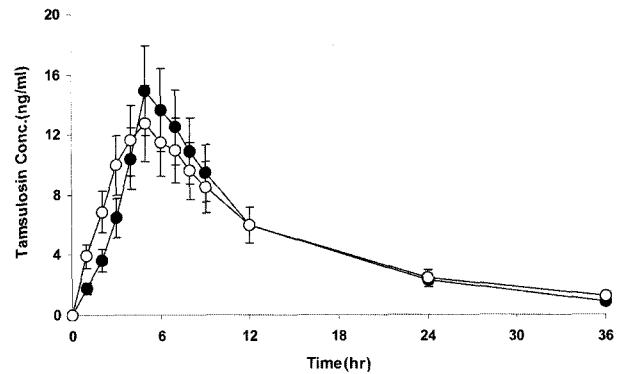


Figure 3—Mean(±S.D., n=24) plasma concentration-time curves of tamsulosin following oral administration of Harnal®(○) and Yutanal®(●) capsules at the dose of 0.2 mg of tamsulosin HCl.

정량한계농도에서의 정확성은 100.10%이었다. 정량한계농도는 0.05 ng/ml이었다(Table I). 이로부터 혈중 탐스로신에 대한 본 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 탐스로신 농도 추이

시험약과 대조약으로 유타날® 캡슐과 하루날® 캡슐을 각각 1캡슐씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물 속도론적 파라미터(AUC_t , C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 하루날® 캡슐의 평균 $AUC_t(\text{ng} \cdot \text{hr/ml})$ 는 165.2 ± 56.1 , 시험약인 유타날® 캡슐은 171.8 ± 77.2 로 대조약에 대한 평균치 차가 4.00%이었고, $C_{max}(\text{ng/ml})$ 는 15.6 ± 4.8 과 13.6 ± 4.8 로 -12.82%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만

Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Yutanal[®] and Harnal[®] Capsules at the Tamsulosin Dose of 0.2 mg

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Harnal [®] Capsule			Yutanal [®] Capsule		
			AUC _t (ng · hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _t (ng · hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)
A-1	21	68	127.9	11.5	5.0	128.2	13.9	9.0
A-2	23	75	316.2	22.4	5.0	297.8	19.7	5.0
A-3	23	68	282.6	21.8	6.0	279.0	19.1	5.0
A-4	23	63	201.9	19.3	5.0	162.9	13.6	3.0
A-5	23	66	177.2	15.5	5.0	134.6	11.4	6.0
A-6	22	85	187.8	20.5	5.0	122.8	13.7	5.0
A-7	24	78	198.1	20.6	5.0	269.4	20.3	6.0
A-8	21	75	193.4	20.7	5.0	172.4	14.3	4.0
A-9	20	62	109.9	12.5	5.0	129.2	12.6	1.0
A-10	24	68	154.4	12.6	7.0	118.9	8.8	4.0
A-11	28	73	197.0	14.0	7.0	197.8	13.4	3.0
A-12	20	75	102.7	10.1	6.0	149.4	10.2	5.0
B-1	27	95	120.0	10.8	5.0	95.6	9.6	3.0
B-2	21	65	100.4	9.1	7.0	111.5	9.8	6.0
B-3	25	81	121.0	11.1	6.0	113.9	10.1	7.0
B-4	25	74	139.5	12.0	6.0	127.0	9.9	4.0
B-5	24	70	172.4	15.0	3.0	234.0	16.8	4.0
B-6	26	71	202.8	21.7	4.0	175.7	16.6	4.0
B-7	22	70	190.6	17.2	8.0	168.0	15.2	6.0
B-8	23	70	115.0	12.6	5.0	139.6	10.3	6.0
B-9	21	64	146.3	18.7	6.0	128.3	8.6	6.0
B-10	23	65	198.2	24.5	6.0	420.2	29.0	6.0
B-11	26	82	113.9	10.2	6.0	140.6	10.1	6.0
B-12	24	67	96.3	10.3	9.0	105.9	10.2	6.0
Mean	23.29	72.08	165.2	15.6	5.7	171.8	13.6	5.0
(S.D.)	2.14	7.83	56.1	4.8	1.3	77.2	4.8	1.6

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Tamsulosin Capsules

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	4.00%	-12.82%	-12.28%
F value ^{a)}	2.232	1.572	1.384
Test/Reference point estimate	1.015	0.869	0.835
Confidence interval(δ , %) ^{b)}	0.93 < δ < 1.11	0.80 < δ < 0.94	-24.01 < δ < -0.80

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the log transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)} $\alpha=0.05$, F(1, 22)=4.301, ^{b)} $\alpha=0.05$

족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)에 따라 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석

한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰구간은 0.93~1.11 및 0.80~0.94로 나타나 log0.8에서 log1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준⁵⁾을 만족하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 유타날[®] 캡슐은 대조약인 하루날[®] 캡슐에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로

나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

국제약품공업에서 발매하고자 하는 탐스로신 제제인 유타날® 캡슐이 기존의 탐스로신 제제인 하루날® 캡슐과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22) 생물학적동등성시험기준⁵⁾에 따라 건강한 성인(만 19세~28세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 탐스로신의 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 하루날® 캡슐의 평균 AUC_t(ng·hr/ml)는 165.2±56.1, 시험약인 유타날® 캡슐은 171.8±77.2로 대조약에 대한 평균치 차가 4.00%이었고, C_{max}(ng/ml)는 15.6±4.8과 13.6±4.8로 -12.82%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 5.7±1.3과 5.0±1.6로 -12.28%차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 로그 변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해서 유의수준 α=0.05에서 분산 분석한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며 90% 신뢰한계는 각각 log0.93~log1.11 및 log0.80~log0.94로 나타나 log0.8~log1.25이어야 하는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 한편 참고값인 T_{max}의 90% 신뢰 한계(δ, %)가 -24.01%에서 -0.80%로 그 편차가 다소 큰 편이나 이는 염산 탐스로신이 응급 시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 T_{max}는 생물학적동등성 검정 시 단지 참고 값으로만 사용하였다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 유타날® 캡슐은 대조약인 하루날® 캡슐에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 국제약품공업 주식회사의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) K.A. Lyseng-Williamson, B. Jarvis and A.J. Wagstaff, Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms, *Drugs*, **62**, 135-167 (2002).
- 2) H. Matsushima, H. Kamimura, Y. Soeishi, T. Watanabe, S. Higuchi and M. Tsunoo, Pharmacokinetics and plasma protein binding of tamsulosin hydrochloride in rats, dogs, and humans, *Drug Metab Dispos*, **26**, 240-245 (1998).
- 3) M. Wolzt, V. Fabrizii, G.T. Dorner, G. Zanaschka, P. Leufkens, W.J. Krauwinkel and H.G. Eichler, Pharmacokinetics of tamsulosin in subjects with normal and varying degrees of impaired renal function: an open-label single-dose and multiple-dose study, *Eur. J. Clin. Pharmacol*, **54**, 367-373 (1998).
- 4) K. Koiso, H. Akaza, K. Kikuchi, K. Aoyagi, S. Ohba, M. Miyazaki, M. Ito, T. Sueyoshi, H. Matsushima, H. Kamimura, T. Watanabe and S. Higuchi, Pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in patients with renal impairment: effects of alpha 1-acid glycoprotein, *J. Clin. Pharmacol*, **36**, 1029-1038 (1996).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적동등성시험기준.