

프로스카 정(피나스테리드 5 mg)에 대한 푸로케어 정 의 생물학적동등성

강현아 · 조혜영 · 이용복[†]

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, 전남대학교 병원 임상시험센터
(2006년 2월 24일 접수 · 2006년 4월 7일 승인)

Bioequivalence of Procare Tablet to Proscar[®] Tablet (Finasteride 5 mg)

Hyun-Ah Kang, Hea-Young Cho and Yong-Bok Lee[†]

Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea
Clinical Trial Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju 501-757, Korea

(Received February 24, 2006 · Accepted April 7, 2006)

ABSTRACT – Finasteride [*N*-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide] is a 4-aza-3-oxosteroidal inhibitor of human 5 α -reductase. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two finasteride tablets, Proscar[®] (MSD Korea Ltd.) and Procare (Hana Pharm. Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of finasteride from the two finasteride formulations in vitro was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty six healthy male subjects, 23.7 \pm 2.24 years in age and 67.2 \pm 8.55 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2 \times 2 cross-over study was employed. After two tablets containing 5 mg as finasteride was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of finasteride in serum were determined using HPLC with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar in all tested dissolution media. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{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}. The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Proscar[®], were 6.39, 4.65 and -13.9% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log 0.800 to log 1.25 (e.g., log 0.990~log 1.14 and log 0.977~log 1.13 for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Procare tablet was bioequivalent to Proscar[®] tablet.

Key words – Finasteride, Proscar, Procare, Bioequivalence, HPLC

피나스테리드(finasteride, [*N*-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide])는 4-aza-3-oxosteroid 물질로서 5 α -reductase의 경쟁적, 특이적 억제제로 작용하여 전립선에서 dihydrotestosterone의 수준을 낮춤으로서 androgen 의존성인 양성전립선비대증에 효과를 나타내는 제제이다.^{1,2)} 건강한 성인에게 피나스테리드 5 mg을 경구투여하였을 때 피나스테리드의 소실상 반감기는 4.7 \pm 1.3시간이고 최고 혈중 농도(C_{max})는 38.1 \pm 7.0 ng/mL, 최고 혈중 농도에 도달하는 시간(T_{max})은 1.8 \pm 0.8시간으로 보고되어 있으며, 피나스테리드 10 mg을 경구하였을 경우의 소실상 반감기는 5.3 \pm 1.5 시간이고 최고 혈중 농도(C_{max})는 81.5 \pm 13.2 ng/mL, 최고 혈중 농도에 도달하는 시간(T_{max})은 1.9 \pm 0.2시간으로 보고

되어 있다.³⁾

국내에서는 한국엠에스디 주식회사에서 “프로스카 정”이라는 상품명으로 피나스테리드 정제(피나스테리드 5 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 하나제약 주식회사에서 발매하고자 하는 피나스테리드 제제인 “푸로케어 정”이 기존의 피나스테리드 제제인 “프로스카 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 건강한

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.ac.kr

성인 남자(만 19-29세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 피나스테리드의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), C_{max} 와 T_{max} 에 대하여 T_{max} 를 제외한 AUC와 C_{max} 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “푸로케어 정”과 “프로스카 정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 기관 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board, IRB)를 거쳐 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다. 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁵⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 하나제약 주식회사(서울)의 “푸로케어 정”(제조번호: 5001, 제조일시: 2005. 7. 19), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국 엠에스디 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “프로스카 정”(제조번호: 251916, 사용기한: 2008. 4. 12)으로 피나스테리드 5 mg을 함유하는 정제이다.

피나스테리드 표준품은 하나제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 4-androsterone-3,17-dione (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산이수소칼륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(Dissolution Tester DST-610, Lab Fine, 한국) 및 UV 검출기(UV-2075, Jasco, 일본)를 사용하였으며, 혈중 약물농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10Ai System(Shimadzu, Kyoto, 일본), Luna C18(2) 컬럼(입자경 5 μ m, 4.6 \times 150 mm I.D., Phenomenex, CA, 미국), UV 검출기(SPD 10A, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국), 증발농축기(CVE200D, EYELA, Rikakikai Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “프로스카 정”과 시험약 “푸로케어 정” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(폐들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액을 각각 900 mL씩 사용하여 용출 개시 5, 10(물 시험액), 15(pH 1.2, 4.0 및 6.8 시험액)분에 용출액을 채취하고 여과한 후 HPLC UV 검출기(220 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 36명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 26명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 67 ± 9 kg, 평균 나이는 24 ± 2 세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험 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 26명의 피험자를 군당 13명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기때 A군에는 대조약인 “프로스카 정”을, B군에는 시험약인 “푸로케어 정”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 2정(피나스테리드 10 mg)으로 하였다. 한편, 피나스테리드의 최종상의 반감기는 5.3 ± 1.5 시간³⁾으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/mL) Angiocatheter(JELCOTM, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 2정씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간째(총 12시점)에 약 5 mL의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취

하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 피나스테리드의 정량

혈청 중 피나스테리드의 정량은 이미 보고된 피나스테리드의 HPLC분석법^{6,7)}을 참고, 다소 수정하여 상기 기기 조건 하 실온에서 이동상으로는 아세트오니트릴 : 15 mM potassium dihydrogenphosphate = 41 : 59(v/v) 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.2 mL/min, 주입량 50 µL 및 UV 검출기(210 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

피나스테리드 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1,000 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 혈청 중 피나스테리드의 최종 농도가 각각 2, 5, 10, 20, 50, 100, 및 200 ng/mL씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 1 mL에 내부표준물질로 4-androsterone-3,17-dione 메탄올용액(200 ng/mL) 100 µL를 넣고 흔들어 섞은 후 여기에 디클로로메탄 4 mL를 가하고 vortexing하여 추출한 다음 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 여기에서 유기층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮기고 60°C의 질소 기류하에서 증발· 건조한 후 잔사에 이동상 150 µL를 가하여 녹인 후 이 용액 중 50 µL를 취해 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 피나스테리드의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 2, 5, 20 및 50 ng/mL 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출률을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 1 mL에 내부표준물질로 4-androsterone-3,17-dione 메탄올용액(200 ng/mL) 100 µL를 가한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 피나스테리드의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 피나스테리드의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“프로스카 정” 및 “푸로케어 정”을 각각 2정씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터

약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test⁸⁾를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC_t는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈 시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “프로스카 정”에 대한 “푸로케어 정”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 피나스테리드 두 제제를 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0

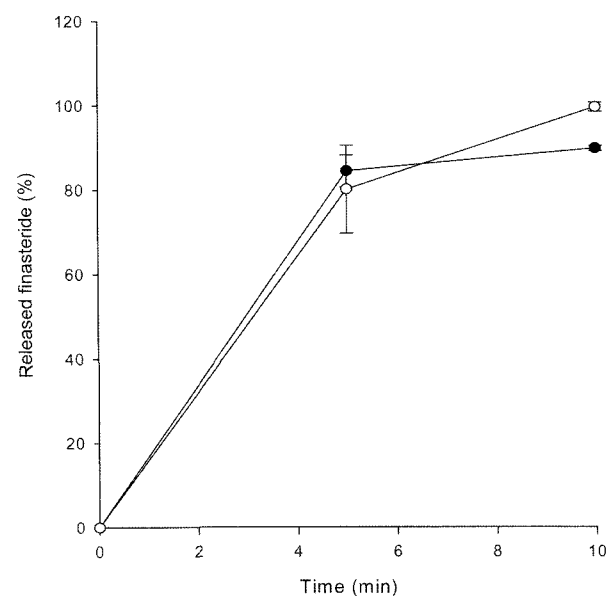


Figure 1—Dissolution profiles of finasteride from Proscar[®] tablet (●) and Procare tablet (○) in water (n=12, mean±S.D.).

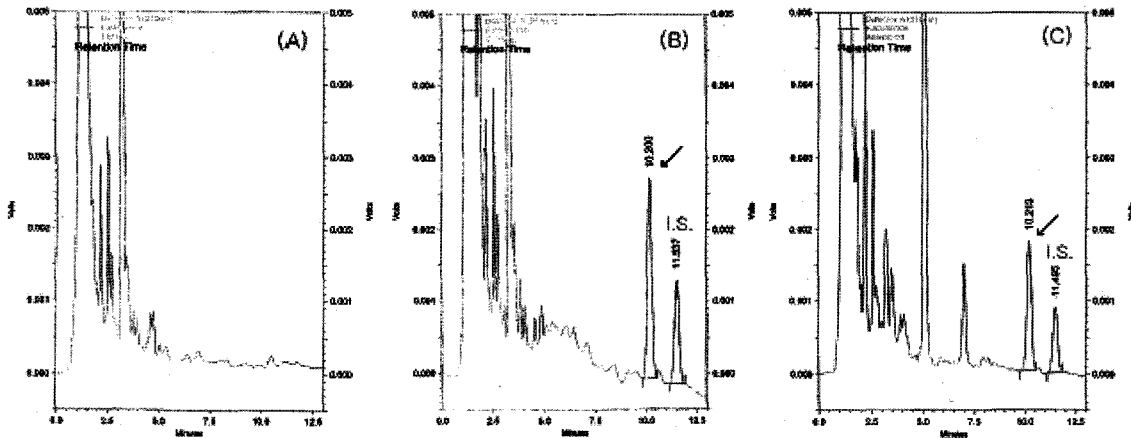


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with finasteride (100 ng/mL) and internal standard (I.S., 4-androsterone-3,17-dione 200 ng/mL) and (C) serum sample (101.85 ng/mL) at 1.5 hr after oral administration of 10 mg finasteride tablet. ✓=finasteride peak.

및 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 10분 이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 거의 차이가 없으므로 관찰되었다. Figure 1에서는 두 제제간의 물중에서의 용출양상 특성을 보여주고 있다.

혈청 중 피나스테리드 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 4-androsterone-3,17-dione과 피나스테리드를 함께 가한 것 및 푸로케어 정 투여 후 1.5시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 피나스테리드 피크의 출현시간은 약 10.2분, 내부표준물질 피크의 출현시간은 약 11.5분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 2 ng/mL이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피크 면적비에 대한 추출 시료 중 약물의 피크 면적비로부터 구한 상대 추출회수율(%)은 59.9 ± 4.7 이었다, 혈청 시료로부터 구한 피나스테리드의 검량선은 피크 면적비(y) = $0.01921 \times$ 피나스테리드 농도(ng/mL, x) + 0.01852 ($r=0.9999$, $p<0.01$)로 2~200 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 피나스테리드의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 2, 5, 20 및 50 ng/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% , deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로 부터 혈청 중 피나스테리드에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis of Finasteride in Human Serum

Concentration (ng/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
2	12.4	10.4	100
5	12.1	11.1	89.0
20	7.26	5.40	102
50	2.46	6.82	113

C.V.(Coefficient of Variation)= $100 \times S.D./mean$.

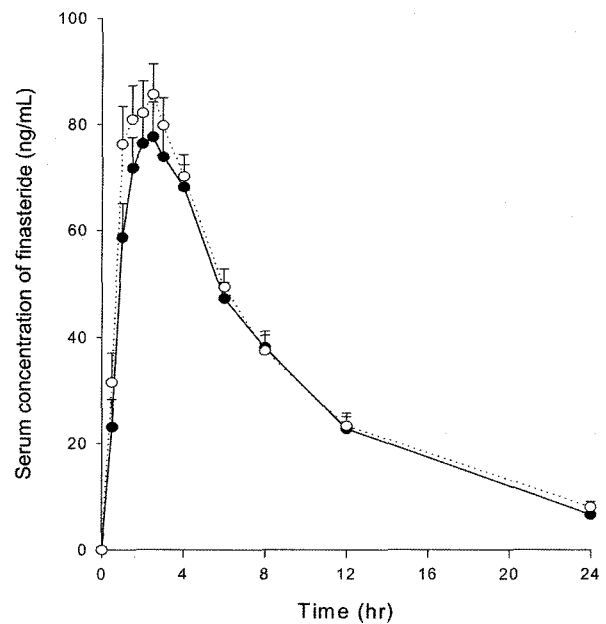


Figure 3—Mean serum concentration-time curves of finasteride following oral administration of Proscar® tablet (●) and Procure tablet (○) at the dose of Finasteride 10 mg ($\pm S.E.$, n=26).

혈청 중 피나스테리드 농도 추이

시험약과 대조약으로 “푸로케어 정”과 “프로스카 정”을 각각 2정씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 피나스테리드 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터 (AUC_t , C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “프로스카 정”의 평균 AUC_t (ng · hr/mL)는 742 ± 277 , 시험약인 “푸로케어 정”은 789 ± 287 로 대조약에 대한 평균치 차이가 6.39%이었고, C_{max} (ng/mL)는 92.9 ± 29.4 와 97.2 ± 28.9 로

4.65%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 2.35 ± 0.83 과 2.02 ± 0.82 로 -13.94%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산 분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t

Table II–Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Proscar® and Procure Tablets at the Finasteride Dose of 10 mg

Subjects	Proscar® Tablet					Procure Tablet				
	AUC_t (ng · hr/mL)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/mL)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)	AUC_t (ng · hr/mL)	Ln AUC_t	C_{max} (ng/mL)	Ln C_{max}	T_{max} (hr)
A1	768.08	6.64	88.18	4.48	2.50	1082.06	6.99	115.11	4.75	1.00
A2	526.38	6.27	82.72	4.42	2.00	575.12	6.35	80.53	4.39	2.50
A3	505.85	6.23	74.19	4.31	4.00	717.64	6.58	111.45	4.71	2.50
A4	1043.45	6.95	103.50	4.64	3.00	701.93	6.55	101.85	4.62	1.50
A5	969.86	6.88	111.31	4.71	2.50	1086.17	6.99	140.59	4.95	2.00
A6	906.19	6.81	101.60	4.62	3.00	872.53	6.77	116.21	4.76	2.50
A7	579.67	6.36	85.80	4.45	1.50	1087.30	6.99	136.51	4.92	1.00
A8	1465.49	7.29	198.39	5.29	2.50	1694.48	7.44	188.53	5.24	1.50
A9	551.51	6.31	98.79	4.59	4.00	573.75	6.35	87.08	4.47	1.00
A10	659.48	6.49	63.56	4.15	3.00	602.88	6.40	74.59	4.31	4.00
A11	992.87	6.90	93.12	4.53	2.50	1006.29	6.91	97.91	4.58	2.00
A12	498.32	6.21	74.08	4.31	2.00	563.11	6.33	88.48	4.48	1.00
A13	660.42	6.49	84.86	4.44	2.00	736.95	6.60	93.10	4.53	2.50
B1	967.63	6.87	107.63	4.68	2.00	972.44	6.88	125.77	4.83	1.00
B2	661.01	6.49	91.91	4.52	4.00	753.17	6.62	72.71	4.29	2.50
B3	450.01	6.11	41.35	3.72	2.50	524.74	6.26	68.77	4.23	1.50
B4	644.30	6.47	62.69	4.14	2.50	731.50	6.60	80.96	4.39	3.00
B5	614.15	6.42	80.43	4.39	3.00	788.18	6.67	89.54	4.49	3.00
B6	540.30	6.29	82.68	4.41	1.50	648.58	6.47	78.35	4.36	2.50
B7	506.85	6.23	80.18	4.38	2.00	574.39	6.35	68.24	4.22	3.00
B8	891.53	6.79	121.90	4.80	1.50	703.26	6.56	94.90	4.55	1.50
B9	485.51	6.19	69.42	4.24	2.00	564.38	6.34	64.22	4.16	3.00
B10	745.22	6.61	119.80	4.79	1.00	688.19	6.53	96.67	4.57	1.50
B11	1405.33	7.25	129.09	4.86	1.00	1259.79	7.14	106.45	4.67	2.00
B12	393.83	5.98	72.32	4.28	1.50	277.49	5.63	49.09	3.89	2.00
B13	860.37	6.76	95.34	4.56	2.00	740.35	6.61	99.50	4.60	1.00
Mean	742.06	6.55	92.88	4.49	2.35	789.49	6.61	97.20	4.54	2.02
(S.D.)	277.31	0.34	29.37	0.29	0.83	286.90	0.35	28.91	0.28	0.82

Table III–Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Finasteride Tablets[#]

	Parameters		
	AUC_t	C_{max}	T_{max}
Difference	6.39%	4.65%	-13.9%
F_G^a	1.41	3.18	0.705
Test/Reference point estimate	1.06	1.05	-0.327
Confidence interval(δ) ^b	$\log 0.990 \leq \delta \leq \log 1.14$	$\log 0.977 \leq \delta \leq \log 1.13$	$-28 \leq \delta \leq 0.14$

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

^{a)} $\alpha=0.05$, $F(1, 24)=4.260$, ^{b)} $\alpha=0.05$.

및 C_{max} 값에 대한 $F_{bi}(F_G)$ 가 F분석표의 한계값인 $F(1, 24) = 4.260$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 $\log(0.99) \sim \log(1.14)$ 및 $\log(0.98) \sim \log(1.13)$ 으로 나타나 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 $-28 \sim 0.14\%$ 로 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였으나 피나스테리드가 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “푸로케어 정”은 대조약인 “프로스카 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

하나제약 주식회사에서 발매하고자 하는 피나스테리드 제제인 “푸로케어 정”이 기존의 피나스테리드 제제인 한국엠에스디 주식회사의 “프로스카 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~29세) 26명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 피나스테리드의 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “프로스카 정”과 시험약인 “푸로케어 정”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출 시험한 결과 pH 1.2, 4.0 및 6.8에서는 15분 이내에, 물에서는 10분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “프로스카 정”의 평균 $AUC_t(\text{ng} \cdot \text{hr/mL})$ 는 742 ± 277 , 시험약인 “푸로케어 정”은 789 ± 287 로 대조약에 대한 평균치 차가 6.39%이었고, $C_{max}(\text{ng/mL})$ 는 92.9 ± 29.4 와 97.2 ± 28.9 로 4.65%의 차이를 보였으며 $T_{max}(\text{hr})$ 는 2.35 ± 0.83 과 2.02 ± 0.82 로 -13.9%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “프로스카 정”에 대한 “푸로케어 정”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha = 0.05$ 에서

군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log(0.990) \sim \log(1.14)$ 및 $\log(0.980) \sim \log(1.13)$ 으로 나타나 $\log(0.800) \sim \log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, $T_{max}(\text{hr})$ 에 대한 90% 신뢰구간(δ , %)은 $-28 \sim 0.14\%$ 로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “푸로케어 정”은 대조약인 “프로스카 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 하나제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) A.L. Dallob, N.S. Sadick, W. Unger, S. Lipert, L.A. Geissler, S.L. Gregoire, H.H. Nguyen, E.C. Moore, W.K. Tanaka, The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **79**(3), 703-706 (1994).
- 2) G.H. Rasmusson, G.F. Reynolds, N.G. Steinberg, E. Walton, G.F. Patel, T. Liang, M.A. Cascieri, A.H. Cheung, J.R. Brooks, C. Berman, Azasteroids: structure-activity relationships for inhibition of 5 alpha-reductase and of androgen receptor binding, *J. Med. Chem.*, **29**(11), 2298-2315 (1986).
- 3) M. Ohtawa, H. Morikawa, J. Shimazaki, Pharmacokinetics and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of *N*-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide, a new type of specific competitive inhibitor of testosterone 5 α -reductase, in volunteers, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, **16**(1), 15-21 (1991).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
- 6) P. Ptacek, J. Macek, J. Klima, Determination of finasteride in human plasma by liquid-liquid extraction and high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **738**, 305-310 (2000).
- 7) M.L. Constanzer, B.K. Matuszewski, W.F. Bayne, High-performance liquid chromatographic method for the determination of finasteride in human plasma at therapeutic doses, *J. Chromatogr.*, **566**(1), 127-134 (1991).
- 8) Statistical Solutions Ltd., *Equiv Test*[®] 2.0, U.K. (2001).