

LC-MS/MS를 이용한 제일크라비트정(레보플록사신 100 mg)에 대한 레사신정 100 mg의 생물학적 동등성

이진성 · 최상준 · 류주희 · 서지형 · 이명재 · 강종민 · 탁성권 · 강진양¹ · 이경태[†]

경희대학교 약학대학, ¹삼육대학교 약학대학
(2008년 7월 12일 접수 · 2008년 8월 6일 승인)

Bioequivalence of LesacinTM Tablet to Jeil CravitTM Tablet (Levofloxacin 100 mg) by Liquid Chromatography- Electrospray Tandem Mass Spectrometry

Jin-Sung Lee, Sang-Jun Choi, Ju-Hee Ryu, Ji-Hyung Seo, Myung-Jae Lee,
Jong-Min Kang, Sung-Kwon Tak, Jin-Yang Kang¹ and Kyung-Tae Lee[†]

College of pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

¹College of pharmacy, Sahn Yook University, Seoul 139-742, Korea

(Received July 12, 2008 · Accepted August 6, 2008)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two levofloxacin tablets, Jeil CravitTM tablet (Jeil Pharm. Co., Ltd., Korea, reference drug) and LesacinTM tablet (Ilhwa. Co., Ltd., Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy male Korean volunteers received two tablets containing levofloxacin 200 mg in a 2×2 crossover study. There was a one-week washout period between the doses. Plasma concentrations of levofloxacin were monitored for over a period of 24 hr after administration by using a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hr (AUC_t), maximum plasma drug concentration (C_{max}) and time to reach C_{max} (T_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. The 90% confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} ratio for LesacinTM/Jeil CravitTM were log 0.9527~log 0.9981 and log 0.8712~log 1.0556, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.80~log 1.25, recommended by KFDA. In all of these results, we concluded that LesacinTM tablet was bioequivalent to Jeil CravitTM tablet, in terms of rate and extent of absorption.

Key words – Levofloxacin, LC-MS/MS, Bioequivalence, Analytical validation

레보플록사신(levofloxacin)은 라세믹한 퀴놀론계 항생제인 오픈플록사신의 L-form 활성체로서 혐기성 세균뿐만 아니라 포도상구균, 페니실린 감염성·저항성 연쇄상구균, 폐렴구균, 화농성연쇄상구균, 인플루엔자균, 모락셀라속, 대장균, 엔테로박터속, 폐렴간균, 녹농균을 포함하는 그람 양성·음성균에도 항진균 효과가 있다.¹⁾

경구투여시 생체이용률은 99%이며,¹⁾ 흡수가 잘되는 편이지만 다른 퀴놀론계 항생제보다 적게 대사된다.²⁾ 인체에 경구투여한 후 48시간까지의 미변화체 요중 배설량은 86%로 나타났다.²⁾ 건강한 성인에게 레보플록사신 200~500 mg을 투여하였을 때 최고혈중농도는 2,300~5,100 ng/mL, 최고혈중농도에 도달하는 시간은 1.0~1.6시간 그리고 반감기는

5.7~7.3시간인 것으로 보고되어 있다.²⁻⁴⁾

본 연구는 (주)일화에서 발매하고자 하는 레보플록사신 제제인 “레사신정”(주)일화)이 기존의 레보플록사신 제제인 “제일크라비트정”(제일약품(주))과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~29세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 레보플록사신의 혈장 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_t), 최고 혈장 중 농도(C_{max})와 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})을 구하고 이 중 T_{max}를 제외한 AUC_t와 C_{max}는 로그변환한 후 통계 검정과 분산 분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

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

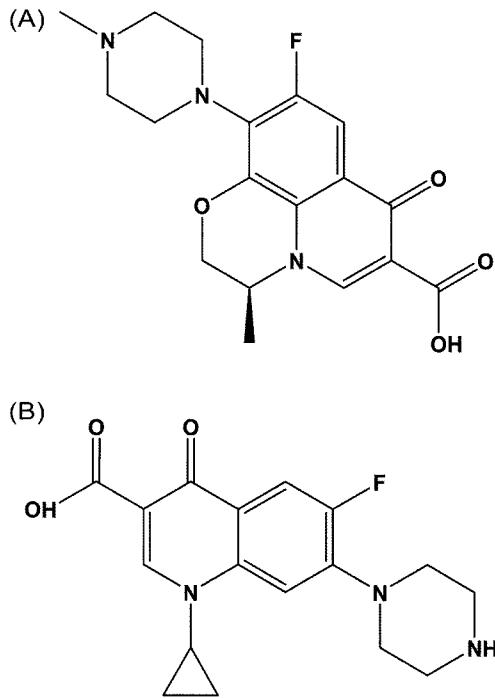


Figure 1—Chemical structures of (A) levofloxacin and (B) ciprofloxacin (I.S.).

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁶⁾ 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 (주)일화의 “레사신정”(제조번호:LS 07001, 제조일자: 2007. 10. 3), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 제일약품 (주)에서 시판하고 있는 “제일크라비트정”(제조번호:CVH403, 사용기한: 2010. 4. 17)으로 레보플록사신 100 mg 함유 정제이었다. 레보플록사신 표준품은 (주)일화로부터, 내부표준물질(I.S.)로 사용한 시프로플록사신은 Fluka사(Fluka Chemie AG, Buchs, 스위스)에서 구입하였다(Figure 1). HPLC용 아세트 니트릴, 헥산, 디클로로메탄(Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 (주)중외제약, 서울, 한국)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., Palo Alto, CA, 미국), API 2000 triple-quadrupole tandem mass spectrometer (Applied Biosystems/MDS SCIEX, Foster City, CA, 미국/Concord, Ontario, 캐나다)과 Capcell Pak UG120 C₁₈ (50 \times 2.0 mm I.D., 3 μ m, Shiseido, Tokyo, 일본) 컬럼, multipurpose

centrifuge (Kubota 5100, Osaka, 일본), vortex mixer (Vision KMC-1300V, 경기도, 한국), pH 측정기(Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, 미국), deep freezer (일신, 경기도, 한국), TurboVap LV (Caliper Lifesciences, Hopkinton, MA, 미국) 등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준에 따라 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 모집공고하고 지원신청서를 받아 지원자 27명을 모집하였다. 서울시 동대문구 휘경2동 29-1번지 소재 서울위생병원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당하지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 68.67 \pm 10.04 kg, 나이는 만 22.04 \pm 3.01세이었다. 이들로부터 모두 참가동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 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 식단의 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 “제일크라비트정”을 B군에는 시험약인 “레사신정”을 투여하였고, 제 II기에는 그 반대로 투여하였다. 그리고 레보플록사신의 반감기는 약 5.7~7.3시간으로 보고되어 있어,²⁴⁾ 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 1주일의 휴약기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter (BD Angiocath PlusTM, 22G, Boin Medica, 경북, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 약물 투여량은 레보플록사신의 최대 상용량과 감도를 고려하여 대조약과 시험약 각각 2정(레보플록사신으로서 200 mg)씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 이상인 24시간 동안 실시하였다. 채혈

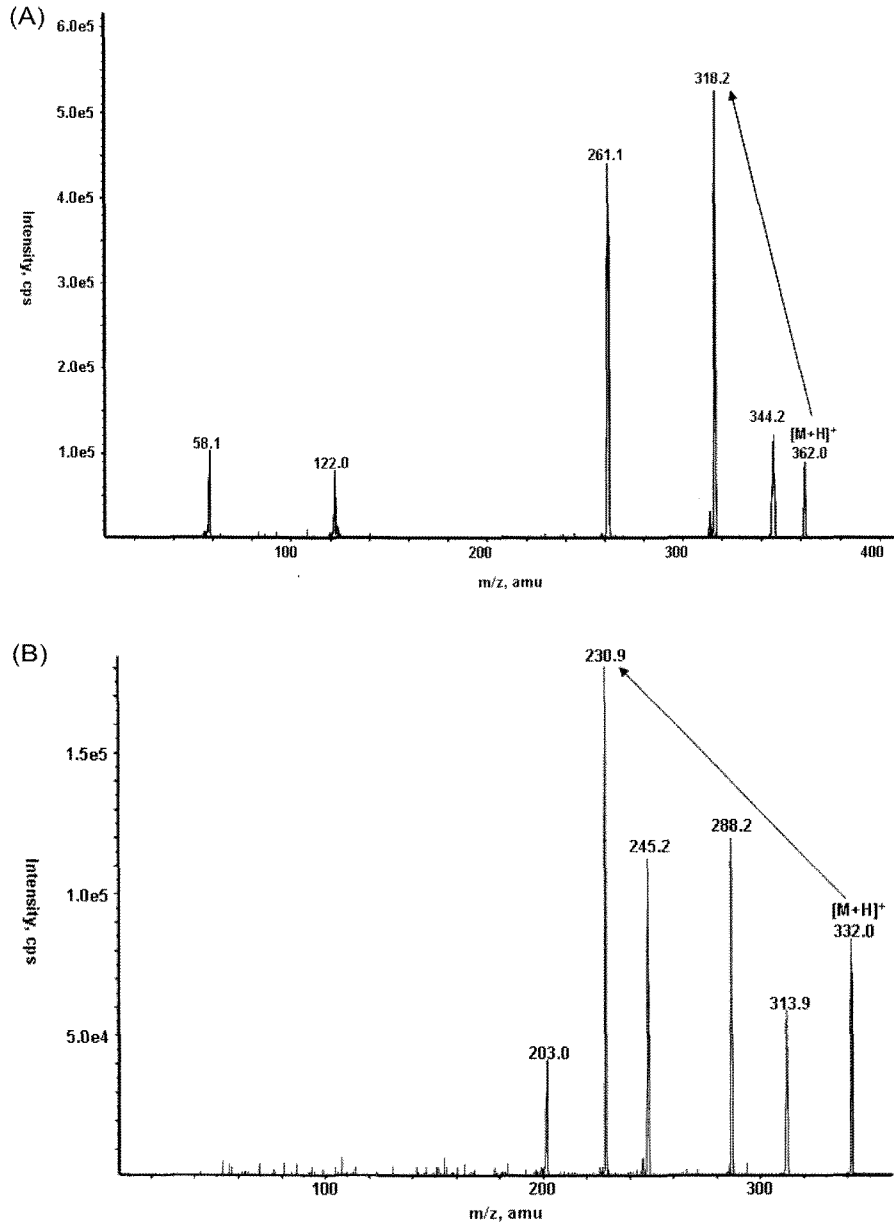


Figure 2—Product ion spectra of $[M+H]^+$ ions of (A) levofloxacin and (B) ciprofloxacin (I.S.).

횃수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 12 및 24시간의 총 12시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 정맥 catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피

험자들의 혈액 채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 서울우생병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 레보플록사신의 정량

LC-MS/MS 조건 - 전처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 이동상은 40%의 아세트니트릴과 60%의 10 mM 암모늄 아세테이트(pH 3.6)로 사용하였고, 컬럼은 앞과 동일하게 사용하였으며, 유속은 0.2 mL/min이었

다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 multiple reaction monitoring (MRM) 방법으로 검출하였고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization (ESI) mode를 사용하였다. Nebulizing gas, turbo gas 및 curtain gas는 질소 가스를 사용하였으며, 각각 30, 50 그리고 10으로 설정하였다. Nebulizer의 온도는 350°C로 설정하였다. 또한 MRM mode를 이용한 레보플록사신과 내부표준물질의 검출은 300 ms dwell time으로 분석하였으며, 각각의 protonated molecular ion의 m/z 는 362.0과 332.0이며, collision energy를 31와 26으로 하여 생성된 product ion의 m/z 는 318.2와 230.9으로 monitoring 하였다 (Figure 2).

검량선 작성 - 레보플록사신 표준품을 100% 아세트니트릴에 녹여 레보플록사신으로서 1,000 µg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 100% 아세트니트릴 용액과 냉동 보관 하였던 공혈장으로 희석하여 레보플록사신의 혈장 중 농도가 각각 10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 및 10,000 ng/mL 농도가 되도록 표준혈장 시료를 만들었다. 내부표준물질인 시프로플록사신은 증류수로 녹여 1,000 µg/mL로 만든 후 아세트니트릴 용액을 이용하여 최종 농도 10 µg/mL로 희석하였다. 각각의 표준혈장 100 µL에 내부표준물질(10 µg/mL) 20 µL를 가하고 여기에 디클로로메탄 1 mL를 첨가하여 추출하였다. 10분간 vortexing한 뒤 10분간 10,000 rpm에서 원심분리하여 유기용매층 0.9 mL를 취하여 증발건조 하였다. 최종적으로 잔사에 이동상 200 µL를 넣은 뒤 재구축하여 그 중 10 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적비에 대한 레보플록사신의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 시행하여 일간 재현성을 구하였다.

혈장시료의 처리 - 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 100 µL를 취하여 내부표준물질 20 µL를 넣은 후 검량선 작성기와 동일한 처리과정을 거친 시료 10 µL를 LC-MS/MS에 주입하였다.

혈장 중 농도 계산 - 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 레보플록사신의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 레보플록사신의 농도(ng/mL)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

일반적인 레보플록사신 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있으나 통상적으로 1회 100 mg을 1일 2~3회 투여하며, 200 mg 투여에 따른 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max}

및 T_{max} 는 이미 보고된 바 있다.²⁴⁾ 따라서 본 시험에서는 “레사신정” 및 “제일크라비트정”을 각각 2정 씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 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 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test 2002 (Ver. 1.2.1)를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석하였고, 식품의약품안정청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라서 AUC_t 및 C_{max} 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈장 중 레보플록사신의 정량

건강한 피험자의 공혈장과 공혈장에 내부표준물질과 레보플록사신을 함께 가한 것 및 레보플록사신 정제 투여 후 1.5시간체의 혈장을 본 시험 방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 나타내었다(Figure 3). 레보플록사신의 피크 유지시간은 약 0.9분, 내부표준물질의 피크 유지시간은 약 0.9분이었으며, 혈장 중의 어떠한 간섭 물질들로부터 영향을 받지 않고 양호하게 분리되었다.

혈장 시료로부터 구한 레보플록사신의 계산식은 $Y=0.00066X+0.0603$ ($r=0.9964$)[Y =레보플록사신/내부표준물질 피크 면적의 비율, X =레보플록사신의 농도(ng/mL)]였으며, 10-10,000 ng/mL의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성은 레보플록사신과 내부표준물질의 피크 면적비의 표준편차를 레보플록사신과 내부표준물질의 피크 면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(C.V.%)을 구하였고, 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(C.V.%)을 구하였다. 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량한계)는 크로마토그램 상에서 신호 대 잡음 비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%의 조건을 만족하는 농도로 결정하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성은 일내, 일간 모두 15% 이하, 정량한계농도에서의 정밀성은 20% 이하였고, 정확성은 일내, 일간 모두 85~115% 이내, 정량한계농도에서의 정확성은 80~120% 이내였으며, 정량한계는 10 ng/mL이었다(Table I).

이로부터 혈장 중 레보플록사신에 대한 상기 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성 및 정확성을 가지고 있

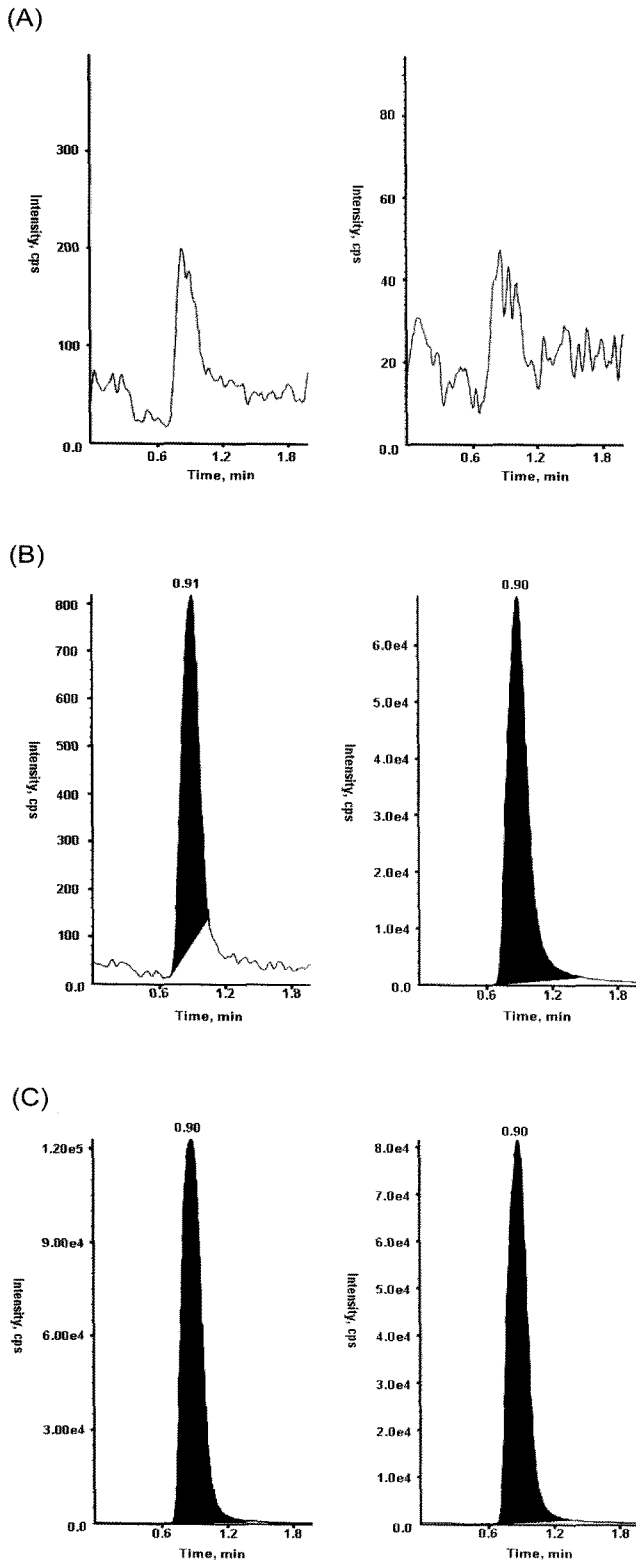


Figure 3—Multiple reaction monitoring chromatograms of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with levofloxacin (10 ng/mL) and I.S. (10 µg/mL) and (C) plasma sample at 1.5 hr after oral administration of 200 mg levofloxacin to volunteer A2 (calculated concentration was 2,100 ng/mL).

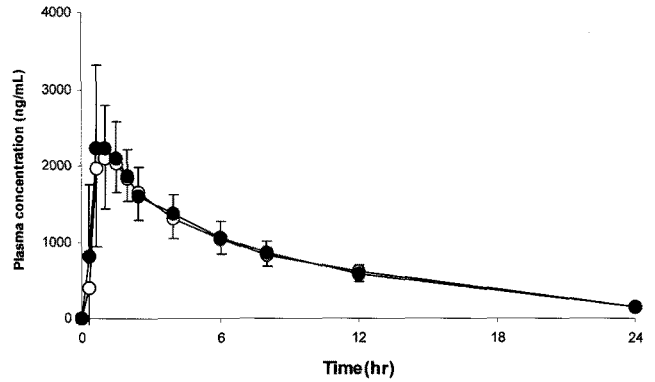


Figure 4—Mean (\pm S.D., n=24) plasma concentration-time curves of levofloxacin following oral administration of Lesacin™ tablet (○) and Jeil Cravit™ tablet (●) at the levofloxacin dose of 200 mg.

음을 알 수 있었다.

혈장 중 레보플록사신의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “레사신정”과 “제일크라비트정”을 각각 2정씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하고 분석하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 구하였다(Figure 4). 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “제일크라비트정”의 평균 AUC_t (ng·hr/mL)는 17,557.3 \pm 2,646.2, 시험약인 “레사신정”은 17,137.6 \pm 2,623.3으로 대조약에 대한 평균치의 차가 -2.39%이었고, C_{max} (ng/mL)는 2,735.8 \pm 698.2과 2,592.9 \pm 507.0으로 -5.22%의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 1.11 \pm 0.70과 1.04 \pm 0.48로 -6.31%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 \pm 20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다. 또한 기준에 국외에서 보고^{2,4)}된 레보플록사신의 약물속도론적 파라미터와 비교하였을 때, 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준에 따라 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시한 결과, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log 0.9527-log 0.9981 및 log 0.8712-log 1.0556으로서 log 0.80-log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해 볼 때, 시험약

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

Concentration (ng/mL)	Precision (C.V.%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
10 (LOQ)	18.4	17.3	88.5	104.0
500	3.3	3.9	93.3	97.5
5000	1.7	2.9	98.6	102.6
10000	1.4	3.9	86.4	90.0

LOQ: Limit of quantitation

Table II—Pharmacokinetic Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Jeil Cravit™ and Lesacin™ Tablets at the Levofloxacin Dose of 200 mg

subjects	Jeil Cravit™ Tablet					Lesacin™ Tablet				
	AUC _t (ng·hr/mL)	Log Auc _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	Log Auc _t	C _{max} (ng/mL)	Log C _{max}	T _{max} (hr)
A1	24683.0	4.39	3640.0	3.56	0.67	22824.5	4.36	2850.0	3.45	0.67
A2	18258.5	4.26	2100.0	3.32	1.50	18576.5	4.27	2740.0	3.44	2.50
A3	16496.3	4.22	2110.0	3.32	1.50	18257.6	4.26	1660.0	3.22	1.50
A4	14580.0	4.16	2390.0	3.38	1.50	14583.4	4.16	2260.0	3.35	1.50
A5	16136.8	4.21	3090.0	3.49	0.67	14521.0	4.16	2380.0	3.38	1.50
A6	15593.7	4.19	2120.0	3.33	1.00	14563.0	4.16	2840.0	3.45	0.67
A7	19117.9	4.28	1750.0	3.24	4.00	18769.0	4.27	4130.0	3.62	0.67
A8	15535.5	4.19	1920.0	3.28	1.50	14814.8	4.17	2470.0	3.39	1.50
A9	17061.1	4.23	3060.0	3.49	0.67	20328.5	4.31	2980.0	3.47	1.50
A10	16126.0	4.21	2550.0	3.41	1.00	17657.0	4.25	3440.0	3.54	0.67
A11	16364.8	4.21	2320.0	3.37	1.00	16366.6	4.21	2810.0	3.45	1.50
A12	23068.5	4.36	3690.0	3.57	0.67	21675.5	4.34	2760.0	3.44	1.00
B1	18049.7	4.26	3050.0	3.48	1.50	16716.0	4.22	2850.0	3.45	0.67
B2	15915.5	4.20	2380.0	3.38	1.00	15288.4	4.18	2350.0	3.37	0.67
B3	20183.3	4.30	2790.0	3.45	0.67	19193.1	4.28	2260.0	3.35	0.67
B4	14724.4	4.17	2700.0	3.43	0.67	13902.6	4.14	2300.0	3.36	0.67
B5	18081.5	4.26	2400.0	3.38	0.67	18664.5	4.27	2250.0	3.35	1.00
B6	17973.6	4.25	3190.0	3.50	1.00	16179.3	4.21	2440.0	3.39	0.67
B7	14039.4	4.15	1820.0	3.26	1.50	13098.2	4.12	2000.0	3.30	0.67
B8	16296.9	4.21	3120.0	3.49	0.67	14883.6	4.17	2140.0	3.33	1.50
B9	17307.6	4.24	2810.0	3.45	1.00	17699.4	4.25	2230.0	3.35	1.00
B10	15632.0	4.19	3060.0	3.49	0.67	14692.5	4.17	3050.0	3.48	0.67
B11	18559.2	4.27	2750.0	3.44	1.00	17209.5	4.24	2370.0	3.37	0.67
B12	21589.9	4.33	4850.0	3.69	0.67	20837.0	4.32	2670.0	3.43	1.00
Mean	17557.3	4.24	2735.8	3.42	1.11	17137.6	4.23	2592.9	3.41	1.04
(S.D.)	2646.2	0.06	698.2	0.11	0.70	2623.3	0.07	507.0	0.08	0.48

인 “레사신정”은 대조약인 “제일크라비트정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

(주)일화에서 발매하고자 하는 레보플록사신 제제인 “레사신정”이 기존의 레보플록사신 제제인 “제일크라비트정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Levofloxacin Tablets[#]

	Parameters [#]	
	AUC _t	C _{max}
Difference(%)	-2.39	-5.22
Test/Ref point estimate	0.975	0.958
Confidence interval(δ) ^{a)}	0.9527 ≤ δ ≤ 0.9981 0.8712 ≤ δ ≤ 1.0556	

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

^{a)}α=0.05

기 위하여 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호 (2005. 6. 7) 생물학적동등성시험기준에 따라 건강한 성인(만 19~29세) 24명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 레보플록사신의 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 분산분석을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “제일크라비트정”의 평균 AUC_t (ng·hr/mL)는 17,557.3±2,646.2, 시험약인 “레사신정”은 17,137.6±2,623.3으로 대조약에 대한 평균치의 차가 -2.39%이었고, C_{max} (ng/mL)는 2,735.8±698.2과 2,592.9±507.0으로 -5.22%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 ±20%이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였다.

2. 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해서 유의수준 α=0.05에서 분산분석결과, 90%신뢰한계는 각각 log 0.9527-log 0.9981 및 log 0.8712-log 1.0556로 나타나 log 0.8-log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “레사신정”은 대조약인 “제일크라비트정”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단

기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 (주)일화의 지원을 받아 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) T. Tsaganos, P. Kouki, P. Digenis, H. Giamarellou, E. J. Giamarellos-Bourboulis and K. Kanellakopoulou, Pharmacokinetics of levofloxacin after single and multiple oral doses in patients undergoing intermittent haemodialysis, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **32**, 46-49 (2008).
- 2) H. Y. Ji, D. W. Jeong, Y. H. Kim, H. H. Kim, D. R. Sohn and H. S. Lee, Hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of levofloxacin in human plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **41**, 622-627 (2006).
- 3) S. M. Wimer, L. Schoonover and M. W. Garrison, Levofloxacin: a therapeutic review, *Clin. Ther.*, **20**, 1049-1070 (1998).
- 4) S. D. Goodwin, H. A. Gallis, A. T. Chow, F. A. Wong, S. C. Flor and J. A. Bartlett, Pharmacokinetics and safety of levofloxacin in patients with human immunodeficiency virus infection, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 799-804 (1994).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적동등성시험기준 (2005. 6. 7)
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4)