

## 건강한 지원자에 있어서 리세드로네이트 35 mg 함유 악토넬정과 리세넬정의 약물 동력학적 비교

최성업<sup>1</sup> · 김영일<sup>2</sup> · 박영준<sup>1</sup> · 이종오<sup>3</sup> · 송진호<sup>4\*</sup> · 조성완<sup>2\*</sup>  
<sup>1</sup>삼일제약, <sup>2</sup>건양대학교 제약공학과, <sup>3</sup>바이오메디앙, <sup>4</sup>중앙대학교 의과대학  
(2009년 2월 12일 접수 · 2009년 4월 15일 수정 · 2009년 5월 11일 승인)

### Pharmacokinetic Comparison of Actonel and Risenel Tablet Containing Risedronate sodium in Healthy Volunteers

Sung-Up Choi<sup>1</sup>, Young-Il Kim<sup>2</sup>, Young-Joon Park<sup>1</sup>, Jong-Oh Lee<sup>3</sup>,  
Jin-Ho Song<sup>4\*</sup>, and Seong-Wan Cho<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Sam-il Pharm. Co. Ltd, Bang-Bae, Seoul, 990-1, Korea,

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan, Chungnam, 320-711, Korea,

<sup>3</sup>Biomediang, Seong-Nam, Gyeonggi, 462-901, Korea,

<sup>4</sup>College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, 156-756, Korea

(Received February 12, 2009 · Revised April 15, 2009 · Accepted May 11, 2009)

The aim of this study was to evaluate the pharmacokinetic parameters of two risedronate preparations. The clinical assessment was conducted on 46 healthy volunteers who received one tablet (Risedronate sodium 35 mg/tablet) in the fasting state, in a randomized balanced 2×2 cross-over study design. After dosing of one tablet containing 35 mg risedronate sodium, blood samples were collected serially for a period of 48 hours. Plasma was analyzed for risedronate by using LC/MS/MS assay method. The analysis system was validated in specificity, accuracy, precision, and linearity. AUC<sub>t</sub> (the area under the plasma concentration-time curve from the zero-time to 48 hr) was calculated through the trapezoidal rule. C<sub>max</sub> (maximum plasma drug concentration) were compiled from the plasma risedronate concentration-time data of each volunteer. No significant sequence effect was found for the pharmacokinetic parameters indicating that the cross-over design was properly performed. The 90 % - Confidence intervals of the AUC<sub>t</sub> ratio and the C<sub>max</sub> were from log 0.8752 to log 1.1888 and log 0.8457 to log 1.1478, respectively. These values were within the acceptable intervals between 0.80 and 1.25. Therefore, this study demonstrated that no statistically significant difference was identified with respect to the rate and extent of absorption.

□ Key words - Risedronate sodium, Pharmacokinetic parameters, LC/MS/MS, Actonel<sup>®</sup>

리세드로네이트 (Risedronate sodium; 1-hydroxy-2-[3-pyridinyl] ethylidene bisphosphonic acid monosodium salt)는 알렌드로네이트 (alendronate)와 함께 골다공증의 예방 및 치료 목적으로 최근에 많이 사용하는 비스포스포네이트

(bisphosphonate) 제제로서 폐경 후 골다공증의 예방과 치료, 스테로이드 유발성 골다공증 치료에 대한 FDA 승인을 1998년에 받았다. 하루 5 mg이 치료 용량이며, 치료 시작 후 6개월부터 골절예방의 효과가 나타나고 소화관 장애가 적으며 대퇴골 골절을 유의하게 예방 할 수 있다는 특징이 있다. 척추 골절의 예방 효과에 대한 연구로 북미에서 시행한 VERT(vertebral efficacy with risedronate therapy)에 의하면 리세드로네이트 5 mg을 3년간 투여 후 요추 골밀도가 5.4 %, 대퇴골 경부 골밀도가 1.6 % 증가하였으며 새로운 척추 골절의 발생은 41 %, 비 척추 골절의 발생은 39 % 감소하였다.<sup>1-3)</sup> 임상연구에 따르면 리세드로네이트는 매우 낮은 생체 흡수율 (<1 %)를 나타내고, 음식 섭취에 의해 흡수율이 급격히 감소되는 것으로 보고되었다. 아침 식사 30분 이전의

Correspondence to : 조성완

건양대학교 제약공학과  
(320-711) 충청남도 논산시대학로 119번지  
Tel: +82-41-730-5693  
E-mail: swcho@konyang.ac.kr  
송진호  
중앙대학교 의과대학  
(156-765) 서울특별시 동작구 흑석동 221  
Tel: +82-2-820-5686  
E-mail: jinhos@cau.ac.kr

공복을 유지하고 음식물, 음료수 섭취 전후 최소한 2시간 이상의 시간을 두고 약물을 복용해야 흡수율을 높일 수 있다. 또한, 구강 인두 자극을 막기 위하여 충분한 양 (180-240 mL)의 물과 함께 복용하고, 복용 후에는 식도염과 식도 궤양의 발생 위험을 막기 위하여 적어도 30분에서 1시간 이상 똑바로 앉거나 선 자세를 유지하도록 권장 하고 있다.<sup>4-7)</sup>

리세드로네이트 30 mg을 건강한 서양인에게 투약하였을 때의 약물 동력학적 파라미터는  $C_{max}$   $5.1 \pm 4.8$  ng/mL, AUC  $21.3 \pm 19.1$  ng/mL · h, 그리고  $T_{max}$ 는  $0.81 \pm 0.32$  h로 국외에서 보고된 임상자료가 있으며,<sup>8-12)</sup> 혈장 중 리세드로네이트 분석 방법은 ELISA를 이용하거나, 디아조메탄시약을 이용한 유도 체화 방법 등이 사용되고 있다.<sup>13-15)</sup>

본 연구는 아직 국내에서 발표된 적이 없는, 건강한 한국인 지원자를 대상으로 임상을 실시하여 risedronate 제제의 약물동력학 자료를 제공하고자 하였다. 2x2 교차법을 적용하여 (주)사노피 아벤티스 코리아 ‘악토넬정’과 삼일제약(주) ‘리세넬정’을 건강한 성인 지원자 46명에게 1정 (risedronate sodium, 35 mg/정)씩 경구 투여한 뒤, 감도와 재현성을 고려하여 혈장내 약물을 디아조메탄시약으로 유도체화하고, LC/MS/MS로 혈중농도를 분석하였다. 각 피험자들의 혈중약물 농도 데이터로부터 구한 혈중농도-시간 곡선하면적 ( $AUC_t$ )과 최고혈중농도 ( $C_{max}$ ) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰함으로써 두 제제간의 약물동력학적인 연관성을 평가해 보고자 하였다.

## 실험재료 및 방법

### 실험 재료

대조약으로는 동일 성분 및 함량의 (주)사노피-아벤티스코리아의 ‘악토넬정’(제조번호 B009)를 사용하였으며, 시험약으로 삼일제약(주)의 ‘리세넬정’(제조번호 018355)를 사용하였으며, 두 제제 모두 리세드론산 나트륨 35 mg을 함유한 정제이다. Risedronate sodium의 원료는 Assia Chemical Industries Ltd.(제조지: Ramat Hovav, Emek Sara, Be'er Sheva, Israel)이고 제조번호가 134300407을 사용하였다. 시험에 관련된 모든 시약은 특급 분석용을 사용하였고, 용매는 HPLC grade를 사용하였다.

### 피험자 선정 기준 및 방법

#### 피험자 선정 및 건강 검진

생물학적동등성시험 모집 공고의 지원자 중 과거에 소화기계, 간, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없으며 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 만 19-55세의 건강한 성인 50명을 선정하였다. 지원자 50명에 대한 건강진단은 건양대학교병원 진단검사의학과(대한임상검사 정도관리협회 등록번호 제 0529호)에서 시험담당자의 주도하에 혈

액병리검사 (WBC, RBC, Hb, HCT, PLT, WBC Diff count), 혈액화학검사 (T.protein, Albumin, T.bilirubin, AST, ALT, T.cholesterol, Glucose, Creatinine, BUN), 뇨검사 (Color, 비중, pH, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Blood, Leukocyte, RBC, WBC, Epith)와 같은 임상병리검사와 활력증후 (혈압, 맥박, 체온 등) 측정 및 내과적 문진을 실시하였다.

### 시험대상 예수 및 시험대상군 분류

본 시험의 피험자로 최종 선정된 50명을 무작위로 1군에 25명, 2군에 25명으로 나누었다. 제 I 기 제 1 군에는 대조약을, 제 2 군에는 시험약을 동일 날짜에 투여하고, 제 II 기에는 그 반대로 투약하였으며, 투약량은 각 제제 모두 1정 (리세드론산 나트륨 35 mg)을 1회 경구투약하였다.

### 시험방법

시험 전일 오후 6시에 피험자를 소집하여 피험자 명단 및 신원을 확인하고 시험내용, 일정 및 주의사항에 대하여 재설명 한 후 동일한 식사를 제공하였다. 식사 종료후 당일 22시 이후부터 다음날 투약 후 4시간까지 금식시켰다. 투약 12시간 전부터 채혈 종료시까지 피험자들이 안정을 취할 수 있도록 투숙시키고 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료섭취 및 음주를 제한하였다. 오후 10시경에 피험자 전원을 취침시켰다. 시험당일 오전 6시에 피험자 전원을 기상시켜 세면 및 샤워를 하고 시험 준비에 착수하였다. 피험자들의 건강상태 이상유무를 점검하고 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 mL 씩을 채혈하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정 (리세드론산 나트륨으로서 35 mg)을 물 240 mL와 함께 투약하였다. 피험자간 복약시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 1분 간격으로 하였다. 채혈은 약물의 혈중소실반감기 (약 5.2시간)<sup>8)</sup> 을 토대로 반감기의 3배 이상 (또는  $AUC_t$ 가  $AUC_8$ 의 80 %에 해당되는 시점)과 약물의 잔존 농도 및 분석기기의 감도를 고려하여 48시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 동향 규정 (원칙적으로 12회 이상, 최고혈중농도 도달 전 적어도 2회 이상 채혈)에 준하여, 약물 투약 직전과 투약 후 0.25시간, 0.5시간, 0.75시간, 1시간, 1.5시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 48시간으로 총 13회 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 10 mL의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈장 분리관에 옮겨 담고 분석시까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 식사에 의한 영향을 배제하기 위하여 투약 전 12시간 이상 절식한 상태에서 투약 후 4

시간까지는 금식 상태를 유지시켰으며, 투약 후 4시간째 채혈을 마친 후 동일한 점심식사를 제공하였으며, 투약 후 10 시간째 채혈을 마친 후 다시 동일한 저녁식사를 제공하였다. 당일 밤 10시경에 취침하도록 하고 익일 오전 6시에 기상하게 하고 투약 후 24시간째 채혈이 끝난 후 주의사항을 당부한 후 귀가시켰다. 시험 셋째날 피험자 전원을 건양대학교에 소집하고 투약 후 48시간째 마지막 채혈을 하고 담당의사에 의하여 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들에게 제 II 기 시험을 완료할 때까지 음주나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한 번 주지시킨 후 귀가시켰다. 제 II 기 약물투약 및 채혈도 제 I 기와 같은 방법으로 실시되었으며 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입을 통제된 격리된 장소에서 실시하였으며 완전 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

**기기 및 분석 조건**

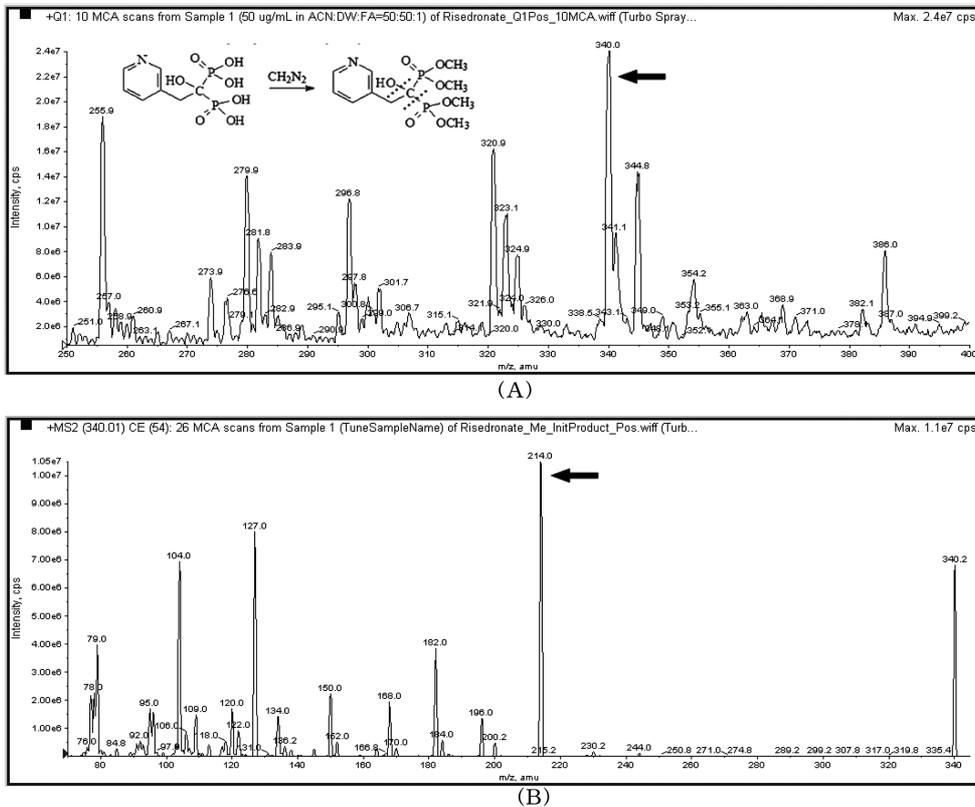
혈장중 Risedronate의 농도는 기존의 LC/MS/MS의 방법<sup>14-15)</sup>을 응용하여 분석하였으며 내부표준물질은 Zoledronate disodium tetrahydrate를 사용하였다. LC Pump는 NANOSPACE SI-2 3301 (Shiseido), autosampler는 NANOSPACE SI-2 3133 (Shiseido), 검출기는 API5000 (Applied biosystems/MDS SCIEX)을 사용하였으며 칼럼은 ODP2 HP-4D (150×4.6 mm, 5 μm, Shodex), 이동상은 Acetonitrile : 50 mM ammonium

formate (pH 2.5) = 90 : 10 (v/v)로, 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 3 μl이었다.

**검량선 작성 및 혈장 농도의 계산**

혈장내 리세드로네이트의 분석은 기보고된 문헌을 참조하여<sup>14-15)</sup>, 디아조메탄시약을 이용하여 약물을 유도체화 시키고, 이를 LC/MS/MS로 분석하였다.

Risedronate sodium 표준품을 water에 녹여 risedronate의 농도를 1 mg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 risedronate의 혈장중 농도가 각각 0.2 (정량한계농도), 0.5, 1, 5, 10, 50 ng/mL 농도가 되도록 표준혈장을 만들었다. 각각의 표준혈장 1 mL에 내부표준물질로 water에 희석된 zoledronate (10 μg/mL) 50 μL를 넣고 10 mM ammonium bicarbonate 4 mL과 함께 섞은 뒤 1 mL의 water로 equilibrate된 Bond Elut DEA cartridge에 loading한 다음 water, methanol 각각 1 mL로 washing 한 후 diazomethane solution 0.4 mL을 가하여 유도체화 반응을 시켰다. 이후 methanol 1 mL로 elution하고 이 용출액을 질소기류 55°C 하에서 증발시킨 다음 잔사에 150 μL의 50% acetonitrile을 가하여 재조성한 후 3 μL를 취하여 LC/MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 risedronate의 피크 면적비를 구하여 검량선(calibration curve)을 작성하였다.



**Fig. 1. The mass spectrum of Risedronate (precursor ion (A), product ion (B)).**

연구결과

하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성(intra-day)을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성(inter-day)을 구하였다. 검체 분석 중에는 검량선 작성 시료를 먼저 측정 한 후 시료 전처리시 각 배치의 시료 사이들마다 QC 시료를 측정하여 이론치의 15 % 이내에 들어오는지 확인하고 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 분석기관으로 옮긴 후 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 5분간 진탕 한 다음, 이 혈장 1 mL을 취하여 여기에 내부표준물질로 zoledronate (10 µg/mL) 50 µL을 가한 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리하여 LC/MS/MS에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 risedronate의 피크 면적비를 구하여, 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 risedronate의 농도를 구하였다.

약물 동력학적 동등성 평가

시험약과 대조약간의 동등성평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 혈장 중 농도-시간곡선하면적 (AUC<sub>t</sub>), 최고 혈장 중 농도 (C<sub>max</sub>)로 하였으며 최고 혈장 중 농도 도달시간 (T<sub>max</sub>)은 참고값으로 하였다. T<sub>max</sub>를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 통계처리용 프로그램 (K-BE test 2002, ver. 1.2.1)을 이용하여 α(유의수준) = 0.05에서 분산분석 (ANOVA)을 실시하였다.

분석조건 검증 (특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 감도 등) MS/MS spectrometry

Risedronate와 내부표준물질인 zoledronate의 precursor ion 은 positive ion mode 에서 [M+H]<sup>+</sup>으로 검출되어, risedronate의 경우 m/z 340.0 (Fig. 1), 내부표준물질의 경우 m/z 328.8의 ion을 precursor ion으로 선정하였다 (Fig. 2). 선정된 precursor ion으로부터 생성되는 여러 가지 product ion의 양을 collision energy를 변경하여 scan 한 결과 risedronate의 경우 25 eV에서 m/z 214.0 ion, 내부표준물질의 경우 41 eV에서 m/z 135.2의 ion이 가장 많이 생성되는 것을 확인하여 각각을 CID (collision-induced dissociation) 후 모니터링 할 product ion으로 정하였다.

특이성과 직선성

검체를 처리하여 LC/MS/MS로 분석하였을 때 risedronate 피크의 유지 시간은 약 2.3분, 내부표준물질 피크의 유지 시간은 약 3.2분이었고, 분석조건에서 risedronate 및 내부표준물질의 분리 상태는 양호하였다. Risedronate와 내부표준물질 외에 피크에 간섭하는 물질은 나타나지 않았다 (Fig. 3-4). 직선성의 경우 0.2 (정량한계 농도), 0.5, 1, 5, 10 및 50 ng/

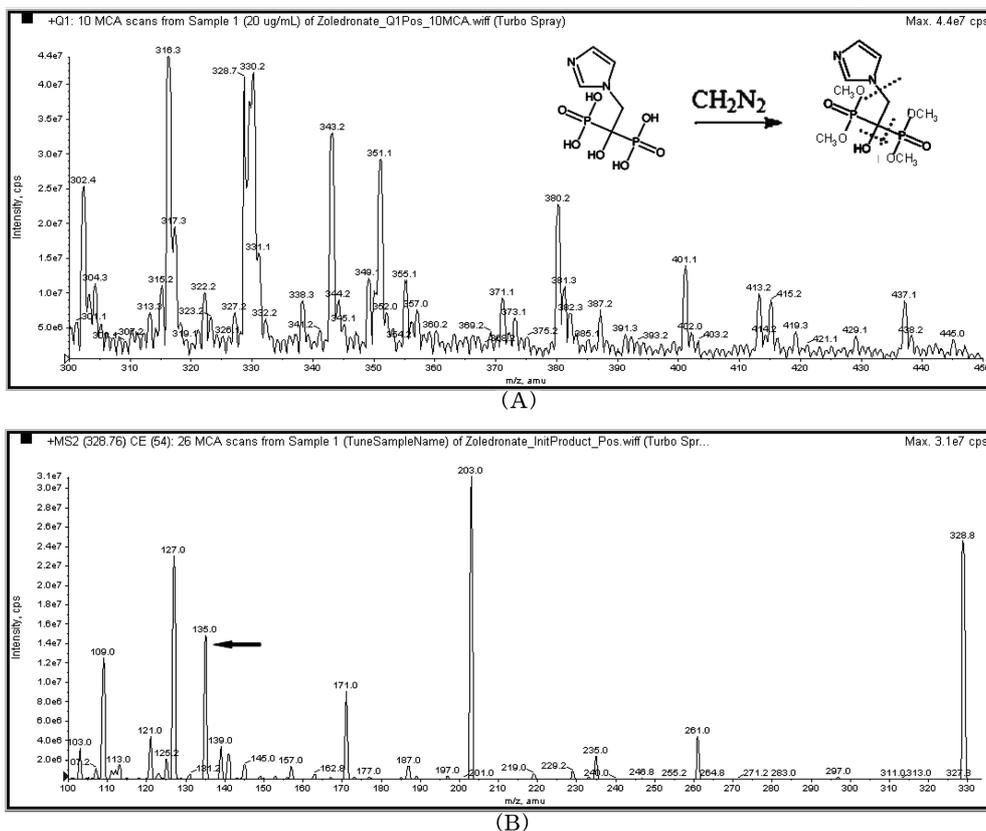


Fig. 2. The mass spectrum of Internal standard (zoledronate) (precursor ion (A), product ion (B)).

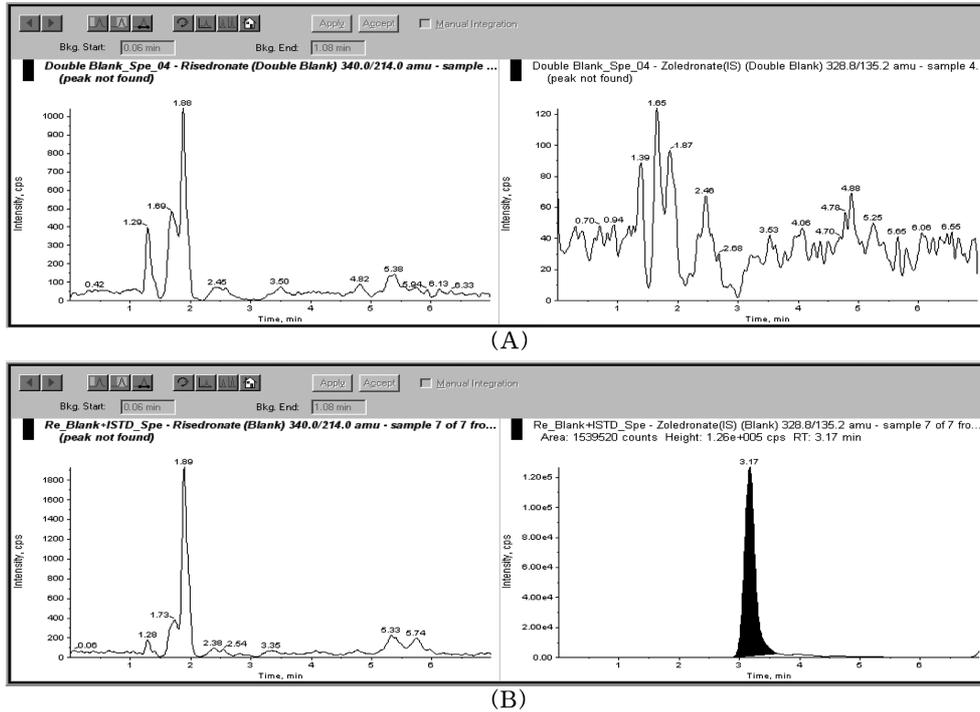


Fig. 3. The chromatogram of zero blank (A) and blank with Internal standard(I.S) (B).

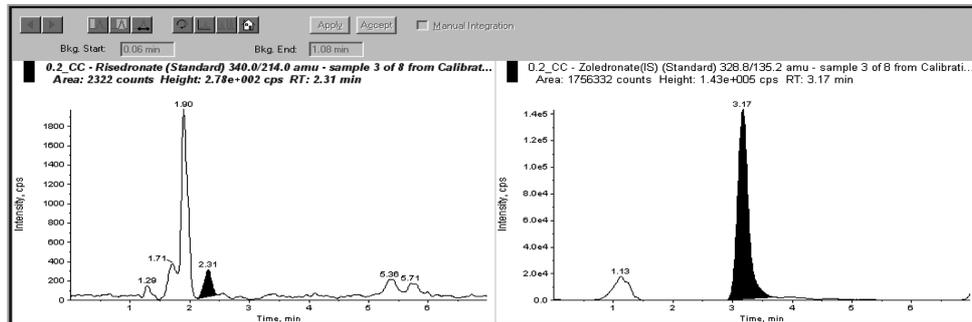


Fig. 4. The blank chromatogram of Risedronate 0.2 ng/mL (LLOQ) and blank chromatogram with Internal standard(I.S)

mL 농도의 표준액을 LC/MS/MS 로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 risedronate의 검량선의 계산식은  $y = 0.00823x - 0.00041$  ( $R^2 = 0.9924$ ,  $1/X^2$  weighting)으로 0.2-50 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

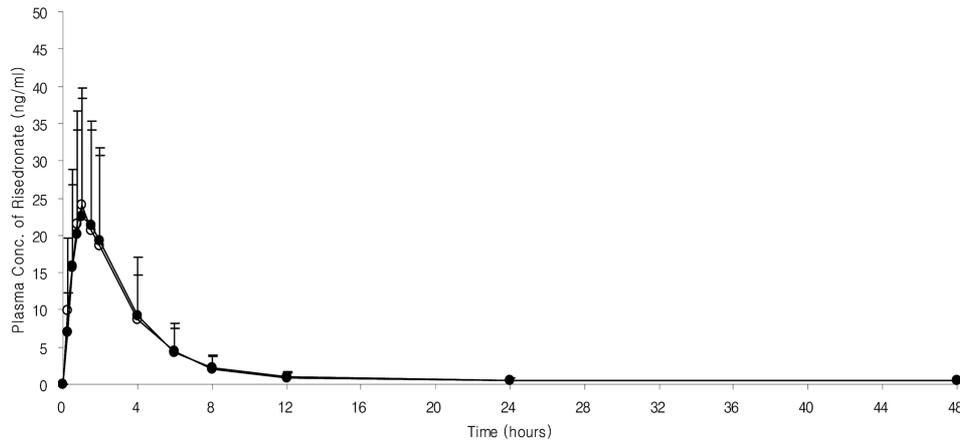
**정밀성, 정확성 및 감도**

정밀성 및 정확성의 경우 0.2 (정량한계 농도), 0.5, 5 및 40 ng/mL의 4 가지 농도의 risedronate 혈장 표준액을 상기의 검체처리방법으로 처리하여 분석하였다. 정밀성은 risedronate와 내부표준물질의 피크면적비의 표준편차를 risedronate와 내부표준물질의 피크면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성 (CV %로 표시)을 구하였고 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성 (CV %로 표시)을 구하였으며 정확성은 검량선에 의하

**Table 1. Intra-day and inter-day precision and accuracy for the determination of risedronate in plasma.**

Concentration (ng/ml)	Precision (CV %)		Accuracy (%)	
	Intraday (n=5)	Interday (n=5)	Intraday (n=5)	Interday (n=5)
0.2	10.20	12.54	101.45	105.49
0.5	6.25	13.12	98.12	98.72
5	2.95	5.15	100.04	99.77
40	3.10	8.51	99.29	99.62

여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다 (Table 1). 감도(최저정량한계) 크로마토그램상에서 신호대 잡음비 (S/N ratio)를 5 이상으로 하고 정밀성이 20 % 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족



**Fig. 5.** The plasma concentration of risedronate versus time curves after oral administration of the two risedronate preparations in Korean volunteers. Mean values ( $\pm$  S.D.) for each formulations were represented on the graph (○ : Actonel tablet, ● : RiseneL tablet; n=46, mean $\pm$ SD)

하는 농도로 하여 0.2 ng/mL로 정하였다. 본 분석방법의 정밀성 CV %는 일내 정밀성이 2.95-10.20 %, 일간 정밀성은 5.15-13.12 % 이었고, 정량한계농도 (0.2 ng/mL)에서 일내 정밀성은 10.20 %, 일간 정밀성은 12.54 % 이었다. 일내 정확성은 98.12~101.45%, 일간 정확성은 98.72-105.49 %이었고, 정량한계농도에서의 일내 정확성은 101.45 %, 일간 정확성은 105.49 % 이었다. 이로부터 혈장 중 risedronate에 대한 본 LC/MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 확인할 수 있었다.

**각 피험자의 시간에 따른 혈장 중 리세드로네이트의 농도 추이 및 생체이용률 파라메타의 산출**

최종 피험자 50명중 피험자 A5와 피험자 B22는 제 I 기 시험 중 각각 흉통과 요통을 호소하여 약물처방 및 증상을 관찰하였으며 증상은 회복되었으나 증상과 시험약과의 관련성을 배제할 수 없어 시험을 중간에 종료하였다. 피험자 B13은 제 I 기 시험은 정상적으로 마쳤으나 제 II 기 시험에 방문하지 않았으며 피험자 B25는 제 I 기 시험에서 시험약을 정상적으로 복용하였으나 제 II 기 시험에서 대조약을 정상적으로 복용하지 않은 것으로 밝혀져 통계 수치에는 포함시키지 않았다. 4명을 제외한 46명의 각 피험자에 있어서 약 토넬정과 리세넬정을 투여한 후 각 피험자에 있어서 시간별 평균 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로 그려보면 Fig. 5와 같다. 각 피험자의 AUC<sub>t</sub> 값은 약물 투여 후 48시간까지의 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간곡선들로부터 BA-Calc 2007 프로그램에 의해 구하였다. C<sub>max</sub>는 각 피험자의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장 중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T<sub>max</sub>는 각 피험자의 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장 중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다. 각 피험자에 있어서 두 제제

의 생체이용률 파라메타를 정리하면 Table 4 와 같다.

**시험결과의 통계처리**

시험약과 대조약간의 생물학적동등성 평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 마지막 혈액 채취 시점까지의 혈장 중 농도시간곡선하 면적 (AUC), 최고 혈장 중 농도 (C<sub>max</sub>)로 하였으며 최고 혈장 중 농도 도달시간 (T<sub>max</sub>)은 참고값으로 하였다. 1군 24명, 2군 22명 즉, 총 46명의 자료로서, T<sub>max</sub>를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 통계처리용 프로그램 (K-BE Test 2007)을 이용하여 분산분석을 실시하여 군간 순서효과를 검증하였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간을 구하였다.

**혈중농도-시간곡선하 면적 (AUC<sub>t</sub>)과 최고혈중농도 (C<sub>max</sub>)에 대한 동등성 검정**

각 피험자의 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 값과 C<sub>max</sub>값에 대한 분산 분석표와 통계검정결과를 각각 Table 2와 Table 3에 나타내

**Table 2.** Statistical results of bioequivalence evaluation in AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> between two risedronate tablets.

		ANOVA	F-value	F table
AUC <sub>t</sub>	Group or Sequence		0.512	4.062
	Subjects/Group		3.323	1.651
	Period		14.191	4.062
	Drug		0.047	4.062
C <sub>max</sub>	Group or Sequence		1.076	4.062
	Subjects/Group		2.608	1.651
	Period		19.575	4.062
	Drug		0.027	4.062

**Table 3. Lower and upper limit of 90 % confidence interval in AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>.**

	Point estimation	90 % Confidence interval	
		Lower limit	Upper limit
AUC <sub>t</sub>	1.019	0.8752	1.1888
C <sub>max</sub>	0.985	0.8457	1.1478

었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 군간 순서효과 검증에서 F 값이 F table에 근거한 값보다 작게 나와 유의적인 순서효과 혹은 군간 차이가 없는 것으로 나타났고, 개체내 변동에서 기간별 효과(period effect)는 유의적인 차이를 나타냈으나, 제제별 (drug effect) 변동은 유의적인 차이를 나타내지 않았다 (Table 2). 대조약과 시험약의 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 평균치 차의 90% 신뢰구간은 log 0.8752에서 log 1.1888이

**Table 4. Pharmacokinetic parameters after administration of two risedronate formulations in the bioequivalence study (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>)**

	AUC <sub>t</sub> (ng°§h/mL)		AUC <sub>0-f</sub> (ng°§h/mL)		AUC <sub>t→∞</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)		C <sub>max</sub> (ng/mL)		T <sub>max</sub> (h)		T <sub>1/2</sub> (h)	
	reference	test	reference	test	reference	test	reference	test	reference	test	reference	test
A1	36.40	65.48	38.34	67.45	5.06	2.92	7.92	16.88	1.00	0.50	2.58	3.91
A2	114.06	73.36	115.44	74.60	1.19	1.66	27.97	22.55	0.75	2.00	3.19	1.78
A3	144.77	249.51	146.98	256.33	1.50	2.66	30.25	68.96	0.75	1.00	3.56	7.06
A4	61.74	107.32	65.05	109.86	5.09	2.31	18.17	28.66	1.00	1.00	7.40	6.77
A5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A6	80.80	41.10	82.59	44.68	2.17	8.00	23.93	10.32	1.50	2.00	5.41	9.53
A7	113.62	255.70	120.36	263.20	5.60	2.85	20.01	44.54	1.00	0.50	17.32	7.32
A8	38.53	58.50	39.83	59.64	3.26	1.92	9.11	14.76	1.50	2.00	4.09	3.78
A9	51.00	86.13	53.93	92.49	5.43	6.88	12.58	22.20	1.50	1.50	8.12	20.99
A10	28.71	49.34	29.93	51.87	4.08	4.87	9.39	16.87	0.75	0.75	4.03	7.01
A11	46.87	113.05	49.64	116.06	5.60	2.60	11.08	33.32	1.00	0.75	9.63	6.33
A12	82.57	294.03	85.35	311.24	3.27	5.53	15.62	60.41	1.00	2.00	4.20	16.80
A13	21.91	83.56	22.58	85.85	2.96	2.67	6.00	16.72	0.50	0.50	2.21	7.23
A14	30.05	53.24	32.35	54.52	7.10	2.36	8.58	15.53	0.75	1.00	2.53	1.68
A15	252.19	349.07	263.84	366.99	4.41	4.89	46.26	91.66	2.00	1.00	14.16	13.65
A16	89.32	76.87	95.82	78.56	6.78	2.14	22.34	26.64	1.00	0.50	10.01	3.33
A17	28.14	154.78	30.09	162.98	6.47	5.03	6.50	37.43	0.75	1.00	3.14	8.11
A18	157.78	75.93	171.95	81.22	8.24	6.51	40.09	21.13	1.00	0.75	23.38	8.33
A19	176.43	196.72	185.48	206.54	4.88	4.75	39.48	41.81	1.50	2.00	16.09	17.02
A20	40.15	57.33	41.86	63.49	4.07	9.70	14.93	14.80	1.00	0.75	2.19	11.23
A21	75.99	89.86	80.00	92.39	5.02	2.74	13.66	20.56	2.00	0.75	7.73	7.03
A22	123.46	42.41	126.30	43.50	2.25	2.51	46.44	15.15	0.75	1.00	3.52	1.40
A23	56.82	75.78	60.22	78.74	5.65	3.76	18.58	27.88	1.00	1.00	9.08	5.86
A24	26.17	98.89	27.00	105.70	3.08	6.45	10.47	20.40	0.50	1.00	1.99	20.53
A25	54.74	31.98	56.17	32.73	2.54	2.31	20.03	11.29	0.25	0.50	3.54	1.94
B1	41.53	29.22	42.50	30.01	2.29	2.64	12.56	8.61	1.00	0.50	2.32	2.20
B2	189.38	90.28	202.40	91.58	6.44	1.42	37.64	20.10	1.50	1.50	19.21	3.48
B3	168.02	200.38	173.69	212.67	3.27	5.78	31.32	49.65	1.00	1.50	15.73	21.30
B4	126.67	181.61	140.75	193.77	10.01	6.28	38.09	41.49	1.00	1.50	25.03	19.61
B5	170.53	136.81	189.12	146.52	9.83	6.63	48.35	35.38	1.00	2.00	24.31	9.10
B6	202.98	63.37	217.15	68.07	6.52	6.91	48.15	13.04	2.00	2.00	18.53	16.29
B7	218.74	103.09	232.94	111.58	6.10	7.61	44.41	24.32	1.00	1.00	19.68	22.64

**Table 4. Pharmacokinetic parameters after administration of two risedronate formulations in the bioequivalence study (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) (continued)**

B8	51.57	37.28	53.50	38.84	3.62	4.00	11.97	7.43	0.75	0.75	4.07	4.31
B9	250.56	108.92	267.07	111.36	6.19	2.18	80.34	24.33	0.75	1.00	18.77	3.92
B10	143.87	118.32	150.34	124.24	4.31	4.77	48.18	31.00	0.75	0.75	8.98	8.21
B11	126.79	64.70	131.53	67.55	3.61	4.22	46.14	18.90	1.00	1.00	8.66	3.00
B12	83.54	62.14	86.91	66.44	3.87	6.46	22.25	22.16	2.00	0.75	6.48	10.26
B13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B14	39.68	30.23	40.73	31.65	2.58	4.49	14.50	8.92	0.75	0.75	1.97	2.46
B15	34.28	73.88	35.09	75.66	2.32	2.36	13.89	16.92	0.25	1.00	2.01	3.75
B16	25.39	45.97	26.32	47.35	3.56	2.91	6.17	11.83	1.50	1.00	2.24	3.82
B17	111.36	104.44	116.01	109.03	4.01	4.21	31.59	26.59	1.50	1.50	7.49	12.23
B18	152.75	120.08	161.65	130.60	5.51	8.05	24.62	32.01	4.00	1.50	17.64	22.09
B19	176.23	100.20	189.67	106.85	7.08	6.22	46.01	21.66	1.50	2.00	21.16	7.20
B20	56.97	46.81	58.85	48.23	3.19	2.95	21.36	11.35	0.75	0.75	5.21	3.94
B21	93.35	62.46	97.97	65.17	4.71	4.15	49.76	24.47	1.50	0.75	1.98	1.59
B22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B23	67.44	45.96	68.83	47.32	2.02	2.87	24.55	11.45	0.25	1.00	3.32	3.92
B24	179.58	46.93	189.77	50.55	5.37	7.16	48.51	16.44	0.25	0.50	19.09	8.65
B25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mean	100.94	101.15	106.39	105.99	4.61	4.40	26.73	25.62	1.10	1.10	9.19	8.53
S.D	65.18	71.97	69.57	75.58	2.02	2.08	16.66	16.61	0.64	0.50	7.31	6.35

었고 대조약과 시험약의 로그변환한 C<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8457에서 log 1.1478로서 log 0.8에서 log 1.25이내이어야 한다는 기준을 각각 만족하였다 (Table 3). 따라서 두 제제는 평가항목 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>에 있어 약물 동력학적으로 동등함을 알 수 있었다.

### 고찰 및 결론

삼일제약의 “리세넬정 35 mg”과 사노피-아벤티스 코리아의 “악토넬정 35 mg”에 대하여 약물 동력학적으로 동등성 여부를 종합적으로 판단하면 통계프로그램을 이용한 동등성 검정을 수행한 결과, 파라미터중 2개 항목 (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>)에 대하여 AUC<sub>t</sub> 값의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8752에서 log 1.1888이고 C<sub>max</sub> 값의 경우는 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8457에서 log 1.1478로서 모두 log 0.8에서 log 1.25이내인 것으로 나타났다. 따라서 두 제제는 서로 동등한 것으로 판단된다.

### 참고문헌

- Shin DH. Bisphosphonate 제제의 득과 실. J Korean Acad Fam Med. 2006; 27(11): Suppl. November. 355-360.
- Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. Drugs 2001; 61(5): 685-712.
- Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, *et al.* Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(2): 396-402.
- Bekker P, Licata A, Harris S. Risedronate dose response in prevention of early postmenopausal bone loss. J Bone Miner Res. 1996; 11(3): S347.
- Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, *et al.* Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(6): 1906-1910.
- Delmas PD, Balena R, Confravreux E. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 1997; 15(3): 955-962.
- Reid D, Cohen S, Pack S, *et al.* Risedronate reduces the incidence of vertebral fractures in patients on chronic

- corticosteroid therapy. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(1): S136.
8. Fogelman I, Smith L, Mazess R, *et al.* Absorption of oral diphosphonate in normal subjects. *Clin Endocrinol.* 1986; 24(1): 57-62.
  9. Mitchell DY, Eusebio RA, Dunlap LE, *et al.* Risedronate Gastrointestinal Absorption is independent of site and Rate of Administration. *Pharm Res.* 1998; 15(2): 228-232.
  10. Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, *et al.* The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48(4): 536-542.
  11. Lin J. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18(2): 75-85.
  12. Mitchell DY, Eusebio RA, Dunlap LE. Bioavailability administration of immediate-release and delayed-release risedronate formulations upon oral administration to healthy male subjects in fasted and fed state. *Pharm Res* 1996; 13: S-609.
  13. Mitchell DY, Eusebio RA, Sacco-Gibson NA, *et al.* Dose-proportional pharmacokinetics of risedronate on single-dose oral administration to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40(3): 258-265.
  14. Zhu LS, Lapko VN, Lee JW, *et al.* A general approach for the quantitative analysis of bisphosphonates in human serum and urine by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006; 20(3): 421-426.
  15. Mitchell DY, Eusebio RA, Pallone KA, *et al.* Single dose 27 Necciari J, Kiefer G, Maillard D. Pharmacokinetics of linearity of risedronate following oral administration of 2.5, (4-chlorophenyl) thiomethylene bisphosphonic acid after 5, or 30 mg to healthy volunteers. *Pharm Res* 1997; 14: S-609.