경구 투여한 Ofloxacin 두 정제의 생체이용율의 비교

김성윤 · 성기욱 · 김정진 · 조영진 · 김옥녀 · 이상복

= Abstract =

Comparison of Bioavailability of Two Ofloxacin Tablet Preparations after Oral Administration

Seong Yun Kim, Ki Wug Sung, Jung Jean Kim,
Young Jin Cho, Ok Nyu Kim and Sang Bok Lee

Department of Pharmacology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background : The present study was designed to compare the bioavailability between the reference(Tarivid®) and test(Effexin®) tablets of ofloxacin.

Method : Twelve, healthy, male volunteers completed the study. Each subject ingested single doses(2×200 mg tablet) of the reference and test drugs in 2×2 crossover design with a week drug-free interval between doses. Blood was taken on schedule up to 24 hours and each urine sample was obtained as a collective sample from zero to 12 hours after the drug administration. Concentrations of ofloxacin in serum and urine were measured by reverse-phase high-performance liquid chromatography with UV detection. A non-compartmental approach was used to estimate parameters on concentrations in serum such as the area under the serum concentration-time curve(AUC).

Results : There was no significant difference between the reference and test drug when AUC, the maximum concentration of drug in serum(C_{max}) and the time to reach C_{max} (T_{max}) of two preparations were compared using the method of ANOVA. Also, each difference in mean values of above three parameters was less than 20% of the corresponding average values of the reference drug. Results of ANOVA and confidence intervals of test/reference ratio showed that the two preparations were bioequivalent with respect to AUC except C_{max} . C_{max} of the test drug was insignificantly higher rather than that of the reference drug.

Conclusion : These results suggest that (1) although the results of C_{max} did not satisfy the criteria of bioequivalence, this seems to be clinically insignificant ; (2) the test drug was bioequivalent with the reference drug as to the extent of bioavailability. We therefore concluded that the test and reference drugs seem to have a similar effectiveness and safety profile.

KEY WORDS : Ofloxacin · Bioavailability · Bioequivalence · Pharmacokinetics.

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

교신저자 : 이상복, 서울특별시 서초구 반포동 505, 137-701

서론

경구 투여용 의약품의 치료효과는 약물이 위장관으로 부터 흡수되어 작용부위에 도달하는 정도, 즉 생체이용률(bioavailability)에 따라 결정된다는 것은 주지의 사실이다. 미국 식품의약품국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 생체이용률을 '활성약리성분(active drug ingredient) 또는 치료성분(therapeutic moiety)이 제형으로부터 흡수되어 작용부위에서 이용되는 속도 및 양'이라고 정의하고 있다(21 CFR<Code of Federal Regulation>, 320.1, 1983). 따라서 치료목적으로 상호교환이 가능한 의약품들중에 이미 약동학적 자료나 임상 성적등이 인정되고 있는 제품에 대하여 후발 개발품이 화학적 동등성(chemical equivalence)을 갖는다 하더라도 생체이용률에 있어서 의미있는 차이를 나타내는 경우에는 동등한 안전성 및 유효성을 나타내지 못 할 것이다. 따라서 동일 유효성분을 함유하고 있어서 임상 치료시 상호교환이 가능한 제제들 사이에는 생체이용률을 비교하는 생물학적 동등성 시험이 필요하다고 사료된다.

Ofloxacin은 quinolone계 항생제의 최초 개발시판품인 nalidixic acid의 기본구조를 포함하는 4-quinolone 불소화합물이다¹⁾. Ofloxacin의 작용기전은 대부분의 quinolone계 항생제와 마찬가지로 박테리아의 DNA gyrase를 선택적으로 억제하는 것으로써^{2,3)}, 임상적으로 중요한 그람 양성균과 그람 음성균에 대하여 광범위한 효과를 나타낸다⁴⁾. 특히 *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 감염증에 성공적인 치료효과를 나타낸 초기 경구용 항생제중에 ofloxacin이 포함된다⁵⁾. 현재까지 구미 각국에서 보고된 바에 의하면 ofloxacin의 약동학적 특성은 임상적으로 매우 가치있는 면이 많다. 그 예로서, 경구 투여 후 거의 전량이 흡수되는 점 이외에도, 혈중 소실 반감기가 상대적으로 길며, 투여량의 5% 이내에서 대사가 일어나고, 노 배설량이 높다는 것 등을 들 수 있다^{6,7)}. 또한 항생제의 작용부위는 대부분 조직내이기 때문에 적절한 조직침투성이 요구되는데, ofloxacin은 이러한 점에 있어서 매우

우수한 것으로 보고된 바 있다^{8,9)}.

이에 본 연구에서는 경구 투여한 ofloxacin의 한국인에서의 약동학적 특성을 관찰하고, 또한 ofloxacin정제를 초기에 개발한 독일회사 제품에 대한 국내 제도시판품과의 생체이용률 및 그의 약동학적 특성을 비교 검토하였다.

연구대상 및 방법

1. 시험약제와 대조약제

시험약제는 일동제약의 Effexin®정(ofloxacin 200mg)으로 사용하고 대조약제로 독일 Hoechst사의 Tarivid®정(ofloxacin 200mg)을 사용하였다.

2. 시험계획 검토 및 동의서

본 연구에 대한 연구 계획서와 동의서(informed consent)는 가톨릭 중앙의료원 임상의학연구심의 위원회에서 윤리적 측면을 비롯한 제반 사항을 검토 승인받았다. 모든 피험자는 본 연구의 목적, 방법 및 부작용을 포함하여 투여 약제에 대하여 자세히 설명을 들은 후 자발적으로 동의서에 서명하고 시험에 참여하였다.

3. 피험자

본 연구의 피험자는 건강한 남자 12명의 자원을 대상으로 하였으며 나이는 23~26세(평균 23.9세), 신장은 162~175cm(평균 172.0cm), 체중은 54~69kg(평균 64.0kg)이었다. 피험자의 건강상태는, 시험개시 1주일 전에 신체검사, 혈액화학검사, 혈액검사, 면역화학검사, 뇨검사를 실시하여 결격 사유가 없음을 확인하였다. 또한 시험개시 1주일 전부터 음주 및 약물의 복용을 금하였다. 피험자는 적어도 시험 10시간 전부터 절식하여 공복상태에서 시험에 참여시켰으며, 투약후 4시간 동안은 공복 상태를 유지토록 하였다.

4. 시험계획 및 약제투여

2시기 2제품의 라틴방격법에 의한 교차시험으로 투약 계획을 세우고 12명의 피험자를 무작위로 2군으로 나누었다(Table 1). 1군에는 제 1시기에 대조약제를 투여하고 제 2시기에 시험약제를 투약 하였으며 2군에는 1군과 역순으로 약제를 투여하

Table 1. Dosing schedule for the 2×2 crossover study

Group	Volunteer	Period	
		I	II
1	Y.U.S., C.J.H., K.I.B., D.H.J., L.D.H., S.S.Y.	Reference drug	Test drug
2	K.M.S., L.K.H., O.J.C., H.J.D., L.J.Y., P.H.C.	Test drug	Reference drug

였다. 제 1시기와 제 2시기 사이의 휴약기간은 1주일 이었으며, 투여량은 ofloxacin 400mg으로서 ofloxacin 200mg 정제 2개를 일회에 200ml의 물과 함께 복용시키고 4시간 후 식사를 하도록 하였으며 시험 종료시까지 눕거나 심한 운동을 금하였다.

5. 채혈 및 채뇨

피험자의 하복부에 헤파린(200 unit/ml)이 채워진 정맥 카테터(22 G)를 삽입하고 rubber cap(PRN adaptor, Deseret Medical Inc.)을 연결하여 채혈하였으며, 채혈은 투약직전 및 투약후 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24시간에 각각 6ml씩 채취하였다. 채혈액은 1000g에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 또한 투약직전에 배뇨시키고 투약 후부터 12시간까지 전량의 뇨를 채취하여 뇨량을 기록하고 약 2ml의 뇨를 분취하였다. 시험 혈청과 뇨는 ofloxacin 농도 측정시까지 -20℃에서 냉동보관 하였다.

6. 체액내 Ofloxacin 분석

1) 혈청 및 뇨 시료의 전처리

혈청 및 뇨중 ofloxacin의 농도는 김 등(1991)¹⁰⁾의 방법에 준하였다. 시료 혈청 1ml에 내부표준물질(pipemidic acid) 2.5μg을 더한 후 phosphoric acid (85%) 20μl와 acetonitrile 2ml를 넣은 다음 30초 동안 vortex로 진탕 혼합하였다. 이 혼합물을 원심분리(2,500g, 3min)하여 전량의 상층액을 취하고 여기에 methylene chloride 4ml를 더하여 30초간 vortex로 혼합한 후 원심분리(2,500g, 3min)하여 상층 20μl를 HPLC에 주입하였다.

뇨 시료는 증류수로 10배 희석한 후 이 희석 뇨 0.1ml에 내부표준물질(pipemidic acid) 2.5μg을 더하였다. 여기에 0.3 M potassium phosphate(pH 1.5)

0.9ml, acetonitrile 1ml, methylene chloride 4ml 및 hexane 1ml를 차례로 가하면서 혼합하였다. 이 혼합물을 원심분리(2,500g, 5min)한 후 상층 20μl를 HPLC에 주입하였다.

2) HPLC 분석

본 연구에 사용한 HPLC system은 pump(Model 302, Gilson), Rheodyne injector(Model 7125), UV detector(M441, Waters; wave length 313 nm) 및 Spectra-physics사의 integrator(Chromjet)로 구성하였다. 이동상의 조성은 Flor(1989)¹¹⁾의 방법에 준하였으며, 즉 이동상으로는 650ml의 물에 KH₂PO₄ 1.74g과 1-hexanesulfonic acid sodium 20mg을 녹인 후 350ml의 methanol을 혼합하고 phosphoric acid를 이용하여 pH 3으로 적정하였다. 이동상을 membrane filter(pore size 0.22μm, GVHP, Millipore)를 통하여 여과시키고 초음파 발생장치로 탈기시킨 후 C₁₈ 충전제로 채워진 guard column과 C₁₈ 역상 column(μ-Bondapak, 3.9mm(i.d.)×30cm, 충전물크기 10μm)에 1.0ml/min의 유속으로 흘렸다. 이와 같은 조건하에서 혈청중 ofloxacin의 분석감도는 0.1μg/ml 이상이었으며 Fig. 1과 같은 chromatogram을 얻었다. Pipemidic acid(2.5μg)를 내부표준물질로 이용하여 혈청중 ofloxacin 0.2μg/ml~9μg/ml 농도 범위에서 HPLC 분석법으로 peak ratio를 구하여 시료중 ofloxacin 농도의 검량선을 작성하였다. 유사한 방법으로 뇨중 ofloxacin 농도의 검량선을 작성하였다.

7. 자료 분석

최종 채혈시간까지의 혈청약물농도-시간곡선하 면적(AUC_{0→24})은 혈청약물농도-시간곡선으로부터 trapezoidal rule에 따라 계산하고 최종 측정치를

Fig. 1. HPLC chromatograms of (A) a human serum containing 3.0 µg/ml ofloxacin(OFX) and internal standard (I) ; (B) a volunteer serum containing 3.5 µg/ml ofloxacin ; (C) a diluted human urine containing 5.0 µg/ml ofloxacin ; (D) a dilute volunteer urine containing 6.0 µg/ml ofloxacin.

Table 2. Individual serum concentration(µg/ml) of ofloxacin after oral administration of 400 mg of reference drug

Period	Subject	Time(hr)											
		0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	6	9	12	24
I	1	2.9	3.5	4.1	4.7	4.1	3.4	3.3	3.1	2.1	1.4	0.9	0.2
	2	3.2	4.6	5.2	3.3	3.1	2.5	2.0	1.9	1.7	1.2	0.8	0.3
	3	3.1	4.8	5.8	4.6	3.4	3.3	2.9	2.4	1.7	1.6	1.0	0.3
	4	2.7	2.8	2.9	4.3	4.9	3.6	3.2	3.0	2.1	1.7	1.3	0.5
	5	0.5	1.4	2.3	3.3	3.2	3.1	3.1	3.6	2.5	1.9	1.4	0.4
	6	3.6	6.6	6.4	4.3	3.0	3.2	2.9	2.5	2.1	1.4	1.0	0.2
II	7	3.2	5.4	3.4	3.5	2.8	2.8	3.1	2.1	2.2	1.3	0.9	0.3
	8	4.3	4.1	4.0	3.0	2.2	2.3	1.7	1.8	1.2	0.9	0.5	0.2
	9	0.4	1.5	3.2	4.9	3.8	3.4	2.8	2.9	2.1	1.7	1.1	0.3
	10	0.5	0.8	1.1	3.1	4.1	3.4	2.4	1.9	1.6	1.1	0.9	0.2
	11	0.2	1.0	2.1	2.4	4.1	5.3	4.0	3.1	1.6	1.8	1.4	0.4
	12	3.5	3.9	4.7	4.0	3.9	3.5	2.4	2.5	1.3	1.3	0.8	0.2
Mean		2.3	3.4	3.8	3.8	3.6	3.3	2.8	2.6	1.8	1.4	1.0	0.3
± S.D.		± 1.5	± 1.9	± 1.6	± 0.8	± 0.7	± 0.7	± 0.6	± 0.6	± 0.4	± 0.3	± 0.3	± 0.1

지난 후 무한대까지의 $AUC_{24 \rightarrow \infty}$ 는 최종측정치를 혈청약물농도-시간곡선의 최종소실기의 1차 속도정수(k_{el})로 나누어 산출하였다. 최고 혈청농도(C_{max})와 최고혈청농도 도달시간(T_{max})은 혈청약물농도-시간곡선에서 관찰된 값을 직접 사용하였다. 최종소실기의 반감기($T_{1/2}$)는 $0.693/k_{el}$ 에 의해 계산하였다. Ofloxacin의 신장 청소율(renal clear-

nance)은 12시간까지의 ofloxacin의 총 노배설량에 대한 $AUC_{0 \rightarrow 12}$ 의 비로 구하였다.

시험약제와 대조약제간의 생체이용율을 비교하기 위하여, 즉 생물학적 동등성을 확인하기 위하여 각 약동학 지표를 ANOVA로 검색하였고, 검출력, 최소검출차 및 두 약제간의 각 약동학 지표의 차에 대한 신뢰구간을 계산하였다^{12,13}. 또한 생물학적

Table 3. Individual serum concentration($\mu\text{g/ml}$) of ofloxacin after oral administration of 400 mg of test drug

Period	Subject	Time(hr)											
		0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	6	9	12	24
I	1	4.2	7.1	5.1	4.6	3.6	3.5	3.3	2.5	1.9	1.4	1.0	0.2
	2	2.9	3.7	2.8	3.0	2.7	2.8	2.7	2.2	1.7	1.3	0.8	0.3
	3	4.8	6.8	4.6	4.0	3.1	3.0	2.9	2.7	1.9	1.5	0.9	0.3
	4	1.6	2.7	3.8	4.6	4.0	3.8	3.2	3.3	2.3	1.9	1.2	0.5
	5	2.5	3.8	3.6	3.6	4.5	3.5	3.0	2.5	2.1	1.8	1.1	0.4
	6	3.3	5.3	5.1	5.2	4.8	3.9	3.3	3.4	2.2	1.7	1.0	0.3
II	7	3.2	6.6	5.1	4.0	3.1	3.0	2.8	2.7	1.8	1.0	0.8	0.2
	8	0.8	1.0	1.1	1.9	5.8	3.9	2.9	2.2	1.9	1.2	0.8	0.2
	9	1.1	3.7	4.8	5.3	4.9	4.4	3.7	2.9	2.4	1.5	1.2	0.3
	10	0.6	1.7	3.6	4.1	2.9	2.8	2.7	2.2	1.4	0.9	0.8	0.2
	11	0.4	0.8	2.4	8.7	5.7	4.7	3.4	2.2	1.6	1.2	0.7	0.4
	12	1.0	1.8	1.6	4.1	5.5	3.9	3.1	2.7	1.9	1.2	0.8	0.2
Mean		2.2	3.8	3.6	4.4	4.2	3.6	3.1	2.6	1.9	1.4	0.9	0.3
$\pm$ S.D.		± 1.5	± 2.3	± 1.4	± 1.6	± 1.1	± 0.6	± 0.3	± 0.4	± 0.3	± 0.3	± 0.2	± 0.1

Fig. 2. Mean serum concentration-time curves of ofloxacin in 12 healthy volunteers after oral administration of 400 mg of the test(●) and reference(○) drug.

동등성의 판정기준은 국립보건안전연구원 고시 제 2호(1990) '생물학적 동등성 시험 기준'에 기술되어 있다.

결 과

Ofloxacin 400mg을 포함하는 대조약제와 시험약

제를 경구 복용한 후 어느 피험자에서도 부작용은 관찰되지 않았다. 두 약제에 대한 개인별 경시적 혈청농도는 Table 2와 Table 3에 각각 나타내었으며, 두 약제의 평균 혈청약물농도-시간곡선은 Fig. 2와 같다. 이들 측정치로부터 구한 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} 및 T_{max} 는 Table 4와 같다.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of two ofloxacin preparations after oral administration(400mg) in 12 healthy volunteers

Drug preparation	AUC _{0→∞} (μg.hr/ml)	AUC _{0→12} (μg.hr/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	CL _R (ml/min)	EU _{0→12} (%)
Reference	35.41 ± 6.04	24.87 ± 3.36	5.0 ± 0.8	1.5 ± 1.0	6.5 ± 0.9	166.2 ± 23.1	61.1 ± 4.0
Test	35.88 ± 5.46	25.85 ± 3.56	5.7 ± 1.4	1.3 ± 0.5	6.5 ± 0.9	163.2 ± 23.7	62.3 ± 5.3

Values are mean ± S.D.

AUC_{0→∞} : area under the serum concentration-time curve zero to infinity

AUC_{0→12} : area under the serum concentration curve from zero to 12 hours

C_{max} : maximum concentration of drug in serum

T_{max} : time to maximum concentration of drug in serum

T_{1/2} : terminal elimination half-life

CL_R : renal clearance

EU_{0→12} : urinary excretion % of dose from zero to 12 hours

분산분석결과 대조약제와 시험약제의 AUC_{0→∞}, C_{max}, T_{max}에 대한 군(group)간, 시험시기(period)간, 약제간의 분산비가 각각 해당하는 F분포의 F값보다 각각 작게 나타났다.

두 약제간의 평균 AUC_{0→∞}의 차이는 대조약제의 1.3%이었다. AUC_{0→∞} 측정치로부터 비심도 산출식으로 계산한 비심도는 7.475이었다. 유의수준(α), 검출력(1-β), 자유도 및 비심도와의 관계로부터 구한 검출력은 α=0.05에서 0.99 이상이었다. 대조약제의 AUC_{0→∞}에 대한 시험약제의 최소검출차(Δ)는 α=0.05에서 8.3%이었다. 또한 α=0.05에서 두 약제의 AUC차의 신뢰구간은 -1.64~2.58로서 이를 대조약의 평균치에 대한 비로 나타내면 -4.64%~7.28%이었다.

두 약제간의 평균 C_{max}의 차이는 대조약제의 14.3%이었다. C_{max} 측정치로부터 얻은 비심도는 2.524이었다. 이로부터 계산한 검출력은 α=0.05에서 0.624, α=0.1에서 0.756이었다. C_{max}에 대한 최소검출차는 α=0.05에서 24.4%, α=0.1에서 21.0%이었다. 또한 α=0.05에서 대조약제의 평균치에 대한 두 약제의 C_{max}의 차의 신뢰구간은 -3.37%~31.94%이었고, α=0.1에서 -0.2%~28.2%이었다.

두 약제간의 평균 T_{max}의 차이는 대조약제의 14.9%이었다. T_{max} 측정치로부터 얻은 비심도는 1.283이었다. 이로부터 계산한 검출력은 α=0.1에서 0.303이었다. T_{max}에 대한 최소검출차는 α=0.1에서 41.7%이었다.

대조약제와 시험약제의 혈청중 최종소실기의 반감기(T_{1/2}), 약제투여후 12시간까지의 평균 신장청소율 및 약제 투여량에 대한 약제 투여 후 12시간까지 ofloxacin의 평균 뇨 배설량은 Table 4에 나타내었다. 대조약제와 시험약제의 T_{1/2}는 각각 평균(±SD) 6.5±0.9시간으로 동일하였으며, 약제 투여후 12시간까지의 평균 신장청소율(±SD)은 대조약제의 경우 166.2±23.1ml/min, 시험약제의 경우 163.2±23.7ml/hr이었다. 또한 약제 투여량에 대한 약제 투여 후 12시간까지 ofloxacin의 평균 뇨 배설량은 대조약제의 경우 61.1±4.0%, 시험약제의 경우 62.3±5.3%이었다.

고 안

1962년에 nalidixic acid가 개발됨으로써 quinolone계 항생제가 처음으로 소개되었으나, 좁은 항균영역과 저항균주의 신속한 출현등의 문제점 때문에 한동안 임상적으로 별 관심을 얻지 못하였다. 그러나, 1980년대 초에 광범위한 항균력을 나타내고 안전성에서도 우수한 제제가 개발되면서 quinolone계 항생제는 임상적 가치를 인정받게 되었다¹⁴⁾. Ofloxacin은 quinolone계 항생제의 대표적인 약물의 하나로서, 그 적응증에는 요로감염 및 전립선염, 호흡기 감염등이 포함되며^{15,16)}, 이외에도 다수의 전신 및 국소 감염증에 대한 치료효과가 연구 발표되고 있다.

한편 동일 유효성분을 함유하고 있어서 임상 치료시 상호교환이 가능한 제제들 사이에 생체이용률을 비교하는 생물학적 동등성 시험의 목적은 제제학적으로 동등한 약제들간의 생체이용률의 동등성을 검토함으로써 동등한 치료효과를 기대할 수 있는가를 확인하는데 있다. 미국에서는 1984년에 약가격 경쟁과 특허기간 회복 법령(Drug Price Competition and Patent Restoration Act)을 공포함으로써, generic drug를 허가하는 과정에서 약제의 안전성과 유효성을 증명하는데 생물학적 동등성 시험의 결과를 요구하고 있다. 우리나라에서도 1989년 1월 1일 이후 허가받은 신약(전문의약품에 한함)에 대한 동일품목 의약품의 시판 승인과정에서 생물학적 동등성 시험의 자료를 요구하고 있는 실정이다.

본 연구에서는 ofloxacin를 초기에 개발한 독일 Hoechst사 제품(ofloxacin 200mg 정제)과 국내 제조시판품의 ofloxacin(200mg) 정제간의 생체이용률과 그의 약동학적 특성을 비교검토하였다. 본 연구에서 분산분석결과 대조약제와 시험약제의 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , T_{max} 에 대한 군(group)간, 시험시기(period)간, 약제간의 분산비가 각각 해당하는 F 분포의 F값보다 각각 작게 나타났으므로, 교차시험이 적절하게 시행되었음을 확인하였다. 또한 대조약제와 시험약제간의 AUC, C_{max} , T_{max} 의 차는 각각 대조약제 평균값의 20%를 넘지 않았으므로 생물학적 동등성 판정기준의 전체조건을 만족시켰다.

본 연구에서 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 측정치로부터 $\alpha=0.05$ 에서 계산한 검출력($1-\beta$)은 0.99이상 이었고 $\alpha=0.05$ 에서 최소검출차(Δ)는 8.3%로서, $1-\beta \geq 0.8$, $\Delta \leq 0.2$ 의 생물학적 동등성 기준을 만족시켰다. 또한 95% 신뢰구간도 $\pm 20\%$ 이내의 조건을 만족시켰다. 따라서 생체이용률의 흡수량을 나타내는 AUC에 있어서 시험약제와 대조약제는 생물학적 동등성이 있다고 사료된다.

본 연구에서 대조약제 및 시험약제의 ofloxacin 400mg을 12명의 피험자에 경구 투여한 후 얻은 평균 C_{max} 는 각각 $5.0\mu\text{g/ml}$ 및 $5.7\mu\text{g/ml}$ 이었다. 한편 Flor(1989)¹¹⁾가 7명의 정상 성인에 300mg과 600

mg의 ofloxacin을 경구투여한 후 각각 측정된 C_{max} 값은 $3.8\mu\text{g/ml}$ 과 $6.7\mu\text{g/ml}$ 으로서 투여용량을 고려하면 본 연구의 결과와 유사하였다. 본 실험에서 얻은 C_{max} 에 대한 검출력은 $\alpha=0.1$ 에서 0.756, 최소검출차는 $\alpha=0.1$ 에서 21.1%, 두 약제간의 신뢰구간은 $\alpha=0.1$ 에서 $-0.2\% \sim 28.2\%$ 으로서 생물학적 동등성 기준에는 약간 미달되었고, 시험약제의 평균치가 대조약제에 비하여 약간 높게 측정되었으나 유의한 차이는 아니었다. 또한 T_{max} 의 평균치에 있어서도 대조약제에 비하여 시험약제에서 약간 빠르게 나타났으나 유의한 차이는 아니었다. 따라서 생체이용률의 속도 측면에서 영향을 받는 유효성에 있어서도 시험약제와 대조약제는 적어도 유사할 것으로 생각된다. 그리고 ofloxacin은 안전성이 높은 항생제로 보고된 바 있으므로¹⁷⁾, 생체이용률의 속도 측면에서 영향을 받는 안전성에 있어서도 시험약제와 대조약제는 임상적으로 유의한 차이를 유발하지 않을 것으로 생각된다. 한편 많은 임상 적응증에 ofloxacin이 치료효과를 나타내기 위해서는 일회투여 보다는 지속투여에 의하여 적절한 혈중 ofloxacin의 지속상태농도(steady-state concentration)의 유지가 중요한 것이다. 그리고 최근에 Midha등(1990)¹⁸⁾은 chlorpromazine제제의 생물학적 동등성 평가시험에서 생체 이용률의 지표중 T_{max} 는 판정기준대상에서 제외시켰으며 C_{max} 조차도 덜 강조되어야 한다고 주장한 바 있다. 따라서 생물학적 동등성 판정시에 비교 검토되는 약동학적 지표중에서 T_{max} 는 제외될 수 있다고 사료된다.

본 연구에서 대조약제와 시험약제의 혈청중 최종소실기의 반감기($T_{1/2}$)의 평균값은 각각 6.5시간으로 동일하였는데, 이 결과는 다른 연구자들이 발표한 범위내에 속한다.^{6,19,20)} 또한 시험약제와 대조약제의 약제투여후 12시간까지의 평균 신장청소율 및 약제 투여량에 대한 약제 투여 후 12시간까지 ofloxacin의 평균 뇨 배설량도 거의 유사하게 관찰되었다. Wolfson과 Hooper(1989)¹⁹⁾ 및 Lode등(1987)⁶⁾의 결과에 비하여 본 연구에서 얻은 평균 신장청소율은 다소 낮았으나, 뇨배설량은 채뇨시간을 고려하면 이들의 결과와 유사한 것으로 보

인다.

이상을 종합하면 생체이용율의 속도 측면에서 영향을 받는 유효성과 안전성에 있어서 시험약제와 대조약제는 임상적으로 유의한 차이를 유발하지 않을 것으로 사료된다. 또한 생체이용율의 흡수량에 있어서 시험약제와 대조약제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다. 따라서 저자들은 시험약제와 대조약제는 임상사용시에 유효성과 안전성의 측면에서 유사한 양상을 나타낼 것으로 결론지었다.

요 약

배 경 :

본 연구는 건강한 한국인 지원자를 대상으로 ofloxacin의 국내 제도시판품인 일동제약의 Effexin® 정(ofloxacin 200mg)의 생체이용율 및 그의 약동학적 특성을 독일 Hoechst사의 Tarivid®정(ofloxacin 200mg)과 비교 검토하였다.

방 법 :

건강한 남자 12명의 지원자를 대상으로 2시기 2제품의 라틴방격법에 의하여 ofloxacin 400mg을 교차투여 하였다. 약제 투여후 24시간까지 경시적으로 채혈하고 12시간까지 집뇨하였다. 혈중 및 뇨중 ofloxacin의 정량을 위하여 간단한 전처리 과정을 거친 고속액체크로마토그래피법을 이용하였다.

결 과 :

본 연구에서 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , T_{max} 에 대한 대조약제와 시험약제간의 분산분석결과 유의한 차이가 없었고, 두 약제간의 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , T_{max} 의 차이는 각각 대조약제 평균값의 20%를 넘지 않았다. 생체이용율의 흡수량을 나타내는 AUC에 있어서 시험약제와 대조약제는 생물학적 동등성의 기준을 만족시켰다. 생체이용율의 흡수속도를 나타내는 C_{max} 에 있어서는 시험약제와 대조약제는 생물학적 동등성 기준에는 약간 미달되어서 시험약제의 평균치는 대조약제에 비하여 약간 높은 경향을 나타내었으나 유의한 차이는 아니었다. 또한 T_{max} 의 평균치에 있어서도 대조약제에 비하여 시험약제에서 보다 빠른 경향을 보였으나 유의한 차이는 아

니었다.

결 론 :

이상을 종합하면 생체이용율의 속도 측면에서 영향을 받는 유효성과 안전성에 있어서 시험약제와 대조약제는 임상적으로 유의한 차이를 유발하지 않을 것으로 사료된다. 또한 생체이용율의 흡수량에 있어서 시험약제와 대조약제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다. 따라서 저자들은 시험약제와 대조약제는 임상사용시에 유효성과 안전성의 측면에서 유사한 양상을 나타낼 것으로 결론지었다.

References

- 1) Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H, Mitsuhashi H. *In vivo activity of DL 8280, a new oxazine derivative. Antimicrob Agents Chemother* 1982 ; 22 : 548-553
- 2) Verho M, Malerczyk V, Dagrosa E, Korn A. *The effect of food on the pharmacokinetics of ofloxacin. Curr Med Res Opin* 1986 ; 10 : 166-171
- 3) Neumann M. *Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones. Clin Pharmacokinet* 1988 ; 14 : 96-121
- 4) Seibert G, Limbert M, Ulesel N. *Comparison of the antibacterial in vitro and in vivo activity of ofloxacin(HOE 280/DL 8280) and nalidixic acid analogues. Eur J Clin Microbiol* 1983 ; 2 : 548-553
- 5) Cullmann W, Stieglitz M, Opferkuch W. *Comparative evaluation of recently developed quinolone compounds-with a note on the frequency of resident mutants. Chemotherapy(Basel)* 1985 ; 31 : 1059-1066
- 6) Lode H, H ffken G, Olschewski P, Sievers B, Kirch A, Borner K, Koeppel P. *Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral administration. Antimicrob Agents Chemother* 1987 ; 31 : 1338-1342
- 7) Monk JP, Campoli-Richards D. *Ofloxacin ; a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs* 1987 ; 33 : 346-391
- 8) Lockley M, Wise R, Dent J. *The pharmacokinetics and tissue penetration of ofloxacin. J Antimicrob Chemother* 1984 ; 14 : 647-652
- 9) Kalager T, Digraanes A, Bergan T, Rolstad T. *Oflo-*

- xacin ; serum and skin blister fluid pharmacokinetics in the fasting and non-fasting state. J Antimicrob Chemother* 1986 ; 17 : 795-800
- 10) 김성운 · 조영진 · 성기욱 · 김정희 · 김옥녀 · 이상복. 고속액체 크로마토그래피를 이용한 ciprofloxacin 두 제제의 생물학적 동등성 시험. *감염* 1991 ; 23 : 271-278
 - 11) Flor S. *Pharmacokinetics of Ofloxacin ; an overview. Am J Med* 1989 ; 87(suppl 6C) : 24S-30S
 - 12) Winer BJ. *Statistical principles in experimental design. McGraw-Hill Book Co, New York*, 1971
 - 13) Tallarida RJ, Murray RB. *Manual of pharmacologic calculations with computer programs. 2nd ed. Springer-Verlag, New York*, 1987
 - 14) Moellering RC, Neu HC. *Introduction. Ofloxacin. Am J Med* 1989 ; 87(suppl 6C) : 1S
 - 15) Stocks JM, Wallace RJ, Griffith DE, Garcia JG, Kohler RB. *Ofloxacin in community-acquired lower respiratory infections ; a comparison with amoxillin or erythromycin. Am J Med* 1989 ; 87(suppl 6C) : 52S-56S
 - 16) Cox CE. *Ofloxacin in the management of complicated urinary tract infections, including prostatitis. Am J Med* 1989 ; 87(suppl 6C) : 78S-81S
 - 17) Tack KJ, Smith JA. *The safety profiles of ofloxacin. Am J Med* 1989 ; 87(suppl 6C) : 78S-81S
 - 18) Midha KK, McKay G, Chakraborty BS, Young M, Hawes EM, Hubbard JW, Cooper JK, Korchinski ED. *Bioequivalence of two thiorazine tablet formulations using radioimmunoassay and gas chromatographic-mass spectrometric methods. J Pharm Sci* 1990 ; 79 : 196-201
 - 19) Wolfson JS, Hooper DC. *Comparative Pharmacokinetics of ofloxacin and ciprofloxacin. Am J Med* 1989 ; 87(suppl 6C) : 31S-36S
 - 20) Fillastre JP, Leroy A, Humbert G. *Ofloxacin Pharmacokinetics in renal failure. Antimicrob Agents Chemother* 1987 ; 31 : 156-160