정상 성인에 경구 투여한 Levofloxacin 두 정제의 생체이용률의 비교

성기욱 · 임수경 · 김선형 · 박상원 · 조영진
김성윤 · 이석용 · 이권행 · 김옥녀 · 이상복

= Abstract =

Comparison of Bioavailability of Two Levofloxacin Tablet Preparations after Oral Administration

Ki Wug Sung, Soo Kyoung Lim, Sun Hyung Kim,
Sang Won Park, Young Jin Cho, Seok Yong Lee,
Kweon Haeng Lee, Seong Yun Kim,
Ok Nyu Kim, 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 (Cravir[®]) and test (Levofexin[®]) tablets of levofloxacin.

Method : Fourteen, healthy, male volunteers completed the study. Each subject ingested single doses ($3 \times 100\text{mg}$ 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 levofloxacin 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 and the maximum concentration of drug in serum ($C_{\max}$) of two preparations were compared using the method of ANOVA, except the time to reach $C_{\max}$ ($T_{\max}$). Also, each difference in mean values of AUC and $C_{\max}$ 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 and $C_{\max}$.

Conclusion : These results suggest that although the results of $T_{\max}$ did not satisfy the criteria of bioequivalence, this seems to be clinically insignificant in the treatment of bacterial infection, 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

가톨릭대학교 의과대학 약리학교실

교신저자 : 성기욱, 서울특별시 서초구 반포동 505, 137-701 TEL : (02) 590-1201, FAX : (02) 536-2485

safety profile.

KEY WORDS : Levofloxacin · Bioavailability · Bioequivalence · Pharmacokinetics.

서 론

Levofloxacin은 quinolone계 항생제인 floxacin 중에서 항균활성이 강한 levo체만을 선택적으로 합성한 것으로 그람 양성균, 그람 음성균, 일부 혐기성, 녹농균에 대하여 광범위한 항균작용을 갖고 있는 것으로 알려져 있다¹⁾. Levofloxacin은 경구적으로 이용 가능하고 저항균주의 출현이 빠르지 않으며 부작용의 빈도가 상대적으로 적어 호흡기 및 요로 감염, 피부, 연조직 감염 등 다양한 적응증을 가지고 있다^{3,4)}. Levofloxacin의 작용기전은 대부분의 quinolone계 항생제와 마찬가지로 박테리아의 DNA gyrase를 선택적으로 억제하는 것으로 알려져 있다^{5,6)}. 현재까지 보고된 바에 의하면 levofloxacin의 약동학적 특성은 임상적으로 매우 가치 있는 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 있다⁷⁾. 또한 항생제의 작용부위는 대부분 조직 내이기 때문에 적절한 조직 침투성이 요구되는데, levofloxacin은 이러한 점에 있어서 매우 우수한 것으로 보고된 바 있다²⁾.

경구 투여용 의약품의 치료효과는 약물이 위장관으로부터 흡수되어 작용부위에 도달하는 정도, 즉 생체이용률(bioavailability)에 따라 크게 차이가 있다. 미국 식품의약품국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 생체이용률을 활성약리성분(active drug ingredient) 또는 치료성분(therapeutic moiety)이 제형으로부터 흡수되어 작용부위에서 이용되는 속도 및 양이라고 정의하고 있다{21 CFR(Code of Federal Regulation), 320.1, 1983}. 따라서 동일한 치료 목적으로 상호교환이 가능한 의약품들 중에 이미 약동학적 자료나 임상 성적 등이 인정되고 있는 제품에 대하여 후발 개발품이 화학적 동등성(chemical equivalence)을 갖는다 하더라도 생체이용률의 차이로 인하여 치료효과가 다르거나 예기치 않은 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 동일 유효성분을 함유하고 있어 임상치료 시 상호교환이 가능한

제제들 사이에는 생체이용률을 비교하는 생물학적 동등성 시험이 필요하다고 사료된다.

이에 본 연구에서는 경구 투여한 levofloxacin의 한국인에서의 약동학적 특성을 관찰하고, 또한 levofloxacin 정제를 초기에 개발한 일본회사 제품에 대한 국내 제도시판품과의 생체이용률 및 그 외 약동학적 특성을 비교 검토하였다.

연구대상 및 방법

1. 시험약제와 대조약제

시험약제는 일동제약의 Levofexin[®] 정(levofloxacin 100 mg)으로 사용하고 대조약제로 일본 Daiichi사의 Cravit[®] 정(levofloxacin 100mg)을 사용하였다.

2. 시험계획 검토 및 동의서

본 연구에 대한 연구 계획서와 동의서(informed consent)는 가톨릭 중앙의료원 임상의학연구심의위원회에서 윤리적 측면을 비롯한 제반 사항을 검토 승인 받았다. 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 14명의 자원자를 대상으로 하였으며 나이는 20~25세(평균 22.8세), 신장은 170~183cm(평균 177.4cm), 체중은 60~85kg(평균 67.4kg)이었다. 피험자의 건강상태는, 시험개시 1주일 전에 신체검사, 혈액화학검사, 혈액검사, 면역화학검사, 뇨검사를 실시하여 결격사유가 없음을 확인하였다. 또한 시험개시 1주일 전부터 음주 및 약물의 복용을 금하였다. 피험자는 시험 10시간 전부터 절식하여 공복상태에서 시험에 참여시켰으며, 투약 후 4시간 동안은 공복상태를 유지토록 하였다.

4. 시험계획 및 약제투여

2시기 2제품의 라틴방격법에 의한 교차시험으로 투약

계획을 세우고 14명의 피험자를 무작위로 2군으로 나누었다(Table 1). 1군에는 제 1시기에 대조약제를 투여하고 제 2시기에 시험약제를 투여하였으며 2군에는 1군과 역순으로 약제를 투여하였다. 제 1시기와 제 2시기 사이의 휴약기간은 1주일이었으며, 투여량은 levofloxacin 300mg으로서 100mg 정제 3개를 일회에 200ml의 물과 함께 복용시키고 4시간 후 식사를 하도록 하였으며 시험 종료 시까지 눕거나 심한 운동을 금하였다.

5. 채혈 및 채뇨

피험자의 하박부에 해파린(200 unit/ml)이 채워진 정맥 카테타(22 G)를 삽입하고 rubber cap(PRN adaptor, Deseret Medical Inc.)을 연결하여 채혈하였으며, 채혈은 투약직전 및 투약 후 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24시간에 각각 5ml씩 채취하였다. 채혈액은 1000×g에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 또한 투약직전에 배뇨시키고 투약 후부터 12시간까지 전량의 뇨를 채취하여 뇨량을 기록하고 약 2ml의 뇨를 분취하였다. 이렇게 얻은 혈청과 뇨는 levofloxacin 농도 분석 시까지 -20℃에서 냉동보관하였다.

6. 체액내 Levofloxacin 분석

1) 혈청 및 뇨 시료의 전처리

혈청 및 뇨중 levofloxacin의 농도 측정은 김 등(1991)⁸⁾과 김 등(1994)⁹⁾의 방법에 준하였다. 혈청 1ml에 내부표준물질(pipemidic acid) 1.5μg을 더한 후 phosphoric acid(85%) 20μl와 acetonitril 2ml를 넣은 다음 1분 동안 vortex로 진탕 혼합하였다. 이 혼합물을 원심분리(2,500×g, 3min)하여 전량의 상층액을 취하고 여기에 methylene chloride 4ml를 더하여 1분간 vortex로 혼합한 후 원심분리(2,500×g, 3min)하여 상층액 20μl를 고속액체크로마토그래피(HPLC)에 주입하

였다.

뇨 시료는 증류수로 10배 희석한 후 0.1ml의 희석뇨에 내부표준물질(pipemidic acid) 1.5μg을 더하였다. 여기에 0.3M potassium phosphate(pH 1.5) 0.9ml, acetonitril 1ml, methylene chloride 4ml 및 hexane 1ml를 차례로 가하면서 혼합하였다. 이 혼합물을 원심분리(2,500×g, 5min)한 후 상층액 20μl를 HPLC에 주입하였다.

2) HPLC 분석

본 연구에 사용한 HPLC system은 pump(Model 510, Waters, 미국), autosampler(Triathlon Model 900, Spark Holland, 네덜란드), UV detector(M441, Waters; wave length 313nm, 미국) 및 Spectra-physics사의 integrator(Chromjet, 미국)로 구성하였다. 이동상은 670ml의 물에 KH₂PO₄ 4.56g과 1-hexanesulfonic acid 0.5g을 녹인 후 330ml의 methanol을 혼합하고 phosphoric acid를 이용하여 pH 3으로 적정하였다. 이동상을 membrane filter(GVHP, Millipore, 미국; pore size 0.22μm)를 통하여 여과시키고 초음파 발생장치로 탈기시킨 후 C₁₈ 충전제로 채워진 guard column과 C₁₈ 역상 column(Nova-pak, 미국; 3.9mm (i.d.)×150mm, 충전물 크기 4μm)에 0.8ml/min의 유속으로 흘렸다. 이와 같은 조건하에서 혈청중 levofloxacin의 분석감도는 0.1μg/ml 이상이었으며 Fig. 1과 같은 chromatogram을 얻었다. Pipemidic acid(1.5μg)를 내부표준물질로 이용하여 혈청중 levofloxacin 0.1μg/ml~10μg/ml 농도 범위에서 HPLC 분석법으로 peak area ratio를 구하여 levofloxacin 농도의 검량선으로 채택하고 각 시료에서 얻은 내부표준물질에 대한 levofloxacin의 peak area ratio를 외삽함으로써 약물농도를 정량하였다. 유사한 방법으로 뇨중 levofloxacin 농도를 정량하였다. 이와 같은 분석조건에서 levofloxacin 1μg/

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

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

Fig. 1. HPLC chromatograms of (A) a human serum containing 1.0 µg/ml levofloxacin (Levo) and internal standard (I) ; (B) a volunteer serum containing 2.19 µg/ml levofloxacin ; (C) a diluted human urine containing 1.0 µg/ml levofloxacin ; (D) a dilute volunteer urine containing 2.23 µg/ml levofloxacin.

ml의 검체간 변이는 5% 이하였다.

7. 자료 분석

최종 채혈시간까지의 혈청약물농도-시간곡선하 면적 (AUC_{0-24})은 혈청약물농도-시간곡선으로부터 trapezoidal rule에 따라 계산하고 최종 측정치를 지난 후 무한대까지의 $AUC_{24-\infty}$ 는 최종 측정치를 혈청약물농도-시간곡선의 최종소실기의 1차 속도 정수(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. levofloxacin의 신장 청소율(renal clearance)은 12시간까지의 levofloxacin의 총 뇨배설량에 대한 AUC_{0-12} 의 비로 구하였다.

시험약제와 대조약제간의 생체이용률을 비교하기 위하여, 즉 생물학적 동등성을 확인하기 위하여 각 약동학 지표표를 ANOVA로 검색하였고, 검출력, 최소검출차 및 두 약제간의 각 약동학 지표의 차에 대한 신뢰구간을 계산하였다^{10,11)}. 또한 생물학적 동등성 여부는 국립보건안전연구원 고시 제2호(1990) '생물학적 동등성 시험 기준'에 의하여 판정하였다.

결 과

Levofloxacin 300mg을 포함하는 대조약제와 시험약제를 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 $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 및 T_{max} 는 Table 4와 같다.

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

대조약제와 시험약제간의 평균 $AUC_{0-\infty}$ 의 차이는 대조약제의 6.23% 이었다. $AUC_{0-\infty}$ 측정치로부터 비심도 산출식으로 계산한 비심도는 6.808이었다. 유의수준(α), 검출력($1-\beta$), 자유도 및 비심도와 관계로부터 구한 검출력은 $\alpha = 0.05$ 에서 0.9이상이었다. 대조약제의 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 시험약제의 최소검출차(Δ)는 $\alpha = 0.05$ 에서 8.97%이었다. 또한 $\alpha = 0.05$ 에서 두 약제의 AUC 차의 신뢰구간은 0 ~ 3.7로서 이를 대조약의 평균치에 대한

Table 2. Individual serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) of levofloxacin after oral administration of 300mg 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	1.98	3.61	4.11	2.99	2.42	2.34	1.89	1.65	1.33	0.72	0.45	0.20
	2	1.21	2.81	2.53	2.66	2.46	1.91	1.54	1.33	1.58	1.01	0.76	0.42
	3	5.00	3.89	3.17	2.42	2.40	2.13	2.03	1.76	1.26	0.83	0.58	0.14
	4	5.55	3.80	4.42	3.60	2.89	2.71	2.52	2.17	1.54	1.16	0.89	0.36
	5	3.10	3.04	2.77	2.41	2.07	2.12	1.73	1.56	1.13	0.65	0.64	0.20
	6	2.58	3.40	3.00	2.61	2.54	2.05	1.87	1.58	1.31	0.82	0.59	0.19
	7	5.36	4.04	3.31	2.85	2.57	2.06	2.10	1.72	1.25	0.73	0.59	0.08
II	8	0.98	2.20	2.61	4.66	3.84	3.47	3.13	2.35	1.57	1.06	0.64	0.23
	9	5.66	4.18	4.10	2.89	2.69	2.48	2.30	2.04	1.72	1.31	0.89	0.21
	10	2.55	2.53	3.12	2.71	2.50	1.98	1.94	1.66	1.15	0.92	0.61	0.10
	11	2.73	4.10	2.23	2.16	2.04	1.97	1.84	1.51	1.26	1.02	0.79	0.22
	12	4.74	4.02	3.34	2.31	2.01	2.16	1.86	1.71	1.34	1.09	0.80	0.35
	13	4.55	4.05	3.40	3.13	2.80	2.69	2.60	2.30	1.75	1.48	1.05	0.36
	14	1.21	2.32	5.32	2.99	3.10	2.79	2.84	2.40	1.85	1.47	1.04	0.33
Mean		3.30	3.43	3.39	2.89	2.60	2.35	2.16	1.84	1.43	1.02	0.74	0.24
$\pm$ S.D.		± 1.84	± 0.71	± 0.84	± 0.63	± 0.48	± 0.44	± 0.46	± 0.35	± 0.23	± 0.27	± 0.18	± 0.11

Table 3. Individual serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) of levofloxacin after oral administration of 300mg 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	1.76	2.37	3.10	3.16	3.07	2.71	2.68	2.03	1.62	1.00	0.73	0.19
	2	1.78	1.87	1.93	3.32	3.09	2.65	2.06	2.02	1.61	1.04	0.99	0.22
	3	0.71	3.16	3.97	3.41	2.70	1.52	1.94	2.09	1.21	0.88	0.68	0.21
	4	3.21	5.07	5.41	3.89	3.01	2.79	2.49	2.28	1.53	1.40	1.03	0.36
	5	3.03	3.65	2.95	2.64	2.65	2.46	2.16	1.87	1.21	0.88	0.63	0.21
	6	3.98	3.45	3.09	2.31	2.06	1.71	1.94	1.58	1.27	1.01	0.69	0.23
	7	0.33	2.03	3.23	3.55	3.00	2.80	2.57	1.59	1.37	1.09	0.76	0.14
II	8	4.12	3.82	3.24	2.56	2.55	2.58	2.65	2.22	1.55	1.02	0.66	0.27
	9	2.12	2.14	2.48	2.92	2.50	2.26	2.08	1.85	1.46	1.06	0.92	0.29
	10	3.21	2.93	2.73	2.42	2.05	1.98	1.88	1.59	1.17	0.77	0.55	0.29
	11	0.54	3.37	2.21	2.00	1.62	1.70	1.64	1.45	1.08	0.78	0.65	0.24
	12	5.63	3.87	3.81	2.91	2.77	2.43	2.25	1.99	0.39	0.98	0.64	0.30
	13	3.42	4.12	3.85	3.01	2.92	2.40	2.20	2.13	1.51	1.31	0.92	0.28
	14	2.83	3.06	3.77	2.96	2.56	2.38	2.42	2.02	1.55	1.07	0.88	0.30
Mean		2.62	3.21	3.27	2.93	2.61	2.31	2.21	1.91	1.40	1.02	0.77	0.25
$\pm$ S.D.		± 1.5	± 0.90	± 0.87	± 0.52	± 0.44	± 0.42	± 0.31	0.26	± 0.18	± 0.18	± 0.15	± 0.06

비로 나타내면 $-0.17\% \sim 12.63\%$ 이었다.

두 약제간의 평균 $C_{\max}$ 의 차이는 대조약제의 11.87% 이었다. $C_{\max}$ 측정치로부터 얻은 비침도는 3.093 이었다. 이로부터 계산한 검출력은 $\alpha = 0.1$ 에서 0.9 이상이었다.

$C_{\max}$ 에 대한 최소검출차는 $\alpha = 0.1$ 에서 17.07% 이었다. 또한 $\alpha = 0.1$ 에서 대조 약제의 평균치에 대한 두 약제의 $C_{\max}$ 의 차의 신뢰구간은 $0 \sim 1.0$ 로 이를 대조약의 평균치에 대한 비로 나타내면 $0.35\% \sim 23.40\%$ 이었다.

대조약제와 시험약제간의 평균 T_{max} 의 차이는 대조약제의 29.27%이었다. T_{max} 측정치로부터 얻은 비삼도는 1.056이었다. 이로부터 계산한 검출력은 $\alpha = 0.1$ 에서 0.6보다 작았다. T_{max} 에 대한 최소검출차는 $\alpha = 0.1$ 에서 50.01% 이었다.

대조약제와 시험약제의 혈청중 최종소실기의 반감기($T_{1/2}$), 약제투여 후 12시간까지의 평균 신장청소율 및 약제 투여량에 대한 약제 투여 후 12시간까지 levofloxacin의 평균 뇨 배설량은 Table 4에 나타내었다. 대조약제와 시험약제의 $T_{1/2}$ 는 각 각 대조약제의 경우 6.98 ± 1.61 시간, 시험약제의 경우 7.18 ± 0.76 시간(평균 $\pm$ S.D.)이었으며, 약제투여 후 12시간까지의 평균 신장청소율($\pm$ S.D.)은 대조약제의 경우 166.03 ± 70.93 ml/hr, 시험약제의 경우 191.69 ± 62.76 ml/hr 이었다. 또한 약제 투여량에 대한 약제 투여 후 12시간까지 levofloxacin의 평균 뇨 배설

량은 대조약제의 경우 $59.86 \pm 22.71\%$, 시험약제의 경우 $69.59 \pm 20.06\%$ 이었다.

고 안

생물학적 동등성 시험의 목적은 제제학적으로 동등한 약제들이 생체이용률에 있어서도 동등한가를 검토함으로써 동일 치료효과를 기대할 수 있는가를 확인하는데 있다. 미국에서는 1984년에 약가경쟁과 특허기간 회복 법령(Drug Price Competition and Patent Restoration Act)을 공포함으로써 FDA로 하여금 약제의 안전성과 유효성을 증명하기 위한 임상시험 결과에 생물학적 동등성 시험의 결과에 따라서 generic drug를 허가할 수 있도록 법적 근거를 마련하였다. 우리 나라에서는 1989년 1월 1일 이후 허가 받은 신약(전문의약품에 한함)에 대한 동일품목 의약품의 시판 승인과정에서 생물학적 동등성 시험의 자료를 요구하고 있다.

1962년에 nalidixic acid가 개발됨으로써 quinolone계 항생제가 처음으로 소개되었으나, 좁은 항균영역과 저항균주의 신속한 출현 등의 문제점 때문에 한동안 임상적으로 별 관심을 얻지 못하였다^{12,13}. 그러나, 1980년대 초에 광범위한 항균력을 나타내고 안전성에서도 우수한 제제가 개발되면서 quinolone계 항생제는 임상적 가치를 인정받게 되었다¹⁴. Levofloxacin은 quinolone계 항생제 중 최근에 개발된 약물로서, 그 적응증에는 요로 감염 및 전립선염, 호흡기 감염 등이 포함되며, 이외에도 다수의 전신 및 국소 감염증에 대한 치료효과가 연구 발표되고 있다².

Fig. 2. Mean serum concentration-time curves of levofloxacin in 14 healthy volunteers after oral administration of 300mg of the test(●) and reference (○) drug.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of two levofloxacin preparations after oral administration(300mg) in 14 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	25.26 ± 4.28	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	25.23 ± 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 $\pm$ S.D.

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

AUC₀₋₁₂ : 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

EU₀₋₁₂ : urinary excretion % of dose from zero to 12 hours

본 연구에서는 levofloxacin를 초기에 개발한 일본 Daiichi사 제품(levofloxacin 100mg 정제)과 국내 제조회사의 levofloxacin(100mg) 정제간의 생체이용률과 약동학적 특성을 비교 검토하였다. 혈중 약물농도자료를 바탕으로 시행한 분산분석결과 대조약제와 시험약제의 $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} 에 대한 군(group)간, 약제간의 분산비가 각각 해당하는 F 분포의 F 값보다 각각 작게 나타났다. 교차시험이 적절하게 시행되었음을 확인하였다. 대조약제와 시험약제간의 AUC, C_{max} 의 차는 각각 대조약제 평균값의 20%를 넘지 않았으므로 생물학적 동등성 판정기준의 전제조건을 만족시켰으나 두 제제간의 T_{max} 의 차이는 대조약제의 20% 이상으로 생물학적 동등성 기준에서 벗어났다. $AUC_{0-\infty}$ 측정치로부터 $\alpha = 0.05$ 에서 계산한 검출력($1-\beta$) 및 최소검출차(Δ)는 $1-\beta \geq 0.8$, $\Delta \leq 0.2$ 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. 두 약제간의 평균 C_{max} 의 차이를 바탕으로 계산한 검출력 및 최소검출차는 유의수준 $\alpha = 0.05 \sim 0.1$ 에서 검정하였을 때 검출력($1-\beta$) ≥ 0.8 및 최소검출차(Δ) ≤ 0.2 이면 동등하다고 볼 수 있다는 생물학적 동등성의 판정 기준에는 만족하였으나 BA의 차의 신뢰한계에서 약간 미달되는 것으로 관찰되었다. 두 약제간의 평균 T_{max} 의 차이는 대조약제의 29.27%로서 생물학적 동등성 판정의 전제조건을 만족시키지 못하였다. 대조약제와 시험약제의 혈청중 최종배설상의 반감기($T_{1/2}$), 약제투여 후 12시간까지의 평균 신장청소율 및 약제 투여량에 대한 약제 투여 후 12시간까지 levofloxacin의 평균 뇨 배설량도 거의 유사하게 관찰되었다.

본 연구에서 대조약제 및 시험약제의 levofloxacin 300mg을 14명의 피험자에 경구 투여한 후 얻은 평균 C_{max} 및 T_{max} 는 생물학적 동등성 기준에는 미달되는 것으로 관찰되었다. 그러나 levofloxacin은 안전성이 높은 항생제로 보고된 바 있으므로^{3,4)} 생체이용률의 측면에서 흡수량의 영향을 받는 유효성과 안전성에 있어서 시험약제와 대조약제는 임상적으로 유의한 차이를 유발하지 않을 것으로 생각된다. 한편 많은 약물 치료의 임상 적응증에 치료효과를 나타내기 위해서는 일회투여 보다는 지속투

여에 의하여 적절한 혈중 약물의 지속상태농도(steady-state concentration)의 유지가 중요할 것이다. 그리고 최근에 Midha등(1990)¹⁵⁾은 chlorpromazine제제의 생물학적 동등성 평가시험에서 생체이용률의 지표 중 T_{max} 는 판정기준대상에서 제외시켰으며 C_{max} 조차도 덜 강조되어야 한다고 주장한 바 있다. 따라서 생물학적 동등성 판정 시에 비교 검토되는 약동학적 지표 중에서 C_{max} 와 T_{max} 는 큰 의미를 가지지 않을 것으로 사료된다.

본 실험에서는 전처리 과정에서 발생할 수 있는 시료의 소실로 인한 정량법의 부정확도를 보정하기 위하여 내부표준물질을 사용하여 생체시료중의 levofloxacin 정량을 위한 간편하고 선택적인 HPLC-UV 검출법을 확립하였다.

이상을 종합하면 생체이용률의 흡수량을 반영하는 약동학적 지표인 AUC에 있어서 시험약제와 대조약제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다. 즉 생체이용률의 흡수량의 영향을 받는 유효성과 안전성에 있어서도 시험약제와 대조약제는 임상적으로 유의한 차이를 유발하지 않을 것으로 사료된다. 따라서 저자들은 시험약제와 대조약제는 임상사용 시에 유효성과 안전성의 측면에서 유사한 양상을 나타낼 것으로 결론지었다.

요 약

배 경 :

본 연구는 건강한 지원자를 대상으로 levofloxacin의 국내 제조회사인 일동제약의 Levofexin[®] 정(levofloxacin 100mg)의 생체이용률 및 그 외 약동학적 특성을 일본 Daiichi사의 Cravit[®] 정(levofloxacin 100mg)과 비교 검토하였다.

방 법 :

건강한 남자 14명의 지원자를 대상으로 2시기 2제제의 라틴방격법에 의하여 levofloxacin 300mg을 교차투여 하였다. 약제 투여 후 24시간까지 경시적으로 체혈하고 12시간까지 집뇨하였다. 혈중 및 뇨중 levofloxacin의 정량을 위하여 간단한 전처리 과정을 거친 후 고속액체크로마토그래피법과 자외선검출기를 이용하였다.

결 과 :

본 연구에서 $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 에 대한 대조약제와 시

험약제간의 분산분석 결과 유의한 차이가 없었고, 두 약제간의 $AUC_{0-\infty}$, C_{max} 의 차이는 각각 대조약제 평균값의 20%를 넘지 않았다. 생체이용률의 흡수량을 나타내는 AUC 에 있어서 시험약제와 대조약제는 생물학적 동등성의 기준을 만족시켰다. 생체이용률의 흡수속도를 나타내는 C_{max} 와 T_{max} 에 있어서는 시험약제와 대조약제는 생물학적 동등성 기준에는 미달되었다.

결 론 :

이상을 종합하면 생체이용률의 흡수량을 반영하는 약동학적 지표인 AUC 에 있어서 시험약제와 대조약제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다. 즉 생체이용률의 흡수량의 영향을 받는 유효성과 안전성에 있어서도 시험약제와 대조약제는 임상적으로 유의한 차이를 유발하지 않을 것으로 사료된다. 따라서 저자들은 시험약제와 대조약제는 임상사용 시에 유효성과 안전성의 측면에서 유사한 양상을 나타낼 것으로 결론지었다.

References

- Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, Furukawa M : *Synthesis and antibacterial activity of optically active ofloxacin*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 ; 29 : 163-164
- Davis R, Bryson HM : *Levofloxacin. a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy*. *Drugs* 1994 ; 47 : 677-700
- Une T, Fujimoto T, Sato K, Osada Y : *In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988 ; 32 : 1336-1340
- Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hokusui H : *Phase I study of levofloxacin, (S)-(-)-ofloxacin*. *Jap J Clin Pharm Ther* 1992 ; 23 : 515-520
- Hayakawa I, Furuhashi K, Takayama S, Osada Y : *Levofloxacin, a new quinolone antibacterial agent*. *Drug Res* 1992 ; 42 : 30-31
- Hooper DC, Wolfson JS : *Fluoroquinolone antimicrobial agents*. *New Engl J Med* 1991 ; 324 : 384-394
- Smith JT, Lewin CS : *Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials*. *The quinolone, Academic Press, London*, 23-82, 1988
- 김성운 · 조영진 · 성기욱 · 김정희 · 김옥녀 · 이상복 : 고속액체 크로마토그래피를 이용한 ciprofloxacin 두 제제의 생물학적 동등성 시험. *감염* 1991 ; 23 : 271-278
- 김성운 · 성기욱 · 김정희 · 조영진 · 김옥녀 · 이상복 : 경구 투여한 ofloxacin 두 정제의 생체이용률의 비교. *임상약리학회지* 1994 ; 2 : 21-29
- Winer BJ : *Statistical principles in experimental design*. McGraw-Hill Book Co, New York, 1971
- Tallarida RJ, Murray RB : *Manual of pharmacologic calculations with computer programs*, 2nd ed. Springer-Verlag, New York, 1987
- Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP : *1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents*. *J Med Pharm Chem* 1962 ; 5 : 1063-1065
- Albrecht R : *Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type*. *Prog Drug Res* 1977 ; 21 : 9-104
- Wentland MP, Bailey DM, Cornett JB, Dobson RA, Powles RG, Wagner RB : *Novel amino-substituted 3-quinolinecarboxylic acid antibacterial agents : synthesis and structure-activity relationships*. *J Med Chem* 1984 ; 27 : 1103-1108
- 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