

## 알레그라정(염산펙소페나딘 180 mg)에 대한 한미염산펙소페나딘정의 생물학적 동등성

고인자 · 지상철†

성균관대학교 약학부

(2005년 12월 9일 접수 · 2006년 1월 3일 승인)

### Bioequivalence of Hanmi Fexofenadine Hydrochloride Tablet to Allegra Tablet(Fexofenadine Hydrochloride 180 mg)

In-Ja Ko and Sang-Cheol Chi†

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

(Received December 9, 2005 · Accepted January 3, 2006)

**ABSTRACT** – Fexofenadine, one of selective histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists, has been used for the treatment of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. The bioequivalence of two fexofenadine hydrochloride preparations, containing 180 mg fexofenadine hydrochloride, was evaluated according to the guidelines of Korea Food & Drug Administration (KFDA). The test product was Hanmi Fexofenadine Hydrochloride Tablet® made by Hanmi Pharm. Co. and the reference product was Allegra Tablet® made by Handok Pharmaceuticals Co.. Twenty healthy male subjects were randomly divided into two groups and a 2 × 2 cross-over study was employed. After one tablet was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentration of fexofenadine in plasma was determined using a validated HPLC method with fluorescence detector. Two pharmacokinetic parameters, AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>, were calculated and analyzed statistically for the evaluation of bioequivalence of the two products. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed parameter values. The 90% confidence intervals of AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> were log 0.822~log 1.142 and log 0.848~log 1.172, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.8 to log 1.25. Thus, the criteria of the KFDA guidelines for the bioequivalence was satisfied, indicating that Hanmi Fexofenadine Hydrochloride Tablet is bioequivalent to Allegra Tablet.

**Key words** – Fexofenadine hydrochloride, Bioequivalence, HPLC

펙소페나딘(fexofenadine)은 테르페나딘의 생체내 대사물로, H<sub>1</sub> 수용체에 대한 선택적인 길항제로써 고용량에서 알레르기성 피부질환의 치료에, 저용량에서 계절성 알레르기성 비염의 치료에 사용된다. 이 약물은 만성특발성 담마진과 같은 알레르기성 피부질환에는 염산펙소페나딘으로서 1일 1회 180 mg을 경구투여한다. 경구 투여후 페소페나딘의 최고 혈중 농도는 2.1 ± 0.9시간후에 도달되며 혈중소실반감기는 9.6 ± 2.9시간으로 보고되어 있다.<sup>1-3)</sup> 알레르기성 피부질환에 사용되는 페소페나딘 제제는 염산펙소페나딘을 180 mg 함유하는 정제로서 개발되었으며, 국내에서는 (주)한독약품의 “알레그라정”이 사용되고 있는데, 제제학적으로 대체가능한 제제의 시판을 위하여나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품을 성분 함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로

대체하여 조제 할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 한미약품(주)에서 발매하고자 하는 염산펙소페나딘 제제인 “한미염산펙소페나딘정”이 기존의 염산펙소페나딘 제제인 (주)한독약품의 “알레그라정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 생물학적동등성시험기준에 따라 건강한 성인 남자 20명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체 이용률 시험을 한 후, 얻어진 페소페나딘의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈중 농도(C<sub>max</sub>) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적동등성을 비교 판정하였다.

또한 “한미염산펙소페나딘정”과 “알레그라정”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제2법(패들법)에 따라 비교

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 031)290-7709, E-mail : scchi@skku.ac.kr

용출시험을 행하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준 제36조 및 제37조에 따라 한미약품(주)에서 자가 제조한 “한미염산 펙소페나딘정”(제조번호: FEXO-BE-001, 제조일자: 2005. 3. 15), 대조약은 (주)한독약품에서 기존에 판매하고 있는 “알레그라정”(제조번호: D008, 유효기간: 2007. 10. 21)로서 두 제제 모두 염산펙소페나딘을 180 mg 함유하는 제제이었다. 염산펙소페나딘은 한미약품(주)으로부터 표준품을 얻어 사용하였으며 디펜하이드라민은 미국 Sigma Chemical 사로부터, HPLC급 아세트니트릴은 미국 Fisher Scientific 사로부터 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 특급 시약을 사용하였으며 물은 역삼투수를 여과하여 제조하였다.

용출시험용 기기로는 용출기(Model DST-810, Labfine, Korea)를 사용하였으며 약물의 분석에는 등속펌프(Model L-7100, Hitachi, Japan), 자동주입기(Model 7200, Hitachi, Japan), 형광 검출기(Model L-7480, Hitachi, Japan) 및 시스템 매니저(Model D-7000, Hitachi, Japan)로 이루어진 HPLC 시스템을 사용하였다. 그 외 원심분리기(Model VS-5000, Vision Sciences, Korea), Vortex 혼합기(Model Max-Mix II, Thermolyne, U.S.A.), 시험관농축장치(Model MG-2100, Eyla, Japan) 등을 사용하였다.

### 비교용출시험

시험약의 용출 정도는 의약품동등성시험관리규정(식품의약품안전청 고시 제2002-61호, 2002. 11. 22)에 따라 평가하였다. 즉 시험약 또는 대조약 12정을 취하여 대한약전 일반시험법 용출시험법중 제2법(때들법)에 따라 50 rpm으로 시험하였다. 용출액으로는 0.001 N 염산용액을 사용하였으며 용출개시 5, 10, 15, 30, 45분째에 용출액을 채취하고 용출률을 계산하였다.

### 피험자 선정

피험자는 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 22명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였으며 모두 시험 참여에 서면으로 동의하였다. 이들 지원자중 삼성서울병원에서 건강진단을 실시하여 생물학적 동등성 시험에 적합하다고 담당의사가 확인한 자

는 20명으로서 이들 모두를 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들은 평균체중 69.1 kg(56~80 kg), 평균연령 만 23.9세(20~32세)의 건강한 남성이었다.

### 약물투약 및 채혈시간

약물투약은 2×2 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 20명의 피험자를 군당 10명씩 임의로 2군으로 나누고 제I군, 제II군에는 대조약인 “알레그라정”을, 제2군에는 시험약인 “한미염산펙소페나딘정”을 투여하였고 제II군에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(염산펙소페나딘으로서 180 mg)으로 하였다. 휴약기간이 지난 후 제I군 투약 및 시험은 투여약물을 바꾼 후 제II군 투약 및 시험과 동일한 방법으로 실시하였으며, 피험자 관리 방법도 제I군 시험 중 피험자 관리에 따라 같은 방법으로 진행하였다.

휴약기간은 “투약후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상의 기간으로 설정하여야 한다”는 휴약기간 산정기준에 의하여 충분한 휴약기간을 두고자 12일로 하였다.

기존에 보고된 펙소페나딘의 생체이용률 파라미터 및 “채혈은 소실반감기의 3배 이상 또는 일정시간까지의 혈중농도-시간곡선하 면적이 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하 면적의 최소 80% 이상에 해당되는 충분한 시간동안 실시하여야 하며 채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상으로 하며 최고혈중농도 도달시간전 적어도 2회 이상 채혈하되, 채혈기간 및 최고혈중농도 도달시간 등에 따라 채혈횟수를 조절할 수 있다”는 생물학적동등성시험기준의 채혈 기준을 고려하여 각 피험자에 대한 채혈은 약물 투여 직전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 및 48시간째에 실시하였다.

### 피험자 관리

모든 지원자는 시험 전 10일 이내 및 시험기간 중에는 음주나 다른 일체의 약물 복용을 금하였다. 시험 전날 오후 6시경에 피험자 전원에게 동일한 저녁 식사를 제공한 후 식사종료 시점인 오후 6시 30분이후부터 익일 12시까지 물 이외의 어떠한 종류의 음식도 금하여 시험 당일에 모두 공복상태로 시험에 임하도록 하였다. 저녁식사후 지정된 숙소로 이동하고 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한 관리하며 휴식을 취하고 22시에 취침시켰다. 시험 당일 채혈장소(삼성서울병원 임상의학연구소 임상시험센터)에 오전 7시경에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 약물투약후 정해진 시간에 따라 채혈하였으며 4시간 및 8시간째 채혈이 끝난 직후 모든 피험자에게 점심식사 및 저녁식사를 제공하였다. 12시간째 채혈이 끝난 후 피험자들에게 주지사향을 교육시킨 후 임상시험센터의 피험자 대기실에서 휴식

을 취한 후 22시에 취침하도록 하였다. 시험 2일차 24시간 채혈이 끝난 후 피험자들에게 주지사항을 교육시킨 후 귀가시켰다. 시험 3일차 48시간째 채혈을 하고 담당의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들에게 제II기 시험을 완료할 때까지 음주나 약물 복용을 일체 금지한다는 주의사항을 다시 한번 교육시킨 후 귀가시켰다. 시험 전과정을 통하여 피험자 개개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였다. 휴약기간이 지난 후 실시한 제II기 시험도 제I기와 마찬가지로 방법으로 시행하였다.

### 혈액 채취

약물 투약전 피험자들 모두에게 정맥용 카테타를 팔 정맥 부위에 설치하고 루어록 캡을 연결한 후 공혈액으로서 10 ml/씩을 채혈하였다. 채혈 후 카테타 및 루어록 캡안에 들어 있는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수(25 Unit/ml) 0.8 ml을 루어록 캡안으로 밀어 넣었다. 다음에 대조약 또는 시험약 1정을 240 ml의 물로 복용시켰다. 정해진 채혈 시간이 되면 카테타 및 루어록 캡 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 새 주사기로 약 10 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈된 혈액은 헤파린 처리를 한 혈액용 플라스틱 튜브에 넣고 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 후 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장만을 취하여 에펜도프 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C도에서 분석시까지 보관하였다.

### 혈장중 펙소페나딘의 정량

혈장중의 펙소페나딘의 함량 분석은 이미 그 분석방법의 유효성이 평가되어 보고된 HPLC 법<sup>5)</sup>을 사용하여 정량하였다.

혈장 1 ml에 내부표준물질 표준용액(디펜하이드라민 30 µg/ml 메탄올) 100 µl를 가하여 흔들어 섞은 후 0.1 ml의 1 N 수산화나트륨 용액과 5 ml의 t-부칠메칠에틸과 이소프로판올 혼합액(90:10)을 차례로 가하고 1분동안 진탕하여 추출하고 3,000 rpm으로 15분동안 원심분리시켰다. 다음 유기 용매층을 일회용 피펫으로 취하여 깨끗한 유리관에 옮기고 수층에 다시 5 ml의 t-부칠메칠에틸과 이소프로판올 혼합액(90:10)을 가하여 1분동안 진탕하여 추출하고 3,000 rpm으로 15분동안 원심분리시켰다. 유기 용매층을 일회용 피펫으로 취하여 먼저 추출한 유기용매를 옮겨놓은 유리관에 옮기고 질소 기류하 30°C에서 증발시킨 후 HPLC 이동상 800 µl로 reconstitution시키고 1분간 진탕한 후, 3,000 rpm으로 5분동안 원심분리시켰다. 상정액중 20 µl를 칼럼에 주입하였다.

분석에 사용한 HPLC 조건으로 이동상은 아세토니트릴과 0.05 M 인산염완충액의 혼합액(40:60 v/v)을 사용하였으며 그 유속은 1.1 ml/min이었다. 칼럼은 Luna CN(5 µm, 4.6 mm × 250 mm, Phenomenex, U.S.A.)을 사용하였으며 검출파장은 여기파장 220 nm, 형광파장 290 nm이었다.

공 혈장 900 µl에 각 펙소페나딘 표준용액 100 µl씩을 가하여 각각 0.03, 0.1, 0.3, 1 및 3 µg/ml의 농도가 되도록 혈장시료를 만든 후 상기의 시료 추출법 및 분석조건에 따라 추출하고 분석하여 얻은 내부표준물질의 피이크 높이에 대한 펙소페나딘의 피이크 높이비를 가지고 펙소페나딘 농도에 대한 검량선을 작성하고 이 검량선으로부터 혈장 시료 중 펙소페나딘의 농도를 산출하였다.

피험자 혈장시료중 펙소페나딘의 농도를 측정하기 전에 상기의 분석방법에 대하여 그 농도를 정확하게 측정할 수 있는 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성 및 감도 등을 확인하는 유효성 평가를 하였다.

### 생체이용률 파라미터의 분석 및 생물학적 동등성 평가

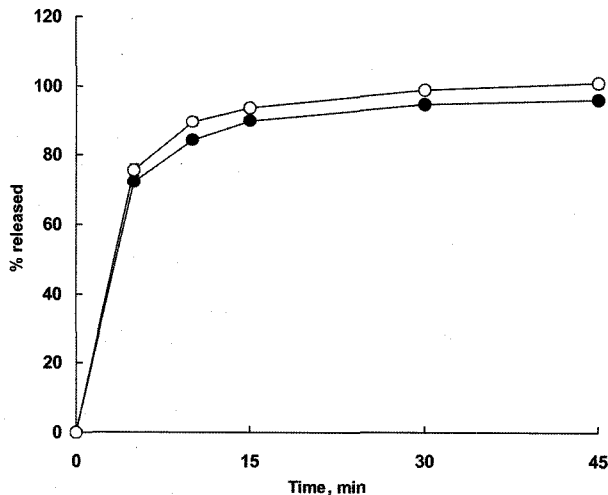
“알레그라정”과 “한미염산펙소페나딘정”을 각각 1정씩 20 명의 피험자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 생체이용률 파라미터인 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였다. C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를, AUC는 최종 채혈시점까지의 값을 사다리꼴 면적 계산 공식을 이용하여 구하였다. 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC와 C<sub>max</sub>의 로그변환치를 Windows용 프로그램(K-BE Test 2002)을 이용하여 유의수준(α) = 0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

“알레그라정”에 대한 “한미염산펙소페나딘정”의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전청의 생물학적동등성시험기준에 따라 C<sub>max</sub>와 AUC를 비교평가항목으로, T<sub>max</sub>를 참고 평가항목으로 하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 비교용출시험

제제로부터 약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 용출시험을 하여 시험약 및 대조약이 생물학적으로 동등한지를 추정하고자 하였다. 즉, 같은 약물을 동일량 함유하는 동일제형의 제제라 할지라도 원료, 부형제의 구입처 및 제조공정 등에 따라 용출률이 다르게 나타나 이것으

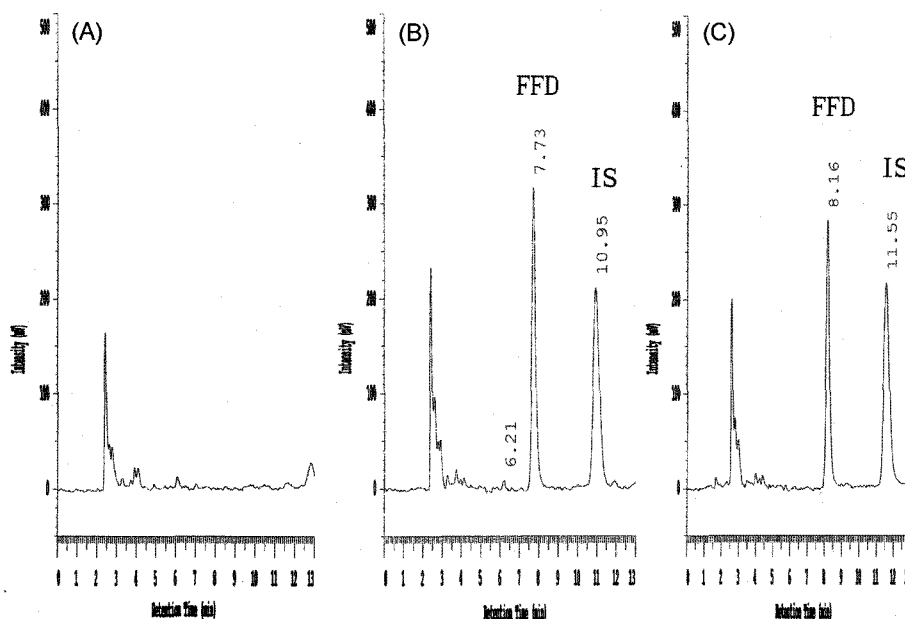


**Figure 1**—Dissolution profiles of fexofenadine hydrochloride from Allegra Tablet (●) and Hanmi Fexofenadine Hydrochloride Tablet (○). Each value represents mean±S.D. (n=12).

로 인하여 생체이용률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약의 용출률을 시험약의 용출률과 비교하기 위하여 용출시험을 행하였다. 용출시험 결과는 Figure 1과 같으며 의약품동등성시험관리기준(식품의약품안전청 고시 제2002-61호, 2002. 11. 22)의 용출양상의 동등성 판정기준에 따라 두 제제의 용출양상의 동등성을 판단한 결과 용출 개시 15분째에서 두 제제 모두 평균용출률이 85%이상으로 나타나 시험약은 대조약에 대하여 용출이 동등하다고 판정되었다.

### 혈장중 펙소페나딘의 정량

본 시험방법과 같이 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 대표적인 크로마토그램은 Figure 2와 같았으며, 이 크로마토그램에서 알 수 있듯이 펙소페나딘과 내부표준물질은 혈장 성분들과 약물 대사산물들의 피이크로부터 잘 분리되었고 펙소페나딘과 내부표준물질의 유지시간은 각각 약 7분과 약 11분이었었다. 신호대잡음 비(signal-to-noise) 3을 기준으로 한 펙소페나딘 농도의 검출한계(limit of detection)는 10 ng/ml이었으며, 각 표준농도에서 얻은 펙소페나딘과 내부표준물질의 피이크 높이를 이에 상응하는 농도로 이동상에 직접 용해시켜 얻은 펙소페나딘과 내부표준물질의 피이크 높이에 비교하여 산출한 펙소페나딘과 내부표준물질의 평균 회수율은 각각 72.99%와 79.72%이었었다. 혈장중 펙소페나딘의 농도가 0.03, 0.1, 0.3, 1 및 3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 이 되도록 제조한 펙소페나딘 표준용액을 가지고 분석하여 검량선들을 산출한 결과, 검량선의 상관관계(r) 값이 0.992 이상으로 모두 양호한 직선성을 나타내었다. 혈장중 펙소페나딘의 HPLC 분석법에 대한 정확성은 |%deviation|으로서, 정밀성은 %CV로서 Table I에 나타낸 바와 같다. 각 표준농도에서의 일내 정확성과 정밀성의 평균치는 각각 4.91%와 5.69%이었으며 최대치는 각각 7.52%와 11.06%를 나타내었다. 또한 각 표준농도에서의 일간 정확성과 정밀성의 평균치는 각각 5.40%와 4.64%이었으며 최대치는 각각 8.22%와 6.46%를 나타내었다. 이로부터 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체 이용



**Figure 2**—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank human plasma spiked with fexofenadine (1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) and internal standard and (C) plasma sample at 2 hr after oral administration of a fexofenadine hydrochloride tablet to a subject. Key; FFD: fexofenadine, IS: internal standard.

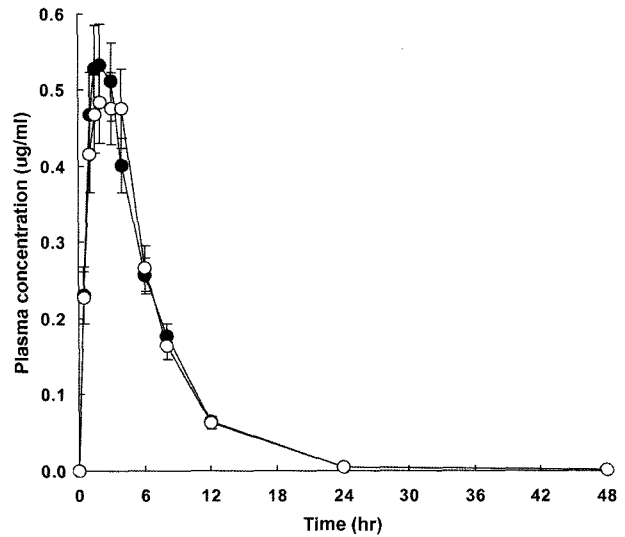
**Table I—Precision and Accuracy for the HPLC Analysis of Fexofenadine in Human Plasma (n=5)**

Standard Conc. ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	%CV		[%Deviation]	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
0.03	11.06	6.45	7.52	4.96
0.1	6.88	3.94	4.83	3.25
0.3	2.58	6.46	2.25	7.88
1	5.35	4.49	7.16	8.22
3	2.56	1.86	2.78	2.71
Mean	5.69	4.64	4.91	5.40

를 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와, 우수한 정확성과 정밀성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

#### 혈장중 펙소페나딘 농도 추이 및 생체이용률 파라미터

시험약과 대조약을 피험자 20명에게 경구투여한 후 정해진 시간에 따라 채혈하여 얻어진 평균 혈장중 펙소페나딘의 농도-시간 양상은 Figure 3과 같다. 또한 각 피험자에 있어서 시험약과 대조약을 투여하여 얻은 이들 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  등의 생체이용률 평가 파라미터들의 값은 Table II와 같다. 즉, 대조약



**Figure 3—Plasma concentration-time curves of fexofenadine following oral administration of Allegra Tablet (●) and Hanmi fexofenadine hydrochloride tablet (○) at a dose of 180 mg as fexofenadine hydrochloride. Each value represents mean $\pm$ S.E.(n=20).**

과 시험약의  $AUC_t$ 는 각각  $3.81 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 와  $3.77 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 으로 대조약에 대한 평균치 차가 1.05%이었고,  $C_{max}$ 는 각각

**Table II—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained After the Oral Administration of Allegra Tablet and Hanmi Fexofenadine Hydrochloride Tablet at the Fexofenadine Hydrochloride Dose of 180 mg**

Volunteer	Allegra Tablet			Hanmi Fexofenadine Hydrochloride Tablet		
	$AUC_t$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$AUC_t$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)
A-1	3.98	0.83	1.5	3.71	0.85	4.0
A-2	2.62	0.48	3.0	1.43	0.30	3.0
A-3	2.90	0.31	6.0	5.66	0.68	4.0
A-4	2.17	0.39	2.0	3.39	0.51	2.0
A-5	2.53	0.38	1.0	2.83	0.51	1.5
A-6	2.93	0.49	1.0	1.78	0.56	1.0
A-7	1.67	0.32	3.0	2.04	0.36	3.0
A-8	4.42	0.73	3.0	7.48	1.02	1.0
A-9	6.57	1.33	2.0	6.39	1.04	2.0
A-10	4.46	0.56	2.0	3.25	0.60	1.0
B-1	6.92	1.22	1.0	3.22	0.53	1.0
B-2	3.49	0.57	1.5	2.61	0.49	1.5
B-3	3.20	0.46	3.0	4.88	0.76	3.0
B-4	4.29	0.65	3.0	3.58	0.65	2.0
B-5	4.37	0.45	6.0	3.21	0.37	3.0
B-6	5.53	0.83	2.0	2.97	0.33	2.0
B-7	2.73	0.40	1.0	3.70	0.55	1.5
B-8	4.68	0.73	1.0	5.75	1.00	4.0
B-9	3.13	0.56	2.0	4.57	0.62	4.0
B-10	3.53	0.79	1.0	2.87	0.48	2.0
Mean	3.81	0.62	2.30	3.77	0.61	2.33
S.E.	0.28	0.06	0.30	0.32	0.05	0.22

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation Between Two Fexofenadine Hydrochloride Products at  $\alpha=0.05^*$ 

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	1.05%	2.24%	1.09%
F <sub>α</sub> <sup>a</sup>	1.219	0.130	0.023
Test/Reference point estimate	0.968	0.996	-
Confidence interval (δ)	log 0.822 ≤ δ ≤ log 1.142	log 0.848 ≤ δ ≤ log 1.172	-23.6 ≤ δ ≤ 25.8

\*AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data, and T<sub>max</sub> values on the base of un-transformed data.

<sup>a</sup>F<sub>0.05(1,18)</sub>=4.414.

0.62 µg/ml와 0.61 µg/ml로 2.24%의 차이를 보였으며, T<sub>max</sub>는 각각 2.30시간과 2.33시간으로 1.09%의 차이를 나타내었다. 이 결과는 동일량의 염산펙소페나딘정제를 경구투여하였을 때 투여후 2.6시간째에 C<sub>max</sub>가 0.494 µg/ml을 나타내었다는 보고<sup>6)</sup>와 큰 차이가 없음을 알 수 있다.

#### 비교평가항목에 대한 통계학적 고찰

Table II에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 값 및 C<sub>max</sub> 값, 또한 비변환 T<sub>max</sub> 값에 대하여 유의수준( $\alpha$ )=0.05에서 분산분석을 하여 얻은 통계처리 결과를 Table III에 나타내었다. 이 통계처리 결과에서 알 수 있듯이 3가지 파라미터의 구간 순서 효과 검정에서 F값이 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대하여 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간은 log 0.822~log 1.142 및 log 0.848~log 1.172로 나타나 log 0.8~log 1.25이어야 한다는 생물학적 동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 시험 결과에서와 같이 시험약인 “한미염산펙소페나딘정”은 대조약인 “알레그라정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC와 C<sub>max</sub>)에서 동등한 것으로 나타나 종합적으로 판단할 때 시험약인 “한미염산펙소페나딘정”은 대조약인 “알레그라정”에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

#### 결 론

식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험기준에 따라 한미약품(주)의 “한미염산펙소페나딘정”을 시험약으로 하고 (주)한독약품의 “알레그라정”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 성인 남성 지원자 20명에게 1정씩을 경구 투여한 후, 각 피험자들의 혈중 약물농도-시간 양상으로부터 산출한 생체이용률 파라미터(AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>)에 대해

통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적 동등성을 평가하였다.

그 결과 AUC의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.822~log 1.142이었고 C<sub>max</sub>의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.848~log 1.172로서 두 항목 모두 log 0.8~log 1.25이어야 한다는 등의 생물학적동등성시험기준을 만족하여 시험약인 “한미염산펙소페나딘정”은 대조약인 “알레그라정”에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

#### 감사의 말씀

본 연구는 한미약품(주)의 지원을 받아 성균관대학교 약학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

#### 참고문헌

- 1) T. Radhakrishna and G.O. Reddy, Simultaneous determination of fexofenadine and its related compounds by HPLC, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **29**, 681-690 (2002).
- 2) T. Uno, N. Yasui-Furukori, T. Takahata, K. Sugawara and T. Tateishi, Liquid chromatographic determination of fexofenadine in human plasma with fluorescence detection, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **35**, 937-942 (2004).
- 3) T. Russell, M. Stoltz and S. Weir, Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerance of single-and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 612-621 (1998).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적 동등성 시험기준.
- 5) S. Surapaneni and S.K.W. Khalil, A sensitive HPLC method for the determination of terfenadine and its metabolite in human plasma, *J. Liq. Chromatogr.*, **17**, 2419-2428 (1994).
- 6) Physicians' Desk Reference 55th Ed., Paxil, Medical Economics, p673-675 (2001).