

팜비어 정 750밀리그램(팜시클로버 750밀리그램)에 대한 팜시버 정 750밀리그램의 생물학적동등성

김세미 · 윤화 · 류희두 · 김경란 · 강현아¹ · 조혜영² · 이용복[†]

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, ¹CJ제일제당주식회사 제약연구소, ²국립독성과학원
(2008년 6월 5일 접수 · 2008년 6월 16일 승인)

Bioequivalence of Famvir Tablet 750 mg to Famcivir Tablet 750 mg (Famciclovir 750 mg)

Se-Mi Kim, Hwa Yoon, Hee-Doo Yoo, Kyung-Ran Kim, Hyun-Ah Kang¹, Hea-Young Cho² and Yong-Bok Lee[†]

College of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

¹Pharmaceutical Research Institute, CJ CheilJedang Corp. Ichon-Si, Kyonggi-Do 467-812, Korea

²General Pharmacology Team, Pharmacological Research Department, NITR, KFDA, Seoul 122-704, Korea

(Received June 5, 2008 · Accepted June 16, 2008)

ABSTRACT – Famciclovir, 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl) guanine, is an oral prodrug of the antiherpesvirus nucleoside analogue, penciclovir. In human, famciclovir is orally well absorbed and then undergoes extensive first pass metabolism to penciclovir and essentially no parent compound is recovered from plasma or urine. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two famciclovir tablets, Famvir tablet 750 mg (Novartis Korea Ltd.) and Famcivir tablet 750 mg (Hanmi Pharmaceutical. Co., Ltd.), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of famciclovir from the two famciclovir formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with water. Twenty six healthy male subjects, 23.38±1.72 years in age and 68.59±7.84 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After a single tablet containing 750 mg as famciclovir was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of penciclovir in serum were determined using HPLC with UV detector. The dissolution profiles of two formulations were similar at water. The pharmacokinetic parameters such as AUC_t, C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t, C_{max} and untransformed T_{max}. The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Famvir[®] tablet 750 mg, were -0.53%, 1.12% and -24.82% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (e.g., log 0.9569~log 1.0423 and log 0.8763~log 1.2136 for AUC_t and C_{max}, respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Famcivir tablet 750 mg was bioequivalent to Famvir tablet 750 mg.

Key words – Famciclovir, Famvir, Famcivir, Bioequivalence, HPLC

팜시클로버(famciclovir, 9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl) guanine)는 경구투여시 펜시클로버의 낮은 생체이용률을 개선하기 위한 일종의 prodrug으로서, 경구로 투여하면 체내에서 활성물질인 펜시클로버로 대사된 후 viral thymidine kinase 및 체내 효소에 의해 penciclovir triphosphate로 전환되어 DNA polymerase를 저해함으로써 바이러스의 복제를 억제한다.^{1,2)} 주로 herpes simplex virus type 1과 2, 그리고 varicella-zoster virus 및 Epstein-Barr virus

등을 효과적으로 저해함으로써 단순포진 감염증 및 대상포진 감염증의 치료에 이용된다.^{3,4)} 건강한 성인에게 팜시클로버를 경구 투여하였을 때 팜시클로버의 주 대사체인 펜시클로버의 소실상 반감기는 약 3시간이고, 최고 혈중 농도에 도달하는 시간(T_{max})은 0.5-0.75시간으로 보고되어 있다.^{2,5)}

국내에서는 한국노바티스 주식회사에서 “팜비어 정 750밀리그램”이라는 상품명으로 팜시클로버 정제(팜시클로버 750 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하여 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품을 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

적동등성시험 기준⁶⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서, 본 연구에서는 한미약품 주식회사에서 발매하고자 하는 팜시클로버 제제인 “팜시버 정 750밀리그램”이 기존의 팜시클로버 제제인 “팜비어 정 750밀리그램”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁶⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 21-30세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 펜시클로버의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), C_{max} 와 T_{max} 에 대하여 T_{max} 를 제외한 AUC와 C_{max} 는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “팜시버 정 750밀리그램”과 “팜비어 정 750밀리그램”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 기관 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board, IRB)를 거쳐 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁷⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 한미약품 주식회사(서울)의 “팜시버 정 750밀리그램”(제조번호: PFCV-001, 제조일시: 2006. 2. 27), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국노바티스 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “팜비어 정 750밀리그램”(제조번호: B5001, 사용기한: 2008. 4)으로 팜시클로버 750 mg을 함유하는 정제이다.

펜시클로버 표준품은 한미약품 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 메티마졸(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올(Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 인산일수소나트륨, 인산이수소나트륨, 수산화나트륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(DT-80, Erweka, Heusenstamm, 독일) 및 UV spectrophotometer(Hitachi U-2800, Hitachi Ltd., Tokyo, 일본)를 사용하였으며, 혈중 약물

농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10ADvp System(Shimadzu, Kyoto, 일본), Luna C18(2) 컬럼(입자경 5 μ m, 4.6 \times 150 mm I.D., Phenomenex, CA, 미국), UV 검출기(SPD 10A, Shimadzu, Kyoto, 일본), 원심분리기(Eppendorf Centrifuge 5415C, Brinkman Instruments, Inc., Westbury, NY, 미국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국) 등을 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “팜비어 정 750밀리그램”과 시험약 “팜시버 정 750밀리그램” 각 12정씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 100 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 물의 용출액을 각각 900 mL씩 사용하여 용출 개시 후 30분까지 용출액을 채취하고 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한 후 자외선 분광광도계를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁶⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 33명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 26명을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 68.59 \pm 7.84 kg, 평균 나이는 만 23.38 \pm 1.72세이었다. 이들로 부터 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제제의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 26명의 피험자를 군당 13명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “팜비어 정 750밀리그램”을, B군에는 시험약인 “팜시버 정 750밀리그램”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(팜시클로버 750 mg)으로 하였다. 한편, 팜시클로버의 주 대사체인 펜시클로버의 최종상의 반감기는 2.16 \pm 0.20시간²⁾으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기

준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 5일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/mL) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1정씩을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6 및 8시간째(총 12시점)에 약 5 mL의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 -80°C 에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 팜시클로버의 정량

혈청 중 팜시클로버의 정량은 이미 보고된 팜시클로버의 HPLC분석법^{5,8,9)}을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 methanol:0.01 M sodium phosphate buffer(pH 7.0)=5:95(v/v) 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.0 mL/min, 주입량 50 μL 및 UV 검출기(254 nm)를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

팜시클로버 표준품을 물에 녹여 농도를 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 혈청 중 팜시클로버의 최종 농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 및 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 씩 되도록 검량선용 표준 혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 500 μL 에 내부표준물질로 메티마졸 수용액(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 100 μL 와 7% perchloric acid 용액 500 μL 를 가한 후 30초간 vortexing하였다. 이것을 12,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상층액 500 μL 를 취하여 새 용기에 옮기고 여기에 이동상 400 μL 와 1 N NaOH 100 μL 를 가하여 3초간 vortexing하였다. 상층에서 50 μL 를 취하여 HPLC에 주입시켰다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 팜시클로버의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 0.1, 0.2, 1 및 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C 에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 500 μL 에 내부표준물질로 메티마졸 수용액(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 100 μL 를 가한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에

주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 팜시클로버의 피크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 팜시클로버의 농도($\mu\text{g}/\text{mL}$)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“팜비어 정 750밀리그램” 및 “팜시버 정 750밀리그램”을 각각 1정씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max} 를 제외한 AUC_t 와 C_{max} 의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test¹⁰⁾ 및 K-BE Test 2002¹¹⁾를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이 때, C_{max} 와 T_{max} 는 실측치를 사용하였으며 AUC_t 는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “팜비어 정 750밀리그램”에 대한 “팜시버 정 750밀리그램”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁶⁾에 따라 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 시험약과 대조약의 평균용출률이 30분 이내에 85% 이상으로써 두 제제 모두 허가 규격 시험기준인 30분 이내에 평균용출률이 75% 이상일 조건에 적합하였고, 또한 두 제제의 용출 양상도 비슷하여 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다(Figure 1).

혈청 중 팜시클로버 정량

건강한 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 메티마졸과 팜시클로버를 함께 가한 것 및 팜시버 정 750 밀

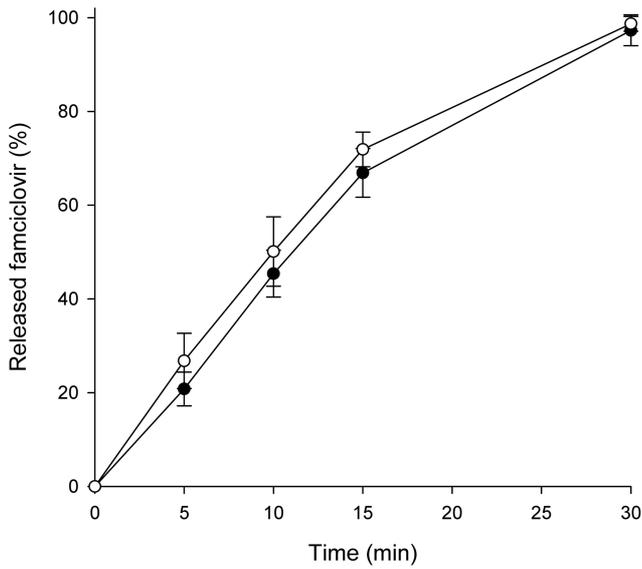


Figure 1—Dissolution profiles of famciclovir from Famvir tablet 750 mg (●) and Famcivir tablet 750 mg (○) in water (n=12, mean±S.D.).

리그램 투여 후 1시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 펜시클로버 피크의 출현시간은 약 9.9분, 내부표준물질 피크의 출현시간은 약 5.3분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.1 µg/mL이었다. 혈청 시료로부터 구한 펜시클로버의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.252×펜시클로버 농도(µg/mL, x)

Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis of Penciclovir in Human Serum

Concentration (µg/mL)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(%)(n=5)	Inter-day C.V.(%)(n=5)	
0.1	8.79	7.05	117.46
0.2	7.36	2.07	106.35
1	2.37	3.30	99.84
5	1.13	3.62	98.62

C.V.(Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

-0.0136(r=0.9999, p<0.01)로 0.1~10 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 펜시클로버의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 0.1, 0.2, 1 및 5 µg/mL의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% , deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 펜시클로버에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청 중 펜시클로버 농도 추이

시험약과 대조약으로 “팜시버 정 750밀리그램”과 “팜비어 정 750밀리그램”을 각각 1정씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 펜시클로버 평균 농도를 Figure 3에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “팜비어 정 750밀리그램”의 평균 AUC_t (µg·hr/mL)는 13.33±2.17, 시험약인 “팜시버 정 750밀리그

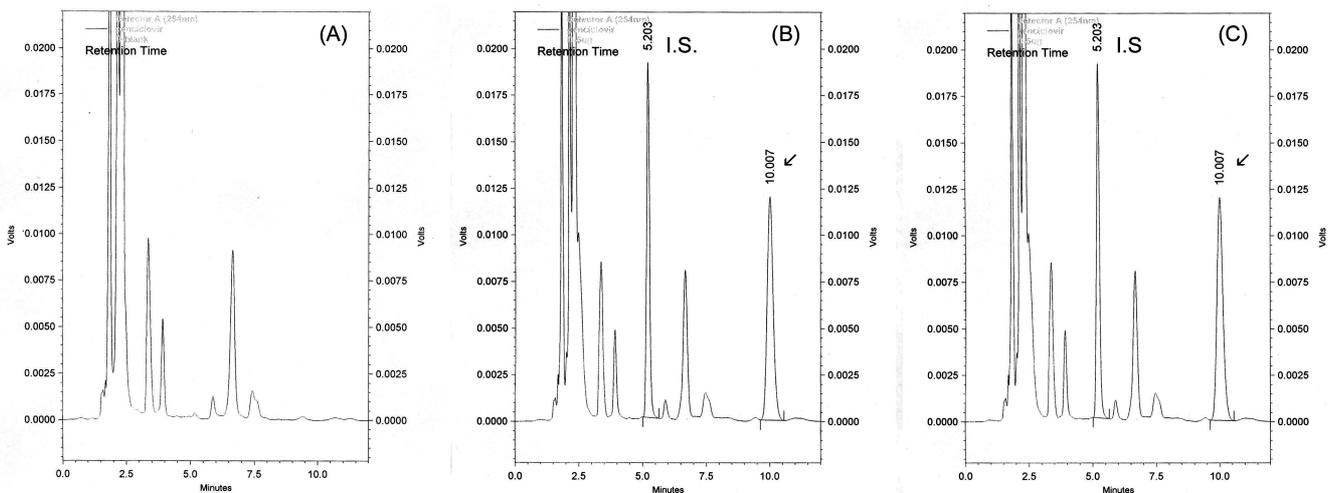


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with penciclovir (5 µg/mL) and internal standard (I.S., methimazole 10 µg/mL) and (C) serum sample (3.51 µg/mL) at 1 hr after oral administration of 750 mg famciclovir tablet. √ =penciclovir peak.

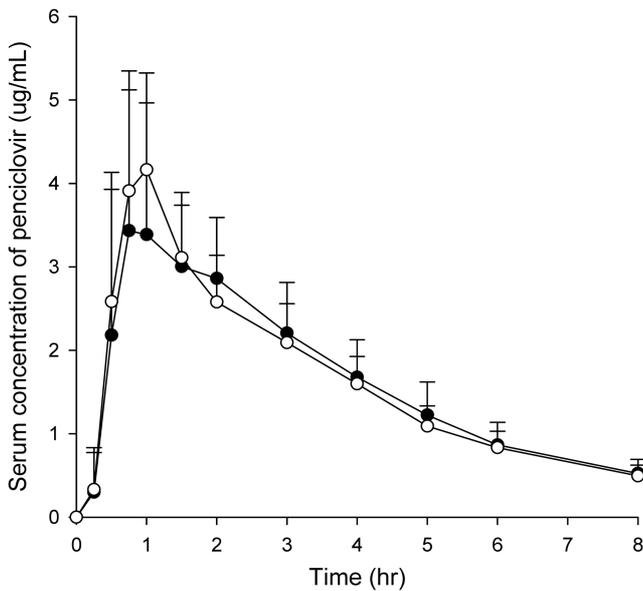


Figure 3—Mean serum concentration-time curves of penciclovir following oral administration of Famvir tablet 750 mg (●) and Famcicvir tablet 750 mg (○) at the dose of famciclovir 750 mg (\pm S.D., n=26).

람”은 13.26 ± 1.78 으로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.53% 이었고, C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)는 4.48 ± 1.43 과 4.53 ± 1.12 로 1.12% 의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 1.36 ± 0.80 과 1.02 ± 0.49 로 -24.82% 의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 당 연구실에서 이미 발표한 팜시클로버 250밀리그램 제제의 생물학적동등성시험 결과¹²⁾에 따르면 한국인에 있어서 대조약인 팜비어 정 250밀리그램 제제의 평균 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 는 각각 $4.78 \pm 0.67 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $1.87 \pm 0.40 \mu\text{g/mL}$ 및 $0.83 \pm 0.31 \text{ hr}$ 로 나타나 있으며 250밀리그램 및 750밀리그램의 약동학적 파라미터들은 이미 보고된 외국의 문헌값^{2,5)}들과 비슷하였다.

그런데, 생물학적동등성시험기준⁶⁾에 따르면 시험 성분이 선형체내동태를 나타내는 경우에는 고투여량 제제의 생물학적동등성시험으로 저투여용량 제제의 생물학적동등성시험을 일정 조건하에서 면제할 수 있는데 팜시클로버의 경우에는 125~750밀리그램의 용량 범위에서 선형체내동태를 나타낸

Table II—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Famvir Tablet 750 mg and Famcicvir Tablet 750 mg at the Famciclovir Dose of 750 mg

Subjects	Famvir Tablet 750 mg					Famcicvir Tablet 750 mg				
	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$\text{Ln } AUC_t$	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{Ln } C_{max}$	T_{max} (hr)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$\text{Ln } AUC_t$	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{Ln } C_{max}$	T_{max} (hr)
A1	2.03	2.49	4.48	1.50	0.75	12.56	2.53	4.79	1.57	0.75
A2	14.31	2.66	4.95	1.60	1.50	13.75	2.62	4.25	1.45	1.00
A3	10.86	2.38	2.83	1.04	0.75	10.53	2.35	4.61	1.53	0.75
A4	14.41	2.67	4.07	1.40	1.50	13.41	2.60	4.94	1.60	1.00
A5	14.13	2.65	4.59	1.52	2.00	14.80	2.69	6.32	1.84	1.00
A6	12.23	2.50	4.58	1.52	0.75	13.59	2.61	4.97	1.60	0.50
A7	15.76	2.76	3.89	1.36	3.00	12.90	2.56	4.00	1.39	1.00
A8	13.87	2.63	3.45	1.24	2.00	14.54	2.68	3.60	1.28	0.75
A9	12.11	2.49	5.92	1.78	0.50	11.59	2.45	2.37	0.86	3.00
A10	14.03	2.64	6.31	1.84	0.75	12.78	2.55	4.60	1.53	0.75
A11	12.01	2.49	3.53	1.26	1.50	13.43	2.60	4.67	1.54	1.00
A12	15.90	2.77	4.38	1.48	0.75	15.49	2.74	4.38	1.48	1.50
A13	13.25	2.58	3.56	1.27	2.00	14.19	2.65	6.30	1.84	1.00
<hr/>										
B1	15.15	2.72	6.63	1.89	0.50	13.94	2.63	3.46	1.24	0.75
B2	16.63	2.81	4.67	1.54	2.00	15.52	2.74	6.69	1.90	0.75
B3	10.66	2.37	2.19	0.78	3.00	11.89	2.48	4.30	1.46	0.50
B4	13.87	2.63	4.31	1.46	0.75	15.83	2.76	3.58	1.28	1.50
B5	10.53	2.35	2.77	1.02	3.00	10.86	2.39	2.82	1.04	1.50
B6	13.36	2.59	3.39	1.22	1.50	14.85	2.70	5.76	1.75	0.75
B7	18.52	2.92	8.09	2.09	1.00	16.75	2.82	3.80	1.34	1.50
B8	8.91	2.19	2.00	0.69	2.00	12.22	2.50	5.89	1.77	1.00
B9	11.39	2.43	4.86	1.58	0.75	12.78	2.55	4.93	1.60	0.75
B10	10.91	2.39	4.17	1.43	0.75	10.54	2.36	4.18	1.43	0.75
B11	13.05	2.57	5.58	1.72	1.00	12.37	2.52	5.53	1.71	0.75
B12	15.30	2.73	4.52	1.51	0.75	13.94	2.64	4.37	1.47	1.00
B13	13.35	2.59	6.65	1.89	0.50	9.63	2.26	2.62	0.96	1.00
<hr/>										
Mean	13.33	2.58	4.48	1.45	1.36	13.26	2.58	4.53	1.48	1.02
(S.D.)	2.17	0.17	1.43	0.33	0.80	1.78	0.14	1.12	0.26	0.49

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

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-0.53%	1.12%	-24.82%
F _G ^{a)}	0.2473	0.0812	0.1484
Test/Reference point estimate	0.9987	1.0313	0.7500
Confidence interval(δ) ^{b)}	log 0.9569 ≤ δ ≤ log 1.0423	log 0.8763 ≤ δ ≤ log 1.2136	-50.11 ≤ δ ≤ 0.47

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T_{max} values on the basis of untransformed data.

^{a)}α=0.05, F(1, 24)=4.260, ^{b)}α=0.05.

다고 보고¹⁾되어 있으나 250밀리그램 정제와 750밀리그램 정제의 부형제의 비율이 달라 면제의 범위를 벗어나므로 각 투여용량 별로 생물학적동등성시험을 각각 시행해야 할 필요성이 있다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 F(1, 24)=4.260보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.9569)~log(1.0423) 및 log(0.8763)~log(1.2136)으로 나타나 log(0.8)에서 log(1.25)이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 -50.11~0.47%로 ±20% 이내이어야 한다는 조건을 만족시키지는 못하였으나 팜시클로버가 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “팜시버 정 750밀리그램”은 대조약인 “팜비어 정 750밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

한미약품 주식회사에서 발매하고자 하는 팜시클로버 제제인 “팜시버 정 750밀리그램”이 기존의 팜시클로버 제제인 한국노바티스 주식회사의 “팜비어 정 750밀리그램”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁶⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 21~30세) 26명을 대상으

로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 팜시클로버의 T_{max}와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “팜비어 정 750밀리그램”과 시험약인 “팜시버 정 750밀리그램”에 대하여 대한약전에 수재된 제 2법(패들법)에 따라 용출시험한 결과 물에서 30분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “팜비어 정 750밀리그램”의 평균 AUC_t (μg·hr/mL)는 13.33±2.17, 시험약인 “팜시버 정 750밀리그램”은 13.26±1.78으로 대조약에 대한 평균치 차가 -0.53%이었고, C_{max}(μg/mL)는 4.48±1.43와 4.53±1.12로 1.12%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 1.36±0.80과 1.02±0.49로 -24.82%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였다.

3. “팜비어 정 750밀리그램”에 대한 “팜시버 정 750밀리그램”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해 유의수준 α=0.05에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 log(0.9569)~log(1.0423) 및 log(0.8763)~log(1.2136)으로 나타나 log(0.8)~log(1.25)이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max}(hr)에 대한 90% 신뢰구간(δ, %)은 -50.11~0.47%로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “팜시버 정 750밀리그램”은 대조약인 “팜비어 정 750밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 한미약품 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행

되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) S.C. Bioke, M.Pue, P.R. Audet, M.I. Freed, B.E. Ilson and D.K. Jorkasky, Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with chronic hepatic disease, *J. Clin., Pharmacol.*, **34**, 1199-1207 (1994).
- 2) K.S. Gill and M.J. Wood, The clinical pharmacokinetics of famciclovir, *Clin. Pharmacokinet.*, **31**(1), 1-8 (1996).
- 3) D.K. Kim, N. Lee, D.H. Ryu, Y.W. Kim, J.S. Kim, K. Chang, G.J. Im, W.S. Choi, Y.B. Cho, K.H. Kim, D. College, S. Locarnini, Synthesis and evaluation of 2-amino-9-(3-acyloxymethyl-4-alkoxycarbonyloxybut-1-yl)purines and 2-amino-9-(3-alkoxycarbonyloxy-methyl-4-alkoxycarbonyloxybut-1-yl)purines as potential prodrugs of penciclovir, *Bio. Med. Chem.*, **7**, 1715-1725 (1999).
- 4) W.S. Choi, G.J. Im, D.K. Kim, T.K. Kim, I. Jung, T.S. Kim, S.J. Lee, N. Lee, Y.W. Kim, J.S. Kim and K. Chang, pharmacokinetic studies of 2-amino-9-(3-acetoxymethyl-4-isopropoxycarbonyl-oxy but-1-yl)purine, an oral prodrug for the antiviral agent penciclovir, *Drug Metab. Dispos.*, **29**(7), 945-949 (2001).
- 5) Y.Y. Lee, S.K. Joung, T.S. Cho, Y.R. Lee, K.R. Lee and H.J. Lee, Bioequivalence of FamciclovirTM tablet to FamvirTM tablet (famciclovir 250 mg), The 2004 Proceedings of the Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 433 (2004).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적동등성시험기준 (2005. 6. 7).
- 7) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
- 8) J.R. McMeekin, S.E. Fowles, C.F. Winton and D.M. Pierce, Rapid high-performance liquid chromatographic method for the analysis of the active antiherpes agent, penciclovir and its precursor, BRL 42359, in human plasma and urine following administration of the oral prodrug, famciclovir, *Analytical Proceedings*, **29**, 178-180 (1992).
- 9) A. Loregian, R. Gatti, G. Palu and E.F. De Palo, separation methods for acyclovir and related antiviral compounds, *J. Chromatography B*, **764**, 289-311 (2001).
- 10) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test 2.0, U.K. (2001).
- 11) Y.J. Lee, Y.G. Kim, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model, *Yakhkhoeji*, **44**, 308-314 (2000).
- 12) 강현아, 조혜영, 오인준, 이명희, 이용복, 팜비어 정 250밀리그램(팜시클로버 250 mg)에 대한 팜시버 정의 생물학적동등성, 약제학회지, **35**(4), 295-301 (2005).