

## 레보플록사신 제제인 제일크라비트정에 대한 레보록신정의 생물학적동등성시험

계명대학교 의과대학 약리학교실

김수경 · 권지윤

### **Bioequivalence Study of Two Levofloxacin Formulations, Levoloxin<sup>®</sup> Tablet to Jeil Cravit<sup>®</sup> Tablet**

Soo Kyung Kim, M.D., Gee Youn Kwon, Ph.D.

*Department of Pharmacology, Keimyung University School of Medicine,  
Daegu, Korea*

**Abstract :** This study was conducted to evaluate the bioequivalence of two levofloxacin formulations, Jeil Cravit J.IC<sup>®</sup> tablet (Jeil Pharm. Co., Ltd. Korea, reference drug) and Levoloxin<sup>®</sup> tablet (Korea United Pharm Inc., Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-six healthy Korean volunteers employed a randomized, 2 × 2 crossover study with a one-week washout period. The two products were administered in 2 tablets (200 mg of levofloxacin) as single oral dose for this study. After dosing, serial blood samples were collected for a period of 24 hours. Plasma levofloxacin concentrations were measured by using high performance liquid chromatography (HPLC) and UV detector. The pharmacokinetic parameters including area under the concentration from time zero to 24 hr (AUC<sub>t</sub>), maximum plasma drug concentration (C<sub>max</sub>), and time to reach C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) were obtained from plasma concentration data of each time. Analysis of variance (ANOVA) test was utilized for the statistical analysis of parameters using logarithmically transformed AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub>.

Mean ratio of AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> of Levoloxin<sup>®</sup> tablet were 0.991 (90% confidence interval: 0.9484 ≤ δ ≤ 1.0360) and 1.06 (90% confidence interval: 0.9899 ≤ δ ≤ 1.1366) compared to those of

---

교신저자: 김수경, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216, 계명대학교 의과대학 약리학교실

Soo Kyung Kim, M.D., Department of Pharmacology, Keimyung University School of Medicine  
216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 KOREA

Tel: +82-53-250-7476 E-mail: green@dsmc.or.kr

Jeil Cravit J.IC<sup>®</sup> tablet respectively. Mean  $T_{max}$  of Levloxin<sup>®</sup> tablet was  $1.008 \pm 0.419$  hr and that of Jeil Cravit J.IC<sup>®</sup> tablet was  $1.187 \pm 0.749$  hr. These results satisfied the bioequivalence criteria of KFDA guidelines in  $AUC_t$  and  $C_{max}$ . In all of these results, we concluded that Levloxin<sup>®</sup> tablet was to be bioequivalent to Cravit J.IC<sup>®</sup> tablet in terms of bioavailability.

**Key Words :** Bioequivalence, HPLC, Jeil Cravit J.IC<sup>®</sup>, Levofloxacin, Levloxin<sup>®</sup>

## 서론

레보플록사신(levofloxacin)은 ofloxacin의 L-isomer이며 [1] *M. tuberculosis*, atypical mycobacteria 및 *M. leprae*를 포함하여 여러 가지 균에 대하여 ofloxacin 보다 2배 정도 강한 항균작용을 나타낸다 [1-7]. 약동학적인 면에서는 ofloxacin 과 levofloxacin이 유사하다 [6,7].

Levofloxacin은 다른 fluoroquinolone계 약물과 비교하면 박테리아의 DNA-gyrase효소의 활성억제작용이 강하다 [8]. Levofloxacin은 위장관내 흡수가 잘 되고 다른 fluoroquinolone계 약물에 비하여 체내에서 대사되지 않으며 경구투여량의 80%가 미변화체로써 뇨중으로 배설된다 [9].

이 연구는 한국유나이티드제약의 레보플록사신의 복제약인 레보록신정(Levloxin<sup>®</sup>)의 시판을 허가받고자 제일약품의 제일크라비트정(Cravit J.IC<sup>®</sup>)을 대조약으로 생체이용률을 비교하는 생물학적동등성시험이다. 식품의약품안전청고시 생물학적동등성시험 기준 [10]에 의거하여 건강한 성인 26명을 대상으로 라틴방격법(Latin square method)에 따라 시험하였으며 각 피험자의 레보플록사신의 혈장농도를 측정하여 산출한 약물농도-시간 곡선하 면적( $AUC_t$ ), 최고 혈장중 농도( $C_{max}$ ) 및 최고 혈장농도에 도달하는 시간( $T_{max}$ )에 대하여 ANOVA분석을 시행하여 두 제제간의 생체이용률을 비교하였다. 그 결과, 식품의약품안전청에서 규정하는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족시켰으며 시판이 허가되었다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 피험자 및 혈장시료채취

본 실험에 참가한 피험자는 실험에 대한 목적, 내용 및 투약후 부작용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 참가신청서, 참가동의서 및 진료기록열람동의서를 작성하고 계명대학교 동산병원에서 전문의사의 혈액병리검사, 혈액화학 검사, 뇨검사 및 내과적 검진을 포함하는 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 성인을 기준으로 총 26명이 선정되었다. 이들 피험자의 평균연령은  $25.26 \pm 6.38$ 세 이었으며, 체중은  $64.37 \pm 11.46$  kg이었다. 모든 피험자는 동의서에 서명한 후 본 연구에 참여하였다. 본 연구는 계명대학교 의과대학/동산병원의 의학연구윤리심의위원회 및 식품의약품안전청의 승인을 받은 후에 진행되었다.

본 시험은 무작위로 피험자를 두그룹으로 나누어 각 13명씩 2시기 2제품 라틴방격법(Latin square method)에 따른 교차시험으로서 1회 100 mg의 레보플록사신 2정씩 240 mL의 물과 함께 경구 투여하였다. 시험약은 레보록신정(한국유나이티드제약), 대조약은 제일크라비트정(제일약품)을 사용하였고 1차 투약이 끝난 후 7일의 휴약기간을 가진 후에 2차투약을 실시하였다. 피험자는 시험시작 10일전부터 음주 및 타 약물의 복용을 일체 금하였으며 약물투여 12시간 전부터 약물 투여 후 4시간까지 절식하였다. 혈액은 약물투여 전과 약물투여 후 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 12 및 24시간의 총 12시점에서 채혈하였으며 팔의 정맥 부위에 heparin-locked(100 unit/mL) 카테타를

삽입하여 매회 10 mL씩 채취하였다. 분리된 혈장 시료는 분석시까지  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 냉동보관 하였다.

## 2. 시료 및 시약

본 시험에 사용된 대조약은 제일약품의 제일크라비트정(Lot No. CVH202)이었으며 시험약은 한국유나이티드제약의 레보록신정(Lot No. 983701)이었다. 한국유나이티드제약의 시험약은 의약품임상시험관리기준[11] 제36조 및 37조 규정에 따라 제조되었다. 레보플록사신 표준품은 Zhejiangg Jingxin Pharmaceutical Holdings사의 원료를 사용하였고, 내부표준물질은 enoxacin(Sigma 사, St. Louis, U.S.A.)을 사용하였다. 분석에 사용한 시약은 triethylamine(Sigma사, St. Louis, USA), methanol과 acetonitrile(Fisher Scientific, Loughborough, UK)등이며 모두 HPLC grade 이었다.

## 3. 분석기기 및 조건

검체처리와 분석은 Wong 등[12]의 방법을 다소 변형한 방법으로 시행하였다. 레보플록사신 분석을 위해서 Gilson analysis system(321 pumps with 234 auto injector)을 사용하였으며, 검출기로는 151 UV-VIS detector를, 컬럼은 Agilent Eclipse XDB-C18,  $5\ \mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 150\ \text{mm}$  column을, 데이터 처리장치로는 Gilson사의 UniPoint™ system software를 사용하였다. 이동상으로는 0.4% triethylamine과 acetonitrile(87:13 v/v, pH 3.0) 혼합용액이었다. 유속 1.0 mL/min, UV 파장 280 nm에서 흡광도를 측정하였다.

## 4. 표준용액의 조제

레보플록사신 표준품을 methanol에 녹여서 1 mg/mL의 표준용액을 만들고 methanol로 희석하여 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 stock solution을 만들어  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하며 사용하였다. 내부 표준물질로는 enoxacin

을 methanol에 녹여서 1 mg/mL의 stock용액을 만들고 이를 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 농도로 희석하여  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하며 사용하였다.

## 5. 검량선 작성 및 분석법 검증

내부표준물질 enoxacin의 피이크면적에 대한 레보플록사신의 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 5번 실험을 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

## 6. 혈장시료의 처리

건강한 피험자로부터 시간별로 채취하여  $-80^{\circ}\text{C}$ 에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 혈장 500  $\mu\text{L}$ 를 취하여 10  $\mu\text{L}$ 의 내부표준용액(enoxacin, 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )을 넣고 잘 흔들어 섞은 후 extraction solution(ethylacetate과 isopropanol의 10 대 1 혼합액) 5 mL를 가하여 1 분 진탕한 후 3,500 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻은 상층액 중 4 mL을  $50^{\circ}\text{C}$  질소가스하에서 말린 후 160  $\mu\text{L}$ 의 이동상액으로 용해하여 그 중 30  $\mu\text{L}$ 를 취하여 autosampler vial에 옮긴 후 HPLC에 주입하여 UV detector로 측정하였다.

## 7. 통계학적 분석

두 약제로부터 얻은 혈장 중 약물농도-시간곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인  $\text{AUC}_t$ ,  $C_{\max}$  및  $T_{\max}$ 를 구하였으며, 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 'K-BE Test 2002 (Ver. 1.2.1)'를 사용하여 유의수준  $\alpha = 0.05$ 에서 분산분석하여 시험약제와 대조약제간의 생물학적동등성 평가를 위한 검출력, 최소검출차 및 두 약제의 약동학적 지표의 차에 대한 신뢰구간을 산정 하였다. 또한 제제간의 각 약동학적 지표에 대한 분산분석(ANOVA)을 시행하여, 가능한 교란변수(confounding factor)인 그룹(group) 또는 순서(sequence) 효과, 그룹내의 개

체 차에 의한 효과, 시기(period)효과 및 약물(drug)효과 등을 검정하여 두 약제간의 생물학적 동등성을 판정하였다.

## 성적

### 1. 혈장중 레보플록사신 정량

본 시험 방법에 의해 얻어진 내부표준물질이 첨가된 건강한 성인의 정상 및 레보플록사신 후 2시간째의 혈장 크로마토그램을 Fig. 1에 나타내었다.

레보플록사신 피이크의 유지시간은 약 5~6.5분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 4~4.5분이었고, 상기의 분석조건에서 레보플록사신 및 내부표준물질은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다. 본 시험에 사용된 분석방법의 일내 및 일간 변동계수(CV)는 20%이하였고, 정확성은 80~120%인 조건을 만족하였다(Table 1). 이 방법의 정량한계는  $0.2 \mu\text{g/mL}$ 이었으며, 혈장시료로부터 구한 레보플록사신의 검량선의 계산식은  $y = 0.3034x + 0.0053$  ( $r^2 = 0.9999$ )로  $0.2 \sim 10 \mu\text{g/mL}$  범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 이로써 본 연구에 이용한 HPLC 분석방법은 인체의 생체이용률 시험

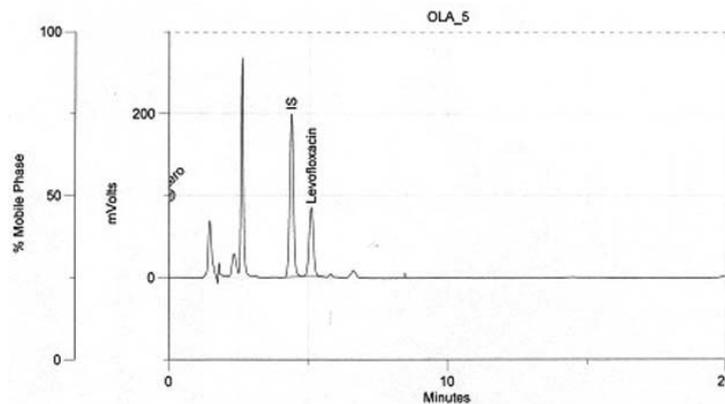


Fig. 1. HPLC chromatograms of plasma spiked with internal standard at 2 hr after 200 mg oral administration Jeil Cravit J.IC® tablet in voluteer A5.

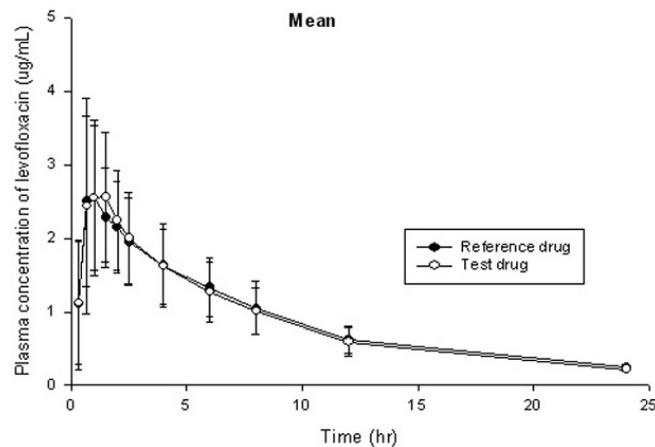


Fig. 2. Mean plasma concentration-time profiles of levofloxacin in 26 healthy Korean volunteers after single oral administration of 200 mg of two levofloxacin formulations (Mean  $\pm$  SD).

**Table 1.** Within-day and between-day precision and accuracy in analysis of plasma levofloxacin concentrations (n=5)

Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precision (CV%)		Accuracy (%)
	Within-day	Between-day	
0.2	0.39	2.07	93.81
0.5	1.73	8.06	95.06
1	2.34	4.14	96.23
3	6.55	8.03	101.30
10	0.98	7.87	99.57

에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있는 것으로 판단되었다.

## 2. 혈장 중 레보플록사신 농도 추이

각 피험자에서 측정된 시험약 레보록신정과 대조약 제일크라비트정의 시간에 따른 평균혈장 농도의 추이를 Fig. 2에 나타내었고, 각 제제의 평균혈장 농도로부터 산출한 생체이용률 값( $AUC_t$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ )을 Table 2에 나타내었다.

## 3. 약동학적 지표에 대한 생물학적동등성 평가

한국유나이티드제약(주)의 레보록신정은 제일약품의 제일크라비트정에 비하여  $AUC_t$ 의 평균값의 비가 0.991이었으며,  $C_{max}$ 의 평균값의 비는 1.06이었다.  $T_{max}$ 의 경우 두 약제간의 평균치 비율의 90% 신뢰구간이  $-33.5816 \sim 3.3256$ 으로써 80-120% 이내에 들어야 한다는 기준을 만족시키지 못하였다. 그러나 생물학적동등성 판정의 주요 파라메타인  $AUC_t$ ,  $C_{max}$ 에 대한 두 제제간에는 유의한 차이가 없었다. 두 제제간의  $AUC_t$ 의 비율에 대한 90% 신뢰구간이 0.9484~1.0360,  $C_{max}$ 의 비율에 대한 90% 신뢰구간이 0.9899~1.1366으로써 생물학적동등성 판정 기준인  $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 에 포함되므로 두 약제는 생물학적으로 동등하다고 판단되었다(Table 3).

## 4. 임상조건

시험약과 대조약을 복용한 모든 피험자에게서 시험기간 및 시험이 완료된 시점까지 수축기 및 이완기 혈압은 정상범위에 있었으며 과민반응을 포함한 약물로 인한 이상반응은 나타나지 않았다.

## 고찰

레보플록사신의 약동학을 살펴보면 생체이용률은 100%, 분포용적(volume of distribution)은 1.1 L/kg로써 신체내에 널리 분포하며, 조직이나 체액내 분포가 혈청내 농도보다 높다. 그러나 뇌척수액내 침투는 매우 미약하여 혈청농도의 약 16%라고 한다. 혈장 단백질 결합은 주로 albumin과 이루어지며 결합률은 24~38%이다. 단백질결합은 혈청농도에 의존하지 않는다. 정상적인 신기능을 가진 사람에서 반감기는 6~8시간이며 약 80%가 미변 화체로써 체내에서 배설된다. 신기능장애가 있는 경우에는 용량조절을 할 필요가 있다. 레보플록사신의 약동학은 신기능 또는 체질량(body mass)에 차이가 없는 한 나이, 성 또는 민족간의 차이는 나타나지 않는다고 한다[9].

건강한 멕시코 남성 27명에서 500 mg의 레보플록사신 1회 투여후  $C_{max}$ 는  $8.45 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$

**Table 2.** Comparison of levofloxacin pharmacokinetic parameters after single oral administration of 200 mg of Levloxin® or Jeil Cravit J.IC® tablets

Subjects	Parameters									
	AUC				C <sub>max</sub>				T <sub>max</sub>	
	Jeil Cravit J.IC®		Levloxin®		Jeil Cravit J.IC®		Levloxin®		Jeil Cravit J.IC®	Levloxin®
	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	LogAUC <sub>t</sub>	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	LogAUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	LogC <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	LogC <sub>max</sub>	실측치	실측치
A	12.11	1.0831441	13.84	1.1411361	1.99	0.2988531	2.99	0.4756712	1.00	1.00
B	15.85	1.2000293	16.25	1.2108534	3.21	0.5065050	3.39	0.5301997	0.67	0.67
C	15.85	1.2000293	17.54	1.2440296	3.21	0.5065050	3.31	0.5198280	0.67	0.67
D	13.31	1.1241781	12.44	1.0948204	2.54	0.4048337	2.79	0.4456042	0.67	0.33
E	15.39	1.1872386	13.85	1.1414498	3.02	0.4800069	2.97	0.4727564	1.50	1.00
F	11.99	1.0788192	11.78	1.0711453	3.13	0.4955443	3.05	0.4842998	0.67	0.67
G	15.32	1.1852588	20.05	1.3021144	2.08	0.3180633	3.15	0.4983106	4.00	1.50
H	21.59	1.3342526	23.25	1.3664230	4.29	0.6324573	5.53	0.7427251	0.67	1.00
I	11.29	1.0526939	13.27	1.1228709	2.45	0.3891661	2.55	0.4065402	1.00	0.67
J	14.94	1.1743506	12.26	1.0884905	2.34	0.3692159	2.82	0.4502491	1.50	1.50
K	8.26	0.9169800	9.86	0.9938769	1.53	0.1846914	2.52	0.4014005	1.00	1.50
L	22.68	1.3556431	22.72	1.3564083	3.29	0.5171959	4.28	0.6314438	2.00	1.00
M	15.74	1.1970047	15.51	1.1906118	2.20	0.3424227	2.67	0.4265113	2.00	1.00
N	13.74	1.1379867	15.26	1.1835545	1.99	0.2988531	2.25	0.3521825	1.50	1.50
O	17.13	1.2337574	15.83	1.1994809	5.13	0.7101174	3.86	0.5865873	1.00	1.50
P	13.06	1.1159432	12.06	1.0813473	3.16	0.4996871	2.48	0.3944517	0.67	1.50
Q	14.10	1.1492191	13.21	1.1209028	3.08	0.4885507	2.80	0.4471580	0.67	0.67
R	11.42	1.0576661	13.06	1.1159432	2.51	0.3996737	3.71	0.5693739	0.67	0.67
S	28.55	1.4556061	25.54	1.4072209	5.08	0.7058637	4.18	0.6211763	0.67	1.50
T	17.26	1.2370408	15.95	1.2027607	3.83	0.5831988	3.20	0.5051500	1.00	0.67
U	23.58	1.3725438	21.48	1.3320343	2.78	0.4440448	2.11	0.3242825	2.00	1.00
V	16.59	1.2198464	16.21	1.2097830	3.61	0.5575072	4.15	0.6180481	1.00	0.67
W	34.08	1.5324996	35.10	1.5453071	3.68	0.5658478	5.00	0.6989700	1.00	0.67
X	18.61	1.2697464	12.07	1.0817073	3.53	0.5477747	2.72	0.4345689	0.67	0.67
Y	26.64	1.4255342	25.18	1.4010557	3.91	0.5921768	3.76	0.5751878	0.67	0.67
Z	10.56	1.0236639	10.38	1.0161974	2.17	0.3364597	1.69	0.2278867	2.00	2.00
Mean	16.909	1.2046414	16.690	1.2008279	3.07	0.46828	3.23	0.49387	1.2	1.0
S.D.	6.033	0.1425152	5.841	0.1350153	0.91	0.12974	0.89	0.11638	0.7	0.4

**Table 3.** The mean and confidence intervals of the mean pharmacokinetic parameters of the test (Levloxin® tablet) and the reference preparation (Jeil Cravit J.IC® tablet)

	Pharmacokinetic parameters		
	AUC	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Test/Reference	0.991	1.06	BA Diff (%) -15.128
Detectable difference (%)	7.836	12.517	31.495
1 - $\beta$	> 0.9	> 0.9	> 0.6
90% CI	$0.9484 \leq \delta \leq 1.0360$	$0.9899 \leq \delta \leq 1.1366$	$-33.5816 \leq \delta \leq 3.3256$

이고,  $AUC_{\infty}$ 는  $60.75 \pm 1.52 \mu\text{g} \times \text{hr}/\text{mL}$ 이며,  $T_{\text{max}}$ 는  $1.47 \pm 0.18$  시간이었다[13]. 건강한 한국인 남성 24명에게 200 mg의 레보플록사신 1회 투여 후  $C_{\text{max}}$ 는  $2.74 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이고,  $AUC_t$ 는  $17.56 \pm 2.65 \mu\text{g} \times \text{hr}/\text{mL}$ 이며,  $T_{\text{max}}$ 는  $1.11 \pm 0.7$  시간이었다[14]. 두 연구에서  $C_{\text{max}}$ ,  $AUC_{\infty}$ 는 투여량에 따른 차이라고 생각되며  $T_{\text{max}}$ 는 유사하였다. 멕시코인과 한국인 인종간에 유의한 약동학적 차이는 나타내지 않았다. 또한 본 연구에서 대조약인 제일크라비트정(levofloxacin) 200 mg을 복용한 건강한 지원자 26명에서 나타난  $C_{\text{max}}$ 는  $3.07 \pm 0.91 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이고,  $AUC_t$ 는  $16.91 \pm 6.03 \mu\text{g} \times \text{hr}/\text{mL}$ 이며,  $T_{\text{max}}$ 는  $1.2 \pm 0.7$  시간으로 이진성 등[14]의 결과와 유사하였다.

식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인 26명을 대상으로 2시기 2제품을  $2 \times 2$  교차시험방법으로 2정(levofloxacin, 100 mg/정)씩 경구 투여한 후 24시간까지 채혈하여 한국유나이티드제약(주)의 시험약인 레보록신정이 제일약품의 원제품인 제일크라비트정과 생체이용률에 있어서 차이가 있는지를 통계학적으로 조사하고자 각 피험자의 혈장 중 레보플록사신의 농도를 측정하고  $AUC_t$ ,  $C_{\text{max}}$  및  $T_{\text{max}}$ 를 산출하였다. 그 결과, 대조약인 제일크라비트정의 평균  $AUC_t$ 는 16.019, 시험약인 레보록신정은 15.878로 대조약에 대한 시험약의 평균치의 비가 0.991(90% 신뢰구간:  $0.9484 \leq \delta \leq 1.0360$ )이었으며  $C_{\text{max}}$ 는 각각 2.940과 3.118로 대조약에 대

한 시험약의 평균치 비가 1.06(90% 신뢰구간:  $0.9899 \leq \delta \leq 1.1366$ )로 나타났고 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 log 0.8에서 log 1.25이내에 들어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족시켰다. 또한 얻어진 생체이용률 파라메타에 대해 분산분석을 실시한 결과(Table 3) 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였으며 두 약제간에 주요 약동학적 변수인  $AUC_t$ 와  $C_{\text{max}}$ 의 유의한 차이를 볼 수 없었다. 따라서 본 연구는 건강한 한국인에서 levofloxacin의 약동학적 파라메터를 측정하여 보고하는 매우 의미있는 연구결과를 제시하였으며 또한 한국유나이티드제약(주)의 레보록신정이 대조약인 원제품인 제일약품의 제일크라비트정과 생물학적으로 동등하다는 사실을 입증할 수 있었다.

## 요약

한국유나이티드제약(주)에서 발매 하고자 하는 레보플록사신 제제인 레보록신정이 기존의 레보플록사신 제제인 제일크라비트정과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 계명대학교 동산병원에서 전문의사의 혈액병리 검사, 혈액화학 검사, 뇨검사 및 내과적 검진을 포함하는 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 성인 26명을 대상으로 실험이 시행되었다. 본 시험은 무작위로 두 그룹으로 나누어 각 13명씩 2시기 2

제품 2 × 2 교차시험으로서 1회 100 mg의 레보플록사신 2정을 240 mL의 물과 함께 경구 투여하였다. 1차 투약후 7일의 휴약기간을 가진 후에 2차 투약을 실시하였다. 본 연구는 계명대학교 의과대학/동산병원 의학연구윤리심의위원회의 승인 및 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 6. 7) 생물학적동등성시험기준에 따라 시험하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

각 피험자의 레보플록사신의 혈장농도를 측정하여 산출한 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈장중 농도(C<sub>max</sub>) 및 최고 혈장중 농도 도달 시간(T<sub>max</sub>)을 측정하여 ANOVA분석으로 두 제제간의 약동학적 파라메타를 비교한 결과 식품의약품안전청에서 규정하는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족시켰다. 또한 이 실험을 통하여 건강한 한국인의 레보플록사신의 약동학적 파라메타를 제시할 수 있었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 (주)한국유나이티드제약의 지원으로 수행되었기에 감사드립니다.

### 참고 문헌

- Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, Furukawa M. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;**29**:163-4.
- Dhople AM, Ibanez MA. *In vitro* activity of levofloxacin, singly and in combination with rifamycin analogs, against *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;**39**:2116-9.
- Klemens SP, Sharpe CA, Rogge MC, Cynamon MH. Activity of levofloxacin in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:1476-9.
- Mor N, Vanderkolk J, Heifets L. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro and in human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:1161-4.
- Saito H, Sato K, Tomioka H, Dekio S. *In vitro* antimycobacterial activity of a new quinolone, levofloxacin (DR-3355). *Tuber Lung Dis* 1995;**76**:377-80.
- Fu KP, Lafredo SC, Foleno B, Isaacson DM, Barrett JF, Tobia AJ, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:860-6.
- Tanaka M, Otsuki M, Une T, Nishino T. *In-vitro* and *in-vivo* activity of DR-3355, an optically active isomer of ofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1990;**26**:659-66.
- Imamura M, Shibamura S, Hayakawa I, Osada Y. Inhibition of DNA gyrase by optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;**31**:325-7.
- Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;**32**:101-19.
- 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호, 생물학적동등성시험기준(2005.6.7).
- 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준(2000.1.4).
- Wong FA, Juzwin SJ, Flor SC. Rapid stereospecific high-performance liquid chromatographic determination of levofloxacin in human plasma and urine. *J Pharm Biomed Anal* 1997;**15**:765-71.
- M, Flores-Murrieta FJ. Comparative bioavailability of two oral formulations of levofloxacin in healthy Mexican volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;**47**:283-6.
- Lee JS, Choi SJ, Ryu JH, Seo JH, Lee MJ, Kang JM, 외. LC-MS/MS 를 이용한 제일크라비트정(레보플록사신 100 mg)에 대한 레사신정 100 mg의 생물학적동등성. *약제학회지* 2008;**38**:269-75.