

K-BEtest[®], 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발

이영주¹ · 최정호² · 송세훈¹ · 서철환² · 김동섭³ · 박인숙³ · 최기환³ · 나한광³
정석재¹ · 이민화¹ · 심창구^{1*}

¹서울대학교 약학대학, ²서준 시스템, ³식품의약품안전청
(1998년 9월 24일 접수)

Development of K-BEtest[®], a Computer Program for the Analysis of Bioequivalence

Young-Joo Lee¹, Jung-Ho Choi², Sae-Heum Song¹, Chul-Hwan Seo², Dong-Sup Kim³, In-Sook Park³,
Ki-Hwan Choi³, Han-Kwang Na³, Suk-Jae Chung¹, Min-Hwa Lee¹ and Chang-Koo Shim^{1*}

¹College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

²Seojun System, Seoul 150-095, Korea

³Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

(Received September 24, 1998)

A computer program for personal computers, K-BEtest[®], was developed to analyze bioequivalence data in accordance with Korean Guidelines for Bioequivalence Test (KGBT). This program is user-friendly, interactive, Hangeul-compatible and supports 2×2 cross-over design as well as 2×2 Latin square design with various significance levels. This program is able to calculate AUC, C_{max} and T_{max} parameters from the blood drug concentration-time profile of individual subjects and evaluate the parameters statistically for the bioequivalence by ±20% rule, the F-test, the Non-centrality test and 90% confidence intervals. All procedures are supported with graphic interface, interactive menu and outputs in Korean. In this paper, two experimental data sets were analyzed by the program and detailed process was demonstrated. The K-BEtest[®] program appears to be very effective for analyzing bioequivalence data and can be widely used with convenience and accuracy.

Keywords : Bioequivalence, Computer Program, K-BEtest[®], Personal Computer, Bioavailability

생물학적 동등성 시험(bioequivalence test)이란, “제제학적으로 동등한 두 제제 또는 제형이 다른 동일 투여경로의 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 생체내 시험”이다.¹⁾ 식품의약품 안전청 고시 제 1998-86호(1998. 8. 26)에 따르면 생물학적 동등성 여부는 교차시험을 통해 대조약과 시험약의 생체이용률을 통계적으로 비교하여 판정하도록 규정되어 있다.¹⁾ 이러한 비교 판정을 하기 위해서는 복잡한 통계적인 계산을 거쳐야만 하기 때문에 컴퓨터를 이용하는 것이 편리하다. 이러한 필요에서 심등²⁾은 ‘생물학적 동등성 처리 프로그램 1.3 판을 개발하여 현재까지 널리 보급하여 왔다.

그러나 이 프로그램은 1) 전반적으로 일반 사용자가

이용하기 불편하게 구성되어 있고, 2) 프로그램의 한글 코드가 현행 표준규격과 맞지 않아 자료의 입출력이 매우 불편하며, 3) 특히 검증할 수 있는 유의수준에 제한이 있으며, 4) 군(群)당 피험자 수가 서로 다른 2×2 교차시험의 경우, 결과 처리가 다소 부정확하여, 많은 경우 일일이 수동으로 다시 계산해야 하는 등의 단점을 갖고 있었다.

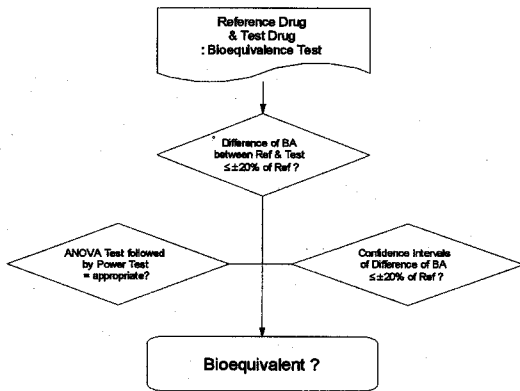
기존 프로그램의 이러한 단점을 보완하고자 서울대학교 약학대학 약제학실과 식품의약품 안전청은 서준 시스템의 도움을 받아 유의수준 $\alpha = 0.05$ 및 0.1에서 생물학적 동등성 검토가 가능하며, 또한 군의 수가 서로 다른 2×2 교차시험 자료도 정확하게 처리할 수 있으며, 컴퓨터에 익숙하지 않은 사용자도 쉽게 자료를 처리할 수 있는 새로운 생물학적 동등성 처리프로그램 K-BEtest[®]를 개발하였다.³⁾ 이 논문에서는 K-BEtest[®]

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

에 대한 간단한 소개와 함께 실제 자료 처리의 예를 제시하고자 한다.

실험방법

이론적 배경



BA: Bioavailability parameter

Figure 1—Diagram for statistical evaluation of bioequivalence data.

식품의약품 안전청 고시 제 1998-86호에 따른 생물학적 동등성 판정의 통계학적 기준은 다음과 같다.

1. 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교평가항목은 원칙적으로 생체이용률시험에 의해 산출한 혈중농도-시간곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max})로 하며 최고혈중농도 도달시간(T_{max})과 용출 시험자료는 참고 파라미터로 한다. 다만, 협심증 치료약인 니트로글리세린 설하정과 같이 응급시 투여하는 약물, 또는 단회투여하여 신속한 효과를 필요로 하는 약물 등에 대하여는 T_{max} 를 비교평가항목으로 반영한다. 용출시험자료는 필요에 따라서 제출을 요구할 수 있다.

Table I—Acceptable Range of the Difference(%) of Bioavailability Parameters between Formulations

$$\frac{|\bar{X}_T - \bar{X}_R|}{\bar{X}_R} \times 100 \leq 20(\%)$$

\bar{X}_R = Mean bioavailability parameter for reference formulation

\bar{X}_T = Mean bioavailability parameter for test formulation

Table II—ANOVA Table for 2×2 Latin Square Model

Source of variation	Degree of freedom	Sum of squares	Mean squares	F
Inter-subjects				
Sequence	df _G	1	SS _G $\left[\sum_{i=1}^2 G_i^2 / 2n \right] - CF$	MS _G SS _G /df _G F _G MS _G /MS _{S/G}
Subject/group	df _{S/G}	2(n-1)	SS _{S/G} SS _{S} - SS_G}	MS _{S/G} SS _{S/G} /df _{S/G} F _{S/G} MS _{S/G} /MS _R
Intra-subjects				
Period	df _P	1	SS _P $\left[\sum_{i=1}^2 W_i^2 / 2n \right] - CF$	MS _P SS _P /df _P F _P MS _P /MS _R
Drugs	df _D	1	SS _D $\left[\sum_{i=1}^2 T_i^2 / 2n \right] - CF$	MS _D SS _D /df _D F _D MS _D /MS _R
Residual	df _R	2(n-1)	SS _R SS _{T} - SS_{S} - SS_{D} - SS_{P}}}}}	MS _R SS _R /df _R
Total	df _T	4n-1	SS _T $\left[\sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^2 X_{ik}^2 \right] - CF$	

X_{ik} : bioavailability parameter for a subject of ith number and kth period

G_i : sum of bioavailability parameters for subjects of ith group

W_i : sum of bioavailability parameter for subjects of ith group

T_i : sum of bioavailability parameter for subjects of ith group

n : number of a group

CF = $X^2/4n$

2. 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차는 대조약의 20%이내이어야 한다.

3. 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준) = 0.05~0.1로 하고, 그때의 정도는 $1-\beta$ (검출력) ≥ 0.8 및 Δ (최소검출차) ≤ 0.2 로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다.

4. 또한, 두 제제의 생체이용률차의 신뢰한계를 구하여 제3호의 결과와 합쳐 평가한다.

결국 제제의 생물학적 동등성 여부는 산출된 각 제제의 생체이용률이 통계학적으로 동등한 지를 “제제별 생체이용률의 평균치의 차이”, “유의수준 $\alpha=0.05$ 또는 0.1에서의 검출력($1-\beta$) 및 최소검출차(Δ)를 고려한 분산분석” 그리고 “차(差)의 추정 신뢰한계”를 통하여 판정하는 것이다. 각 피험자들의 생체이용률 파라미터로부터 생물학적 동등성 여부를 판정하는 과정을 도식화하면 Figure 1과 같다.

K-BEtest[®] 프로그램 또한 이러한 과정을 거쳐 자료를 처리하게 된다. 즉 대조약과 시험약의 비교항목의 평균치의 차이를 Table I과 같은 공식에 따라 계산한 후,

Table II의 분산분석 공식을 이용하여 분산분석표를 작성하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인 간의 유의성 여부를 검토한다. 검출력(power)과 최소검출차(minimum detectable difference)를 구하는 과정은 Table III에 따른다.⁴⁾ 생체이용률의 차의 신뢰한계는 5% 유의수준에서의 two-one sided t-test⁵⁾ 및 90% 신뢰구간(90% shortest confidence interval)⁶⁾에 입각하여 계산한다(Table III).

이상의 과정은 두 군의 수가 서로 다른 2x2 교차시험법에 대해서도 유사하게 적용할 수 있으나 이 경우 분산분석과 90% 신뢰구간을 구하는 공식등은 약간 다르다.⁴⁾ K-BEtest[®]는 이 모든 과정을 자동화하여 단순히 사용자가 시간에 따른 혈중농도 데이터나 생체이용률 자료를 입력하기만 하면 프로그램에서 자동으로 모든 통계처리를 한 후 각 항목(AUC, C_{max}등)에 대한 생물학적 동등성 여부를 출력하도록 설계되었다.

프로그램의 개요

K-BEtest[®]는 Figure 2와 같은 순서에 따라 작동한다. Figure 2에서와 같이 K-BEtest[®]는 연속자동계산 모드와 수동계산 모드, 2가지 방식으로 자료처리를 하게

Table III—Calculation of Power, Minimum Detectable Difference and Confidence Intervals in 2x2 Latin Square Model

Power and minimum detectable difference	90% Confidence intervals
$\lambda_{v_1, \alpha} = \frac{\delta^*}{\sigma/\sqrt{n}}$	$ \bar{X}_T - \bar{X}_R \pm t_{(\alpha, n_1+n_2-2)} \times \hat{\sigma}_d$
$\Delta = \frac{\sigma \times \lambda_{v_1, \alpha, 1-\beta=0.8}}{\mu_1 \times \sqrt{n}}$	$\times \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$

- $\lambda_{(v_1, \alpha)}$: noncentrality
- α : level of significance
- $1-\beta$: power
- δ^* : detectable difference of bioavailability parameter at power= 0.8, equal to $(0.2 \times \bar{X}_R)$
- n : number of subject in each group
- σ^2 : population variance of bioavailability parameter, substituted by MS_R in ANOVA table
- μ_1 : population mean of bioavailability parameter, substituted by mean of BA of reference formulation \bar{X}_R
- Δ : minimum detectable difference
- \bar{X}_T, \bar{X}_R : means of bioavailability parameter for the test and reference formulations
- $t_{(\alpha, n_1+n_2-2)}$: t-distribution at significance α and degree of freedom n_1+n_2-2 . α is set at 0.05 (90% confidence intervals)
- n_1, n_2 : number of subject in each group
- $\hat{\sigma}_d$: pooled sample variance of period difference from both sequence, which is equal to $\frac{\sqrt{MS_R}}{2}$

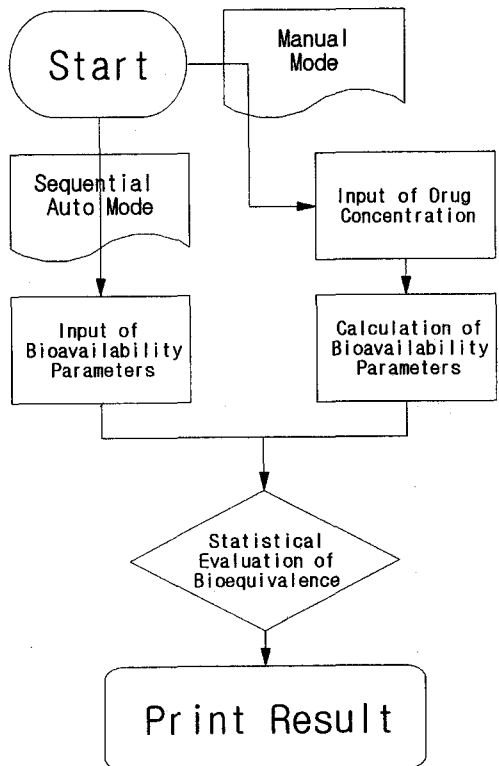


Figure 2—Flow chart of K-BEtest[®], a program for the bioequivalence test.

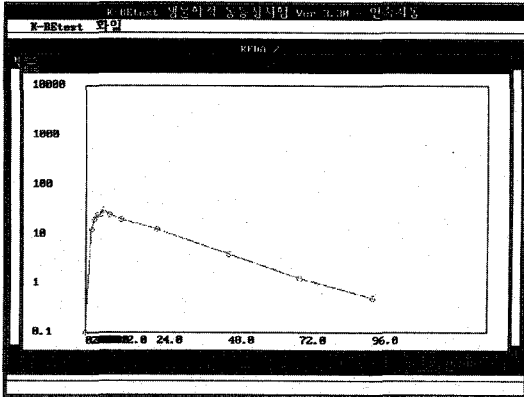


Figure 3—Screen output of a plot of drug concentration-time data to calculate λ .

되는데 연속자동계산 모드의 경우 사용자가 입력한 피험자의 혈중 약물농도로부터 AUC, C_{max} , T_{max} 를 자동으로 계산한 후 이 자료를 이용하여 생물학적 동등성 판정을 하게 되고, 수동계산 모드의 경우 사용자가 직접 계산한 생체이용률 자료를 입력 받아 생물학적 동등성 판정을 하게 된다. 연속자동 계산시 AUC는 linear trapezoidal rule에 의거하여 산출하며 C_{max} 와 T_{max} 의 경우 실측값을 사용하도록 설계하였다. 또한 무한시간 까지 외삽한 AUC를 생물학적 동등성 계산에 사용하고자 할 경우 각 피험자의 혈중농도 그래프에서 소실상을 확인하여(Figure 3) 최종상에서의 소실속도 정수 λ 값을 구한 후 무한시간까지 외삽한 AUC를 구할 수도 있다.

자료의 입력시, 사용자는 먼저 피험자의 수, 채혈간격 및 이 시험에 대한 간단한 설명을 입력하여 양식화일을 만든 후 프로그램에 의해 자동으로 생성된 혈중농도 입력용 화면이나 생체이용률 파라미터 입력용 화면에 자료를 입력하게 된다(Figure 4).

입력 또는 프로그램에 의해 계산된 생체이용률 파라미터에 대한 생물학적 동등성 검토는 Table II와 III의 공식에 따라 이루어 진다. 먼저 대조약과 시험약의 생체이용률 파라미터의 평균치의 차이가 20% 미만인지를 검토한 후 검출력과 최소검출차를 고려한 분산 분석을 실시한 후 생체이용률 파라미터의 차의 신뢰구간을 추정하여 각각의 항목에 대해 현행 규정¹⁾을 만족시키는가를 검토한 후 모든 자료를 한 장의 결과물로서 요약 출력한다(Figure 5).

K-BEtest[®]는 기존 프로그램과는 달리 자료를 셀 입력 방식에 따라 입력함으로써 자료의 입력과 수정에

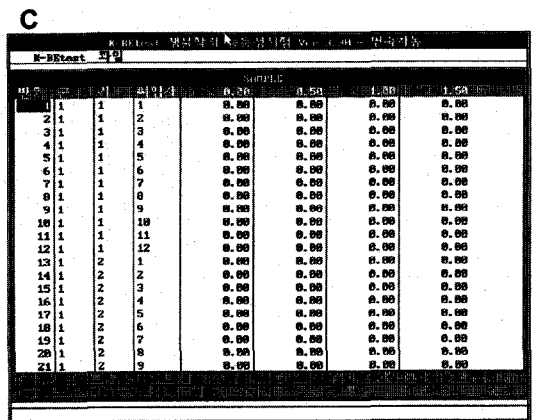
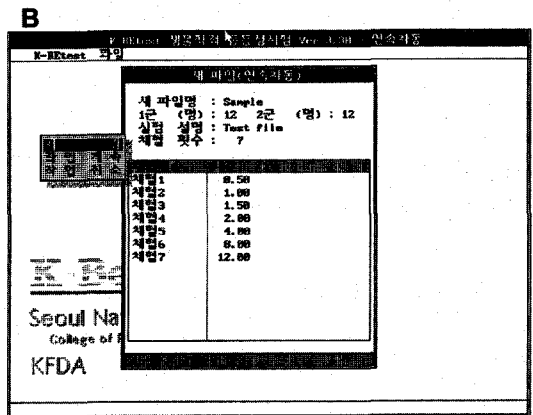
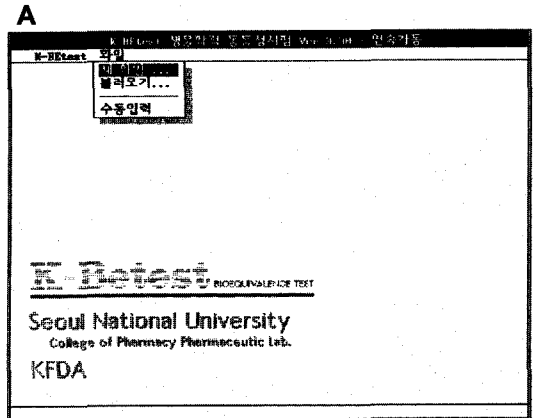


Figure 4—A screen output of K-BEtest[®] at the Sequential Auto Mode (A: launch window, B: a model structuring box, C: a data input window).

편의를 도모하였을 뿐 아니라 메뉴 방식의 명령체계를 도입하여 컴퓨터에 익숙하지 않는 사용자들도 쉽게 생물학적 동등성 자료를 처리할 수 있도록 하였다. 또한 프로그램 사용 도중 언제라도 현재 화면을 프린트하거나 파일로 저장할 수 있도록 함으로써 자료처리의 효

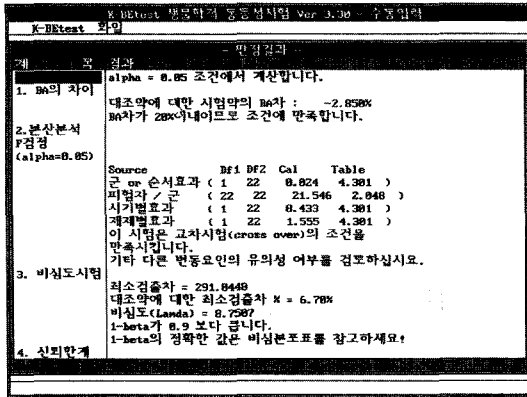


Figure 5—A result window of K-BEtest[®]. The document in this window contains information on the evaluation of bioequivalence (i.e., acceptable range, power, minimum detectable difference and confidence intervals of bioavailability parameters) between the reference and test drug preparations.

을성을 높였다. 또한 수동계산 모드를 적절히 활용할 경우 반복투여 후의 생물학적 동등성등의 경우에서와 같이 AUC, C_{max}, T_{max} 이외의 생체이용률 파라미터에

대해 생물학적 동등성을 비교해야 하는 경우에도 통계적 판정이 가능하다.

프로그램의 수행

이 프로그램은 IBM-PC 호환기종에서 수행되는 한글 Win95[®] 운영체제에서 인스톨되도록 프로그램되어 있으나 실제 프로그램의 수행은 Win95[®]의 도스창 모드에서 실행된다. 따라서 한글 Win95[®] 운영체제가 구비되어 있는 어떤 컴퓨터에서도 동작이 가능할 뿐 아니라 기존 한글 도스 6.0 이상의 운영체제에서도 운영이 가능하다. 또한 기존 프로그램이 한글 지원에 문제가 많았던 점을 개선하여 한글 모드를 지원하는 모든 기종의 프린터에서 결과출력이 가능하도록 프로그램하였다. 특히 별도의 사용자에게 의한 프로그래밍 과정을 없애고 복잡한 옵션 설정 등을 최소화함으로써 최대한 사용자 편의를 도모하였다.

이 프로그램은 KFDA와 서울대학교 신약개발센터(RCNDD)와의 공동연구로 개발되었으며 컴퓨터프로그램 보호법에 따라 프로그램의 저작권이 보호되고 있으나³⁾ 국내 생물학적 동등성 및 생체이용률 연구의 활

Table IV—AUC Parameters Used in Evaluation of Bioequivalence for Test(T) and Reference(R) Formulations of Cyclosporin A and Nabumetone

Cyclosporin A				Nabumetone			
Subject	Sequence	AUC 1 st Period	(ng · h/ml) 2 nd Period	Subject	Sequence	AUC 1 st Period	(µg · h/ml) 2 nd Period
A1	RT	7574.6	6856.4	A1	RT	461.35	762.95
A2	RT	3144.6	2935.9	A2	RT	929.19	1142.66
A3	RT	5800.5	4235.2	A3	RT	550.25	1200.39
A4	RT	5340.7	5731.8	A4	RT	599.74	877.48
A5	RT	4854.0	4282.4	A5	RT	1120.01	1386.56
A6	RT	4789.0	4183.7	A6	RT	1557.70	2271.35
A7	RT	2863.5	2266.2	A7	RT	2038.87	1698.74
A8	RT	3355.3	3327.7	A8	RT	1375.12	2359.26
A9	RT	4097.8	4258.8	B1	TR	703.63	879.31
A10	RT	5307.9	4344.1	B2	TR	1042.02	1294.44
A11	RT	2942.3	2589.6	B3	TR	964.41	1379.63
A12	RT	4201.7	4315.5	B4	TR	1253.86	1364.71
B1	TR	5048.8	4920.5	B5	TR	2545.04	2586.79
B2	TR	3691.5	3327.8	B6	TR	1744.94	2162.70
B3	TR	3697.0	3189.5	B7	TR	1547.82	1683.21
B4	TR	3702.1	4126.7	B8	TR	2305.29	1942.30
B5	TR	4524.3	4838.2	B9	TR	1669.30	1498.29
B6	TR	3880.3	3119.7				
B7	TR	4445.4	4179.1				
B8	TR	3827.7	4206.0				
B9	TR	3167.4	2356.7				
B10	TR	6130.6	6144.1				
B11	TR	4826.6	4482.6				
B12	TR	4996.4	5073.6				

성화를 위하여 학술연구용으로만 사용한다는 조건에 한하여 연구자에게 무료로 공급하고 있다.

결 과

계산실례

두 개의 생물학적 동등성 실험 자료에 대해, K-BEtest[®]를 평가하였다. 두 실험 모두 2×2 모델을 이용한 실험으로서 첫 번째 자료는 두 군의 수가 같은 경우의 예로써, 두 번째 자료는 두 군의 수가 서로 다를 때의 예로써 검토하였다.

Table IV는 사이클로스포린 마이크로에멀전 제제의 생물학적 동등성을 검토하기 위하여 24명의 피험자로부터 얻은 AUC 값과⁷⁾ 나부메톤 정제의 생물학적 동등성을 검토하기 위하여 17명의 피험자로부터 얻은 AUC 값이다.⁸⁾ 전자의 경우 AUC는 별도의 프로그램을 사용, log-linear trapezoidal rule과 무한시간까지의 외삽법을 이용하여 구한 후 K-BEtest[®]의 수동계산 모드를 사용하여 생물학적 동등성을 판정하였으며, 후자의 경우 K-BEtest[®] 연속자동 계산 모드에 의해 채혈 후 120시간까지의 혈중농도를 이용, AUC를 구한 후 이에 대해 생물학적 동등성을 검토하였다. Table V와 Table VI은 각각 cyclosporin 마이크로에멀전 제제와 나부메톤 정제의 생물학적 동등성 시험의 판정 결과의 출력물이다.

2가지 유의 수준에서 시험약과 대조약의 동등성 여부를 (1) AUC의 차이, (2) 분산분석, (3) 비심도 분석, (4) 신뢰한계 등의 분석을 통하여 쉽게 판정할 수 있음을 알 수 있다.

결 론

K-BEtest[®]는 2×2 교차 시험모델에 따라 실시하는 생물학적 동등성 시험의 판정에 효과적으로 이용할 수 있는 프로그램으로서 매뉴 구동 방식의 프로그램 운영과 셀 입력방식의 자료 입력 그리고 혈중농도 곡선의 그래프 처리 등을 지원함으로써 컴퓨터에 익숙하지 않은 사용자도 쉽게 생물학적 동등성 판정을 할 수 있게 하였다. 또한 검증할 수 있는 유의수준의 확대 및 두 군의 수가 서로 다른 경우의 생물학적 동등성 시험 등을 지원함으로써 한층 빠르고 정확하게 생물학적 동등성을 판정할 수 있도록 하였다. 아울러 K-BEtest[®] 프로그램에 내장된 생물학적 이용률 계산 기능 및 통계

Table V—Bioequivalence Evaluation for Cyclosporin A Formulations

- 판정결과 -	
출력일 : 98.11.20	Page No : 1
제 목	결과
	alpha=0.05 조건에서 계산합니다.
1. BA의 차이	대조약에 대한 시험약의 BA차 : -2.850% BA차가 20%이내이므로 조건에 만족합니다.
2. 분산분석 F검정 (alpha=0.05)	Source Df1 Df2 Cal Table 군 or 순서효과 (1 22 0.024 4.301) 피험자/군 (22 22 21.546 2.048) 시기별효과 (1 22 8.433 4.301) 제제별효과 (1 22 1.555 4.301) 이 시험은 교차시험(cross over)의 조건을 만족시킵니다. 기타 다른 변동요인의 유의성 여부를 검토하십시오.
3. 비심도시험	최소검출차=291.0448 대조약에 대한 최소검출차 %=6.70% 비심도(Lamda)=8.7507 1-beta가 0.9 보다 큼니다. 1-beta의 정확한 값은 비심도표를 참고하세요!
4. 신뢰한계	BA차의 신뢰 한계 (90% 신뢰한계) -294.2296(=시험약과 대조약의 BA의 차(Delta) <= 46.6463 -6.7745%(=대조약에 대한 Delta% <= 1.0740% alpha=0.10 조건에서 계속 계산합니다.
1. BA의 차이	대조약에 대한 시험약의 BA차 : 2.850% BA차가 20%이내이므로 조건에 만족합니다.
2. 분산분석 F검정 (alpha=0.10)	Source Df1 Df2 Cal Table 군 or 순서효과 (1 22 0.024 2.949) 피험자/군 (22 22 21.546 1.744) 시기별효과 (1 22 8.433 2.949) 제제별효과 (1 22 1.555 2.949) 이 시험은 교차시험(cross over)의 조건을 만족시킵니다. 기타 다른 변동요인의 유의성 여부를 검토하십시오.
3. 비심도시험	최소검출차=254.8131 대조약에 대한 최소검출차 %=5.87% 비심도(Lamda)=8.7507 1-beta가 0.9 보다 큼니다. 1-beta의 정확한 값은 비심도표를 참고하세요!
4. 신뢰한계	BA차의 신뢰 한계 (90% 신뢰한계) -294.2296(=시험약과 대조약의 BA의 차(Delta) <= 46.6463 -6.7745%(=대조약에 대한 Delta% <= 1.0740% 최종판단은 출력결과의 1, 2, 3, 4항을 종합적으로 고찰한 후 시험약과 대조약의 생물학적 동등성 여부를 결정하시기 바랍니다.

Table VI—Bioequivalence Evaluation for Nabumetone Tablet Formulations

- 판정결과 -																										
출력일 : 98.11.20	Page No : 1																									
제 목	결 과																									
	alpha=0.05 조건에서 계산합니다.																									
1. BA의 차이	대조약에 대한 시험약의 BA차 : 8.761% BA차가 20%이내이므로 조건에 만족합니다.																									
2. 분산분석 F검정 (alpha=0.05)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Source</th> <th>Df1</th> <th>Df2</th> <th>Cal</th> <th>Table</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>군 or 순서효과</td> <td>(1</td> <td>15</td> <td>1.414</td> <td>4.543)</td> </tr> <tr> <td>피험자/군</td> <td>(15</td> <td>15</td> <td>10.929</td> <td>2.403)</td> </tr> <tr> <td>조정된제제효과</td> <td>(1</td> <td>15</td> <td>2.828</td> <td>4.543)</td> </tr> <tr> <td>조정된시기효과</td> <td>(1</td> <td>15</td> <td>9.505</td> <td>4.543)</td> </tr> </tbody> </table> 이 시험은 교차시험(cross over)의 조건을 만족시킵니다. 기타 다른 변동요인의 유의성 여부를 검토하십시오.	Source	Df1	Df2	Cal	Table	군 or 순서효과	(1	15	1.414	4.543)	피험자/군	(15	15	10.929	2.403)	조정된제제효과	(1	15	2.828	4.543)	조정된시기효과	(1	15	9.505	4.543)
Source	Df1	Df2	Cal	Table																						
군 or 순서효과	(1	15	1.414	4.543)																						
피험자/군	(15	15	10.929	2.403)																						
조정된제제효과	(1	15	2.828	4.543)																						
조정된시기효과	(1	15	9.505	4.543)																						
3. 비심도시험	최소검출차=240.8279 대조약에 대한 최소검출차 %=17.48% 비심도(Lamda)=3.4305 1-beta=0.89 1-beta가 0.8보다 크므로 규정에 적합합니다.																									
4. 신뢰한계	BA차의 신뢰 한계 (90% 신뢰한계) -20.1006(=시험약과 대조약의 BA의 차(Delta) <= 261.5347 -1.4588%(=대조약에 대한 Delta% <= 18.9813% alpha=0.10 조건에서 계속 계산합니다.																									
1. BA의 차이	대조약에 대한 시험약의 BA차 : -8.761% BA차가 20%이내이므로 조건에 만족합니다.																									
2. 분산분석 F검정 (alpha=0.10)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Source</th> <th>Df1</th> <th>Df2</th> <th>Cal</th> <th>Table</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>군 or 순서효과</td> <td>(1</td> <td>15</td> <td>1.414</td> <td>3.073)</td> </tr> <tr> <td>피험자/군</td> <td>(15</td> <td>15</td> <td>10.929</td> <td>1.972)</td> </tr> <tr> <td>시기별효과</td> <td>(1</td> <td>15</td> <td>2.828</td> <td>3.073)</td> </tr> <tr> <td>제제별효과</td> <td>(1</td> <td>15</td> <td>9.505</td> <td>3.073)</td> </tr> </tbody> </table> 이 시험은 교차시험(cross over)의 조건을 만족시킵니다. 기타 다른 변동요인의 유의성 여부를 검토하십시오.	Source	Df1	Df2	Cal	Table	군 or 순서효과	(1	15	1.414	3.073)	피험자/군	(15	15	10.929	1.972)	시기별효과	(1	15	2.828	3.073)	제제별효과	(1	15	9.505	3.073)
Source	Df1	Df2	Cal	Table																						
군 or 순서효과	(1	15	1.414	3.073)																						
피험자/군	(15	15	10.929	1.972)																						
시기별효과	(1	15	2.828	3.073)																						
제제별효과	(1	15	9.505	3.073)																						
3. 비심도시험	최소검출차=209.4191 대조약에 대한 최소검출차 %=15.20% 비심도(Lamda)=3.4305 1-beta가 0.9 보다 큼니다. 1-beta의 정확한 값은 비심도분포표를 참고하세요!																									
4. 신뢰한계	BA차의 신뢰 한계 (90% 신뢰한계) -20.1006(=시험약과 대조약의 BA의 차(Delta) <= 261.5347 -1.4588%(=대조약에 대한 Delta% <= 18.9813% 최종판단은 출력결과와 1, 2, 3, 4항을 종합적으로 고찰한 후 시험약과 대조약의 생물학적 동등성 여부를 결정하시기 바랍니다.																									

해석 기능은 일반 교차시험을 이용한 제제 개발 실험 결과 처리 및 약물속도론 교육 목적으로도 적절히 활용될 수 있을 것이다. 앞으로 국내의 많은 연구자들이 이 K-BEtest®를 이용하여 제제간의 생물학적 동등성 여부를 신속 정확하게 판정할 수 있게 되기를 기대한다.

감사의 말씀

K-BEtest®는 서울대학교 신의약품 개발연구센터(RCNDD)와 식품의약품안전본부(KFDA)의 협동연구에 의해 개발된 것이다. 이에 감사 드린다.

문 헌

- 1) 식품의약품안전청 고시 제1998-86호, 생물학적 동등성 시험기준, 식품의약품안전청(1998. 8. 26.).
- 2) C.K. Lee, J.B. Kim, H.C. Lee, C.K. Shim, S. K. Shin, J.S. Choi and H.H. Moon, Studies on the bioequivalence test of drugs(III)-ibuprofen, furosemide, primidone, rifampicin, nortriptyline, Ministry of Science and Technology, Seoul, Korea, pp.312-337 (1990).
- 3) Y.J. Lee, J.H. Choi, C.H. Seo, D.S. Kim, I.S. Park, K.H. Choi, H.K. Na, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, K-BEtest (98-01-12-4365), Korea Computer-Program Protection Foundation (1998. 8.13).
- 4) H. Okada and M. Samezima, 醫藥品のバイオアベイラビリティと 生物學的同等性試驗, 藥業時報社, Tokyo, Japan, pp. 59-74 (1989).
- 5) D.J. Schuirmann, A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **15**, 657-680 (1987).
- 6) J.P. Liu and S.C. Chow, *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*, Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A., pp.23-125 (1992).
- 7) Y.J. Lee, S.J. Chung and C.K. Shim, Bioequivalence of Neoplanta capsule to Sandimmune Neoral, microemulsion formulations of cyclosporin A in human subjects, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 210-215 (1998).
- 8) Y.J. Lee, E.J. Jang, J.U. Lee, Y.H. Han, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Bioequivalence study of nabumetone tablets in man, *Arch. Pharm. Res.*, **18**, 340-345 (1995).