

두 개의 제제형식과 기존제제간의 생물학적 동등성 검증*

오현숙¹⁾ 고승곤²⁾ 김정일³⁾ 박상규⁴⁾

요약

최근 약학계에서 동일한 활성 성분을 가지면서 용량만이 다른 제제의 개발이 증가되고 여러 개의 제제에 대한 생물학적 동등성 시험의 필요성이 대두됨에 따라, 중앙약심은 한 회사에서 개발된 제품으로서 동일한 활성 성분을 함유하고 용량만이 다른 두 가지 시험약에 대하여 동시에 시험을 행할 경우에 한하여 3×3 라틴방격법에 의한 생물학적 동등성 시험을 인정하기로 하였다. 이를 계기로 이영주 등(1998)은 온텐세트론 제제에 대한 생물학적 동등성 실험에서 3×3 라틴방격법을 적용하고 그 기준을 제시하고자 하였다. 본 논문에서는 이영주 등(1998)에 의해 제시된 기준에 대하여 통계적으로 재 고찰하고, 기존의 2×2 라틴방격법에 비해 상대적으로 길어진 총실험시간으로 인한 높은 결측치의 발생 가능성을 보완할 수 있는 3×2 균형불완비블록계획법을 제시하고 분석방법과 적합성을 논의한다.

1. 개요

생물학적 동등성이란 "비슷한 조건 하에서 서로 다른 제제 형식의 동일한 용량을 사람에게 투여하였을때 각 제제가 흡수되는 속도와 양이 유의성 있는 차이를 보이지 않는 경우"로 정의된다. 즉, 생물학적 동등성의 입증은 치료 효과 면에서 반드시 동등하다는 것을 의미하지는 않지만 경제학적 현실을 고려할 때 신규 제제의 안전성과 유효성의 평가를 대체 검증할 수 있다는 점에서 그 의미를 찾을 수 있으며(Metzler(1974), 이민화 등(1997)), 이는 생체내 이용률(Bioavailability, BA)로 요약된다. 이에 식품의약품 안전본부는 고시 제 98-51(1998)에서, 신약으로 허가된 전문의약품과 동일한 품목(제형이 다른 동일 투여 경로 품목을 포함)의 경우 및 패취제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제의 경우 품목허가를 받기 위해서는 반드시 생물학적 동등성 시험자료를 제출하여 안전성, 유효성 관련 사항을 심사 받도록 지정하고 있으며, 다음과 같은 생물학적 동등성 시험 기준을 권장하고 있다.

1. 대조약과 시험약의 비교 항목의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 한다.
2. 분산분석은 원칙적으로 유의수준 5-10%로 하고, 그 정도(precision)로서 검출력 ($1 - \beta$)은 0.8로 그리고 최소 검출차 Δ 는 0.2이하로 함이 바람직하고 (의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있으며)

* 연구과제번호 BSRI-97-1439, '97년도 기초과학 연구소 학술 연구 조성비 지원에 의한 연구결과임.

1) (461-701) 성남시 수정구 복정동 산 65, 경원대학교 응용통계학과, 조교수
2) (461-701) 성남시 수정구 복정동 산 65, 경원대학교 응용통계학과, 조교수
3) (300-716) 대전시 동구 용운동 96-3, 대전대학교 통계학과, 부교수
4) (156-756) 서울시 동작구 흑석동 221, 중앙대학교, 응용통계학과, 부교수

3. 두 제제의 생체 이용률의 차의 신뢰 한계를 구해 2의 결과와 합쳐 평가한다.

위의 기준은 생물학적 동등성 검증 분야의 표준으로 자리잡고 있는 2×2 교차설계법을 기본으로 제시된 것으로 현재 다양한 제제 실험 설계와 이의 통계적 분석 기법이 제시되어 생물학적 동등성 검증에 적용되고 있다. 그러나, 최근 약학계에서 동일한 유효 성분을 가지면서 용량만이 다른 제제의 개발이 증가되고 여러 개의 제제에 대한 생물학적 동등성 시험의 필요성이 대두됨에 따라, 중앙약심이 한 회사에서 개발된 제품으로서 동일한 유효성분을 함유하면서 용량이 다른 두 가지 시험약에 대하여 동시에 시험을 행할 경우에 한하여 3×3 라틴 방격법에 의한 생물학적 동등성 시험을 인정하기로 했다. 이를 계기로 이영주 등(1998)은 Okada와 Samerizma(1989)가 제시한 3×3 라틴 방격법 분석 방법과 온덴세트론 제제의 실험을 통해 위에 준하는 기준을 제시하고자 하였다. 본 논문에서는 이의 분석 결과에 대한 통계적 고찰을 통해 중도포기 대상 유무에 따른 분석 방법의 적합성 여부를 논의하고, 적용할 수 없는 경우에 대한 보완 방법을 제시해 보고자 한다.

제 2 절에서는 3×3 라틴 방격법의 분석방법에 대해 논의해 보고, 제 3절은 3×3 라틴 방격법에 대한 보완 방법으로 균형 비완 블록 설계(Balanced Incomplete Block Design)와 분석방법을 소개하였다. 제 4 절에서는 이영주 등(1998)의 온덴세트론 제제 시험의 자료를 균형 비완 설계에 적용, 분석하여 3×3 라틴 방격법에 의한 생물학적 동등성 시험 결과와 비교하였으며, 제 5절에서는 결론과 몇 가지 제안을 포함하였다.

2. 생물학적 동등성 시험에서의 3×3 라틴방격법

먼저 기존제제(R)와의 생물학적 동등성 검증 대상이 되는 두 제제 (T_1 과 T_2)를 각 순서에서 교차 투여하였을 경우의 3×3 라틴방격법에 의한 설계는 표 2.1과 같고, y_{ijk} 를 j 번째 기간과 k 번째 순서에서 i 번째 대상의 BA 측정치, μ 를 전체 평균, G_k 를 순서 효과, P_j 를 기간 효과, $F_{(j,k)}$ 를 제제 효과 그리고 $C_{(j-1,k)}$ 를 잔류효과라고 할 때, 2×2 교차설계모형의 확장인 모형 (2.1)과 같이 설정할 수 있다 (Ratkowsky, Evans and Alldredge(1993)).

$$y_{ijk} = \mu + G_k + S_{i(k)} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + \varepsilon, \quad (2.1)$$

$$i = 1, 2, 3, \dots, n_k, \quad j = 1, 2, 3, \quad k = 1, 2, 3$$

여기서,

$$F_{(j,k)} = \begin{cases} F_R, (j, k) = (1, 1), (2, 2), (3, 3) \\ F_{T_1}, (j, k) = (2, 1), (3, 2), (1, 3) \\ F_{T_2}, (j, k) = (3, 1), (1, 2), (2, 3) \end{cases}$$

$$C_{(j-1,k)} = \begin{cases} C_R, (j, k) = (2, 1), (3, 2) \\ C_{T_1}, (j, k) = (2, 3), (3, 1) \\ C_{T_2}, (j, k) = (2, 2), (3, 3) \\ 0, \text{ 그외} \end{cases}$$

이다.

아울러, 순서효과, 기간효과, 제제효과, 잔류효과들은 고정효과로 가정하고, 각 순서에서 실험대상이 두 명 이상인 경우에는 표집(sampling)에 따른 대상간(between-subject) 랜덤효과($S_{i(k)}$)와 대상내(within-subject)의 실험오차(ε_{ijk})로서 (2.2)를 가정한다.

$$\begin{aligned} \sum P_j &= 0, \quad \sum \sum F_{(j,k)}, \quad \sum \sum C_{(j-1,k)} = 0, \\ S_{i(k)} &\sim iidN(0, \sigma_s^2), \quad \varepsilon_{ijk} \sim iidN(0, \sigma_e^2) \end{aligned} \tag{2.2}$$

표 2.1: 기존제제(R)과 새로운 제제 형식(T_1, T_2)의 3×3 라틴 방격 설계

순서 (Sequence)	기간 (Periods)		
	1	2	3
1	R	T_1	T_2
2	T_2	R	T_1
3	T_1	T_2	R

(2.2)의 조건을 만족하는 (2.1)의 모형에서 분산 분석표를 고려해 보기 위해 $N = n_1 + n_2 + n_3$ 그리고 $m = 1/n_1 + 1/n_2 + 1/n_3$ 라고 하면, 총변동 SST는 다음과 같이 분해 될 수 있다.

$$\begin{aligned} SST &= \sum_k \sum_j \sum_i (y_{ijk} - \bar{y}_{..})^2 \\ &= \sum_k \sum_j \sum_i (y_{ijk} - \bar{y}_{i.k})^2 - \sum_k \sum_j \sum_i (\bar{y}_{i.k} - \bar{y}_{...})^2 \\ &= SS_{within} + SS_{between} \end{aligned}$$

여기서, $SS_{between}$ 은 다시 각각 $SS_{inter} = \sum_k \sum_j \sum_i (\bar{y}_{i.k} - \bar{y}_{..k})^2$ 와 $SS_{sequence} = \sum_k \sum_j \sum_i (\bar{y}_{i.k} - \bar{y}_{...})^2$ 로 분해될 수 있으며, SS_{within} 은 표 2.2에서 제시된 6개의 직교대비(orthogonal contrasts)와 그 나머지로 분해될 수 있다.

표 2.2: 각 대비 제곱합과 \bar{y}_{jk} 의 계수 c_{jk}

순서	SS_{D_1}			SS_{D_2}		
	기간			기간		
	1	2	3	1	2	3
1	2	-1	-1	0	1	-1
2	-1	2	-1	-1	0	1
3	-1	-1	2	1	-1	0

순서	SS _{P₁}			SS _{P₂}		
	기간			기간		
	1	2	3	1	2	3
1	1	-1	0	-1	-1	2
2	1	-1	0	-1	-1	2
3	1	-1	0	-1	-1	2

순서	SS _{C₁}			SS _{C₂}		
	기간			기간		
	1	2	3	1	2	3
1	-1	-1	2	1	-1	0
2	-1	2	-1	-1	0	-1
3	2	-1	-1	0	1	-1

따라서, 시험 대상내 잔차의 제곱합은 $SS_{intra} = SS_{within} - (SS_{D_1} + SS_{D_2} + SS_{P_1} + SS_{P_2} + SS_{C_1} + SS_{C_2})$ 로 정의될 수 있으며, 이의 기대값은 (2.3)과 같이 정의된다.

$$\begin{aligned}
 E(MS_{intra}) &= \sigma_e^2 + \frac{N-9}{2m(N-3)}(F_R^2 + F_{T_1}^2 + F_{T_2}^2 + P_1^2 + P_2^2 + P_3^2) \quad (2.3) \\
 &+ \frac{3mn_1 + 3mn_2 + mn_3 - 15}{6m(N-3)}(C_R^2 + C_{T_1}^2 + C_{T_2}^2) \\
 &+ \frac{1}{N-3} \{ (n_1 + n_2 - 6/m)F_{T_2}C_R + (n_1 + n_3 - 6/m)F_{T_1}C_{T_2} \\
 &\quad + (n_2 + n_3 - 6/m)F_R C_{T_1} \}
 \end{aligned}$$

표 2.3: 3×3 라틴방격법에서의 분산분석표 ($n_i = n, i = 1, 2, 3$ 인 경우)

요인	자유도	EMS	F-검정
대상간 변동			
순서효과	2	$\sigma_e^2 + 3\sigma_s^2 + \frac{2n}{2}(G_1^2 + G_2^2 + G_3^2) + \frac{n}{6}(C_R^2 + C_{T_1}^2 + C_{T_2}^2) - n(G_1C_{T_2} + G_2C_{T_1} + G_3C_R)$	$F_S = MS_S/MS_{intra}^{1)}$
대상간 잔차	$N-3$	$\sigma_e^2 + 3\sigma_s^2$	
대상내 변동			
제제 효과	2	$\sigma_e^2 + \frac{n}{2}[(F_R - F_{T_1})^2 + (F_R - F_{T_2})^2 + (F_{T_1} - F_{T_2})^2] + \frac{2n}{9}[(C_R - C_{T_1})^2 + (C_R - C_{T_2})^2 + (C_{T_1} - C_{T_2})^2] + 2n(F_R C_{T_2} + F_{T_1} C_R + F_{T_2} C_{T_1})$	$F_D = MS_D/MS_{intra}^{1)}$
기간효과	2	$\sigma_e^2 + \frac{n}{2}[(P_1 - P_2)^2 + (P_1 - P_3)^2 + (P_2 - P_3)^2]$	$F_P = MS_P/MS_{intra}$
잔류효과	2	$\sigma_e^2 + \frac{n}{18}[(C_R - C_{T_1})^2 + (C_R - C_{T_2})^2 + (C_{T_1} - C_{T_2})^2]$	$F_C = MS_C/MS_{intra}$
대상내잔차	$2(N-3)$	σ_e^2	
수정된 총변동	$3N-1$		

1)의 F-검정은 $C_R = C_{T_1} = C_{T_2} = 0$ 일 경우에만 가능

여기서, $n_i = n, i = 1, 2, 3$ 일때는 $E(MS_{intra}) = \sigma_e^2$ 이 되어 잔류효과와 제제효과를 검정할 수 있지만, $n_i \neq n$ 일때는 $E(MS_{intra}) \neq \sigma_e^2$ 가 되어 분산분석을 시행할 수 없다. 따라서, 이 영주 등(1998)에서 제시된 분석방법과 기준은 $n_i = n$ 인 경우에 한하여 적합성을 갖게 되므로, 지금부터 논의되는 내용에서는 $n_i = n$ 을 가정하기로 한다. 위의 결과에 따라 요인, 자유도 그리고 F -검정 통계량을 결정하는 각 요인의 평균제곱합의 기대값(Expected Mean Square; EMS)을 정리하면 표 2.3과 같으며, 제시된 EMS항에서 알수 있듯이, 만일 잔류효과가 유의하지 않고 중도포기 시험대상이 없는 경우에는 표 2.3을 이용하여 순서효과와 제제 효과간의 유의적 차이 역시 검증해 볼 수 있다.

분산 분석에 의한 F -검정의 결과에서 제제간의 유의적인 차이가 있다고 생각되는 경우에는 (1.1)의 세 번째 항에 따라, 각 쌍별 제제의 생체 이용률간 차의 신뢰한계를 다중 비교를 이용하여 검증해 보아야 하는데, 이를 검정할 수 있는 각 쌍별차에 대한 대비를 정의하면 표 2.4와 같고, 여기서 $\bar{y}' = (\bar{y}_{.11} \bar{y}_{.21} \bar{y}_{.31} \bar{y}_{.12} \bar{y}_{.22} \bar{y}_{.32} \bar{y}_{.13} \bar{y}_{.23} \bar{y}_{.33})$ 로 정의하면, \bar{y} 의 분산은 다음과 같이 정의된다.

$$Var(\bar{y}) = \begin{pmatrix} \mathbf{A}_1 & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{A}_2 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{A}_3 \end{pmatrix} \text{ 여기서, } \mathbf{A}_i = \begin{pmatrix} \frac{\sigma_A^2}{n} & \frac{\sigma_e^2}{n} & \frac{\sigma_e^2}{n} \\ \frac{\sigma_e^2}{n} & \frac{\sigma_A^2}{n} & \frac{\sigma_e^2}{n} \\ \frac{\sigma_e^2}{n} & \frac{\sigma_e^2}{n} & \frac{\sigma_A^2}{n} \end{pmatrix}, i = 1, 2, 3.$$

이 경우 각 순서×기간에 해당하는 표본 평균은 (2.4)와 같은 분포를 따르고, 이들 표본 평균간에는 (2.5)와 같은 공분산을 갖는다.

$$\bar{y}_{.jk} \sim N(\mu + P_i + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)}, \frac{\sigma_A^2}{n}), \text{ 여기서 } \sigma_A^2 = \sigma_s^2 + \sigma_e^2 \quad (2.4)$$

$$\begin{aligned} Cov(\bar{y}_{.jk}, \bar{y}_{.j'k}) &= Cov(\bar{S}_{(k)} + \bar{e}_{.jk}, \bar{S}_{(k)} + \bar{e}_{.j'k}) \\ &= Var(\bar{S}_{(k)}) = \frac{\sigma_s^2}{n}, k = 1, 2, 3, j \neq j'. \end{aligned} \quad (2.5)$$

표 2.4: 쌍별 차의 불편추정량에서 $\bar{y}_{.jk}$ 계수 (잔류효과가 없는 경우)

순서	$\hat{F}_R - \hat{F}_{T_1}$ 기간			$\hat{F}_R - \hat{F}_{T_2}$ 기간			$\hat{F}_{T_1} - \hat{F}_{T_2}$ 기간		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	1*	-1	0	1	0	-1	0	1	-1
2	0	1	-1	-1	1	0	-1	0	1
3	-1	0	1	0	-1	1	1	-1	0

* 실제 계수의 3배

따라서, 각 쌍별차에 대한 분포는 모두 분산 $6\sigma_e^2/n$ 를 갖는 정규분포를 따르게 되므로, $\sigma_e^2 = MS_{intra}$ 를 σ_e^2 의 추정치로 하여 Dunnett의 다중 t -검정에서의 신뢰구간을 구하여 비교함으로써 동등성을 검증해 볼 수 있다.

그러나, 여기서 유의할 점은 3×3 라틴방격법에 의한 동등성 시험에서는 2번의 대기 기간(washout periods)이 필요하므로 상대적으로 실험 시간이 길어지게 되어 실험 대상들이 중도포기 할 확률이 높아진다는 것과 (2.3)에서 예증되었듯이, 3×3 라틴방격법은 $n_i \neq n_j, i \neq j$ 일 경우 분산 분석이 가능하지 않다는 것이다. 따라서 3×3 라틴방격법을 통해 새로운 두 제제 형식에 대하여 동시에 생물학적 동등성을 검증하고자하는 경우에는 실험 대상 관리에 특히 유념해야 한다고 할 수 있다. 그리고 이러한 개념적인 방법보다 이를 보완할 수 있는 분석적 방법의 고려가 필요한데, 예를 들어, 가능하다면 기간(period)의 수를 줄이는 것도 한가지 방법일 수 있다. 즉, 만일 실험에서 두번의 기간만을 고려한다면, 단 한번의 대기시간(washout period)만 필요되므로 실험의 총시간은 줄어 들게 되고 BA값을 측정하기 위한 혈액 채취 횟수도 줄일 수 있어 중도 포기 시험대상이 발생할 확률을 줄일 수 있으며, 이는 사람을 대상으로 하는 생물학적 동등성 시험의 윤리적인 측면에서도 바람직하다고 할 수 있겠다. 이에 대한 한 가지 방법으로 균형 비완 블록 설계(Balanced Incomplete Block Design)를 들 수 있다.

3. 생물학적 동등성 시험에서의 균형 비완 블록 설계

Westlake(1973, 1974)는 3개 이상의 제제 형식들이 비교될 때 완전교차설계(Complete Crossover Designs)가 바람직하지 않은 이유를 다음과 같이 지적하고 있다.

1. 만일 비교 되는 제제가 많으면, 실험에서 시간이 너무 많이 걸린다. 즉, 만일 t 개의 제제가 비교 된다면, $t - 1$ 번의 대기 시간이 필요하다.
2. 의학적으로, 각 대상(제제를 차례로 적용받는 사람)에게서 많은 혈액표본을 추출하는 것은 바람직하지 않다.
3. 보다 많은 결측치의 발생가능성이 있다.

이는 결국 생체이용률(BA)을 연구하는 시험에서는 가능한 한 각 대상이 받게될 제제의 수를 최소화하는 것이 좋다는 의미로 해석 될 수 있으며, 이를 위해 균형 비완 블록 설계(이하, BIB)를 이용하여 2개의 제제 형식과 1개의 기존 제제 간의 비교 시험의 경우에 적용해보면, 순서 \times 기간에서 표 3.1과 같이 설계할 수 있다.

표 3.1: 기존 제제 형식 (R)과 2개의 새로운 제제 (T_1, T_2)의 BIB설계

순서	기간	
	1	2
1	R	T_1
2	T_2	R
3	T_1	T_2

BIB는 각 블록에서 모든 제제 형식이 적용되지 않는 확률 블록 설계(Randomized Block Design)를 의미하는 비완 블록 설계(Incomplete Block Design)에서 관심있는 추정량들이 통계적으로 바람직한 성질을 만족하게 하기 위하여 각 블록에서 모든 쌍의 제제가 동일한 수만큼 나타나도록 한 것을 말한다. 이러한 설계의 장점으로는 (1) 모든 쌍의 제제 효과 차이는 동일한 정도(degree of freedom)로 항상 추정이 가능하고, (2) 비직교(nonorthogonal)임에도 불구하고 균형 설계이므로 분석이 간단하며, (3) 각 제제 효과의 불편 추정량을 찾을 수 있다는 점을 들 수 있다. 이 설계방법에 대한 모형은 (2.1)에서 제시된 모형과 동일하고, 다만 기간만 하나 줄게 된다($j=1,2$). 즉, 표 2.1의 세 번째 열(기간)을 없앤 설계구조를 갖는다. 따라서 동일한 방법으로 총 변동합을 분해하면 표 3.2에서 제시된 분산 분석표를 구할 수 있다. 이는 앞서 논의된 바와 같이, 중도 포기 시험 대상이 없고 충분한 대기 시간으로 잔류효과가 유의하지 않은 경우를 고려한 것이다.

표 3.2: 3-순서와 2-기간의 BIB 설계의 분산 분석표

요인	자유도	EMS	F-검정
대상간 변동			
순서효과	2	$\sigma_e^2 + 2\sigma_s^2 + n(G_1^2 + G_2^2 + G_3^2) + n(F_R^2 + F_{T_1}^2 + F_{T_2}^2) - 2n(G_1F_{T_2} + G_2F_{T_1} + G_3F_R)$	$F_S = MS_S / MS_{inter}$
대상간 잔차	$N - 3$	$\sigma_e^2 + 2\sigma_s^2$	
대상내 변동			
기간효과	1	$\sigma_e^2 + \frac{3n}{2}(P_1 - P_2)^2$	$F_P = MS_P / MS_{intra}$
제제효과	2	$\sigma_e^2 + \frac{n}{4}\{(F_R - F_{T_1})^2 + (F_R - F_{T_2})^2 + (F_{T_1} - F_{T_2})^2\}$	$F_D = MS_D / MS_{intra}$
대상내 잔차	$3(n - 1)$	σ_e^2	
수정된 총변동	$2N - 1$		

제시된 EMS에서 알 수 있듯이 순서효과와 제제효과가 서로 교락되어 있으므로 순서효과는 제제효과가 유의하지 않은 경우에 한하여 검증될 수 있다고 할 수 있다. 따라서 BIB를 이용하여 동등성 시험을 하고자 하는 경우, 실험의 설계단계에서 순서효과가 발생하지 않도록 랜덤화하여 대상을 각 순서에 배당해야 한다는 점이 강조되어야 한다. 또한 BIB 설계는 잔류효과가 없는 경우에 한해 균형 분산 설계가 되므로 가능한 잔류효과를 없애기 위한 충분한 대기 시간이 무엇보다 중요하다고 할 수 있다.

4. BIB의 적용 - 온덴세트론 예제

이 절에서는 이영주 등(1998)에 의해 제시된 온덴세트론(Ondensetron) 제제의 생물학적 동등성 시험의 자료를 이용하여 BIB를 적용해 보도록 한다. 이 실험의 경우, BA 모수는 AUC(Area under the plasma or blood concentration-time curve)로서 한국 글락소웰컴사에 발매중인 염산온단세트론이수화물 5 mg 정제인 조프란(Zofran)정 4 mg을 대조약으로 하고, 동아제약 주식회사에서 개발한 염산 온덴세트론 이수화물 10mg 정제와 염산 온덴세트론 이수화물 5mg 정제인 보미논(Vominon)정 8mg과 보미논(Vominon)정 4mg을 각각 시

험약 1과 2로 하여, 총 21명을 각각 7명씩 무작위로 분할하여 각각 3기에 걸쳐 대조약과 시험약 1, 2를 교차하여 각 제제를 1회 경구 투여한 후의 혈장 중 농도를 측정하였다. 원래의 실험은 완전 교차 실험이었지만, 이 절에서는 이의 결과를 BIB 설계 방법의 결과와 비교하기 위하여 제 1기와 제 2기의 자료만을 이용하도록 한다. 다음 표 4.1은 이에 대한 분산 분석 결과이다.

표 4.1: 온덴세트론 제제 시험 (이영주 등(1998) 자료를 이용한 BIB 설계의 분산분석표)

요인	자유도	제곱합(SS)	평균제곱합(MS)	F-값
대상간 변동				
순서효과 ¹⁾	2	43106000	21553000	0.701496*
대상간 잔차	18	553038000	30724300	
대상내 변동				
기간효과	1	22172	22172	0.0916732*
제제효과	2	10826700	5413330	2.1857*
대상내 잔차	18	44570600	2476700	
수정된 총변동	41	651573000		

1) 제제 효과가 유의하지 않은 경우, F-검정을 시행할 수 있음

* 유의수준 5%하에서 유의하지 않음

분산분석표의 결과를 보면, 제제 효과는 유의하지 않아서, 기존 3×3 라틴방격법 설계의 경우와 동일한 결론을 얻게 된다. 그리고 제제 효과가 유의하지 않으므로 순서효과와 기간효과와의 유의성을 확인해 볼 수 있는데, 결과는 두 효과 모두 유의하지 않게 나타났다. 그러나 기존 3×3 라틴방격법 설계의 경우에는 기간 효과가 유의했음을 주목할 만 하다. 이는 기간의 수를 하나 줄임으로써 기간 효과를 제거할 수 있었다는 점에서 볼 때 예상할 수 있는 결과라고 할 수 있다.

5. 결론 및 제안

중양약심이 2개의 새로운 제제 형식과 기존제제간의 생물학적 동등성 시험에서 제한하고 있는 동일한 활성 성분과 동일 회사에서 개발한 제제 형식이라는 조건은 통계적으로 볼 때 (2.1)에서 정의된 모형에서 제제들간의 분산을 동일하다는 가정으로 해석할 수 있다. 따라서 만일 모형에서 주어지는 다른 조건을 만족하고 서로 다른 성분을 갖는 제제들의 분산이 동일하다는 확신이 있을 경우 역시 이 방법을 적용해도 무리가 없다고 할 수 있다.

지금까지 논의된 방법들은 이론적으로 나름대로의 제약 조건을 가지고 기존 제제와 동일한 성분을 갖는 $K > 3$ 개의 제제형식에 대한 생물학적 동등성 검증으로 확장 적용될 수 있다. 그러나 통계적 또는 분석적으로 가능하다고 하더라도 여러 제제를 제한 없이 한꺼번에 교차 실험하는 경우는 바람직하지 못하다고 할 수 있는데, 이에 대한 이유는 제제들의

생물학적 동등성 시험이 사람을 대상으로 시행된다는 점을 고려할 때 윤리적인 측면에서 찾아볼 수 있다(FDA(1977)). 즉, “사람을 대상으로 실험하는데 대한 이익과 위험도 고려해야 한다”라는 일반적인 규정 항목에 해당한다고 할 수 있다. 만일 $K \times K$ 교차 실험을 행하는 경우, K 가 크다면, (1) 최소한 $K-1$ 대기 시간이 필요하므로, 실험의 지속 시간 면에서 바람직하지 못하고, (2) 실험 대상들로부터 최소 K 번의 혈액채취가 있어야 하므로 의학 윤리적인 측면에서 바람직하지 못하며, (3) (1)과 (2)로 인해 실험에서 중도 포기하는 대상이 많아질 수 있어 통계 기법 적용과 분석이 어려워질 수 있고 경우에 따라서 실험된 자료를 합리적으로 이용할 수 없으므로, 경제적·분석적인 면에서 바람직하지 않을 수 있다. 이러한 점을 고려하였을 경우에도 아무런 문제가 없다면, 고려되는 총 제제 또는 제제 형식의 수가 짝수인 경우에는 완전 교차 설계보다 윌리엄 설계(William design) 또는 제 4 절에서 논의된 BIB가 바람직하며, 홀수인 경우에는 완전교차설계 또는 윌리엄 설계보다 BIB를 고려하는 것이 훨씬 바람직하다고 할 수 있다.

참고문헌

- [1] 식품의약품안전본부고시(1998), 생물학적 동등성 시험기준, 식품의약품안전본부 제 98-51호
- [2] 이민화, 심창구, 정석재(1997), <약제학 실험>, 한림원, 서울
- [3] 이영주, 이명걸, 정석재, 이민화, 심창구(1998) 3×3 라틴방격법 모델에 따른 생물학적 동등성 시험의 통계해석 : 온단세트론 제제의 실험 예, <한국 제제학 학회지>, Vol. 28-1. 35-42
- [4] FDA(1977), Federal Register, Vol. 42, No. 5
- [5] H. Okada and M. Samezima(1989), 醫藥品 *bioavailability* 生物學的 同等性 試驗, 藥業時報社.
- [6] Metzler, C.M. (1974), Bioavailability : A problem in equivalence. *Biometrics*, 30, 309-317
- [7] Ratkowsky, D.A. and Alldredge, J.R. (1993), *Cross-Over Experiments*. Marcel Dekker, Inc.
- [8] Westlake, W.J.(1973), The design and analysis of comparative blood-level trials. *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences*. ed. by J. Swarbrick. Lea & Febiger, Philadelphia, PA.

- [9] Westlake, W.J.(1974), The use of balanced incomplete block designs in comparative bioavailability trials. *Biometrics*, 30, 319-327

[1998년 8월 접수, 1999년 1월 최종수정]

Assessing Bioequivalence with Two New Drug Formulations and a Reference Formulation

Hyun-sook Oh ¹⁾ Seung-gon Ko ²⁾ Jeung-il Kim ³⁾ Sang-gue Park ⁴⁾

ABSTRACT

In recent years, the developments of the drugs with the different dosage containing same active ingredients are increasing in pharmacokinetic area. Since assessing bioequivalence of a generic drug with the innovator is required prior to distribute in markets, bioavailability/bioequivalence studies in comparing several generic drugs simultaneously with the innovator is highly interested. In such circumstance, the Korean Drug Administration announces officially the partial acceptance regulation for the bioequivalence with the results from 3×3 Latin-squared crossover designs when the generic drugs which contain same active ingredients and are produced by a same company are compared with the innovator in a experiment. Lee et al.(1998), motivated from this new policy, try to assess bioequivalence of Ondansetron drugs using 3×3 latin squares. In this research, we statistically consider their analysis of the design, particularly, with possibilities of dropout subjects. A new analytic method to assess bioequivalence which is more useful and medically ethical is proposed.

1) Assistant Professor, Department of Applied Statistics, Kyungwon University, Sungnam 461-701

2) Assistant Professor, Department of Applied Statistics, Kyungwon University, Sungnam 461-701

3) Associate Professor, Taejeon University, Department of Statistics, Taejoen 300-716

4) Associate Professor, Department of Applied Statistics, Chungang University, Seoul 156-756