

조프란 정(온단세트론 8 mg)에 대한 하나 온단세트론 정의 생물학적 동등성

조혜영 · 김수진 · 심영순 · 임동구 · 오인준 · 문재동* · 이용복†

전남대학교 약학대학/약품개발연구소, *전남대학교 의과대학

(2000년 1월 25일 접수)

Bioequivalence of Hana Ondansetron Tablet to Zofran Tablet (Ondansetron 8 mg)

Hea-Young Cho, Soo-Jin Kim, Young-Sun Shim, Dong-Koo Lim,
Injoon Oh, Jai-Dong Moon* and Yong-Bok Lee†

College of Pharmacy and Research Institute of Drug Development,
Chonnam National University, Buk-gu, Kwangju 500-757, Korea

*Medical School, Chonnam National University, Dong-gu, Kwangju 501-757, Korea

(Received January 25, 2000)

ABSTRACT—Ondansetron is a potent, highly selective 5-hydroxytryptamine₃(5-HT₃) receptor- antagonist, for the management of nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy and radiography, and the treatment of post-operative nausea and vomiting. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two ondansetron tablets, ZofranTM, (Glaxo Wellcome Korea Ltd.) and Hana ondansetron (Hana Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Eighteen normal male volunteers, 23.56 ± 1.79 year in age and 67.35 ± 8.35 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2 × 2 cross-over study was employed. After one tablet containing 8 mg of ondansetron was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of ondansetron in serum were determined using HPLC with UV detector. 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. The results showed that the differences in AUC_t, C_{max} and T_{max} between two tablets were 7.53%, -0.23% and -3.92%, respectively when calculated against the ZofranTM, tablet. The powers (1-β) for AUC_t, C_{max} and T_{max} were above 99.00%, above 99.00% and 84.99%, respectively. Minimum detectable differences (Δ) at α=0.1 and 1-β=0.8 were all less than 20% (e.g., 12.25%, 10.88% and 18.37% for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively). The 90% confidence intervals were all within ±20% (e.g., -0.70~15.76, -7.53~7.08 and -16.27~8.42 for AUC_t, C_{max} and T_{max}, respectively). All of the above parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Hana ondansetron tablet is bioequivalent to ZofranTM, tablet.

Keywords—Ondansetron, ZofranTM, Hana ondansetron, Bioequivalence, HPLC

온단세트론[ondansetron, 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazole-1-yl)-methyl]-4H-carbazol-4-one hydrochloride dihydrate]은 선택적인 5-hydroxytryptamine₃(5-HT₃) 수용체 길항제이다. 화학요법 및 방사선요법은 위장관에서 5-hydroxytryptamine(5-HT or serotonin)를 유리시키며, 5-HT는 장관벽에 존재하는 5-HT₃ 수용체와 결합하여 구심성 미주신경을 활성화시켜 구토반사를 유발하는데, 온단세트론은 이 반사를 차단한다. 또한 구심성 미주신경의 활성화는 제 4뇌실에 위치한 최후야(area postrema)에서 5-HT를 방출, 중추기전에 의한 구토를 촉진하는데, 온단세트론은 말초 및 중추신경세포에 존재하는 5-HT₃ 수용체에 길항함으로써 구토를 억제한다. 따라서 세포독성을 유발하는 화학요법 또는 방사

선요법에 의한 구역과 구토, 수술후 구역과 구토의 예방과 치료에 널리 사용되고 있다.¹⁾ 온단세트론 경구투여시의 생체이용률은 약 60%이며 광범위하게 대사되는데 그 대사물은 변 및 요중으로 배설된다. 온단세트론을 경구투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 1-1.75시간이고 반감기는 3.1-3.2시간으로 보고되어 있다.^{2,3)}

국내에서는 한국 그락소웰컴에서 “조프란 정”이라는 상품명으로 온단세트론 정제(온단세트론 8 mg)를 제조하여 발매하고 있다. 이와 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준(이하 동등성 시험 기준)⁴⁾에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다.

본 연구에서는 주식회사 하나제약이 발매하고자 하는 온단세트론 제제인 “하나 온단세트론 정”이 기존의 온단세트

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 062)530-2931, E-mail : lecyb@chonnam.chonnam.ac.kr

른 제제인 “조프란 정”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 상기 동등성 시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(19~26세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 온단세트론의 혈청중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈청중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험방법

재료 및 시약

실험에 사용된 시험약은 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 주식회사 하나제약(서울)에서 자가 제조하여 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 하나 온단세트론 정제(제조번호: 901, 제조일자: 1999. 12. 15, 온단세트론 8 mg)이고, 대조약은 한국 그락소웰컴(서울)에서 시판하고 있는 조프란 정(제조번호: 99002, 사용기한: 2002. 5. 17)으로서 온단세트론을 8 mg 함유하는 정제이었다.

염산 온단세트론 이수화물 표준품은 하나제약으로부터 제공받았으며, loxapine succinate는 RBI(Natick, MA, 미국)에서 구입하였으며, HPLC용 아세트니트릴, 메탄올(이상 Fisher Scientific., Fair Lawn, NJ, 미국), 85% ortho-phosphoric acid (Fluka Chemie AG., Buchs, 스위스), 생리식염수 및 헤파린(이상 중의제약, 서울)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 황산, 에칠아세테이트 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

기기로는 HPLC용 펌프(LC-10ADvp, Shimadzu, Tokyo, 일본), Shim-pack CLC-ODS 컬럼(100×4.6 mm, 입자경 5 μ m, Shimadzu, Tokyo, 일본), UV-VIS 검출기(SPD-10Avp, Shimadzu, Tokyo, 일본), 주입기(Model 7725, Rheodyne, Cotati, CA, 미국), 적분계(Model C-R7Ae plus, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리형 농축기(CVE-200D, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 냉각회수기(UT-80, Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, 일본), 원심분리기(H-31, Kokusan Industrial Co., Tokyo, 일본) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁴⁾에 근거하여 19~26세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 23명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교 병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 중에서 18인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 67.35 kg, 나이는 19~26살(평균 23.56살)이었다. 이 들로부터 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였고, 시험 전날 오후 7시부터 실험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 실험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험 방법으로 투약계획을 세우고 18명의 피험자를 군당 9인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “조프란 정”을, B군에는 시험약인 “하나 온단세트론 정”를 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1정(온단세트론 8 mg)으로 하였다. 한편, 온단세트론을 경구투여하였을 때 최고 혈청중 농도에 도달하는 시간은 약 1-1.75시간이며 반감기는 3.1-3.2시간으로 보고되어 있어^{2,3)} 생물학적 동등성 시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정 기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, CRMKON)를 팔 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 1정씩을 150 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 20, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 및 720 분제(총 11시점)에 약 8 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3000 rpm에서 20분간 원심 분리한 후 즉시 혈청 분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교 병원 산업의학과 교실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청중 온단세트론의 정량

혈청중 온단세트론 함량은 이미 보고된 온단세트론의 HPLC 분석법^{2,3,5)}을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 아세트니트릴·0.02M NaH₂PO₄·H₂O (33:67,v/v) 혼합용액에 85% ortho-phosphoric acid를 가하여 pH 4.0으로 조정하여 사용하였으며 유속 1.0 ml/min, 주입량 50 μ l

및 UV-VIS 검출기(305 nm)를 이용하여 정량하였고 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

온단세트론 표준품을 메탄올 100 ml에 녹여 온단세트론으로서 최종농도가 100 µg/ml이 되도록 만든 후 냉장 보관 시키고, 이 용액을 메탄올로 희석하여 각각 100 µl를 정상 대조 혈청 2.0 ml에 가하여 혈청중 최종농도가 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0 및 50.0 ng/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 이 표준혈청액에 내부표준물질로 록사핀(록사핀으로서 0.6 µg/ml) 100 µl와 완충용액(pH 9) 3.0 ml를 넣고 15초간 vortexing한 후 에칠아세테이트 6.0 ml를 가하고 15분동안 shaker로 흔들어 추출한 다음 3,320 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 유기용매층을(상층)을 유리관으로 옮기고 0.025M 황산 150 µl를 넣고 60초간 vortexing한 후 3,320 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 유기용매층을 버린 후 층표면에 남아있는 유기용매층을 완전히 제거하기 위해 45°C 질소 가스하에서 약 3분간 증발시킨 후 최종 시료용액중 50 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 그리고, 온단세트론과 내부표준물질의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 4번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 4일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 또한, 1.0, 5.0 및 15.0 ng/ml의 농도에서 10회 반복측정하여 분석의 정확성을 평가하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 영하 70°C에 보관했던 혈청시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 2.0 ml를 취하여 시험관에 옮기고 여기에 내부표준물질로서 록사핀(0.6 µg/ml) 100 µl 및 완충용액(pH 9) 3.0 ml를 넣고 15초간 vortexing한 후 상기 검량선 작성을 위한 추출법에 따라 추출하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 온단세트론의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료중 온단세트론 농도를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

조프란 및 하나 온단세트론 정을 각각 1정씩 18명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest^{®6)}를 이용하여 유의수준 α=0.1에서 분산분석(ANOVA)하였고 자유도(v)=16인 양측검정 조건하에서 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC_t는 사다리꼴 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하

였다.

생물학적 동등성 평가

하나 온단세트론 정 의 생물학적 동등성 여부는 식품 의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험 기준⁴⁾에 따라 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

혈청중 온단세트론 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 록사핀과 온단세트론을 함께 가한 것 및 온단세트론 정제 투여 후 60분째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 온단세트론 피이크의 출현시간은 약 3.0분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 8.4분이었으며 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 4로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20%미만으로 하였을 때의 정량한계는 약 0.2 ng/ml이었으며, 이동상 용액중 약물의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료중 약물의 피이크 면적 비로부터 구한 추출

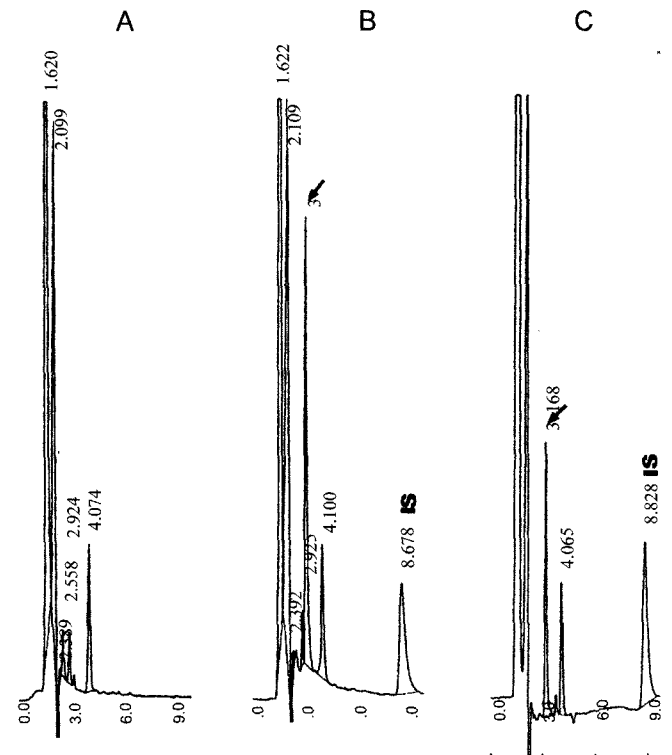


Figure 1—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) human serum spiked with ondansetron (15.0 ng/ml) and internal standard (IS, loxapine 0.6 µg/ml) and (C) serum at 60 min after oral administration of 8 mg ondansetron tablet. ✓=ondansetron peak.

회수율(%)은 89.92 ± 2.09 이었다. 혈청시료로부터 구한 온단세트론의 검량선은 피이크 면적비 = $0.1078 \times$ 온단세트론 농도(ng/ml) ($\gamma = 0.998, p < 0.01$)으로 $0.5 \sim 50.0 \text{ ng/ml}$ 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한, 이 농도범위에 있어서 온단세트론의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났고, 1.0, 5.0 및 15.0 ng/ml 의 농도에서 10회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 $\pm 10\%$ 이내로 나타났다. 이로부터 혈청중 온단세트론에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈청중 온단세트론 농도 추이

시험약과 대조약으로 하나 온단세트론 정과 조프란 정을 각각 1정씩 지원자 18명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청중 평균 농도를 Figure 2에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈청중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table I에 나타내었다. 대조약인 조프란 정 의 평균 AUC_t ($\text{ng} \cdot \text{min/ml}$)는 5277.96 ± 1238.04 , 시험약인 하나 온단세트론 정은 5675.44 ± 1116.87 로 대조약에 대한 평균치 차가 7.53%이었고, $C_{max}(\text{ng/ml})$ 는 17.12 ± 2.80 와 17.08 ± 3.03 로 -0.23%의 차이를 보였으며 $T_{max}(\text{min})$ 는 85.00 ± 23.58 과

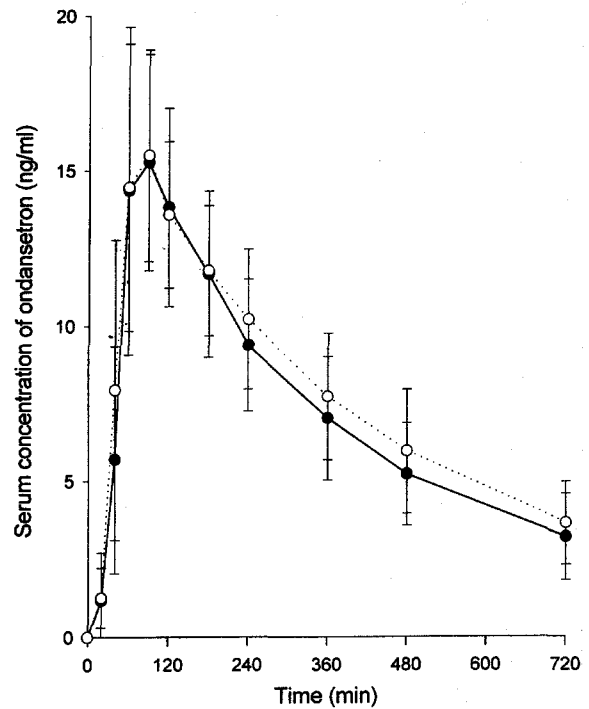


Figure 2—Mean (\pm S.D., $n=18$) serum concentration-time curve of ondansetron following oral administration of Zofran™ (●) and Hana ondansetron (○) tablets at the ondansetron dose of 8 mg.

81.67 \pm 22.56로 -3.92%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 이어야 한다는

Table I—Bioavailability Parameters for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Zofran™ and Hana ondansetron Tablet at the Ondansetron Dose of 8 mg

Volunteer	Age (year)	Weight (kg)	Zofran™ Tablet			Hana ondansetron Tablet		
			AUC_t ($\text{ng} \cdot \text{min/ml}$)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (min)	AUC_t ($\text{ng} \cdot \text{min/ml}$)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (min)
A-1	25	79.7	5060.70	13.23	90.00	5715.85	14.89	120.00
A-2	25	62.8	5186.95	17.43	60.00	4444.95	15.45	60.00
A-3	19	66.3	3441.00	17.24	60.00	4378.95	13.51	90.00
A-4	26	78.0	4352.25	11.00	90.00	5541.45	14.02	90.00
A-5	25	69.5	4224.90	15.61	120.00	5680.25	18.28	120.00
A-6	23	63.9	4734.60	14.81	120.00	6036.30	14.61	90.00
A-7	23	73.0	6074.30	17.90	90.00	5879.25	20.99	60.00
A-8	23	79.4	5116.60	18.02	90.00	7332.65	20.37	90.00
A-9	22	63.6	5081.90	18.40	90.00	5505.70	22.82	90.00
B-1	24	45.6	7304.30	21.51	60.00	5366.35	19.51	60.00
B-2	24	69.7	5579.15	18.02	60.00	4385.05	16.14	60.00
B-3	26	69.5	4463.40	20.16	90.00	4921.10	13.04	60.00
B-4	25	63.6	5380.30	14.82	120.00	6631.95	16.71	120.00
B-5	24	68.0	5843.50	15.70	120.00	6474.20	19.68	60.00
B-6	22	64.4	4042.10	17.76	60.00	4565.65	12.91	90.00
B-7	21	75.6	4081.75	15.05	90.00	4171.00	15.88	60.00
B-8	24	58.4	8379.40	21.93	60.00	7045.80	19.96	60.00
B-9	23	61.3	6656.15	19.55	60.00	8081.45	18.67	90.00
Mean (S.D.)	23.56 (1.79)	67.35 (8.35)	5277.96 (1238.04)	17.12 (2.80)	85.00 (23.58)	5675.44 (1116.87)	17.08 (3.03)	81.67 (22.56)

Table II—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Ondansetron Tablets

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	7.53%	-0.23%	-3.92%
F value ^a	1.190	0.789	2.286
Noncentrality (λ) ^b	4.24	4.78	2.83
Detectable difference (Δ) ^c	12.25%	10.88%	18.37%
Confidence interval (δ , %) ^d	-0.70 \leq δ \leq 15.76	-7.53 \leq δ \leq 7.08	-16.27 \leq δ \leq 8.42

^a $\alpha=0.10$, $F(1,16)=3.048$, ^b $\alpha=0.10$, $v=16$, $\delta=\text{Mean} \times 0.2$, ^c $\alpha=0.10$, $1-\beta=0.8$, ^d $\alpha=0.05$.

생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

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

먼저 유의수준 α 가 0.10일 때 AUC_t, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F₀)가 F분포의 한계 값인 $F(1,16)=3.048$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 유의수준 $\alpha=0.10$, 자유도 (v)=16, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 4.24, 4.78 및 2.83이었으며 이를 가지고 유의수준 $\alpha=0.10$, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 검정에서의 검출력과 자유도 ($v=16$)와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과 각각 99.00%이상, 99.00%이상 및 84.99%이었고, 유의수준 =0.10, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 각각 12.25%, 10.88% 및 18.37%로 나타나, 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 $-0.70 \leq \delta \leq 15.76$, $-7.53 \leq \delta \leq 7.08$ 및 $-16.27 \leq \delta \leq 8.42$ 로 나타났다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “하나 온단세트론 정”은 대조약인 “조프란 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 T_{max}에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

주식회사 하나제약이 발매하고자 하는 온단세트론 제제인 “하나 온단세트론 정”이 기존의 온단세트론 제제인 “조프란 정”과 그 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동

등성 시험 기준⁴⁾에 따라 건강한 성인 남자(19~26세) 18명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 온단세트론의 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대하여 분산분석(ANOVA)을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 조프란 정 의 평균 AUC_t(ng·min/ml)는 5277.96±1238.04, 시험약인 하나 온단세트론 정은 5675.44±1116.87로 대조약에 대한 평균치 차가 7.53%이었고, C_{max}(ng/ml)는 17.12±2.80와 17.08±3.03으로 -0.23%의 차이를 보였으며 T_{max}(min)는 85.00±23.58과 81.67±22.56으로 -3.92%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 조프란 정에 대한 하나 온단세트론 정 의 분산분석 결과, 유의수준 $\alpha=0.10$ 에서 AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 검출력(1- β)은 99.00%이상, 99.00%이상 및 84.99%, 최소검출차(Δ)는 12.25%, 10.88% 및 18.37%로 나타나 각각 80% 이상과 20% 이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한, AUC_t, C_{max} 및 T_{max}에 대한 90% 신뢰한계(δ , %)는 $-0.70 \leq \delta \leq 15.76$, $-7.53 \leq \delta \leq 7.08$ 및 $-16.27 \leq \delta \leq 8.42$ 로 모두 ±20% 이내에 들었다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 “하나 온단세트론 정”은 대조약인 “조프란 정”에 대하여 생물학적 동등성 시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 T_{max}에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 주식회사 하나제약의 지원을 받아 전남대학교 약품개발연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) K.H. Simpson and F.M. Hicks, Clinical pharmacokinetics of ondansetron. A review, *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 774-781

- (1996).
- 2) P.V. Colthup, J.L. Palmer, The determination in plasma and pharmacokinetics of ondansetron, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **25**(Supp.1), S71-S74 (1989).
 - 3) P.V. Colthup, C.C. Felgate, J.L. Palmer and N.L. Scully, Determination of ondansetron in plasma and its pharmacokinetics in the young and elderly, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 868-871 (1991).
 - 4) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성시험 기준 (1998. 8. 26).
 - 5) M. Depot, S. Leroux and G. Caille, High-resolution liquid chromatographic method using ultraviolet detection for determination of ondansetron in human plasma, *J. Chromatogr. B.*, **693**, 399-406 (1997).
 - 6) 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나한광, 정석재, 이민화, 심창구, K-BEtest®, 새로운 생물학적 동등성 시험 통계처리 프로그램의 개발, *약제학회지*, **28**, 223-229 (1998).