

## 로그변환 모델에 따른 생물학적 동등성 판정 연구

이영주 · 김윤균 · 이명걸 · 정석재 · 이민화 · 심창구<sup>#</sup>

서울대학교 약학대학

(Received May 20, 2000)

### Analysis of Bioequivalence Study using a Log-transformed Model

Young-Joo Lee, Yoon Goon Kim, Myung Gull Lee, Suk-Jae Chung,  
Min-Hwa Lee and Chang-Koo Shim<sup>#</sup>

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

**Abstract** — Logarithmic transformation of pharmacokinetic parameters is routinely used in bioequivalence studies based on pharmacokinetic and statistical grounds by the United States Food and Drug Administration (FDA), European Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), and Japanese National Institute of Health and Science (NIHS). Although it has not yet been recommended by the Korea Food and Drug Administration (KFDA), its use is becoming increasingly necessary in order to harmonize with international standards. In the present study, statistical procedures for the analysis of a bioequivalence based on the log transformation and a related SAS procedure were demonstrated in order to aid the understanding and application. The AUC parameters used in this demonstration were taken from the previous bioequivalence study for two aceclofenac tablets, which were performed in a single-dose crossover design. Analysis of variance (ANOVA), statistical power to detect 20% difference between the tablets, minimum detectable difference and confidence intervals were all assessed following log-transformation of the data. Bioequivalence of two aceclofenac tablets was then estimated based on the guideline of FDA. Considering the international effort for harmonization of guidelines for bioequivalence tests, this approach may require a further evaluation for a future adaptation in the Korea Guidelines of Bioequivalence Tests (KGBT).

**Keywords** □ Bioequivalence, log transformed model, SAS, aceclofenac.

생물학적 동등성 시험이란, “제제학적으로 동등한 두 제제 또는 제형이 다른 동일 투여경로의 제제가 생체 이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 생체내 시험”<sup>1)</sup>이다. 식품의약품 안전청 고시 제 1998-86호(1998. 8. 26)에 따르면 생물학적 동등성 여부는 교차시험을 통해 대조약과 시험약의 생체이용률을 통계적으로 비교하여 판정하도록 규정되어 있다.<sup>1)</sup> 지금까지 국내에서는 테오필린<sup>2)</sup> 및 나부메톤<sup>3)</sup> 등 43종의 약물, 150여 제품에 대하여 생물학적 동등성 시험이 진행되었는데,<sup>4)</sup> 이들은 모두 대

조약과 시험약 각 1종을 2×2 라틴방격법 모델에 따라 건강한 피험자에게 투여한 후 AUC,  $C_{max}$  및  $t_{max}$  등의 생체이용률 파라미터를 구하고 이 파라미터들에 대해서 직접 분산분석과 two one-sided t-test<sup>5)</sup>같은 통계수법을 적용하여 두 제제간의 생물학적 동등성 여부를 통계학적으로 검토하는 것이었다.<sup>1)</sup>

그러나 생물학적 동등성에 관련된, 유럽연합의 CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products) 가이드라인<sup>6)</sup>과 미국 FDA의 지침에 따르면<sup>7,8)</sup> AUC나  $C_{max}$  같은 생체 이용률 파라미터에 대해서는 원칙적으로 로그 변환을 한 후 통계처리하도록 규정되어 있다. 또한 그 동안 우리와 비슷한 시험 규정을 유지해 온 일본도 최근,  $t_{max}$  이외의 생물학적 이용률 파

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-880-7873 (팩스) 02-885-8429

라미터는 원칙적으로 로그변환한 후의 파라미터를 대상으로 통계검정 하도록 규정을 개정하였다.<sup>9)</sup> 따라서 우리나라에서도 이러한 세계적인 추세를 반영하여 생물학적 동등성 시험 규정의 개정을 진지하게 고려하여야 할 시점이다. 그러나 우리나라에서는 로그변환 모델을 사용하여 생물학적 동등성을 판정한 연구사례가 본 연구실의 보고<sup>10,11)</sup> 외에는 전무한 실정이다. 따라서 이 연구에서는 로그변환 모델에 따른 생물학적 동등성 판정 과정을 단계별로 예시하고, 아울러 이 모델에 따른 생물학적 동등성 처리에 필요한 전산 프로그램을 범용 통계 처리 프로그램인 SAS를 이용하여 개발함으로써 로그변환 모델에 대한 우리나라 연구자들의 이해를 돕고자 하였다.

**실험방법**

**Aceclofenac 제제의 생물학적 동등성 시험**

이 연구에서 예제로 이용된 AUC 데이터는 Han<sup>12)</sup>이 수행한 aceclofenac제제의 생물학적 동등성 시험의 것을 사용하였다. 이 시험에서는 식품의약품안전청(KFDA)의 생물학적 동등성 시험규정(KGBT)<sup>11)</sup>에 따라, 9명씩 무작위로 할당된 2군의 피험자에 대해 대조약 에어탈® (대응제약, aceclofenac으로서 100 mg)과 시험약 아세클로페낙 정(명문제약, aceclofenac으로서 100 mg)을 2기에 걸쳐 교차 복용시킨 후, 각 피험자들로부터 정해진 시각에 채혈한 다음, 혈장 중 aceclofenac농도를 구하고, 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 사다리꼴 공식에 의거 AUC를 산출하였다.<sup>12)</sup>

**AUC에 대한 통계해석과 생물학적 동등성 검증**

2시기 2제제 교차 시험에 따른 일반선형모델에 따라 다음과 같은 과정을 거쳐 생물학적 동등성을 검증하였다.

**생체이용률 데이터의 로그 변환** - 생물학적 이용률 파라미터를 로그변환할 때에는 자연로그와 상용로그 중 어느 것을 사용하여도 무방하나<sup>8)</sup> 본 실험에서는 편의상 자연로그를 사용하여 변환하였다.<sup>13)</sup>

**대조약에 대한 시험약 평균의 점추정(point estimate)** - 로그변환한 AUC 값을 이용하여 대조약과 시험약의 AUC의 기하평균,  $\mu_R$  및  $\mu_T$ 를 구한 다음  $\mu_T/\mu_R$  비를 계산하여 대조약에 대한 시험약의 평균 AUC의 점추정을 구하였다. 그리고 점추정 결과가 기준,

$0.8 < \mu_T/\mu_R < 1.25$ 에 적합한지를 검토하였다.<sup>14,15)</sup>

**대조약과 시험약에 대한 분산분석(ANOVA)** - 로그변환된 AUC 데이터를 사용한다는 점 이외에는 기본적으로 KGBT에서 규정한 ANOVA 해석 방법과 동일한 방법<sup>16,17)</sup>을 사용하였다. 즉 로그변환된 AUC에 대하여 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effects)를 검토한 다음, 각군내에 있는 피험자간, 제제간, 개체간 등의 변동요인에 대하여 유의성 여부를 검토하였다.<sup>16)</sup>

**분산분석과 신뢰구간 검정에 대한 검출력 계산** - 로그변환한 AUC에 대한 검출력은 (1)식<sup>17)</sup>에 따라 계산하였다

$$\lambda_{(v1, \alpha)} = \frac{\delta^*}{\sigma/\sqrt{n}} \tag{1}$$

- $l_{(v1, \alpha)}$  : noncentrality
- $\alpha$  : level of significance, 0.05
- $\delta^*$  : detectable difference of AUC at power = 0.8(equal to  $\ln 1.2$  at this condition)
- $n$  : number of subjects in each group
- $\sigma^2$  : population variance of AUC, substituted by  $MS_R$  in ANOVA table at this condition

또한 최소검출차( $\Delta$ )는 다음 (2)~(3)의 식<sup>13)</sup>에 따라 구하였다.

$$\Delta = \delta^* - 1 \tag{2}$$

$$\delta^* = \frac{\sigma \times \lambda_{(v1, \alpha, 1-\beta=0.8)}}{\sqrt{n}} \tag{3}$$

- $\delta^*$  : detectable difference of AUC at power  $(1-\beta)=0.8$

대조약에 대한 시험약 평균의 90% 신뢰구간을 Schurmann's two one-sided t-test 기법<sup>5)</sup>을 원용<sup>13)</sup>하여 (4)식<sup>14)</sup>에 따라 계산하였다.

$$\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)_{\text{lower, upper}} = (\bar{X}_T - \bar{X}_R) \pm t_{(0.05, n1+n2-2)} \times \sqrt{MS_R} \times \sqrt{\frac{1}{n}} \tag{4}^{14)}$$

- $\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)_{\text{lower, upper}}$  : 90% confidence intervals for the ratio  $\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)$
- $\mu_T, \mu_R$  : Means for each formulation
- $\bar{X}_T, \bar{X}_R$  : Observed geometric means of log transformed AUCs for each for-

mulation  
 $MS_R$  : Mean square for residual from ANOVA  
 $n$  : Number of subjects in each group

quence which is administered at the  
 (j-1)th periods  
 $e_{ijk}$  = within subject random error in observing  $Y_{ijk}$

#### SAS 프로그램을 이용한 생물학적 동등성의 검증

SAS 프로그램은 2시기 2제제 교차 시험에 따른 일반선형모델에 따라 Liu등이 발표한 프로그램<sup>16)</sup>을 참고하여 로그변환 모델에 따라 생물학적 동등성을 판정할 수 있도록 제작하였으며 검출력 및 최소검출차를 계산하는 루틴을 추가하였다.

이때 사용한 통계 모형은 (5)식<sup>14)</sup>과 같았다.

$$\text{Log } [Y_{ijkl}] = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(l,k)} + C_{(i-1,k)} + e_{ijk} \quad (5)$$

$\mu$  = Overall mean

$S_{ik}$  = Random effect of the  $i$ th subject in the  $k$ th sequence

$P_j$  = Fixed effect of the  $j$ th period

$F_{(l,k)}$  = Fixed effect of the formulation in the  $k$ th sequence which is administered at the  $j$ th periods

$C_{(i-1,k)}$  = Fixed first order carry-over effect of the formulation in the  $k$ th se-

이 모형에 따라 AUC의 변동에 미치는 Sequence, Period, Formulation 등의 효과를 SAS의 general linear model(GLM)을 이용하여 분산분석을 통해 검증하였고, 이 때 얻은 잔차의 평균평방을 이용, 검출력과 대조약과 시험약의 비에 대한 점 추정 및 90% 신뢰구간을 구하여 생물학적 동등성을 검증하였다.

#### 실험결과 및 고찰

##### 생체 이용률

각 피험자들의 대조약과 시험약의 AUC 및 대조약과 시험약의 평균치의 비를 기하평균을 이용하여 나타내었다(Table I).<sup>15)</sup> 모든 피험자에서 평균치의 비는 모두 비슷한 수준이었고 극단적 편차를 보이는 피험자는 관찰되지 않았다. 아울러 시기별 제제별 기하평균(geometric mean)을 구하여 Table II에 정리하였다.

Table I - Estimations of individual aceclofenac AUC (mg/ml hr) values in normal and logarithmic scales

Subject	Sequence R=Ref, T=Test	AUC (normal scale)		Ratio (T/R)	Log AUC <sub>int</sub> (log scale)	
		1 <sup>st</sup> period	2 <sup>nd</sup> period		1 <sup>st</sup> period	2 <sup>nd</sup> period
A1	RT	26.3	27.0	1.027	3.270	3.296
A2	RT	21.6	22.0	1.019	3.073	3.091
A3	RT	20.7	19.9	0.961	3.030	2.991
A4	RT	25.0	28.8	1.152	3.219	3.360
A5	RT	18.9	18.0	0.952	2.939	2.890
A6	RT	17.4	18.6	1.069	2.856	2.923
A7	RT	19.8	19.8	1.000	2.986	2.986
A8	RT	17.0	20.0	1.176	2.833	2.996
A9	RT	25.4	24.9	0.980	3.235	3.215
B1	TR	21.4	21.6	0.991	3.063	3.073
B2	TR	26.1	32.6	0.801	3.262	3.484
B3	TR	35.3	21.9	1.612	3.564	3.086
B4	TR	17.2	22.1	0.778	2.845	3.096
B5	TR	19.6	25.5	0.769	2.976	3.239
B6	TR	13.4	11.9	1.126	2.595	2.477
B7	TR	24.2	24.4	0.992	3.186	3.195
B8	TR	14.3	17.6	0.813	2.660	2.868
B9	TR	28.7	25.6	1.121	3.357	3.243
Geometric mean				1.003		

**Table II** – Summary of geometric means for log transformed AUC with lower and upper limits of the mean

Formulation	1 <sup>st</sup> period	2 <sup>nd</sup> period	Both periods	
	Geom. Mean	Geom. Mean	Geom. Mean	e <sup>mean ± SD</sup> <sup>1)</sup>
Reference	21.09	21.85	21.47	(17.16, 26.87)
Test	21.25	21.83	21.54	(16.78, 27.64)

<sup>1)</sup>e<sup>mean ± SD</sup> : lower and upper limit of mean; mean and SD were obtained from log transformed data

**Table III** – Point estimate and 90% confidence intervals of AUC parameters. Log transformed AUC was used for statistical procedure

Test/Reference point estimate	90% confidence interval <sup>1)</sup>	
1.003	0.9315	1.080

<sup>1)</sup>Should be 0.8~1.25 to claim bioequivalence<sup>14,15)</sup>

**대조약에 대한 시험약 평균에 대한 점추정**

로그변환한 AUC 값을 이용하여 대조약과 시험약의 AUC의 기하평균,  $\mu_R$  및  $\mu_T$ 를 구한 결과를 Table III에 정리하였다. 대조약에 대한 시험약의 평균 AUC의 점추정은 1.003으로, 일반적 생물학적동등성의 기준인  $0.8 < \mu_T/\mu_R < 1.25$ <sup>14,15)</sup> 조건을 만족하였다.

**분산분석과 검출력**

파라미터에 대해 분산분석을<sup>17)</sup> 실시하여 순서효과(sequence effects)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였다(Table IV).<sup>16)</sup> 본 실험의 AUC에 대한 분산분석 결과 순서효과는 인정되지 않아, 교차실험이 잘 성립하였음을 입증할 수 있었으며 아울러 제제 및 시기효과도 유의적이지 않음을 알 수 있었다.

이후 통계치리에, 분산분석으로부터 구한 잔차의 평균평방을 피험자내 변동(intrasubject variation)으로 사

용하였다.<sup>13,16)</sup>

검출력의 경우, 각 나라마다 그 적용 방법에 약간의 차이를 보이고 있으나, 본 연구에서는 일본의 예를 기준으로 계산하였다.

검출력의 계산시, 우선 검출하고자 하는 차이는,  $\delta^* = \ln(\mu_T) - \ln(\mu_R) = \ln(1.2 \times \mu_R) - \ln(\mu_R)$ , 즉  $\ln 1.2$ 에 해당함으로 1)식으로부터 검출력을 계산해 보면

$$\lambda_{(v, \alpha)} = \frac{\ln 1.2}{\sqrt{0.01621/\sqrt{9}}} = 4.296$$

이라는 값이 계산된다. 이 값은  $\alpha=0.05$ , 자유도 16,  $1-\beta=0.8$ 일 때 비심 t 분포 값, 2.985보다 크므로 본 실험의 경우 검출력이 0.8 이상으로 기준에 적합함을 알 수 있었다.

아울러

$$\delta^* = \frac{\sqrt{0.01621} \times 2.985}{\sqrt{9}} = 0.1257, \Delta = e^{0.1267} - 1 = 0.1351$$

로 계산되어 최소검출차는 13.51%로서 일반적 생물학적 동등성 기준(20%)을 만족하였다.

**대조약에 대한 시험약 평균의 90% 신뢰구간**

90% 신뢰구간은<sup>12)</sup> 식에 의해 다음과 같이

$$\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)_{\text{lower, upper}} = (3.070 - 3.067) \pm 1.746 \times \sqrt{0.01621} \times \sqrt{\frac{1}{9}}$$

로 계산되며 따라서 유의수준  $\alpha=0.05$  수준에서  $\ln(\mu_T/\mu_R)$ 의 신뢰한계는  $-0.07110 \leq \ln(\mu_T/\mu_R) \leq 0.07710$  이다.

따라서 이를 다시 환원하면  $0.9314 \leq \mu_T/\mu_R \leq 1.080$  이므로, 대조약에 대한 시험약 평균 AUC의 신뢰구간은 93.14%-108.0%로 계산되었다. 시험약 평균의 90%

**Table IV** – ANOVA table for log transformed AUC parameter

Analysis of variance		Log transformed data, $\alpha=0.05$		
Source of variation	Degree of freedom	Sum of square	Mean square	F-test
Sequences	1	0.00017528	0.00017528	0.002 ( $p=0.9676$ )
Subject(SEQ)	16	1.64667075	0.10291692	6.350 ( $p=0.0003$ )
Periods	1	0.00865490	0.00865490	0.534 ( $p=0.4755$ )
Drugs	1	0.00008802	0.00008802	0.005 ( $p=0.9422$ )
Residual	16	0.25931026	0.01620689	
Total	35	1.91489921		

신뢰구간이 대조약의 80%~125%에 들어야 한다는 생물학적 동등성 기준을<sup>8)</sup> 만족하였다(Table III).

이상의 통계학적 검토를 종합하면 대조약과 시험약은 AUC 측면에서 생물학적으로 동등하다고 할 수 있다.

### SAS 프로그램을 이용한 생물학적 동등성의 검증

로그변환 모델에 따른 생물학적 동등성 여부를 판정하기 위한 SAS 프로그램은 다음 Box 1과 같다.

**Box 1** – A representative SAS procedure for the evaluation of bioequivalence using log transformed bioavailability parameters

데이터 입력	Data Ydata; Infile 'aceclofenac.dat'; Input group subject period tmt ny;
데이터의 로그변환	Data transY;set Ydata; y=log(ny); keep group subject period tmt ny y;
데이터 정렬	Proc sort Data=transY; by group period subject tmt; Proc means n noprint Data=transY; by group; var y; output out=no n=n; Data no; set no; n=n/2; Proc sort Data=no; by group;
분산분석	Title 'Anova test'; Proc glm Data=transY outstat=Ranova; class tmt period group subject; model y=group subject(group) period tmt/ss3; test h=group e=subject(group)/htype=3 etype=3; lsmeans tmt period/stderr pdiff out=lsmean1;
잔차의 평균평방	Data error; set Ranova; if _SOURCE_='ERROR'; mse=ss/df; sse=ss; id=1; keep id mse sse df; Proc sort Data=error; by id;
평균 계산	Data no1; set no; if group=1; n1=n; id=1; keep n1 id; Proc sort Data=no1; by id; Data no2; set no; if group=2; n2=n; id=1; keep n2 id; Proc sort Data=no2; by id; Data lsmean11; set lsmean1; if tmt=1; Ref=lsmean; id=1; keep id Ref; Proc sort Data=lsmean11; by id; Data lsmean12; set lsmean1; if tmt=2; Test=lsmean; id=1; keep id Test; Proc sort Data=lsmean 12; by id;
검출력 계산	Title 'Mean and Power'; Data power; merge lsmean11 lsmean12 no1 no2 error; by id; G_Ref=exp(Ref); G_Test=exp(Test); D=2*(log(1.2))**2/(mse*(1/N1+1/N2)); Power05=1-probF(Finv(0.95,1,df,0),1,df, D); Power10=1-probF(Finv(0.90,1,df,0),1,df,D);

Box 1 – Continued

<p>최소검출차 계산</p>	<pre>D_05=Sqrt((Fnonct(Finv(0.95,1,df,0),1,df,0.2))*MSE*(1/N1+1/N2)/2); Delta05=exp(D_05)-1; D_10=Sqrt((Fnonct(Finv(0.90,1,df,0),1,df,0.2))*MSE*(1/N1+1/N2)/2); Delta10=exp(D_10)-1; Proc print; var G_Ref G_Test Delta05 Delta10 Power05 Power10; Data twoside; merge lsmean11 lsmean12 no1 no2 error; by id;</pre>
<p>90% 신뢰구간 계산</p>	<pre>Title '90% confidence intervals'; spool=mse*(0.5)*((1/n1)+(1/n2)); se=sqrt(spool); diff=Test-Ref; ct=tinv(0.05,df,0); absct=abs(ct); Ratio=exp(diff); lower=(Test-Ref)-(absct *se); upper=(Test-Ref)+(absct *se); plower=exp(lower); pupper=exp(upper); Proc print Data=twoside; var Ratio plower pupper; Run;</pre>

결 론

본 연구에서는 로그변환 모델에 따른 생물학적 동등성 검정 방법을 실제 자료의 처리 순서를 자세히 보이며 고찰하였고 이 과정의 전산화에 필요한 SAS 프로그램을 개발하였다. 최근까지 국내잡지에서 로그변환된 파라미터에 의한 생물학적 동등성의 실험에 관한 연구사례가 발표된 바가 없었음을 고려해 보면, 본 연구는 로그변환 모델에 따른 생물학적 동등성에 대한 국내 연구자의 이해에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 아울러 본 연구에서 개발된 SAS 프로그램은 로그변환 모델에 따른 생물학적 동등성 판정을 손쉽게 수행할 수 있도록 함으로써, 앞으로 생물학적 동등성 규정의 개정에 적극적으로 대비할 수 있게 함은 물론, 국내에서 시행한 생물학적 동등성 실험 결과를 미국이나 유럽 또는 일본 등에서도 통용될 수 있도록 자료처리를 하는 데 큰 도움을 줄 수 있을 것이다.

현재까지 국내 생물학적 동등성 시험을 관장하는 **KFDA**에서는 의약품의 생물학적 동등성 검정시, 미변환 생체이용률 파라미터에 대한 통계분석만을 표준으로 인정하고 있다. 그러나 이미 미국의 경우 1992년부터 로그변환 모델에 따른 생물학적 동등성 판정을 권고하고 있으며<sup>8)</sup> 일본 또한 1997년부터  $t_{max}$ 를 제외한 생물학적 이용률 파라미터에 대해 모두 로그변환을 한 후 생물학적 동등성을 판정할 것을 강력하게 권고하고

있음을 고려해 볼 때 국내에서도 이에 관한 논의가 시급한 실정이라 생각한다. 이와 더불어  $t_{max}$  등의 파라미터에 대한 비모수적 통계처리<sup>15,18,19)</sup>에 대해서도 학계 및 규제당국의 검토가 시작되어야 할 것으로 생각한다. 특히 최근의 **ICH(International Conference on Harmonisation)**를 위시한 의약품의 허가에 대한 기준의 통일화 경향<sup>20)</sup> 및 이에 따른 통상마찰 등을 고려할 때, 로그변환 및 비모수적 방법에 따른 통계분석 및 세부 용출시험 기준, 반분투여시의 생물학적 동등성의 판정기준 등을 포함하는, 선진화된 새로운 생물학적 동등성 시험규정 마련에 대한 심도 있는 논의가 학계와 규제당국에 의해 하루빨리 시작되어야 할 것이다.

감사의 말씀

이 연구는 서울대학교 약학대학 부속 종합약학연구소의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 사의를 표하는 바이다. 아울러 연구에 기술적 도움을 주신 서울대학교 통계학과 강 수정 선생께도 감사드린다.

문 헌

- 1) 식품의약품 안전청 고시 제 1998-86호, 생물학적 동등성 시험기준. 식품의약품안전청 (1998. 8. 26).

- 2) Shim, C. K., Kwon, H. L., Lee, C. K., Han, I. S. and Choi, K. S. : Bioequivalence test of slow-release theophylline dosage forms using saliva samples. *J. Kor Pharm. Sci.* **19**, 191 (1989).
- 3) Lee, Y. J., Jang, E. J., Lee, J. U., Han, Y. H., Chung, S. J., Lee, M. H. and Shim, C. K. : Bioequivalence study of nabumetone tablets in man. *Arch. Pharm. Res.* **18**, 340 (1995).
- 4) 식약청, 개인적 조희(2000. 6 현재).
- 5) Schuirman, D. J. : A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **15**, 657 (1987).
- 6) Commission of the European Communities: CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) Working Party in the Efficacy of Medicinal Products Note for Guidance, Investigation of Bioavailability and Bioequivalence., Brussels, Belgium (1991).
- 7) APV guideline: Studies on Bioavailability and Bioequivalence, Drugs made in Germany. 30, p161 (1987).
- 8) Food and Drug Administration (FDA): Guidance on Statistical Procedures for Bioequivalence Studies using Standard Two-treatment Crossover Design. Division of Bioequivalence, Office of Generic Drugs, Rockville, MD (1992)
- 9) The National Institute of Health Sciences : Guideline for Bioequivalence Studies of Generic products, Tokyo, Japan (1997).
- 10) Lee, Y. J., Chung, S. J. and Shim, C. K. : Bioequivalence of Neoplanta capsule to Sandimmune Neoral, microemulsion formulations of cyclosporin A in human subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **36**, 210 (1998).
- 11) Kim Y. G., Lee Y. J., Lee E. D., Lee S. D., Kwon J. W., Kim W. B., Shim C. K. and Lee M. G. Bioequivalence Assessment of Closerin Capsule to Dura Seromycin Capsule of Cycloserine after a Single Oral Dose Administration to Healthy Male Volunteers *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, Accepted.
- 12) Han K. S. and Lee, M. G. : Bioequivalence test of aceclofenac tablets. Research Center for New Drug Development, College of Pharmacy, Seoul National University (1998).
- 13) Okada H. and Samezima M. : 醫藥品のバイオアベイラビリティと生物學的同等性試験, 藥業時報社 pp. 60 (1989).
- 14) Midha, K. K., Ormsby, E. D., Hubbard, J. W., McKay, G. Hawes, E. M., Galvalas, L. and McGilveray, I. J. : Logarithmic transformation in bioequivalence: application with two formulations of perphenazine. *J. Pharm. Sci.* **82**, 138 (1993).
- 15) Schulz, H. U. and Steinjans, V. W. : Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **29**, 293 (1991).
- 16) Liu, J. P. and Chow: S. C. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. Marcel Dekker, Inc., New York, p23 (1992).
- 17) Lee, Y. J., Lee, M. G., Chung, S. J., Lee, M. H. and Shim, C. K. : Statistical analysis of three sequence-three periods bioequivalence study: application to bioequivalence test of ondansetron formulations. *J. Kor. Pharm. Sci.* **28**, 35 (1998).
- 18) Hauschke, D., Steinjans, V. W. and Diletti, E. : A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **28**, 72 (1990).
- 19) 김병수, 서우중, 생물학적 동등성 기법에 활용되는 통계적 기법, *Pharmacol.*, **23**, 3 (1993).
- 20) Steinjans, V. W., Hauschke, D. and Jonkman, J. H. : Controversies in bioequivalence studies. *Clin. Pharmacokinet.* **22**, 247 (1992).