

## 타가메트정 400 mg에 대한 신일시메티딘정 400 mg의 생물학적동등성시험

윤미경 · 이병무 · 이성재 · 김선규 · 이재휘 · 최영욱†

중앙대학교 약학대학

(2004년 11월 2일 접수 · 2004년 12월 14일 승인)

### Bioequivalence of Tagamet Tablet to Sinil CIMETIDINE Tablet (cimetidine 400 mg)

Mi-Kyeong Yoon, Byoung-Moo Lee, Sung-Jae Lee, Sun-Kyu Kim, Jaehwi Lee and Young Wook Choi†

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received November 2, 2004 · Accepted December 14, 2004)

**ABSTRACT**—Cimetidine is a histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, used for the treatment of endoscopically or radiographically confirmed duodenal ulcer, pathologic GI hypersecretory conditions, and active, benign and gastric ulcer. Simple method for determining cimetidine in human plasma has been developed and validated. The analytical procedure for cimetidine showed a linear relationship in the concentration ranges from 0.05 to 5 µg/ml. Coefficient of variance (CV, %) for intraday and inter-day validation and relative error (RE, %) were less than ±15%. Based on this analytical method, the bioequivalence of two cimetidine 400 mg tablets, reference (Tagamet 400 mg) and test drug (Sinil CIMETIDINE 400 mg) was evaluated according to the guidelines set by the Korea Food and Drug Administration (KFDA). Release of cimetidine from the tablets *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water). Twenty-four healthy volunteers, 21.38±1.86 years in age and 68.71±8.68 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was performed. After oral administration of a tablet containing 400 mg of cimetidine, blood samples were taken at predetermined time intervals and concentrations of cimetidine in plasma were determined using HPLC equipped with UV detector. The dissolution profiles of the two tablet formulations were very similar at all dissolution media. In addition, pharmacokinetic parameters such as AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> were calculated and ANOVA was employed for the statistical analysis of parameters. The results were revealed that the differences in AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> between the two tablets were 4.17 % and 0.97% respectively. At 90% confidence intervals, the differences in these parameters were also within ± 20%. All of the above mentioned parameters have met the criteria of KFDA guidelines for bioequivalence, indicating that the test drug tablet (Sinil CIMETIDINE tablet) is bioequivalent to Tagamet 400 mg tablet.

**Key words**—Cimetidine, Tagamet, Sinil CIMETIDINE, Bioequivalence, HPLC

시메티딘은 N'-cyano-N-methyl-N-2-[[[5-methyl-1H-imidazole-4-yl) methyl] thio] ethyl guanidine으로 H<sub>1</sub> 수용체에는 작용하지 않고, 위벽의 벽세포에 있는 H<sub>2</sub> 수용체에서 히스타민을 가역적이고 경쟁적으로 억제하여 위산 분비를 억제시키고 위 부피와 수소이온 농도를 감소시킨다. 이런 이유로 활동성 십이지장궤양이나 양성 위궤양의 단기 치료에 쓰이고, 십이지장궤양, 위산 과다분비 상태, 위식도 역류질환의 장기 예방 요법으로도 사용되며, 상부 위장관 출혈의 예방에도 사용된다.<sup>1)</sup> 시메티딘 400 mg을 건강한 성인에 경구투여하였을 때 C<sub>max</sub>는 약 4.2 µg/ml, T<sub>max</sub>는 1-3 hr, 반감기는 약 2 hr임을 알 수 있으며,<sup>2)</sup> 시메티딘 300 mg 정제 투여시의 C<sub>max</sub> (1.44 µg/ml), T<sub>max</sub> (1.9 hr), 반감기 (1.9 hr)가 보고

되어 있다.<sup>1,3)</sup>

국내에서는 유한메디카(주)에서 '타가메트정 400 mg'이라는 상품명으로 시메티딘 정제를 제조하여 시판하고 있다. 한편, 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분(함량 및 제형)이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준<sup>4)</sup>에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

따라서 본 연구에서는 신일제약(주)이 발매하고자 하는 시메티딘 제제인 '신일 시메티딘정 400 mg'이 기존의 시메티딘 제제인 '타가메트정 400 mg'과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 생물학적동등성시험기준에 따라 건강한 성인 (만 19~28세) 24명을 대

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 시메티딘의 혈장 중 약물농도-시간곡선하 면적 (AUC), 최고혈장 중 농도 ( $C_{max}$ )와 최고 혈장 중 농도 도달시간 ( $T_{max}$ )에 대하여  $T_{max}$ 를 제외한 AUC와  $C_{max}$ 는 로그변환 후 통계검정과 분산분석 (ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, '신일시메티딘정 400 mg'과 '타가메트정 400 mg'에 대하여 대한약전 8개정 용출시험법 중 제2법 (패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준 제 36조 및 제37조 규정에 따라 제조한 신일제약(주)의 '신일시메티딘정 400 mg' (제조번호: 121064, 제조일자: 2001. 10. 11), 대조약은 유한메디카(주)에서 시판하고 있는 '타가메트정 400 mg' (제조번호: 9702, 사용기한: 2004. 9. 20)로 시메티딘을 400 mg 함유하는 정제이었다. 시메티딘 표준품은 화일약품(주) (Korea)로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 라니티딘 (Sigma Aldrich Co., USA), 아세트니트릴, 메탄올 (HPLC grade, Fisher Scientific, U.S.A.), trichloroacetic acid (Duksan Chemical, Korea)등을 사용하였고, 주사용 생리식염수 및 헤파린 (이상 중의제약, Korea)은 시판품을, 증류수는 PURE-UP (Chem-Science, USA)에서 18 M $\Omega$ -cm로 여과한 것을 사용하였다. 인산칼륨, 수산화나트륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

기기로는 TSP HPLC (pump : P-4000, UV-VIS detector : UV-1000, autosampler : AS-1000, software : PC 1000), 컬럼은 (Kromasil C18, 4.6 $\times$ 250 mm, 5  $\mu$ m), 원심분리기 (Union 55R, Hanil, Korea), vortex mixer (Vortex-2 genie, Scientific industries, U.S.A.), deep freezer (Model ULT 2586-5-D14, REVCO, U.S.A.) 등을 사용하였다.

용출시험용기기로는 용출기 (DST-600A, 화인기계, Korea), 자외부 흡광광도계 (Varian, USA)를 사용하였으며, 혈장 시료 분석에 있어서는 HPLC용 펌프 (TSP HPLC (P-4000)), 검출기로는 UV-1000 [228 nm], HPLC용 컬럼 (Kromasil C18)을 사용하였다.

### 비교용출시험

대조약 '타가메트정 400 mg'과 시험약 '신일시메티딘정

400 mg' 각각 12정씩을 취하여 의약품동등성시험관리규정 (식품의약품안전청고시 제2002-61호)에 따라 4가지 시험액 (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 완충액 및 물)에서 시험하였다. 시험조건은 대한약전 용출시험법 중 제2법 (패들법)에 따라 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C에서 50 rpm으로 시험하였다. 5, 10 및 15분에 용출액을 채취하여 218 nm에서 자외부 흡광광도계를 사용하여 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다.

### 피험자선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 32명의 지원자를 대상으로 시험 설명회를 통하여 시험의 필요성, 시험대상 성분에 대한 약리작용 및 이상약물반응 가능성 등을 설명하였고, 이들을 대상으로 삼성서울병원 임상의학연구소 임상시험센터에서 전문의의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 24인을 선정하여 시험참가동의서를 받은 후 생물학적동등성 시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 시험기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

### 중도 탈락자 및 그 사유

본 시험에 지원한 지원자 32명 중 피험자로서 선정되지 않은 사람은 8명이었으며 총 24명의 피험자 중 피험자번호 Q는 1시기 시험에는 참여하였으나, 2시기 시험날 한쪽 눈에 가려움, 동통 등의 증세가 있어 의사의 진료에 따라 약물 복용 및 안약 투약이 이루어져 제 II기 시험에서는 제외하였다.

### 약물투약 및 혈액채취

약물투약, 채혈 및 피험자 관리는 삼성서울병원 임상시험센터에서 일반인과 격리된 공간에서 실시하였다. 2 $\times$ 2 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 약물을 투약하고 24명의 피험자를 군당 12명씩 난수표를 이용하여 무작위로 2군으로 나누고 제I기 때 1군에는 대조약인 '타가메트정 400 mg'을, 2군에는 시험약인 '신일시메티딘정 400 mg'을 투여하였고, 제 II기 때는 그 반대로 투약하였으며, 투여량은 1정 (시메티딘으로서 400 mg)으로 하였다. 한편, 시메티딘의 소실상

반감기가 약 2시간으로 보고되어 있어<sup>1,3)</sup> 생물학적동등성시험 기준의 휴약기간 산정기준 (반감기의 5배이상)에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 1주일을 휴약기간으로 하였다.

모든 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 대조약 또는 시험약 1정을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 채혈은 투약직전, 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8시간 및 12시간의 총 14 시점에서 실시하였다.<sup>2,5)</sup> 약 10 ml의 혈액을 취하여 vacutainer에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 분석시까지 영하 70°C에서 보관하였다.

**혈장 중 시메티딘의 정량**

**HPLC 조건**- 혈장 중 시메티딘을 정량하기 위해 이미 보고된 분석법을<sup>1,6)</sup> 참고로 하여 HPLC를 이용 분석하였다. 장치로는 TSP HPLC (P-4000)을, 검출기로는 UV-1000 [228 nm]를, 컬럼은 Kromasil C18 (4.6×250 mm, 5 μm)를 사용하였다. 이동상으로는 인산완충액 (pH 6.2, 2.5 g/L의 sodium heptanesulfonate 함유):아세트니트릴 (77:23, v/v) 혼합용액을 사용하고 유속 1.0 ml/min에서 정량하였다.

**검량선 작성**- 시메티딘 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1000 μg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 시메티딘의 혈장 중 농도가 각각 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 μg/ml의 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 100 μl에 내부표준물질로 라니티딘 (100 μg/ml 메탄올 용액) 10 μl를 가한 후 흔들여 섞었다. 여기에 50 μl의 trichloroacetic acid를 가하고 1분 동안 진탕하여 제단백한 다음 12,000 rpm에서 10분간 원심분리 시켰다. 이 시료용액 중 상정액 80 μl를 취하고 여기에 sodium phosphate dibasic 0.1 M 용액을 60 μl 가하여 섞은 후, 이 용액 20 μl를 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 높이에 대한 시메티딘의 피크 높이비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다 (Table I).

**Table I-Precision and Accuracy of HPLC Analysis for Cimetidine in Human Plasma**

Concentration (μg/ml)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%; n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (5 days)	
0.05	9.25	11.39	91.02
0.5	2.21	7.77	100.29
2	2.31	6.92	100.72
5	2.37	6.01	102.96

C.V. (Coefficient of Variation) = (S.D./mean) × 100

**혈장시료의 처리**- 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -70°C에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 1분간 진탕한 다음 이 혈장 100 μl를 취하여 내부표준물질로 라니티딘 (100 μg/ml) 10 μl를 가한 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 처리하였다.

**혈장 중 농도 계산**- 내부표준물질의 피크 높이에 대한 시메티딘의 피크 높이비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈장시료 중 시메티딘 농도를 산출하였다.

**약물속도론적 파라미터의 분석**

‘타가메트정 400 mg’ 및 ‘신일시메티정 400 mg’을 각각 1정씩 24명의 지원자에게 라틴 반격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test<sup>7)</sup>를 이용하여 유의수준 α = 0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과 (sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때 AUC<sub>t</sub>는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구하였으며, C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 실측치를 사용하였다.

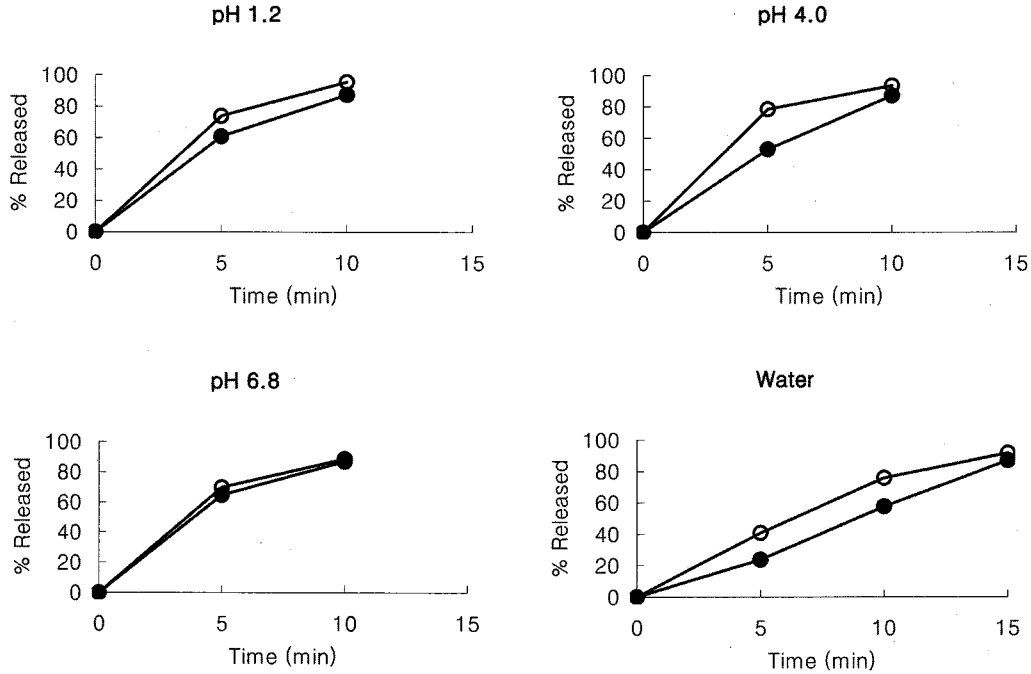
**생물학적동등성 평가**

‘타가메트정 400 mg’에 대한 ‘신일시메티딘정 400 mg’의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등을 평가하였으며, 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

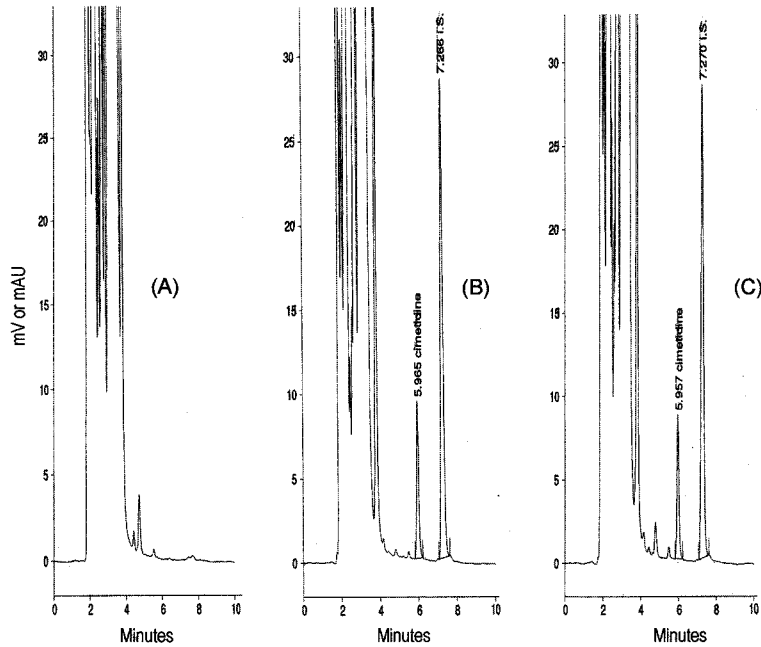
**결과 및 고찰**

**비교용출시험**

제제로부터 약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조 공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다. 대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 4가지 시험액에서 15분 이내에 85% 이상의 용출률을 나타내었고 두 제제의 용출양상은 거의 차이가 없었다 (Figure 1).



**Figure 1**—Dissolution profiles of cimetidine from Tagamet tablet (●) and Sinil CIMETIDINE tablet (○) in various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solutions and water, n=12, mean±S.D.).



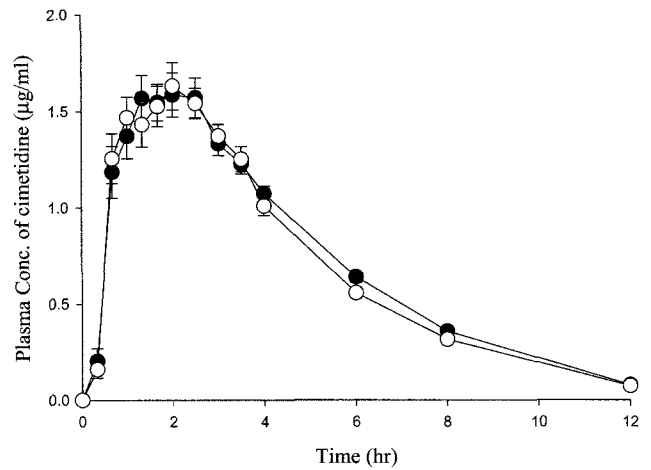
**Figure 2**—Chromatogram of (A) blank human plasma, (B) plasma spiked with cimetidine (2 µg/ml) and internal standard (10 µg/ml) and (C) plasma from a volunteer 1.33 hr after an oral administration of 400 mg cimetidine (The plasma concentration of cimetidine correspond to 1.87 (µg/ml)).

**혈장 중 시메티딘의 정량**

건강한 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질과 시메티딘을 함께 가한 것 및 시메티딘 제제 투여 후 1.33시간

후의 혈장시료를 본 시험 방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 2에 나타내었다. 시메티딘 피크의 유지시간은 약 5.9분, 내부표준 물질 피크의 유지시간은

약 7.2분이었고 각 물질의 분리상태는 양호하였다. 혈장시료로부터 구한 시메티딘의 검량선의 계산식은  $Y$  (시메티딘/내부표준물질 피이크 높이비율) =  $0.1573 \times$  시메티딘 농도 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) +  $0.0027$  ( $R^2=0.9999$ )으로  $0.05 \sim 5 \mu\text{g}/\text{m}$ 에서 양호한 직선성을 나타내었으며, 이로써 이 시험에 사용된 시메티딘의 단백질제거 분석법은 충분한 감도와 정확성 및 정밀성이 있음을 알 수 있었다. 혈장시료 최저정량한계 (LOQ, lower limit of quantitation)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비 (S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20%이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도 ( $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ )로 구하였다. 검량선 농도 범위에서 시메티딘의 일내 및 일간 변동계수 (C.V.)는 모두 10% 이하로 나타났고, 정확성은 90~110% 이었다 (Table I). 이로부터 혈장 중 시메티딘에 대한 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.



**Figure 3**—Mean plasma concentration-time curves of cimetidine following oral administration of Sinil Cimetidine tablet (○) and Tagamet tablet (●) at the dose of 400 mg of cimetidine (mean±S.E., n=24).

**Table II**—Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of Tablets at the Dose of Cimetidine 400 mg

Volunteer	Tagamet Tablet					Sinil Cimetidine Tablet				
	AUC <sub>t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ )	Log AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Log C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ )	Log AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Log C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A	9.46	0.976	2.538	0.404	1.33	7.489	0.874	1.988	0.298	2.5
B	8.245	0.916	1.759	0.245	1.67	7.286	0.862	1.931	0.286	1
C	8.373	0.923	2.359	0.373	1	6.056	0.782	1.843	0.266	0.67
D	6.906	0.839	1.457	0.163	1.33	6.37	0.804	1.274	0.105	1.67
E	10.161	1.007	2.399	0.38	2.5	9.832	0.993	3.081	0.489	2
F	7.416	0.87	1.299	0.114	3.5	8.052	0.906	1.967	0.294	3.5
G	8.529	0.931	1.833	0.263	1.67	8.1	0.908	2.349	0.371	2
H	8.75	0.942	2.38	0.377	1.67	9.366	0.972	2.003	0.302	2.5
I	6.643	0.822	1.946	0.289	1.33	8.471	0.928	3.014	0.479	1.33
J	6.92	0.84	1.201	0.08	1.33	6.829	0.834	1.343	0.128	2
K	5.61	0.749	1.557	0.192	1	6.821	0.834	2.211	0.345	2
L	8.338	0.921	1.659	0.22	3.5	7.125	0.853	1.822	0.261	2.5
M	7.689	0.886	1.879	0.274	1.33	7.23	0.859	1.793	0.254	0.67
N	8.784	0.944	1.866	0.271	1.67	7.575	0.879	2.093	0.321	1.67
O	9.114	0.96	1.939	0.288	1	8.921	0.95	2.14	0.33	0.67
P	8.169	0.912	1.877	0.273	0.67	9.033	0.956	1.918	0.283	1.67
Q	-	-	-	-	-	8.088	0.908	1.998	0.301	0.67
R	8.812	0.945	1.893	0.277	2.5	8.395	0.924	1.918	0.283	3.5
S	11.049	1.043	2.735	0.437	2	10.422	1.018	2.801	0.447	1.67
T	8.774	0.943	2.628	0.42	2	8.132	0.91	1.581	0.199	2.5
U	7.58	0.88	3.204	0.506	1.33	8.008	0.904	2.144	0.331	0.67
V	9.113	0.96	2.603	0.415	2.5	8.151	0.911	2.6	0.415	2
W	6.388	0.805	2.378	0.376	2	6.193	0.792	1.943	0.288	0.67
X	8.962	0.952	1.793	0.254	3.5	8.212	0.914	1.92	0.283	1
Mean	8.25	0.91	2.05	0.3	1.84	7.92	0.89	2.07	0.31	1.71
S.D.	1.25	0.07	0.5	0.11	0.82	1.11	0.06	0.45	0.09	0.86

### 혈장 중 시메티딘의 농도 추이

시험약과 대조약으로 '신일시메티딘정 400 mg'과 '타가메트정 400 mg'을 각각 1정씩 지원자 24명에게 경구투여한 후 일정 시간 마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 시메티딘 평균농도를 Figure 3에 나타내었다. 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터 ( $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 Table II에 나타내었다. 대조약인 '타가메트정 400 mg'의 평균  $AUC_t$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ )는  $8.25 \pm 1.25$ , 시험약인 '신일시메티딘정 400 mg'은  $7.92 \pm 1.11$ 로 대조약에 대한 평균치 차가 4.17%이었고,  $C_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )는  $2.05 \pm 0.50$ 과  $2.07 \pm 0.45$ 로 0.97%의 차이를 보였으며,  $T_{max}$  (hr)는  $1.84 \pm 0.82$ 과  $1.71 \pm 0.86$ 로 7.6%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 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 III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준 (식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22)에 따라 유의수준  $\alpha = 0.05$ 에서 분산분석결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰한계는  $\log 0.9170 \sim \log 1.0066$  및  $\log 0.9324 \sim \log 1.1005$ 로 나타나  $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 이내 이어야 한다는 생물학적동등성기준을 만족하였다.

한편,  $2 \times 2$  교차실험에서 두 번째 기간에 일부 피험자에서 결측치가 발생할 경우 생물학적 동등성을 입증하는 문제는 Patel<sup>7)</sup>과 Park<sup>8)</sup>에 의하여 논의되었다. 이에 의해서 제안된 방법을 이용해서  $AUC$  및  $C_{max}$ 에 대한 동등성 검정을 수행한 결과 잔류효과 (carryover effect)에 대한 t-검정은 유의수준 5%에서 두 경우 모두 잔류효과가 존재하지 않음을 알 수 있었고 또한 두 제제간의 동등성을 검토하기 위하여 로그변환한  $AUC$  및  $C_{max}$  평균치의 차이의 90% 신뢰구간

이  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  이내에 들어야 한다는 판정기준을 만족시켰다. 따라서 두 제제는 평가항목  $AUC$  및  $C_{max}$ 에 있어서 생물학적으로 동등성을 통계적으로 확인할 수 있었다.

이상의 시험결과를 종합해 보면, 시험약인 '신일시메티딘정 400 mg'은 대조약인 '타가메트정 400 mg'에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목 ( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 결 론

신일제약(주)에서 발매하고자 하는 시메티딘 제제인 '신일시메티딘정 400 mg'이 기존의 시판제제인 유한메디카(주)의 '타가메트정 400 mg'과 그 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라 건강한 성인 (만 19~28세) 24명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 시메티딘의  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 에 대하여 통계검정과 분산분석을 시행하였다. 또한, 대한약전 제8개정 용출시험법 중 제2법 (패들법)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음의 결론을 얻었다.

1. 대조약인 '타가메트정 400 mg'과 시험약인 '신일시메티딘정 400 mg'에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제2법 (패들법)에 따라 용출시험한 결과 4가지 시험액 (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 완충액 및 물)에서 15분 이내에 대조약과 시험약 모두 85% 이상의 용출률을 나타내었고 그 용출 양상도 유사하였다.

2. 대조약인 '타가메트정 400 mg'의 평균  $AUC_t$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ )는  $8.25 \pm 1.25$ , 시험약인 '신일시메티딘정 400 mg'은  $7.92 \pm 1.11$ 로 대조약에 대한 평균치 차가 4.17%이었고,  $C_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )는  $2.05 \pm 0.50$ 과  $2.07 \pm 0.45$ 로 0.97%의 차이를 보였으며,  $T_{max}$  (hr)는  $1.84 \pm 0.82$ 과  $1.71 \pm 0.86$ 로 7.6%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제조

Table III—Statistical Results of Bioequivalence Sinil CIMETIDINE Between Two Cimetidine Tablets\*

	Parameters	
	$AUC_t$	$C_{max}$
Difference	-4.17%	0.97%
F (1,22)	1.933	1.886
Test/Reference point estimate	0.960	1.012
Detectable difference ( $\Delta$ )	8.282	15.205
Confidence interval ( $\delta$ )	$\log 0.92 \leq \delta \leq \log 1.01$	$\log 0.93 \leq \delta \leq \log 1.10$

\*The values were calculated on the basis of ln-transformed data.  $\alpha = 0.05$ .

건을 만족하였다.

3. '타가메트정 400 mg'에 대한 '신일시메티딘정 400 mg'의 분산분석 결과, 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대해 유의수준  $\alpha = 0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각  $\log 0.9170 \sim \log 1.0066$  및  $\log 0.9324 \sim \log 1.1005$ 로 나타나  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  이내이어야 한다는 기준을 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 이상의 시험결과를 종합해 보면, 시험약인 '신일시메티딘정 400 mg'은 대조약인 '타가메트정 400 mg'에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목 ( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 신일제약(주)의 지원을 받아 중앙대학교 생명의약연구원 생동성시험센터에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) J. Hempenius *et al.*, High-throughput solid-phase extraction for the determination of cimetidine in human plasma, *Journal of Chromatography. B*, **714**, 361-368 (1998).
- 2) USP 24, General Information <1090> *In Vivo* Bioequivalence Guidances; Cimetidine Tablets - *In Vivo* Bioequivalence and *In Vitro* Dissolution Testing, 2069-2070 (1999).
- 3) Jiunn H. Lin, Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of histamine  $H_2$ -receptor antagonists, *Clinical Pharmacokinetics*, **20**, 218-239 (1991).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제2002-60호 (2002. 11. 22). 생물학적동등성시험기준.
- 5) Review of *in vivo* bioequivalence studies, dissolution data and waiver request, FDA website, CDER application Number 074568 (1995).
- 6) A.M. Rustum and N.E. Hoffman, Liquid chromatographic determination of cimetidine in whole blood and plasma by using short polymeric phase column, *Journal of the Association of Official Agricultural Chemists*, **71**, 519-522 (1988).
- 7) Y.J. Lee, Y.G. Kim, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Analysis of bioequivalence study using log-transformed model, *Yakhakhoeji*, **44**, 308-314 (2000).
- 8) H.I. Patel, Analysis of incomplete data in a two-period crossover design with reference to clinical trials, *Biometrika*, **72**, 411-418 (1985).
- 9) S.G. Park, J.Y. Lee, S.U. Choi, M.K. Yoon, J. Lee and Y.W. Choi, Statistical Interpretation of Bioequivalence in  $2 \times 2$  Crossover Design with Missing Observations, *The Journal of Korean Pharmaceutical Sciences*, **34**, 215-222 (2004).