

생물학적동등성시험을 위한 통계처리 프로그램(BioEquiv)의 개발

윤상후¹ · 황난아² · 임영채³ · 이용복⁴ · 박정수^{1†}

¹전남대학교 통계학과, ²한국연구재단 산학협력지원단, ³전남대학교 의과대학 약리학교실, ⁴전남대학교 약학대학
(2009년 11월 20일 접수 · 2009년 12월 11일 수정 · 2010년 1월 26일 승인)

Development of BioEquiv, a Computer Program for the Analysis of Bioequivalence

Sanghoo Yoon¹, Nan a Hwang², Youngchai Lim³, YongBok Lee⁴ and Jeongsoo Park^{1†}

¹Department of Statistics, Chonnam National University

²Team of University-Industry Cooperation Program, National Research Foundation of Korea

³Department of Pharmacology, Chonnam National University Medical School

⁴College of Pharmacy, Chonnam National University

(Received November 20, 2009 · Revised December 11, 2009 · Accepted January 26, 2010)

ABSTRACT – K-BEtest[®] is a well known program for bioequivalence test using a 2×2 design. Lee et al.(1998) and Park et al.(1999) suggested a 3×3 and 3×2 design, and also discussed their benefits. We developed a computer program, called BioEquiv, which can analyze some complex experimental designs such as, 3×3 design and 3×2 design including a standard 2×2 design. This program is a user-friendly one and overcomes the disadvantages of K-BEtest[®]. The detailed statistical formula and structure of BioEquiv are presented with some examples. The comparison between K-BEtest[®] and BioEquiv are given with actual data analysis. BioEquiv is able to present a table of ANOVA test over some complex experimental designs. Moreover K-BEtest[®] and BioEquiv draw the same result when data consists of 2×2 design.

Key words – Bioequivalence, Computer program, Design of experiments, Statistical test

의약품은 신약(innovator drug)과 제네릭 의약품(generic drug)으로 구분된다. 신약은 기존의 약물과 다른 의약품으로 효과 및 안전성을 허가 받고 제조한 것을 말하지만, 제네릭 의약품은 신약과 같은 유효성분을 포함하고 있는 것으로 신약의 특허보호가 만료된 이후 판매되는 의약품이다.¹⁾ 식약청에서는 선진국과 마찬가지로 제네릭 의약품의 허가조건으로 신약과 제네릭 의약품 사이의 효능과 안전성이 같음을 증명하기 위해 생물학적동등성시험(bioequivalence test)을 실시하도록 하고 있다.

식약청의 생물학적동등성 시험기준 제2조에 따르면 생물학적동등성시험이란 생물학적동등성 입증을 위한 생체 내 시험으로서 약효를 나타내는 주성분이 전신순환혈에 흡수되는 속도와 양이 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위한 시험이다. 즉, 생물학적동등성의 입증은 치료 효과 면에서 반드시 동등하다는 것을 의미하지는 않지만 경제학적 현실을 고려할 때 신규 제제의 안전성과 유효성의 평가를 대체 검증할 수 있다는 점에서 그 의미가 있다.¹⁻³⁾

이러한 비교, 판정을 위해서는 복잡한 통계적 계산을 거

쳐야 하므로 컴퓨터 프로그램이 필요하다. SAS, SPSS, R 등과 같은 통계처리 프로그램을 이용하여 통계적 검정을 실시할 수 있으나 생물학적동등성 시험의 일반 사용자는 통계학 비전문가이므로 통계처리 프로그램 사용에 어려움이 있다. 이에 이영주 등은 생물학적동등성 결과의 원활한 처리를 위해 프로그램 ‘K-BEtest[®]’을 개발하였다.⁴⁾ 이 프로그램은 ‘K-BEtest[®] 2002’, ‘K-BEtest[®] 2007’으로 보완, 발전되어, 현재 식약청에서는 연구자들에게 무료로 보급하고 있으며, 국내에서 널리 사용되고 있다.

그러나 ‘K-BEtest[®] 2007’는 다음과 같은 단점들을 지니고 있다. 첫째, 분산분석 결과에서 F통계량의 유의확률(p-value)을 제시하지 않아 가설검정에 어려움이 있고 둘째, 2×2 교차설계의 생물학적동등성 분석만 가능하고 셋째, 도움말이 없어서 처음 사용자들이 통계학적 내용을 이해하고 해석하는데 어려움이 있다. 따라서 기존 프로그램의 단점을 보완한 교차설계뿐 아니라 3×2 교차설계와 3×3 교차설계에서도 생물학적동등성 분석이 가능한 사용자 친화적인 생물학적동등성 처리프로그램인 ‘BioEquiv’를 개발하였다(프로그램은 소프트웨어 등록이 되어 있음). ‘K-BEtest[®] 2007’에서 사용자가 능한 2×2 교차설계의 경우 두 프로그램이 같은 결과를 제시하는 것을 확인하였다. 본 논문에서는 ‘BioEquiv’의 통계적

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-3445, E-mail : jspark@jnu.ac.kr
DOI : 10.4333/KPS.2010.40.1.001

수식과 사용방법을 소개하고 실제 자료를 처리한 예를 제시하고자 하였다. 참고로, 본 논문에서 등장하는 통계적 수식 표기는 배균섭을 따랐다.⁵⁾ 본 논문에서 고려한 모형은 잔류효과(carryover effect)가 없는 모형을 바탕으로 하였다.

생물학적동등성시험 설계와 분산분석

2×2 교차설계에 의한 생물학적동등성시험

일반적인 생물학적동등성시험은 2×2 교차설계법(crossover design)에 의해 이루어진다. 실험 참여자 n 명의 피험자를 무작위로 두 군으로 나누어 대조약 R을 먼저 투여하고 시험약 T를 나중에 투여하는 1군(n_1 명)에, 시험약 T를 먼저 투여하고 대조약 R을 나중에 투여하는 2군(n_2 명)에 할당한다(Table I).

이 경우의 분산분석표를 정리하면 Table II와 같다. 이영주 등의 논문에서 제시된 분산분석표의 일부 수식에 애매한 부분이 있어 본 논문을 통해 구체적 수식을 제시한다.⁴⁾ x_{ijk} 는 관측값으로써, k 번째 시기에 i 번째 순서군의 j 번째 피험자($j=1, \dots, n$)에 대한 관측값이다. Table II에 사용된 제곱합들(sum of squares)의 공식은 다음과 같다.

$$SS_T = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^2 x_{ijk}^2 - CF, \quad CF = \left(\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^2 x_{ijk} \right)^2 / 4n$$

$$SS_S = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n \left(\sum_{k=1}^2 x_{ijk} \right)^2 - CF$$

$$SS_G = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^2 G_i^2 - CF, \quad G_i = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^2 x_{ijk}$$

$$SS_P = \frac{1}{2n} \sum_{k=1}^2 W_k^2 - CF, \quad W_k = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^n x_{ijk}$$

$$SS_D = \frac{1}{2n} (T_r^2 + T_l^2) - CF, \quad T_r = \sum_{j=1}^n (x_{1j1} + x_{2j2}),$$

$$T_l = \sum_{j=1}^n (x_{1j2} + x_{2j1})$$

Table I- 2×2 Crossover Design

		Group	Phase 1	Washout period	Phase
Collecting subjects(n) →	Random allocation ↗	RT (n_1)	Ref. (μ_{R1})		Test (μ_{T2})
	↘	TR (n_2)	Test (μ_{T1})		Ref. (μ_{R2})

생물학적동등성시험의 가설검정은 일반적인 가설검정과는 다르다. 생물학적동등성 판정의 기준을 살펴보면 두 제제 간 비교평가 항목치들을 로그변환한 평균치의 차이가 객관적인 한계 안에 있으면 두 제제의 생물학적동등성을 인정한다. 구간가설로 로그변환한 평균치의 차이($\log \mu_T - \log \mu_R$)에 대한 가설검정은 다음과 같다.¹⁾

$$H_0: (\log \mu_T - \log \mu_R) \leq \delta_L \text{ or } (\log \mu_T - \log \mu_R) \geq \delta_U$$

$$H_0: \delta_L < (\log \mu_T - \log \mu_R) < \delta_U$$

여기서 μ_T 는 시험제제의 평균생체이용률, μ_R 은 대조제제의 평균생체이용률을 나타낸다. δ_L 과 δ_U 는 동등성의 상한과 하한을 나타내며 식약청의 규정에 따라 생체이용률 파라미터인 AUC와 Cmax의 하한은 $\log 0.8$, 상한은 1.25를 사용한다. $(\log \mu_T - \log \mu_R)$ 의 90% 신뢰구간을 계산하여 그 값이 신뢰 상한과 하한 사이에 존재하면 대립가설을 채택하고 “생물학적동등성이 유효하다”라고 말한다.

3×3 교차설계에 의한 생물학적동등성시험

최근 들어 동일한 유효성분을 가지면서 용량만이 다른 제제의 개발이 증가함으로써 3가지 이상 제제의 생물학적동등성시험 필요성이 대두되고 있다. 그 중 하나는 3×3 교차설계로 이를 통해 서로 용량이 다른 제제를 개발하는 비용을 획기적으로 줄일 수 있다. 3×3 교차설계를 이해하기 쉽게

Table II- ANOVA Table for 2×2 Crossover Design

Source of variation	Degree of freedom		Sum of squares	Mean squares	F
Inter subjects					
Sequence	df_G	1	SS_G	$MS_G = SS_G/df_G$	$F_G = MS_G/MS_{SG}$
Subject/group	df_{SG}	$2(n-1)$	$SS_{SG} = SS_S - SS_G$	$MS_{SG} = SS_{SG}/df_{SG}$	$F_{SG} = MS_{SG}/MS_R$
Intra subjects					
Period	df_P	1	SS_P	$MS_P = SS_P/df_P$	$F_P = MS_P/MS_R$
Drugs	df_D	1	SS_D	$MS_D = SS_D/df_D$	$F_D = MS_D/MS_R$
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		

Table III- 3×3 Crossover Design

Group	Subjects	Period		
		Phase 1	Phase 2	Phase 3
1	1...n	Reference	Test1	Test2
2	n+1...2n	Test 2	Reference	Test1
3	2n+1...3n	Test 1	Test2	Reference

Table IV-3×2 Crossover Design

Group	Subjects	Period	
		Phase 1	Phase 2
1	1...n	Reference	Test1
2	n+1...2n	Test 2	Reference
3	2n+1...3n	Test 1	Test2

표로 나타내면 Table III과 같다. 생물학적동등성 판정의 기준은 2×2 교차설계와 마찬가지로 대조군과 각각의 실험군 사이의 두 제제 간 평균생체이용률의 비나 차이가 객관적인 한계 안에 있으면 생물학적동등성을 인정한다. 앞에서 언급한 2×2 교차설계와 마찬가지로 분산분석표를 만들 수 있으나 이영주 등, 박상규 등과 오현숙 등에서 자세히 다루고 있어 본 논문에서는 생략하였다.^{6,9,10)}

3×2 교차설계법에 의한 생물학적동등성시험

3×3 교차설계법과 같은 균형완전교차설계(balanced complete crossover design)는 시간이 오래 걸리고 결측치가 많이 생길 수 있다는 문제를 있어 균형비완교차설계(balanced incomplete block design)인 3×2 교차설계법이 요구되고 있다.^{7,8)} 그러나 3×2 교차설계법의 경우 잔류효과가 고려된 모형에서는 제제효과에 대한 추론이 어렵다는 문제점을 지니고 있다. 잔류효과의 검정은 현실적으로 확인하기 어려우므로 실험 설계 시 충분한 휴약시간을 두어 잔류효과가 나타나지 않도록 실험한다면 이 전제조건을 만족시킬 수 있어 개발하는 비용을 줄일 수 있다. 3×2 교차설계법을 이해하기 쉽게 표로 나타내면 Table IV이다.

3×2 교차설계의 분산분석표는 박상규 등과 오현숙 등에서 자세히 다루고 있어 본 논문에서 생략하였다.^{9,10)} 3×3 교차설계와 3×2 교차설계에서 제제효과의 통계적 판정을 위해선 약제 간 효과에 관한 F 검정통계량(F_D)과 유의확률을 분산분석표에서 살펴보면 된다.

프로그램의 개발 및 수행양식

연구자들이 편리하게 생물학적동등성시험을 할 수 있도록

새로 개발한 프로그램인 BioEquiv는 Visual Basic 6.0을 이용해 개발되었다. 메뉴의 도움말을 클릭하면 구체적인 메뉴얼을 볼 수 있고 프로그램 구성은 다음과 같다.

단계1 : 프로그램 실행 시 Figure 1과 같은 모형의 구조를 선택하는 화면이 나온다. 기존의 프로그램과 달리 2×2 교차설계 뿐 아니라 3×2 교차설계와 3×3 교차설계에서도 생물학적동등성시험을 실시할 수 있다. 분석모형구조를 잘못 선택하더라도 메뉴 선택을 통해 구조를 다시 선택할 수 있다.

단계2 : 모형의 구조를 선택하면 분석에 필요한 자료를 입력할 수 있는 창이 뜬다. 자료는 직접 입력, 클립화일 복사, 엑셀파일 등을 통해 불러올 수 있다. 생물학적동등성시험에 필요한 모수인 AUC, Cmax, Tmax를 탭을 선택함으로써 독립적으로 분석할 수 있다. 또한 메뉴의 도움말을 클릭하여 프로그램에 관한 자세한 정보도 얻을 수 있다(Figure 2).

단계3 : 자료입력이 끝나면 메뉴의 분석을 클릭하거나 도구상자의 실행버튼을 클릭하여 생물학적동등성 분석결과를



Figure 1-Model structure option of BioEquiv.

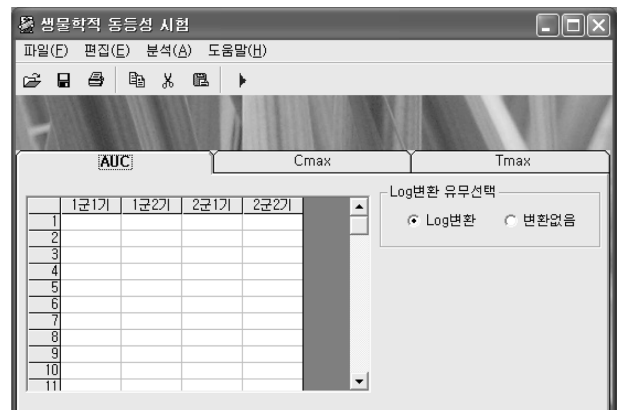


Figure 2-The framework of BioEquiv.

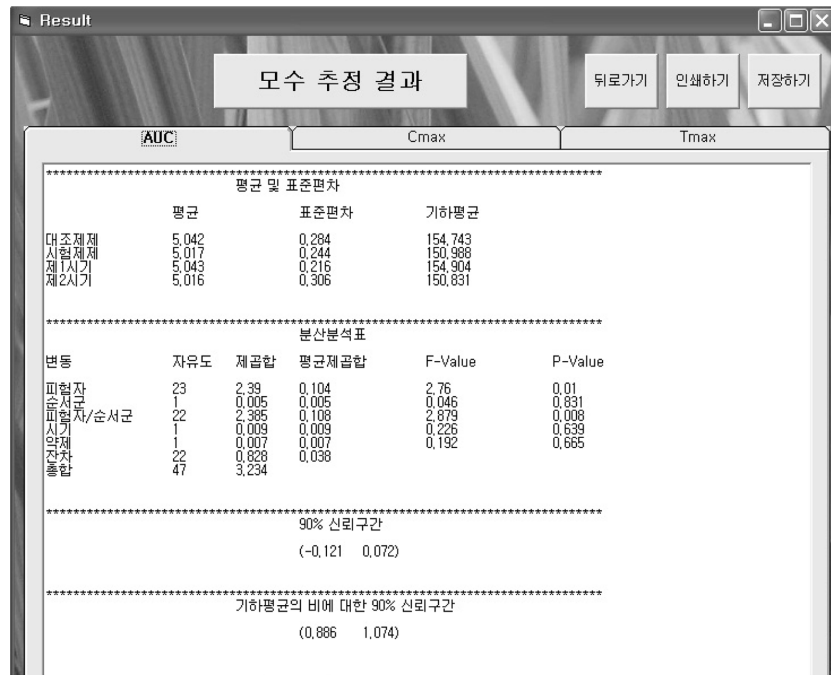


Figure 3—A result of analysis from BioEquiv.

확인한다. 분석결과는 Figure 3이고 저장버튼을 통해 텍스트 파일로 저장, 사용할 수 있다. 또한 뒤로가기 버튼을 통해 다른 모수들에 대해서도 같은 분석을 실시할 수 있다. 단, Tmax의 경우 식약청 규정에 따라 로그변환을 하지 않고 계산을 실시해야 한다는 것을 유의해야 한다.

사례를 통한 기존 프로그램과 비교

2×2 교차설계법 분석

24명의 건강한 성인 참여자를 대상으로 2×2 교차실험을 실시한 자료로서, 동일 제제의 서로 다른 형식에 대한 생물

학적동등성을 시험하고자 조사되었다. 동일 용량의 캡슐 형태를 시험 제제로 하여 각 제제를 교차 투약한 후, 지정된 시간에 여러 번 혈액 채취를 통해 AUC 값을 구한 것이다 (Table V).⁵⁾

식약청에서 권장하는 ‘K-BEtest® 2007’과 BioEquiv 프로그램 간의 결과를 비교 분석해 보면 다음과 같다. ‘K-BEtest® 2007’은 2×2 교차설계법에서만 분석이 가능하므로 2×2 교차설계 분석결과를 살펴보겠다.

‘K-BEtest® 2007’ 분석결과

데이터를 입력한 후 LogTrans 버튼을 클릭 한 채

Table V—An Example Data for Analysis of 2×2 Crossover Design

Phase	Subjects	Reference	Test	Phase	Subjects	Test	Reference
1	A1	161.2689	135.4969	2	B1	134.0433	129.0101
1	A2	165.9853	117.5628	2	B2	111.8941	105.7444
1	A3	179.0245	126.6813	2	B3	148.9855	114.0035
1	A4	108.0077	150.5415	2	B4	214.4313	214.2536
1	A5	171.3697	210.3956	2	B5	106.7475	74.04033
1	A6	137.7517	166.8764	2	B6	167.0134	265.3345
1	A7	125.5794	119.509	2	B7	215.0292	188.4959
1	A8	210.7407	133.405	2	B8	232.3459	182.371
1	A9	135.01	113.1984	2	B9	172.9237	208.7764
1	A10	166.0233	123.1405	2	B10	144.6215	154.3335
1	A11	169.8666	211.5633	2	B11	135.8126	122.214
1	A12	158.8739	210.9827	2	B12	128.4922	205.0079

Test / Ref	0.975		
	Geometric Mean	e ^{-(mean-SD)}	e ^{-(mean+SD)}
대조제제	154.743	116.467	205.563
시험제제	150.988	118.275	192.749
제 1시기	154.904	124.822	192.236
제 2시기	150.831	111.077	204.814
ANOVA			
	Mean Squares		
Group or Sequence	0.005036	0.046	4.301
Subjects/Group	0.108	2.879	2.048
Period	0.00852	0.226	4.301
Drug	0.007241	0.192	4.301
Residual	0.037649		
90% 신뢰구간			
하한, 0.8			상한, 1.25
0.8863	시험제제 / 대조제제		1.0742
추정 1 - beta			
	0.67		
최소검출자(%) 추정	17.8480	ANOVA-CV %	19.4033

Figure 4-The result of analysis using K-BEtest® 2007.

Calculation 버튼을 누르면 결과 창(Figure 4)을 데이터 시트 옆에서 볼 수 있다. 대조제제의 기하평균은 154.743이고 시험제제의 기하평균은 150.988, 제 1기의 기하평균은 154.904, 제 2기의 기하평균은 150.831이다. 분산분석표를 보면 순서군 F통계량(F_G)은 0.046, 피험자/순서군 F통계량(F_{SG})은 2.879, 시기 F통계량(F_P)은 0.226, 제제 F통계량(F_D)은 0.192임을 확인할 수 있다. 하지만 자유도, 제곱합, 유의확률값을 제시하지 않고 F통계량과 각 F통계량의 자유도에 따른 기각역만 제시하여 일일이 기각역과 F통계량을 비교해야 하는 불편함이 있다. 기하평균의 비에 대한 90% 신뢰구간을 보면 (0.8863, 1.0742)로 KFDA에서 정한 90% 신뢰구간이 0.8에서 1.25사이에 있으므로 이 제품의 AUC는 생물학적동등성을 만족시킨다고 할 수 있다. 결과만 따로 저장을 따로 할 수 없고 저장을 하면 데이터시트와 함께 보이는 창 그대로 엑셀파일로 저장이 된다.

BioEquiv를 이용한 분석결과

BioEquiv를 이용해 분석한 결과 ‘K-BEtest® 2007’와 마찬가지로 시험제제, 대조제제, 제 1기, 제 2기의 기하평균이 같음을 확인할 수 있다(Figure 3). 또한 로그변환 후의 산술평균, 표준편차를 확인할 수도 있다. 분산분석표를 보면 자유도, 제곱합, 평균제곱합, F통계량, 유의확률값을 확인할 수 있다. 값은 모두 K-BEtest와 동일하다. 또한 피험자, 순서군, 피험자/순서군, 시기, 약제, 잔차, 총합까지의 변동 등이 자세하게 기술되어 있다. 자연로그 변환 후 90% 신뢰구간이 -0.22314(log0.8)과 0.22314(log1.25) 사이값인 (-0.121, 0.072)이므로 생물학적동등성을 만족시킨다고 할 수 있다. 또한 ‘K-BEtest® 2007’에서와 마찬가지로 기하평균의 비에 대한 90% 신뢰구간을 보면 (0.886, 1.074)로 KFDA에서 정한 90% 신뢰구간이 0.8에서 1.25사이에 있으므로 이 제품의

AUC는 생물학적동등성을 만족시킨다고 할 수 있다. 데이터 입력 창은 아래 그림과 같이 따로 인쇄 설정을 할 수 있고 결과 항목은 아래 그림과 같이 텍스트 파일 형태로 그대로 따로 저장이 가능하다. 이 외에도 도움말 항목을 통해 생물학적동등성시험의 이론적 배경 및 통계지식 습득에 도움이 된다.

3×3 교차설계법 분석

3기에 걸쳐 지원자 21명에게 각 제제를 1회 경구투여한 후의 혈장 중 농도를 정리하여 3×3 교차실험을 실시한 자료와 분산분석표는 Table VI과 Table VII이다.⁶⁾

BioEquiv를 통해 분석한 결과는 Table VIII과 같으며 Table VII 분석결과와 비교하면 제곱합과 평균제곱합에서 미묘한 차이는 있지만 F 검정통계량들에는 차이를 보이지 않는다. BioEquiv의 잘못된 연산 때문에 Table VII와 Table VIII의 제곱합과 평균제곱합의 차이가 유발되는지 살펴보기 위해 SAS 프로그램을 이용하여 동일한 분석을 실시하였다. 분석 결과는 SAS 프로그램과 BioEquiv를 이용한

Table VI-An Example Data for Analysis of 3×3 Crossover Design

Group	Subject	Period					
		1	2	3			
1	A1	Ref.	12176	Test 1	11424	Test 2	14319
	A2		10913		12114		11640
	A3		11004		11802		11234
	A4		14377		15322		13700
	A5		15110		18308		18598
	A6		21644		23917		24176
	A7		11367		10524		13224
2	B1	Test 2	12153	Ref.	9771	Test 1	12794
	B2		14121		12292		18396
	B3		6339		7860		7907
	B4		20062		17667		23253
	B5		12306		17170		15114
	B6		19123		15472		17058
	B7		20043		15816		19540
3	C1	Test 1	8261	Test 2	11015	Ref.	9030
	C2		16785		15493		19305
	C3		14847		13936		12399
	C4		6692		6938		7677
	C5		11060		13337		12348
	C6		13196		11538		12685
	C7		14008		12906		14744

Table VII—ANOVA Table for 3×3 Crossover Design Given by Lee⁶⁾

Source of variation	Degree of freedom	Sum of squares	Mean squares	F
Inter subjects				
Sequence	2	88374808	44187404	0.904
Subject/group	18	880241152	48902288	22.057*
Intra subjects				
Period	2	18362856	9181428	4.141*
Drugs	2	11679744	5839872	2.634
Residual	38	84251160	2217135	

*: p<.05

Table VIII—ANOVA Table for 3×3 Crossover Design Using BioEquiv

Source of variation	Degree of freedom	Sum of squares	Mean squares	F	P
Inter subjects					
Sequence	2	88374984	44187492	0.9	0.423
Subject/group	18	880241755	48902319	22.06	0.000
Intra subjects					
Period	2	18363547	9181773	4.14	0.024
Drugs	2	11680341	5840170	2.63	0.085
Residual	38	84249094	2217081		

분석 결과와 동일하였다. 제곱합과 평균제곱합에 차이를 보이는 또 다른 가능성은 분석에 이용된 자료가 잘못 입력된 경우이다. BioEquiv와 SAS 프로그램에 동일한 자료를 반복 입력하여 분석을 실시하였고 그때마다 동일한 결과를 얻었다. 따라서 Table VII 분석에 입력된 자료를 확인할 필요성이 있다. 이 외에도 BioEquiv의 분산분석표에서는 검정통계량 값과 함께 유의확률을 제시하므로 연구자가 귀무가설을 검정하는데 큰 도움이 된다.

결과 및 고찰

동등성을 평가하는 생물학적동등성시험과 같은 임상연구(임상시험)는 연구의 설계, 획득한 자료의 분석 및 분석한 자료의 보고과정이 이루어져 있다. 이들 과정이 모두 타당하면서도 유기적으로 정확히 실시되어야만 하는데, 이러한 과정에 있어서 통계적 개념과 그에 따른 합당한 통계적 처리 과정은 신뢰성 있는 동등성 평가를 위해서는 절대적인 중요성을 지니고 있다. 따라서 통계적인 처리 과정의 실제적인 문제점의 파악과 이에 대한 개선은 동등성 연구 분야에서 매

우 필요한 과제이다. 이러한 측면에서 본 연구는 실제적인 문제 해결이라는 응용성과 함께 동등성 연구의 신뢰성을 향상시키는데 기여할 수 있다.^{11),12)}

본 논문은 생물학적동등성시험의 기본분석인 2×2 교차설계에 대한 통계적 모형의 소개, 분산분석 방법에 대해 알아보았다. 또한 3×3 교차설계법과 이를 한 단계 더 확장시킨 3×3 교차설계법에 대해 통계적 모형과 분산분석 방법을 소개하고 메뉴방식을 통해 컴퓨터에 익숙하지 않은 연구자들이 쉽게 자료 분석을 할 수 있도록 BioEquiv를 개발하였다. 프로그램을 검증하기 위해 실제 예제를 통해 기존의 국내 프로그램과 선행논문 분석결과와 비교 분석하였다.

기존 프로그램인 'K-BEtest[®] 2007'과 비교하여 BioEquiv는 다음과 같은 장점을 지니고 있다. 첫째, 분석모형 구조의 선택을 가능하게 하여 2×2 교차설계법, 3×3 교차설계법 또는 3×2 교차설계법에서의 생물학적동등성시험을 분석할 수 있다. 둘째, 한글로 작성된 분산분석표는 연구자의 이해를 도우며 자유도, 제곱합, 평균제곱합, F 검정통계량 뿐 아니라 유의확률을 제시하여 보다 용이한 결과 해석이 가능하다. 셋째, 프로그램 사용방법 및 생물학적동등성시험의 기초내용을 도움말로 작성하여 연구자들의 이해에 도움을 줄 수 있다.

향후 보완해야 할 사항으로는 생물학적동등성시험 뿐 아니라 기술통계분석, 회귀분석, 독립표본 T 검정 등을 모듈화시켜 프로그램의 활용성을 높이는 것이다. 2×4, 4×4 등의 다양한 교차분석법에서도 사용 가능한 프로그램으로 업그레이드 시키는 것과 분석결과를 그래프로 표현하여 시각적인 이해력을 높이는 것이 필요하다. 또한, 실험 중도에 탈락한 피험자가 있을 경우 분석을 실행하면 “결측값이 있습니다.”라는 경고창이 뜨고, 통계적 분석은 진행되지 않는다. 향후에는 결측값을 고려한 분석이 요구되는데, 이는 결측값을 제외하고 검정하는 방법과 결측값을 통계적으로 추정하고 분석하는 방법으로 나눌 수 있다. 나아가 모집단 생물학적동등성(population bioequivalence; PBE) 검정과 개인 생물학적동등성(individual bioequivalence; IBE) 검정을 실시하는 프로그램으로 발전시키고자 한다.^{13),14)} 앞으로 국내의 많은 연구자들이 BioEquiv를 이용하여 다양한 교차실험에서의 생물학적동등성 여부를 보다 편리하면서도 정확하게 검정하게 되길 기대한다.

감사의 말씀

이 논문은 2008년도 전남대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었습니다.

참고문헌

- 1) 식품의약품안전청 고시 제 2008-22호, 생물학적동등성시험기준 (2008.5.7).
- 2) C.M. Metzler, Bioavailability : A problem in equivalence, *Biometrics*, **30(2)**, 309-317 (1974).
- 3) 이민화, 심창구, 정석재, *약제학실험*, 한림원, 서울 (1997).
- 4) Y.J. Lee, J.H. Choi, S.H. Song, 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, "Development of K-BEtest®, a computer program for the analysis of bioequivalence, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28(4)**, 223-229 (1998).
- 5) 권광일, 김옥희, 김종국, 김주일, 배균섭, 사홍기, 이용복, 이화정, 최선우, *생물학적동등성의 이해*, 신일상사, 서울 (2006).
- 6) Y.J. Lee, M.G. Lee, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Statistical analysis of three sequence-three periods bioequivalence study : application to bioequivalence test of ondansetron formulations, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28(1)**, 35-42 (1998).
- 7) W.J. Westlake, The design and analysis of comparative blood-level trials, *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences*, J. Swarbrick(Ed.), Lea & Febiger, Philadelphia (1973).
- 8) W.J. Westlake, The use of balanced incomplete block designs in comparative bioavailability trials, *Biometrics*, **30(2)**, 319-327 (1974).
- 9) H.S. Oh, S.G. Ko, J.I. Kim and S.G. Park, Assessing bioequivalence with two new drug formulations and a reference formulation, *Korean J. Applied Statist.*, **12(1)**, 241-251 (1999).
- 10) S.G. Park, J.I. Kim, S.S. Chae, S.G. Ko, H.S. Oh, W.Y. Yang, D.S. Kim and Y.W. Choi, Statistical analysis of bioequivalence study in 3×2 crossover design, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28(4)**, 231-239 (1998).
- 11) A.L. Henanff, B. Giraudeau, G. Baron and P. Ravaud, Quality of Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials, *J. Am. Med. Assoc.*, **295**, 1147-1151 (2006).
- 12) S. Rani and A. Pargal, Bioequivalence: An overview of statistical concepts, *Indian J Pharmacol.*, **36(4)**, 209-216 (2004).
- 13) V.W. Steinijans, Some conceptual issues in the evaluation of average, population, and individual bioequivalence, *Drug Information Journal*, **35**, 893-899 (2001).
- 14) S.-C. Chow, J. Shao and H. Wang, Statistical tests for population bioequivalence, *Statistica Sinica*, **13**, 539-554 (2003).