로살탄 제제인 살로탄®정의 코자®정에 대한 생물학적동등성 연구

연세대학교 의과대학 약리학교실¹, (주)아이바이오팜²

이윤정¹, 예영민¹, 장성복¹, 임아영¹, 이예리², 김동출², 정재용¹, 박경수¹

=Abstract=

Bioequivalence Study of Two Losartan Formulations, Sarlotan® Tablet and Cozaar® Tablet

Yoon-Jung Lee¹, Young-Min Ye¹, Seong-Bok Jang¹, Lay Ahyoung Lim¹,
Ye-Rie Lee², Dong-Chool Kim², Jae-Yong Chung¹, and Kyungsoo Park¹

¹Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²iBiopharm Co., Ltd, Marryon-dong, Suh-gu, Daejeon, Korea

Background: Losartan is a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist used in hypertension. The objective of this study was to evaluate the bioequivalence of two losartan formulations, Sarlotan® 50 mg tablet (Chong Kun Dang, Pharmaceutical Corp. Seoul, Korea) as a test drug and Cozaar® 50 mg tablet (MSD Korea, Co., Ltd., Seoul, Korea) as a reference drug. The bioavailability was evaluated based on the requirement of 20% deviation at a power of 80%.

Methods: This study had a randomized, open-label, 2-period, crossover design. There was a 12-hour treatment period for each formulation, with a 1-week washout period between formulations. Each subject received one 50 mg tablet of the reference or test formulation of losartan. Blood samples were obtained during the 12-hour period after the dose in each treatment period. Concentrations of losartan in plasma were analyzed using a liquid chromatography system with tandem mass-spectrometric detection (LC/MS/MS). The primary pharmacokinetic parameters were C_{max} (maximum concentration) and AUC_t (area under the concentration-time curve from time 0 to the last sampling time).

Results: A total number of 36 healthy male volunteers participated in the study and 33 volunteers completed both treatment periods (age range, 19–29 years; mean height, 176.3 cm mean weight, 67.8 kg). The 90% CIs for the geometric mean ratios of the pharmacokinetic parameters (test:reference drug) were 0.96 ~ 1.07 for AUC_t and 0.83 ~ 1.21 for C_{max}, lying within the range of the 80% to 125% bioequivalence criterion.

Conclusion: The obtained results indicated that pharmacokinetic exposure to Sarlotan® tablet was bioequivalent to that of Cozaar® tablet.

Key words: Losartan, Cozaar, Bioequivalence.

서론

안지오텐신 II(angiotensin II)는 레닌-안지오텐신 시스템(renin-angiotensin system; RAS)에 의한 혈압 조절에 관여하는 호르몬이다¹⁻⁴⁾. Captopril⁵⁾,

enalapril⁶⁾과 같은 안지오텐신 전환효소 II 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor; ACEI)는 비특이적으로 angiotensin II의 생성을 억제하므로 bradykinin, substrate P 등의 매개물질 축적으로 인한 마른 기침과 같은 부작용을 일으킬 수

교신저자: 박경수

¹소속: 연세대학교 의과대학 약리학교실

주소: 서울시 서대문구 신촌동 134 (120-752)

전화: 02-2228-1735, E-mail: kspark@yuhs.ac

²소속: (주)아이바이오팜

주소: 대전시 서구 만년동

전화: 042-482-3439, E-mail: leeyr@ibiopharm.co.kr

있다^{2-4,8-10}). 이에 반해 안지오텐신 II 수용체 길항제(angiotensin II receptor antagonists; AIIAs)는 angiotensin II의 제1형 안지오텐신 수용체(type 1 angiotensin II receptor; AT1)에 대한 결합을 선택적으로 억제함으로써 마른 기침과 같은 부작용 없이 효과적으로 혈압을 조절하는 것으로 보고되고 있다^{2,7,9,10}). 코자® 정(losartan potassium, 한국엠에스디제약)은 1995년 미국 FDA의 승인을 받은 최초의 AIIAs 계열 경구 투여 약물로 고혈압 및 고혈압을 가진 제2형 당뇨병 환자의 신질환 치료에 쓰이고 있다^{1,9-12}). Losartan은 경구 투여 시 생체이용률이 약 33%이며, cytochrome P450 (CYP) 3A4와 2C9에 의해 경구투여 된 용량의 약 14%가 활성 대사체로 전환된다^{1,13}). 코자® 정 경구 투여 후 losartan과 활성 대사체는 각각 1시간 이내, 3-4시간 이내에 최고혈중농도(C_{max})에 도달하고, 말단 소실 반감기(terminal half-life; $t_{1/2}$)는 각각 약 2시간, 6-9시간으로 알려져 있다^{1,2,12}).

본 연구에서는 국내에서 새로 발매하고자 하는 losartan 제제인 살로탄® 정(종근당주)과 기존의 코자® 정(한국엠에스디)의 생체이용률의 동등성 여부를 검토하기 위하여 건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 생물학적동등성시험을 실시하여 두 제제간 약동학 파라미터(AUC, C_{max})의 동등성을 비교 평가하였다.

본 론

연구대상 및 방법

1. 대상 피험자

본 연구는 losartan 제제에 대한 기존에 외국에서 25명을 대상으로 수행된 생체이용률 비교임상 시험¹⁴)을 근거로 개체 내 변이를 약 25%라고 가

정하고, α (1종 오류)=0.05, β (2종 오류)=0.2에서 관찰된 파라미터의 예상 평균치의 차이가 20%일 때 2×2 교차시험 설계에 의한 동등성 검정에 필요한 최소한의 피험자 수는 군 당 14명으로 산출되었으며, 20%의 탈락율을 고려하여 군 당 18명, 총 36명의 건강한 한국인 남성 지원자를 대상으로 하였다. 선정 기준으로는 1) 건강진단시 연령이 만 19~40세인 건강한 성인 남자, 2) 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과, 병적증상 또는 소견이 없는 사람, 3) 담당의사가 의약품의 특성에 따라 설정 실시한 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 피험자로 적합하다고 판정된 자, 4) 시험 참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약물의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면 동의한 자 등이었다. 제외기준으로는 1) 시험 개시전 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자, 2) 시험 개시 전 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물복용자, 3) 시험 개시전 2개월 이내에 타 임상시험에 참여한 자, 4) 담당의사가 생물학적동등성시험에 적합하지 않다고 판단한 자 등이었다.

본 연구는 세브란스 병원의 연구심의위원회(Institutional Review Board; IRB)의 심의를 거쳤으며 헬싱키 선언의 정신에 입각하여 수행되었다.

2. 연구설계

본 연구는 총 36명의 피험자를 두 군(A군, B군)으로 무작위 배정하여 2군 2기 교차설계로 진행되었다. 제1기 A군에는 대조약인 한국엠에스디의 코자® 정 50 mg을, B군에는 시험약인 종근당주에서 제조한 살로탄® 정 50 mg을 240 mL의 물과 함께 단회 경구투여하였다. 제1기 투약이 끝난 후 휴약기간인 7일 뒤에 제2기 투약을 실시하였으며,

A군에는 시험약을, B군에는 대조약을 제1기와 동일한 방법으로 투여하였다. 피험자는 시험 1주 전부터 음주 및 약물복용을 일체 금하였으며, 투약 전일 저녁부터 10시간 이상 공복 한 후 투약일 오전에 공복상태에서 대조약 및 시험약을 복용하였다. 투약 4시간 후 모든 피험자에게 동일한 식사를 제공하였으며 투약 10시간 후에 동일한 저녁식사를 제공하였다.

약동학적 특성을 평가하기 위해 혈액은 투약 전, 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12시간까지 투약 직전 팔의 정맥부위에 설치한 헤파린을 채운 카테터(heparin-locked catheter)를 통하여 매회 7 mL씩 채취되었다. 혈액채취 시간은 생물학적동등성시험기준 제18조 2항에 따라¹⁵⁾, losartan 제제의 최고혈중농도 도달시간(time to maximum plasma concentration; T_{max})이 약 1시간, $t_{1/2}$ 이 약 2시간임을 고려하여,^{1,2,12)} T_{max} 도달 전 적어도 2회 이상, $t_{1/2}$ 의 3배 이상 시점까지 총 15시점을 채혈하도록 설정하였다. 채취된 혈액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후 분석 시까지 -20℃에서 냉동 보관하였다.

3. 혈장 중 losartan 농도 분석

전처리된 혈장 시료는 다음의 LC/MS/MS 조건에서 정량하였다. 장치로는 Waters 사의 HPLC를, 검출기로는 Micromass사의 triple quadrupole mass spectrometers를 이용하여 MRM(multiple reaction monitoring)으로 표준물질 (losartan $[M+H]^+$ 422.9>207.2) 및 내부표준물질 (valsartan $[M+H]^+$ 436.2>291.4)을 검출하였다. Column은 CAPCELL PAK MG-C18(2.0 mm × 35 mm, 5 μm, Shiseido, Japan)를, 데이터 처리장치로는 Micromass사의 MassLynx 4.1을 사용하였다. 이동상으로는 (0.2%

formic acid/acetonitrile - 45/55, v/v) 혼합용액을 사용하고 유속은 0.3 mL/min에서 정량하였다. Losartan 표준품을 methanol에 녹여 free base로서 100 μg/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 losartan 의 혈중농도가 각각 4, 10, 50, 100, 500, 1000, 1500, 2000 ng/mL 농도가 되도록 혈장시료를 조제하였다. 각각의 표준혈장 200 μL에 2% formic acid 100 μL를 첨가한 후, 내부표준용액 (valsartan, 1 μg/mL) 100 μL를 넣고 혼합하였다. 여기에 추출용매 MTBE(methyl-*tert*-butyl ether) 1 mL를 가하여 3분 동안 vortex mixer로 혼합한 후 13000 rpm에서 3분간 원심분리하였다. 유기용매층을 취하여 깨끗한 튜브에 옮긴 후 45℃에서 증발, 건조시켰다. 이 잔사를 이동상 100 μL로 재용해하여 5 μL를 취하여 LC/MS/MS에 주입하여 정량하였다. -20℃ 이하에서 보관하였던 혈장시료는 실온에 방치하여 녹인 후 30초간 진탕한 다음 이 혈장의 200 μL를 취하여 튜브에 옮기고 여기에 내부표준용액 (valsartan, 1 μg/mL) 100μL를 가한 후 검약선 작성방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 LC/MS/MS에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 losartan의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 losartan의 농도를 구하였다.

4. 약동학적 특성 및 생물학적동등성 통계 분석

시험약과 대조약간의 생물학적동등성 평가를 위한 비교평가항목은 생물학적동등성시험 기준 제19조¹⁵⁾에 준하여, 투약시간부터 마지막 혈중농도 정량 시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_t), 최고혈중농도(C_{max})로 하였으며, 최고혈중농도 도

Table 1. Demographic characteristics of study subjects (mean±SD [range])

	Group A(RT)	Group B(TR)	Total	P-value [†]
Number of subjects	16	17	33	—
Age (yrs)	23±3 [19-28]	25±2 [22-29]	24±3	0.0108
Height (cm)	176.1±5.0 [169.0-185.0]	176.5±5.7 [163.0-183.0]	176.3±5.3	0.8163
Weight (kg)	68.2±7.5 [56.8-85.2]	67.4±6.7 [56.0-83.5]	67.8±7.0	0.7718

[†] unpaired t-test

달시간(T_{max}), 말단 소실 반감기 ($t_{1/2}$), 평균 체류 시간(mean residence time; MRT) 및 전신 청소율(total body clearance; CL/F)은 참고 파라미터로 하였다. 이 때 약동학적 파라미터들은 WinNonlin™ 5.2 (Pharsight, USA) 소프트웨어를 이용하여 비구획 방법(noncompartmental method)으로 구하였다. 이때 C_{max} 와 T_{max} 는 관측된 값을 사용하였고, AUC_t 는 혈중농도-시간 곡선 그래프로부터 사다리꼴 방법(trapezoidal rule)으로 계산되었다. $t_{1/2}$ 는 소실속도상수(elimination rate constant; λ)를 구한 후 $\ln 2/\lambda$ 식을 이용하여 산출하였으며, MRT는 혈장농도에 시간을 곱한 값에 대한 면적(area under the moment curve; AUMC)을 AUC 로 나누어 산출하였다. 또한 CL/F는 용량을 AUC 로 나누어 산출하였다.

대조약과 시험약의 비교평가항목치를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내에 있을 때 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 판정하였으며, 순서효과(sequence effect), 시기효과(period effect), 제형효과(formulation effect)를 평가하기 위해 SAS® 9.1 (Cary, NC, USA)을 사용하여 유의수준(α) 0.05에서 일반선형모델(General linear model)을 이용한 분산분석(ANOVA)을 시

행하였다.

결 과

총 36명의 피험자가 본 연구에 참여하였으며, 33명이 종료하였다. 연구를 종료한 피험자의 평균 연령은 24세였고, 신장은 176.3±5.3 cm, 체중은 67.8±7.0 kg 이었다 (mean±SD). 연령을 제외한, 신장, 체중은 두 군간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 두 군간 평균 연령은 통계적으로는 유의한 차이를 보였으나 그 차이가 근소하여 (Group A, 23세; Group B, 25세), 임상적으로 큰 의미가 없을 것으로 사료되었다.

1. 약동학적 평가 결과

두 제제의 시간경과에 따른 평균 losartan 혈장 농도 추이는 Figure 1에 나타내었으며, 각 약동학 파라미터의 평균치는 Table 2에 나타내었다.

AUC_t 는 대조약이 399.8±113.9 ng*hr/mL, 시험약이 407.7±119.6 ng*hr/mL이었고, C_{max} 는 대조약이 246.0±129.7 ng/mL, 시험약이 249.5±129.7 ng/mL이었다 (mean±SD). T_{max} 는 대조약은 1.0 hr [0.5-4.0], 시험약은 1.0 hr [0.5-4.0]이었으며 (median

Figure 1. Mean(SD) plasma concentration-time profiles of losartan 50 mg after a single oral administration of two formulations in 33 healthy male subjects.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of losartan after a single oral administration of two formulations (Reference:Cozaar®, Test:Sarlortan®) in 33 healthy male subjects (mean $\pm$ SD)

	Reference	Test
AUC _t (ng*hr/mL)	399.8 $\pm$ 113.9	407.7 $\pm$ 119.6
C _{max} (ng/mL)	246.0 $\pm$ 129.7	249.5 $\pm$ 129.7
T _{max} (hr) [†]	1.0[0.5-4.0]	1.0[0.5-4.0]
t _{1/2} (hr)	2.1 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.7
MRT (hr)	2.5 $\pm$ 0.7	2.5 $\pm$ 0.8
CL/F (L/hr)	128.1 $\pm$ 34.6	127.0 $\pm$ 37.0

[†] median[range]

AUC_t: area under the plasma concentration-time curve to the last sampling time,

C_{max}: maximum plasma concentration,

T_{max}: time to C_{max},

t_{1/2}: terminal half-life,

MRT: mean residence time,

CL/F: total clearance

[range]), t_{1/2}의 경우 대조약은 2.1 $\pm$ 0.6 hr, 시험약은 2.1 $\pm$ 0.7 hr으로 유사하였다. 또한 MRT는 대조약이 2.5 $\pm$ 0.7 hr, 시험약은 2.5 $\pm$ 0.8 hr이었으며, CL/F의 경우, 대조약은 128.1 $\pm$ 34.6 L/hr, 시험약은

Table 3. Bioequivalence assessment for the two formulations

	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio(Test/Reference)	
	Reference	Test	Point Estimate	90% Confidence interval
AUC _t (ng*hr/mL)	384.3	390.4	1.02	0.96-1.07
C _{max} (ng/mL)	216.8	217.2	1.00	0.83-1.21

Table 4. Parameters(mean±SD) of losartan formulations from previous studies for healthy volunteers.

	AUC _{inf} (ng*mL/hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)	CL/F (L/hr)
Present study	417.8±112.8	245.9±129.7	1.0 [†] [0.5-4.0]	2.1±0.6	2.5±0.7	128.1±34.6
Tamimi, et al ¹²⁾	490.8±163.6	252.6±102.6	1.3±0.7	2.8±1.1	3.3±1.3	116.0±50.7
Amini, et al ¹³⁾	500.3±186.4	229.7±116.5	1.5±1.2	1.7±0.4	—	114.1±43.2
Oliveira, et al ¹⁴⁾	330.2±120.0	195.3±134.4	0.8 [†] [0.5-1.5]	1.9±0.7	—	—
Zaidenstein, et al ¹⁸⁾	523.0±200.0	265.0±100.0	1.5±0.7	1.9±0.8	3.5±1.2	114.0±48.0
Ohtawa, et al ¹⁹⁾	354.2±128.8	197.6±108.5	1.3±0.9	1.7±0.8	—	—

[†] median[range]

127.0±37.0 L/hr이었다.

2. 생물학적동등성 평가 결과

AUC_t, C_{max}에 대한 생물학적동등성 평가 결과는 Table 3과 같다. AUC_t의 경우 로그변환한 대조약과 시험약의 평균의 차의 90% 신뢰구간이 log 0.96-log 1.07, C_{max}의 경우 log 0.83-log 1.21로 동등성 기준인 log 0.8-log 1.25 이내의 범위에 들었다.

고 찰

생물학적동등성 시험의 목적은 제제학적으로 동등한 용량의 유효성분을 가진 약제를 동일한 투여경로로 투여하였을 때 생체이용률에 있어서 동

등함을 통계학적으로 입증하기 위함이다¹⁵⁾. 미국에서는 1977년에 대체 의약품(generic drug)의 시판허가 신청시 생물학적동등성 시험결과 요구에 관한 법적 근거¹⁶⁾를 마련하였으며, 우리나라에서는 1989년 1월 1일 이후 허가 받은 신약에 대한 동일품목의 의약품의 시판 승인 과정에 생물학적동등성 시험의 자료를 요구하고 있다¹⁷⁾.

본 연구에서는 2008년 11월로 신약 물질특허기간이 만료되는 한국엠에스디의 코자® 정과 종근당(주)의 살로탄® 정간의 생체이용률을 비교하였다. 본 연구와 동일한 용량의 losartan 제제를 투여한 후 문헌상에 보고된 약동학적 파라미터값은 Table 4와 같다^{12-14,18-19)}. AUC의 경우, 각 연구에 따라 채혈 종료시간이 동일하지 않아 AUC_{inf}를 기준으로 비교하였으며, 본 연구로부터 산출된 값은 417.8 ng*mL/hr, 기존연구에서 보고된 파라미터 값은 330.2~523.0 ng*mL/hr 범위로서 본 연구

Table 5. CV(coefficient of variation, %) of losartan formulations in previous studies.

	AUC _t (ng*mL/hr)		C _{max} (ng/mL)	
	CV _{total} (%)	CV _{intra} (%)	CV _{total} (%)	CV _{intra} (%)
Present study	29	13	57	47
Tamimi, et al ¹²⁾	13	10	41	22
Amini, et al ¹³⁾	37	–	51	–
Oliveira, et al ¹⁴⁾	37	14	69	25
Zaidenstein, et al ¹⁸⁾	38	–	38	–
Ohtawa, et al ¹⁹⁾	36	–	55	–
Kim, et al ²⁰⁾	34	15	58	29

CV_{total}: total CV,

CV_{intra}: intraindividual CV

Table 6. ANOVA results obtained from bioequivalence test for the two losartan formulations (Reference: Cozaar®, Test: Sarlortan®)

Source	AUC _t				
	DF	SSE	MSE	F value	P-value
Sequence	1	0.1987	0.1987	1.35	0.2548
Formulation	1	0.0041	0.0041	0.23	0.6314
Period	1	0.0014	0.0014	0.08	0.7794

Source	C _{max}				
	DF	SSE	MSE	F value	P-value
Sequence	1	0.0511	0.0511	0.13	0.7175
Formulation	1	0.0001	0.0001	0	0.9875
Period	1	0.235	0.235	1.16	0.2899

General linear model: $\ln(\text{AUC}_t \text{ or } \text{C}_{\text{max}}) = \text{Intercept} + \text{Sequence} + \text{Formulation} + \text{Period}$

+ Subject + (Sequence) (Subject is nested within Sequence Random effect)

DF: degree of freedom,

SSE: sum of squared errors,

MSE: mean squared error

의 값이 기존 연구에서의 값의 범위에 속하였다. C_{max}의 경우, 본 연구에서는 245.9 ng/mL, 문헌에 보고된 범위는 195.3~265.0 ng/mL 로서, 기존에 보고된 값과 크게 다르지 않았다. 본 연구로부터 얻어진 T_{max}, t_{1/2}의 경우도 각각 1.0 hr, 2.1 hr 로

서, 각각 문헌에서 보고된 값인 0.8~1.5 hr, 1.7~2.8 hr과 크게 다르지 않았다. MRT와 CL/F의 값은 각각 2.5 hr, 128.1 L/hr 로서 문헌에서 보고된 값 3.3~3.5 hr, 114.0~116.0 L/hr과 다소 차이가 있지만, 정확한 비교를 하기에는 보고된 예가

Figure 2. Subject-Profiles Plot

적었다.

본 연구와 문헌에서 보고된 AUC_t 와 C_{max} 의 변이계수(coefficient of variance; CV)는 Table 5와 같다^{12-14,18-20)}. 이때 총 변이는 개체간 변이(inter-individual variance)와 개체내 변이(intraindividual variance)를 모두 포함하는 개념으로 개체간 변이는 각 개체가 가지는 약의 용출에서부터 흡수, 분포, 대사, 소실에 관여하는 많은 생리적 요인의 고유한 특징으로 인해 발생하는 변이를 의미한다. 반면, 개체내 변이는 개체간 변이를 제외한 모든 변이를 의미하는 개념으로 동일 피험자 내에서의 제형효과, 시기효과, 채혈시각 오차 또는 농도 측정 오차 등을 포함한다. 본 연구에서 총 변이계수 및 개체 내 변이계수는 로그변환한 파라미터에 대한 ANOVA분석으로 얻어진 평균 잔차 제곱(mean squared error; MSE)을 이용하여 $CV(\%) = \sqrt{\text{squared}(e^{\text{MSE}} - 1)} \times 100$ 의 식으로부터 산출하였다²¹⁾. 그 결과, 산출된 AUC_t 의 총 변이계수는 29%, 개체내 변이계수는 13%로, 기존문헌에서 산출된 총 변이계수 13~38%, 개체내 변이계수 10~15%에서 크게 벗어나 있지 않았다. C_{max} 의 경우, 총 변이계수 57%는 기존문헌에서 산출된 총 변이계수 38~69%의 범위에서 크게 벗어나 있지 않았으나, 개체내 변이는 47%로 기존문헌의 값 22~29%에 비해 상당히 큰 값을 가지는 것으로 나타났다. 이

때 본 연구에서 시험약과 대조약간의 C_{max} 비가 2배 이상 되는 9명의 피험자를 제외한 경우의 개체내 변이계수는 27%로, 제외하지 않은 경우의 47%에 비해 크게 줄어듦을 확인 할 수 있었다. 이로부터 본 연구의 개체내 변이가 문헌에 비해 크게 나타난 주요 원인이 일부 피험자들의 1기와 2기간의 (즉 제제간의) 농도 편차 때문인 것을 알 수 있었다. 본 연구 진행 시 채혈은 연구계획서에 명시된 시간을 준수하여 수행되었으므로 채혈시각에 의한 오차의 발생 가능성은 적을 것으로 생각되며 농도를 측정하는 과정에서 관측자, 측정조건, 측정시간 등에 의해 추가적으로 발생한 오차가 본 연구의 개체내 변이를 크게 한 원인으로 사료된다.

유의수준($\alpha=0.05$)에서 분석한 분산분석 결과 AUC_t , C_{max} 에 대한 순서효과, 시기효과, 제형효과는 각각 통계적으로 유의하지 않았다(Table 6). Figure 2는 각 군에 대한 피험자별 약동학 파라미터를 제형에 따라 시각적으로 비교한 것으로, $\ln(C_{max})$ 는 $\ln(AUC_t)$ 에 비해 상대적으로 큰 개체간 변이를 나타내고, 순서효과, 시기효과, 및 제형효과는 뚜렷하지 않음을 보여주고 있다.

이상을 종합하면 시험약인 종근당(주) 살로탄®정은 대조약인 코자® 정과 비교하여 생물학적으로 동등하다고 사료되며 실제 환자에게 적용 시 유효성 측면에서 유사한 양상을 나타낼 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Cozaar® (Losartan Potassium Tablets), NDA 20-386/S-039.
2. Man-Wai Lo, Michael R. Goldberg, Jacqueline B. McCrea, Hannah Lu, Christine I. Furtek, and Thorir D. Bjornsson, "Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans," *Clin Ther.*, vol. 58, pp. 641-649, 1995.
3. Carlos M. Ferrario, Renee S. Richmond, Ronald Smith, Pavel Levey, William B. Strawn, and Salah Kivlighn, "Renin-Angiotensin System as a therapeutic target in managing atherosclerosis," *Am J Ther.*, vol. 11, pp. 44-53, 2004.
4. Pieter B. M. W. M Timmermans, Pancras C. Wong, Andrew T. Chiu, and William F. Herblin, "Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists," *TIPS*, vol. 12, pp. 55-62, 1991.
5. Brogden RN, Todd PA, and Sorkin EM, Captopril, "An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure," *Drugs*, vol. 36, no. 5, pp. 540-600, 1998.
6. Borek M, Charlap S, and Frishman W, "Enalapril: a long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor," *Pharmacotherapy*, vol. 7, no. 5, pp. 133-48, 1987.
7. Matthew R. and Weir, Victor J. Dzau, "The rennin-angiotensin-aldosterone system: A specific target for hypertension management," *Am J Hypertens.*, vol. 12, pp. 205S-213S, 1999.
8. S Mukae, S Itoh, S Aoki, T Iwata, K Nishio, R Sato, and T Katagiri, "Association of polymorphisms of the rennin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough," *J Hum Hypertens.*, vol. 16, pp. 857-863, 2002.
9. Yves Lacourciere, Hans Brunner, Richard Irwin, Bengt E. Karlberg, Lawrence E. Ramsay, Duane B. Snavely, Tom W. Dobbins, Elizabeth P. Faison, Edward B. Nelson and the Losartan Cough Study Group, "Effects of modulators of the rennin-angiotensin-aldosterone system on cough," *J Hytens.*, vol. 12, pp. 1387-1393, 1994.
10. R. Zorba Paster, Duane B. Snavely, Ann R. Sweet, Ruth A. Draper, Allan I. Goldberg, Beth A. Scoffer, and Charles S. Sweet, "Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors," *Clin Ther.*, vol. 20, no. 5, pp. 978-989, 1998.
11. Timmermans PB, Duncia JV, Carini DJ, Chiu AT, Wong PC, Wexler RR, and Smith RD, "Discovery of losartan, the first angiotensin II receptor antagonist," *J Hum Hypertens.*, vol. 9, no. Suppl 5, pp. S3-18, 1995.
12. J.J.I Tamimi, I.I Salem, S. Mahmood Alam, Q. Zaman, and Ruwayda Dham, "Comparative pharmacokinetics of two tablet formulations of losartan: Bioequivalence assessment," *Biopharm. Drug Dispos.*, vol. 26, pp. 205-210, 2005.
13. Hossein Amini, Abolhassan Ahmadiani, and Maryam Moazenzadeh, "Pharmacokinetics of losartan and its active metabolite EXP3174 in healthy Iranian subjects," *Clin Drug Invest.*, vol. 24, no. 10, pp. 619-623, 2004.
14. Oliveira CH, Medeiros Silva R, Santagada V, Caliendo G, Perissutti E, Prado Galuppo M, Marcondes Rezende V, Barrientos-Astigarraga RE, Mendes GD, and De Nucci G, "Comparative Bioavailability of two losartan formulations in healthy human volunteers after a single dose administration," *Int J Clin Pharmacol Ther.*, vol. 44, no. 5, pp. 142-148, 2006.

15. 식품의약품안전청 고시 제2008-22호, 생물학적 동등성시험 기준. 2008.
16. US Food and Drug Administration, "Bio-availability and Bioequivalence Requirements (Title 21;chapter I;Part 320)," *Federal Register*, vol. 42, no. 5, pp. 1624-1653, 1997.
17. 이의경, 박은자, 김동숙, "생물학적동등성시험 수행실태분석과 생동성인정품목 확대방안," 한국보건사회연구원, 2003
18. Ronit Zaidenstein, Stefan Soback, Marina Gips, Batya Avni, Victor Dishit, Yehoshua Weissgarten, Ahuva Golik, and Erez Scapa, "Effect of grape juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers," *Ther Drug Mornit.*, vol. 23, no. 4, pp. 369-373, 2001.
19. M. Ohtawa, F. Takayama, K. Saitoh, T. Yoshinaga, and M. Nakashima, "Pharmacokinetics and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of losartan, an orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in humans," *Br. J. clin. Pharmac.*, vol. 35, pp. 290-297, 1993.
20. Yong-Won Kim, Wan-Su Park, Sung-Su Kim, Ji-Hyung Seo, Sung-Hee Cho, Heon-Woo Lee, Jae-Hwan Rew, and Kyung-Tae Lee, "Bioequivalence of Losartan™ tablet to Cozzar™ tablet," *J. Kor. Pharm. Sci.*, vol. 36, no. 2, pp. 131-136, 2006.
21. Shein-Chung Chow and Jen-Pei Liu, "Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence studies," (Marcel Dekker, INC), pp291.