Terazosin 제제인 티지씨® 정의 하이트린® 정에 대한 생물학적동등성 시험

*서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대병원 임상약리실,
서울대학교병원 임상의학연구소 임상시험센터

임형석, 이소영, 조주연, 배균섭, 유경상, 장인진, 신상구

= Abstract =

Bioequivalence Study of Two Terazosin Formulations : TZC® Tablet and Hytrin® Tablet

Hyeong-Seok Lim, So-Young Yi, Joo-Youn Cho, Kyun-Seop Bae,
Kyoung-Sang Yu, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

*Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine,
Clinical Pharmacology Unit and Clinical Trial Center, Seoul National University Hospital,
Department of Pharmacology*

Background : Terazosin is an α -adrenergic receptor blocker and is used for the treatment of mild to moderate hypertension and benign prostatic hyperplasia. Terazosin can be administered once daily because of its high oral bioavailability of about 90% and long half-life of 9 to 12 hours. TZC® tablet is an oral terazosin formulation that was intended to be developed as a generic formulation of Hytrin® tablet, an existing oral terazosin formulation in Korea. Therefore, we compared the pharmacokinetic characteristics and tested the bioequivalence of the two formulations in healthy Korean male subjects.

Methods : The study was conducted as an open-labeled, randomized, 2-way crossover Latin square design in 18 healthy subjects. Subjects were separated into two groups. Subjects in one group were planned to be administered single doses of Hytrin® tablets orally and one week later single doses of TZC® tablets. Subjects in another group were planned to be administered in opposite sequence in the same manner. Originally drugs in each period were to be administered in two divided days to 9 subjects each day, to guarantee the safety and well-being of subjects. But, actually, subjects were administered in three divided days to 7, 7 and 4 subjects respectively, due to private reasons of some subjects. Dosage administered was 1 mg as terazosin. Serial blood samples were collected till 48 hours after the drug administration. Plasma terazosin concentration were assayed by reversed phase HPLC using prazosin as internal standard. Pharmacokinetic parameters of the two formulations were analyzed by noncompartmental methods. We tested the sequence effect, period effect and differences of parameters between the two formulations by ANOVA. The pharmacokinetic characteristics of the two parameters were compared by 90% confidence intervals for ratios of $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} and the other pharmacokinetic parameters by student t-tests.

Result : There was no difference in date groups when we analyzed the effect of dispersion of dates of drug administration to subjects using ANOVA, for p value was 0.1209. There were no differences between sequence, period and treatment groups, too. Total AUC of TZC® tablets was $278.74 \pm 79.28 \text{ ng} \times \text{hr/ml}$ (mean $\pm$

*본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(14-1999-0012) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28 ☎ 110-799

전 화 : (02) 02-760-1666 FAX : (02) 745-7996 E-mail : capmed01@snu.ac.kr

SD), and that of Hytrin tablet was 276.57 ± 83.79 . C_{max} of TZC® tablets was 26.61 ± 7.16 ng/ml (mean $\pm$ SD), and that of Hytrin® tablet was 26.54 ± 8.46 . AUC ratio between two formulations in individual subjects was 1.019 ± 0.138 . $t_{1/2}$ (terminal half-life), T_{max} (time to maximum concentration), MRT (mean residence time) were similar between two formulations.

The 90% confidence interval of total AUC difference between two formulations ($-17.86 \sim 22.20$) was within the 20% of AUC of Hytrin® tablet, a reference ($-55.31 \sim +51.31$).

The 90% confidence interval of C_{max} difference between two formulations ($-2.44 \sim 2.66$) was also within the 20% of C_{max} of Hytrin® tablet ($-5.31 \sim +5.31$). Therefore, TZC® tablets and Hytrin® tablet were bioequivalent.

Conclusion : Bioequivalence study is a clinical trial with human beings as subjects. Therefore, we should conduct clinical trial with due regard to the safety and well-being of subjects. The dispersion of administration dates is likely to occur in actual clinical trial field. There were no statistically significant differences in date groups when analyzed by ANOVA test, and we could conclude that the administration of drugs in three divided days had no effect on the bioequivalence test results of the two formulations. In crossover test, the dispersion of administration dates does not matter because the crossover design structure itself exclude the intersubject variability. Also, the dispersion of administration dates would increase the possibility of concluding that two formulations are not bioequivalent although actually bioequivalent but it is not possible to conclude that two bioequivalent formulations are not bioequivalent. In this study, we concluded that Hytrin® tablet and TZC® tablets are bioequivalent although the dates of administration were dispersed to three days, for the dispersion of dates proved not to affect the bioequivalence test result of two formulations.

KEY WORDS : Terazosin · Bioequivalence · Pharmacokinetics.

서 론

연구대상 및 방법

Terazosin은 prazosin과 같은 계열의 알파-교감신경 수용체 차단제로서로서, 경증내지 중증도의 고혈압 및 양성 전립선 비대증 (benign prostatic hyperplasia)의 치료에 쓰이고 있다. Terazosin은 prazosin에 비하여 경구투여시 흡수율이 매우 높고 (약 90%) 지속적인 흡수 경향을 보이며, 혈중 반감기가 3~4배 길기때문에 (9~12 시간) 일일 일회 투여의 장점을 보이는 제제이다. 또한 terazosin은 보다 수용성으로서 주사용 제형의 개발이 가능하다.

티지씨® 정은 동화약품공업주식회사에서 기존 terazocin formulation을 원형으로 하여 terazosin의 generic formulation으로 발매하고자 하는 경구용 terazosin 제제이다. 따라서, 이 제제의 생물학적동등성 시험을 통하여 생체이용율이 통계학적으로 기존 제제와 같음을 입증하기 위하여 본 연구에서는 한국인 정상성인을 대상으로 티지씨® 정 투약에 따른 약동학적 특성을 검토하고, terazosin을 함유하는 기존 제제인 하이트린® 정과의 생물학적동등성을 검토하고자 하였다.

1. 대상 피험자 및 피험자 수

본 연구는 피험자 선정기준에 합당하고 제외기준에 해당하지 않는 건강한 한국인 남성 자원자 18명을 대상으로 하였다. 선정 기준으로는 1)연령이 20세 이상 40세 이하이며 이상체중의 15% 이내인 자, 2)일상적인 생활과 일을 특별한 지장없이 하고 있는 사람, 3)선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적 증상 또는 소견이 없는 사람, 4)시험개시 3주 이내 건강검진을 통하여 피험자로 적합하다고 판단된 자, 5)시험 참가에 앞서 시험의 목적, 내용, 시험약물의 특성 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 서면 동의한 자원자 등이었다. 제외기준으로는 1)임상적으로 유의한 알려지성 질환, 2)약물의 흡수, 대사, 또는 배설에 영향을 줄 수 있는 만성 질환자, 3)시험개시 60일 이내에 타 임상시험에 피험자로 참여한 자, 4)시험개시 10일 이내에 타 약물을 복용한 자, 5)시험개시 1개월 이내에 현혈한 자, 6)과다 알코올 섭취자 (21 unit/주 혹은 3 unit/일 이상, 1 unit=맥주 250 ml 혹

은 와인 1잔), 7)과다 흡연자(1일 20개피를 넘는 흡연자) 등이었다. 본 연구는 두 제형간의 AUC, C_{max} 등의 약동학적 특성을 기술통계학적으로 비교하는 것을 목적으로 하였다. 따라서 시험약과 대조약의 실제 파라미터(AUC, C_{max} 등)의 평균이 같고 variance를 20%라고 가정할 때 유의수준(α) 0.05-0.1, 검출력(β) 0.8에서 관찰된 파라미터 평균차의 신뢰구간이 20%내에 들도록 할 수 있는 최소한의 피험자 수가 약 14-20명임에 근거하여, 본 연구의 피험자 수는 탈락자를 고려하여 18명으로 하였다. 의약품 임상시험 관리기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-18호)에 의거하여 이 시험에 참여하는 자원자들에게 그들이 이해할 수 있는 언어로 쓰여진 임상시험을 위한 설명서를 배부하고 이 내용을 충분히 설명하였으며, 피험자의 자의의사에 의한 서면 동의서를 받았다. 또한 본 시험은 임상시험심사위원회의 심의를 거쳤으며 헬싱키 선언의 정신에 입각하여 수행되었다.

2. 연구설계

본 임상시험은 Latin square 형태의 교차시험설계(crossover design)에 의한 공개임상시험으로 진행되었으며, 무작위 배정된 피험자 9명을 1 블록으로 2개 군으로 나누어 2가지 시험약을 교차투여하여 진행하고자 하였다. 피험 대상자는 투약개시 전 3주 이내에 서울대병원 임상시험센터를 방문하여 screening 검사를 받은 후, 첫째 군의 9명의 피험자는 처음 시험약(티지씨® 2 mg정)을 1회 경구투여 받으며, 1주의 휴약기간 후 대조약(하이트린® 2 mg정)을 1회 경구투여 받고, 제2군 9명은 반대의 순서로 투약 받을 예정이었다. 그러나 피험자들의 사정에 의하여, 기본 무작위배정 구도를 유지하면서, 투약일을 3회에 걸쳐서 7-7-4명을 각각 투약하게 되었다. 시험약과 대조약의 투약은 반드시 시험책임자 또는 담당자의 감독하에 실시하였으며, 투약후 구강검사로 복용을 확인하였다. 투약 개시 전날밤부터 10시간 이상을 공복한 후 오전 8시~9시 경에 공복상태에서 상온의 물 200 ml와 함께 복용케 하였으며 투약 2시간 후 150 ml의 물을

제공하고 투약 4시간 이후 중식을 제공하였다. 피험자들은 시험기관인 서울대병원 임상시험센터에 시험개시 12시간 전에 입원하여 운동, 식사, 흡연 및 음주 등을 제한, 관리 받았다. 투약 전일 오후 10시 이후부터 다음날 투약 후 4시간동안 공복 상태를 유지토록 하고 투약 후 48시간 동안은 caffeine이나 알코올을 함유하는 음료의 섭취를 제한받았다. 안전성은 정기적/비정기적 문진, 신체검사 등을 통해 평가하였으며, 투약에 따른 자타각 증상은 시험종료시까지 피험자의 자발적인 보고에 의하며, 투약 24시간 후 시험담당자가 문진 및 신체검사를 시행하고, 자 타각 증상의 출현시 출현시기, 지속시간, 이상반응의 정도 및 인과관계를 상세히 기록하였다. 약동학적 특성 검토를 위한 채혈은 투약 직전 상박 주전부에 생리식염수로 채워 거치한 정맥내 카테터를 통하여 시행하였다. 채혈시에는 감염을 방지하기 위하여 알코올솜으로 채혈 부위를 소독하며 aseptic technique를 적용하였다. 투약 직전 대조 혈액 10ml를 취하고, 투약 직후 15분, 30분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48시간까지 각 10 ml의 혈액을 채취하였다. 혈액채취 시간은 terazosin 제제의 최고혈중농도도달시간(T_{max})이 1~2시간인 점을 감안하여, 투약직전 1회, T_{max} 도달시까지 1시점 이상, T_{max} 부근에서 2시점 이상, 소실기에서 3시점 이상, 그리하여 반감기(9~12 시간)의 4배까지 총 15시점을 채혈하도록 산정하였다. 채혈액은 heparinized vacutainer tube에 넣고, 30분 이내에 냉장(2-4℃)에서 1000 g으로 10분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후, 분리 혈장을 -20℃에서 혈장내 terazosin 농도 측정시까지 냉동보관하였다.

3. 혈장 terazosin 농도의 측정

혈장 시료로부터 terazosin의 농도를 분석하기 위하여 내부표준물질(IS)로 prazosin을 사용하여 다음과 같은 방법으로 추출하였다. 내부표준물질 50 ng을 함유하는 혈장 1 mL에 1 M NaOH 100 μ L를 가하고 methylene chloride 8 mL을 가한 후 2분간 진탕하여 추출하였다. 유기용매 층을 취하여 40℃ 이하의

저온에서 유기용매를 휘발시키고 여기에 여기에 methanol 100 μ L를 가하여 녹인 액을 취하여 HPLC를 행하였다.

혈장 terazosin 농도는 reversed phase HPLC 법으로 측정하였으며, Symmetry C₁₈ (5 μ m particle size, 4.6 $\times$ 250 mm) column을 사용하여 다음과 같은 조건에서 측정하였다. 상온의 컬럼 온도에서 methanol과 acetonitrile 그리고 0.04M의 disodiumhydrogen orthophosphate를 22:22:56(v:v)로 섞은 완충액(pH 5.0)을 이동상으로 하여, 1.0 mL/min의 속도로 이동시켰으며, 자극(excitation)파장 250 nm, 방출(emission)파장 370 nm의 형광검출기로 검출하였다.

Terazosin 및 내부표준물질인 prazosin의 stock solution은 1 mg/mL의 농도로 methanol에 녹여 -70°C에 보관하였다. Calibration standard solution은 terazosin 80, 40, 20, 10, 5, 1 ng/mL의 농도가 되도록 혈장으로 희석하여 조제하였다. terazosin과 prazosin의 peak height ratio를 측정하여, 회귀직선으로부터 혈장에서의 terazosin의 농도를 분석할 수 있었다. 이러한 방법에 의한 혈중농도 측정시 실제 피험자 sample의 측정 개시 전에, 측정상의 inter-day variation 및 intra-day variation 등과 관련하여 그 precision 및 accuracy를 검증하는 assay validation을 시행하여 그 결과를 기록하였다.

4. Terazosin 제형의 약동학적 특성 및 생물학적동등성 통계분석

제형에 따른 terazosin의 약동학적 특성으로 기존

의 일반 제형의 생물학적동등성 검정에 사용되는 파라미터인 AUC, C_{max}를 비교하였다. 또한 t_{1/2}, T_{max}, MRT 등의 파라미터를 추가, 참조하였다. 제형에 따른 약동학적 파라미터의 비교는 AUC, C_{max}에 대하여 평균치의 차이를 구하여 분산분석(ANOVA)을 하여 피험자간 변동, 군간 또는 순서효과, 군내 피험자간 변동, 시기효과 약제효과를 F-test로 검증하고, 각 약동학 파라미터 평균의 차에 대한 신뢰구간을 추정하였다. 이 때 유의수준(α) 0.05-1로 하였다. 이 때 AUC, C_{max}에 대해서는 두 제제의 평균의 차이에 대한 신뢰구간이 기준제제 평균의 20% 이내인지를 평가하였다.

결 과

전체 피험자의 나이는 평균 24.5세였고 20세와 29세의 범위에 있었다. 키는 172.4 $\pm$ 5.40 cm (mean $\pm$ SD)이었고 체중은 65.5 $\pm$ 7.95 kg (mean $\pm$ SD)이었다. 연령, 신장, 체중 모두 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

1) 약동학적 평가 결과

두 제제의 혈장농도 추이는 Fig. 1에 나타내었으며, 각 파라미터의 평균치 및 비의 신뢰구간은 Table 2에 나타난 바와 같다. 약동학적 파라미터들은 Winnonlin™ 2.1을 이용하여 Noncompartmental analysis에 의해 구하였다.

티지씨® 정 of total AUC는 278.74 $\pm$ 79.28 ng $\times$ hr/mL (mean $\pm$ SD)이었고, 하이트린® 정은 276.57 $\pm$ 83.79이었고, C_{max}의 경우 티지씨® 정은 26.61 $\pm$ 7.16 ng/mL (mean $\pm$ SD)이었고, 하이트린® 정은

Table 1. Demographic data of study subjects(Mean $\pm$ SD)

	Group A	Group B	Total	P-value
No. of subjects	9	9	18	
Age (years)	24.9 $\pm$ 2.84	23.9 $\pm$ 2.98	24.5 $\pm$ 2.87	0.44
Weight (kg)	64.9 $\pm$ 8.83	66.3 $\pm$ 7.18	65.5 $\pm$ 7.95	0.70
Height (cm)	172.5 $\pm$ 5.84	172.2 $\pm$ 5.17	172.4 $\pm$ 5.40	0.90

Table 2. Pharmacokinetic parameters after single oral administration of 2mg terazosin

No. of subjects	TZC N=18		Hytrin N=18		TZC/Hytrin(%) (90% CI)
	Mean	SD	Mean	SD	
AUC _{total} (ng · hr/mL)	278.74	79.28	276.57	83.79	101.91 (0.9382-1.0852)
C _{max} (ng/mL)	26.61	7.16	26.54	8.46	104.79(0.9120-1.1093)
t _{max} (hr)	0.83	0.45	0.89	0.44	105.16
MRT (hr)	13.14	2.20	13.37	2.59	99.67
Terminal half-life (hr)	9.65	1.87	10.02	2.30	98.19

SD : Standard Deviation, CI : Confidence interval

Fig. 1. Profiles of plasma concentration of terazosin after oral administration of TZC or Hytrin in 18 normal volunteers(Each bar represents SD at each point)

26.54 ± 8.46이었다. 각 개인에서 두 제제간 AUC ratio는 1.019 ± 0.138이었다.

t_{1/2}는 티지씨® 정이 9.65 ± 1.87 hr이었고, 하이트린® 정은 10.02 ± 2.30 hr이었으며, MRT는 티지씨® 정이 13.24 ± 2.20 hr, 하이트린® 정은 13.37 ± 2.59

hr이었고, T_{max}의 경우 티지씨® 정은 0.83 ± 0.45 hr, 하이트린® 정은 0.89 ± 0.44 hr으로 유사하였다. 나머지 CL/F, Vdz/F, Vdss/F 등의 모든 파라미터들도 두 제제간에 유사하였다.

Fig. 2. AUC_{total} of TZC grouped by period (Each bar represents SD at each point)

2) 생물학적동등성 평가 결과

생물학적동등성 검정에 일반적으로 사용되는 AUC와 C_{max} 두 가지 약동학적 변수의 생물학적 동등성에 대한 통계적 검정을 실시하였다.

AUC, C_{max} 모두 두 제제의 신뢰구간에 의한 동등성 검정에 앞서 아래와 같이 자료의 타당성을 검증하는 분산분석 결과, 이월효과(carry-over effect)나 시기효과(period effect), 약제의 효과를 배제할 수 있었다.

AUC의 경우 하이트린® 정을 기준제제로 한 차이의 90% 신뢰구간이 -17.86에서 22.20으로 90% 동등성 한계구간이 기준제제의 20% 한계인 -55.31과 +55.31내에 있었으며 비율에 대한 검정시 90% 신뢰구간이 0.938-1.085로 동등성 한계구간인 0.8-1.25 내에 포함되었다. 따라서 AUC를 기준으로 보았을 때 두 제제는 동등하다고 판단되었다.

C_{max} 의 경우에도 차이의 90% 신뢰구간이 -2.44에

서 2.66으로 20% 동등성 한계인 -5.31와 +5.31 내에 있었으며, 비율의 90% 신뢰구간이 0.914-1.109로 동등성 기준인 0.8-1.25 내에 있었으므로 동등하였다.

결론적으로 티지씨® 정은, 하이트린® 정에 대하여 생물학적 동등성 기준을 만족시키는 제제로 판단하였다.

두 제제의 AUC, C_{max} 에 대한 그래프를 Fig. 2와 Fig. 3에 각각 나타내었다.

3) 투약일 분산의 영향에 관한 평가

본 임상시험에서는 자원자 care 등에 철저함을 기하기 위하여, 이틀에 걸쳐(각 9명씩), 한 시기의 투약을 계획하였으나, 자원자들의 사정에 의해 첫 시기의 투약을 3일로 나누어 실시하였고, 한 명의 피험자를 제외하고는 모두 일주일간의 휴약기간 후에 일정대로 두 번째 3일간 투약하였다.

Fig. 3. C_{max} of TZC grouped by period (Each bar represents SD at each point)

본 연구의 투약일이 수 일간에 나뉘어진 것을 엄격히 해석하여 “multigroup”으로 보고 그에 맞게 통계 분석과정에서 multigroup의 영향을 검토하여 보았다. 투약일(date group)을 3군으로 나누어 분산분석 모델에 추가하였을 때, $p=0.1209$ 로서 다른 변수들(sequence, period, treatment group)과 마찬가지로 유의한 군간의 차이를 보이지 않았다. 따라서 투약일이 나뉘어진 것이 본 시험의 동등성 결과에 영향을 미치지 않았으므로, 이후 AUC와 C_{max}의 생물학적동등성에 대한 통계적 검정을 실시하였다.

4) 안전성 평가 결과

시험약 및 대조약 모두 문진, 자발적 보고에서 이상 반응의 예가 없었으며, 혈압과 맥박수 등이 모두 정상 범위내였으며 투약전에 비하여 변화를 보이지 않았다. 따라서 본 시험에서 티지씨® 정 및 하이트린® 정은 모두 안전하였다.

5) 약물농도분석 결과

시험의 모든 농도 분석은 본 실험실의 약물농도분석 표준지침서(SOP)에 따라 시행되었다. Quality control 분석시 2, 10, 50 ng/mL 검체의 정밀도는 각각 11.86, 9.36, 8.25 % 이었고, 정확도는 각각 100.26, 94.90, 92.37 % 였으며, 표준검량곡선의 결정계수(r^2)는 모두 0.99 이상으로 유효하였다.

고 찰

생물학적동등성시험은 사람을 대상으로 하는 임상 시험이므로, 단순히 임상시험으로부터 얻고자 하는 통계적인 측면만을 생각해서는 안될 것이고 피험자들의 안전을 우선적으로 고려하는 것은 당연한 일이다. 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제1998-86호)에 따르면 “...의료기관은 최소한 투약후부터 채혈 종료시까지 피험자를 일반환자와 구분된 병원내

Fig. 4. 본 연구의 기본 설계

적절한 장소에 수용관리하여 피험자가 안정을 취할 수 있도록 하여야 하며...”라고 되어있으며, 또한 외국의 경우를 보더라도 EU guideline에서는 생동성시험의 수행은 EC-GCP를 따르도록 규정되어 있다. ICH-GCP, KGCP 및 상기 고시의 취지를 생각하여 본 임상시험센터 연구병실의 최대수용인원이 14 병상임을 감안하여, 본래 9 명씩 두 군으로 나누어 시험하고자 하였으나 피험자들의 사정에 의해 투약일을, 기본 무작위배정 구도를 유지하면서, 3 회에 걸쳐서 7-7-4 명에게 각각 투약하게 되었다.

Terazosin은 이미 알려진 바와 같이 초회통과 저혈압 효과(first-dose hypotension) 부작용의 가능성이 존재하며, 환자에서는 취침전 첫 dose를 투여하게 되어있다. 그러나 동등성시험에서는 아침에 투여하게 되며, 따라서 건강한 자원자에서 혈압의 과다강하에 의한 안전성 문제가 발생할 가능성이 있다. 또한 terazosin의 생체이용율은 약 90% 내외이어서, 제형

간 차이에 의한 생체이용율의 개체변이는 큰 문제가 아니나, 흡수의 속도가 다를 경우 부작용 발생 위험이 증가할 가능성을 배제할 수 없었다.

위와 같은 투약일 분산은 피험자에 의하여 투약일 변경이 초래된 것이므로, 결과적으로 투약일별 순서군(sequence group)의 배정은 불균형이 초래되었으나, 이는 기본 연구설계가 왜곡된 것은 아니며, 아래에 언급할 바와 같이 미국 FDA guidance에 따라 이를 confounding factor로써 적절히 검증 후 동등성 검정 시험을 시행하였다.

본 연구와 같은 교차시험법에서는 각자가 자신의 control로서 역할을 함으로써, 개체내 비교(within-subject comparison)을 하고, 따라서 통계분석과정 중 제형간의 비교에 있어서의 개체간변이(inter-subject variability)를 제외할 수 있게 된다. 한 시기의 투약일이 개체간에 서로 다르다는 것은 개체간 변이를 증대시킬 수 있다는 것인데, 이것은 교차시험법의 기

본 설계상 분석과정에서 제외되게 된다. 즉 Fig. 4에 나타난 바와 같이 개체내변이(세로축)를 검토하는 것이며, 개체간변이(가로축)은 통계분석과정에서 제외되게 된다. 따라서 Fig. 4에서와 같이 #1~#18 피험자가 서로 독립적일 때, 각 피험자별 휴약기간이 일정하다면, 첫 투약 시기가 같건 다른건 간에 전체 분석에는 영향을 주지 않을 것이다. 또한 이와 같은 Latin square design에서는 동등성검정 이전에 분산 분석을 통하여 sequence, period effect 등의 confounding factor를 분석한 후 의미 없음을 증명하는 단계를 거치며, 투약일이 분산된 multi-date group의 경우 이를 또 다른 confounding factor로서 검증 후, 동등성을 검정하면 될 것이다.

또한, 설사 각 date group 간에 유의한 차이가 있다고 하더라도 각각의 date group 내에서 독립적으로 동등성 검정을 하여 생물학적으로 동등한 결과가 나오면 그 자체로서 두 제제가 생물학적으로 동등하다고 말할 수 있는 것이며 실제로 본 시험에서 이를 시행하였을 때 각각의 군에서 생물학적동등성 기준을 만족시켰다.

투약일의 분산이 최종 결과에 영향을 미친다 가정하더라도, 그 영향은 개체간 변이를 증대시켜 오히려 동등성 검정에 불리한 요소로 작용한다. 즉 동등한 약품을 동등하지 않은 쪽으로 결론짓게 할 가능성은 있으나, 거꾸로 생물학적동등성 분석 결과가 동등한 것으로 판정되었다면, 투약일이 나누어져있기 때문에 동등하지 않은 의약품이 동등하게 판정되는 일은 없다고 할 수 있다. 따라서 본 시험에서와 같이 투약일의 분산에도 불구하고 두 제형이 생물학적동등성 기준을 만족시키면, 두 제제가 생물학적으로 동등하다고 결론내릴 수 있는 것이다.

위와 같이 통계적으로 투약일 분산에 관한 영향을 75/75 rule로도 알 수 있는데, 각각의 피험자들에게서, 두 약제에 대한 개별 test/reference AUC의 변화를 비교, 관찰하였을 때, 전체적으로 개인별 제형간 동등성 양상을 보였으며, 개별 test/reference AUC

비는 2명을 제외한 나머지 16명의 피험자(88.9%)에서 88.28~119.42로서, 생물성의 참고기준으로 사용되는 75/75 rule을 충분히 만족시킴을 알 수 있었다.

상기의 소견을 종합할 때 두 제형은 생물학적으로 동등하다고 결론 내릴 수 있다.

참 고 문 헌

1. Japanese NHHS Divisions of Drugs: Guideline for bioequivalence studies of generic products. 1997
2. U. S FDA CDER: Guidance for industry. In vivo bioequivalence studies based on population and individual bioequivalence approaches. October 1997.
3. Sonders RC. *Pharmacokinetics of terazosin. Am J Med* 1986 May 23;80(suppl 5B):20-4
4. Patterson SE. *Terazosin kinetics after oral and intravenous doses. Clin Pharmacol Ther* 1985 Oct;38(4):423-7
5. Titmarsh S and Monk JP. Terazosin. *A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in essential hypertension. Drugs* 1987 May;33(5):461-77
6. Somberg JC, Achari R, Laddu AR. *Terazosin: Pharmacokinetics and the effect of age and dose on the incidence on the adverse events. Am Heart J* 1991;122:901-5
7. 식품의약품안전청 고시 제1998-18호(2001년 1월 4일 개정), 의약품임상시험관리기준 개정안
8. 식품의약품안전청 고시 제1998-86호(1998년 8월 26일 개정), 생물학적 동등성 시험 기준
9. 국립보건안전연구원, 의약품의 생물학적 동등성 시험에 관한 연구(1), 과학기술처, 1988. 6