

타라신 근주(케토롤락트로메타민 30 mg)에 대한 케로라 근주의 생물학적 동등성

정연복[†]·이준섭*·한 건

충북대학교 약학대학, *충북대학교병원 약제부

(1999년 2월 12일 접수)

Bioequivalence of Kerora Intramuscular Injections to Tarasyn Intramuscular Injections (Ketorolac Tromethamine 30 mg)

Youn Bok Chung[†], Jun Seup Lee* and Kun Han

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

*Chungbuk National University Hospital, Cheongju 361-763, Korea

(Received February 12, 1999)

ABSTRACT—A bioequivalence study of the Kerola[®] intramuscular injections (Dongkwang Pharmaceutical Co., Korea) to the Tarasyn[®] intramuscular injections (Roche Co., Korea), formulations of ketorolac tromethamine (KTR), was conducted. Sixteen healthy Korean male subjects were received each formulation at the dose of 30 mg as KTR in a 2×2 crossover study. There was an one-week washout period between the doses. Plasma concentrations of KTR were monitored by a HPLC method. AUC was calculated by the linear trapezoidal method. C_{max} and T_{max} were compiled from the plasma drug concentration-time data. Analysis of variance (ANOVA) revealed that there are no differences in AUC, C_{max} and T_{max} between the formulations. The differences between the formulations in these parameters were all far less than 20% (i.e., 3.65, 2.59 and 4.35% for AUC, C_{max} and T_{max}, respectively). Minimum detectable differences (%) at $\alpha=0.1$ and $1-\beta=0.8$ were 12.87, 13.44, 20.62%, for AUC, C_{max} and T_{max}, respectively. The 90% confidence intervals for these parameters were also within 20%. These results satisfy the bioequivalence criteria of the Korea Food and Drug Administration (KFDA) guidelines (No. 1998-86). Therefore, these results indicate that the two formulations of KTR are bioequivalent.

Keywords—Ketorolac tromethamine, Kerola[®], Tarasyn[®], Bioequivalence, Intramuscular injections

케토롤락은 프로스타그란딘 생성에 관여하는 cyclooxygenase의 작용을 억제하여 진통작용을 나타낸다.^{1,2)} 케토롤락은 중등도 및 중증 통증에 효과적이며, 다른 비스테로이드성 및 비마약성 진통제에 비해 약효가 현저하게 높다고 알려져 있다.^{3,4)} 특히 몰핀과 같은 아편류 진통제와 약효가 비슷하다고 보고되고 있다. 케토롤락트로메타민염은 경구투여시에도 정맥투여 및 근육주사와 유사한 생체이용률을 나타낸다.^{5,6)} 따라서 케토롤락트로메타민염의 경구투여 정제 및 근육용 주사제가 상용되고 있다.

최근, 국내에서도 케토롤락트로메타민 정제 및 근육주사제의 개발에 관한 관심이 높다. 저자 등⁷⁾은 타라신 정(한국로슈)을 대조제제로 한 케로라 정(동광제약, 시험제제)의 생물학적 동등성 시험결과를 보고한 바 있다. 미국인 및 남미인을 대상으로 한 결과^{5,8,9,10)}와 비교하면, 최고 혈청농도 (C_{max}) 및 최고 혈청농도 도달시간(T_{max}) 등의 파라미터는

서로 차이를 보인다. 이처럼, 동일성분, 동일함량인 제제라 하더라도 인체에 투여시 흡수의 차이 때문에 임상효과에 차이가 있을 수 있고, 또한 예기치 못한 부작용을 초래할 수도 있다. 따라서, 이미 개발된 제품과 동일한 유효성분을 동량 포함한 다른 제품을 평가 하는데 있어서 화학적 동등성 개념 보다는 생물학적 동등성 개념이 중요하다는 것을 알 수 있다.

한편, 근육주사제에 대해서는, 한국로슈에서 타라신 근주(케토롤락트로메타민 30 mg)를 국내 최초로 발매하여 시판하고 있다. 이와 생물학적으로 동등한 제품을 허가받아 판매하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준¹¹⁾에 따라 임상시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다. 따라서, 이 연구에서는 동광제약 주식회사가 발매하고자 한 케로라 근주를 시험약으로 하고 한국로슈에서 발매하고 있는 타라신 근주를 대조제제로 하여 생물학적 동등성을 검증하고자 하였다. 즉, 건강한 성인 남자 지원자를 대상으로 2기 2제 라틴방격법에 따른 교차시험법에 따라 근육주사하여 얻어진 케토롤락트로메타민의 생체이용률 파라미터인 혈청농도 약물농도-시간곡선하

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 0431)261-2824, E-mail : chungyb@cbucc.chungbuk.ac.kr

면적(AUC), C_{max} , 및 T_{max} 에 대해 분산분석을 시행하여 두 제품의 생물학적 동등성을 평가하고자 하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시행되었으며, 시험전 모든 피험자로부터 기준에 따른 동의서를 받았다.

실험방법

시약 및 기기

생물학적 동등성 시험 시험약으로는 보건복지부로부터 조건부 허가를 받아 동광제약 주식회사에서 자가 제조하여, 보건복지부장관의 제조품목허가증 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 케로라 근주(케토롤락트로메타민으로서 30 mg 함유, 제조번호: KI01, 제조일자: 1997. 1. 10)를 사용하였고, 대조약으로는 한국로슈에서 시판하고 있는 타라신 근주(케토롤락트로메타민으로서 30 mg 함유, 제조번호: F70143, 제조일자: 1997. 1. 30)를 사용하였다.

케토롤락트로메타민은 동광제약 주식회사로부터 표준품을 공급받아 사용하였다. 케토프로펜(Sigma Co., 미국), HPLC 용 아세토니트릴과 메탄올(Fisher Co., 미국), 생리식염수, 헤파린(녹십자)을 사용하였으며, 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

분석기기로서는 액체크로마토그래프(HPLC) 장치(Jusco Co., Ltd, PU-980 Intelligent Pump, 970 UV/VIS 검출기, 807-IT 적분기), C8-역상컬럼(5 μ m, 4.6 \times 250 mm, Capcell Pak, Shiseido, Japan), 원심분리기(Beckman Instruments, INS, CS-6KR), 미량원심분리기(Beckman Instruments, INS, TJ-6), pH 측정기(Dong-woo Medical System, pH/ION meter, DP-88), 냉동고(Operon INS) 등을 사용하였다.

피험자 선정

식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준¹¹⁾에 따라 공고하여 20~30세의 건강한 성인 남성 지원자 25명을 모집하였다. 지원자는 충북대학교 병원에서 내과 의사의 검진 및 생물학적 동등성 시험기준¹¹⁾에 의거하여 혈액 임상화학적 검사를 실시한 후 타 질병이 있거나 본 실험에 참여시키기에 부적합한 경우를 제외한 16명의 건강한 남자 지원자를 피험자로 선정하였다. 피험자는 연령 23.6 \pm 1.58세, 체중 62.9 \pm 5.78 kg, 신장 173 \pm 3.31 cm이었다. 피험자들에게 시험의 내용과 예측될 수 있는 부작용에 대하여 설명한 후 기준에 따른 서면상의 동의서를 받았다. 피험자 순서는 무작위로 추출하여 선정하였다.

시험 개시 1개월전부터 피험자 16명에 대하여 바르비탈류

약물 등의 약물대사효소 유도 약물의 복용이나 과도한 음주를 하지않도록 주의시켰으며, 시험 개시 1주일전부터 커피, 술 및 타 약물의 복용을 일체 금지시켰다. 시험 전날에는 음식으로 인한 영향을 배제하기 위하여 동일한 저녁식사(밥, 야채류, 된장국)를 오후 6시에 제공하였으며, 다음날 오전의 시험전까지 생수 일정량만을 제공하고 동일한 조건하의 숙박시설에서 숙박하게 하였다. 시험일에는 오전 7시 충북대학교병원 임상병리과에 도착하여 준비를 마치고, 오전 8시 투약을 시작하였다. 시험개시 6시간째인 오후 2시에 김밥 및 생수 일정량을 제공하고 시험종료시까지 음식물을 공급하지 않았다.

약물투여 및 혈액채취

라틴방격법에 따른 교차시험법으로 투약 계획을 수립하고 투약할 피험자 16인을 군당 8인씩 임의로 나누었다. 피험자들 모두에게 scalp-vein set를 왼손등의 정맥부위에 설치하여 blank 혈액으로서 각각 8 ml씩 채혈하였다. 채혈 후 scalp-vein set에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염액을 주입하여 잔류 혈액을 혈관내로 밀어 넣었다. 대조약과 시험약 각각 1앰플(케토롤락트로메타민으로서 30 mg)씩을 I기의 시험으로 제 1군과 제 2군의 12시간 이상 절식한 피험자에게 차례로 대둔근 상부 측면의 일정한 위치에 근육주사하였다. 피험자간 복약시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 2분 간격으로 하였다. 7일간의 휴약기간을 두어 제 II기의 시험을 교차하여 동일한 방법으로 실시하였다.

채혈시간 간격은 인체에 대한 예비시험의 결과에 따라 본 시험에서는 투약후의 채혈을 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 및 12시간의 10시점으로 하여 매 시점마다 8 ml씩 채혈하였다. 채혈방법은 23 gauge scalp-vein set 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2.0 ml의 혈액을 빼내어 버리고 새 주사기로 8.0 ml의 혈액을 채혈하였다. 실수로 인한 채혈시간의 변동을 사전에 방지하기 위하여 시험전 채혈자(임상병리과 의사들) 및 피험자들에게 채혈시간표를 배부하였다. 채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위하여 모든 피험자들에게 항생제(아목시실린 캡셀 500 mg)를 투여하였다.

채혈된 혈액은 냉장고에서 20분간 방치한 다음 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 다음, 혈청만을 취하여 멸균 바이알에 옮기고 -70°C의 냉동고에 넣어 분석시까지 보관하였다. 기타 채혈장소는 채혈의 관리 및 피험자들의 활동과 채혈에 필요한 공간을 고려하여 약 20평 이상의 장소를 충북대학교 부속병원 임상병리과내에 할애했다.

채혈 및 관리인원으로는 전문의 1인, 의사 2인, 채혈관리 2인, 채혈보조인원 3인, 시험담당자 1인 및 시험책임자 1인으로 총 10인을 참가시켰다.

휴약 기간은 케토롤락트로메타민의 반감기가 문헌⁹⁾에 의하면 5.07시간으로 나타나 생물학적동등성시험기준¹¹⁾에 의하면 반감기의 최소 3배 이상의 기간으로 되어 있는 바 본 시험에서는 1주일을 휴약기간으로 하였다.

혈청중 케토롤락트로메타민의 분석

혈청중 약물농도 분석은 Chun 등¹²⁾의 방법을 개량하여 사용하였다. 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈청을 실온에 방치하여 녹이고 1분간 진탕한 다음 이 혈청 1.0 ml에 내부표준물질로서 물에 녹인 케토프로펜 용액(100 µg/ml) 100 µl 및 1N HCl 200 µl씩을 넣고 수초간 진탕하여 섞었다. 다음에 hexan : 에틸 혼합액(7:3 v/v) 7.0 ml를 넣어 10분간 진탕하여 추출하고 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 유층 5.0 ml를 원심분리관에 옮긴 다음 0.1% 트로메타민 용액 400 µl를 넣고 3분간 진탕하여 역 추출하였다. 이것을 3000 rpm에서 15분간 원심분리하고 수층으로부터 20 µl를 취하여 HPLC에 주입하였다. 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크면적에 대한 케토롤락트로메타민의 피크면적의 비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈청중 케토롤락트로메타민의 농도를 산출하였다.

전처리된 혈청시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량하였다. 장치로는 Jasco Co. Ltd.의 HPLC(Model: PU-980 Intelligent pump)를, 검출기로는 970 UV/VIS Detector를, 칼럼으로는 reversed-phase C-8 Column(5 µm, 4.6×250 mm, Shiseido, Japan)을, 데이터 처리장치로는 807-IT Integrator를 썼고 Precolumn으로는 Lichrosorb RP-18 5U가 내장된 precolumn Module(Alltech)을 사용하였다. 이동상으로는 아세트니트릴 : 물 : 메탄올 : 트리에틸아민 혼합액(35 : 55 : 10 : 0.1, v/v, 인산 수용액으로 pH를 3.2로 조절)을 사용하고 유속 1.0 ml/min 및 검출 파장 300 nm에서 정량하였다.

약물속도론적 해석 및 생물학적 동등성

생물학적 동등성 평가를 위한 혈청중 농도-시간 곡선하면적(AUC)은 마지막 채혈시간인 12시간까지 사다리꼴 공식에 따라 구하였으며 최고 혈청중 농도(C_{max})와 최고 혈청중 농도 도달시간(T_{max})은 실제 측정치를 사용하였다. 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준¹¹⁾에 의거하여 두 제제의 생체이용률 파라메타들(AUC, C_{max} , T_{max})을 비교 함으로써 두 제제의 동등성여부를 판정하였다. 즉,

각 파라미터에 대하여 분산분석(ANOVA)을 시행하여 교차시험이 이루어졌는지를 확인하고, 평균치의 차이(대조약의 20% 이내), 검출력 또는 최소검출차($\alpha=0.05$ 또는 0.1의 조건에서 $1-\beta>0.8$ 이거나, $1-\beta=0.8$ 의 조건에서 최소검출차가 20% 미만) 및 90% 신뢰한계 등을 구하여 종합적으로 고찰함으로써 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 검정하였다. 얻은 데이터는 국내에서 개발한 K-Betest프로그램¹³⁾을 사용하여 처리하였으며 모든 측정치는 평균±표준오차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈청중 케토롤락트로메타민의 정량

건강한 성인의 대조혈청에 내부표준물질인 케토프로펜을 가한 것 및 케토프로펜과 케토롤락트로메타민을 함께 가한 혈청을 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 케토롤락트로메타민의 유지시간은 5.38분, 내부표준물질은 7분대로서 각 물질의 분리상태가 양호하였으며, 정량한계는 50 ng/ml이었다. 혈청을 사용한 검량선은 피크 면적비=(0.601×농도(µg/ml)+0.00251)로, 농도 0.05~10 µg/ml 범위에서 양호한 직선성($r>0.999$, $p<0.01$)을 나타내었다. 또한, 이 농도 범위에서 케토롤락트로메타민의 c.v.(coefficient of variance)는 ±10%이하로 나타났으며, 추출회수율은 95%이상으로 나타났다. 따라서, 이 시험에서 사용한 혈청중 케토롤락트로메타민의 HPLC 분석법은 충분한 감도와 정확성 및 정밀성이 있음을 알 수 있었다.

혈청중 케토롤락트로메타민 농도 추이

시험약과 대조약 각각 1앰플을 지원자 16명에게 교차시험법에 따라 근육주사한 다음 일정시간마다 채혈하여 얻어진

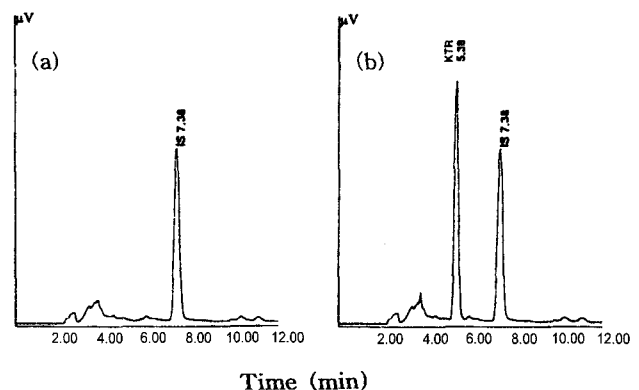


Figure 1—HPLC chromatogram of ketorolac tromethamine (KTR, 5.38 min) and internal standard (ketoprofen(IS), 7.38 min). (a) blank serum spiked with internal standard, (b) serum spiked with ketorolac tromethamine and internal standard.

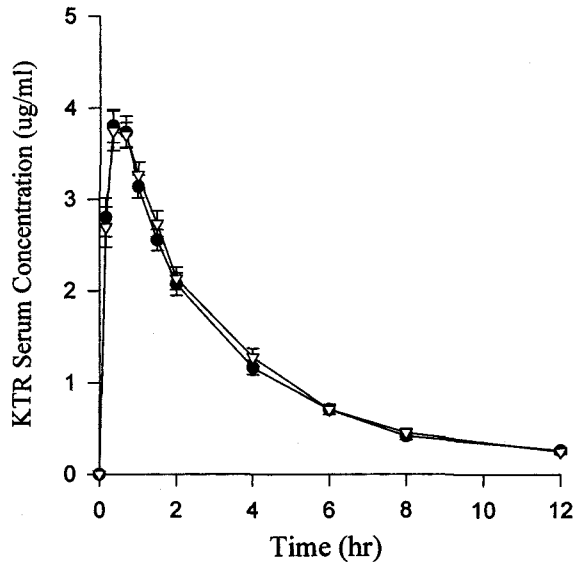


Figure 2—Mean serum ketorolac tromethamine profiles after Tarasyn (reference drug, ●) and Kerola (test drug, ▽) intramuscular injections (mean \pm S.E., n=16).

각 제제의 혈청중 케토롤락트로메타민의 평균농도는 Figure 2와 같았다. 케토롤락트로메타민은 근육주사시 흡수속도가 비교적 빠르며, 혈청중 농도가 12시간까지 검출되었다. 각 피험자들의 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적

파라미터(AUC, C_{max} , T_{max})를 Table I에 나타내었다. 시험약의 평균 AUC는 $13.8 \pm 3.05 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, C_{max} 는 $4.02 \pm 0.61 \mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 는 $0.49 \pm 0.20 \text{ hr}$, 대조약의 평균 AUC는 $13.4 \pm 2.82 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, C_{max} 는 $4.12 \pm 0.59 \mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 는 $0.48 \pm 0.20 \text{ hr}$ 로, 두 제제는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Student's t-test, $p < 0.05$). 한편, 무한대의 시간까지의 AUC와 12시간까지의 AUC의 차이로부터 계산한 $AUC_{12\text{hr}-\infty}$ 는 $AUC_{0-\infty}$ 의 10% 이내로 작았다. 따라서 생물학적 동등성 검증에는 데이터가 없는 부분의 피팅에 의한 오차를 줄이기 위하여 12시간까지의 데이터를 사다리꼴면적 공식으로 산출한 AUC를 사용하였다.

Jung 등⁵⁾은 케토롤락트로메타민 1앰플(30 mg)을 근육주사한 후 산출한 AUC는 $13.7 \pm 4.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, C_{max} 는 $2.24 \pm 0.32 \mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 는 $0.83 \pm 0.25 \text{ hr}$ 이었다고 보고하였다. 또한 Jallad 등⁹⁾의 연구에서는 30 mg을 근육주사시 AUC는 $11.3 \pm 3.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, C_{max} 는 $2.99 \pm 1.03 \mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 는 $0.75 \pm 0.55 \text{ hr}$ 이었다고 보고되고 있다. 본 시험에서 시험약과 대조약의 AUC는 큰 차이를 보이지 않았으나 C_{max} 및 T_{max} 는 2 배 정도 차이를 보였다. 이는 인체시험시 피험자의 관리상태 및 조건이 다르거나, 인종간의 차이일 것으로 추정된다. 그러나, 같은 미국인을 대상으로 한 케토롤락트로메타민 정제의 생물학적 동등성 시험^{8,9)}에서 T_{max} 가 각각 0.5 hr 및 0.33

Table I—Physical Data and Bioavailability Parameter of Ketorolac Tromethamine in the Individual Volunteers

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{ml}^{-1}$)		C_{max} ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)		T_{max} (hr)	
			R ¹⁾	T ²⁾	R	T	R	T
A1	23	70	11.59	9.58	4.07	3.86	0.33	0.33
A2	23	62	18.30	15.45	4.52	4.88	0.33	0.33
A3	25	54	8.66	13.26	2.60	4.45	0.33	0.33
A4	26	63	12.57	13.26	4.61	4.56	0.33	0.33
A5	24	58	12.95	17.67	4.71	4.29	0.67	0.67
A6	24	60	13.55	14.01	3.68	3.82	0.67	0.67
A7	23	66	15.80	13.92	3.35	3.52	1.00	0.61
A8	23	65	13.23	9.10	3.72	2.91	0.33	0.67
B1	23	58	19.60	20.95	4.34	4.52	0.67	0.33
B2	25	69	10.91	10.74	4.15	4.30	0.33	0.33
B3	23	60	11.20	16.06	3.82	4.18	0.67	0.67
B4	23	60	13.06	14.45	4.34	4.86	0.33	0.33
B5	26	68	12.01	12.55	4.69	3.28	0.33	0.67
B6	21	66	12.24	11.88	3.71	3.71	0.33	0.33
B7	25	53	17.09	17.49	4.79	4.22	0.67	0.67
B8	20	75	11.17	11.36	4.85	2.89	0.33	0.33

¹⁾ R : Reference drug (Tarasyn[®])

²⁾ T : Test drug (Kerola[®])

hr로 서로 다른 점을 고려하면, 인종간의 차이보다는 피험자의 관리상태 및 조건의 차이일 것으로 추정된다. 본 시험에서는 시험 전날부터 종료시까지 피험자의 조건을 동일하게 관리한 결과, 시험약과 대조약의 C_{max} 및 T_{max} 의 평균값 및 변동범위(편차)가 서로 유사하게 나타났다.

미국인을 대상으로한 시험^{5,8,9}에서 케토롤락트로메타민의 근육주사시 경구투여에 비해 흡수속도가 느리다고 보고되고 있다. 즉, 근육주사시의 T_{max} 가 정제의 경구투여시에 비해 약 2배의 큰 값을 나타내었다. 본 시험 결과도 차이는 크지 않으나, 같은 현상을 보였다. 즉, 정제를 경구투여한 저자 등의 전보⁷의 결과(T_{max} 가 0.42 hr)와 본 시험결과를 비교하면, 근육주사의 경우 정제의 경구투여에 비해 흡수속도가 느리게 나타났다. 따라서, 케토롤락트로메타민은 정제의 경구투여시의 흡수속도가 근육주사보다 빠른 모델약물로서 활용가치가 크다고 생각된다.

한편, 케토롤락트로메타민 근주 투여시 다중피크현상이 보고되고 있다.¹⁴ 본 시험에서도 피험자 B4에서 다중피크현상이 관찰되었으며 A5, A7 및 B3에서는 약간 혈중농도가 변동되는 현상을 보였다. 그러나 C_{max} 및 T_{max} 각 비교항목에는 영향을 미치지 않았다.

생물학적 동등성 검정

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 에 대한 통계 검정을 실시한 결과를 Table II에 나타내었다. 유의수준 $\alpha=0.1$ 일 때 AUC, C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 균간 순서효과 검정에 대한 F비(F_g)가 F분석표의 한계값인 $F(1,14)=3.10$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

분석결과로부터 두 제제의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 의 차이가 각각 3.65%, 2.59% 및 4.35%로 대조약과 시험약의 비

교항목 평균치의 대조의 20%이내일때 동등한 것으로 한다고 하는 동등성의 전제조건을 만족하였다.

AUC, C_{max} 및 T_{max} 에 대하여 유의수준(α)=0.1, 자유도(v)=14, 검출해야 할 평균치의 차이를 0.2로 고정시켜 산출한 비심도(noncentrality, λ)는 각각 4.08, 3.89 및 2.54이었으며, 이 값을 사용하여 유의수준(α)=0.1, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 검정에서의 검출력과 자유도(v)=14와의 관계를 나타낸 비심분포표로부터 계산한 결과, 각각 98.4%, 97.4% 및 77.7%이었고, 유의수준(α)=0.1, 검출력($1-\beta$)=0.8의 조건에서 최소검출차(Δ)를 계산한 결과 각각 12.87%, 13.44%, 20.62%이었다. AUC 및 C_{max} 항목은 각각 80% 이상과 20%이하이어야 한다는 생물학적 동등성 기준을 만족하였으나, T_{max} 의 경우에는 각각 기준을 약간 벗어났다.

한편, 두 제제의 AUC, C_{max} 및 T_{max} 에 대한 90% 신뢰한계(δ %)를 구하여 본 결과 각각 $-4.98 \leq \delta \leq 12.3\%$, $-6.46 \leq \delta \leq 11.6\%$ 및 $-9.53 \leq \delta \leq 18.2\%$ 로 신뢰한계가 20%이내에 들어야 한다는 조건을 만족하였다.

이들 두 제제는 평가 항목 AUC 및 C_{max} 에 있어서 생물학적 동등성의 판단 기준을 모두 만족시켰으나, T_{max} 에 있어서 유의수준 $\alpha=0.1$ 에서 대조약에 대한 최소검출차 및 검출력 기준을 약간 벗어났다. 그러나, 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준에 의하면 “ T_{max} 는 참고 파라미터로 하며, 응급시 투여 또는 단회투여하는 약물에 대하여 비교평가항목으로 반영한다”라고 규정되어 있다. 케토롤락트로메타민 제제는 T_{max} 의 변동이 비교적 크고,^{5,7,9} 근주 투여시 다중피크현상이 보고¹⁴된 점, 케토롤락트로메타민 근주는 흡수가 매우 빠르다는 점^{5,9} 및 임상적으로 1일 4-6시간마다 4회까지 투여되는 약물¹) 임을 고려하면 시험약의 T_{max} 변동범위에서는 약효나 부작용 면에서 대조약과 별다른 차이가 없을 것으로 생각된다. 즉 T_{max} 에 있어서는 시험약이 대조약에 비해 분산분석에서 기준범위를 약간 벗어났지만 약효의 발현면에서는 동등하다고 판단된다. 따라서 이상의 결과를 종합하여 고찰하면 시험제제는 대조제제와 생물학적으로 동등하다고 판단된다.

결 론

국내에서 처음으로 제조 허가되어 시판되고 있는 케토롤락트로메타민 근주인 한국로슈의 “타라신 근주”를 대조제제로 하고 시험의뢰자로부터 임상시험관리기준에 따라 제조된 “케로라 근주”를 제공받아 이를 시험제제로 하여 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준¹¹)에 따라 생물학적 동등성 시험을 하였다. 건강한 성인 남성 지원

Table II– Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Ketorolac Tromethamine Tablets

	Parameter		
	AUC	C_{max}	T_{max}
Difference	3.65%	2.59%	4.35%
F value	0.19	0.72	0.39
Noncentrality(λ) ^b	4.08	3.89	2.54
Power($1-\beta$) ^c	98.4%	97.4%	77.7%
Detectable difference(Δ) ^d	12.87%	13.44%	20.62%
Confidence interval(δ , %) ^e	$-4.98 \leq \delta \leq 12.29$	$-6.46 \leq \delta \leq 11.64$	$-9.53 \leq \delta \leq 18.23$

^a $\alpha=0.1$, $F(1, 14)=3.10$, ^b $\alpha=0.1$, $v=14$, $\delta=Mean \times 0.2$, ^c $\alpha=0.1$, ^d $\alpha=0.1$, $1-\beta=0.8$, ^e $\alpha=0.1$.

자 16인을 대상으로 2기2제 라틴방격법으로 교차시험을 하였는데 각 피험자에 대해 각 약제 투여후 12시간 동안 혈청중 약물농도 변동 추이를 측정하여 이로부터 구한 AUC, C_{max} , T_{max} 에 대하여 분산분석과 통계처리를 하였다.

AUC, C_{max} 및 T_{max} 각 비교항목에 있어서 그 평균값의 차이가 각각 3.65%, 2.59%, 4.35%로 모두 20% 이내에 들어 생물학적 동등성 판정기준의 전제조건을 만족하였다.

분산분석의결과, AUC, C_{max} 및 T_{max} 각 비교항목에 있어서 유의수준 $\alpha=0.1$ 에서 대조약에 대한 최소검출차가 각각 12.8%, 13.4%, 20.6%로 나타났다. AUC 및 C_{max} 항목에서는 20%이내 이었으며, 검출력(1- β)도 모두 0.8이상으로 나타나 생물학적 동등성 판정기준을 만족하였으나, T_{max} 에서는 20%이내에 들어야 한다는 판정기준을 약간 벗어났으며 검출력(1- β)도 0.78이었다.

AUC, C_{max} 및 T_{max} 각 비교항목에 있어서 생체이용률차의 신뢰한계는 각각 12.3%, 11.6%, 18.2% 이내로 나타나, 모두 20%이내에 들어야 한다는 생물학적 동등성 판정기준을 만족하였다.

이들 두 제제는 평가 항목 AUC 및 C_{max} 에 있어서 생물학적 동등성의 판단 기준을 모두 만족시켰으나, T_{max} 에 있어서 유의수준 $\alpha=0.1$ 에서 대조약에 대한 최소검출차 및 검출력 기준을 약간 벗어났다. 그러나, 케토롤락트로메타민 근주는 흡수가 매우 빠르다는 점^{5,9)} 및 임상적으로 1일 4-6시간마다 4회까지 투여되는 약물¹⁾임을 고려하면, 시험약이 대조약에 비해 분산분석에서 기준범위를 약간 벗어났지만 약효의 발현면에서는 동등하다고 판단된다. 따라서, 이상의 결과를 종합하여 고찰하면 시험제제는 대조제제와 생물학적으로 동등하다고 판단된다.

감사의 말씀

본 연구는 동광제약 주식회사 및 충북대학교발전기금재단의 연구활성화 연구보조비 지원에 의하여 충북대학교 약품자원개발연구소에서 수행되었으며 이에 감사드린다. 저자 등은 생물학적 동등성 시험 방법에 대한 자료를 제공해 주신 서울대학교 약학대학 심창구교수 및 케토롤락트로메타민 분석방법 등의 자료를 제공해 주신 동덕여자대학교 약학대학 전인구교수께 감사드린다.

문 헌

- 1) M.M.T. Buckley and R.N. Brogden, Ketorolac, A review of its pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties and therapeutic potential, *Drugs*, **39**, 86-109 (1990).
- 2) V. Granados-Soto, F.J. Flores-Murrieta, G. Hernandez, E. Hong and F.J. Lopez-Munoz, Evidence against the participation of μ - and κ - opioid receptors in the analgesic activity of ketorolac in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **47**, 514-517 (1995).
- 3) J.A. Forbes, G.A. Butterworth, W.H. Burchfield and W.T. Beaver, Evaluation of ketorolac, aspirin and acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain, *Pharmacother.*, **10**, 77S-93S (1990).
- 4) D.A. O'Hara, R.J. Gragen, M. Kinzer and D. Pemberton, Ketorolac trometamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **41**, 556-561 (1987).
- 5) D. Jung, E.J. Mrosczak and L. Bynum, Pharmacokinetics of ketorolac trometamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 423-425 (1988).
- 6) E.J. Mrosczak, D. Jung, J. Lee, L. Bynum, H. Sevelius and I. Massey, Ketorolac trometamine pharmacokinetics and metabolism after intravenous, intramuscular and oral administration in humans and animals, *Pharmacother.*, **10**, 33S-39S (1990).
- 7) Y.B. Chung, J.S. Lee and K. Han, Bioequivalence study of ketorolac trometamin tablets in human volunteers, *Kor. J. Clin. Pharm.*, **8**, 101-106 (1998).
- 8) D. Jung, E.J. Mrosczak, A. Wu, T.L. Ling, H. Sevelius and L. Bynum, Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac trometamine, *Pharm. Res.*, **6**, 62-65 (1989).
- 9) N.S. Jallad, D.C. Garg, J.J. Martinez, E.J. Mrosczak and D.J. Weidler, Pharmacokinetics of single-dose oral and intramuscular ketorolac trometamine in the young and elderly, *J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 76-81 (1990).
- 10) F.J. Flores-Murrieta, V. Granados-Soto, G. Castaneda-Hernandez, J.E. Herrera and E. Hong, Comparative bioavailability of two oral formulations of ketorolac trometamine : Dolac and Exodol, *Biopharm. Drug. Disp.*, **15**, 129-136 (1994).
- 11) 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호 생물학적 동등성 시험기준, 식품의약품안전청 (1998).
- 12) I.K. Chun, H.H. Kang and H.S. Gwak, Determination of ketorolac in human serum by high-performance liquid chromatography, *Arch. Pharm. Res.*, **19**, 529-534 (1996).
- 13) 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**, 223-229 (1998).
- 14) J.-H. Kim, S.-J. Chung, M.-H. Lee and C.-K. Shim, Study on multiple peaks in serum ketorolac concentration versus time profile after intramuscular and oral administrations in humans, *Proceedings of the 26th annual academic convention*, Korean Society of Pharmaceutics, p. 105 (1996).