

## 조프란 정(온단세트론 8 mg)에 대한 온프란 정의 생물학적동등성

신인철\* · 홍정욱 · 박윤영 · 고현철  
한양대학교 의과대학 약리학교실 및 의과학연구소

### Bioequivalence of Onfran Tablet to Zofran Tablet (Ondansetron 8 mg)

In Chul SHIN\*, Jung Wook HONG, Yun Young PARK and Hyun Chul KOH

Department of Pharmacology and Institute of Biomedical Science, Hanyang University College of Medicine, Seoul 133-791

(Received Feb. 15, 2003 ; accepted Feb. 24, 2003)

**Abstract**—Ondansetron is a potent, highly selective 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub>(5-HT<sub>3</sub>) receptor-antagonist, for the management of nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy and radiography, and the treatment of post-operative nausea and vomiting. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two ondansetron tablets, Zofran (Glaxo Smithcline Korea Ltd.) and Onfran (Korea United Pharmaceutical Co., Ltd.), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Eighteen normal male volunteers, 24.39±1.69 year in age and 69.00±6.74 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2×2 cross-over study was employed. After one tablet containing 8 mg of ondansetron was orally administered, blood was taken at predetermined time intervals and the concentrations of ondansetron in plasma were determined using HPLC with UV detector. Pharmacokinetic parameters such as AUC, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters. The results showed that the differences in AUC, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> between two tablets were 5.83%, 5.75% and -5.71%, respectively when calculated against the Zofran, tablet. The powers (1-β) for AUC, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> were above 90%, above 90% and below 60%, respectively. Minimum detectable differences(Δ) at alpha=0.1 and 1-β=0.8 were less than 20% (e.g., 12.74% and 11.78% for AUC and C<sub>max</sub>, respectively). But minimum detectable differences(Δ) at alpha=0.1 and 1-β=0.8 for T<sub>max</sub> were more than 20% (e.g., 34.22%). The 90% confidence intervals were within ±20% (e.g., -2.73~14.39 and -2.16~13.67 for AUC and C<sub>max</sub> respectively). But 90% confidence intervals for T<sub>max</sub> were not within ±20% (e.g., -28.71~17.28). Another ANOVA test was conducted for logarithmically transformed AUC and C<sub>max</sub>. These results showed that there are no significant differences in AUC and C<sub>max</sub> between the two formulations: The differences between the formulations in these log transformed parameters were all for less than 20% (e.g., 5.83% and 5.75% for AUC and C<sub>max</sub>, respectively). The 90% confidence intervals for the log transformed data were the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (e.g., log 0.99~log 1.15 and log 0.98~log 1.15 for AUC and C<sub>max</sub>, respectively). The major parameters, AUC and C<sub>max</sub>, met the criteria of KFDA for bioequivalence although T<sub>max</sub> did not meet the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that Onfran tablet is bioequivalent to Zofran tablet.

**Keywords** □ ondansetron, zofran, onfran, bioequivalence, HPLC

### 서 론

온단세트론 [ondansetron, 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3[2-methylimidazole-1-yl]-methyl]-4H-carbazol-4-one hydrochloride dihydrate]은 선택적인 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) 수용체 길항제이다. 화학요법 및 방사선요법은 위장관에서 5-hydroxytryptamine (5-HT or serotonin)을 유리시키며, 5-HT는 장관벽에 존재하는 5-HT<sub>3</sub> 수용체와 결합하여 구

심성 미주신경을 활성화시켜 구토반사를 유발하며, 온단세트론은 말초 및 중추 신경세포에 존재하는 5-HT<sub>3</sub> 수용체를 차단함으로써 구토를 억제시킨다(Simpson과 Hicks, 1996). 온단세트론은 항암치료에 쓰이는 화학요법제 또는 방사선요법에 의한 구토와 수술후 구토의 치료에 널리 사용되고 있으며, cisplatin이 투여된 환자의 50-60% 정도가 온단세트론에 의한 구토억제효과를 보고하였다(Colthup과 Palmer, 1989; Colthup 등, 1991).

온단세트론 경구투여시의 생체이용률은 약 60%정도이고 광범위하게 대사되며 대사물은 대변과 요중으로 배설

\*To whom correspondence should be addressed.

된다. 온단세트론 경구투여시 최고 혈중농도에 도달하는 시간( $T_{max}$ )은 1.5-2시간이며 반감기는  $5.57 \pm 1.01$ 시간(3~5 시간)으로 보고되어 있다(Colthup과 Palmer, 1989; Colthup 등, 1991).

국내에서는 한국 글락소스미스클라인에서 “조프란 정”이라는 상품명으로 온단세트론 정제(온단세트론 8 mg)를 제조하여 발매하고 있는데 이와 대체 가능한 제제의 판매를 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 한다. 본 연구는 한국 유니티드제약 주식회사에서 제조한 온단세트론 정제 “온프란 정”이 기존의 온단세트론 정제인 “조프란 정”과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따라 건강한 성인(21세-27세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 생체이용률시험을 한 후 얻어진 온단세트론의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고 혈중 농도( $C_{max}$ ) 및 최고혈중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 합법적으로 시험이 진행되었으며 모든 피험자의 동의를 받은 후 이루어졌다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 식품의약품안전청으로부터 조전부 허가를 받아 한국 유니티드제약회사에서 자가제조하여 보건복지부 장관의 제조품목허가 항목중 기준 및 시험방법 항에 따라 시험하여 적합 판정을 받은 “온프란 정”(제조번호: 20730, 제조일자: 2002년 7월 30일, 온단세트론 8 mg)이고, 대조약은 한국 글락소스미스클라인에서 “조프란 정”(제조번호: B002, 사용기한: 2004년 6월 18일)이라는 상품명으로 시판되고 있는 온단세트론 8 mg 함유 정제이었다.

온단세트론 표준품과 내부표준물질인 loxapine succinate (Cyanamide Canada, Montreal)은 한국 유니티드제약 주식회사로부터 제공받아 사용하였으며, HPLC용 acetonitrile과 methanol, ethyl acetate, sulfuric acid 등은 Sigma (미국)에서 구입하였으며, 증류수는 18 M $\Omega$ -cm 이상의 것을 사용하였다.

기기로는 HPLC용 Waters 515 pump, Waters 486 UV/VIS 검출기(파장: 305 nm), Capcell PAK C<sub>18</sub> MG 컬럼(250 mm×2.0 mm, 입자경 5  $\mu$ m), 시료주입기(Model

7725i, Rheodyne), Autosampler (Shiseido Nanospace 51-1), 원심분리기(Hanil, MF550), 탁상용 혼합기(Vision, KMC-1300V), pH meter (Orion, Model 310) 등을, 데이터 처리장치로는 ds CHROM data module의 Integrator를 사용하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 근거하여 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 20명을 모집하였다. 그러나 그 후 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 2001-57호, 2001. 9. 5, 2002-60호, 2002. 11. 22)이 개정되었으나 2001년 8월 식품의약품안전청 신청 당시에는 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 2001-57호, 2001. 9. 5, 2002-60호, 2002. 11. 22)이 공표되기 전이어서 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 1998-86호)에 근거하여 시험을 시행하였다. 지원자 20명에 대한 건강진단은 한양대학교 서울병원 산업의학과에서 실시하여 생물학적동등성시험 기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 18명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 69 kg, 나이는 만21~27세(평균 24.39세)이었다. 이 들로부터 참여 동의를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물복용을 금지하였고, 시험 전날 저녁 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사를 하였으며 경미한 활동만을 허용하였다.

### 약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제제의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 18명의 피험자를 군당 9명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고, 제 I기 제 1군에는 시험약인 한국 유니티드제약(주)에서 제조한 “온프란 정(ondansetron, 8 mg)”을, 제 2군에는 대조약으로 한국 글락소스미스클라인의 “조프란 정(ondansetron, 8 mg)”을 동일투약일에 투약하고, 제 II기에는 그 반대로 투약하였으며, 투약량은 각 제제 모두 1정제(ondansetron 8 mg)를 1회 경구투약하였다. 한편, 온단세트론을 경구투여하였을

때 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 1.5-2시간이며 반감기는  $5.57 \pm 1.01$ 시간(3~5시간)으로 보고(Colthup과 Palmer, 1989; Colthup 등, 1991)되고 있어 생물학적동등성시험 기준의 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간인 1주일의 휴약기간을 두었다.

모든 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 7 mL 씩을 채혈하였다. 실수로 인한 채혈시간의 변동을 사전에 방지하기 위해 시험전에 채혈자 및 피험자들에게 종례기록서를 배부하였다. 채혈 및 관리인원으로는 전문의 1인, 채혈관리 2인, 채혈보조인원 4인, 시험담당자 2인 및 시험책임자로 총 10인을 참가시켰다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정(ondansetron 8 mg)을 물 240 mL와 함께 투약하였다. 피험자간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 5분 간격으로 하였다. 채혈은 약물의 혈중소실반감기  $5.57 \pm 1.01$ (3~5시간)을 토대로 반감기의 3배 이상인 24시간동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간의 총 11시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 대번 약 0.5 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 vacutainer에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취하여 혈장 분리관에 옮겨 담고 분석시까지  $-60^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 최종 채혈시점인 24시간 후에는 채혈 시에 있을 수 있는 감염에 대한 위해를 방지하기 위하여 모든 피험자들에게 항생제 아목시실린 정제 500 mg를 투여하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다.

피험자의 입원, 채혈, 및 휴식 등의 모든 일은 한양대 서울병원 임상약동학실에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

### 혈장 중 온단세트론의 정량

혈장 중 온단세트론 함량은 이미 보고된 온단세트론의 HPLC 분석법(Colthup과 Palmer, 1989; Colthup 등, 1991; Depot 등, 1997)과 조프란 정에 대한 하나 온단세트론 정제의 생물학적동등성(Cho 등, 2000)을 참고하여 HPLC로 분석하였다.

#### 1) HPLC 조건

전 처리된 혈장시료는 다음의 HPLC 조건에서 정량하였다. 장치로는 HPLC를, 검출기로는 UV 검출기(파장:

305 nm)를, 컬럼은 Capcell PAK C<sub>18</sub> MG 5  $\mu\text{m}$ , 250 mm  $\times$  2.0 mm (I.D)를, 데이터 처리장치로는 ds CHROM data module의 Integrator를 사용하였다. 이동상으로는 20 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 3): Acetonitrile (7:3, v/v) 혼합용액을 사용하고 유속 0.6 mL/min에서 정량하였다.

#### 2) 검량선 작성

Ondansetron(standard, Glaxo Research and Development) 표준품을 methanol에 녹여 ondansetron 농도를 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈장으로 희석하여 ondansetron의 혈장 중 농도가 각각 1, 2.5, 5, 10, 12.5, 25, 50 ng/mL 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 1900  $\mu\text{L}$ 에 내부표준물질로 loxapine (Cyanamide Canada, Montreal) 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  용액 100  $\mu\text{L}$ 를 첨가하고 다음에 서술하는 시료추출법 및 분석조건에 따라 분석하였다. 각 단계별 농도의 ondansetron 농도에 대한 내부표준물질(loxapine)의 peak 면적에 대한 ondansetron의 peak의 면적비율을 가지고 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

#### 3) 혈장시료의 처리

피험자로부터 각 시간별로 채취하여  $-60^{\circ}\text{C}$ 에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 15 mL conical tube에 혈장 2 mL과 내부표준물질 용액(loxapine, 2  $\mu\text{L}/\text{mL}$  in methanol) 100  $\mu\text{L}$ 와 buffer solution (pH 9) 3 mL를 넣고 15초간 vortexing한 후 ethyl acetate 6 mL를 가하고 15분동안 shaker (low speed)로 흔들어 추출한 다음 3000 rpm에서 5분간 원심분리 시켰다. 유기용매층(상층액)을 취하여 0.025M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 200  $\mu\text{L}$ 를 첨가한 후 1분간 vortexing한 다음 3000 rpm에서 5분간 원심분리 시켰다. 그 후 유기용매층(상층액)을 제거한 후 최종시료 용액(하층액)중 200  $\mu\text{L}$ 를 취하여 50 mM potassium phosphate solution 200  $\mu\text{L}$ 를 넣고 진탕한 후 200  $\mu\text{L}$ 를 취하여 autosampler vial에 옮긴 후 주입하였다.

#### 4) 혈장 중 농도계산

얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질(loxapine)의 피이크 면적에 대한 ondansetron의 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 ondansetron의 농도를 구하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 분석

조프란과 온프란 정을 각각 1정씩 18명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구투여 하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC를 사다리꼴 공식을 이용하여 구하였으며, C<sub>max</sub>와 T<sub>max</sub>는 혈장 중 약물농도-시간 곡

선으로부터 직접 구하였다. 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest(이영주 등, 1998)를 이용하여 유의수준  $\alpha=0.10$ 에서 분산분석(ANOVA)을 실시하였고 자유도가 16인 양측 검정 조건하에서 90% 신뢰한계를 구하여 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따라 AUC,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  등의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 또한 대조약과 시험약의 AUC와  $C_{max}$  로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BEtest(이영주 등, 2000)를 이용하여 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석(ANOVA)을 실시하였고 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에 따라 AUC와  $C_{max}$ 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다.

모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

**실험결과 및 고찰**

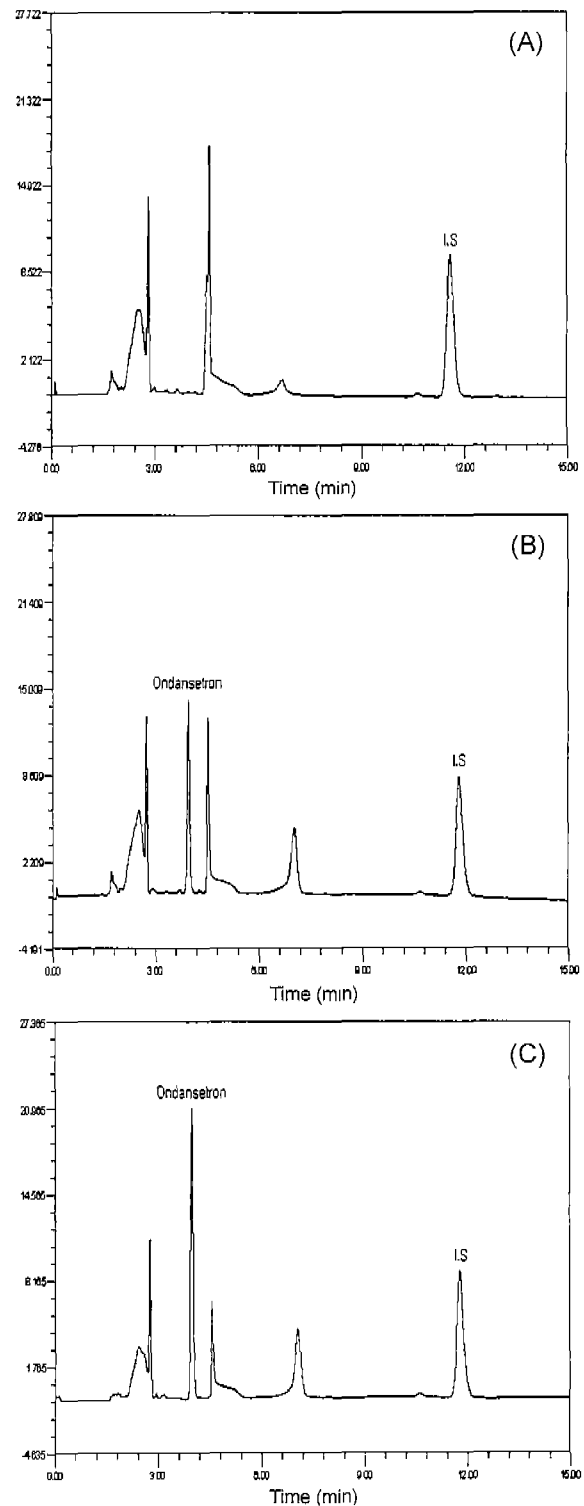
**혈장 중 온단세트론의 정량**

건강 성인의 대조혈장과 대조혈장에 내부표준물질인 록사핀과 온단세트론을 함께 가한 것 및 온단세트론 정제 투여 후 2시간째에 혈장을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램은 Figure 1과 같았으며, 온단세트론 피이크의 유지시간은 약 3.8~4분, 내부표준물질 피이크의 유지시간은 약 11.5~12분이었고, 분석조건에서 온단세트론 및 내부표준물질(I.S.)은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다.

Blank 혈장시료, 2 µg/mL 내부표준물질 100 µL를 spike한 혈장시료, 1(정량한계 농도), 2.5, 5, 10, 12.5, 25, 50 ng/mL의 온단세트론 표준액 각각에 2 µg/mL의 내부표준물질 100 µL를 spike한 혈장시료를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 온단세트론의 검량선의 계산식은  $Y(\text{온단세트론/내부표준물질 피이크 면적의 비율})=0.0235 \times \text{온단세트론 농도}-0.0125(r^2=0.999)$ 로 1~50 ng/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성은 온단세트론과 내부표준물질의 피이크 면적비의 표준편차를 온단세트론과 내부표준물질의 피이크 면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(%CV로 표시)을 구하였고 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(%CV로 표시)을 구하였다.

정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 감도(정량 한계)는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 3으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다. 이때 본



**Fig. 1.** Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) human plasma spiked with ondansetron (25 ng/mL) and internal standard (I.S., loxapine 2 µg/mL) and (C) human plasma 2 hour after 8 mg of ondansetron administration.

분석방법의 정밀성 CV%는 일내 정밀성이 15% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 20% 이하였고, 일간

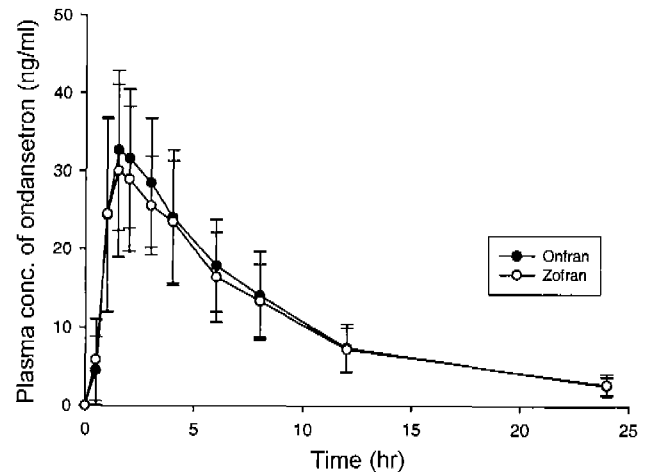
**Table I.** Precision and accuracy for the determination of ondansetron in human plasma

Concentration (ng/mL)	Precision(CV%)		Accuracy(%) (n=5)
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	
1	14.4	5.6	117.0
5	12.6	3.7	100.8
10	6.0	8.7	90.0
50	5.2	6.2	100.3

정밀성은 15% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 20% 이하였으며, 정확성은 120% 이하, 정량한계농도에서의 정확성은 117%였으며, 정량한계는 1 ng/mL이었다 (Table 1). 이로부터 혈중 온단세트론에 대한 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

#### 혈장 중 온단세트론 농도 추이

각 피험자에게 대조약 및 시험약을 투여한 후 구한 시

**Fig. 2.** Mean ( $\pm$  S.D., n=18) plasma concentration-time curve of ondansetron following oral administration of Zofran and Onfran tablets at the dose of 8 mg of ondansetron.

간별 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물 속도론적 파라미터(AUC,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )는 Table 2에 각각 나타내었으며, 전체 피험자에 대한 평균 혈장 중 약물농도-시간 곡선은 Figure 2와 같다. 대조약인 조프란

**Table II.** Bioavailability parameters for each volunteer obtained after oral administration of Zofran and Onfran tablets at the dose of 8 mg of ondansetron

Volunteer	Age (yr)	Weight (kg)	Zofran Tablet			Onfran Tablet		
			AUC (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)
A1	24	71	273.46	26.28	3.00	293.30	37.98	1.50
A2	25	83	138.50	18.57	2.00	164.51	18.66	3.00
A3	23	72	358.80	41.26	1.50	507.34	52.28	2.00
A4	26	65	177.75	25.00	2.00	194.16	21.77	2.00
A5	25	75	329.79	39.51	1.50	300.15	39.26	1.50
A6	23	60	210.43	31.34	2.00	332.77	38.11	1.50
A7	25	72	250.10	34.32	1.00	245.67	37.98	1.50
A8	24	72	129.77	15.60	1.50	148.23	19.85	1.50
A9	21	56	180.78	31.30	1.00	319.04	36.62	2.00
B1	26	66	416.28	50.28	2.00	421.91	54.02	1.00
B2	23	68	258.43	35.51	1.50	288.32	44.57	1.50
B3	27	58	230.33	32.06	3.00	174.64	23.60	1.50
B4	24	73	400.09	40.49	2.00	342.16	47.47	1.00
B5	25	66	154.00	24.62	4.00	170.77	29.00	2.00
B6	23	67	259.69	31.89	2.00	237.42	37.68	1.50
B7	27	78	283.70	33.51	2.00	252.86	30.45	2.00
B8	26	70	264.23	42.83	1.50	270.39	28.79	4.00
B9	22	70	357.42	42.45	1.50	282.45	39.00	2.00
Mean	24.39	69.00	259.64	33.16	1.94	274.78	35.39	1.83
S.D.	1.69	6.74	86.90	8.93	0.75	92.38	10.50	0.71

**Table III.** Statistical results of bioequivalence evaluation between two ondansetron tablets ( $\alpha=0.1$ )

	Parameter		
	AUC <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	5.83%	5.75%	-5.71%
F value (F <sub>g</sub> )	0.500	1.897	0.934
Noncentrality ( $\lambda$ )	4.08	4.41	1.52
1- $\beta$	>0.90	>0.90	<0.60
Detectable difference ( $\Delta$ )	12.74%	11.78%	34.22%
Confidence interval ( $\delta$ , %)	-2.73% $\leq\delta\leq$ 14.39%	-2.16% $\leq\delta\leq$ 13.67%	-28.71% $\leq\delta\leq$ 17.28%

정의 평균 AUC(ng · hr/mL)는 259.64±86.90, 시험약인 온프란 정은 274.78±92.38로 대조약에 대한 평균치 차이가 5.83%이었고, C<sub>max</sub>(ng/mL)는 33.15±8.92와 35.06±9.92로 5.75%의 차이를 보였으며, c(hr)는 1.94±0.75와 1.83±0.71로 -5.71%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내 이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

**평가 항목에 대한 통계학적 고찰**

1) 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따른 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 등의 생물학적동등성 여부에 대한 평가

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table 3에 나타내었다.

먼저 유의수준  $\alpha$ 가 0.10일 때 AUC, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 구간 순서효과 검정에 대한 F비(F<sub>g</sub>)가 F분석표의 한계값인 F(1,16)=3.048보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

시험약인 “온프란 정”은 대조약인 “조프란 정”에 대하여 생물학적동등성시험에서 보조 파라메타인 대조약에 대한 시험약의 T<sub>max</sub> 평균치 차이의 90% 신뢰한계( $\delta$ , %) -28.71 $\leq\delta\leq$ 17.28가 평가기준에서 벗어났지만 유의수준  $\alpha=0.10$ 에서 주 파라메타인 AUC와 C<sub>max</sub> 평균치 차이의 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)가 각각 -2.73 $\leq\delta\leq$ 14.39, -2.16 $\leq\delta\leq$ 13.67로 평가기준에 적합하고 최소검출차(?) 차이가 각각 12.74%, 11.78%이고, 검출력(1- $\beta$ )이 90% 이상으로 나타나 각각 20% 이하, 80% 이상이어야 한다는 생물학적동등성 기준을 만족하여 종합적으로 평가할 때 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

2) 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에 따른 AUC와 C<sub>max</sub>의 생물학적동등성 여부에 대한 평가

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC와 C<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table 4에 나타내었다.

**Table IV.** Statistical results of bioequivalence evaluation between two ondansetron tablets

	Parameter	
	AUC <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup>
Difference	5.83%	5.75%
F value (Sequenc effect) <sup>b)</sup>	0.744	2.074
Minimum detectable difference	13.94%	14.56%
Confidence interval <sup>c)</sup>	log 0.99 $\leq\delta\leq$ log 1.15	log 0.98 $\leq\delta\leq$ log 1.15

<sup>a)</sup>The AUC and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of log-transformed data.

<sup>b)</sup> $\alpha=0.05$ , F(1,16)=3.048

<sup>c)</sup> $\alpha=0.05$

먼저 유의수준  $\alpha$ 가 0.05일 때 AUC와 C<sub>max</sub> 값에 대한 구간 순서효과 검정의 F값이 F분석표의 한계값보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

시험약인 “온프란 정”은 대조약인 “조프란 정”에 대하여 생물학적동등성시험에서

AUC의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.99~log 1.15이었고, C<sub>max</sub>의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.98~log 1.15로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내이면 동등하다는 생물학적동등성시험 기준을 충족시켰다.

이상의 결과를 종합적으로 평가할 때 이 두 제제는 생물학적동등성의 판단 기준인 두 항목(AUC와 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

**결 론**

한국 유나이티드제약 주식회사에서 발매하고자 하는 온단세트론 제제인 “온프란 정”이 기존의 온단세트론 제

제인 “조프란 정”과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준에 따라 건강한 성인(21세-27세) 18명을 대상으로 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 생체이용률시험을 한 후 얻어진 온단세트론의 혈중 약물농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고혈중 농도( $C_{max}$ ) 및 최고혈중 농도 도달시간( $T_{max}$ )에 대하여 분산분석(analysis of variance, ANOVA)을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 조프란 정 의 평균 AUC( $ng \cdot hr/mL$ )는  $259.64 \pm 86.90$ , 시험약인 온프란 정은  $274.78 \pm 92.38$ 로 대조약에 대한 평균치 차가 5.83%이었고,  $C_{max}$  ( $ng/mL$ )는  $33.15 \pm 8.92$ 와  $35.06 \pm 9.92$ 로 5.75%의 차이를 보였으며,  $T_{max}$ (hr)는  $1.94 \pm 0.75$ 와  $1.83 \pm 0.71$ 로 -5.71%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내 이어야 한다는 생물학적동등성평가를 위한 전제조건을 만족하였다.
2. 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)에 따른 AUC,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  등의 생물학적동등성 여부에서 조프란 정에 대한 온프란 정 의 분산분석 결과, 유의수준  $\alpha=0.10$ 일 때 시험약인 “온프란 정”은 대조약인 “조프란 정”에 대하여 생물학적동등성시험에서 보조 파라메타인 대조약에 대한 시험약의  $T_{max}$  평균치 차이의 신뢰한계( $\delta, \%$ )  $-28.71 \leq \delta \leq 17.28$ 가 평가기준에서 벗어났지만 유의수준  $\alpha=0.10$ 에서 주 파라메타인 AUC와  $C_{max}$  평균치 차이의 신뢰한계( $\delta, \%$ )가 각각  $-2.73 \leq \delta \leq 14.39$ ,  $-2.16 \leq \delta \leq 13.67$ 로 평가기준에 적합하고 최소검출차( $\Delta$ ) 차이가 각각 12.74%, 11.78%이고, 검출력( $1-\beta$ )이 90% 이상으로 나타나 최소검출차( $\Delta$ ) 차이가 20% 이하, 검출력( $1-\beta$ )이 80% 이상으로 나타났다.
3. 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호)에 따른 AUC와  $C_{max}$  의 생물학적동등성 여부에서 조프란 정에 대한 온프란 정 의 분산분석 결과, 유의수준  $\alpha=0.05$ 일 때 시험약인 “온프란 정”은 대조약인 “조프란 정”에 대하여 생물학적동등성 시험에서 AUC의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이  $\log 0.99 \sim \log 1.15$  이었고,  $C_{max}$  의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이  $\log 0.98 \sim \log 1.15$ 로서 두 항목 모두  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$  이내이면 동등하다는 생물학적동등성시험 기준을 충족시켰다.

이상의 실험결과를 종합적으로 평가할 때 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-86호)과 생물학적동등성시험 기준(식품의약품안전청 고시 제 2002-60호) 모두에서 시험약인 “온프란 정”은 대조약인 “조프란 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 두 항목(AUC와  $C_{max}$ )이 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 한국 유나이티드제약 주식회사의 지원을 받아 한양대학교 의과대학 약리학교실 및 한양대학교 의과학연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- Cho, H. Y., Kim, S. J., Shim, Y. S., Lim, D. K., Oh, I. J., Moon, J. D. and Lee Y. B. (2000). Bioequivalence of Hana Ondansetron Tablet to Zofran Tablet (Ondansetron 8 mg). *J. Kor. Pharmaceu. Sci.* 30(3), 213-218.
- Colthup, P. V., Felgate, C. C., Palmer, J. L. and Scully, N. L. (1991). Determination of ondansetron in plasma and pharmacokinetics in the young and elderly. *J. Pharm. Sci.* 80, 868-871.
- Colthup, P. V. and Palmer, J. L. (1989). The determination in plasma and pharmacokinetics of ondansetron. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 9, 193-203.
- Depot, M., Leroux, S. and Caille, G. (1997). High-resolution liquid chromatographic method using ultraviolet detection for determination of ondansetron in human plasma. *J. Chromatogr. B.* 693, 399-406.
- Simpson, K. H. and Hicks, F. M. (1996). Clinical pharmacokinetics of ondansetron. A review. *J. Pharm. Pharmacol.* 48, 774-781.
- 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호(2002. 11. 22). 생물학적동등성시험 기준.
- 식품의약품안전청 고시 제 2001-57호(2001. 9. 5). 생물학적동등성시험 기준.
- 식품의약품안전청 고시 제 1998-86호(1998. 8. 26). 생물학적동등성시험 기준.
- 이영주, 김윤균, 이명걸, 정석재, 이민화, 심창구(2000). 로그변환 모델에 따른 생물학적동등성 판정 연구. *약학회지*, 44, 308-314.
- 이영주, 최정호, 송세흠, 서철환, 김동섭, 박인숙, 최기환, 나환광, 정석재, 이민화, 심창구(1998). K-BEtest, 새로운 생물학적동등성시험 통계처리 프로그램의 개발. *약제학회지*, 28, 223-229.