

醫藥品の 生物學的 同等性試験에  
관한 研究 (Ⅱ)

Studies on the Bioequivalence  
Test of Drugs (Ⅱ)

— Propranolol, Norfloxacin, Cephadrine, Praziquantel —

研 究 機 關

國立保健安全研究院

科 學 技 術 處

# 提 出 文

科學技術處長官 貴下

本 報告書를 “醫藥品の 生物學的 同等性試驗에 관한 研究(Ⅱ)”

課題의 第二次年度 報告書로 提出합니다.

1 9 8 9 . . . . .

總括研究責任者：李 昌 紀

研 究 責 任 者：文和會, 金在百, 李學中, 沈昌求, 申相久

主管研究機關名：國立保健安全研究院

先 任 研 究 員：崔 光 植, 李 松 得

研 究 員：李 羨 禧, 崔 哲 熙, 韓 晶 善, 李 偵 旭,  
鄭 炳 花, 徐 美 璟, 權 五 贊, 康 孝 美

# 요 약 문

## I. 제 목

의약품의 생물학적 동등성시험에 관한 연구(II)

## II. 연구개발의 목적 및 중요성

### 1. 연구개발의 목적

1970년대, 오스트리아에서 일어난 페니토인제제의 중독사건, 영국에서 발생한 디곡신제제의 중독사건 등에 의하여 동일한 약물을 포함하는 제제를 같은 양, 같은 환자에 투여할지라도 제제의 제조 회사가 다르거나, 같은 회사에서 제조하였어도 제조 배치가 달라질 경우 임상효과나 부작용에 있어서 차이를 나타낼 수 있음을 인식하게 되었다.

동일 성분을 동량 함유한 서로 다른 제제의 위와 같은 차이점은 약물이 체내에서 작용을 나타낼 수 있도록 흡수되는 분율이 다르기 때문에 발생하는 것이므로 이제는 제제가 화학적으로 동등한가 뿐만 아니라 *in vivo*에서 생체내 이용율이 양적으로, 또 속도론적으로 동등한가(생물학적 동등성)도 평가해야 할 필요성을 알게 된 것이다.

미국에서는 1977년 FDA 연방규칙(Code of Federal Regulations) Title 21, 식품의약품 중 생체내이용율/생물학적 동등성의 규칙으로서 < 제 320 절, 생물학적 이용성 및 생물학적 동등성 자료의 요

구)를 규정하고 있고, 일본에서는 1980년 5월 20일부로 藥發第698號, 藥審第718號 통지로 〈생물학적 동등성에 관한 시험기준〉을 규정하고 있다.

특히 여러 제약회사가 동일 의약품 제제를 경쟁적으로 생산 판매하고 있는 우리나라에서도 이의 문제가 대두되었으나 국내 실정상 실시되지 못하고 있었다. 국내의 〈생물학적 동등성 시험기준〉은 1988년 10월 28일자 국립보건안전연구원 고시 제1호로 발표되어 1989년 1월 1일 이후 허가되는 신약과 동일한 의약품을 허가 받고자 할 경우 첨부되어야 하는 생물학적 동등성 시험시행의 기준이 되고 있으나 아직 한번도 시행되지 않고 있는 실정이다. 이에 우리나라대로 실정에 맞는 생물학적 동등성에 관한 표준 작업 지침 (Standard Operation Process)을 마련하기 위한 작업의 일환으로서 몇가지 국내 제제에 대해 생물학적 동등성 시험의 모델 연구를 행하였다.

## 2. 연구개발의 중요성

생물학적 동등성이 특히 문제시 되는 경우는 항전간약, 항부정맥약등과 같이 약물의 치료역이 매우 좁아 약물의 혈중 농도가 조금만 높아져도 심한 부작용을 일으키기 쉬운 약물, 또 항생물질 처럼 유효혈중 농도를 일정하게 유지해 주지 않으면 치료효과를 나타내지 못하는 약물등이다.

그러나 약물이 생체내에서 이용되는 정도를 임상적 치료효과와 연결시켜 생각해 본다면 생물학적 동등성이란 흡수되어짐으로써, 약

효를 발휘하는 의약품 전반에 걸쳐 생각해야 할 문제인 것이다.

이러한 생물학적 동등성 시험이 미국, 일본에서는 약 10 년전부터 실시되고 있으며, 우리나라에서도 1989년 7월 1일 전국민 의료보험 실시 및 10월 1일 약국 의료보험등과 관련하여 동일 성분을 함유한 동일 제제의 동등성을 보장해야할 필요성이 증가하였으므로 이의 국내실시를 조속히 정착시키기 위해 본 실험을 행함으로써 국내 실정에 맞는 표준작업지침서 작성을 앞당기고자 한다.

### Ⅲ. 연구내용 및 범위

생물학적으로 동등한 제제라 함은 “동일 몰수의 치료유효성분을 동일 시험조건에서 투여할 때, 흡수량이나 흡수속도가 통계적으로 유의한 차를 보이지 않는 제제학적으로 동등한 약제 또는 제제학적으로 상호 교환가능한 약제”를 말한다.<sup>1)</sup>

이를 확인하기 위하여는 혈액, 뇨등을 채취하여 약물투여 후의 혈중농도-시간 곡선하 면적 (Area Under the Curve, AUC) 또는 뇨중 배설약물이나 대사물의 양으로부터 흡수량을, 혈중농도나 뇨중 배설속도가 최고에 달하는 시간 또는 속도론적으로 계산되는 흡수 속도정수등으로부터 흡수 속도를 구해 통계처리하여 생물학적 동등성 기준에 적용해 보는 방법이 사용된다.

본 연구에서는 약물로서 고혈압 치료제인 프로프라놀롤, 항균제인 노르플록사신, 항생제인 세프라딘 및 기생충 치료제인 프라저퀀탈을 선정하여 건강인 지원자를 대상으로 생물학적 동등성 시험을 행하였는데, 이들 모두 피험자의 혈액을 경시적으로 채취하여 각각의

생체내 이용을 매개변수들을 구하고 이것을 통계 처리하여 생물학적 동등성을 평가하였다. 또한 이들 약물들에 대해 *in vitro* 용출 시험을 행함으로써 이들 제제가 용출시험에 의해 생물학적 동등성 평가가 가능한가도 검토하고자 하였다.

#### IV. 시험결과 및 고찰

생물학적 동등성 시험의 어려움은 두 제제가 동등하다고 할 수 있는 기준에 들 수 있도록 시험하는 데에 많은 수의 피험자와 경비, 인력, 시간이 소요된다고 하는 점이다. 즉, 한번의 시험으로 끝나는 경우도 있지만 대개의 경우, 원하는 검출력, 검출차 등을 만족하기 위하여는 충분한 수의 지원자를 써서 재시험을 하거나 추가시험을 행하여야 하며 이들 시험에 대해서도 동일한 통계처리를 다시 행해야만 하기 때문이다.

본 연구 결과를 살펴보면 프로프라놀롤의 경우 용출시험은 모든 제제가 pH 1.2, 4.0, 7.2 에서 모두 10 ~ 15 분 이내에 85 % 이상 용출되었으므로 별다른 차이가 없었다. 12 명의 피험자를 대상으로 한 생물학적 동등성 시험 결과 시험약은 흡수의 양적인 면이나  $C_{max}$  측면에서 대조약과 동등하나  $T_{max}$  는 유의수준 0.1 에서 신뢰한계  $\pm 20\%$  에서 벗어났다. 노르플록사신은 pH 1.2 에서는 대조약물이, pH 6.8 에서는 시험약물의 용출성적이 더 좋았으므로 이로부터도 두 제제가 흡수에 있어 차이를 나타낼 것으로 예측되었다. 실제로 인체 ( 12 명 ) 에 대한 생체내 이용을 시험 결과에서  $C_{max}$  만이 동등성 조건을 만족시켰고 ( 유의수준 = 0.1 ), AUC 및  $T_{max}$  로부터 동

동등성을 확인하려면 12명 정도의 추가시험이 필요한 것으로 나타났다.

세프라딘은 pH 1.2에서의 용출시험결과 모두 10여분이내에 75% 이상 용출되었다. 이의 피험자 12명에 대한 생물학적 동등성 시험결과, 시험약은 흡수의 양적인 면에서는 대조약과 동등하였으나,  $C_{max}$ 나  $T_{max}$ 는 동등성 조건을 만족하지 못하였으므로 1군당 9명 이상으로 추가시험이 행해져야만 동등성 여부를 확인할 수 있을 것이다.

프라지판텔은 용출시험결과 대조약과 시험약의  $T_{75\%}$ 가 각각 20분 및 30분이었으므로 어느정도의 생물학적 동등성을 추론하여 보았으나 실제 18명의 피험자에 대한 생물학적 동등성 시험결과는 AUC의 측면에서만 두 제제의 평균치 차가 20%이내에 들어야 한다는 조건을 만족했을 뿐, AUC측면에서도 유의수준 0.1로 동등성 조건을 만족하려면 9명의 추가시험이 요구되고,  $T_{max}$  및  $C_{max}$ 는 동등성이 없는 것으로 나타났다.

이상 네가지 제제의 생물학적 동등성 시험 모델 연구를 통하여, 앞에서 언급한 생물학적 동등성 시험의 어려움을 다시 한번 확인하였다.

이로부터 앞으로 생물학적 동등성 시험을 수행하는데 있어 예비 실험을 통해 통계 검정에 필요한 최소 피험자 수를 예측하고, 흡수량과 흡수속도 비교를 위하여 혈중 농도를 측정할 뿐만 아니라 약제의 물리화학적 및 약물동력학적 특성에 따라 약리효과 측정으로 동등성 여부를 예측하거나 흡수속도를 가름하는 지표를  $T_{max}$  외에 다른 속도를 반영하는 매개변수로 대치하는 등, 보다 정확한 평가를 위한 다각적인 방법이 모색되어야 할 것이다.

## SUMMARY

### I. Subject

Studies on the Bioequivalence Test of Drugs (II).

### II. Objectives and Justification

#### 1. Justification

It has been known through the poisoning accidents of phenytoin (Austria) and digoxin (England) in 1970's that the clinical effects of different preparations which have the same amounts of the same ingredients were not equal even if they were administered to the same patients. It was also recognized that chemically equivalent two preparations may have different clinical and side effects because of their variance of bio-availability.

In 1977, FDA developed guidelines about bioavailability and bioequivalence of new drugs and new formulations. The guidelines were also developed in Japan in 1980.

Bioequivalence tests are especially requested in Korea because there are many "me-too drugs" for one "generic drug" on the market. These tests have not been in force by the Korean government because the equipments needed for the tests



and the understanding of bioequivalence were not established yet by the pharmaceutical industries. National Institute of Safety Research, however, notified the Korean Standard of Bioequivalence Test on 28th, Oct. 1988 at last.

In this study, several model studies were performed to establish standard operation processes for the bioequivalence test.

## 2. Objectives

The drugs those must be bioequivalent to the reference preparation fall into the following categories: 1) the drugs which have the narrow therapeutic index such as antileptics and antiarrhythmic drugs, and 2) the drugs of which blood concentration need to be maintained for a certain period such as antibiotics. Generally, bioequivalence is needed for all drugs that have the absorption process before it reaches the systemic circulation.

Bioequivalence data have been requested by the government of U.S.A. and Japan from ten years ago before the approval of the new preparations is considered. This study was performed in order to develop the guidelines for bioequivalence test of drugs.

### III. Methods and Results

Bioequivalent preparations are defined as the preparations that are statistically identical to the reference preparations in respect to absorption rate and extent. The test should be performed under the similar experimental conditions for the two chemically equivalent preparations, i.e. the reference and the test preparations.

Four drugs were selected as test drugs; propranolol (antihypertensive agent), norfloxacin (antibacterial agent), cephadrine (broad spectrum antibiotics) and praziquantel (anti-parasitic agent). The tests were performed on healthy male volunteers; plasma and/or urine samples were collected periodically from each volunteer and the drug concentrations in them were analysed by the appropriate methods. From these data, bioavailability parameters {the area under the blood level-time curve (AUC), the time of peak serum concentration (T<sub>max</sub>), the peak concentration (C<sub>p. max</sub>)} were calculated and the equivalence of these parameters of the two preparations, test preparation and reference preparation was tested statistically. The *in vitro* dissolution of these drugs was also tested and compared between reference and test preparations. In case of propranolol, cephadrine and praziquantel, the *in vitro* dissolution of test preparations did not differ significantly from

that of respective reference preparations. But in case of norfloxacin, the dissolution rate of the reference preparation was faster than that of test preparation in pH 1.2 buffer solution and *vice versa* in pH 6.8 buffer solution. *In vivo* test showed that test preparations of propranolol, norfloxacin, cephradine and praziquantel are statistically equivalent in the extent (AUC) of bioavailability to the reference preparations. But for the other parameters such as Cmax and Tmax, the number of volunteers participated in this study was found not to be sufficient to verify the "bioequivalence" of the test preparations to the reference preparations. Through the statistical analysis of the data obtained in these studies, various factors that make this test difficult became clear. These factors were discussed in detail for the respective test preparations. Especially, the number of volunteers needed to verify the bioequivalence of the test preparations was calculated for the respective test preparations. Variance of the bioavailability data of the drugs tested will afford very convenient guidelines to figure out the overall protocol of the bioequivalence test including the number of volunteers, time and money needed to conclude the "bioequivalence" of the test preparation to the respective reference preparations.

# CONTENTS

Chapter I. Introduction .....	15
Section 1. Concepts and objectives of bioequivalence test .....	15
Section 2. Standard of bioequivalence test .....	27
Section 3. Standard of dissolution test .....	38
Section 4. Propranolol .....	42
Section 5. Norfloxacin .....	44
Section 6. Cephradine .....	48
Section 7. Praziquantel .....	50
Chapter II. Dissolution test .....	52
Section 1. Propranolol .....	52
(1) Reagents and instruments .....	52
(2) Experimental methods .....	52
(3) Results .....	53
Section 2. Norfloxacin .....	56
(1) Reagents and instruments .....	56
(2) Experimental methods .....	57
(3) Results .....	57
Section 3. Cephradine .....	59
(1) Reagents and instruments .....	59

(2) Experimental methods .....	59
(3) Results .....	59
Section 4. Praziquantel .....	61
(1) Reagents and instruments .....	61
(2) Experimental methods .....	61
(3) Results .....	61
Chapter III. <i>In Vivo</i> test .....	63
Section 1. Propranolol .....	63
(1) Reagents and instruments .....	63
(2) Collection and managements of subjects ....	63
(3) Experimental design and dosing schedule ...	65
(4) Collection of blood specimens .....	65
(5) Analysis of drug levels .....	66
1) Calibration curve .....	66
2) Pretreatment of plasma specimen .....	67
3) HPLC analysis .....	68
(6) Results .....	70
1) Statistical analysis of AUC .....	70
2) Statistical analysis of Cmax .....	83
3) Statistical analysis of Tmax .....	85
Section 2. Norfloxacin .....	90
(1) Reagents and instruments .....	90

(2)	Collection and managements of subjects .....	90
(3)	Experimental design and dosing schedule ...	92
(4)	Collection of blood specimens .....	92
(5)	Analysis of drug levels .....	93
1)	Calibration curve .....	93
2)	Pretreatment of plasma specimen .....	93
3)	HPLC analysis .....	95
(6)	Results .....	95
1)	Statistical analysis of AUC .....	107
2)	Statistical analysis of Cmax .....	112
3)	Statistical analysis of Tmax .....	113
Section 3.	Cephhradine .....	116
(1)	Reagents and instruments .....	116
(2)	Collection and managements of subjects .....	116
(3)	Experimental design and dosing schedule ...	119
(4)	Collection of blood specimens .....	120
(5)	Analysis of drug levels .....	121
1)	Calibration curve .....	121
2)	Pretreatment of plasma specimen .....	123
3)	HPLC analysis .....	123
(6)	Results .....	125
1)	Statistical analysis of AUC .....	125

2)	Statistical analysis of C <sub>max</sub> .....	140
3)	Statistical analysis of T <sub>max</sub> .....	143
Section 4.	Praziquantel .....	147
(1)	Reagents and instruments .....	147
(2)	Collection and managements of subjects ....	147
(3)	Experimental design and dosing schedule ...	149
(4)	Collection of blood specimens .....	149
(5)	Analysis of drug levels .....	149
1)	Calibration curve .....	149
2)	Pretreatment of plasma specimen .....	150
3)	GC analysis .....	151
(6)	Results .....	152
1)	Statistical analysis of AUC .....	152
2)	Statistical analysis of C <sub>max</sub> .....	159
3)	Statistical analysis of T <sub>max</sub> .....	161
Chapter IV.	Results .....	163
Section 1.	Propranolol .....	163
Section 2.	Norfloxacin .....	164
Section 3.	Cephradin .....	168
Section 4.	Praziquantel .....	171

Appendix

Appendix 1.	"The standard of bioequivalence test", National Institute of Health and Safety, Notice No. 1, 28th Oct. 1988 .....	176
Appendix 2.	21 CFR Part 320 "Bioavailability and Bioequivalence Requirements, Federal Register, Revised as of April 1, 1984 ....	195
	1) Translation, excerpted .....	196
	2) The full text .....	210
Appendix 3.	The Regulation of Japan about Bio- equivalence .....	260
	1) Translation, summarized .....	260
	2) The full text .....	265
Appendix 4.	F-distribution Table .....	992
Appendix 5.	Noncentral-t-distribution Table .....	303
Appendix 6.	t-distribution Table .....	305
References	.....	306



## 목 차

제 1 장 서 론 .....	15
제 1 절 생물학적 동등성 시험의 개념과 목적 .....	15
제 2 절 생물학적 동등성 시험기준 .....	27
제 3 절 생물학적 동등성 시험 대신에 행하는 용출시험법에 관한 기준 .....	38
제 4 절 프로프라놀롤.....	42
제 5 절 노르플록사신 .....	44
제 6 절 세프라딘.....	48
제 7 절 프라지관텔 .....	50
제 2 장 용출시험 편 .....	52
제 1 절 프로프라놀롤 .....	52
(1) 시약 및 장치 .....	52
(2) 시험방법 .....	52
(3) 시험결과.....	53
제 2 절 노르플록사신 .....	56
(1) 시약 및 장치 .....	56
(2) 시험방법 .....	57
(3) 시험결과 .....	57
제 3 절 세프라딘 .....	59
(1) 시약 및 장치 .....	59

(2) 시험방법 .....	59
(3) 시험결과 .....	59
제 4 절 프라지판텔 .....	61
(1) 시약 및 장치 .....	61
(2) 시험방법 .....	61
(3) 시험결과 .....	61
제 3 장 인체시험 편 .....	63
제 1 절 프로프라놀롤 .....	63
(1) 시약 및 기구 .....	63
(2) 피험자의 선택 및 관리 .....	63
(3) 시험계획 및 약제투여 .....	65
(4) 혈액시료의 채취 .....	65
(5) 혈액중 프로프라놀롤의 정량 .....	66
1) 검량선 작성 .....	66
2) 혈장시료의 처리 .....	67
3) HPLC 분석 .....	68
(6) 결    과 .....	70
1) AUC 에 대한 통계학적 고찰 .....	70
2) $C_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	83
3) $T_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	85
제 2 절 노르플록사신 .....	90
(1) 시약 및 기구 .....	90

(2) 피험자의 선택 및 관리 .....	90
(3) 시험계획 및 약제투여 .....	92
(4) 혈액시료의 채취 .....	92
(5) 혈청중 노르플록사신의 정량 .....	93
1) 검량선 작성 .....	93
2) 혈청시료의 처리 .....	93
3) HPLC 분석 .....	95
(6) 결    과 .....	95
1) AUC 에 대한 통계학적 고찰 .....	107
2) $C_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	112
3) $T_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	113
제 3 절 세프라딘 .....	116
(1) 시약 및 기구 .....	116
(2) 피험자의 선택 및 관리 .....	116
(3) 시험계획 및 약제투여 .....	119
(4) 혈액시료의 채취 .....	120
(5) 혈액중 세프라딘의 정량 .....	121
1) 검량선 작성 .....	121
2) 혈청시료의 처리 .....	123
3) HPLC 분석 .....	123
(6) 결    과 .....	125
1) AUC 에 대한 통계학적 고찰 .....	125
2) $C_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	140

3) $T_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	143
제 4 절 프라지관텔 .....	147
(1) 시약 및 기구 .....	147
(2) 피험자의 선택 및 관리 .....	147
(3) 시험계획 및 약제투여 .....	149
(4) 혈액시료의 채취 .....	149
(5) 혈청중 프라지관텔의 정량 .....	149
1) 검량선 작성 .....	149
2) 혈청시료의 처리 .....	150
3) GC 분석 .....	151
(6) 결    과 .....	152
1) AUC 에 대한 통계학적 고찰 .....	152
2) $C_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	159
3) $T_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰 .....	161
제 4 장 결    론 .....	163
제 1 절 프로프라놀롤 .....	163
제 2 절 노르플록사신 .....	164
제 3 절 세프라딘 .....	168
제 4 절 프라지관텔 .....	171
부록 1. 국립보건안전연구원 고시 제 1 호 ( 1988.10.28 )	
“ 생물학적 동등성 시험기준 ” .....	176

부록 2. 21 CFR Part 320 “Bioavailability and Bioequivalence Requirements, Federal Register, Revised as of April 1, 1984 .....	195
1) 번역문 ( 발취 ).....	196
2) 원 문 ( 전문 ).....	210
부록 3. 日本藥發第 698 號 “ 醫藥品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について, 藥審第 718 號通達 “ 醫藥品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について( 昭和 55 年 5 月 20 日 ) ” .....	260
1) 발취 요약문 .....	260
2) 원문 ( 전문 ).....	265
부록 4 F - 분포표 .....	299
부록 5 비심 t - 분포표 .....	303
부록 6 t - 분포표 .....	305
참고문헌 .....	306

## Table List

Table 1.	제형상 특수한 문제가 있는 약제 .....	17
Table 2.	생물학적 동등성에 문제가 있어 <i>in vivo</i> 생체내 이용 을 시험 자료가 필요한 약제 .....	20
Table 3.	생물학적 동등성에 문제가 있으나 <i>in vitro</i> 시험자료만 필요한 제제 .....	22
Table 4.	제조상 특수한 문제가 있는 약제 .....	25
Table 5.	CFR Title 21 § 320(1977.1.7) 에서 생체내 이용을 시험 면제 대상에서 제외된 약물 .....	29
Table 6.	각국 시험기준 개요의 비교표 .....	32
Table 7.	Alpha and beta probabilities in hypothesis testing .....	36
Table 8.	Calculation method of mean square and F value of various factors .....	37
Table 9.	생물학적 동등성 판정기준 .....	38
Table 10.	승인사항의 일부 변경신청시 생물학적 동등성 시험의 적용 .....	39
Table 11.	생물학적 동등성시험 대신에 행하는 용출시험법에 관 한 기준 .....	41
Table 12.	Dissolution test of propranolol tablet in pH 1.2 buffer solution .....	53
Table 13.	Dissolution test of propranolol tablet in pH 4.0 buffer solution .....	54
Table 14.	Dissolution test of propranolol tablet in pH 7.2 buffer solution .....	54
Table 15.	Profiles of volunteers .....	64
Table 16.	Dosing schedule for the cross-over study by Latin square method .....	65

Table 17.	Plasma concentration (ng/ml) of propranolol and AUC (ng.hr/ml) of each subject .....	71
Table 18.	비심도, 최소검출차 및 신뢰구간을 구하기 위한 공식 ..	79
Table 19.	AUC (ng.hr/ml) of each volunteer in each period .....	80
Table 20.	ANOVA Table for AUC .....	81
Table 21.	$C_{max}$ (ng/ml) of each volunteers in each period .....	84
Table 22.	ANOVA Table for $C_{max}$ .....	85
Table 23.	$T_{max}$ (hr) of each volunteer in each period ...	86
Table 24.	ANOVA Table for $T_{max}$ .....	87
Table 25.	Profiles of volunteers in the bioequivalence test of norfloxacin .....	91
Table 26.	Dosing schedule for the cross-over study by Latin square method .....	92
Table 27.	Individual serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of norfloxacin after a single oral administration of reference drug .....	104
Table 28.	Individual serum concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) of norfloxacin after a single oral administration of test drug .....	105
Table 29.	Comparison of AUC ( $\mu\text{g.hr/ml}$ ) for the bioequivalence test of norfloxacin .....	106
Table 30.	Comparison of $C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) for the bioequivalence test of norfloxacin .....	106
Table 31.	Comparison of $T_{max}$ (hr) for the bioequivalence test of norfloxacin .....	107
Table 32.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence test of norfloxacin (AUC) .....	108

Table 33.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence test of norfloxacin ( $C_{max}$ ) .....	112
Table 34.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence test of norfloxacin ( $T_{max}$ ) .....	114
Table 35.	Physical profiles of volunteers .....	119
Table 36.	Dosing schedule for the cross-over study by a 2 x 2 Latin square method .....	120
Table 37.	Individual serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of cephradine after single oral administration (500mg) of reference drug (A) .....	128
Table 38.	Individual serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of cephradine after single oral administration (500mg) of test drug (B) .....	129
Table 39.	Comparison of parameters for the bioequivalence study between drug A and drug B .....	130
Table 40.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence study of praziquantel (AUC) .....	137
Table 41.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence study of praziquantel ( $C_{max}$ ) .....	141
Table 42.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence study of praziquantel ( $T_{max}$ ) .....	144
Table 43.	Profiles of volunteers in the bioequivalence test of praziquantel .....	148
Table 44.	Comparison of AUC (ng.hr/ml) for the bioequivalence test of praziquantel .....	154
Table 45.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence test (AUC) .....	155
Table 46.	Comparison of $C_{max}$ (ng/ml) for the bioequivalence test of praziquantel .....	159
Table 47.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence test ( $C_{max}$ ) .....	160



Table 48.	Comparison of $T_{max}$ (hr) for the bio-equivalence test of praziquantel .....	161
Table 49.	ANOVA table for the cross-over bioequivalence test ( $T_{max}$ ) .....	162
Table 50.	국내에 허가된 propranolol 제제.....	163
Table 51.	국내에 허가된 norfloxacin 제제 .....	167
Table 52.	국내에 허가된 cephradine 제제 .....	169
Table 53.	국내에 허가된 praziquantel 제제 .....	173
Table 54.	요약표 .....	174

## Figure List

Fig. 1.	Relation between accepted $H_0$ ( $1-\alpha$ ) and power ( $1-\beta$ ) in the two-tailed test .....	35
Fig. 2.	The structure of propranolol .....	43
Fig. 3.	The structure of norfloxacin .....	45
Fig. 4.	The structure of cephhradine .....	49
Fig. 5.	The structure of praziquantel .....	50
Fig. 6.	Dissolution curves of propranolol tablet in pH 1.2 buffer solution.....	55
Fig. 7.	Dissolution curves of propranolol tablet in pH 4.0 buffer solution.....	55
Fig. 8.	Dissolution curves of propranolol tablet in pH 7.2 buffer solution.....	56
Fig. 9.	Dissolution curves of norfloxacin (NFX) tablet at pH 1.2 .....	58
Fig. 10.	Dissolution curves of norfloxacin (NFX) tablet at pH 6.8 .....	58
Fig. 11.	Dissolution curves of cephhradine at pH 1.2.....	60
Fig. 12.	Dissolution test of praziquantel tablet.....	62
Fig. 13.	Calibration curve of propranolol .....	67
Fig. 14.	Chromatogram of propranolol in plasma (70ng/ml) .....	68
Fig. 15.	Plasma concentration of propranolol in K.D.O. ..	73
Fig. 16.	Plasma concentration of propranolol in K.S.J. ..	73
Fig. 17.	Plasma concentration of propranolol in I.S.J. ..	74
Fig. 18.	Plasma concentration of propranolol in I.N.K. ..	74

Fig. 19.	Plasma concentration of propranolol in N.H.K. ..	75
Fig. 20.	Plasma concentration of propranolol in K.O.C. ..	75
Fig. 21.	Plasma concentration of propranolol in K.J.M. ..	76
Fig. 22.	Plasma concentration of propranolol in P.J.K. ..	76
Fig. 23.	Plasma concentration of propranolol in S.J.M. ..	77
Fig. 24.	Plasma concentration of propranolol in N.I.S. ..	77
Fig. 25.	Plasma concentration of propranolol in K.S.I. ..	78
Fig. 26.	Plasma concentration of propranolol in I.K.H. ..	78
Fig. 27.	Calibration curve of norfloxacin in serum .....	93
Fig. 28.	HPLC chromatogram of norfloxacin (NFX) and internal standard (I.S., 1 $\mu$ g, pipemidic acid) in serum .....	96
Fig. 29.	Time courses of mean serum concentration of norfloxacin (n=6) .....	97
Fig. 30.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject A .....	97
Fig. 31.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject B .....	98
Fig. 32.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject C .....	98
Fig. 33.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject D .....	99
Fig. 34.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject E .....	99
Fig. 35.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject F .....	100
Fig. 36.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject G .....	100

Fig. 37.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject H .....	101
Fig. 38.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject I .....	101
Fig. 39.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject J .....	102
Fig. 40.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject K .....	102
Fig. 41.	Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject L .....	103
Fig. 42.	Chromatogram of cephhradine in serum .....	122
Fig. 43.	Calibration curve of cephradine in serum .....	123
Fig. 44.	Time courses of mean plasma concentration of cephradine after oral administration (500mg) of drug A and drug B (n=6) .....	127
Fig. 45.	Time courses of plasma concentration of cephradine in K.D.S. ....	131
Fig. 46.	Time courses of plasma concentration of cephradine in L.D.W. ....	131
Fig. 47.	Time courses of plasma concentration of cephradine in C.S.J. ....	132
Fig. 48.	Time courses of plasma concentration of cephradine in L.E.G. ....	132
Fig. 49.	Time courses of plasma concentration of cephradine in K.S.G. ....	133
Fig. 50.	Time courses of plasma concentration of cephradine in K.H.J. ....	134
Fig. 51.	Time courses of plasma concentration of cephradine in L.J.S. ....	134

Fig. 52.	Time courses of plasma concentration of cephradine in P.S.W.....	134
Fig. 53.	Time courses of plasma concentration of cephradine in J.S.C.....	135
Fig. 54.	Time courses of plasma concentration of cephradine in K.D.J.....	135
Fig. 55.	Time courses of plasma concentration of cephradine in K.M.S.....	136
Fig. 56.	Time courses of plasma concentration of cephradine in K.M.G.....	136
Fig. 57.	Calibration curve of praziquantel in serum .....	150
Fig. 58.	Chromatogram of serum spiked with 2.5µg/ml praziquantel .....	153
Fig. 59.	Time courses of serum concentration of praziquantel after oral administration (600mg x 3 Tab.) .....	153
Scheme I.	Analytical procedure of propranolol in plasma .....	69
Scheme II.	Analytical procedure of norfloxacin in serum .....	94
Scheme III.	Analytical procedure of cephradine in plasma .....	124
Scheme IV.	Analytical procedure of praziquantel in serum .....	151

## 제 1 장 서 론

생물학적 동등성 시험의 국내 시행이 고시되게 됨에 따라 본 연구에서는 우선 생물학적 동등성 시험의 개념과 목적을 알아보고, 프로프라놀롤, 노르플록사신, 세프라딘 및 프라지판텔의 국내 시판제제를 선정하여 *in vitro* 생물학적 동등성 시험인 용출시험과 사람을 쓴 생물학적 동등성 시험을 각각 수행함으로써 국내 실정에 맞는 표준작업지침서 작성의 기초를 제공하고자 한다.

### 제 1 절 생물학적 동등성 시험의 개념과 목적

1968년 2월 미국 FDA는 낮은 혈중농도에서는 치료효과가 확실하지 않다는 이유로 Parke-Davis사 이외의 다른 회사에서 제조한 모든 클로람페니콜 캡셀제를 시장에서 수거하도록 행정조치를 취했다.

1968년 이후, 약효재평가 결과가 공시되기에 이르러 FDA는 최초 개발사의 의약품과 동일한 유효성분을 동량 함유한 제품들에 대하여 약효재평가 결과를 적용함과 동시에 신약신청 (NDA ; New Drug Application) 또는 약식신약신청 (ANDA ; Abbreviated NDA) 제출을 요구하기로 결의하였다. (미국에서 신약은 동일 유효성분 함유 제제가 시판되고 있어도, FDA가 신약이 아님을 지정하지 않는 한 신약으로 취급되어 NDA 등이 요구됨)<sup>1)</sup> 당시 FDA는 이 ANDA의 수속이나 내용에 관하여 명확히 공표하지 않았으며, 그 수속 내용은 1970년 4월에 이르러서야 발효되었다. 생물학적 이용율 (Bio-

logical Availability) 을 보증하는 자료의 제출이 이 조항중에 포함되어 있었지만, 생물학적 이용율이 어떤 의미이며, 어떻게 측정하고 판정해야하는가에 관하여는 전혀 언급되어 있지 않았다. 1970년 7월, FDA는 약효재평가된 의약품을 유효성분으로 한 제제를 시판하고 있거나, 시판하려고 하는 사람에 대하여 NDA 또는 ANDA를 제출하지 않으면 안된다는 취지의 공문을 송달하였다. 그러나 이 공문에 따르지 않는 제조업자가 있고, 이 조치는 완전히 이행되지는 못하게 되었다. 이는 FDA가 이 조치를 철저한 준비 상태에서 시행하지 못하였을 뿐만 아니라, 약효재평가 결과 무효판정을 받은 품목에 대한 감시업무를 동시에 행하지 않으면 안되었으므로 행정상 철저를 기해 시행할 여유가 없었기 때문이다. FDA의 새로운 〈생체내 이용율 / 생물학적 동등성 규제안〉 (1973.1.5) 은, 이러한 상황에서 1970년의 조치 대신 최초 개발품과 동일한 유효성분을 동량 함유한 제제들에 대한 치료상의 동등성을 보장하기 위한 것을 목적으로 하고 있었다.

이 규제안의 특징은 생물학적 동등성에 대하여 문제가 있을 것으로 생각되는 품목, 또 제조상 특별한 문제가 있는 품목을 제외하고는, 기타 품목에 있어서 NDA 또는 ANDA의 제출이나 승인없이 시판을 인정한다고 하는 것이었다. 다시 말하여, FDA가 생체내 이용율의 자료가 필요하다고 공시하지 않은 품목은 자료가 필요하지 않다는 것이다. 이 경우, 자료가 필요한 약제를 판매하고 있는 제조업체는 바로 그 자료를 수집하는 작업을 시작하지 않으면 안되며, 제출자료가 승인되지 못하게 되면 시판을 금지당하나 그 이

전까지는 계속하여 시판할 수가 있었다. 여기에서 자료가 요구된 제제들은 특수한 제형때문에 특수한 규제의 대상이 되는 품목 ( Table 1 ), 생물학적 동등성에 문제가 있는 품목 ( Table 2, 3 ) 및 제조상 특별한 문제가 있어 규제의 대상이 되는 품목들 ( Table 4 ) 이었다 2)

Table 1. 제형상 특수한 문제가 있는 약제

에어로졸 흡입제

- . Dexamethasone Na phosphate
- . Isoproterenol HCl
- . Isoproterenol HCl & phenylephrine bitartrate
- . Isoproterenol sulfate

서방형 제제

- . Acetazolamide caps
- . Chlorpheniramine maleate tabs
- . Chlorpromazine caps
- . Corticotropin zinc hydroxide aqueous susp.
- . Cyanocobalamine oleaginous susp. I.M. or subcutaneous
- . Desoxycorticosterone acetate oleaginous solutions or pellets, I.M. or subcutaneous implantation
- . Desoxycorticosterone pivalate aqueous susp. for I.M. repository administration
- . Diethylpropion HCl tabs
- . Diethylstilbestrol solution in oil & ethyl oleate, I.M.
- . Dimercaprol solution in oil, I.M.



Table 1. ( 계속 )

- . Estradiol valerate oleaginous solution
- . Fluphenazine HCl tabs
- . Globin zinc insulin susp., subcutaneous
- . Hexocyclium methylsulfate tabs
- . Insulin zinc extended susp., subcutaneous
- . Insulin zinc (prompt) susp., subcutaneous
- . Insulin zinc susp., subcutaneous
- . Isophane insulin susp., I.M. & subcutaneous
- . Meproamate caps
- . Methylprednisolone caps
- . Perphenazine tabs
- . Phenformin HCl caps
- . Phenmetrazine HCl tabs
- . Prochlorperazine caps
- . Pyridostigmine bromide tabs
- . Quinidine sulfate tabs
- . Sulfaethidole susp.
- . Sulfaethidole tabs
- . Testosterone enanthate solution in oil,  
I.M.
- . Testosterone pellets, subcutaneous  
implantation
- . Testosterone propionate solution in oil,  
I.M.
- . Testosterone phenylacetate susp., I.M.  
respository
- . Tridihexethyl chloride caps
- . Trimeprazine caps
- . Tripelethamine HCl tabs
- . Vasopressin tannate in oil oleaginous  
susp., I.M.

Table 1. ( 계속 )

장용성 제제

- . Aminophylline
- . Aminosalicylic acid
- . Diethylstilbestrol
- . Diethylstilbestrol dipropionate
- . Diphenhydramine HCl
- . Sodium sulfoxone
- . Urethan

방사성 의약품 제제

- . Cyanocobalamin cobalt 60 caps, oral
- . Cyanocobalamin cobalt 60 sterile solution, I.V.
- . Gold AU198 sterile colloidal for intracavity injection
- . Sodium chromate Cr 51 sterile solution, I.V.
- . Sodium phosphare P32 sterile solution, I.V.

좌 제

- . Aminophylline with benzocaine
- . Chlorpromazine
- . Dimenhydrinate
- . Ergotamine tartrate plus caffeine
- . Isoproterenol HCl
- . Perphenazine
- . Prochlorperazine
- . Promethazine HCl
- . Sodium thiopental
- . Theophylline Na glycinate

susp. = suspensions

caps = capsules

tabs = tablets

I.M. = intramuscular

I.V. = intravenous

Table 2. 생물학적 동등성에 문제가 있어 *in vivo* 생체내 이용율시험 자료가 필요한 약제

항부정맥약 제제	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Procainamide HCl caps</li> <li>. Quinidine polygalacturonate</li> </ul>
항응고제	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Bishydroxycoumarin (&amp; caps)</li> <li>. Warfarin, sodium &amp; potassium</li> </ul>
항전간약	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diphenylhydantoin susp.</li> <li>. Ethosuximide</li> <li>. Ethotoin</li> <li>. Mephenytoin</li> <li>. Methsuximide</li> <li>. Paramethadione</li> <li>. Phenacemide</li> <li>. Phensuximide caps &amp; susp.</li> <li>. Primidone (&amp; susp.)</li> <li>. Trimethadione caps</li> </ul>
항감염약	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Nitrofurantoin (&amp; susp.)</li> <li>. Sulfadiazine Na bicarbonate susp.</li> <li>. Sulfadiazine, sulfamethazine, &amp; sulfamerazine (triple sulfa) (&amp; susp.)</li> <li>. Sulfadimethoxine drops (&amp; susp.)</li> <li>. Sulfamethoxy-pyridazine acetyl susp.</li> <li>. Sulfaphenazole susp.</li> <li>. Sulfisoxazole acetyl susp.</li> </ul>
결핵치료제	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Aminosalicyclic acid &amp; isoniazide</li> <li>. Aminosalicyclic acid (&amp; powder &amp; resin)</li> <li>. Aminosalicyclic Ca granules (&amp; caps)</li> <li>. Aminosalicyclic K (&amp; caps &amp; granules)</li> </ul>

Table 2. ( 계속 )

	. Benzoylpas Ca (& powder)
	. Para-aminosalicylate Na & isoniazid
	. Phenylaminosalicylate (& powder)
기관지 확장제	. Aminophylline
	. Dyphylline
	. Oxtriphylline
	. Theophylline Na glycinate
강 심 제	. Acetyldigitoxin
탄산탈수효소저해제	. Acetazolamide
혈당강하제	. Tolbutamide
주 사 제	. Cortisone acetate sterile aqueous susp., I.M.
	. Diphenylhydantoin, Na powder
	. Estrone sterile aqueous susp.
	. Hydrocortisone acetate sterile aqueous susp.
	. Hydrocortison butylacetate sterile aqueous susp.
	. Prednisolone butylacetate sterile susp. (I.M. & intra-articular)
	. Triamcinolone acetonide sterile susp.
	. Triamcinolone diacetate sterile susp.
정신 신경용약	. Chlorpromazine
기 타	. Imipramine HCl
	. Probenecid
	. Sodium sulfoxone

모든 제형은 특별한 언급이 없는 한 정제를 나타낸다.  
cap = 캡셀제, susp. = 좌제 등

Table 3. 생물학적 동등성에 문제가 있으나 *in vitro* 시험자료만 필요한 제제

강압이뇨제	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Alseroxylon</li> <li>. Bendroflumethiazide</li> <li>. Benzthiazide</li> <li>. Chlorothiazide</li> <li>. Deserpidine</li> <li>. Hydrochlorothiazide</li> <li>. Hydroflumethiazide</li> <li>. Methyclothiazide</li> <li>. Polythiazide</li> <li>. Quinethazone</li> <li>. Rauwolfia serpentina</li> <li>. Reserpine</li> <li>. Rescinnamine</li> <li>. Trichlormethiazide</li> </ul>
복합강압이뇨제	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Chlorothiazide &amp; reserpine</li> <li>. Hydralazine &amp; reserpine</li> <li>. Hydralazine HCl &amp; hydrochlorothiazide</li> <li>. Hydrochlorothiazide &amp; deserpidine</li> <li>. Hydrochlorothiazide &amp; reserpine</li> <li>. Methyclothiazide &amp; deserpidine</li> <li>. Reserpine, hydralazine HCl &amp; hydrochlorothiazide</li> <li>. Spironolactone &amp; hydrochloromethiazide</li> <li>. Trichloromethiazide &amp; reserpine</li> </ul>
항감염약	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Salicylazosulfapyridine</li> <li>. Sulfadiazine</li> </ul>

Table 3. ( 계속 )

	. Sulfadimethoxine
	. Sulfamerazine
	. Sulfamethoxypyridazine acetyl
	. Sulfapyridine
	. Sulfisomidine
	. Sulfisoxzole
말라리아치료제	. Pyrimethamine
종양억제제	. Chlorambucil
	. Methotrexate
	. Triethylene melamine
	. Uracil mustard
항갑상선약	. Propylthiouracil
탄산탈수효소저해제	. Dichlorphenamide
	. Ethoxzolamide
	. Metazolamide
부신피질호르몬제제	. Betamethasone
	. Cortisone acetate
	. Dexamethasone
	. Fluorocortisone acetate
	. Fluprednisolone
	. Hydrocortisone acetate (& powder)
	. Hydrocortisone
	. Methylprednisolone
	. Paramethasone acetate
	. Prednisolone
	. Prednisone
	. Triamcinolone

Table 3. ( 계속 )

난포호르몬제제	. Dienestrol
	. Diethylstibestrol diphosphate
	. Diethylstilbestrol
	. Ethinyl estradiol
-----	
갑상선보급약	. Liothyronine Na
-----	
정신신경용약	. Chlordiazepoxide HCl caps
	. Fluphenazine HCl
	. Perphenazine
	. Prochlorperazine
	. Promazine
	. Promethazine
	. Thioridazine
	. Trifluoperazine
	. Triflupromazine
	. Trimeprazine
-----	
비타민 K 제제	. Phytonadione
	. Menadione
-----	
기 타	. Desoxycorticosterone acetate
	. Ethisterone
	. Isoproterenol sublingual
	. Methyltestosterone

모든 제형은 특별한 언급이 없는한 정제를 나타낸다. caps = 캡셀제등

Table 4. 제조상 특수한 문제가 있는 약제

장기추출제제

- . Chorionic gonadotropin lyophilize, forms, I.M. after reconstitution
- . Conjugated estrogen powder, I.M. or I.V.
- . Corticotropin aqueous solution, gel, or lyophilized powder, I.M., I.V. or subcutaneous
- . Insulin solution, I.M., I.V., or subcutaneous
- . Oxytocin, nasal spray
- . Sodium heparin aqueous or gelatin solution, I.M., I.V., or subcutaneous
- . Thyrotropin lyophilized powder for reconstitution, I.M. or subcutaneous

척수강내, 뇌실내주사제

- . Dibucain HCl with dextrose sterile injectable solutions, spinal anesthesia
- . Hexylcaine HCl with dextrose sterile injectable solutions, spinal anesthesia
- . Isophendylate solutions, intraspinal administration Lidocaine HCl 5% & dextrose sterile injection solutions, spinal anesthesia
- . Lidocaine HCl 0.5%, 1.0%, 2.0% with and without epinephrine injection sterile injectable solutions for caudal or epidural block by the intraspinal route
- . Mepivacaine HCl 1% and 2% sterile solutions for local anesthesia by infiltration injection, nerve block, caudal or



Table 4. ( 계속 )

other epidural blocks

. Procaine HCl sterile injectable solutions for parenteral administration

이 조치가 공표된 이후에, 동일 치료효과가 기대되므로 상호 교환하여 사용할 수 있다고 생각되고 있던 약제가, 생체내 이용율에 차이가 있다고 하여 치료상 문제가 있다는 확실한 증거가 무엇인가에 대해 미연방의회, FDA, 제약업체, 기타 의약학계 여러 영역에서 논쟁이 일어나게 되었다.

FDA는 이 규칙안에 대한 비판을 받아 들여, 먼저의 조치를 수정, 보완한 연방규칙 ( Code of Federal Regulations ) Title 21 § 320( 생체내 이용율 / 생물학적 동등성 자료의 요구에 관한 규제안 ) ( 1977.1.7 )을 내놓기에 이르렀다. 이 조치에서는 앞서 생체내 이용율만으로 생물학적 동등성 여부를 언급함으로써 발생되던 혼란들을 피하기 위해 생체내 이용율 ( § 320.2 ) 과 생물학적 동등성 ( § 320.3 ) 문제를 명확히 분리, 기술하고 있다. 이상에서 미국에서 생물학적 동등성 시험기준이 마련되게 된 배경 및 경위를 살펴 보았다<sup>2)</sup>. 이처럼 생체내 이용율 문제의 해결이 급속히 이루어진 것은 의약학등 과학상의 문제에 의해서라기 보다는 정치적, 경제적 인 압력이 있었기 때문이었다. 그 결과, 신규 화합물의 NDA와 몇 가지 기준에 비추어 종합적으로 판단하여 자료의 필요성이 결정된 약제에 대하여 생물학적 동등성 시험자료가 요구되게 된 것이다. CFR Title 21 § 320 에서 생체내 이용율 시험 자료가 필요하다고 결

정된 약제 리스트를 Table 5<sup>1)</sup>에 수재하였다. 미국에서는 이 제도가 시행됨에 따라 약제의 치료효과를 보증할 수 있을 뿐만 아니라 연방정부와 소비자가 고가의 상표약을 사용하는 대신 품질이 동등하며 가장 저렴한 가격의 일반약 ( Generic drug )을 선택함으로써 연간 수백만달러의 절약을 할 수 있게 된 것이다.

한편 일본에서는 〈 생물학적 동등성에 관한 시험 기준 〉을 1980년 5월 20일자로 발표하여 시행하고 있으며, 우리나라에서는 〈 생물학적 동등성 시험기준 〉을 국립보건안전연구원 고시로서 1988년 10월 28일 고시, 1989년 1월 1일자로 시행하기로 하고 있으나 아직 실시에는 없는 실정이다. 본 기준에서 생물학적 동등성 시험의 정의는 “ 제제학적으로 동등한 두 제제가 생체내 이용율에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 생체내 시험을 말한다.”라고 되어 있으므로 동일 유효성분을 동일량 함유하는 동일 제형의 제제가 많이 생산되고 있는 우리나라에서 하루 빨리 정착되어야 하는 제도인 것이다.

## 제 2 절 생물학적 동등성 시험기준

우리나라의 생물학적동등성 시험기준은 크게 7장으로 나뉘어져 제 1 장 총칙에서는 기준설정의 목적, 용어의 정의, 시험범위 및 제출자료에 대하여, 제 2 장 시험의뢰 및 시험계획서, 제 3 장 시험기관 및 시험책임자등에서는 시험의 준비에 있어서 제도적 절차를, 제 4 장 시험대상 및 시험예수, 제 5 장 시험방법 및 운영, 제 6 장 평가 및 시험결과 보고서등에서는 실제 실험방법의 기준을 설정하고 있

다. 제 7 장은 보칙이다. 참고로 부록에 우리나라, 일본 및 미국의 생물학적 동등성 시험기준을 수재하였다. ( 부록 1 , 2 , 3 )

본 실험의 목적은 생물학적 동등성 시험기준중 제 4 , 5 , 6 장의 기준에 대한 표준 작업지침서를 작성하는 데 있으므로 이 기준에 대한 이해를 돕기 위해 우리나라, 일본 및 미국의 시험기준의 개요에 관한 비교표를 Table 6 에 실었다.

Table 5. CFR Title 21 § 320(1977.1.7) 에서  
 생체내 이용을시험 면제대상에서 제외된 약물 1)

**ANDROGENS**

Methyltestosterone tablets.

**ANTI-ARRHYTHMICS**

Procainamide hydrochloride capsules.  
 Quinidine polygalacturonate tablets.

**ANTI-CHOLINERGIC**

Diphepanil methylsulfate tablets.

**ANTI-COAGULANTS**

Bishydroxycoumarin tablets and capsules.  
 Warfarin, sodium and potassium tablets.

**ANTI-CONVULSANTS**

Ethosuximide capsules.  
 Ethotoin tablets.  
 Mephenytoin tablets.  
 Methsuximide capsules.  
 Paramethadione capsules.  
 Phenacemide tablets.  
 Phensuximide capsules and suspension.  
 Phenytoin suspension.  
 Primidone tablets and suspension.  
 Trimethadione capsules.

**ANTI-DEPRESSANTS**

Imipramine hydrochloride tablets.

**ANTI-EMETIC**

Trimethobenzamide capsules.

**ANTI-HYPERTENSIVE/DIURETICS**

Alseroxyton tablets.  
 Bendroflumethiazide tablets.  
 Benzthiazide tablets.  
 Chlorthalidone tablets.  
 Chlorothiazide tablets.  
 Deserpidine tablets.  
 Guanethidine sulfate tablets.  
 Hydrochlorothiazide tablets.  
 Hydroflumethiazide tablets.  
 Methyclothiazide tablets.

Polythiazide tablets.  
 Quinethazone tablets.  
 Rauwolfia serpentina tablets.  
 Rescinnamine tablets.  
 Reserpine tablets.  
 Spironolactone tablets.  
 Trichlormethiazide tablets.

**ANTI-HYPERTENSIVE/DIURETICS IN  
 COMBINATION**

Chlorothiazide and reserpine tablets.  
 Hydralazine and reserpine tablets.  
 Hydralazine hydrochloride and hydrochloro-  
 thiazide tablets.  
 Hydrochlorothiazide and deserpidine tab-  
 lets.  
 Hydrochlorothiazide and reserpine tablets.  
 Hydroflumethiazide and reserpine tablets.  
 Methyclothiazide and deserpidine tablets.  
 Reserpine, hydralazine hydrochloride and  
 hydrochlorothiazide tablets.  
 Spironolactone and hydrochlorothiazide tab-  
 lets.  
 Trichloromethiazide and reserpine tablets.

**ANTI-INFECTIVES**

Nitrofurantoin tablets and suspension.  
 Sodium sulfoxone tablets.  
 Sulfadiazine sodium bicarbonate suspension.  
 Sulfasalazine tablets.  
 Sulfadiazine, sulfamethazine, and sulfamer-  
 azine (triple sulfa) tablets and suspension.  
 Sulfadiazine tablets.  
 Sulfadimethoxine tablets, drops, and sus-  
 pension.  
 Sulfamerazine tablets.  
 Sulfamethoxypyridazine acetyl tablets and  
 suspension.  
 Sulfaphenazole suspension.  
 Sulfapyridine tablets.  
 Sulfasalazine tablets.  
 Sulfisomidine tablets.  
 Sulfisoxazole acetyl suspension.  
 Sulfisoxazole tablets.

Table 5. ( 계속 )

ANTI-MALARIALS	CARDIAC GLYCOSIDES
Pyrimethamine tablets.	Acetyldigitoxin tablets.
ANTI-NEOPLASTICS	CORTICOIDS
Chlorambucil tablets.	Betamethasone tablets.
Cyclophosphamide tablets.	Cortisone acetate tablets.
Methotrexate tablets.	Dexamethasone tablets.
Triethylene melamine tablets.	Fludrocortisone acetate tablets.
Uracil mustard tablets.	Fluprednisolone tablets.
	Hydrocortisone acetate tablets and powder.
	Hydrocortisone tablets.
	Methylprednisolone tablets.
	Paramethasone acetate tablets.
	Prednisolone tablets.
	Prednisone tablets.
	Triamcinolone tablets.
ANTI-PRURITIC	ESTROGENS
Methdilazine tablets.	Conjugated estrogens with meproamate tablets. <sup>1</sup>
	Dienestrol tablets.
	Diethylstilbestrol diphosphate tablets.
	Diethylstilbestrol tablets.
	Ethinyl estradiol tablets.
ANTI-RHEUMATIC	HYPOGLYCEMICS
Oxyphenbutazone tablets.	Chlorpropamide tablets.
Phenylbutazone tablets.	Tolbutamide tablets.
ANTI-THYROID	SEDATIVES
Propylthiouracil tablets.	Butalbital, aspirin, phenacetin, and caffeine tablets and capsules <sup>1</sup>
ANTI-TUBERCULAR	SKELETAL MUSCLE RELAXANTS
Aminosalicylic acid and isoniazid tablets.	Carisoprodol in combination with phenacetin and caffeine (with or without codeine phosphate). <sup>1</sup>
Aminosalicylic acid powder, tablets, and resin.	Methocarbamol with aspirin tablets. <sup>1</sup>
Aminosalicylic calcium granules, tablets, and capsules.	SYMPATHOMIMETICS
Aminosalicylic potassium tablets, capsules, and powder.	Isoproterenol sublingual tablets.
Aminosalicylic sodium powder, tablets, and granules.	THYROID SUPPLEMENT
Benzoylpar calcium tablets and powder.	Liothyronine, sodium tablets.
Para-aminosalicylate sodium and isoniazid tablets.	Thyroglobulin tablets.
Phenylaminosalicylate powder and tablets.	
BRONCHIAL DILATORS	
Aminophylline tablets.	
Dyphylline tablets.	
Oxtriphylline tablets.	
Theophylline sodium glycinate tablets.	
CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS	
Acetazolamide tablets.	
Dichlorphenamide tablets.	
Ethoxzolamide tablets.	
Methazolamide tablets.	

Table 5. ( 계속 )

**TRANQUILIZERS**

Chlordiazepoxide hydrochloride capsules.  
 Chlorpromazine tablets.  
 Fluphenazine hydrochloride tablets.<sup>1</sup>  
 Hydroxyzine hydrochloride tablets.<sup>1</sup>  
 Hydroxyzine pamoate capsules and oral suspension.  
 Perphenazine tablets.  
 Prochlorperazine tablets.  
 Promazine tablets.  
 Promethazine tablets.  
 Thioridazine tablets.  
 Trifluoperazine tablets.  
 Triflupromazine tablets.  
 Trimeprazine tablets.

**URICOSURICS**

Probenecid tablets.  
 Sulfapyrazone tablets and capsules.

**VITAMIN K**

Menadione tablets.  
 Phytonadione tablets.

**PARENTERAL DRUGS<sup>2</sup>**

A drug in suspension form. Phenytoin sodium powder for injection.

1. 대조제제와 비교시 적절한 용출시험성적 결과를 얻지 못한 경우에만 *in vivo* 생체내 이용율시험을 행해야 하는 약물
  2. 2를 제외하고는 모두 경구용고형제제임
- ※ 미국의 생체내 이용율시험 면제규정과 일본 및 우리나라의 생체내 이용율시험 면제규정이 유사함

Table 6. 각국 시험기준 개요의 비교표 (참조: 부록 1~3)

	국립보건안전 연구원 고시제1호(88.10.28)	CFR Title 21 Part 320 (77.1.7)	日本藥審第718號通知 (昭和55年5月20日)
대상약제	인체에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품으로서 신약의 범위규정에 적합하여 제조허가된 의약품과 동일한 품목의 제조허가를 신청하고자 할 경우와 그 이외의 필요에 따라	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 임상상 동등치료효과가 인정되지 않는 약제</li> <li>○ 생물학적 동등성이 인정되지 않는 약제</li> <li>○ 치료계수가 좁아 사용상 주의가 요구되는 약제</li> <li>○ 심각한 질환에 사용하는 약제</li> <li>○ 용해도, 용출속도가 떨어지거나 첨가제 양이 지나치게 많거나 첨가제가 흡수에 영향을 주는 제제</li> <li>○ 흡수부위가 좁거나 흡수량이 적고, 대사, 배설 등이 신속한 제제</li> <li>○ 유효농도부근에서 용량의존성인 제제</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 의료용의약품중 제형추가에 관계되는 의약품과 기타 의약품</li> <li>○ 치과용의약품중 기타의 의약품</li> <li>○ 인체에 직접 사용하는 방사성의약품 중 기타의 의약품에서 최종제품으로서 흡수됨에 따라 효과를 나타내는 제제</li> </ul>

Table 6. ( 계속 )

	국립보건안전 연구원 고시제 1호(88.10.28)	CFR Title 21 Part 320(77.1.7)	日本藥審第718號通知 (昭和55年5月20日)
시험대상	건강한 성인지원자 예외) 1. 타당하다고 인정 된 경우 적절한 환 자 2. 동물시험결과가 인체시험결과와 상 관성이 있을 경우 적절한 실험동물 3. 부작용이 현저하 여 인체시험이 부적 당한 경우 4. 혈중농도측정이 어려워 대량투여 할 필요가 있는 경우	○인 체 ○동물시험결과가 인 체시험결과와 상관 성이 있을 경우 동 물시험 ○동물시험결과가 인 체시험결과와 상관 성이 없는 경우 동 물시험 ○in vitro시험결과 가 인체시험 결과와 상관관계가 있는 경 우 in vitro 시험 ○in vitro시험결과 가 인체시험 결과와 상관관계가 없는 경 우 in vitro 시험 (보통용출시험)	원칙적으로 건강인 예외) ○건강인에 대한 투여 가 부적당하다고 생 각되는 경우 동물시 험 ○임상시험과 상관성 이 있는 경우, 용출 시험
시험방법	혈중농도측정으로 생 체내 이용을 산출. 기타의 체액중 농도나 약리작용 및 치료효과 측정도 가능.	체액중 치료유효성분 또는 대사체 측정으로 생체내 이용을 산출. 기타 약리효과도 측정 가능	혈중농도 측정. 노중배설량으로 추정 가능한 경우 노중배설 량. 용출시험으로 비교할 경우 용출시험. 기술적으로 위의 사항 이 불가능할 경우 효 능에 대한 임상시험.



Table 6. ( 계속 )

	국립보건안전연구원 고시제1호(88.10.28)	CFR Title 21 Part 320(77.1.7)	日本藥審第718號通知 (昭和55年5月20日)
시험제제	1) 시험약 : 최종완제품으로 자가시험기준 및 임상시험관리기준에 적합한 것 2) 대조약 : 기허가된 기준 및 시험방법에 적합한 제품	1) 시험약 : 신약의 경우, 연구용 신약 면제청구(IND)를 제출한 제제. 기타의 경우 중 상용량 이상을 사용하고자 하는 때에도 IND를 제출한다. 2) 대조약 : <i>in vitro</i> 생물학적 동등성 기준에 맞는 제제	검체 : 최종제품
시험실시	원칙적으로 임상사용량을 1회 경구투여	1회 경구투여와 다회 투여의 경우로 분류	임상사용량을 임상투여경로에 따라 1회 투여
평가	원칙적으로 AUC, $C_{max}$ , $T_{max}$ 비교	생체내 이용율	AUC, $C_{max}$ , $T_{max}$
문서보관	시험완료일자로부터 10년	제제의 보존기간 경과 후 최저 2년	

각 항목의 세부설명은 본 보고서의 첫회분인 “의약품의 생물학적 동등성 시험에 관한 연구(I)”에 자세히 수재되어 있으므로 생략하였으나, 그 중 통계처리방법은 본 보고서에서 적용한 방법을

밝히기 위해 다음에 실었다.

참고) 통계처리방법

서로 다른 제제의 생체내 이용율의 매개변수들 ( AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ) 사이에 통계적으로 유의한 차가 있는지 검정하는 방법으로는 가설검정법을 많이 이용한다. 2개의 정규모집단에서 모표준차는 모르지만 공통의 값  $\sigma$  를 가진다고 하고 모평균을  $\mu_1$  과  $\mu_2$  라고 할때

귀무가설 (  $H_0$  ) 은  $\mu_1 = \mu_2$  ,  $\delta = 0$  이고,

대립가설 (  $H_1$  ) 은  $\mu_1 \neq \mu_2$  ,  $\delta \neq 0$  이다. ( Fig. 4 )

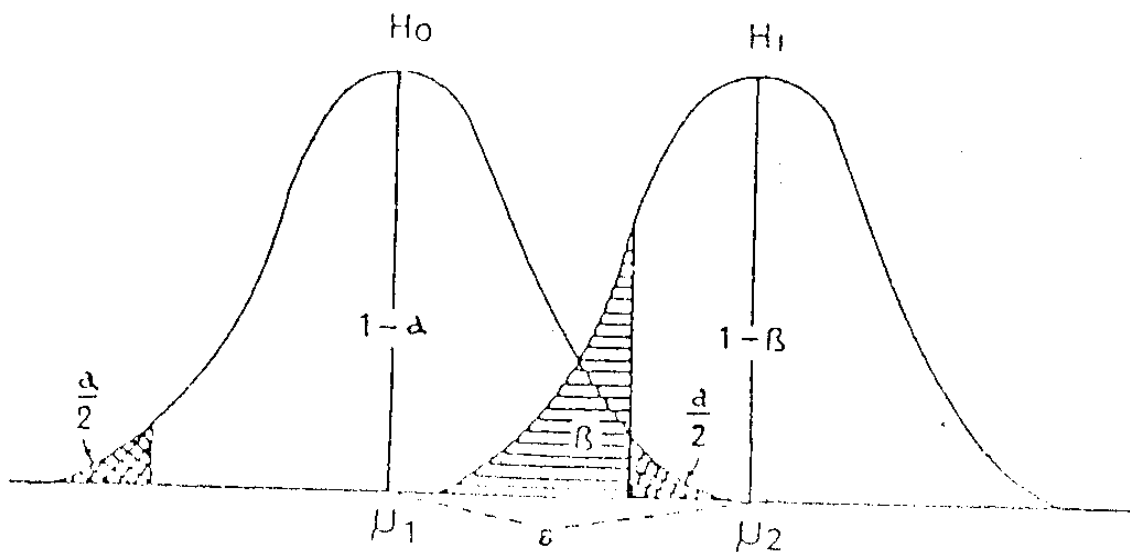


Fig. 1. Relation between accepted  $H_0$  ( $1 - \alpha$ ) and power ( $1 - \beta$ ) in the two-tailed test.

제제간에 생물학적 이용률이 동등하다면 귀무가설을 받아 들이고 동등하지 않다면 귀무가설을 기각하고 대립가설을 채택하게 된다.

그러나 Table 7 에서처럼 귀무가설을 기각하고 받아들일 때 오류가 있을 수 있는데 제제간에 차 ( $\delta$ )가 없어 동등한데도 귀무가설을 기각하는 오류를 제 1 종 오차 ( type I error,  $\alpha$  )라 하고 제제간에 차 ( $\delta$ )가 있는데도 귀무가설을 받아들이는 오류를 제 2 종 오차 ( type II error,  $\beta$  )라 한다. 다시말하면 제제간의 차를 검출하지 못할 확률이  $\beta$ 가 된다.

Table 7. Alpha and Beta probabilities in hypothesis testing ( errors when accepting or rejecting  $H_0$  )

	$H_0$ is true	$H_1$ is true
$H_0$ is rejected	Alpha ( $\alpha$ )	1 - beta
$H_1$ is accepted	1 - alpha	beta ( $\beta$ )

$H_0 : \mu_1 = \mu_2, \delta = 0$   
 $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2, \delta \neq 0$

가설검정시 귀무가설이 기각되지 않는 것만으로 귀무가설을 채택한다면 시험치의 변이가 심하거나 피험자의 수가 불충분하여 귀무가설이 기각되지 않는 경우가 있을 수 있어, 귀무가설을 적극적으로 입증하기 위해서는 동등하지 않다고 할 오류  $\beta$ 가 작거나, 즉 제제간의 차를 검출할 확률인 검출력  $1 - \beta$ 가 크다면 동등성 판정의 신뢰성을 객관적으로 나타낼 수 있을 것이다.

FDA는 0.05 (  $\alpha$  ) 유의수준에서 비교제제간에 20% 이상의 차 ( $\Delta$ )를 검출할 수 있는 0.8 이상의 검출력 (  $1 - \beta$  )을 가지는 시험을 추천하고 있다.

제제간의 각 매개변수들의 평균의 차를 통계학적으로 검정하는

많은 방법이 있으나 단순한 t 검정으로는 시기와 군의 효과를 무시하게 되므로 본 실험에서는 분산분석을 이용하였다. 분산분석의 주된 목표는 제제간의 차이이지만 제제의 차를 바르게 검출하기 위해서는 군(순서 또는 교차시험), 시기의 영향이 없음을 확인할 필요가 있다. 분산분석에서는 같은 제제를 같은 피험자에게 투여해도 있을 수 있는 오차(피험자내 오차)를 구하여 제제의 차이 또는 기타의 효과에 의해서 생기는 차와 각각 비교함으로써 이로부터 얻은 값(F 값)을 미리 정해 놓은 유의수준에서의 값(F 수치표시)과 비교해서 검정한다. 분산분석을 위한 계산법은 Table 8 과 같다.

Table 8. Calculation method of mean square and F value of various factors

Factor	Mean square (MS) = Sum of square (SS) / d.f.	F-value
Group (G)	$(\sum G_i^2 / N - C.F.) / (g - 1) = MS_G$	$MS_G / MS_{S/G}$
Subject/ Group (S/G)	$(SS_S - SS_G) / (N - g) = MS_{S/G}$	
Subject (S)	$(\sum S_i^2 / d - C.F.) / (N - 1) = MS_S$	
Period (P)	$(\sum W_i^2 / N - C.F.) / (p - 1) = MS_W$	$MS_P / MS_E$
Drug (D)	$(\sum D_i^2 / N - C.F.) / (d - 1) = MS_D$	$MS_D / MS_E$
Error (E)	$(SS_{total} - SS_S - SS_P - SS_D) / (N - 2)(d - 1) = MS_E$	
Total	$\sum X_i^2 - C.F. = SS_{total}$	

X : data, n : no. of subject/no. of group, g : no. of group, N : no. of subject (: n · g), P : no. of period, d : no. of drug, G : sum of group, W : sum of period, D : sum of drug, C.F.: correcting factor =  $(\sum X_i)^2 / N \cdot d$ , d.f. = degree of freedom.

Table 9. 생물학적 동등성 판정기준

- (1) 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 생체이용률 시험에 의해 산출한 혈중농도-시간곡선하면적 ( AUC ), 최고혈중농도 (  $C_{max}$  ) 및 최고혈중농도 도달시간 (  $T_{max}$  )으로 한다.
- (2) 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차는 대조약의 20% 이내이어야 한다.
- (3) 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로  $\alpha$  (유의수준) = 0.05 ~ 0.1로 하고, 그때의 정도 (精度)는  $1 - \beta$  (검출력)  $\geq 0.8$  및  $\Delta$  (최소검출차)  $\leq 0.2$ 로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다.
- (4) 또한 두 제제의 생체이용률 차의 신뢰한계를 구하여 (3)의 결과와 합쳐 평가한다.

### 제 3 절 생물학적 동등성 시험 대신에 행하는 용출시험법에 관한 기준

생물학적 동등성 시험은 원칙적으로 사람을 써서 수행하도록 하지만, 일본의 경우 유효성분의 작용이 완화하거나, 소량의 부형제 종류를 변경하는 때에는 가능하다면 용출시험으로서 생물학적 동등성 시험을 대신할 수 있도록 허가하고 있으며 ( Table 10 ), 그 기준은 Table 11 과 같다.

미국에서는 FDA가 *in vitro* 시험방법 만으로 생물학적 동등성을 인정하는 제제 ( Table 3,5 ), 동일 제약회사에 의해 제조되며 치료

성분 및 불활성 성분의 비율이 같으면서 생체내 이용율에 문제가 없고 FDA가 승인한 용출시험에 적합한 기존 제형이 있는 다른 제형의 제제 및 치료유효성분의 생체내 이용율을 보증할 수 있는 *in vitro* 시험에 적합한 제제에 대해 용출시험으로 생물학적 동등성을 가름할 수 있게 하고 있다.

그러나 우리나라의 “생물학적 동등성 시험기준 (국립보건안전연구원 고시 1호, 1988.10.28)”에는 이러한 *in vitro* 시험에 관한 규정이 없으므로, 본 연구에서는 인체를 사용한 생물학적 동등성 시험과 더불어 용출시험을 행하여 앞으로의 기준 마련에 대비하고자 하였다.

Table 10. 승인사항의 일부변경 신청시 생물학적 동등성 시험의 적용 (1982.5.31)

다음의 1 또는 2 중 어느 한 조건에 맞는 경우는 건강인을 대상으로 한 시험을 별지와 같은 용출시험으로 바꾸어도 좋다. 용출시험의 결과, 별지기준에 적합하지 않은 경우는 적절한 대조약에 대해 건강인을 대상으로 한 생물학적 동등시험을 행할 것, 1 또는 2 중 어느 조건인가를 만족시키는 경우라도 유효성분 자체의 물에 대한 용해성이 낮아서 별지기준에 따른 용출시험을 할 수 없는 경우에는, beagle dog 이나 이에 대신할 대동물을 써서 생물학적 동등성 시험을 대신해도 좋다. 단, 이 경우에는 동물시험 결과와 임상효과와의 관계를 충분히 고찰할 것.

1. 작용이 완화된 성분만을 유효성분으로 하는 품목
2. 변경내용이 이하의 항목 또는 그 조합의 범위내에 드는 품목

Table 10.( 계속 )

- (1) 착색제, 광택화제, 방부제, 유동화제, 대전방지제, 교미제, 안정제로서 제제중 함유율이 1% 미만인 첨가제 성분의 변경
- (2) 적량표시가 가능한 첨가제 성분의 변경
- (3) 결합제, 봉해제, 활택제 및 코팅제, 각각의 제제중 함유율의 변동폭이 5% 미만인 변경. 단, 과거 실적 등에 의거하여 그 유효성분의 사함에 있어서의 흡수, 분포, 대사배설에 영향을 미치지 않음이 밝혀져 있는 첨가제 성분의 변경에 국한함.

(註) 결합제, 봉해제, 활택제, 코팅제란 다음과 같은 것을 뜻한다.

결합제	과립, 정제 등을 만들 때 과립, 정제 등에 충분한 기계적 강도를 부여하기 위해 사용성분간의 결합력을 보충할 목적으로 가하는 첨가제
봉해제	성형된 제제가 내복되었을 때 입안 또는 위장 내에서 분말상으로 부서지기 쉽게 할 목적으로 가하는 첨가제
활택제	정제 및 캡셀제를 만들 때, 분말이 punch, dye, 충전 nozzle에 부착함을 막고 성형압력의 전달을 좋게 한다든지, 분말의 흐름을 좋게할 목적으로 가하는 첨가제
코팅제	정제, 과립제 등의 외관을 좋게 한다든지, 방습, 차광, 장용화, 서방화 등을 위해 피막을 씌울 목적으로 가하는 첨가제. — 일본 약무국 심사과정 통지 82.5.31

Table 11. 생물학적 동등성 시험 대신에 행하는 용출시험법에 관한 기준

1. 시험방법

- ㄱ. 대조약은 승인사항 일부 변경전의 제품으로 할 것
- ㄴ. 검체는 시험약, 대조약 모두 3 lot로 하고 각 lot당 3검체 함께 9검체로 할 것
- ㄷ. 시험방법은 다음과 같이 할 것. 단, 적절한 이유를 붙이면 변경할 수 있다.

(1) JP 10, 일반시험법 44, 용출시험법의 제1법 또는 제2법에 따른다. 단, 회전수는 1000 rpm으로 한다.

(2) 용출액은 37 °C, 900 ml이고 pH는 다음과 같이 한다.

① 산성물질 1.2, 6.5, 7.2 3가지

② 기 타 1.2, 4.0, 6.5 3가지

③ 장용성제제 6.5, 7.2 2가지

(註) pH 1.2 = JP 10 봉해시험법 제1액

pH 4.0 = 0.1 M 초산완충액

pH 6.5 및 7.2 = 0.05 M 인산완충액

2. 판정기준

A 및 B의 두 조건을 다 만족시키는 경우, 이 기준에 적합하는 것으로 하여 생물학적으로 동등한 것으로 추정한다.

A. 적어도 1가지 pH 용출액에서 대조약의  $T_{75\%}$  (표시량 이하동일)의 평균치가 60분 미만일 것

B. 어떤 용출액을 쓴 시험결과라 할지라도 다음 중 하나에는 적합할 것

㉠ 대조약의  $T_{75\%}$ 의 평균치가 20분 미만인 경우, 대조약 및 시험약 각각의  $T_{75\%}$ 치가 모두 30분 미만일 것



Table 11. ( 계속 )

- ㉠ 대조약의  $T_{75\%}$  의 평균치가 20 ~ 60 분인 경우, 대조약 및 시험약 각각의  $T_{75\%}$  평균치의 차가 10 분 미만이면서 각각의  $T_{75\%}$  치가 각각의  $T_{75\%}$  평균치  $\pm$  10 분 미만에 들어가는 것이 7 검체 이상,  $\pm$  15 분 미만에 9 검체가 들어갈 것
- ㉡ 대조약의  $T_{75\%}$  의 평균치가 60 분을 넘는 경우 ( D 60 분의 평균치가 75 % 미만 ) ; 대조약과 시험약 각각 D 60 분 평균치의 차가 10 % ( 절대치, 이하동일 ) 미만이면서 개개의 D 60 분치가 각각의 D 60 분 평균치  $\pm$  10 % 미만에 7 검체 이상,  $\pm$  15 % 미만에 9 검체가 들어갈 것

( 注 )  $T_{75\%}$  : 표시량의 유효성분이 용출되는 시간  
 D 60 분 : 60 분 시점에서 용출된 유효성분의 양 ( % )

#### 제 4 절 프로프라놀롤

$\beta$  - Adrenergic blocking agent 인 propranolol ( 1 - [ 1 - methyl-ethyl ) amino ] 3 - ( 1 - naphthalenyloxy ) - 2 - propanol ) ( Fig. 2 ) 은 고혈압의 치료, 협심증 예방, 부정맥에 널리 사용되어 왔다. propranolol 은 유효혈장 중 농도가 20  $ng/ml$  이며, 고혈압 치료에는 40  $mg$  을 1 일 2 회 투여한 후 용량을 점차 증량하여 160 ~ 480  $mg$  / 일까지, 협심증에는 40 ~ 320  $mg$  / 일까지 투여한다. 3) 반감기는 3 ~ 4 시간 정도로서 경구투여된 propranolol 은 장관으로부터 신속히 잘 흡수되며 1 ~ 2 시간 내에 최고치에 달한다. 4) 그

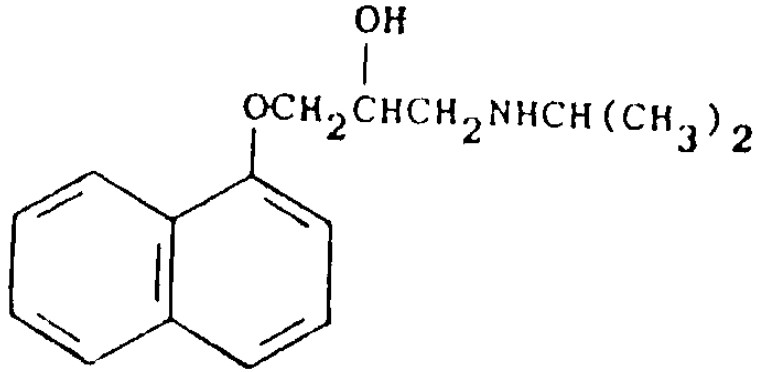


Fig. 2. The structure of propranolol

러나 투여된 약물의 상당량이 간에서 초회통과 효과를 받아 대사되며 투여된 양의 1/3 정도만이 전신순환계로 들어간다. propranolol의 주 간대사물은 4-hydroxypropranolol이며 이 물질은 propranolol에 상당하는  $\beta$ -adrenergic blocking effect를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 4-hydroxy propranolol은 반감기가 매우 짧아 생성되는 즉시 소실되므로 propranolol의 치료효과에는 영향을 미치지 못한다. 또한 propranolol은 hepatic elimination 정도에 따라 개체간의 차이가 매우 커서 같은 양의 propranolol을 투여했을 경우라도 혈장중 농도가 20배까지 차이가 나는 개체간 변동이 매우 큰 약물이다.<sup>3)</sup>

본 연구에서는 초회통과효과가 커서 개체차가 심한 약물인 propranolol에 대하여 생물학적 동등성 시험을 실시하여 대조약과 시험약이 생물학적으로 동등한지를 규명하고자 한다.

## 제 5 절 노르플록사신

Nalidixic acid가 1963년 처음 임상적으로 사용됨으로써 quinolone 항균제의 시대가 시작되었는데 대부분의 4-oxoquinoline-3-carboxylic acid의 유도체류(제1세대 화합물: nalidixic acid, cinoxacin, oxolinic acid) 제제는 좁은 항균 스펙트럼, 낮은 저항균주의 출현과 경구투여후 혈장단백결합률이 높고 체내손실이 매우 빠른 단점으로 인해 전신감염증 치료에서는 MIC 이상의 혈중농도 유지가 곤란하여 단지 뇨로감염증 치료에만 쓰였다. 이 후 항균 스펙트럼을 넓힌 제2세대 quinolone 유도체류 (pipemidic acid, flumequine)가 개발되었으나 타 기존 항균제에 비해 장점이 적어 제1세대와 마찬가지로 뇨로감염증 치료에만 사용되었다. 그러나 제2세대중 fluorinated quinolone인 flumequine이 보인 staphylococci 및 enterobacteria에 대한 항균력은 제3세대 fluorinated quinolone 유도체류의 개발을 활성화시켰으며 신종 제3세대 quinolone 제제들은 전신감염증 치료제로서 적합한 약동력학적 특성을 지니고 있어 기존의  $\beta$ -lactam제와 더불어 전신감염증의 주요 치료약물로 대두될 단계에 이르렀다.

Norfloxacin (Fig.3)은 제2세대 quinolone에 piperazine 환과 불소를 첨가함으로써 항균력이 강화된 제3세대 제제의 대표적인 예라 할 수 있다. 즉, *Neisseria gonorrhoea*를 포함하는 enteric gram-negative bacilli와 cocci에 큰 항균력을 보이며 *P. aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila*, *Haemophilus influenzae*와 *Legionella pneumophila*등

의 그람 음성균에 높은 활성을 보인다. 그러나 *P. aeruginosa*를 제외한 pseudomonas 균주에는 활성이 약하다. 또한 위장관계의 병원성 세균인 *E. coli spp.*, *Shiegella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* or *Vibrio spp.* 에 높은 항균력을 보인다. Norfloxacin은 그람 양성균주와 혐기성 세균에 대한 MICs와 *Staphylococcus saprophyticus*를 포함한 뇨로감염의 주원인 세균주에 대한 뇨중 배설 농도가 높아 모두 효율적으로 억제될 수 있다. Fluoroquinolone의 일반적인 잇점은 이상과 같은 광범위 항균 스펙트럼 뿐 아니라, 타 항균제와 일반제와 교차내성을 보이지 않기 때문에 현재 사용 중인 많은 항균주에 저항성을 보이는 그람 음성간균 및 *Staphylococcus aureus*와  $\beta$ -lactamase를 생성하는 *N. gonorrhoea*에 대해 높은 활성을 보이며 원천적으로 페니실린과 반코마이신에 내성을 보이는 enterobacter에 대한 항균효과를 들 수 있다.

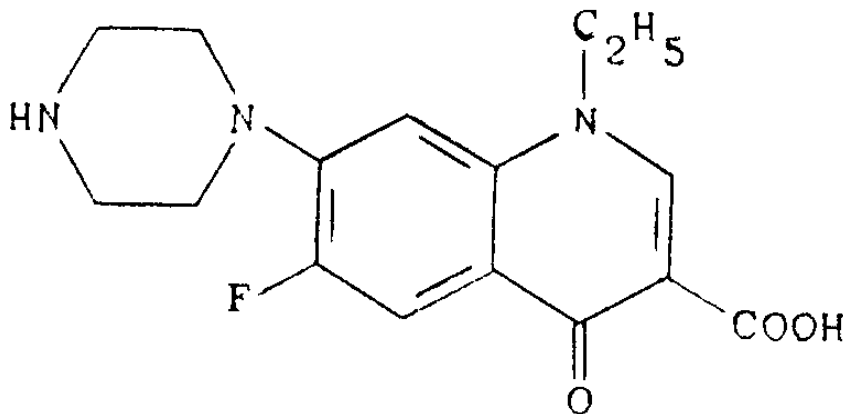


Fig.3 The structure of norfloxacin

같은 제 3 세대 fluoroquinolone 류라 할지라도 항균력의 차이와 임상적 차이를 보이는 이유는 각각의 약물학적 특성과 부작용 빈도등이라 할 수 있다. 그동안 우리나라에서의 제 3 세대 quinolone 제제의 임상시험은 많은 편이 아니며, 주로 뇨로감염증, 이비인후과 영역에서의 감염증, 호흡기 감염증 환자에서 평가된 보고가 있는데 norfloxacin 은 뇨로감염증에 대하여 전반적으로 80 % 이상의 치유율을 보이나 합병증성 뇨로감염증 환자 또는 만성 감염증에서는 치료효율이 떨어지는 결과를 보이며 보고에 따라 차이가 크다.<sup>5),6),7)</sup>

Norfloxacin 의 부작용은 보고에 따라 발생빈도에는 차이가 있으나 비교적 낮은 발현빈도 (10 % 이하) 를 보이고 일반적으로 경미한 부작용이 대부분으로 피부발진, 오심, 구토, SGOT/SGPT 의 상승, 복감염 (Candida 감염, Pseudomembraneous colitis) 이 문제가 된다. 특징적인 부작용은 중추신경계에 대한 부작용으로 이는 gamma - amino butyric acid (GABA) 의 수용체 결합을 억제하기 때문일 것으로 추정되고 있으며 심한 경우 강직성, 간대성 발작까지 유발할 수도 있다.

이외 임상적으로 중요한 약물상호작용은 기관지 확장제인 테오필린과의 상호작용으로, 테오필린을 투여받는 환자에서 quinolone 의 병용투여는 테오필린의 대사를 억제하여 혈장중 테오필린 농도를 증가시켜 부작용이 나타날 수 있으므로 호흡기 질환자에게 이들 약물을 병용할 때는 주의를 요하며 테오필린 혈장중 농도를 측정하여 신중히 용량 조절을 행하여야 한다. 또한 이러한 약물대사억제

에 의한 약물상호작용은 *caffeine*, *warfarin* 등과의 병용시에도 나타날 수 있다고 보고되어 있다.

*Norfloxacin* 투여 후의 인체내 약동력학적 매개변수는 400 mg 을 1회 경구투여시 최고 혈중농도 1.4 ~ 1.8  $\mu\text{g/ml}$ , 소실반감기 3.3 ~ 5.5 시간으로 보고되어있다. 또한 정확한 total clearance에 대한 실험결과가 없으며 신기능장애자에서 반감기의 증가가 약 2 배에 가까운 점을 볼때 50 % 이상이 신장을 통해 배설되리라 추정되며 약 30 %는 변을 통해, 그리고 8 %는 간대사를 거쳐 5 개의 대사물로 대사된다고 한다. 그런데 *norfloxacin* 은 보고자에 따라 생체이용률의 변화폭이 35 ~ 70 %로 크다.

이는 *norfloxacin* 의 정맥주사용제형이 없어 정확한 생체이용률의 측정이 곤란하기 때문인 것으로 사료된다. 한편 *norfloxacin* 의 낮은 생체이용율은 특히 고용량 투여시 문제가 될 수 있으며 용량 증가에 따라 최고혈장농도와 혈장농도 곡선하 총면적 (AUC) 이 비례적 증가 관계를 나타내지 않는다고 하는 보고도 있다.<sup>9)</sup> 이는 고용량 투여시 흡수지연에 따라 용량비례적 증가가 나타나지 않기 때문이라 추측된다.

이와같이 개체에 따라 생체이용률이 큰 차를 나타내는 경우 치료효과에도 커다란 차이를 나타낼 수 있다고 추측되며, 동일한 유효성분량을 가지고 있는 제제를 복용한다 하여도 제제학적 차이로 인해 흡수, 분포, 배설 양상이 달라져서 결국에는 동일한 치료효과를 얻지 못할 가능성이 있다. 따라서 *norfloxacin* 의 생물학적 동등성을 비교함은 타 제조회사 제품을 상호 교환하여 복용 가능한

지를 평가할 수 있는 중요한 지표가 될 수 있다.

이에 본 연구에서는 norfloxacin 을 최초로 합성 제조한 일본 회사 제품 100 mg 정제에 대한 국내 시판품과의 생물학적 동등성을 비교 검토 하였다.

## 제 6 절 세 프 라 딘

Cephadrine, 7 - [ D - 2-amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl) acetamido ] -3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [ 4,2,0 ] oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate (Fig.4) 은 제 1 세대 cephalosporin 으로서 그람양성균과 그람음성균의 80 % 이상에 강력한 살균효과를 나타내어 포도상구균, 폐렴구균, 인플루엔자균, 프로테우스속, Klebsiella 속, 대장균, 연쇄구균으로 인한 호흡기감염증, 요로감염증, 소화기계감염증, 피부 및 연조직감염증 등에 대한 광범위한 치료제로서 사용되고 있다.

cephradine 은 경구투여시 신속히 ( 흡수반감기 : 10 ~ 17 분 ) 85 ~ 100 %가 흡수<sup>10)</sup>되며 혈장반감기는 약 45 ~ 60 분으로<sup>11)</sup> 혈장단백결합율은 6 ~ 20 %라는 보고가 있다.<sup>10)</sup> 또한 투여후 6 ~ 12 시간 사이에 투여량의 약 90 %가 미변화체로서 소변으로 배설된다고 보고되어있다.<sup>12 ~ 14)</sup> Cephadrine 의 경구투여용 제제는 250, 500 mg 캡셀과 125 mg / 5ml, 250 mg / 5ml의 현탁액이 있으며 성인 사용량은 피부연조직, 호흡기감염증에는 1 일 1 g, 급성요로감염증 및 폐렴에는 1 일 2 g 을 2 ~ 4 회에 분복한다.<sup>10)</sup>

그런데 cephradine 은 적응증에 따른 용량의 증감과 아울러 신

장 장애라는 부작용을 낳기 쉬우므로 환자별 용법 용량의 적정화는 매우 중요하다고 하겠다. 이에 비추어 볼 때 동일한 유효성분

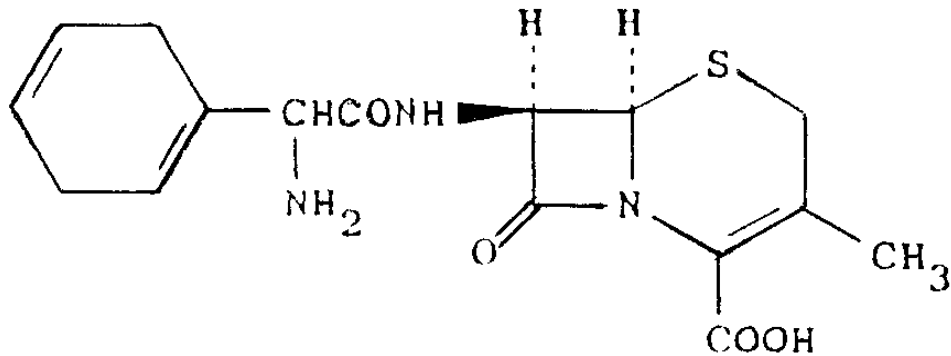


Fig.4 The structure of cephradine

을 동일량 포함하는 제제라 할지라도 기대되는 치료효과에 못미치거나 예기치 않은 부작용을 유발할 수 있으므로 동일한 치료효과를 얻기 위한 제제간의 규격화 실험법이 필요하게 되었는데, 물론 각 제제마다 임상적 효과를 비교하는 것이 가장 이상적이거나 많은 시간과 노력이 필요하므로 최근 제제간의 동일치료효과를 평가법으로 도입된 생물학적 동등성시험 (Bioequivalence test) 을 cephradine 두 제제에 대하여 시행함으로써 제 1 세대 cephalosporin 계 항생물질에 대한 제제평가의 기준을 설정하고 생물학적 동등성 시험의 기초자료를 제공하고자 한다.



## 제 7 절 프라지판텔

Praziquantel (이하 PZQ)은 독일의 Merck사와 Bayer사의 공동연구에 의하여 개발된 광범위 구충제로서 임상적으로 빈번하게 사용되는 약물이다. PZQ의 화학구조는 Pyrazinoisoquinoline 유도체로서 Fig.5와 같다.

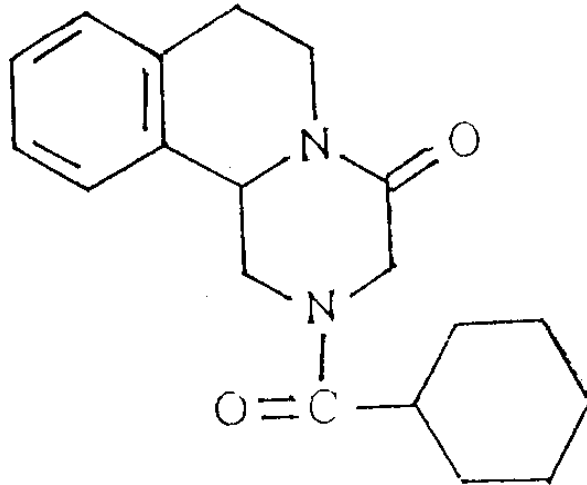


Fig.5. The structure of praziquantel

PZQ은 무구조충, 유구조충, 간디스토마, 폐디스토마등을 포함한 대부분의 조충과 흡충의 감염증에 효과적인 치료제이다.<sup>15)</sup> 또한 최근에 그동안 약물치료가 불가능하였던 뇌낭미충증의 치료에 PZQ를 사용하여 좋은 효과를 얻었다.<sup>16)</sup> PZQ의 작용기전은 낮은 농도에서는 작용하는 기생충의 세포막 투과성의 변화를 일으켜 근육을 수축시키고 강직성 마비를 일으키며, 높은 농도에서는 기생충의 tegmentum에 공포화 (Vacuolization)와 수포형성 (Vesiculation)을 유

발하는 것으로 알려졌다. 17)

PZQ 은 경구 투여후 쉽게 흡수되나 초회통과 효과가 매우 커서 대사물의 혈중농도가 미대사물의 혈중농도에 비하여 적어도 100 배 이상 높으므로 PZQ 의 혈중농도는 개체간의 차가 크다고 보고되었다. 18) 그러나 PZQ 에 대한 생물학적 동등성 시험에 대해서는 현재까지 보고된 바 없다.

따라서 PZQ 에 대한 생물학적 동등성 시험을 위한 조건을 결정하고, 피험자수를 추정하기 위하여 본 실험을 실시하였다.

## 제 2 장 용 출 시 험 편

### 제 1 절 프로프라놀롤

#### (1) 시약 및 장치

프로프라놀롤 ; A	} 국내시판 propranolol 40 mg정
제 제 B	
C	
D	
E	
F	
G	

용출시험기 ; Fine Scientific Instruments

UV 스펙트로포토미터 ; LKB 2

용출액 ; pH 1.2 염산완충액 ( USPXXI )

pH 4.0 초산완충액 ( JPXI )

pH 7.2 인산완충액 ( USPXXI )

#### (2) 시험방법

각 용출조에 완충액을 900 ml 채우고 온도는  $37 \pm 0.5$  °C가 되도록 조정하였다.

20 분후 각 제제를 완충액에 담그고 바스켓법에 따라 100 rpm으로 회전시켜 용출시험을 행하였다. 그리고 2, 5, 10, 15, 20, 30분에 용출액 5 ml을 취하고 해당 완충액 5 ml을 즉시 보충하였다.

취한 시료는 UV 파장 290 nm 에서 흡광도를 측정하였다.

pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 에서 각 제제에 대하여 3 회씩 시험하였다.

(3) 시험결과

프로프라놀롤 제제의 용출시험결과는 Table 12 ~ 14 및 Fig. 6 ~ 8 에 나타내었다.

7 개 제제 모두 완충액의 변화 및 시간에 따른 용출율에 차이는 보이지 않았다. 즉 pH 1.2 완충액에서는 10 분에 83 % 이상의 용출율을 보였고, pH 4.0 완충액에서는 15 분에 85 % 이상, pH 7.2 완충액에서는 10 분에 85 % 이상의 빠른 용출율을 보여 제제간의 용출속도는 차이가 없는 것으로 나타났다.

Table 12. Dissolution test of propranolol tablet in pH 1.2 buffer solution : 용출%

제제 Time (min)	A	B	C	D	E	F	G
2	56	26	28	32.6	29	87.3	63.7
5	88	53	39	48.9	52	98.3	80.7
10	99	99	83	99.3	81.7	98.6	90.7
15	99.1	99	96	99.6	96.2	98.9	94
20	100	100	99	99.6	99	99	97.9
30	100	100	100	100	100	100	100

Table 13. Dissolution test of propranolol tablet in pH 4.0 buffer solution : 용출%

제제 Time (min)	A	B	C	D	E	F	G
2	19	27.4	25.8	47.7	25.0	40	62
5	38.8	60.9	49.0	74.1	35.4	94.5	79.6
10	85.4	96.8	80.4	97.6	66.9	96.3	95.7
15	99.4	97.3	94.2	98.4	85.3	97.5	97.6
20	99.9	97.8	99.7	99.6	93.0	98.7	99.5
30	100	100	100	100	100	100	100

Table 14. Dissolution test of propranolol tablet in pH 7.2 buffer solution : 용출%

제제 Time (min)	A	B	C	D	E	F	G
2	30.8	26	32	50.9	28.2	96	97.2
5	66.4	56.3	60	85.7	49	98.8	98.3
10	97.7	99.4	84.7	88.5	82.5	98.98	98.6
15	99.1	99.7	98.3	99.6	96.3	99.3	98.9
20	99.7	100	99.2	99.6	96.3	99.7	98.9
30	100	100	100	100	100	100	100

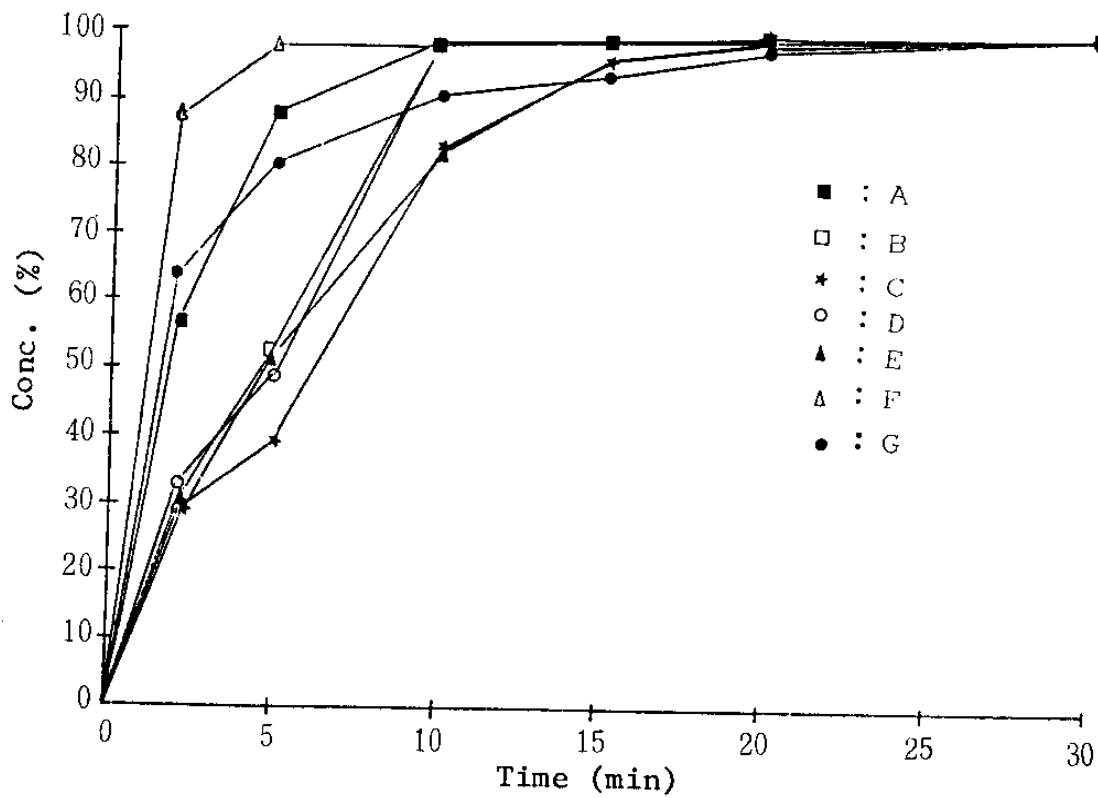


Fig. 6. Dissolution curves of propranolol tablet in pH 1.2 buffer solution

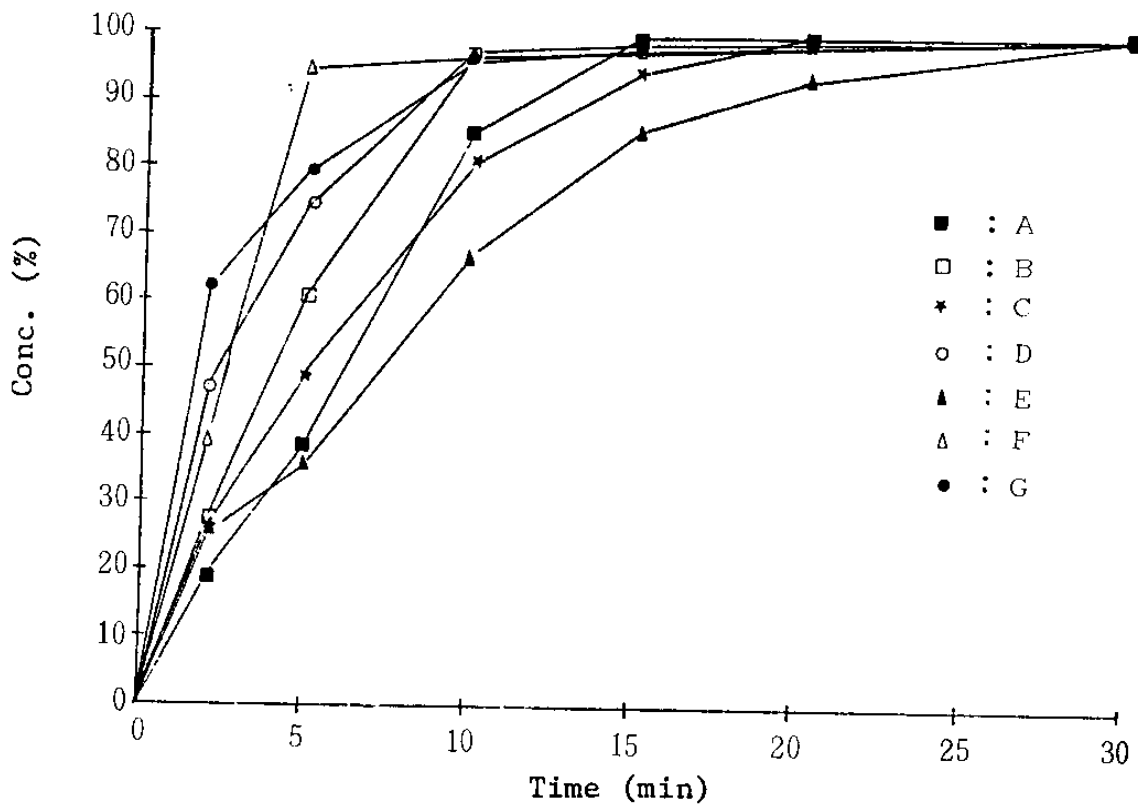


Fig. 7. Dissolution curves of propranolol tablet in pH 4.0 buffer solution

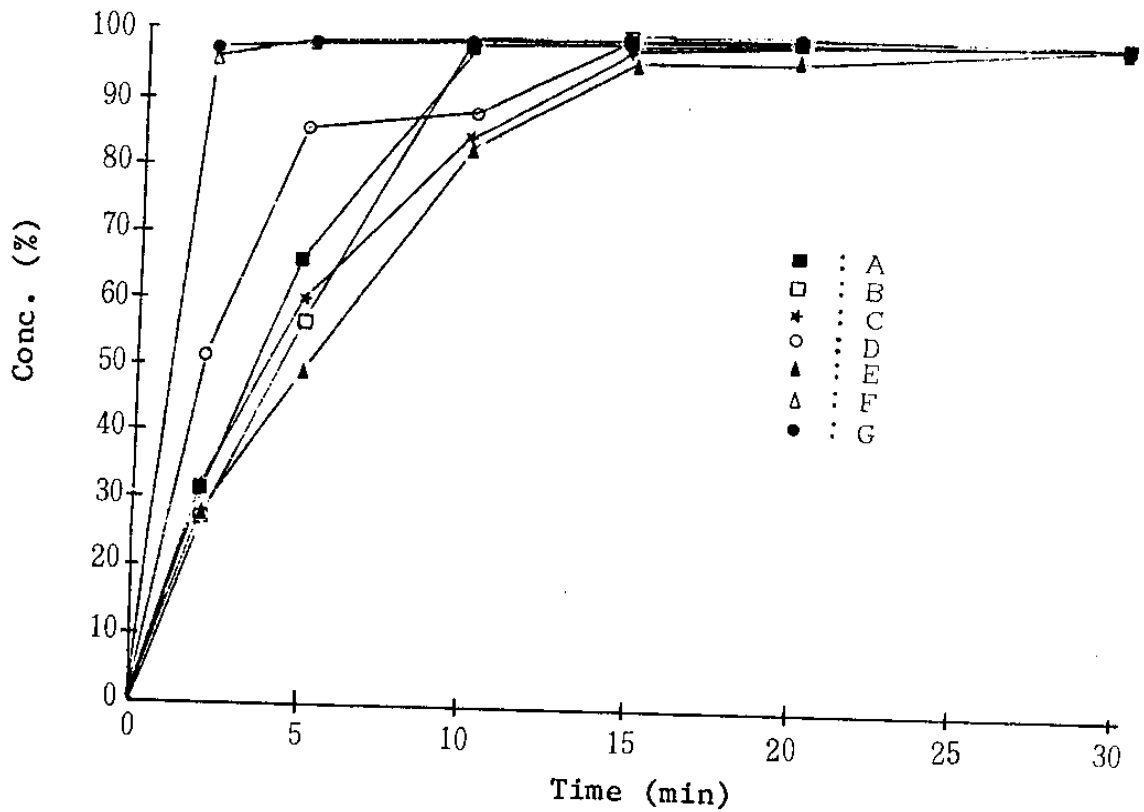


Fig. 8. Dissolution curves of propranolol tablet in pH 7.2 buffer solution

## 제 2 절 노르플록사신

### (1) 시약 및 장치

노르플록사신 ; 대조약 [ Baccidal<sup>®</sup> 정 ( Norfloxacin 100 mg ;  
제 제 Kyolin Co., Japan ) ]

시험약 [ 국내시판 Norfloxacin 100 mg 정제 ]

용출시험기 ; Hp 89026 A dissolution testing system

UV 스펙트로포토미터 ; Hewlett Packard 8451 A ( Diode Array Spectrophotometer )

용출액 ; pH 1.2 염산완충액 ( KPV )

pH 6.8 인산염완충액 ( USPXXI )

## (2) 시험방법

각 용출조에 완충액을 900 ml 채우고 온도는 37 °C 항온으로 하였으며 대한약전 V 용출시험법중 바스켓법에 따라 회전속도 100 rpm 으로 용출시험을 행하였다. 그리고 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 분에 용출액 5 ml를 취하고 해당 완충액 5 ml를 즉시 보충하였다. 취한 검액은 UV 파장 273 nm 에서 흡광도를 측정하였다.

## (3) 시험결과

pH 1.2 에서는 두 제품 모두 용출성적이 좋았으나, pH 6.8 에서는 시험약의 용출율이 대조약의 용출율보다 높았다.

pH 1.2 완충용액에서 대조약과 시험약의 평균 용출 반감기 (50%가 용출되는 시간)는 각각 8.9 분과 17.6 분이었고, pH 6.8 완충용액에서 평균 용출반감기는 각각 92.8 분과 27.6 분이였다( Fig.9,10 )



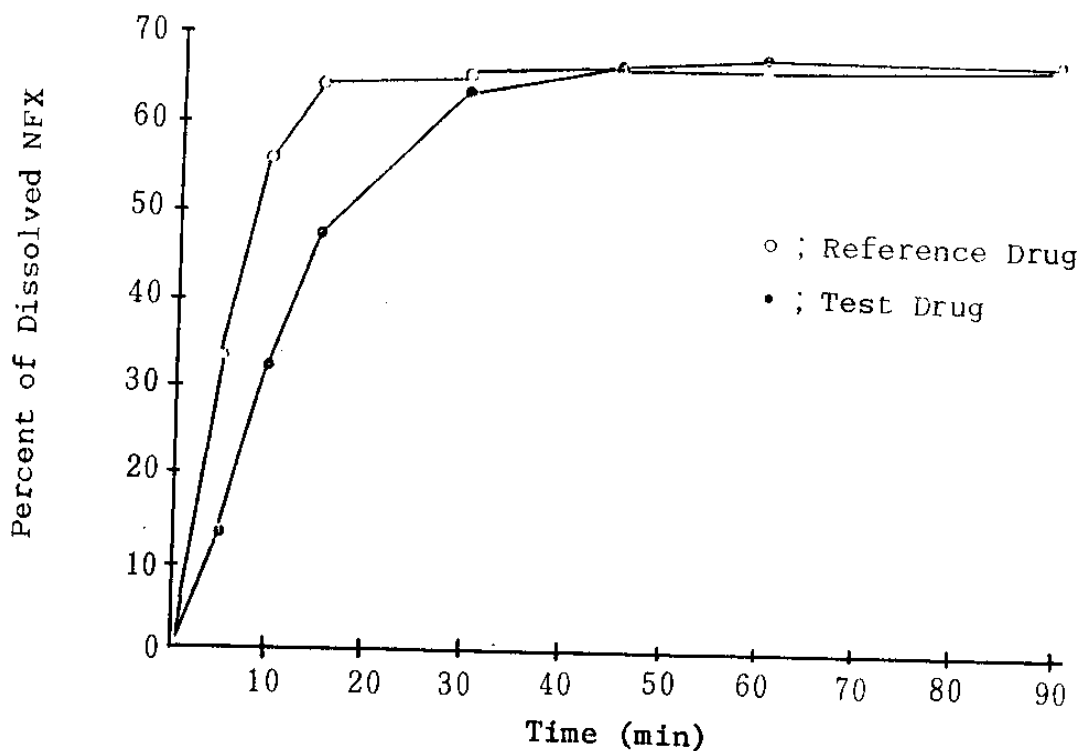


Fig. 9. Dissolution curves of norfloxacin (NFX) tablet at pH 1.2 (n=6)

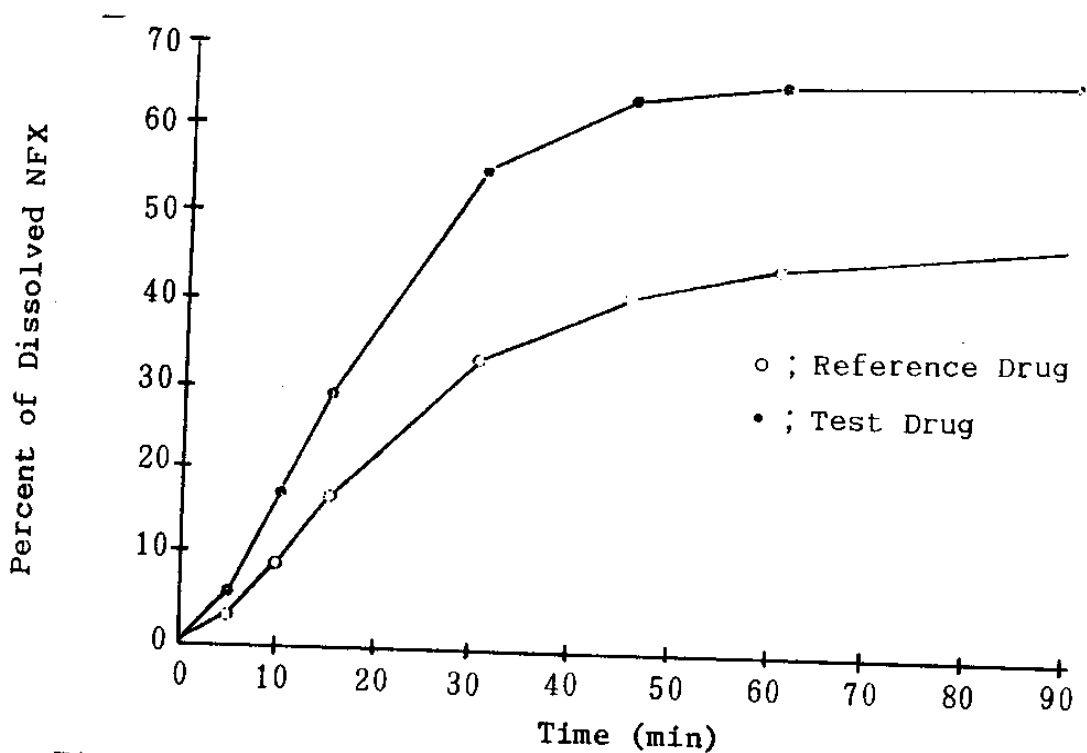


Fig. 10. Dissolution curves of norfloxacin (NFX) tablet at pH 6.8

### 제 3 절 세프라딘

#### (1) 시약 및 장치

세프라딘 ; A [ 대조약 : Velosef<sup>®</sup> 캡셀 ( Cephadrine 500 mg ;  
제 제 Squibb, England ) ]

B [ 시험약 : 생물학적 동등성 시험에 사용한 시험약  
과 같은 배치의 제품 ]

C } [ 시험약 : 국내시판 Cephadrine 500 mg 캡셀제 ]  
D }  
E }

용출시험기 ; Hanson Research Northridge, CA ( dissolution  
tester )

UV 스펙트로포토미터 ; Hewlett Packard 8451 A (Diode Array  
Spectrophotometer)

용출액 ; pH 1.2 염산완충액 ( 0.12 N HCl )

#### (2) 시험방법

용출조에 완충액 900 ml를 채우고 온도는 37 °C 항온으로 하였으며 21 CFR 10.90 ( b ) ( 9 ) 의 방법에 따라 바스켓법 ( 회전속도 100 rpm ) 으로 시행하였다. 시료채취는 10, 20, 30, 45 분에 행하였으며, 시료중 세프라딘 농도는 UV 파장 262 nm 에서 흡광도를 측정함으로써 구하였다.

#### (3) 시험결과

CFR ( Code of Federal Regulation ) 의 규정대로 pH 1.2 에서 바스켓법으로 국내 시판중인 cephradrine 캡셀제제 5 제품에 대

한 용출시험을 시행한 결과 ( Fig. 11 ), A ( 생물학적 동등성 시험의 대조약 ), B ( 생물학적 동등성 시험의 시험약 ), C, D, E 제품 모두 10분에서 75% 이상이 용출됨을 확인하였다.

또한 캡셀제에서 50%의 유효성분 cephhradine 이 용출되는 시간을 각기 산출하였을 때 생물학적 동등성 시험에 사용한 대조약은  $5.9 \pm 0.7$  분, 시험약은  $5.2 \pm 0.3$  분이었으며, 75%가 용출되는 시간은 대조약은  $8.9 \pm 1.2$  분, 시험약은  $7.9 \pm 0.4$  분에 해당하였다.

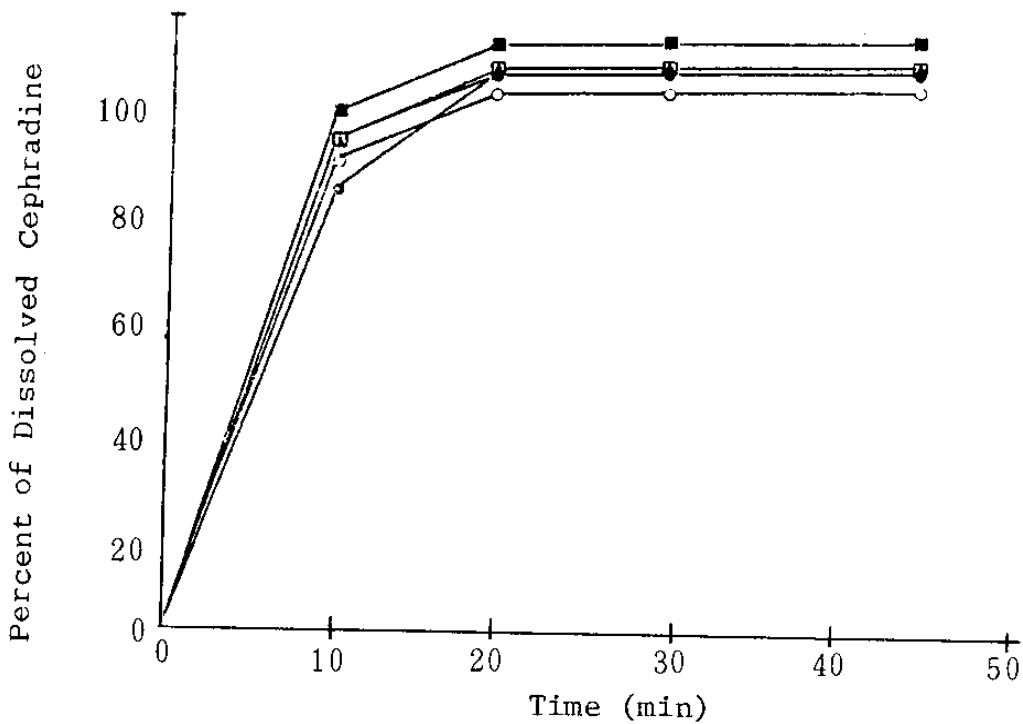


Fig. 11. Dissolution curves of cephhradine at pH 1.2 (n=6)  
 ● ; A-Cap , □ ; B-Cap , ▲ ; C-Cap ,  
 ○ ; D-Cap , ■ ; E-Cap.

#### 제 4 절 프라지판텔

##### (1) 시약 및 장치

프라지판텔 ; 대조약 [ Biltricide<sup>®</sup> 정 ( Praziquantel 600 mg ;  
제 제 Bayer, W. Germany ) ]

시험약 [ 국내에서 합성 제조되어 시판중인  
Praziquantel 600 mg 정제 ]

용출시험기 ; HP 89026 A Dissolution Testing System

UV 스펙트로포토미터 ; Hewlett Packard 8451 A ( Diode Array  
Spectrophotometer )

용출액 ; Sodium lauryl sulfate ( 2 mg / ml ) 를 포함하는 0.1  
N HCl 용액

##### (2) 시험방법

용출조에 용출액 900 ml 를 채우고 온도는 37 °C 항온으로 하였으며, 바스켓법 ( 50 rpm ) 으로 시행하였다. 시료는 용출시험 개시 5, 10, 15, 20, 25, 30 분 후에 각각 채취하였으며, 채취된 시료는 UV 파장 263 nm 에서 흡광도를 측정하여 용출된 프라지판텔의 양을 구하였다.

##### (3) 시험결과

용출시험에서 사용한 대조약과 시험약은 생물학적 동등성 시험에 사용한 것과 같은 배치의 약제들이었다. 시험 결과는 Fig. 12 와 같이 두 제제의 T<sub>75%</sub> ( 표시량의 75 % 가 용출될 때까지 걸리는 시간 ) 이 모두 30 분 이내였으므로 시험약의 T<sub>75%</sub> 평균치가 20 분 미만이며, 대조약의 T<sub>75%</sub> 평균치가 30 분 미만이므

로, 생물학적으로 동등할 것으로 추정되었다.

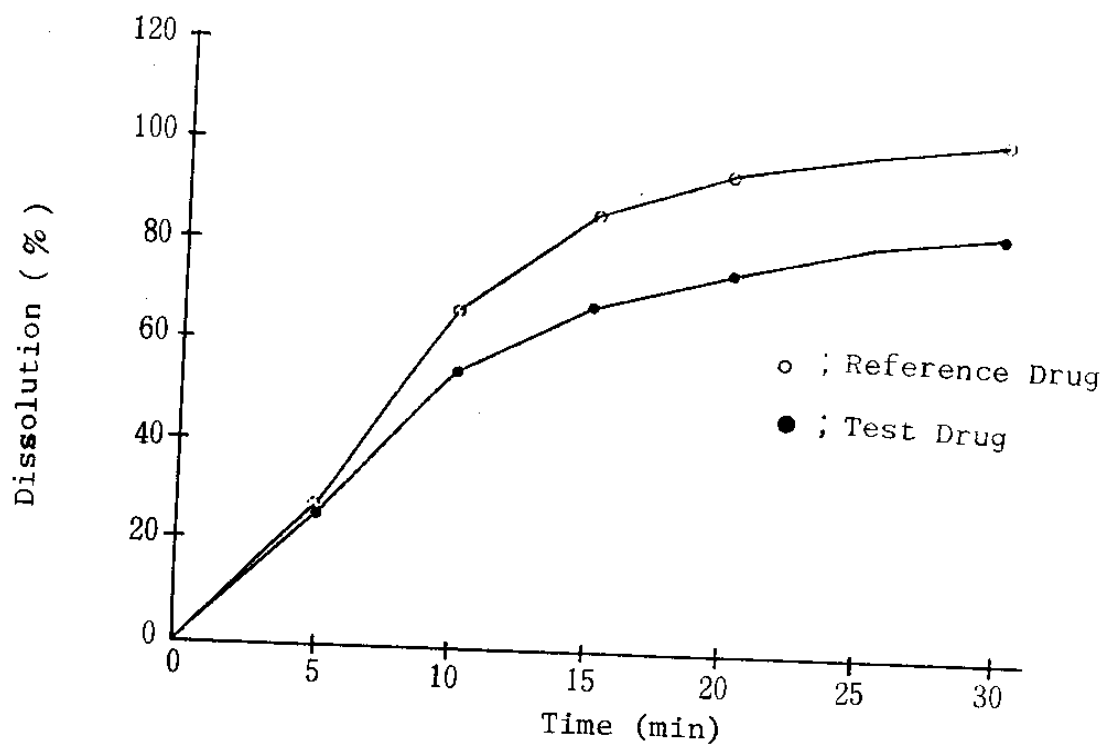


Fig. 12. Dissolution test of Praziquantel Tablet (600mg)

## 제 3 장 인 체 시 험 편

### 제 1 절 프로프라놀롤

#### (1) 시약 및 기구

프로프라놀롤 ; A [ 대조약 ; Pranol<sup>®</sup> 정 ( Propranolol 400 mg ) ]  
제 제

B [ 시험약 ; 국내시판 Propranolol 400 mg 정 ]

HPLC ; SP-8810 Liquid Chromatograph ( Spectra Physics 사 )

#### (2) 피험자의 선택 및 관리

공고를 통하여 과거에 소화기계, 간장, 신장 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집하였다. 피험자는 서울대학교 약학대학, 국립보건안전연구원, ㄷ 제약에서 재학 또는 재직중인 성인 남자로서 나이는 22 ~ 30 세, 평균체중은 65.8 kg 이었다.

지원자들에 대한 건강진단은 국립의료원에서 실시하였다. 건강진단은 뇨 및 혈액학적 검사에 의한 신장 질환 여부를 주로 검사하였다. 검사항목은 다음과 같다.

Haematology : Haemoglobin, Haematocrit, WBC, ESR.

Biochemistry : BUN, Creatinine, Alkaline phosphatase, SGOT,  
SGPT, Total bilirubin, Total protein, Albumin,  
Glucose fasting.

Urinalysis : Sugar, Protein, pH, Sediment, Uric acid.

Hepatitis Test

지원자중 간염검사 결과 HBsAg ⊕인 사람이 2명이 있어 제외시켰다. 피험자의 신상 Profile은 Table 15와 같다. 모든 피험자에게는 본 실험의 목적, 취지, 내용 및 방법을 자세히 설명하고 동의를 구하였다. 각 피험자에게는 투약 2일전부터 음주 및 격심한 운동을 금하게 하고 투약일 조식은 절식하도록 하였다. 투약후 각 피험자는 일정한 공간에서 시험관리자의 감독하에 운동을 금하였다. 식사는 계획된 시간표에 따라 동일하게 하였으며 수면도 동일한 장소에서 동일 시간동안 취하게 하였다.

Table 15. Profiles of volunteers

Subject No.	volunter	age	height (cm)	weight (kg)
1	K.D.O.	22	175	66
2	K.S.J.	24	168	68
3	K.J.M.	24	170	60
4	P.J.K.	22	165	67
5	I.S.J.	24	170	60
6	I.N.K.	22	165	70
7	S.J.M.	30	172	71
8	N.I.S.	22	167	58
9	K.S.I.	29	178	69
10	I.K.H.	27	164	63
11	N.H.K.	31	174	70
12	K.O.C.	27	172	68
Mean		25.3	170	65.8
± S.D.		± 3.34	± 4.39	± 4.47

(3) 시험계획 및 약제투여

Latin 방격법에 따른 cross-over 법으로 투약계획을 수립하고 12 명의 피험자를 Table 16 과 같이 군당 6 명씩 임의로 나누었다. 제 1 기에는 1 군에 대조약을, 2 군에 시험약을 200 ml의 물과 함께 복용하게 하였으며 제 2 기에는 그 반대로 하고 휴약기간은 일주일로 하였다. 투여량은 각 제제 모두 1 정으로 하였다.

Table 16. Dosing schedule for the cross-over study by Latin square method.

Group	volunteer	period	
		1	2
1	K.D.O., K.S.J., I.S.J.,	A	B
	I.N.K., N.H.K., K.O.C.		
2	K.J.M., P.J.K., S.J.M.,	B	A
	N.I.S., K.S.I., I.K.H.		

A : 대조약, B : 시험약

(4) 혈액시료의 채취

피험자들에게 우선 scalp-vein set 를 팔의 정맥에 설치하고 blank 혈액을 10 ml 채혈하였다. 채혈 후 scalp-vein set 의 줄 안에 들어있는 혈액의 응고를 방지하기 위해 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수 ( 25 IU/ml ) 로 혈액을 혈관내로 밀어 넣었다. blank 혈액채취 후 피험자 모두에게 propranolol 정제를 200 ml의 물로 복용하도록 하였다. 복용은 채혈시간을 생각해서 5 분간



격으로 하였으며, 투약후 피험자와 간호원에게 채혈시간표를 주어 채혈시간의 혼동을 방지하였다. 투약후 채혈은 하기 시간에 행하였으며, 1회 10 ml씩 총 8회 채혈하였다.

0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8 (시간)

채혈방법은 scalp-vein set 중에 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 2.5 ml의 혈액을 빼내어 버리고, 새주사기로 10 ml을 채혈하였다. 다음 다시 헤파린 처리 생리식염수로 scalp-vein set 중의 혈액을 혈관내로 밀어 넣었다.

피험자로부터 채취한 10 ml의 혈액은 vacuject tube에 넣고 곧 3000 rpm으로 원심분리 하였다. 원심분리후 혈장만을 채혈튜브로 채취하여 냉동보관 하였다.

#### (5) 혈액중 propranolol의 정량

혈액중 propranolol의 농도는 HPLC로 정량하였다.

##### 1) 검량선 작성

10 mg의 propranolol 표준품 (ICI사, England)을 정확히 달아 메탄올에 녹여 1 µg/ml로 하였다. 이를 단계적으로 희석하여 5, 10, 20, 50, 70 ng/ml의 용액을 만들고 각각 1 ml씩 채취하여 Vacuject에 넣고 질소가스로 메탄올을 날려 보냈다. 여기에 냉동보관하였던 blank 혈장을 녹여 1 ml를 정확히 취하여 넣고 진탕하여 propranolol 잔사를 녹였다. 위와 같이 처리한 혈장은 다음의 혈장 처리 방법으로 처리하여 HPLC로 정량하였다. 검량선은 정량

시 마다 작성하여 사용하였다. 검광선과 propranolol 의 크로마토그램은 Fig. 13 및 Fig. 14와 같다.

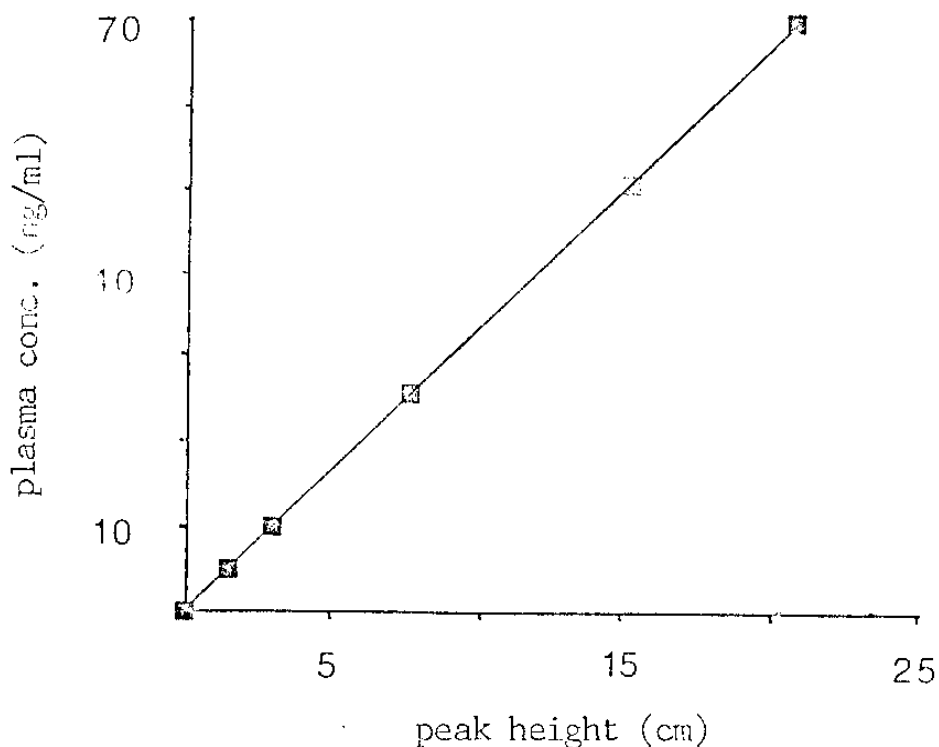


Fig. 13. Calibration curve of propranolol.

## 2) 혈장시료의 처리

혈장시료는 추출법으로 처리하였다. 시료혈장 1 ml에 ascorbic acid 50  $\mu$ l ( 100 mg/ml ), carbonate buffer ( pH 9.5 ) 0.5 ml를 가한 뒤 diethylether 8 ml를 넣고 2분간 진탕하여 혈장 중의 propranolol 을 추출하였다. 이를 5000 rpm 에서 5분간 원심분리한 후 에틸층 7 ml를 취하여 vacuject 에 옮기고 0.01 M phosphoric acid 100  $\mu$ l ( in ascorbic acid 5 mg/ml ) 로 재추출하였다. 이를 5000 rpm 에서 5분간 원심분리하고  $-70^{\circ}\text{C}$  드라이

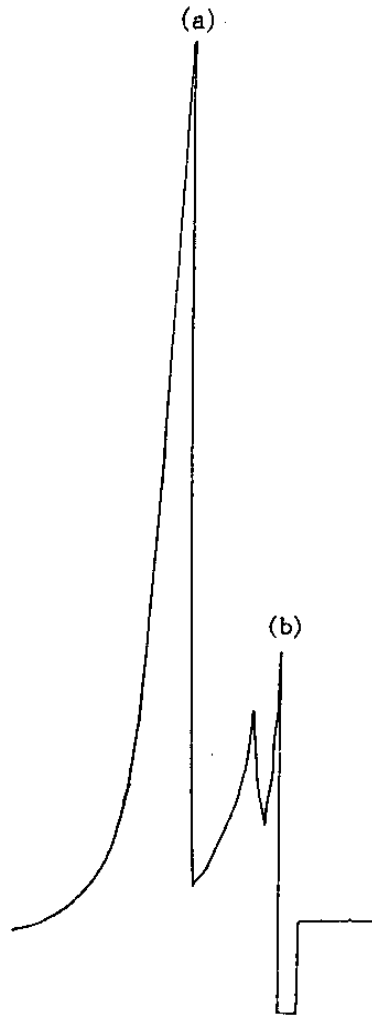
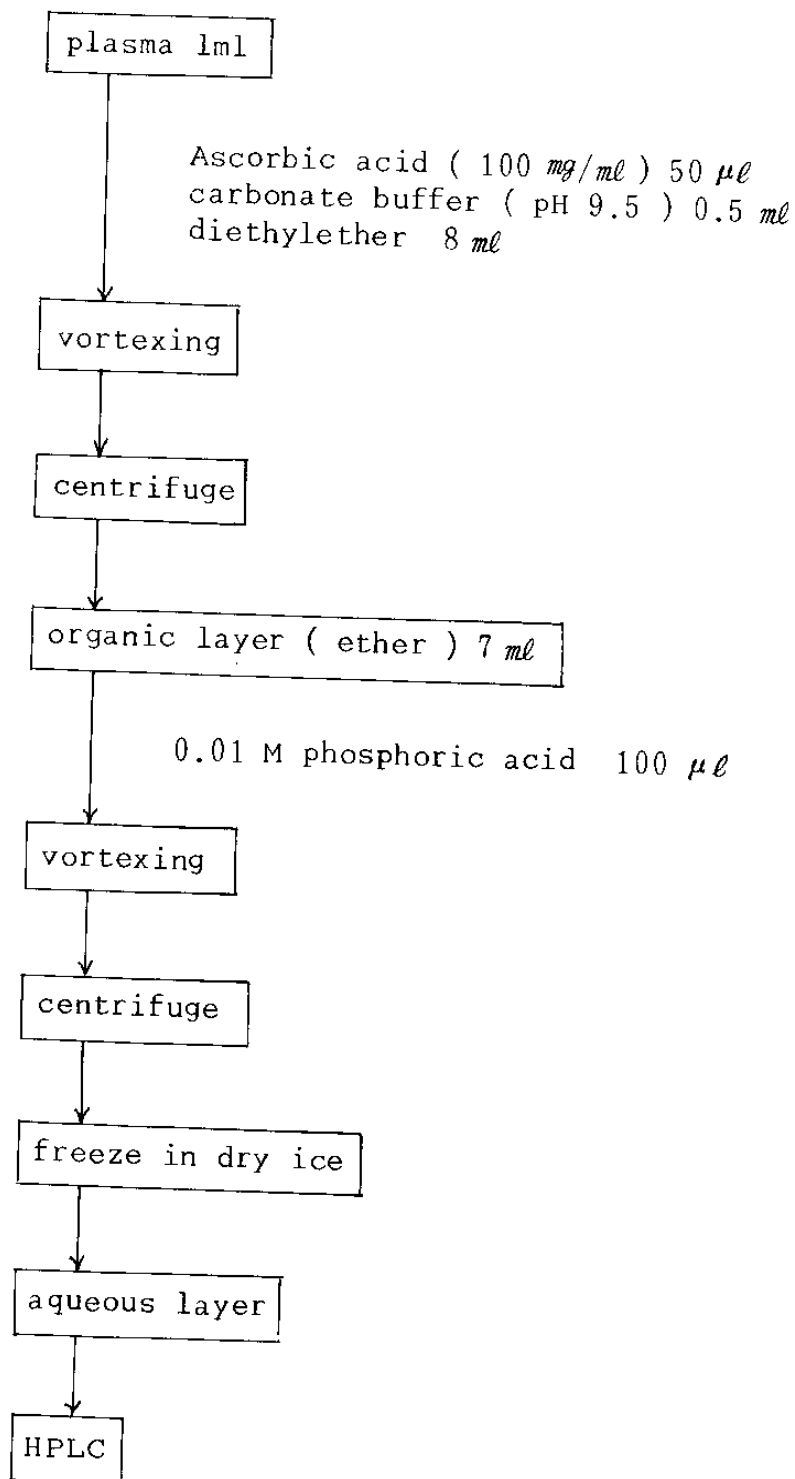


Fig. 14. Chromatogram of propranolol in plasma. (70 ng/ml)  
 (a) : propranolol      (b) : plasma

아이스에서 수층만을 얼린 후 유기층을 분리 제거하여 수층만을 취하였다. 이 수층 50  $\mu\ell$ 를 HPLC에 주입하였다. (Scheme I)

### 3) HPLC 분석

처리된 시료는 Spectra physics사의 모델 SP 8810 liquid chromatograph를 써서 fluorescence detector로 excitation 205 nm, emission 340 nm에서 정량하였다.



Scheme I. Analytical procedure of propranolol in plasma

컬럼은 Waters  $\mu$ -Bondapak C-18 column 을 사용하였고, 이동상은 acetonitrile : 0.9 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 26:74 v/v ) 을 사용하였다. 유속은 1.5 ml / min 이었다.

## (6) 결 과

### 1) AUC 에 대한 통계학적 고찰

혈장중 농도-시간 데이터 ( Table 17 )로부터 사다리꼴 공식을 이용하여 채혈 시간 동안의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적 ( AUC ) 을 계산하였다. 각 피험자의 혈중농도-시간 그래프는 Fig. 15 ~ 26 에 나타내었다. 그 결과 A 제제와 B 제제의 평균 AUC 는 각각 144.94, 128.74 ng·hr / ml 였고, B 제제의 AUC 는 A 제제의 88.83 %로서 두 제제의 AUC 차는 20 % 를 넘지 않으므로 생물학적 동등성 판정 기준의 전제조건을 만족시켰다. Table 18 는 사다리꼴 공식으로 계산한 AUC 를 정리한 데이터 구성표이다. 이 값으로부터 Table 19 의 ANOVA 표를 작성하고 이 결과를 바탕으로 유의수준 = 0.05 에서 다음과 같이 분산을 검정하였다.

ANOVA 표에서 군간의 분산비 Fg ( 1, 10 ) 는 1.041 로서 이 값은 F 분포표의 값 4.96 보다 작아서 유의성이 없는 것으로 나타났다. 따라서 cross-over 실험이 성립되었음을 알았다. 다음으로 비심도를 Table 20 의 식 1 ) 을 사용하여 계산하였다.

$$\lambda ( \alpha, 1 - \beta, 2 ( n - 1 ) ) = \sqrt{n} \cdot \delta^{\star} / s$$

$$\lambda ( 0.05, 0.8, 10 ) = \sqrt{6} \cdot ( 144.94 \times 0.2 ) / 301.7313$$

$$= 4.0878$$

Table 17. Plasma concentration (ng/ml) of propranolol and AUC (ng.hr/ml) of each subject Period I.

Drug time (hr)	0.5	1	1.5	2	2.5	4	6	8	AUC
A									
subj									
K.D.O.	4.74	23.98	44.63	64.66	72.64	40.3	20.2	6.4	265.3265
K.S.J.	12.09	36.81	42.91	35.87	34.15	23.83	15.06	9.12	177.2504
I.S.J.	3.8	12.5	15.75	27.3	20.17	10.68	3.4	1.4	74.2447
I.N.K.	15.9	45.0	75.8	50.4	42.3	27.7	16.4	7.2	123.9595
N.H.K.	2.93	10.52	39	32.27	6.15	15.53	7.87	4.43	92.1565
K.O.C.	15.7	37	27.7	33	32.4	19.4	12.5	7.7	149.9929
Mean	9.19	27.64	40.97	40.58	34.64	22.91	17.67	6.04	144.8872
S.D.	6.06	14.20	20.23	14.15	22.49	10.42	8.99	2.75	64.3357
B									
K.J.M.	7.24	27.89	13.5	29.46	24.25	20.07	9.12	1.92	114.9763
P.J.K.	5.8	22.3	35.2	32.7	25.2	13.3	7.2	3.4	112.151
S.J.M.	5.36	16.2	26.33	34.2	20.7	7.84	2.24	0.98	77.7956
N.I.S.	3.33	22.81	34.78	50.42	30.4	15.53	4.58	4.42	122.9922
K.S.I.	3.19	16	24.42	43.1	22.42	11.62	4.89	3.02	96.3613
I.K.H.	7.09	9.43	28.3	30	22.3	7.71	6.8	4	86.7678
Mean	6.84	27.20	35.66	41.49	31.4	17.87	8.93	5.26	137.4708
S.D.	4.31	22.24	23.82	14.91	19.18	14.39	8.56	6.22	95.6390

To be Continued

Table 17. ( continued )

## Period II.

Drug time (hr)	0.5	1	1.5	2	2.5	4	6	8	AUC
sub j.									
K.D.O.	4.7	24.3	34.2	37.9	51.1	57.7	30.6	4	251.7193
K.S.J.	—	25.3	41.4	24.8	26.8	18.4	11.6	6.8	126.7319
B I.S.J.	3.8	8.5	16.3	34.7	12.6	14.6	10.6	3.4	90.98371
I.N.K.	7.8	—	65.9	25.5	29.9	13.9	—	7.8	147.7898
N.H.K.	4	15.3	26.2	—	29.6	21.4	9.1	7.6	126.4411
K.O.C.	20.3	54.7	40.8	30.6	30.3	21.3	18	4	176.6112
Mean	8.12	25.62	37.47	30.7	31.72	24.55	15.98	5.6	153.3795
S.D.	6.99	17.66	16.86	5.69	15.89	16.55	8.85	2.01	55.8
K.J.M.	19.8	35.5	41.1	27.5	28.9	34.2	11.93	7.2	172.3479
P.J.K.	9.2	27.5	38.4	35	26.2	17.3	19	15.6	162.1338
A S.J.M.	1.1	21.9	14	31.9	13.8	24.2	17	4.9	125.5844
N.I.S.	9.2	50.3	31.6	29.9	38	32.6	8.9	8.8	174.3921
K.S.I.	4.4	17.8	20.4	35.4	27.3	15.2	7.2	4.3	109.3966
I.K.H.	3.6	14.5	30.9	23.4	28.3	23.8	9.3	5.1	126.1097
Mean	9.14	28.3	29.37	28.69	26.23	24.45	11.93	7.67	141.1857
S.D.	6.94	12.13	9.51	6.41	7.44	7.73	4.42	3.87	27.4346

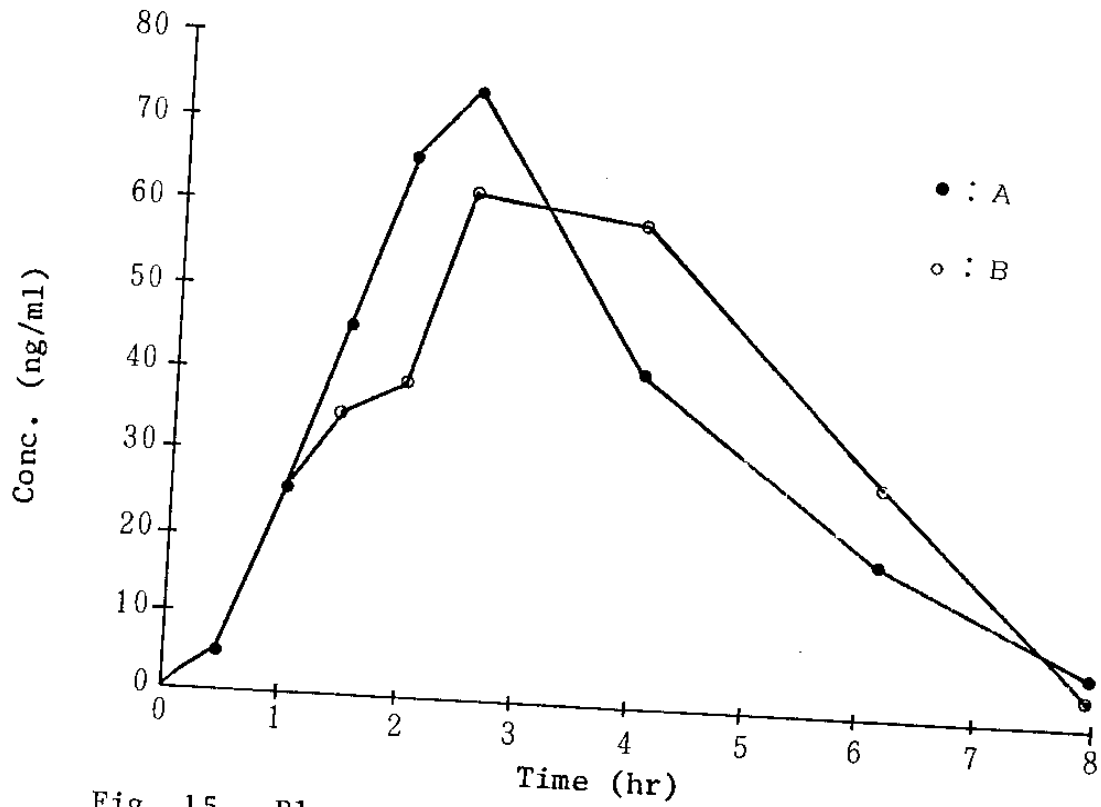


Fig. 15. Plasma concentration of propranolol in K.D.O.

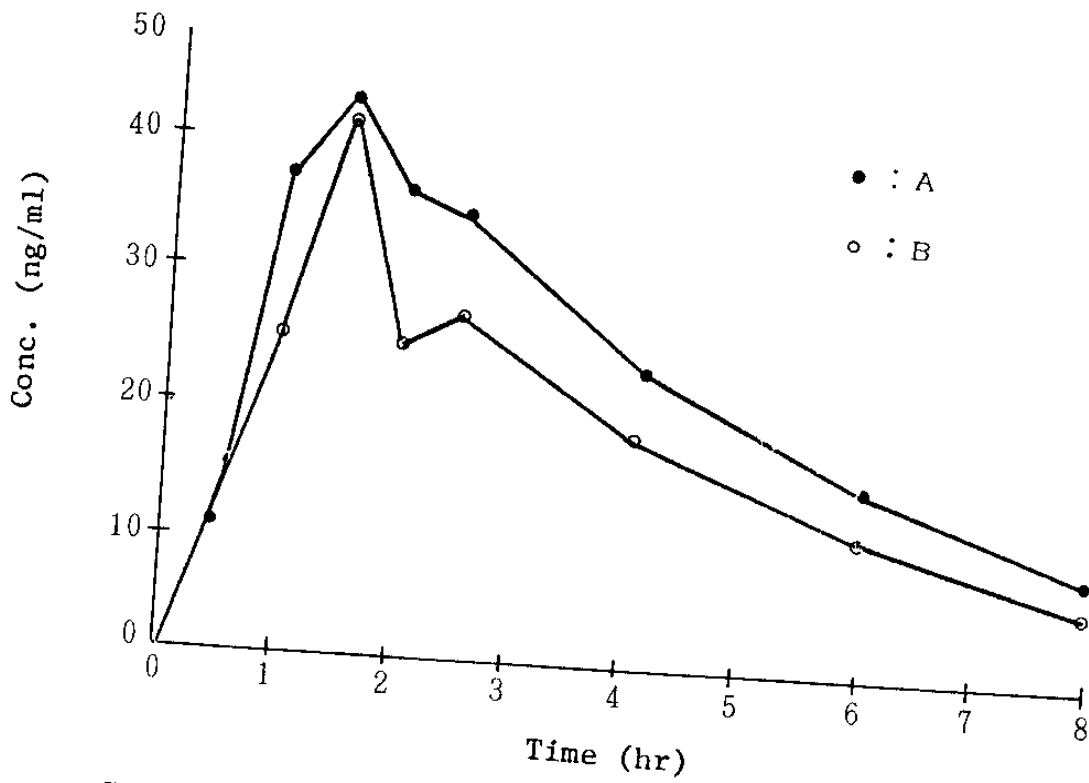


Fig. 16. Plasma concentration of propranolol in K.S.J.



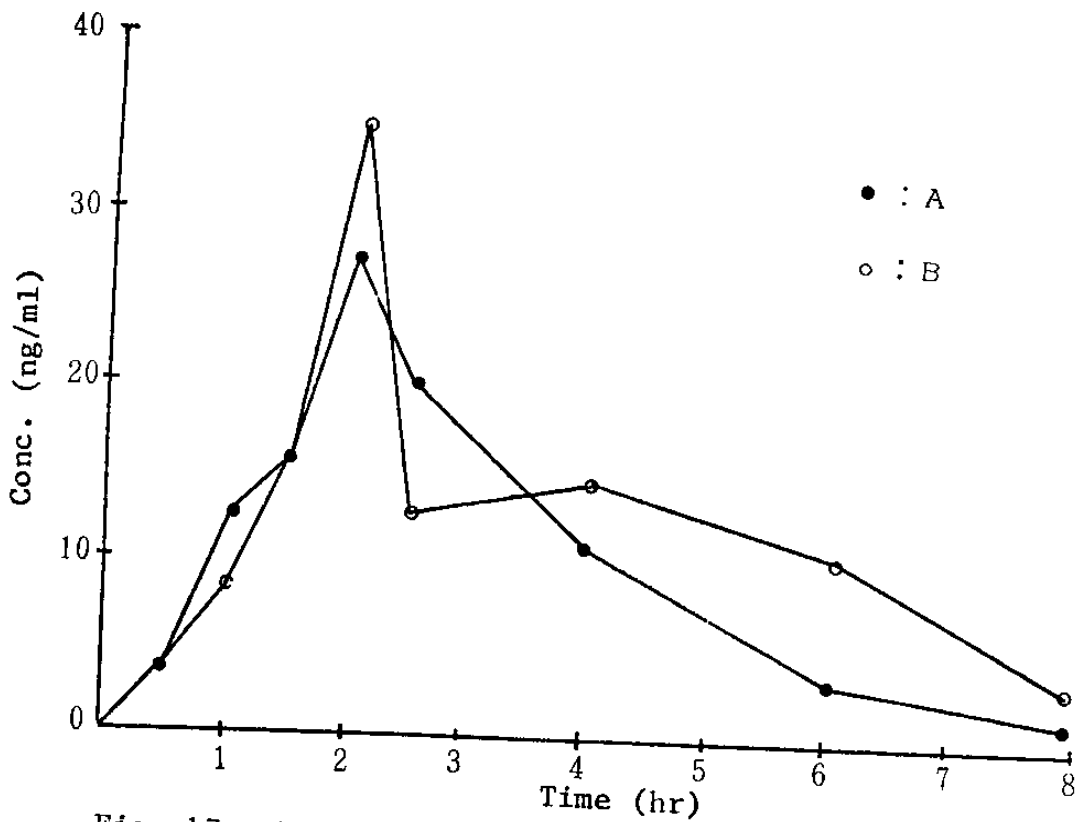


Fig. 17. Plasma concentration of propranolol in I.S.J.

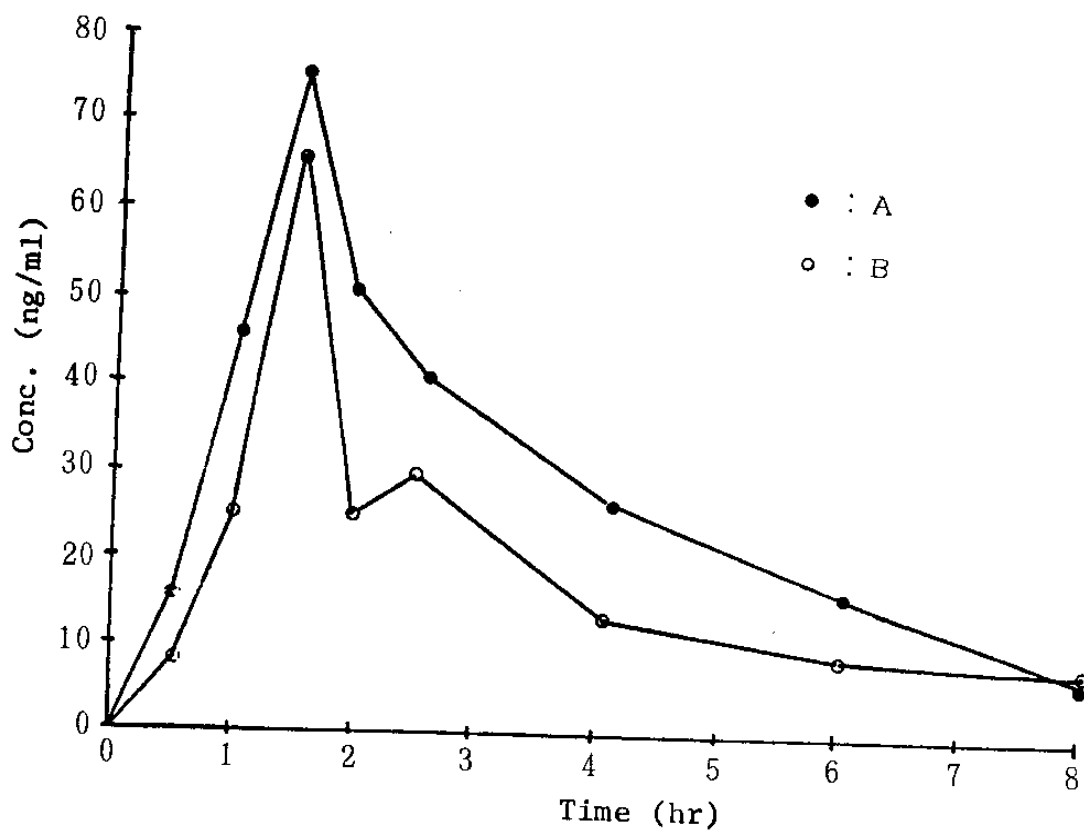


Fig. 18. Plasma concentration of propranolol in I.N.K.

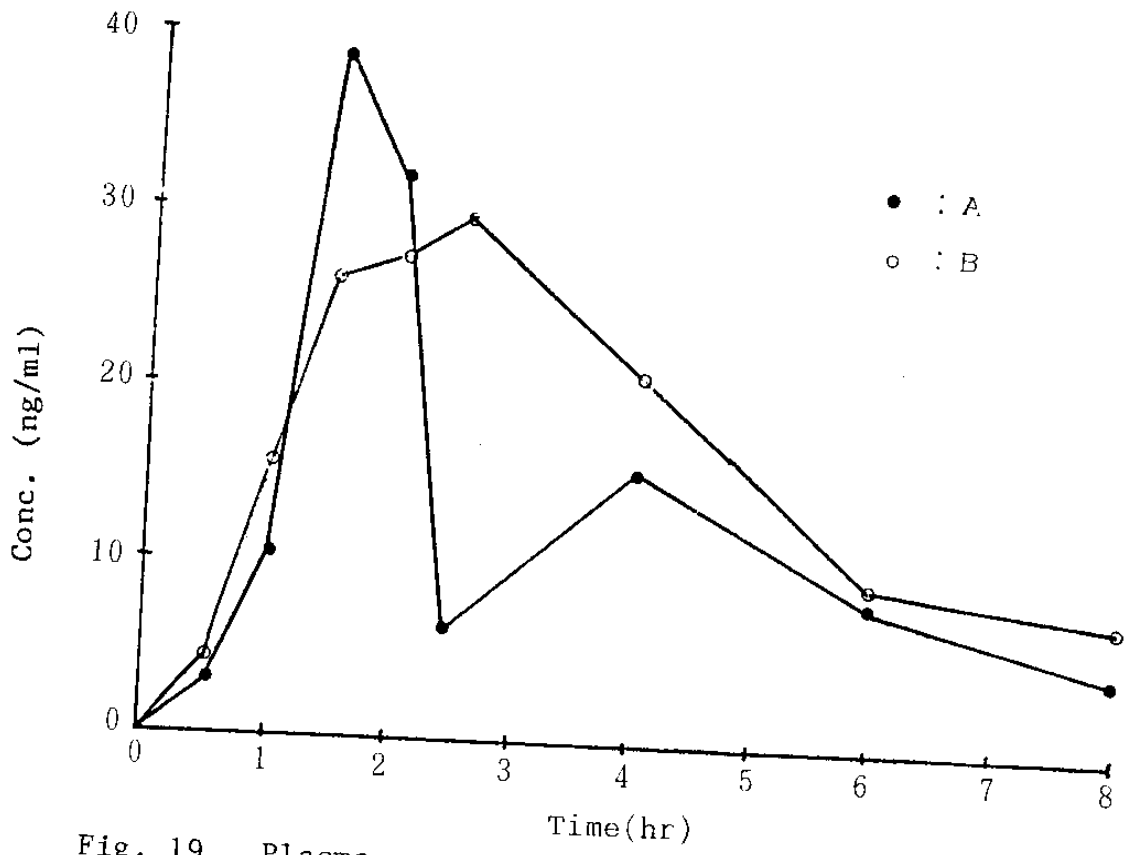


Fig. 19. Plasma concentration of propranolol in N.H.K.

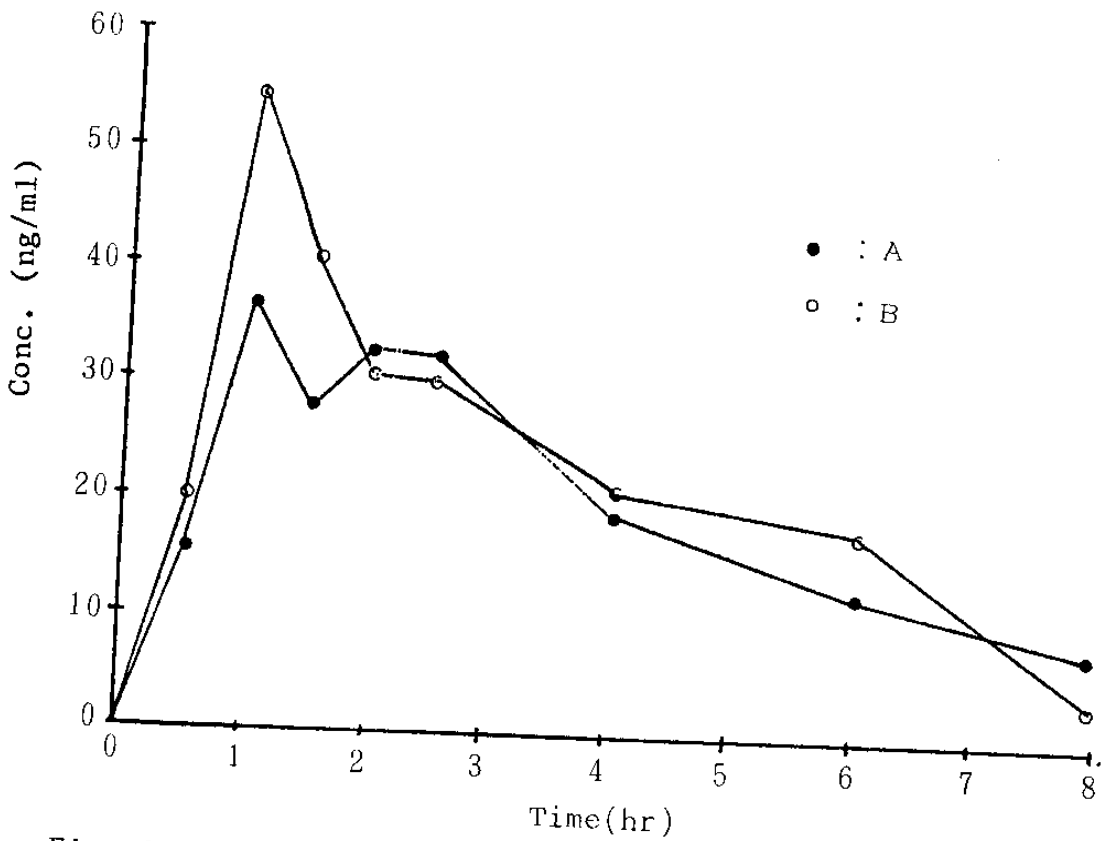


Fig. 20. Plasma concentration of propranolol in K.O.C.

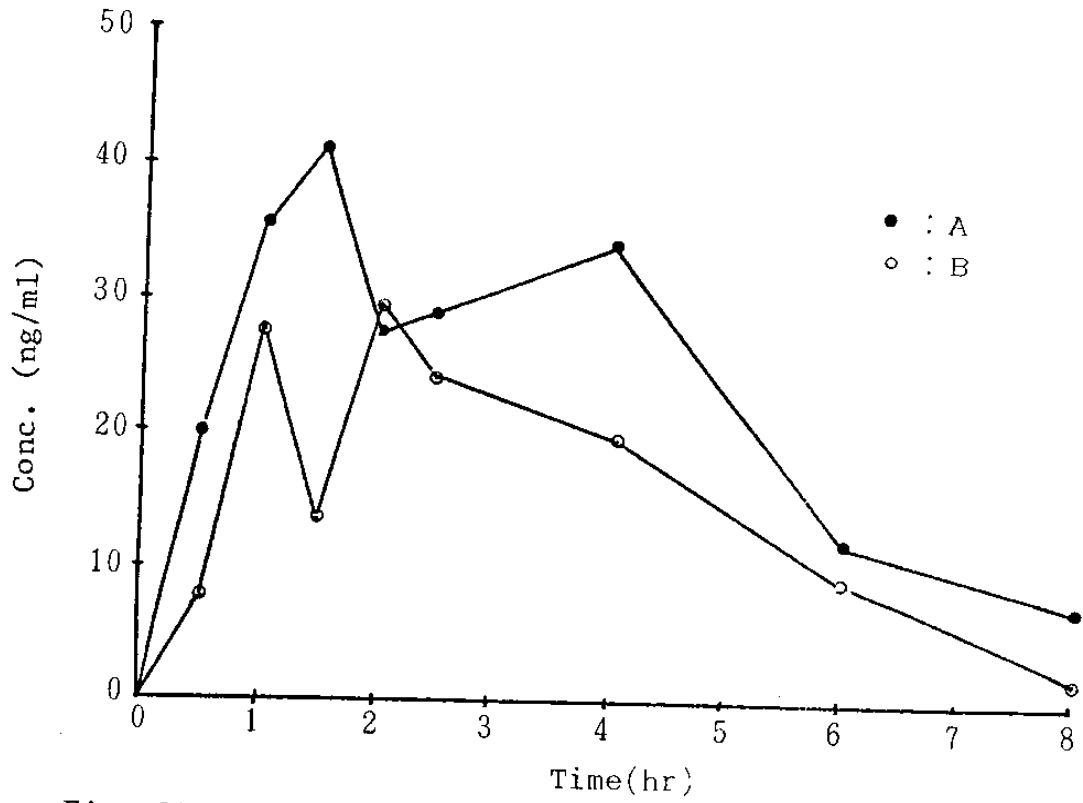


Fig. 21. Plasma concentration of propranolol in K.J.M.

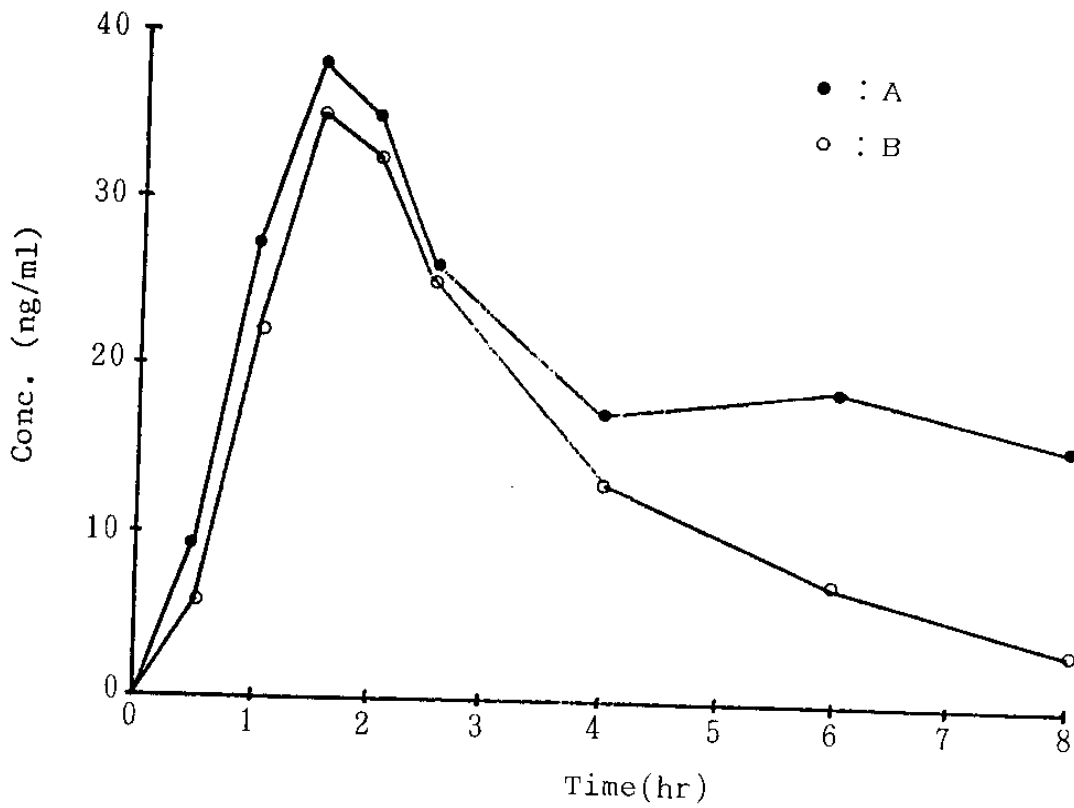


Fig. 22. Plasma concentration of propranolol in P.J.K.

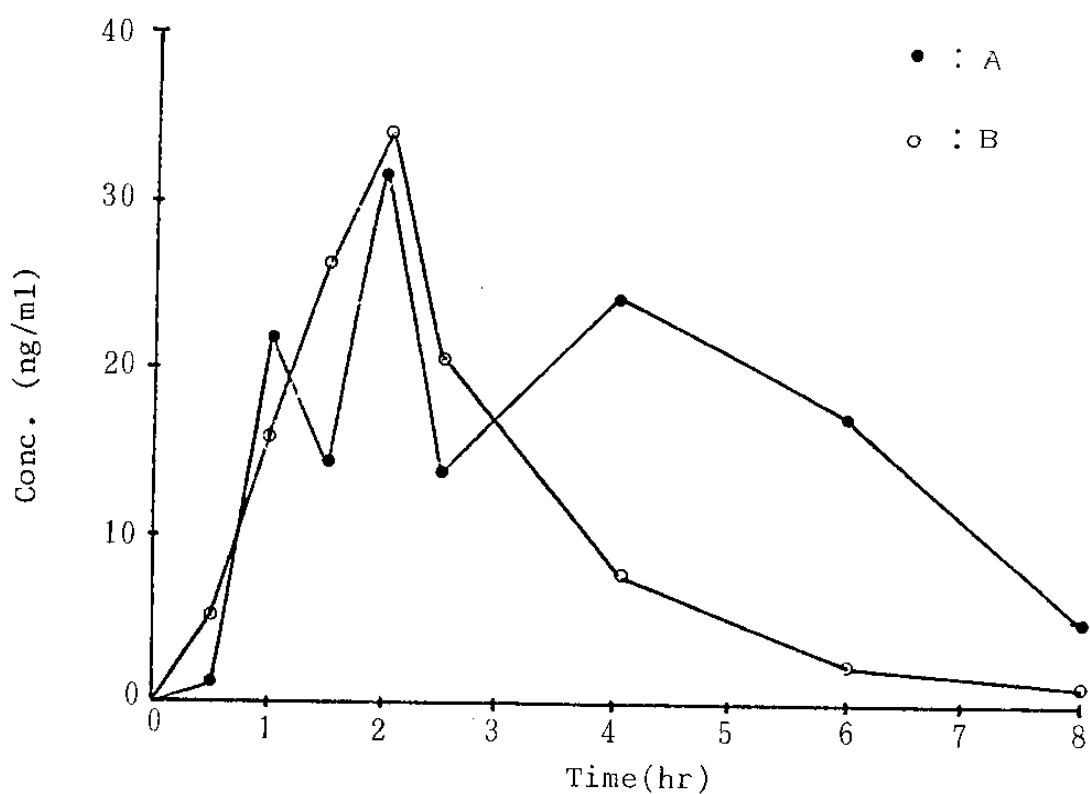


Fig. 23. Plasma concentration of propranolol in S.J.M.

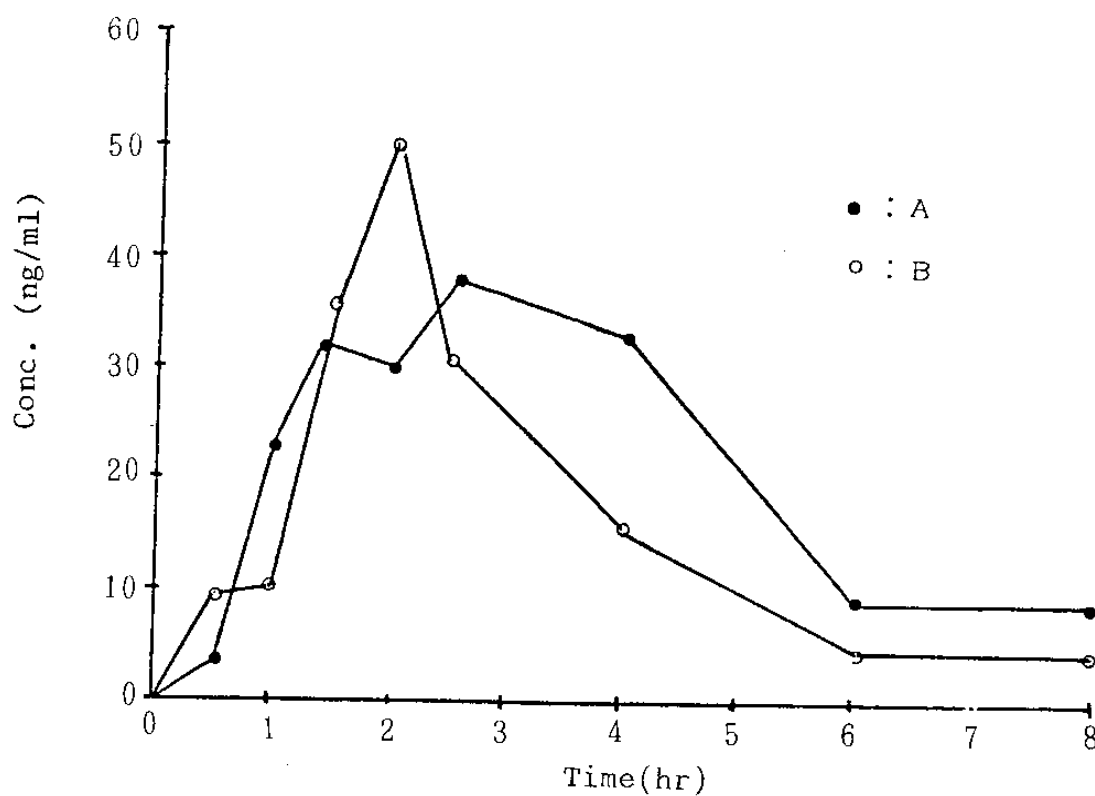


Fig. 24. Plasma concentration of propranolol in N.I.S.

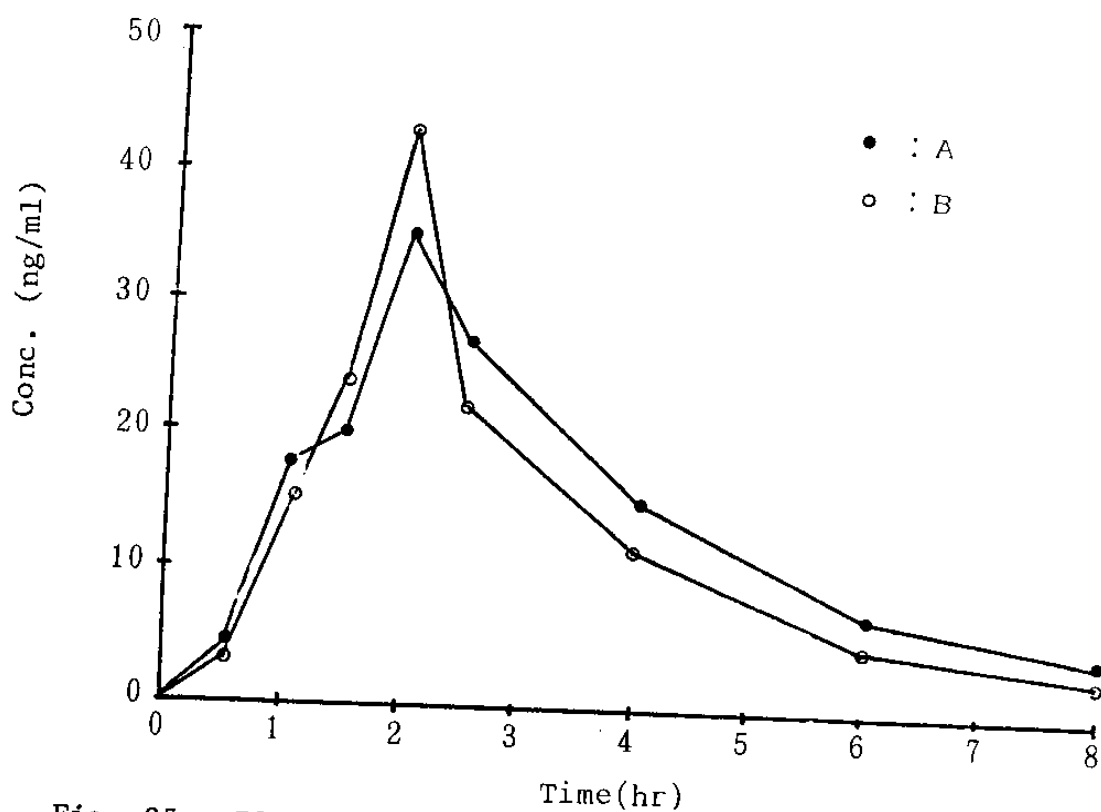


Fig. 25. Plasma concentration of propranolol in K.S.I.

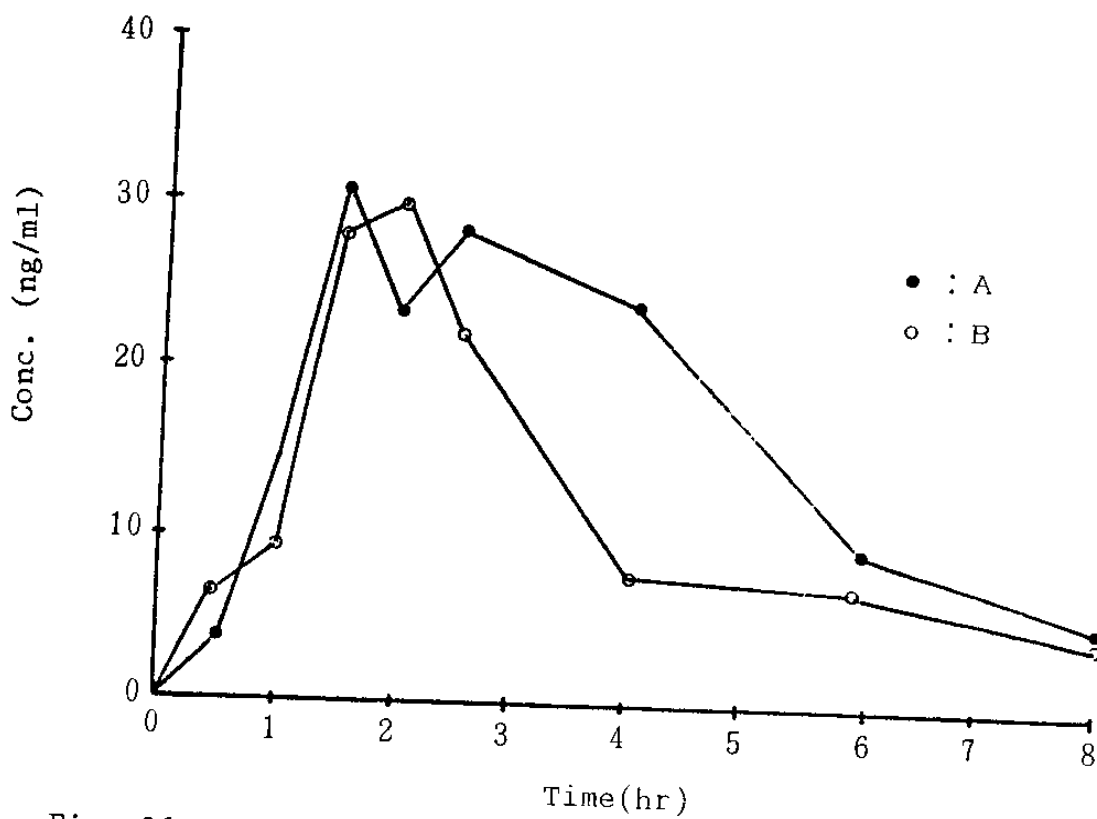


Fig. 26. Plasma concentration of propranolol in I.K.H.

Table 18. AUC (  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  ) of each volunteer in each period

Group	Subject	Period I	Period II	Sum
1	K.D.O.	251.7193	265.3265	517.0458
	K.S.J.	177.2504	126.7319	303.9823
	I.S.J.	74.2447	90.98371	165.2284
	I.N.K.	123.9595	147.7898	271.7493
	N.H.K.	92.1565	126.4411	218.5976
	K.O.C.	149.9929	176.6112	326.6041
	Total	869.3233	933.8842	1803.208
2	K.J.M.	114.9763	172.3479	287.3242
	P.J.K.	112.151	162.1338	274.2848
	S.J.M.	77.7956	125.5844	203.38
	N.I.S.	122.9922	174.3921	297.3843
	K.S.I.	96.3613	109.3966	205.7579
	I.K.H.	86.7678	126.1097	212.8775
	Total	611.0442	869.9645	1481.009
Sum	period	1480.367	1803.849	3284.216
	drug	1739.288	1544.929	
		( A )	( B )	

Table 19. ANOVA Table for AUC.

V source	dF	SS	MS	F
Between Subjects	11	45873.25	4170.296	13.82122
Between Groups	1	4325.469	4325.469	1.041088
Subject/Group	10	41547.76	4154.778	13.7696
Intra Subject Variation				
Period	1	4359.969	4359.969	14.44984
Drug	1	1573.969	1573.969	5.216459
Residual	10	3017.313	301.7313	
Total Variation	23	54824.5		

$\alpha$ ,  $1 - \beta$  및 자유도  $\nu = 2 (n - 1)$  과 비심도와의 관계로부터  $\alpha = 0.05$ ,  $\nu = 10$ ,  $\lambda = 4.0878$  일 때의 검출력  $1 - \beta$  는 다음과 같이 계산하였다. 비심도표로부터 자유도 10 일때와  $1 - \beta$  의 관계는 다음과 같으므로

$\lambda$	$1 - \beta$
3.110	0.8
3.604	0.9
4.013	0.95
4.782	0.99

보간법으로  $1 - \beta$  를 계산하면

Table 20. 비심도, 최소검출차 및 신뢰구간을 구하기 위한 공식

1) Noncentrality

$$\lambda(\alpha, 1-\beta, 2(n-1)) = \frac{\sqrt{n} \cdot \delta}{s}$$

2) Least Significant Difference

$$\Delta = \frac{s \cdot \lambda / \mu s}{\sqrt{n}} \times 100$$

3) Confidence Level

$$\hat{\delta} - t_{\alpha} \cdot s / \sqrt{n} \leq \delta \leq \hat{\delta} + t_{\alpha} \cdot s / \sqrt{n}$$

$\lambda$  : 비심도 ( noncentrality )

$\alpha$  : 유의수준

$1 - \beta$  : 검출력

$n$  : 군당 피험자수

$\delta$  : 모평균의 차

$s$  : 모집단의 표준편차

$\mu$  : 자유도  $2(n-1)$

$\hat{\delta}$  : 모평균의 추정치

$t_{\alpha}$  : 유의수준  $\alpha$ , 자유도  $\mu$ 에서의  $t$  값

$\Delta$  : 최소검출차



$$1 - \beta = 0.95 + (4.0878 - 4.013) / (4.782 - 4.013) \\ \times 0.1 = 0.9597$$

이므로  $1 - \beta$ 가 0.8 보다 커야한다는 조건을 만족시켰다. 따라서 Table 20의 식 2)를 써서 다음과 같이 최소검출차를 계산하였다.

$$\Delta = \left( \frac{s \cdot \lambda(\alpha, 1 - \beta, \nu)}{\sqrt{n}} / \mu_s \right) \times 100 \\ = \left( \frac{\sqrt{301.7313} \cdot 4.0878 / 144.94}{\sqrt{6}} \right) \times 100 \\ = 17.877 \%$$

그 결과  $\Delta = 0.1788$ 로서 생물학적 동등성 판정기준인  $\Delta \leq 0.2$ 라는 조건을 만족시켰다.

이상의 검정을 통하여 두 제제는 Table 9의 생물학적 동등성 판정기준의 제 1항, 제 2항을 모두 만족시켰으므로 두 제제는 AUC 즉 양적인 면의 생체내 이용율에 있어서 동등한 것으로 판명되었다.

$$\hat{\delta} - t(\alpha, \nu) \times s / \sqrt{n} \leq \text{BA의 차} \leq \hat{\delta} + t(\alpha, \nu) \times s / \sqrt{n}$$

이고 t 분포표에서  $\alpha = 0.05$ ,  $\nu = 10$  일때  $t = 2.228$  이므로

$$19.4359 - 2.228 \times \sqrt{301.7313} / \sqrt{6} \leq \delta \leq 19.4359 \\ + 2.228 \times \sqrt{301.7313} / \sqrt{6} \\ 0.3969 \leq \delta \leq 31.996$$

이를 대조약에 대한 %로 나타내면

$$0.2738 \leq \delta \% \leq 22.0754$$

이었다. 신뢰한계는  $\pm 20\%$  이내여야 한다는 조건을 약간 벗어났으나 propranolol 이 초회통과 효과가 커서 개인차가 심하게 나타나는 약물이므로 신뢰한계가  $20\%$ 를 약간 벗어나도 충분히 동등하다고 판정할 수 있다.

## 2) $C_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰

Table 21, 22 는 각각  $C_{max}$  에 대한 데이터 구성표 및 ANOVA 표이다. 시험약의 평균  $C_{max}$  는 대조약의  $97.21\%$ 로서 그 차이가  $20\%$  이내이므로 생물학적 동등성 판정 기준의 전제조건을 만족시켰다. 또 ANOVA 표에서  $F_{(1, 10)}$  는  $2.2485$ 로 F 분포 표의 값  $4.96$  보다 작아서 유의성이 없는 것으로 나타나 Cross-over 법이 성립하였다.  $\alpha = 0.1$  에서 비심도는  $3.1999$  이고 이로부터 검출력을 구해보면  $0.818$  이 되어  $1 - \beta$  가  $0.8$  보다 커야 한다는 조건을 만족시켰다. 최소검출차도  $19.7138\%$ 로 생물학적 동등성 판정 기준의  $0.2$  라는 조건을 만족시켰다. 이상의 검정을 통하여 두 제제는  $C_{max}$  에 있어서 생물학적으로 동등한 것으로 판명되었다. 신뢰한계의 추정은 앞의 경우와 마찬가지로  $\alpha = 0.05$  에서 행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

$$-4.8508 \leq \delta \leq 7.2791$$

이를 대조약에 대한 %로 표시하면

$$- 11.1374 \% \leq \delta \% \leq 16.7128 \%$$

이었다. 따라서 생체내 이용율의 차가  $\pm 20 \%$  이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다.

Table 21.  $C_{max}$  (ng/ml) of each volunteer in each period.

Group	Subject	Period I	Period II	Sum
1	K.D.O.	72.64	61.1	133.74
	K.S.J.	42.91	41.4	84.31
	I.S.J.	27.3	34.7	61
	I.N.K.	75.8	65.9	141.7
	N.H.K.	39	29.6	68.6
	K.O.C.	37	54.7	91.7
	Total	294.65	287.4	582.0501
2	K.J.M.	29.46	41.1	70.56
	P.J.K.	35.2	38.4	73.60001
	S.J.M.	34.2	31.9	66.1
	N.I.S.	50.42	50.3	100.72
	K.S.I.	43.1	35.4	78.5
	I.K.H.	28.3	30.9	59.2
		Total	220.68	228
Sum	Period	515.3301	515.4001	1030.73
	drug	522.6501	508.08	
		( A )	( B )	

Table 22. ANOVA table for  $C_{max}$

V source	dF	SS	MS	F
Between Subjects	11	4037.453	367.0412	8.255364
Between Groups	1	741.1563	741.1563	2.248451
Subject/Group	10	3296.297	329.6297	7.413917
Intra Subject Variation				
Period	1	1.171875E-02	1.171875E-02	2.635741E-04
Drug	1	8.855469	8.855469	.1991741
Residual	10	444.6094	44.46094	
Total Variation	23	4490.93		

### 3) $T_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰

속도의 측면에서 생체내 이용율의 파라메타인  $T_{max}$  에 대하여 AUC의 경우와 같은 방법으로 그 생물학적 동등성을 통계검정하였다. Table 23은  $T_{max}$  에 대한 데이터 구성표, Table 24는 그에 대한 ANOVA표이다. 시험약의  $T_{max}$  의 평균치는 대조약의 87.18%로서 그 차가 20%를 넘지 않아서 생물학적 동등성 판정기준의 전제조건을 만족시켰다. 또  $\alpha = 0.05$  에서 F검정결과  $F_g = 3.1071 \times 10^{-2}$  로 F분포표의 값 4.96보다 작아서 Cross-over 법이 잘 성립하는 것으로 나타났다.  $\alpha = 0.05$  에서 비심도를 계산한 결과 비심도는 2.7239였고 이 값을 써서 다음과 같이 검출력  $1 - \beta$  를 계산하였다. 자유도  $\nu = 10$  일때  $\lambda$  와  $1 - \beta$  간에는 다음

Table 23.  $T_{max}$  ( hr ) of each volunteer in each period

Group	Subject	Period I	Period II	Sum
K.D.O.	1	2.5	2.5	5
K.S.J.	2	1.5	1.5	3
I.S.J.	3	2	2	4
I.N.K.	4	1.5	1.5	3
N.H.K.	5	1.5	2.5	4
K.O.C.	6	1	1	2
Total		10	11	21
K.J.M.	1	2	1.5	3.5
P.J.K.	2	1.5	1.5	3
S.J.M.	3	2	2	4
N.I.S.	4	2	1	3
K.S.I.	5	2	2	4
I.K.H.	6	1.5	1.5	3
Total		11	9.5	20.5
Sum	period	21	20.5	41.5
	drug	19.5	22	
		( A )	( B )	

과 같은 관계가 성립하므로

$\lambda$	$1 - \beta$
2.452	0.6
2.755	0.7
3.110	0.8

보간법으로  $1 - \beta$ 를 계산하면

$$1 - \beta = 0.6 + ( 2.7239 - 2.452 ) / ( 2.755 - 2.452 ) \times 0.1 = 0.69$$

Table 24. ANOVA table for  $T_{max}$

V source	dF	SS	MS	F
Between Subjects	11	3.364566	.3058714	3.580977
Between Group	1	1.042175E-02	1.042175E-02	3.107109E-02
Subject/Group	10	3.354164	.3354164	3.926873
Intra Subject Variation				
Period	1	1.042175E-02	1.042175E-02	.1220122
Drug	1	.2604218	.2604218	3.048877
Residual	10	.8541565	8.541564E-02	
Total Variation	23	4.489586		

이었다. 이는 유의수준 0.05로 검정시 20% 이내의 오차를 검출할 수 있는 확률이 0.69라는 것을 의미한다. 따라서 검출력을 0.8보다 크게 하기 위하여는 1군의 수를 얼마로 늘려야 하는가를 다음과 같이 계산하였다.

$n = 6$  일 때  $\lambda = 2.7239$ 였으므로  $1 - \beta$ 를 0.8로 고정하고 계산한 값이 비심도표의 값보다 커지는  $n$  수를 찾으면

$1 - \beta$	$n$	자유도 $\nu$	계산한 값 $\lambda$	비심도표의 $\lambda$
0.8	7	12	2.9420	< 3.053
0.8	8	14	3.1452	> 3.013

$n = 8$  일 때 비로서 계산한  $\lambda$  값이 비심도표의  $\lambda$  값보다 크게 됨을 알았다. 따라서 검출력을 0.8보다 크게 하기 위해서는 1군의 수를 8명 이상으로 늘려야 함을 알았다.

다음으로 최소검출차를 계산한 결과  $\Delta = 0.3711$ 로서 이를 대조약에 대한 %로 나타내면 21.2%로 20%를 약간 벗어난다.  $\Delta \leq 0.2$ 를 만족하기 위한  $n$  수는  $\alpha = 0.05$ ,  $1 - \beta = 0.8$ , 최소검출차를 0.2 즉 모집단 평균의 20%, 즉  $1.3929 \times 0.2$ 로 고정하여 다음과 같이 계산하였다.

$$\lambda = \sqrt{n} \times ( 1.3929 \times 0.2 ) / \sqrt{8.5416 \text{ E} - 02}$$

$n$ 을 변화시키면서 계산한 값이 비심도 표에서 찾은 값보다 커지는  $n$  값을 찾으면 다음과 같다.

1 군의 수 ( n )	자유도 ( $\nu$ )	계산한 $\lambda$ 값	비심도표의 $\lambda$
7	12	2.5219	< 3.053
8	14	2.6961	< 3.031
9	16	2.8596	< 2.985
10	18	3.0142	> 2.963

위의 결과로부터  $n = 10$  이상이어야 최소검출차가 0.2 보다 작아짐을 알았다. 그러므로 검출력을 만족시키는  $n$  수와 비교해 볼 때 검출력과 최소검출자 모두를 만족시키는  $n$  은 10 이상이어야 함을 알았다. 신뢰한계의 추정은  $\alpha = 0.05$  에서 AUC 와 마찬가지로 계산하였다. 그 결과  $T_{max}$  의 신뢰한계는

$$- 5.7499 \leq \delta \leq 0.4742$$

였으며 이를 대조약에 대한 %로 표시하면

$$- 3.5384 \% \leq \delta \% \leq 29.1794 \%$$

로서  $\pm 20\%$  이내에 들지 못해 바람직하지 못하였다. 이상의  $T_{max}$ 에 대한 통계 검정결과  $T_{max}$ 의 평균치 차이는 별로 크지 않으나 분산분석 결과 검출력이 좋지 않았고 신뢰한계도 20%를 벗어나 1군의 피험자 수를 10명 이상으로 하여 추가시험을 하여야 할 것으로 판명되었다.

그러나 유의수준  $\alpha = 0.1$ 에서 검정할 경우 비심도 2.7239 이므로 같은 방법으로 계산할 때 검출력  $1 - \beta = 0.81$ , 최소검출차



( $\Delta$ )는 0.196 으로 생물학적 동등성 시험판정기준을 만족시켰으며 대조약물에 대한 90% 신뢰한계는  $-0.486 < \delta \% < 0.261$  으로서 20%를 다소 벗어났으나 propranolol 이 초회 통과효과가 큰 약물이므로 이를 감안할 때  $T_{max}$  에 있어서 두 제제는 동등한 것으로 사료된다.

## 제 2 절 노르플록사신

### (1) 시약 및 기구

노르플록사신 : 대조약 [Baccidal<sup>®</sup> 정 (Norfloxacin 100 mg) ; Kyo-  
제 제 lin Co., Japan]

시험약 [ 국내 시판중인 Norfloxacin 100 mg 정 ]

HPLC : Waters Model 510, Waters 490 Programmable Multiwavelength Detector

### (2) 피험자의 선택 및 관리

질병의 기왕력이 없는 건강한 12 명의 남자 피험자가 본 실험에 참여하였다. 나이는 25 ~ 35 세 ( 평균 29.5 세 ) 체중은 52 ~ 83 kg ( 평균 66 kg ) 이고 키는 162 ~ 177 cm ( 평균 170 cm ) 였다. 모든 피험자에게는 본 실험의 목적, 방법 및 부작용을 포함하여 투여약제에 대하여 자세히 설명하고 동의서를 받았다. 또한 피험자에게 신체검사를 실시하고 건강을 보증하기 위해서 시험개시 1주일전에 임상검사 ( 면역학검사, 혈액학검사, 혈액화학검사, 뇨검사 ) 를 실시하여 결격사유가 없는 경우에 한해서 실험에 참여토록 하고 약물투여 전에는 음주 및 약물 ( 일반약 포함 ) 복용을 일체하지 못하게 하고 적

어도 10 시간 절식하여 실험 당일 아침에 공복상태에서 200 ml의 물과 함께 약물을 복용시키고 4 시간 지난 후 정해진 표준식을 복용시켰으며 실험종료시까지 일어나 운동은 금하게 하였다.

피험자의 신상 Profile은 Table 25와 같다.

Table 25. Profiles of volunteers in the bioequivalence test of norfloxacin

Group	Subject	Age(yr)	Weight(kg)	Height(cm)
1	A	32	65	170
	B	35	74	167
	C	30	66	172
	D	29	77	175
	E	30	83	177
	F	29	68	168
2	G	32	60	165
	H	26	65	172
	I	31	63	172
	J	27	57	169
	K	28	61	169
	L	25	52	162
Mean ± S.D.		29.5 ± 2.7	65.9 ± 8.3	169.8 ± 4.0

(3) 시험계획 및 약제투여

2 시기 2 제품의 Latin 방격법에 따른 교차시험법으로 투약 계획을 세우고 12 명의 피험자를 6 명씩 무작위로 2 등분하고 1 군에는 시기 1 에 대조약물을 투여하고 일주일의 휴약기간을 둔 후 시기 2 에 시험약물을 투여하였다. 한편 2 군에는 1 군의 역순으로 약제를 투여하였다. (Table 26).

Table 26. Dosing schedule for the cross-over study by Latin square method.

Group	Volunteer	Period	
		1	2
1	A, B, C	Reference	Test
	D, E, F	Drug	Drug
2	G, H, I	Test	Reference
	J, K, L	Drug	Drug

(4) 혈액시료의 채취

Blank 혈액을 채취하고 약물복용후 좌위에서 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 시간째 1 회 5 ml씩 채혈하였다. 채취된 혈액은 3,000rpm 에서 원심분리하여 분리한 혈청은 분석시까지 -20 ℃에 냉동보관하였다.

(5) 혈청중 노르플록사신의 정량

1) 검량선 작성

Pipemidic acid를 내부표준물질로 이용한 방법으로 0.1~5 $\mu\text{g}/\text{ml}$  농도범위에서 3)의 HPLC 분석법으로 peak-area ratio를 구하여 혈청중 norfloxacin 농도의 검량선을 작성하였다.(Fig. 27).

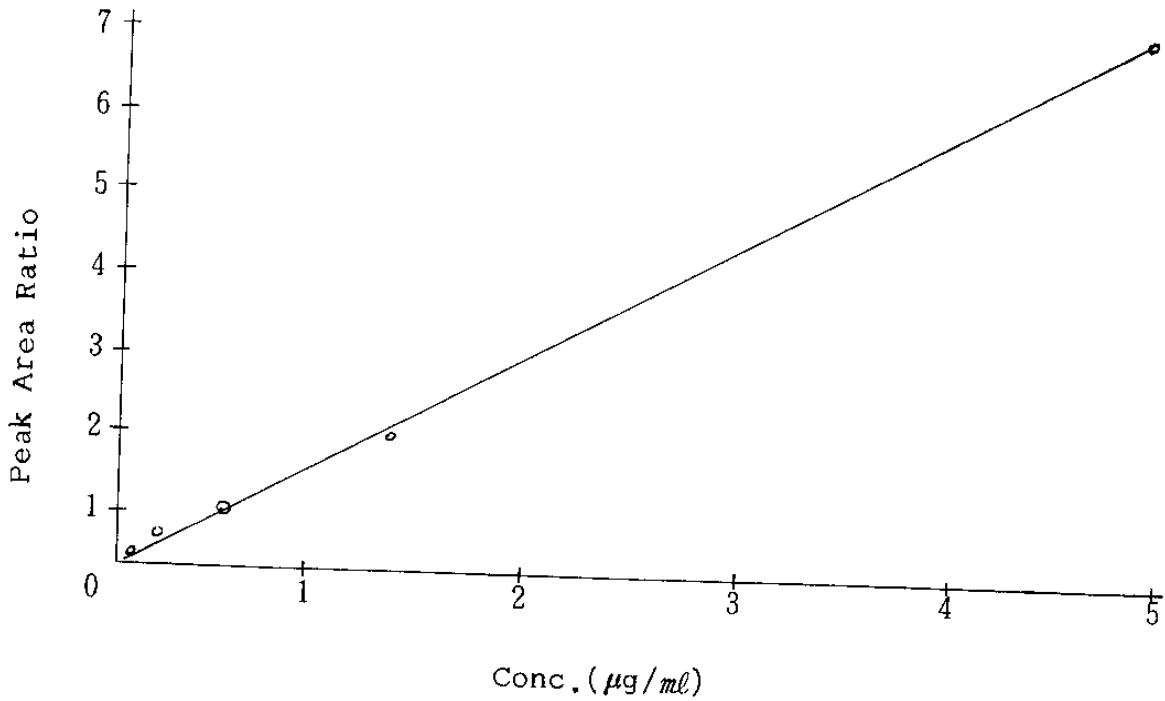
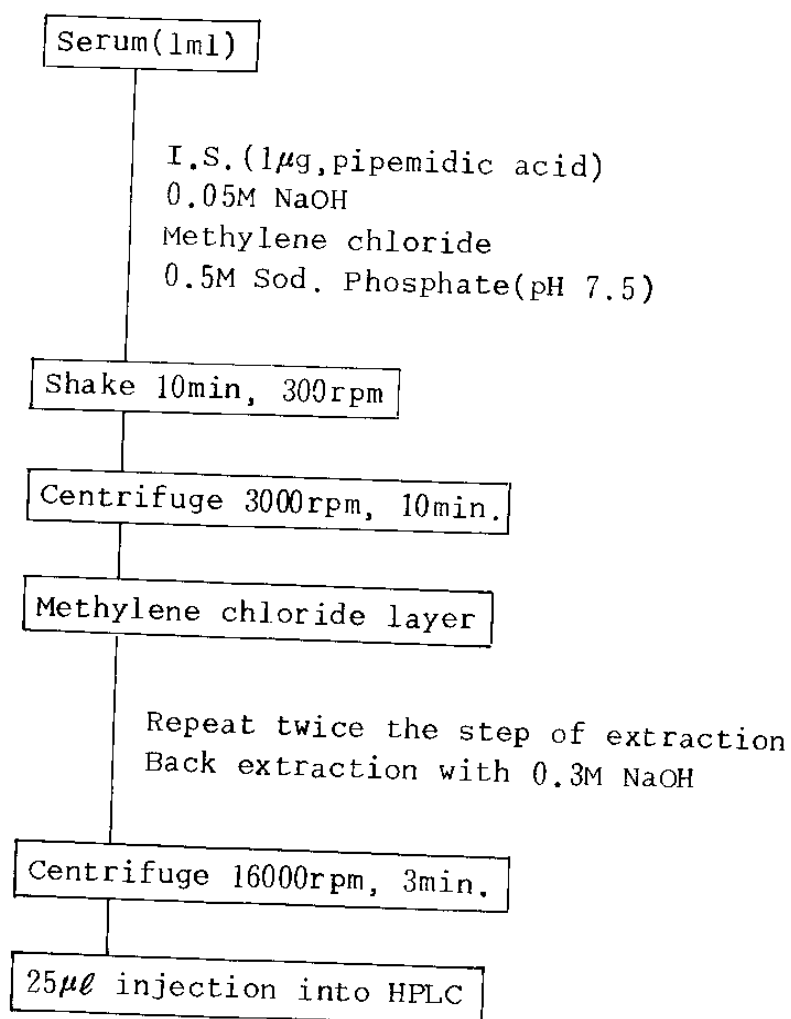


Fig.27. Calibration curve of norfloxacin in serum

2) 혈청시료의 처리

혈청중의 norfloxacin 농도는 Scheme II에 따라 분석하였다. 즉, 혈청 1 ml를 시험관에 옮기고 내부표준물질(pipemidic acid)을 1 $\mu\text{g}$ 가한후, 0.05 M NaOH 100 $\mu\text{l}$ 로 액성을 조절하고, 0.5 M Sodium phosphate 완충용액 (pH 7.5) 500 $\mu\text{l}$ 를 넣은 다음 methylene chlor-



Column;  $\mu$  Bondapak- $C_{18}$   
 Detector; UV/280nm  
 MP; Acetonitrile:DMF:0.05M Phosphate  
 (pH 7.5, TBA 0.005M) = 15:15:70

Scheme II. Analytical procedure of norfloxacin in serum

ide 8 ml를 넣어 Queue Orbital shaker 상에서 300 rpm 으로 10 분 간 shake 한 후 3,000 rpm 에서 10 분간 다시 원심분리하여 methylene chloride 층을 취하고, 상기의 추출과정을 2 회 반복하여 각각의 methylene chloride 층을 합한 후, 0.3M NaOH 250  $\mu$ l 로 역출하였다. Pasteur Pipette 을 이용하여 NaOH 층을 분리한 후 16,000 rpm 에서 3 분간 원심분리한 다음 상층 25  $\mu$ l 를 HPLC(Waters) 에 주입하였다.

### 3) HPLC 분석

Column ;  $\mu$  - Bondapak C<sub>18</sub>

Mobile phase ; Acetonitrile : Dimethylformide

: 0.05M Phosphate(pH 7.5, tetrabutyl ammonium 0.005M)

= 15 : 15 : 70

Flow rate ; 1 ml /min

Detector ; UV/280nm

이상의 조건에서 측정한 HPLC 크로마토그램은 Fig.28 과 같 으며, 이로부터 norfloxacin 피이크의 peak-area ratio 를 구해 1) 에 서 작성한 검량선으로 부터 혈청중 norfloxacin 의 양을 결정하였다.

### (6) 결 과

Norfloxacin 에 대한 생물학적 동등성 시험은 경시적으로 혈 중의 norfloxacin 양을 측정한 후 생물학적 이용율의 매개변수인

혈중농도 시간곡선하면적(AUC), 최고혈중농도( $C_{max}$ ), 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ )을 산출하여 비교함으로써 두 제제가 생물학적으로 동등한가를 평가하였다. Norfloxacin 투여후 각 시기에 있어서 각 피험자별 시간에 따른 혈청중 농도는 Table 27,28 과 같으며, 각 제제에 대하여 시간에 따른 각 피험자의 혈청중 농도그래프 및 평균치의 그래프를 Fig.29~41 에 나타내었다. 이들 측정치로부터 구한 생물학적 이용율의 매개변수들은 Table 29,30,31 과 같다.

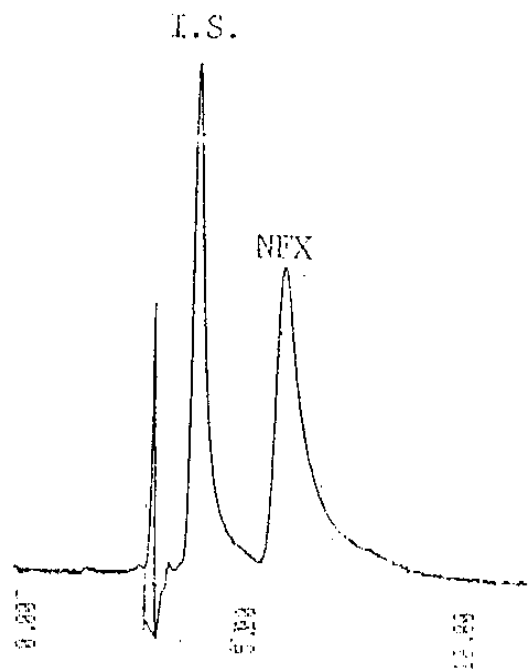


Fig.28. HPLC chromatogram of norfloxacin(NFX) and internal standard(I.S.,  $1\mu\text{g}$ , pipemidic acid)in serum

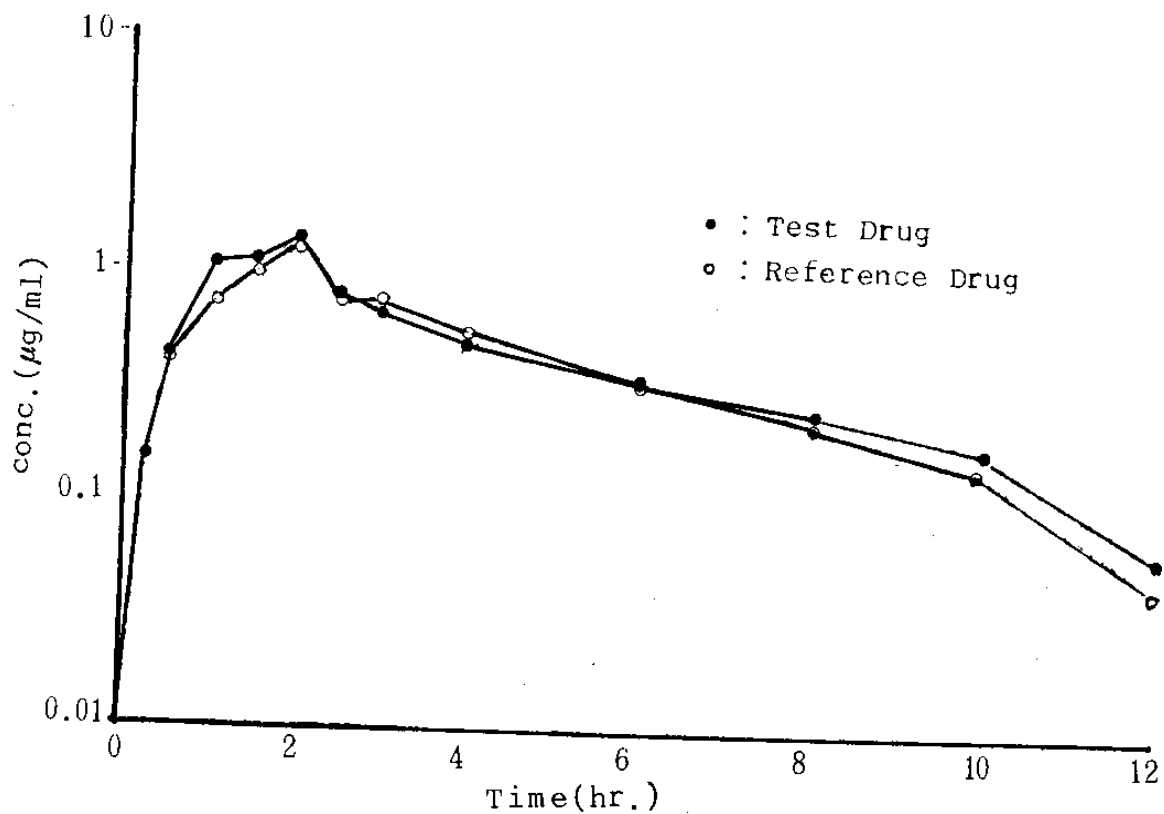


Fig.29. Time courses of mean serum concentration of norfloxacin(n = 6)

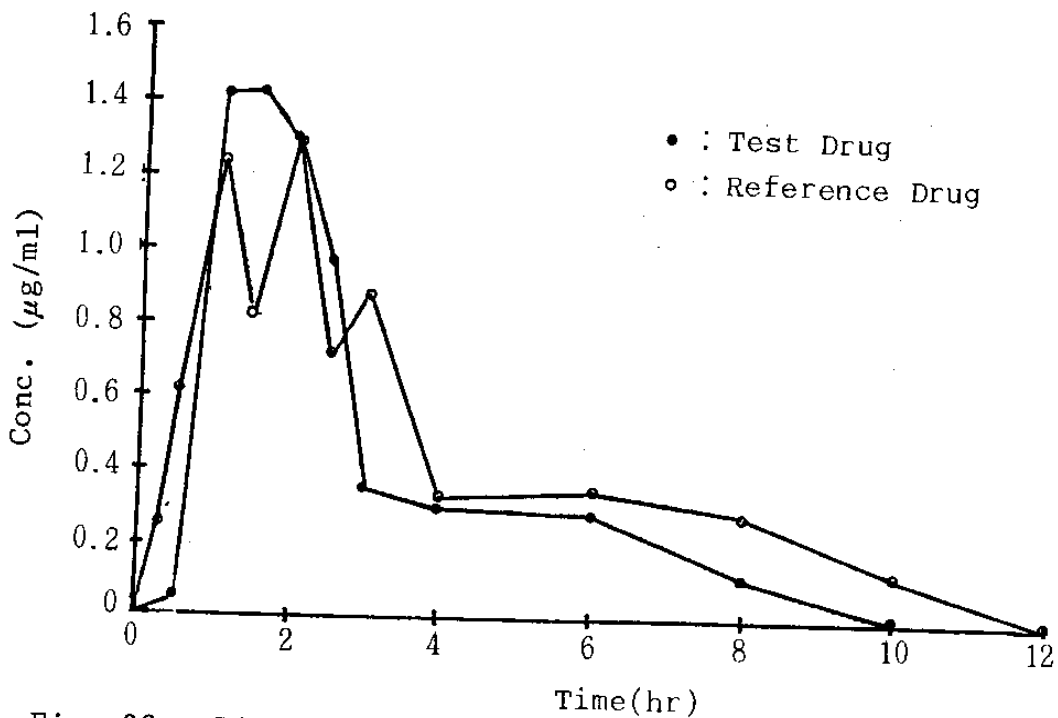


Fig. 30. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject A.



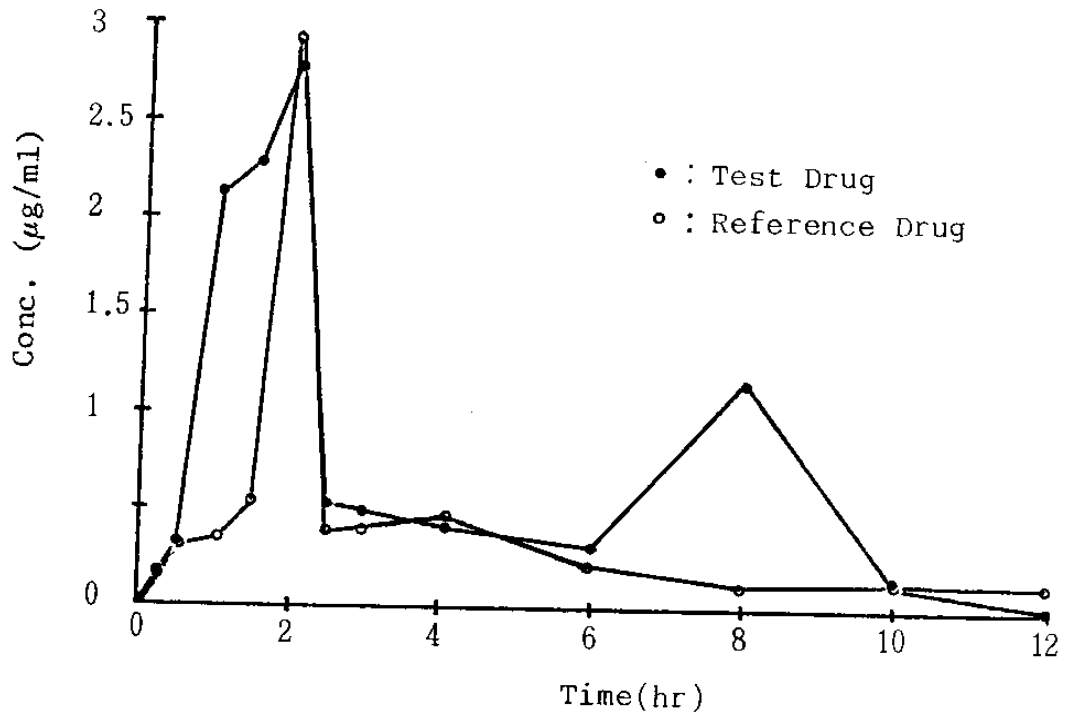


Fig. 31. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject B.

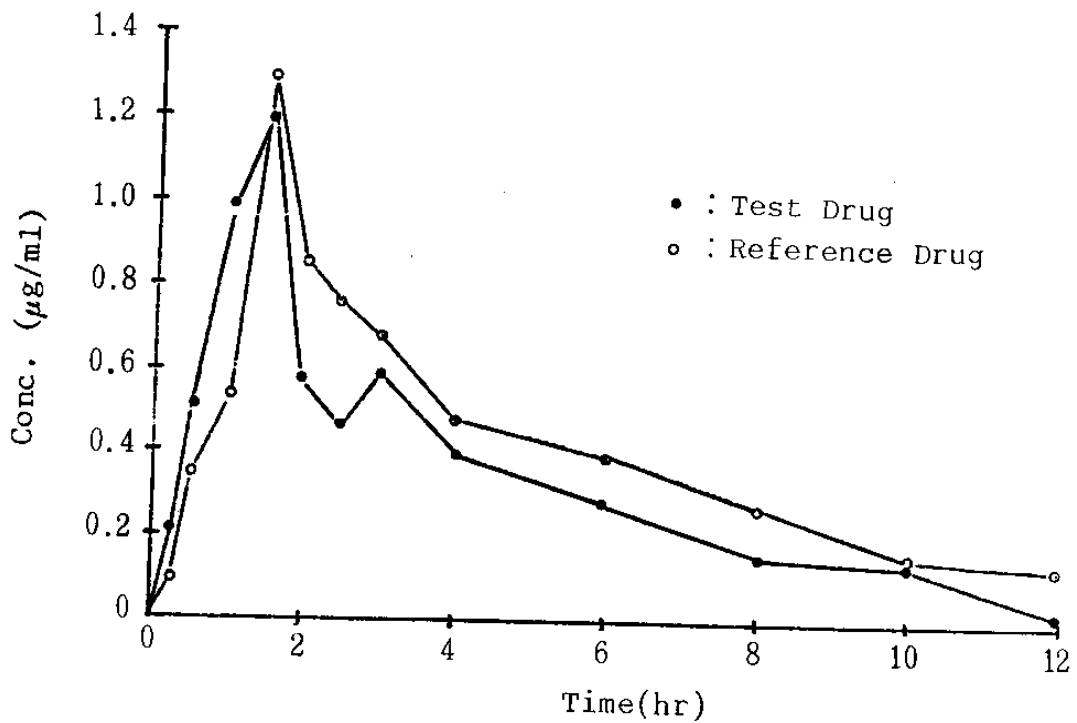


Fig. 32. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject C.

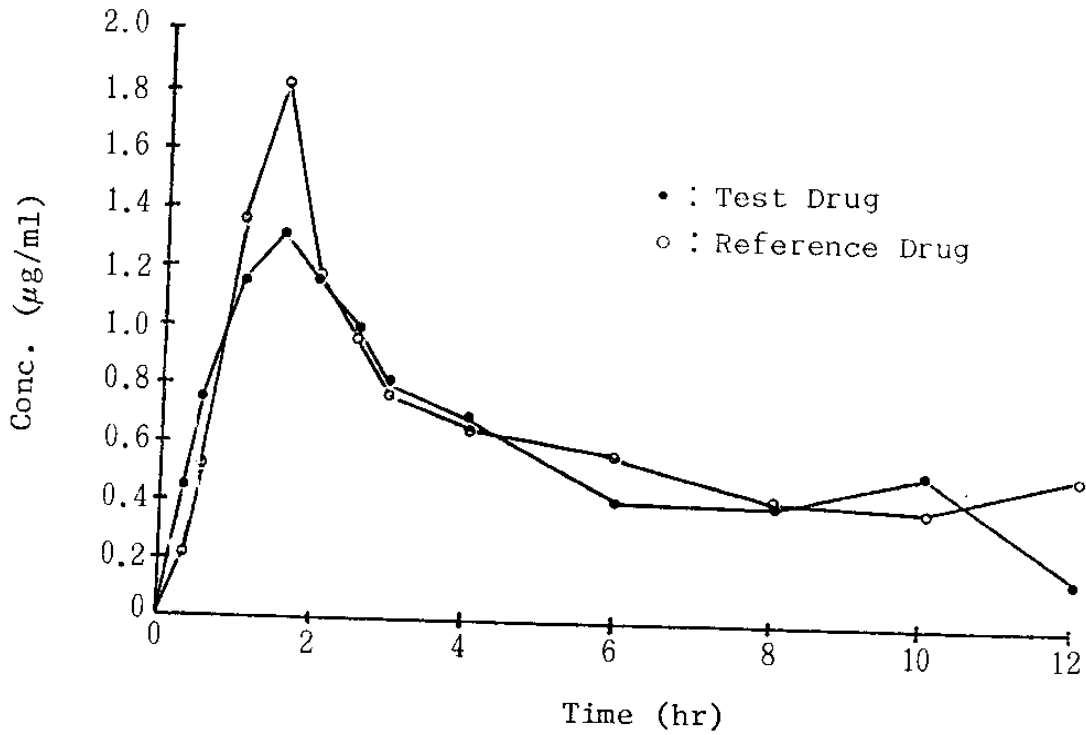


Fig. 33. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject D.

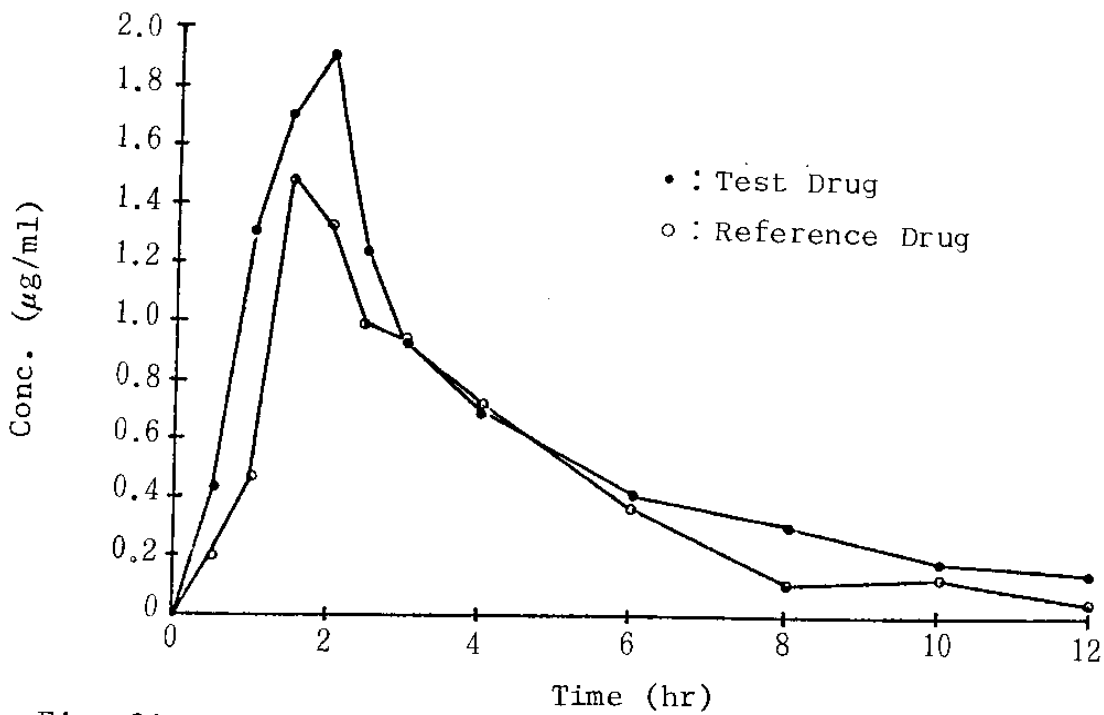


Fig. 34. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject E.

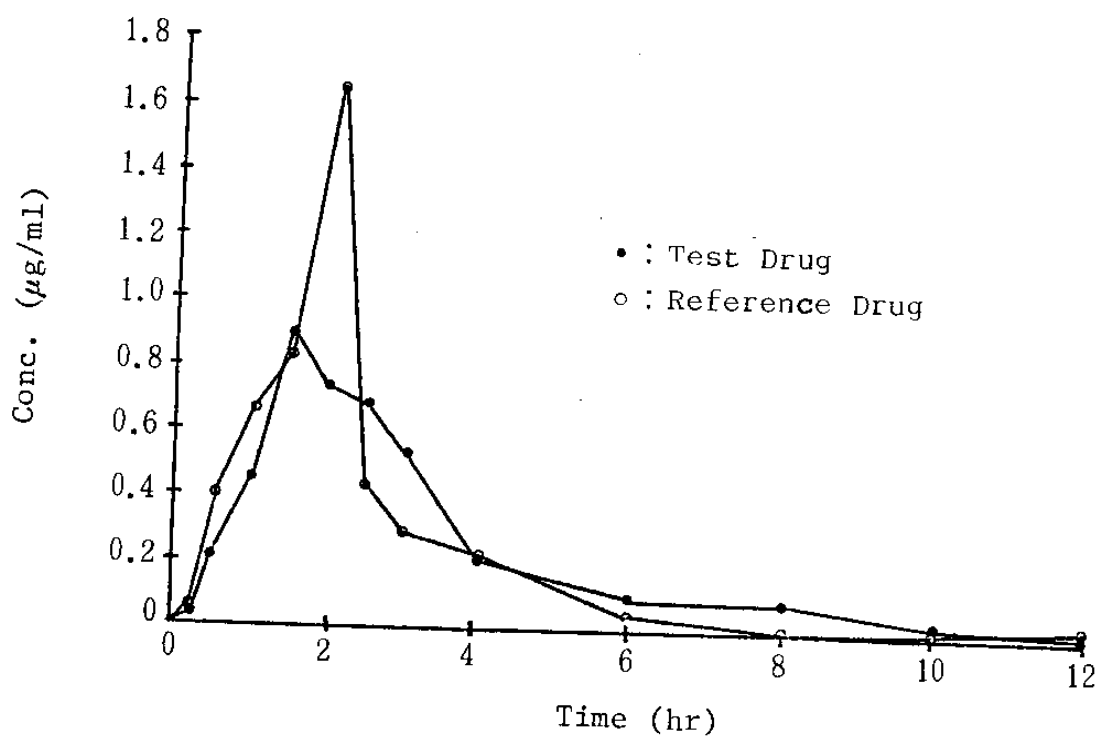


Fig. 35. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject F.

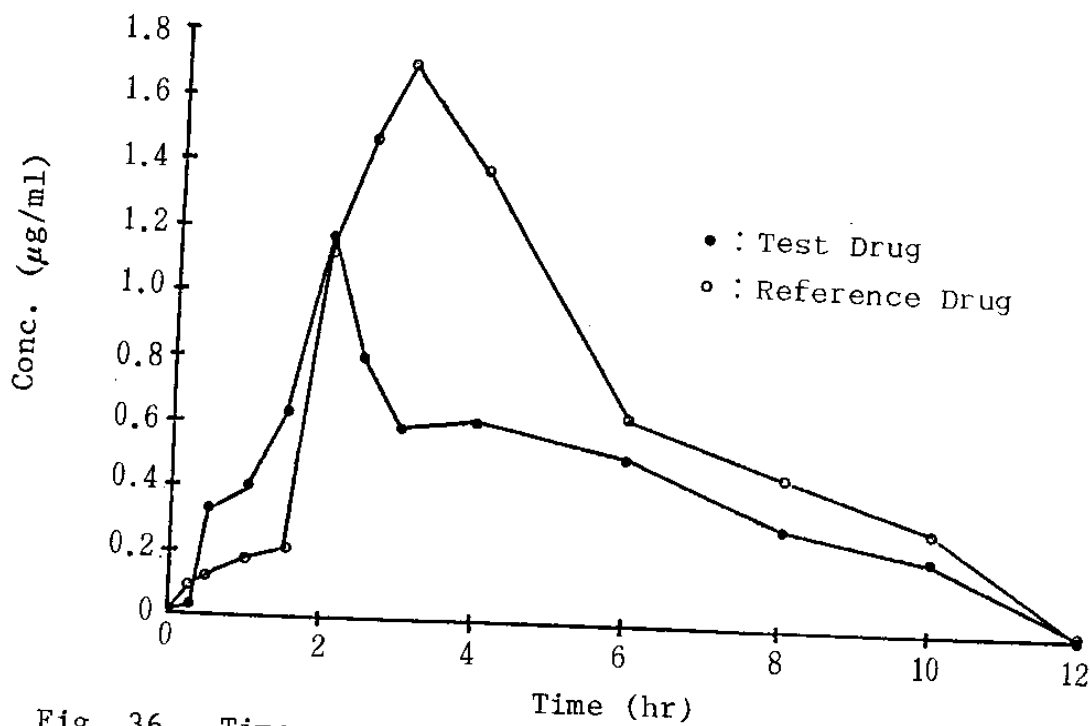


Fig. 36. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject G.

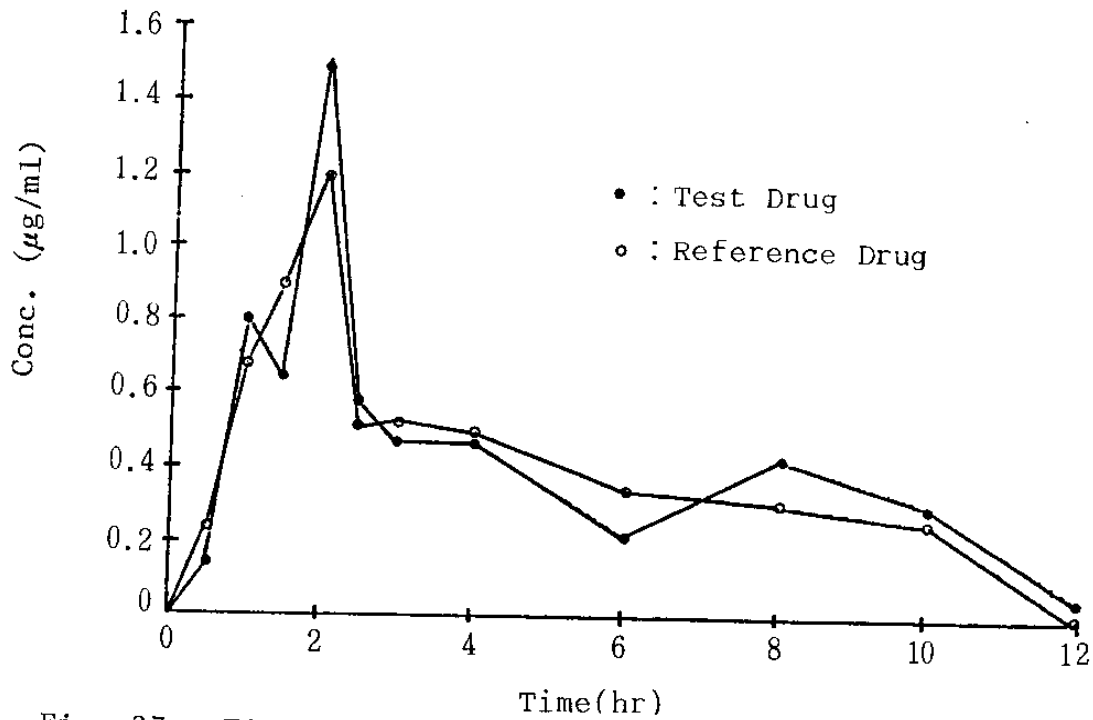


Fig. 37. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject H.

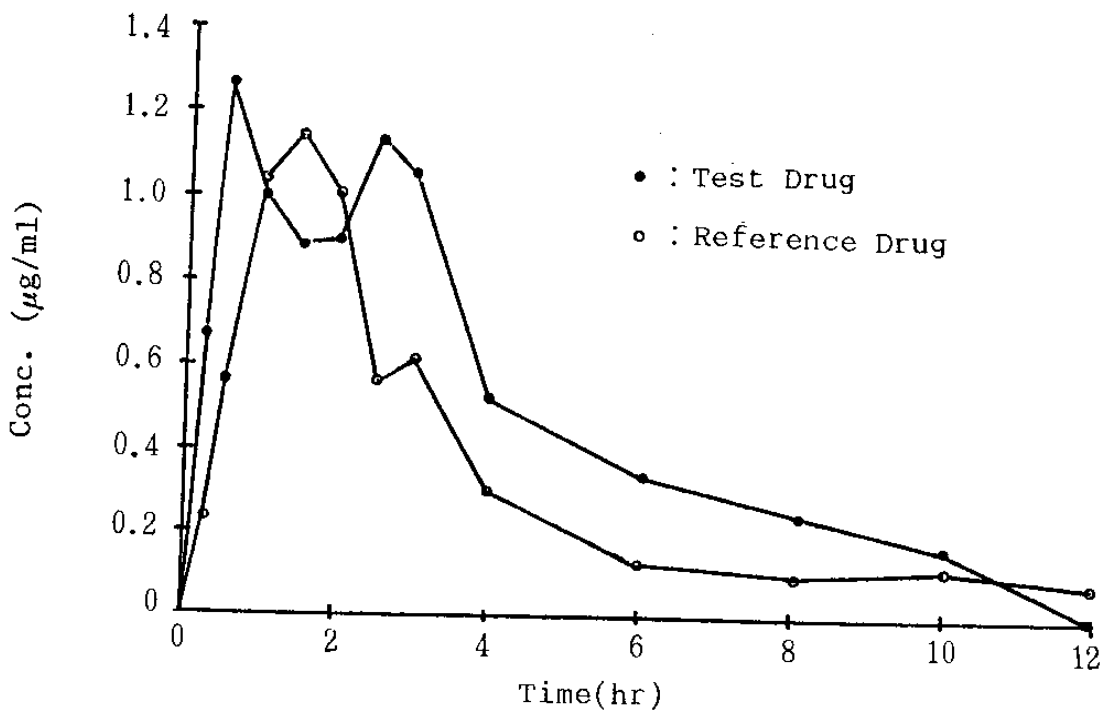


Fig. 38. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject I.

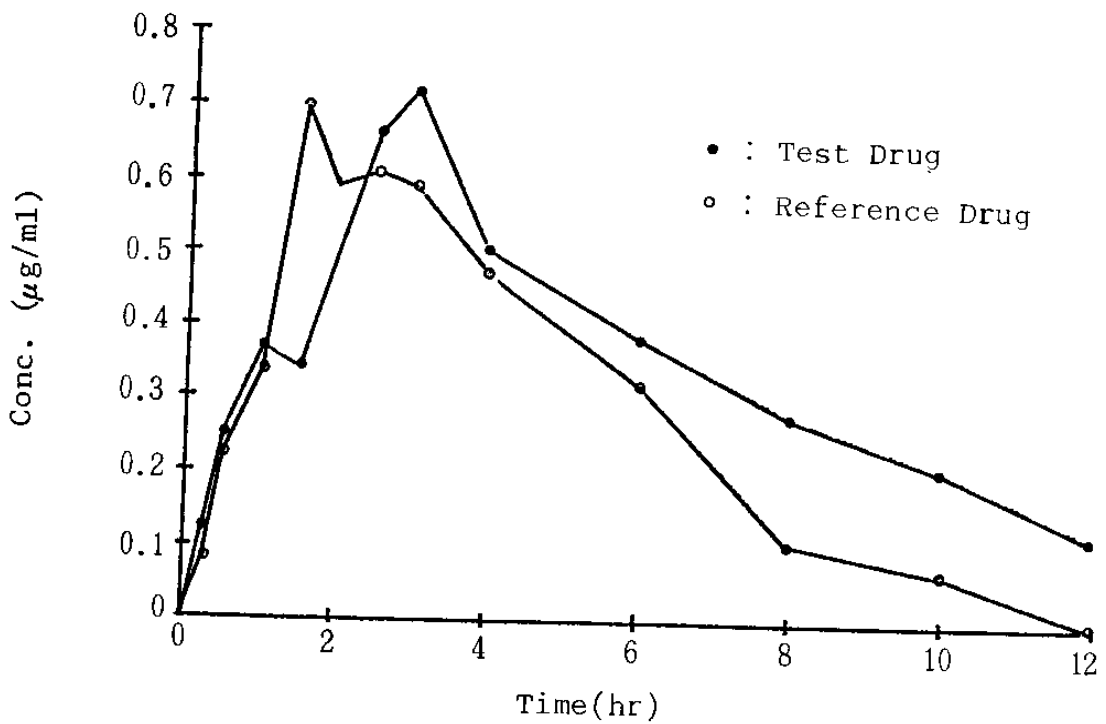


Fig. 39. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject J.

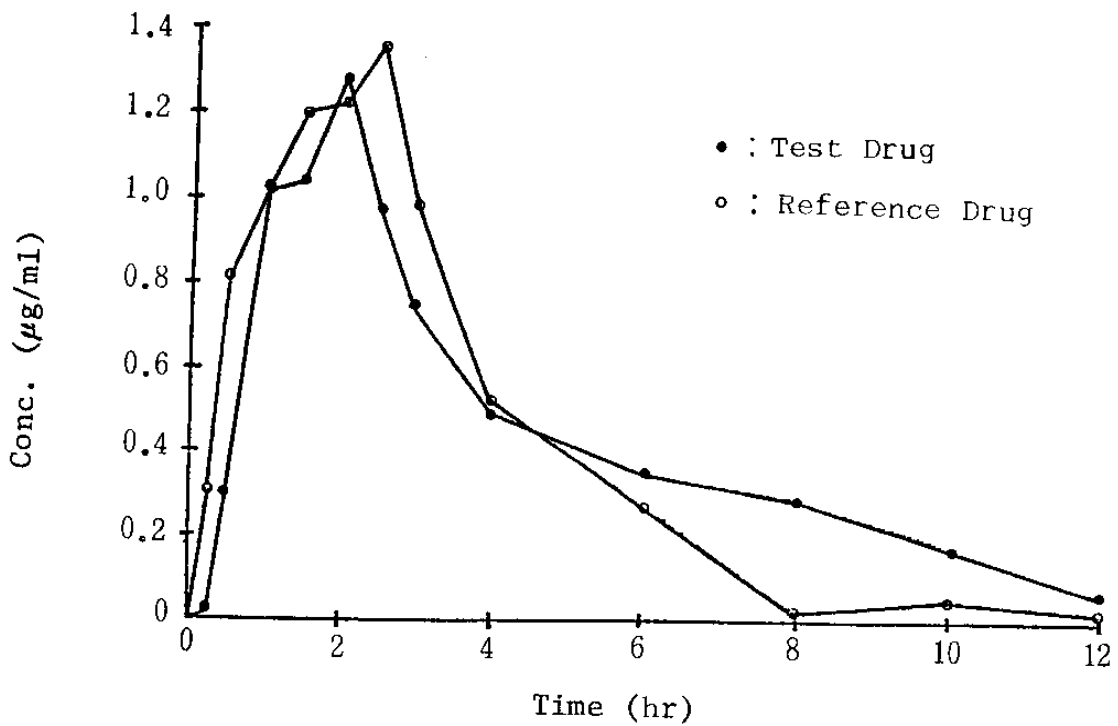


Fig. 40. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject K.

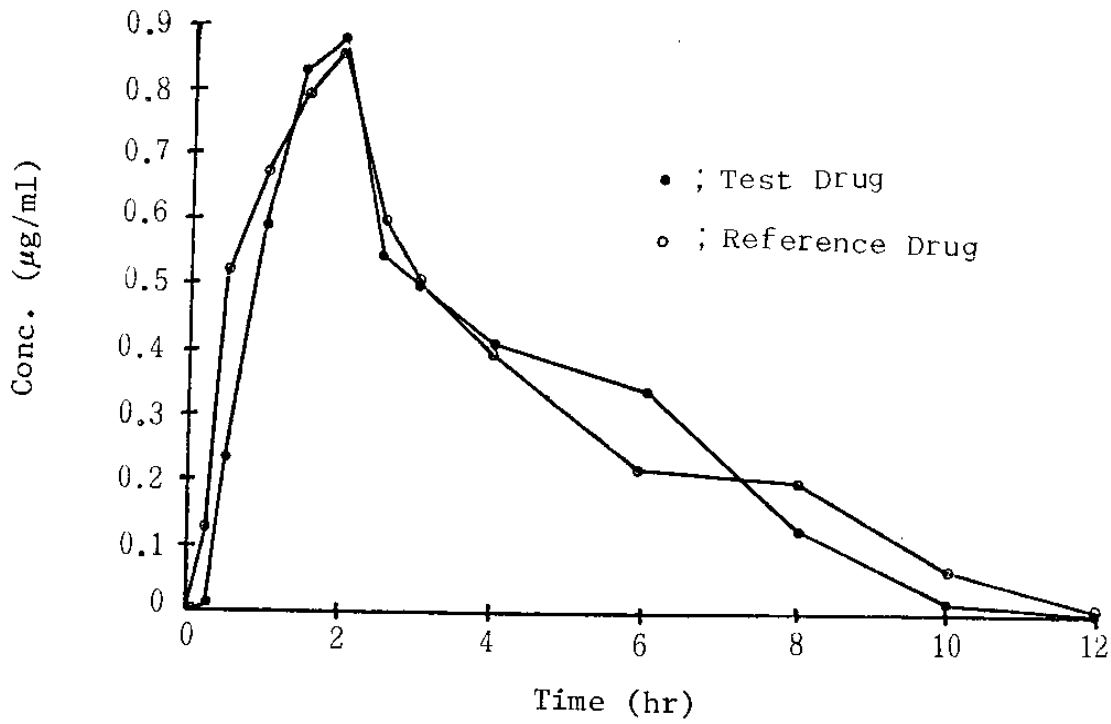


Fig. 41. Time courses of serum concentration of norfloxacin in subject L.

Table 27. Individual serum concentrations( $\mu\text{g/ml}$ ) of norfloxacin after a single oral administration of reference drug.

Subject	Time phase	Time(hr)											
		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	6.0	8.0	10	12	
A	1	0.62	1.25	0.82	1.30	0.71	0.89	0.33	0.35	0.29	0.13	N.D.	
B	1	0.31	0.35	0.53	2.98	0.38	0.41	0.47	0.22	0.13	0.15	0.12	
C	1	0.35	0.54	1.30	0.86	0.76	0.68	0.48	0.40	0.28	0.16	0.14	
D	1	0.53	1.36	1.84	1.19	0.96	0.76	0.66	0.57	0.42	0.40	0.53	
E	1	0.21	0.47	1.49	1.32	0.98	0.93	0.72	0.36	0.11	0.13	0.04	
F	1	0.40	0.67	0.82	1.67	0.43	0.29	0.23	0.05	0.01	0.02	0.04	
G	2	0.13	0.18	0.21	1.13	1.47	1.71	1.39	0.63	0.47	0.32	0	
H	2	0.24	0.67	0.89	1.20	0.51	0.53	0.50	0.34	0.31	0.26	N.D.	
I	2	0.56	1.05	1.15	1.00	0.56	0.62	0.30	0.13	0.10	0.12	0.08	
J	2	0.22	0.34	0.70	0.59	0.61	0.59	0.47	0.32	0.11	0.07	0	
K	2	0.82	1.03	1.20	1.22	1.36	0.98	0.52	0.28	0.02	0.05	0.02	
L	2	0.52	0.67	0.79	0.86	0.61	0.51	0.40	0.22	0.20	0.07	0.01	

N.D. Not Determined

Table 28. Individual serum concentrations( $\mu\text{g/ml}$ ) of norfloxacin after a single oral administration of test drug.

Subject	Time phase	Time(hr)											
		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	6.0	8.0	10	12	
A	2	N.D.	1.42	1.43	1.31	0.97	0.35	N.D.	0.29	0.12	0	0	0
B	2	0.32	2.13	2.29	2.79	0.53	0.49	0.41	0.31	1.18	0.12	0	0
C	2	0.53	0.99	1.20	0.56	0.46	0.59	0.40	0.28	0.16	0.14	0.02	0.02
D	2	0.73	1.17	1.31	1.15	1.00	0.80	0.69	0.42	0.40	0.53	0.18	0.18
E	2	0.43	1.29	1.70	1.91	1.23	0.93	0.69	0.41	0.31	0.18	0.14	0.14
F	2	0.23	0.47	0.91	0.73	0.68	0.54	0.21	0.10	0.10	0.04	0.02	0.02
G	1	0.32	0.39	0.63	1.18	0.79	0.59	0.62	0.51	0.31	0.22	0	0
H	1	0.13	0.81	0.64	1.50	0.57	0.47	0.47	0.22	0.43	0.31	0.06	0.06
I	1	1.26	N.D.	0.89	N.D.	1.14	1.06	0.52	0.34	0.25	0.17	0	0
J	1	0.25	0.37	0.34	N.D.	0.66	0.72	0.50	0.38	0.28	0.21	0.12	0.12
K	1	0.31	1.01	1.04	1.28	0.96	0.74	0.49	0.35	0.29	0.18	0.06	0.06
L	1	0.23	0.60	0.83	0.88	0.55	0.50	0.41	0.34	0.13	0.02	0	0

N.D. Not Determined



Table 29. Comparison of AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) for the bioequivalence test of norfloxacin

Group	Subject	Reference Drug	Test Drug
1	A	4.861	4.224
	B	4.542	6.139
	C	5.235	5.082
	D	9.460	11.051
	E	5.233	9.227
	F	2.728	2.547
2	G	8.699	6.049
	H	4.512	4.855
	I	4.312	5.581
	J	3.290	5.013
	K	4.582	5.548
	L	3.576	3.415
Mean		5.086	5.644
$\pm$ S.D.		$\pm$ 1.920	$\pm$ 2.282

Table 30. Comparison of  $C_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) for the bioequivalence test of norfloxacin

Group	Subject	Reference Drug	Test Drug
1	A	1.295	1.431
	B	2.978	2.794
	C	1.304	1.201
	D	1.842	1.310
	E	1.486	1.908
	F	1.671	0.905
2	G	1.710	1.710
	H	1.197	1.197
	I	1.154	1.154
	J	0.698	0.698
	K	1.357	1.357
	L	0.863	0.863
Mean		1.463	1.355
$\pm$ S.D.		$\pm$ 0.550	$\pm$ 0.527

Table 31. Comparison of  $T_{max}$ (hr) for the bioequivalence test of norfloxacin

Group	Subject	Reference Drug	Test Drug
1	A	2.0	1.5
	B	2.0	2.0
	C	1.5	1.5
	D	1.5	1.5
	E	1.5	2.0
	F	2.0	1.5
2	G	3.0	2.0
	H	2.0	2.0
	I	1.5	0.5
	J	1.5	3.0
	K	2.5	2.0
	L	2.0	2.0
Mean		1.917	1.958
± S.D.		± 0.448	± 0.431

1) AUC 에 대한 통계학적 고찰

혈중농도 - 시간곡선하 면적 (area under the curve, AUC) 은 혈중약물농도 - 시간곡선으로부터 흡수상 (rising phase) 까지는 linear trapezoidal rule 에 따라 계산하고 소실상 (declining phase) 에서 최종 채혈시간까지는 logarithmic trapezoidal rule 에 따라 계산하

였으며 최종 측정치를 지난 후 무한대까지의 AUC의 추정은 그시간의 측정치 ( $C_n$ )를 혈중농도-시간곡선의 말미부분의 1차 속도정수 ( $K_{el}$ )로 나누는 방법을 이용하였다.

실험결과 대조약과 시험약의 평균 AUC는 각각 5.086과 5.644  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 로서 시험약의 AUC는 대조약의 110.97%로 두 제제의 AUC차가 20%를 넘지 않았다. 두 제제의 평균 AUC의 차가 통계학적으로 유의한지를 검정하기 위해 분산분석을 행하였다. Table 8의 계산법으로 분산분석표를 작성하였다 (Table 32).

Table 32. ANOVA table for the crossover bioequivalence test of norfloxacin(AUC)

Factor	d.f.	Sum of square (ss)	Mean square (MS)	F-value
Group(G)	1	4.95	4.95	0.578
Subject/Group(S/G)	10	85.59	8.56	6.253
Subject(S)	11	90.53	8.23	6.01
Period(P)	1	0.93	0.93	0.679
Drug(D)	1	2.47	2.47	1.805
Error(E)	10	13.69	1.37	
Total	23	107.62		

분산분석표로부터 군, 시기 및 제제의 분산비가 F분포표의 F(1, 10) 값 4.96보다 작아서  $\alpha = 0.05$  유의수준에서 군, 시기 및 제제간에 유의한 차이(효과)가 없었다.

귀무가설 ( $H_0$ ) 이 성립될 때  $t$  는 자유도  $\nu = 2(n-1)$  의  $t$  분포에 따른다. 한편, 대립가설 ( $H_1$ ) 이 성립될 때는 자유도  $\nu$ , 비심도  $\lambda$  의 비심  $t$  분포에 따른다. 이때  $\lambda$  는 비심  $t$  분포의 위치가 모평균의 차 ( $\delta^*$ ) 에 따라 변동하므로  $\delta^*$  을  $\delta / \sqrt{n}$  으로 나누어서 규격화한 값으로써 다음과 같다.

Noncentrality( $\lambda$  : 비심도)

$$\lambda(\alpha, 1-\beta, \nu) = \frac{\delta^*}{\sigma/\sqrt{n}}$$

$\alpha$  : 제 1 종오차,  $1-\beta$ , 검출력,  $\nu$  : 자유도  $2(n-1)$

$\delta^*$  : 검출되어야 할 최소약제차

$\sigma$  : 모집단의 표준편차, 분산의 추정치로서 오차의 평균평방합 ( $MS_E$ ) 을 제곱근한 값

$n$  : 1군당 피험자수

이 비심도값을  $\alpha, 1-\beta, \nu$  의 관계에서 표로 나타내면 부록 5와 같다.

비심도  $\lambda$  가 Table 10 의 비심도값보다 클 때 Table 20 의 식 1 을 만족하는 검출력 ( $1-\beta$ ) 등을 구할 수 있다.

$$\lambda = \frac{\delta^*}{\sigma/\sqrt{n}} \geq \lambda(\alpha, 1-\beta, 2(n-1)) \dots\dots\dots \text{식 4}$$

또한 비심도를 구하는 식 4로부터  $\alpha, 1-\beta, 2(n-1)$  를 만족하는데 필요한 군당 피험자 수를 구하면 식 5 와 같다.

$$n \geq \frac{\{ \lambda(\alpha, 1-\beta, 2(n-1)) \}^2 \sigma^2}{\delta^{*2}} \dots\dots\dots \text{식 5}$$

대조약의 평균값에 대한 최소검출차 ( $\Delta$ )는  $\delta^*/\mu_A$  이므로  $\Delta$ 는 다음과 같다.

Least significant difference ( $\Delta$ ; 최소검출차)

$$\Delta = \frac{\sigma \cdot \lambda(\alpha, 1-\beta, \nu)}{\sqrt{n}} / \mu_A \dots\dots\dots \text{식 6}$$

$\mu_A$  ; 대조약물의 평균값

식 4를 이용하여 AUC 추정치로부터 비심도를 구하면  $\sigma$ 의 추정치가 분산분석표에서  $\sqrt{MSE}$  이므로  $\lambda(0.1, 0.8, 10) = \frac{5.086 \times 0.2 \times \sqrt{6}}{\sqrt{1.37}} = 2.129$  이었다. 그리고 Table 33의 비심도 수치표로부터 보간법을 이용하여 검출력을 구하면

$1 - \beta = 0.6 + \{(2.129 - 2.038)/(2.331 - 2.038)\} \times 0.1 = 0.63$  으로서  $\alpha = 0.1$  유의수준에서 20%의 차이를 검출할 수 있는 확률이 63% 이므로, 0.8보다 커야하는 조건을 만족시키기 위해서  $\lambda = \frac{5.086 \times 0.2}{\sqrt{1.37}} \sqrt{n} = 0.87\sqrt{n} \geq \lambda(0.1, 0.8, 2(n-1))$  을 만족하는  $n$ 은 다음과 같다.

$1 - \beta$	$n$	$\nu$	수치표의 $\lambda$ 값		계산한 $\lambda$ 값
0.8	7	12	2.640	>	2.302
0.8	8	14	2.616	>	2.461
0.8	9	16	2.599	<	2.610

위의 결과로 약제차 20%를 검출력 80% 이상으로 검출하기 위해서는 1군에 적어도 9명 이상 필요하다는 것을 알 수 있었다.

또 식 6 으로부터 최소검출차 ( $\Delta$ )를 계산하였다. 부록 5의 수치 표로부터  $\lambda(0.1, 0.8, 10) = 2.674$  이므로  $\Delta = \frac{\sqrt{1.37} \times 2.674}{\sqrt{6}} / 5.086 = 0.25$  이었다.

검정은 유의차의 유무에 대한 정성적인 판단을 하는 것이기 때문에 제제간에 어느정도 차가 있는지를 알기 위해서는 신뢰구간을 추정하는 것이 필요하다.

Confidence intervals (신뢰구간)

$$\hat{\delta} - t(\nu, \alpha) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \delta \leq \hat{\delta} + t(\nu, \alpha) \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$\hat{\delta}$  : 모평균차의 추정치 ( $|\mu_A - \mu_B|$ )

$\delta$  : 모평균의 차

t 분포표에서  $\alpha = 0.1$ ,  $\nu = 10$  일때  $t = 1.812$  이므로  $0.558 - 1.812 \frac{\sqrt{1.37}}{\sqrt{6}} < \delta < 0.558 + 1.812 \frac{\sqrt{1.37}}{\sqrt{6}}$  이고, 이를 대조약에 대한 %로 나타내면  $-6.05\% < \delta \% < 28\%$  이었다.

이상을 종합하면 시험약물의 AUC가 대조약물의 110.97%로서 두 제제의 AUC 차가 대조약의 20%를 넘지 않으므로 동등성의 전제 조건은 만족했으나  $\alpha = 0.1$  유의수준에서  $n = 6$ 으로 행한 실험에서는 검출력, 최소검출차 및 신뢰구간에 문제가 있으므로  $\alpha = 0.1$ ,  $1 - \beta = 0.8$  과  $\Delta \leq 0.2$ 의 조건을 만족시키기 위해서는 1군에 9명 이상이 되도록 3명 이상의 추가시험을 해야한다.

2)  $C_{max}$  에 대한 통계학적 고찰

최고혈중농도 ( $C_{max}$ ) 는 compartment 설정 후 curve fitting 에 의해 구할 경우 그 차가 심하므로 각 시료의 채취시간에서의 최고혈중농도를 나타내는 시간을  $C_{max}$  로 하였다.

실험결과 대조약과 시험약의 평균  $C_{max}$  는 각각 1.463 과 1.355  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로서 시험약의  $C_{max}$  는 대조약물의 92.62 %로 두제제의  $C_{max}$  의 차가 대조약의 20 %를 넘지않았다. AUC 에서와 같은 방법으로 분산분석표를 작성하였다. (Table 33)

Table 33. ANOVA table for the crossover bioequivalence test of norfloxacin( $C_{max}$ )

Factor	d.f.	Sum of square (ss)	Mean square (MS)	F-value
Group(G)	1	1.66	1.66	3.56
Subject/Group(S/G)	10	4.67	0.47	1.07
Subject(S)	11	6.33	0.58	3.73
Period(F)	1	0.032	0.032	0.486
Drug(D)	1	0.058	0.058	0.875
Error(E)	10	0.66	0.066	
Total	23	7.08		

분산분석결과  $\alpha = 0.05$  유의수준에서 군(순서), 시기 및 약제간에 유의한 차가 없었다. 식 6 으로부터 비심도  $\lambda = \frac{1.463 \times 0.2}{\sqrt{0.066}} \sqrt{6} = 2.790$  였다. 부록 5 의 수치표로부터  $\lambda(0.1, 0.8, 10) = 2.674$  이므로

$\lambda = 2.790$  일때의 검출력  $(1-\beta)$  은 0.8 보다 큼을 알 수 있다. 따라서  $1-\beta$  가 0.8 보다 커야한다는 조건을 만족시켰다.

식 6 으로부터 최소검출차 ( $\Delta$ ) 를 계산하였다. 부록 5 의 수치표로부터  $\lambda(0.1, 0.8, 10) = 2.674$  이므로  $\Delta = \frac{\sqrt{0.066} \times 2.674}{\sqrt{6}} / 1.463 = 0.1917$  이었다.

이는 두 제제간  $C_{max}$  의 유의한 차를  $\alpha = 0.1$  에서 검출력 0.8 로 검출하기 위해서는 적어도 19.17 %의 생물학적이용을 차가 있어야 한다는 의미로서  $\Delta \leq 0.2$  의 조건을 만족시켰다.

이상의 검정으로 두 제제는  $C_{max}$  에 있어서 생물학적으로 동등한 것으로 사료된다.

또한 두 제제간  $C_{max}$  차의 90 % 신뢰구간을 Table 20 의 식 3 으로부터 구하면  $0.108 - 1.812 \frac{\sqrt{0.066}}{\sqrt{6}} < \delta < 0.108 + 1.812 \frac{\sqrt{0.066}}{\sqrt{6}}$  이므로 이를 대조약에 대한 %로 나타내면

$6\% < \delta\% < 20\%$  이었다.

따라서 신뢰한계가  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 조건도 만족시켰다.

### 3) $T_{max}$ 에 대한 통계학적 고찰

최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ ) 도 curve fitting 없이  $C_{max}$  를 나타내는 채취시간으로 하였다.

실험결과 대조약과 시험약의 평균  $T_{max}$  는 각각 1.917 와 1.958 시간으로 시험약의  $T_{max}$  는 대조약의 102.1 %로 두 제제의  $T_{max}$  의 차가 대조약의 20 %를 넘지않아 동등성의 전제조건을 만족했다. Table 34 는 두 제제의  $T_{max}$  에 대한 분산분석표이다.



Table 34. ANOVA table for the crossover bioequivalence test of norfloxacin( $T_{max}$ )

Factor	d.f.	Sum of square (ss)	Mean square (MS)	F-value
Group(G)	1	0.51	0.51	1.64
Subject/Group(S/G)	10	3.10	0.31	1.23
Subject(S)	11	3.61	0.33	1.30
Period(F)	1	0.010	0.010	0.041
Drug(D)	1	0.094	0.094	0.372
Error(E)	10	2.52	0.25	
Total	23	6.24		

분산분석결과  $\alpha = 0.05$  유의수준에서 군(순서), 시기 및 약제간에 유의한 차가 없으므로 Cross-over 법이 잘 성립하는 것으로 나타났다. Table 20의 식 1로부터 비심도를 계산한 결과  $\lambda = \frac{1.917 \times 0.2 \times \sqrt{6}}{\sqrt{0.25}} = 1.878$  이었다. 부록 5의 비심도 수치표로부터 보간법을 이용하여 검출력을 구하면

$1-\beta = 0.5 + \{(1.881 - 1.764)/(2.038 - 1.764)\} \times 0.1 = 0.54$ 로서  $\alpha = 0.1$  유의수준에서 20%의 차를 검출할 수 있는 확률이 54%로써 80%보다 크게 하기 위해서는 1군의 수를 얼마로 늘려야 하는가를 다음과 같이 계산하였다.  $1-\beta$ 를 0.8로 고정하고 계산한 값이 비심도 수치표의 값보다 커지는  $n$ 을 구하면

$1-\beta$	$n$	$\nu$	수치표의 $\lambda$ 값		계산한 $\lambda$ 값
0.8	10	18	2.585	>	2.426
0.8	11	20	2.575	>	2.544
0.8	12	22	2.567	<	2.657

$n = 12$  일때 계산한  $\lambda$  값이 비심도 수치표의  $\lambda$  값보다 크게 됨을 알았다. 따라서 검출력을 0.8 보다 크게 하기 위해서는 1군의 수를 12명 이상으로 늘려야 함을 알 수 있었다. 또 식 6으로 부터 최소 검출차 ( $\Delta$ )를 계산하면 부록 5의 수치표로 부터  $\lambda(0.1, 0.8, 10) = 2.674$  이므로  $\Delta = \frac{\sqrt{0.25} \times 2.674}{\sqrt{6}} = 0.546$  였다. 이를 대조약에 대한 %로 나타내면 28.5%로 20%를 벗어났다.

두 제제간  $T_{max}$  차의 90% 신뢰구간을 식 3으로부터 구하면

$$0.041 - 1.812 \frac{\sqrt{0.25}}{\sqrt{6}} < \delta < 0.041 + 1.812 \frac{\sqrt{0.25}}{\sqrt{6}}$$

이므로 이를 대조약에 대한 %로 나타내면  $-17.16\% < \delta\% < 21.44\%$ 로써  $\pm 20\%$  이내에 들지 못해 바람직하지 못하였다.

이상의  $T_{max}$ 에 대한 통계 검정결과 두 제제의  $T_{max}$ 의 평균치의 차는 대조약의 20%를 넘지 않았으나 분산분석결과 검출력이 좋지 않았고 신뢰한계도 20%를 벗어나 1군의 피험자 수가 12명 이상이 되도록 6명 이상의 추가시험을 하여야 할 것으로 판명되었다.

### 제 3 절 세 프라딘

#### (1) 시약 및 기구

세 프라 딘 ; A [ 대 조 약 : velosef<sup>®</sup> 캡 셀 (Cephhradine 500 mg, Squibb, England) ]  
제 제

B [ 시 험 약 : 국 내 시 판 중 인 Cephhradine 500 mg 캡 셀  
제 중 1 종 ]

HPLC ; Waters Model 501 pump, Model u6k universal injector, Model 440 fixed wavelength absorbance detector, Model 840 data module

#### (2) 피험자의 선택 및 관리

본 실험에 필요한 피험자는 제약회사 직원을 대상으로 양식 I의 내용으로 설명회를 가진 후, 지원하 16 명의 피험자에 대하여 전문의사의 검진에 의해 간기능 및 신장기능검사와 기타 혈액학적 검사를 실시하였다. 이로부터 신장, 소화기계, 심혈관계, 간장, 신경계 및 갑상선질환 증상이 없는 것으로 확인된 자로서 자발적으로 양식 II의 생물학적 동등성 시험 동의서를 제출하여 선정된 피험자 12 명은 24 ~ 38 세의 성인남자로서 체중은 평균 67.92 kg로 표준 체중의 10%내외였으며 (Table 35) penicillin이나 cephalosporin 계 항생제의 알리지 반응이나 기타 부작용 소견은 없었다. 이들에게 실험시행 투약전 2주일 및 시험기간동안 약물복용을 금하였으며 또한 alcohol과 xanthine 함유 음식 및 음료는 약물 투여전 48 시간동안 피하였다. 아울러 실험시행 10 시간 전부터 절식한 상태에서 실험에 착수하였다.

### 생물학적 동등성 시험

1. 목적 : 이 시험은 국내 생산된 세프라딘 캡셀이 기존의 외국제품과 인체내에서 동등 또는 더 우수한 치료효과를 나타내는 여부를 확인하고자 하는 목적으로 2가지 세프라딘 캡셀을 경구 투여한뒤 혈액중 세프라딘 농도를 시간에 걸쳐 측정하는 시험입니다.

2. 본제제에 대하여

1) 본 제제는 세파로스포린계 항생물질 기관지염, 폐렴, 요로감염 등에 사용하는 제제입니다.

2) 본 약물은 국내외에서 널리 시판되어 오고 있는 것이나 때때로 불쾌감, 발진, 홍반, 빈혈, 메스꺼움, 구토등이 나타날수 있습니다.

3. 시험 순서

1) 전문의사의 검진에 의해 간기능 및 신장기능 검사와 기타 혈액학적 검사를 실시합니다.

2) 시험전날저녁 동일한 메뉴의 식사를 한후, 22 시에 취침하고 다음 스케줄에 따라야 합니다.

다음날 07:00 기상

07:00... 07 : 03 BLANK 혈액 채취

07:30...약물복용 (200ML의 물과 함께 복용)

:

: 8시간동안 10 회 혈액채취

:

03:30

3) 2) 와 같이 일주일후 동일하게 실시

4. 주의사항

1) 시험전 2주일 및 시험기간 동안 음주를 삼가하고 COFFEE, COLA도 삼가하여야 하며 타 약물의 복용 또한 금지된다.

2) 시험약 복용당일 아침은 절식하여야 한다.

5. 피험자에게 시험 전일 저녁식사와 시험후 식사를 제공하며 사례비는 1 회 \_\_\_\_\_ 원으로 한다.

양식 II. 생물학적 동등성 시험 동의서

생물학적 동등성 시험 동의서

귀중

년 월 일

본인: 주소

성명

본인 ( )은 시험약물 (Cephadrine 제제)의 생물학적 동등성 시험에 대해 시험담당자로부터 별지 설명서에 의한 시험목적, 본 시험약의 성질, 시험의 방법, 시험에서 예상되는 위험성, 부작용, 불편이나 불쾌감에 대해서 충분히 설명을 받았으며, 본인의 질문에 대해서도 답변을 들었다.

이에 본인 ( )은 별지 설명서에 기재된 사항 및 하기 사항을 이해하고, 본인이 본 시험에 참가하여 피험자가 되는 것을 본인의 자발적인 의사에 의해 동의한다.

- 하 기 -

1. 지원자는 시험담당자의 지시에 따라 시험을 받지 않으면 안된다.
2. 지원자에 대한 참가 사례금은 \_\_\_\_\_만원이다. 단, 5항에 의거하여 지원을 취소할 때는 본 사례금은 취소된다.
3. 본 시험의 결과로 본인에 부작용등이 발생한 경우에는 완전히 회복될 때까지 \_\_\_\_\_병원에서 무료로 치료 받을 수 있다.
4. 본인은 본 시험으로 알게된 지식을 제3자에게 누설하지 않을 것이며, 이는 동의를 취소한 경우에도 같다.
5. 지원자는 일단 동의하였어도 어떠한 이유에서도 동의를 취소할 자유를 갖고 있다. 또한 동의하였다가 취소하여도 어떠한 부당한 내우도 받지 않는다. 이상

별지 설명서와의 확인 본인

상기를 확인함.

년 월 일

시험담당자 소속

성명

(인)

Table 35. Physical profiles of volunteers

Name	Age	Height(cm)	Weight(kg)
K.D.S.	27	175	63
L.D.W.	25	173	65
C.S.J.	27	173	67
L.E.G.	24	168	68
K.S.G.	29	163	67
K.H.J.	28	165	68
L.J.S.	29	168	68
P.S.W.	28	167	67
J.S.C.	25	170	68
K.D.J.	38	170	72
K.M.S.	24	175	70
K.M.G.	26	178	72
M ± S.D.	27.0 37.5	170.42 ± 4.48	67.92 ± 2.57

(3) 시험계획 및 약제투여

Latin 방격법에 따른 two-way cross-over 법으로 투약계획을 수립한 후 투약일 오전 12 명의 피험자를 Table 2 와 같이 군당 6 명씩 임의로 나누었다. 제 1 기에는 1 군에 시험약을, 2 군에게는 대조약을 200 ml의 물과 함께 복용하게 하였으며 제 2 기에는 그 반

대로 하였는데 각 피험자에게 모두 제제 (500 mg 캡셀제) 를 1 캡셀씩 복용시켰다.

Table 36. Dosing schedule for the cross-over study by a  $2 \times 2$  Latin square method

Group	Volunteer			Period	
				1	2
1	K.D.S.	L.D.W.	C.S.J.	A	B
	L.E.G.	K.S.G.	K.H.J.	B	A
2	L.J.S.	P.S.W.	J.S.C.	A	B
	K.D.J.	K.M.S.	K.M.G.	B	A

A : Test Drug

B : Reference Drug

#### (4) 혈액시료의 채취

피험자들에게 우선 정맥 카테테르 (20G) 를 팔의 정맥에 삽관 하였으며 카테테르 입구의 혈액응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린 (50IU/ml) 으로 채워 두었다. Blank 혈액 채취 후 피험자 모두에게 cephrodine 1 캡셀씩을 200 ml의 물로 복용토록 하였다.

채혈은 간호원이 실시하였는데 채혈시간의 편리를 위하여 피험자에게 5 분간격으로 약을 복용토록하였다. 채혈방법은 정맥 카테테르 끝의 헤파린의 혼재방지를 위하여 약 1 ml의 혈액은 빼내어 버린 후

각 시간대에 7 ml의 혈액을 채취하고 다시 헤파린 (50 IU/ml) 0.5 ml를 채워 두었다. 혈액시료는 약물투약전, 약물투약후, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 시간에 채취하여 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리한후 분석할때까지 -20 °C에 냉동보관하였다.

(5) 혈액중 세프라딘의 정량

혈청중 cephadrine의 분석은 HPLC에 의하였다.

1) 검량선 작성

Cephadrine 표준품 (Squibb, England)를 정확히 달아 증류수에 녹여 2 mg/ml로 하여 stock solution을 만들고 내부표준물질로서는 cephadrine과 구조적으로 유사한 caffeine을 선택하여 30 µg/ml의 stock solution을 만들었다. cephadrine stock solution을 단계적으로 희석하여 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 1, 2 mg/ml의 용액을 만들어 각각 10 µl씩을 취하여 blank serum 490 µl에 넣고 내부표준물질은 stock solution 30 µg/ml을 100 µl (절대량 3.0 mg) 취하여 시료에 첨가시켰다. 위와 같이 처리한 혈청은 2)와 같은 혈청시료 처리방법에 의하여 조작한 후 HPLC로 정량하였다. 그 결과 Fig. 42와 같이 cephadrine은  $t_R$  9.3분의 HPLC chromatogram을 나타내었다. cephadrine 표준품으로부터 작성한 검량선은 Fig. 43과 같았다.



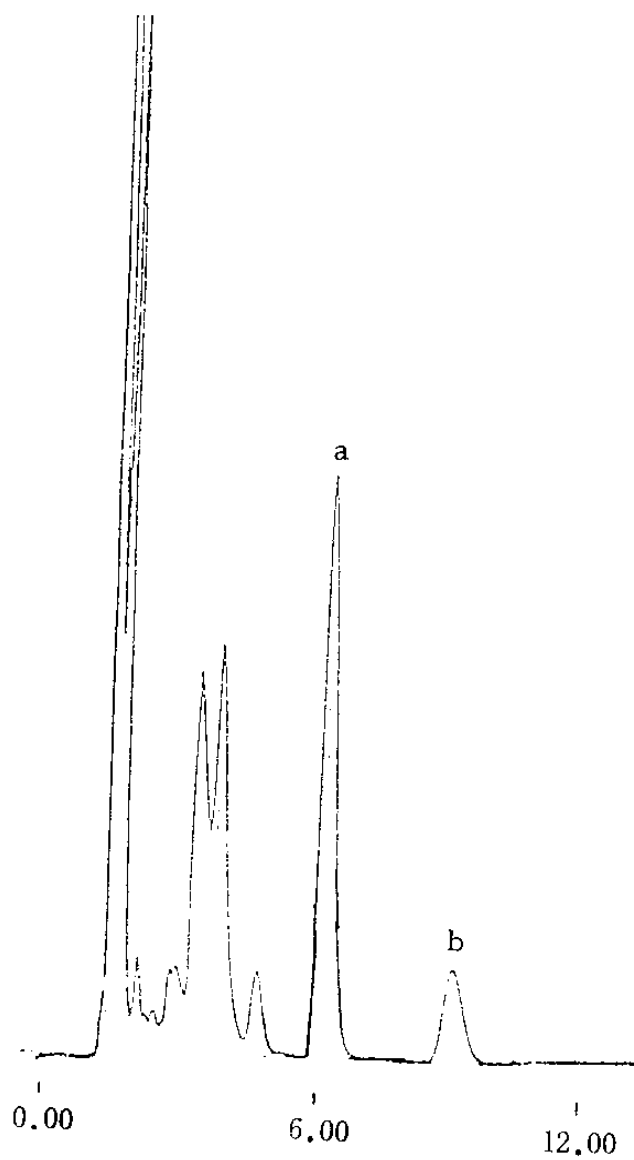


Fig. 42. Chromatogram of cephradine in serum  
a) Cephradine  $40\mu\text{g}/\text{ml}$   
b) Caffeine (Internal Standard)  $3.0\mu\text{g}$

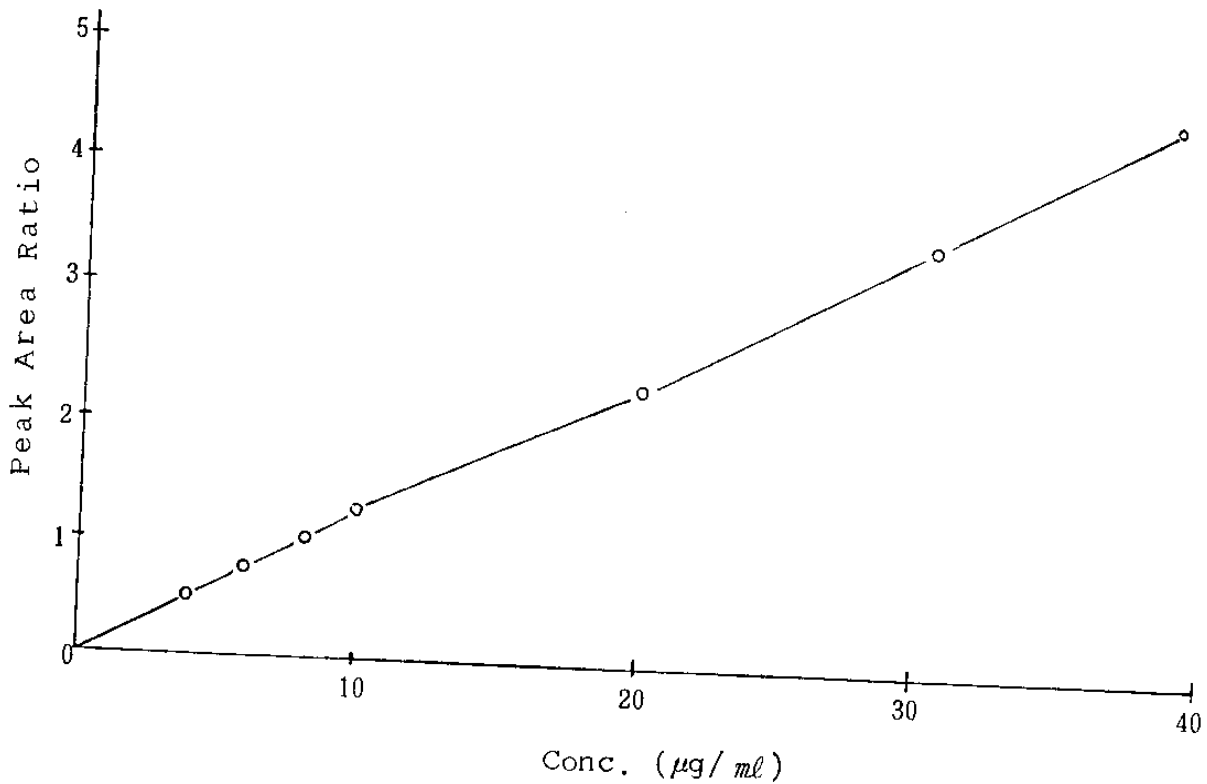


Fig. 43. Calibration curve of cephradine in serum

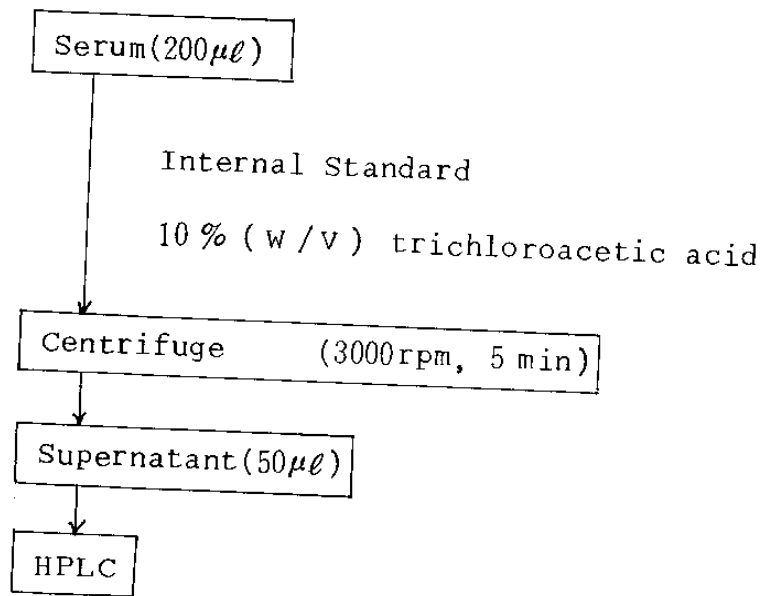
## 2) 혈청시료의 처리

혈청시료는 scheme III에서와 같이  $200\mu\text{l}$ 를 취하여 내부표준물질 (caffeine)의 stock solution( $30\mu\text{g/ml}$ )  $40\text{ml}$ 와 10% Trichloroacetic acid 용액  $50\mu\text{l}$ 를 가하여 단백질을 침전시키고 이를 원심 분리후 상등액  $25\mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하였다.

## 3) HPLC 분석

실험에 사용한 HPLC System은 Waters Model 510 HPLC Pump, Model U6K universal injector, Model 440 fixed wavelength absorbance detector, Model 840 data module이며 column은  $3.9 \times 300\text{mm}$ 의 stainless steel의 reverse phase C18 column을 사용하였다. Mobile

phase는 Methanol : Water : 3.86 % (w/v) sod. acetate : 4 % (v/v) acetic acid = 250 : 730 : 15 : 3 를 flow rate 1.0ml/min로 isocratic mode로 이용하였으며 UV detector로 254nm에서 검출하였다.



- Column ;  $\mu$  - Bondapak-C<sub>18</sub>
- Mobile phase ;  
Methanol : Water : 3.86 % (w/v) sod.  
acetate : 4 % (v/v) acetic acid  
= 250 : 730 : 15 : 3
- Flow rate ; 1.0ml/min
- Detector ; UV/254nm

Scheme III. Analytical procedure of cephadrine in plasma

(6) 결 과

1) AUC에 대한 통계학적 고찰

각기 구한 혈중 농도로부터 총 AUC는 식 7과 같이,

$$AUC_{total} = AUC_o^{t_{max}} + AUC_{t_{max}}^{t_n} + AUC_{t_n}^{\infty} \dots\dots\dots\text{식 7}$$

rising phase ( 시간 0에서  $t_{max}$  (peak time)까지 )에서의 AUC ( $AUC_o^{t_{max}}$ )와 declining phase ( 시간  $t_{max}$ 에서 마지막 sampling time까지 )에서의 AUC ( $AUC_{t_{max}}^{t_n}$ )와 그 이후의 AUC ( $AUC_{t_n}^{\infty}$ )를 합한 값을 구한다.

$AUC_o^{t_{max}}$ 는 linear trapezoidal rule에 의하여 식 8)와 같이 구한다.

$$AUC_o^{t_{max}} = \frac{(Cp_1 + Cp_2)(t_2 - t_1)}{2} \dots\dots\dots\text{식 8}$$

declining phase의 AUC는 식 3)과 같이 logarithmic trapezoidal rule에 의하여 구하고,

$$AUC_{t_{max}}^{t_n} = \frac{(Cp_1 - Cp_2)(t_2 - t_1)}{\ln(Cp_1/Cp_2)} \dots\dots\dots\text{식 9}$$

마지막 sampling time 이후의 AUC는 식 10과 같이 extrapolation method에 의해 구하였다.

$$AUC_{t_n}^{\infty} = \frac{Cp_n}{\lambda_n} \dots\dots\dots\text{식 10}$$

여기서  $Cp_n$ 은 마지막 채혈시간에서의 혈중농도이며  $\lambda_n$ 은 terminal

phase에서의 소실속도 정수로서 본 실험에서 cephradine의 혈중 농도-시간 곡선은 Fig.3에서 보듯이 1-compartment model에 적합하였으므로 본실험에서의  $\lambda_n$ 은 terminal phase에서의 소실속도 정수( $\alpha$ )로 하였다. 여기서  $\alpha$ 값은 식11에 의하여

$$\ln C_p = -\alpha t + k_a t + C \dots\dots\dots\text{식 11}$$

$C_p$  : blood concentration at time t

$\alpha$  : elimination rate constant

$k_a$  : absorption rate constant

C : constant

semi-log plot한 혈중농도 그래프의 terminal phase에서의 기울기로부터 구하였다.

대조에 대한 시간에 따른 혈중농도 (Table 37)와 drug B (시험약)에 대한 시간에 따른 혈중농도 (Table 38)로부터 시간에 따른 혈중농도를 semi-log plot하면 Fig.44 및 Fig 45~56과 같은 profile을 보여 1-compartment model 양상을 띠었으며 이로부터 앞에서 서술한 바와 같이 AUC를 산출하였다. 그 결과 Table 29에서 보듯이 시험약과 대조약의 평균 AUC는 각각 25.69, 25.67  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 이고 식 12과 같이 구한 두 제제간의 AUC차는 대조약의 0.091%로 20%를 넘지 않아 생물학적 동등성 시험 판정기준의 전제조건을 만족시켰다.

Difference of parameter to reference (%)

$$= \frac{(\text{Mean of test} - \text{Mean of reference})}{\text{mean of reference}} \times 100 \quad \dots\dots \text{식 12}$$

따라서 Table 40 의 ANOVA 표를 작성하고 이 결과를 바탕으로 유의수준 ( $\alpha$ ) = 0.05 에서 다음과 같이 분산분석하였다. ANOVA 표에서 군간의 분산비  $F_g(1.10)$  은 0.7957 로서 이 값은 F 분포표의 값 4.96 보다 작아서 유의성이 없으므로 cross-over 실험이 성립됨을 알았다.

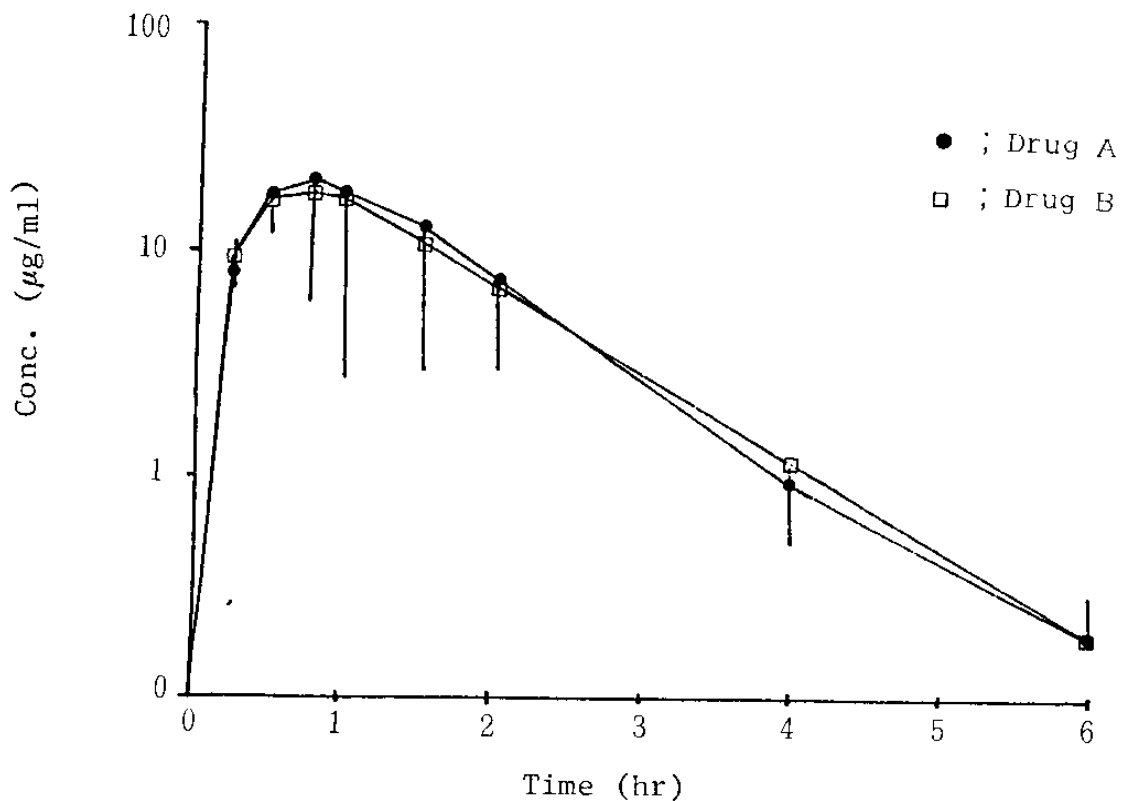


Fig. 44. Time courses of mean plasma concentration of cephadrine after oral administration (500mg) of drug A and drug B. (n=6)

Table 37. Individual serum concentration( $\mu\text{g/ml}$ ) of cephradine after single oral administration(500 mg) of reference drug(A)

Subject	Time Phase	Time(hr)								
		0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2	4	6	8
K.D.S.	1	N.D.*	11.37	20.99	18.62	12.26	7.04	1.79	0.25	N.D.*
L.D.W.	1	N.D.*	5.08	12.59	17.75	12.04	11.41	1.74	0.22	N.D.*
C.S.J.	1	4.96	14.31	16.98	15.41	14.74	7.5	1.17	N.D.*	N.D.*
L.E.G.	1	23.46	32.69	22.01	14.66	6.45	3.49	0.51	N.D.*	N.D.*
K.S.G.	1	30.48	34.88	27.52	17.26	7.99	5.62	1.44	N.D.*	N.D.*
K.H.J.	1	19.65	23.34	16.25	10.46	4.27	2.14	0.26	N.D.*	N.D.*
L.J.S.	2	4.97	18.21	24.27	19.91	9.23	4.67	0.76	N.D.*	N.D.*
P.S.W.	2	N.D.*	1.32	11.36	18.56	18.53	12.62	1.81	0.27	N.D.*
J.S.C.	2	2.72	14.02	18.83	16.74	11.36	5.26	0.66	0.89	N.D.*
K.D.J.	2	0.71	5.48	14.59	21.25	13.54	6.69	0.92	0.31	N.D.*
K.M.S.	2	N.D.*	2.62	6.93	15.23	12.76	10.15	2.53	0.33	0.2
K.M.G.	2	20.02	32.14	24.33	16.08	7.55	4.2	0.72	N.D.*	N.D.*
Mean		8.91	16.37	17.72	16.82	10.98	6.73	1.19	0.19	
$\pm$ S.D.		$\pm$ 10.68	$\pm$ 1.62	$\pm$ 5.99	$\pm$ 2.69	$\pm$ 3.8	$\pm$ 3.09	$\pm$ 0.64	$\pm$ 0.25	

\* ; not detected

Table 38. Individual serum concentration( $\mu\text{g/ml}$ ) of cephradine after single oral administration( $500\text{ mg}$ ) of test drug(B).

Subject	Time Phase	Time(hr)								
		0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	2	4	6	8
K.D.S.	1	2.02	5.50	7.12	15.06	10.91	7.23	2.46	0.64	N.D.*
L.D.W.	1	3.85	12.56	15.57	14.25	14.61	8.92	1.19	0.23	0.29
C.S.J.	1	6.05	26.17	30.38	21.51	8.89	3.92	0.73	0.99	0.14
L.E.G.	1	16.28	21.61	16.50	13.63	9.67	5.00	0.65	0.15	N.D.*
K.S.G.	1	17.66	37.90	30.57	20.74	9.91	4.89	0.91	N.D.*	N.D.*
K.H.J.	1	11.78	23.47	18.45	14.14	13.34	6.00	0.50	N.D.*	N.D.*
L.J.S.	2	0.55	4.26	4.96	9.01	19.46	11.07	1.05	0.16	N.D.*
P.S.W.	2	N.D.*	10.51	23.67	16.75	15.72	14.03	1.16	N.D.*	N.D.*
J.S.C.	2	1.12	10.82	15.92	18.69	13.52	6.80	0.69	N.D.*	N.D.*
K.D.J.	2	N.D.*	7.99	23.09	22.53	12.66	5.88	0.56	0.01	N.D.*
K.M.S.	2	4.61	21.47	26.85	25.88	11.89	5.78	0.68	N.D.*	N.D.*
K.M.G.	2	13.82	28.96	28.09	18.81	9.25	4.97	0.58	N.D.*	N.D.*
Mean		6.48	17.60	20.11	17.58	12.49	7.04	0.93	0.18	
$\pm$ S.D.		$\pm 6.33$	$\pm 10.08$	$\pm 8.14$	$\pm 4.48$	$\pm 2.98$	$\pm 2.82$	$\pm 0.51$	$\pm 0.3$	

\* ; not detected



Table 39. Comparison of parameters for the bioequivalence study between drug A and drug B.

Group a) (order)	AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ )		$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		$T_{max}$ (hr)		
	A	B	A	B	A	B	
I (AB)	K.H.S.	22.60	27.31	15.06	20.99	1.0	0.75
	L.H.W.	28.70	24.49	15.57	17.75	0.75	1.0
	C.H.J.	28.69	27.22	30.38	16.98	0.75	1.25
	L.H.G.	24.94	25.25	21.61	32.69	0.5	0.5
	K.H.G.	31.58	33.75	37.9	34.88	0.5	0.5
	K.H.J.	26.06	18.17	23.47	24.34	0.5	0.5
	Mean	27.10	26.03	24.00	24.61	0.67	0.75
$\pm$ S.D.	$\pm 2.92$	$\pm 4.61$	$\pm 8.07$	$\pm 6.94$	$\pm 0.19$	$\pm 0.18$	
II (BA)	L.H.S.	23.82	20.30	19.46	24.27	1.5	0.75
	P.H.W.	26.22	32.00	23.67	18.56	0.75	1.0
	J.H.G.	24.94	19.87	18.69	18.83	1.0	0.75
	K.H.J.	20.04	22.67	23.09	21.25	0.75	1.0
	K.H.S.	23.89	28.21	26.85	15.23	0.75	1.0
	K.H.G.	26.81	28.77	28.96	32.14	0.5	0.5
	Mean	24.29	25.30	23.45	21.71	0.88	0.83
$\pm$ S.D.	$\pm 2.20$	$\pm 4.60$	$\pm 3.67$	$\pm 5.41$	$\pm 0.34$	$\pm 0.31$	
Total	25.69	25.67	23.73	23.18	0.77	0.79	
Mean $\pm$ S.D.	$\pm 2.94$	$\pm 4.62$	$\pm 6.27$	$\pm 6.39$	$\pm 0.28$	$\pm 0.26$	

a) : Order at administration between drug A and drug B

\*AUC: Area under the time-concentration curve

$C_{max}$ : Peak concentration

$T_{max}$ : Time to peak

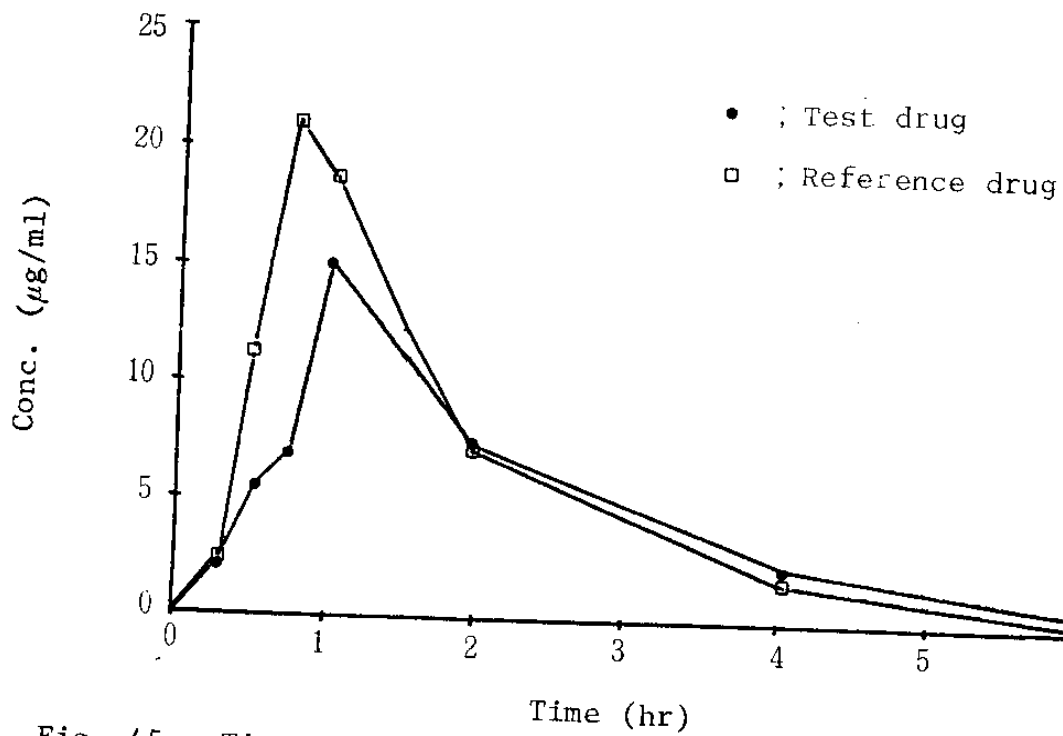


Fig. 45. Time courses of plasma concentration of cephradine in K.D.S.

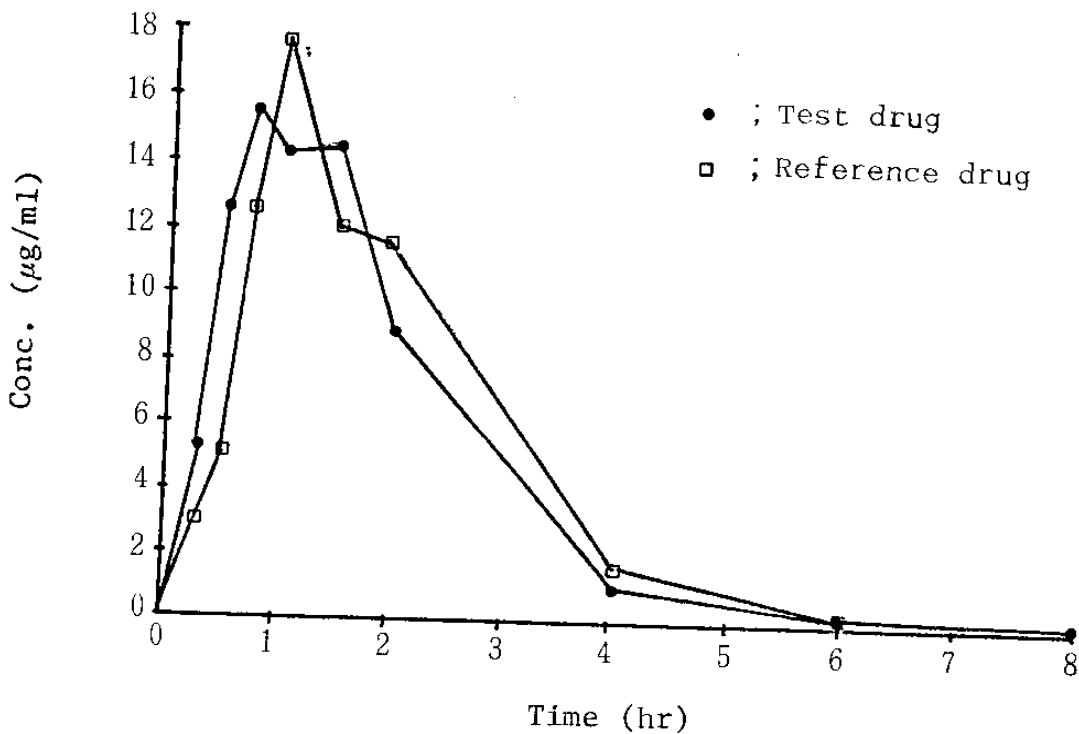


Fig. 46. Time courses of plasma concentration of cephradine in L.D.W.

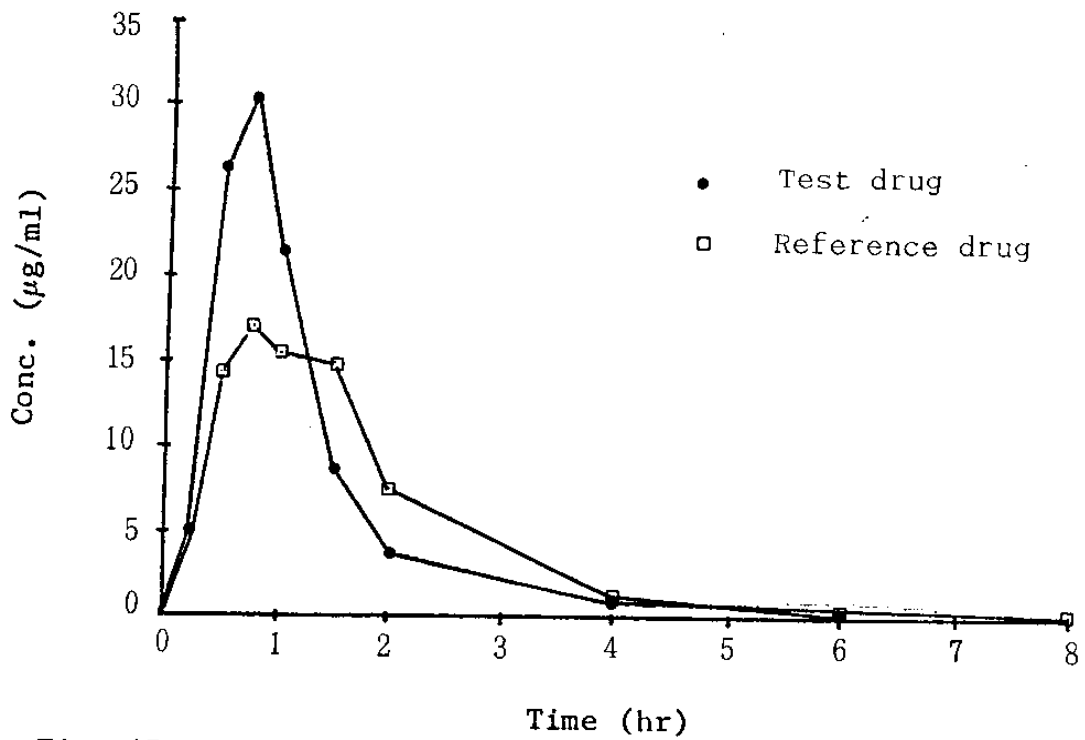


Fig. 47. Time courses of plasma concentration of cephradine in C.S.J.

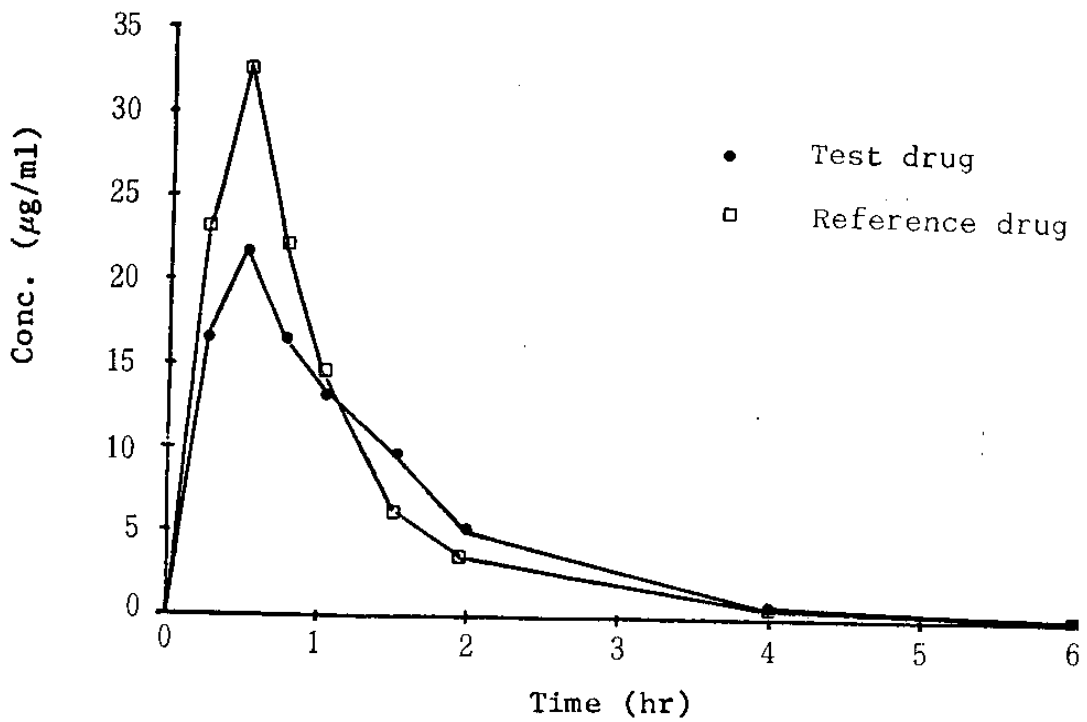


Fig. 48. Time courses of plasma concentration of cephradine in L.E.G.

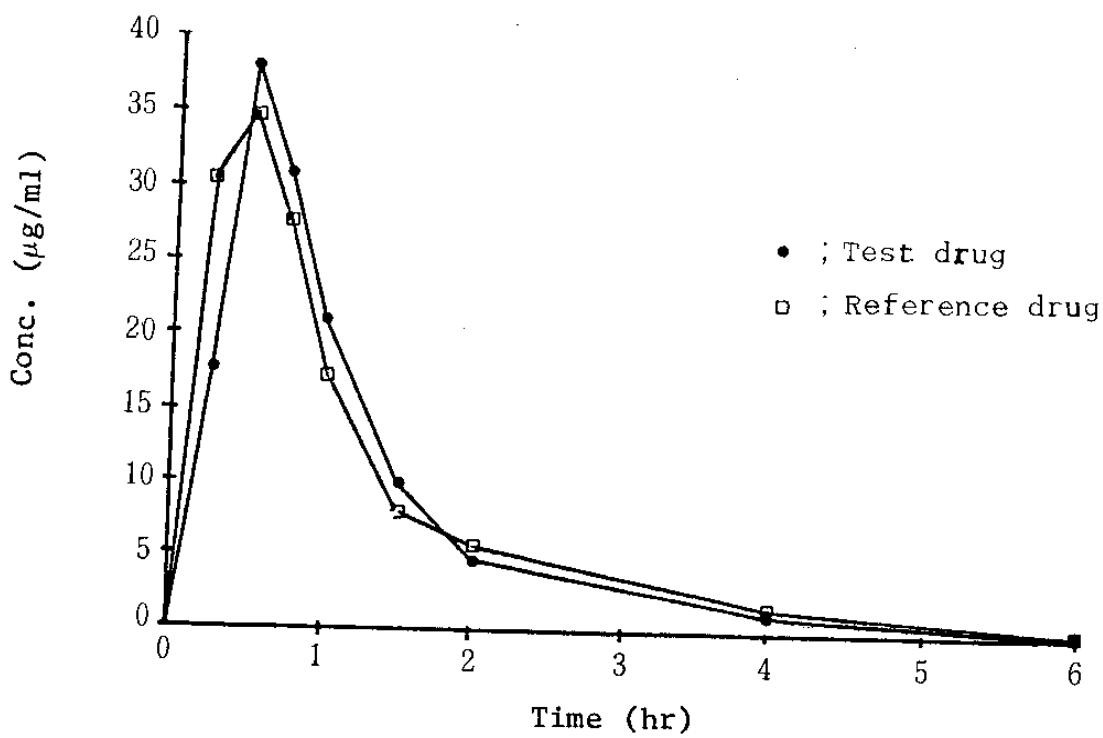


Fig. 49. Time courses of plasma concentration of cephradine in K.S.G.

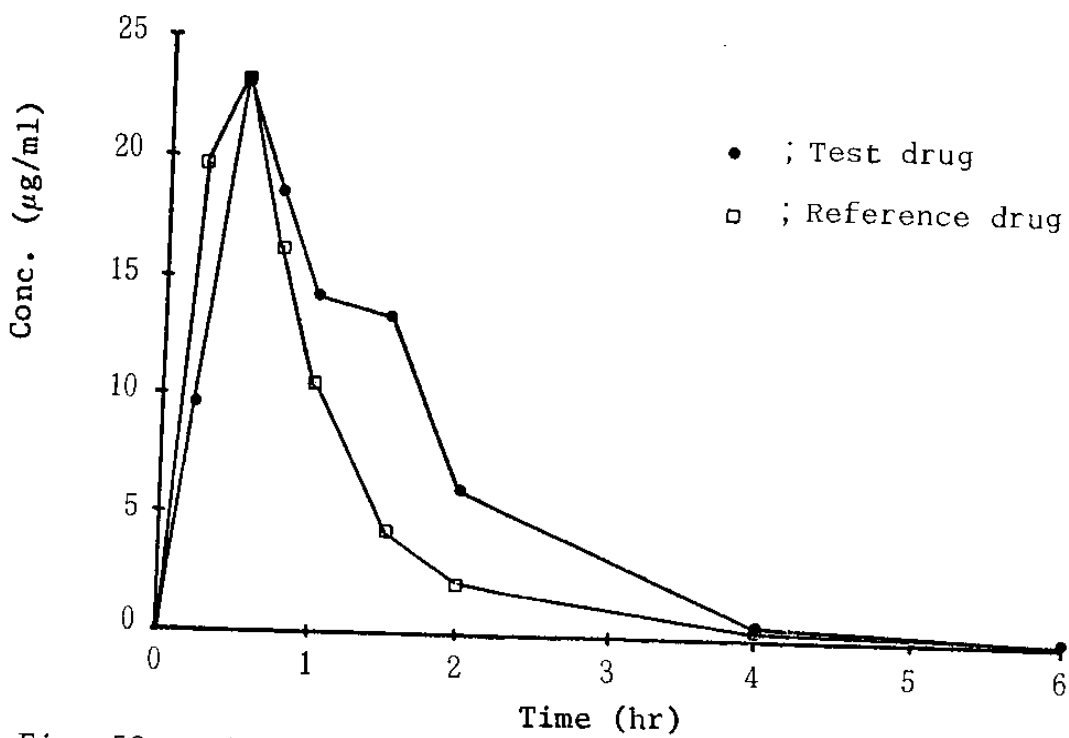


Fig. 50. Time courses of plasma concentration of cephradine in K.H.J.

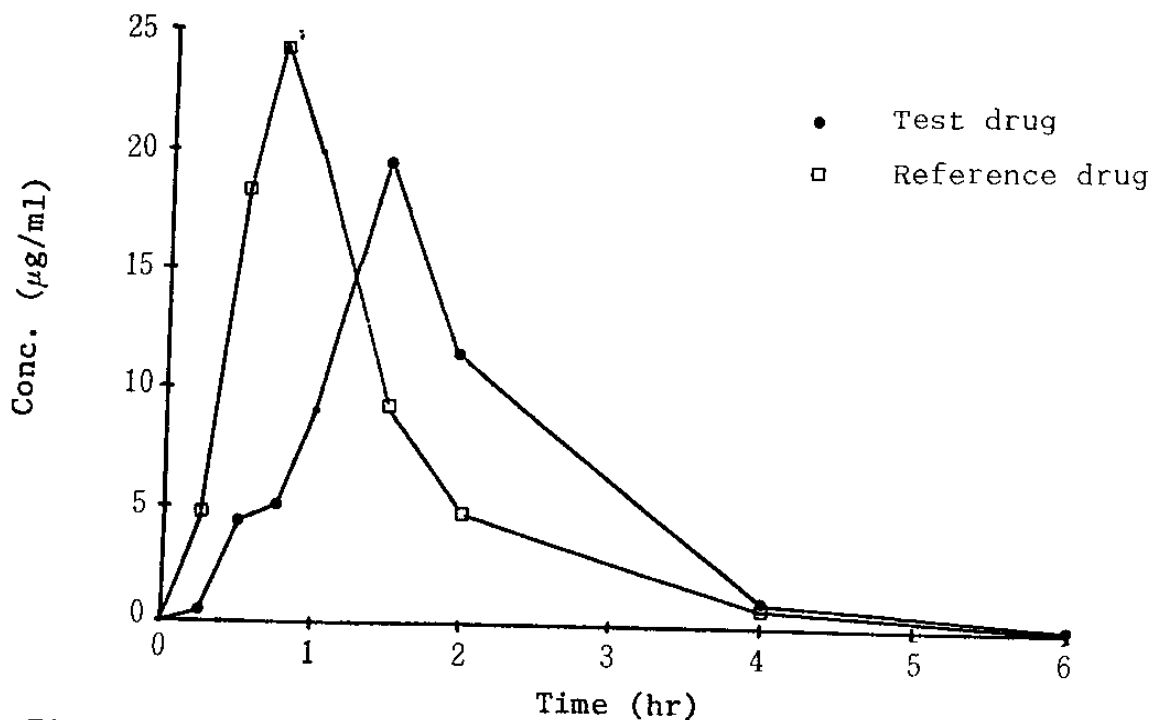


Fig. 51. Time courses of plasma concentration of cephradine in L.J.S.

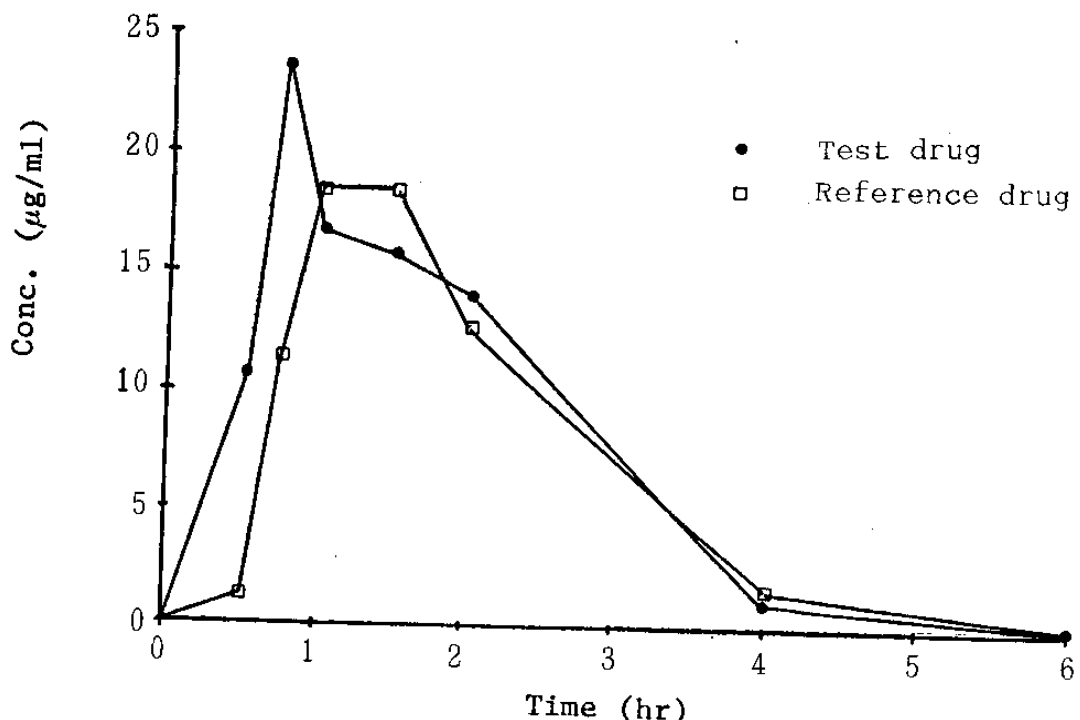


Fig. 52. Time courses of plasma concentration of cephradine in P.S.W.

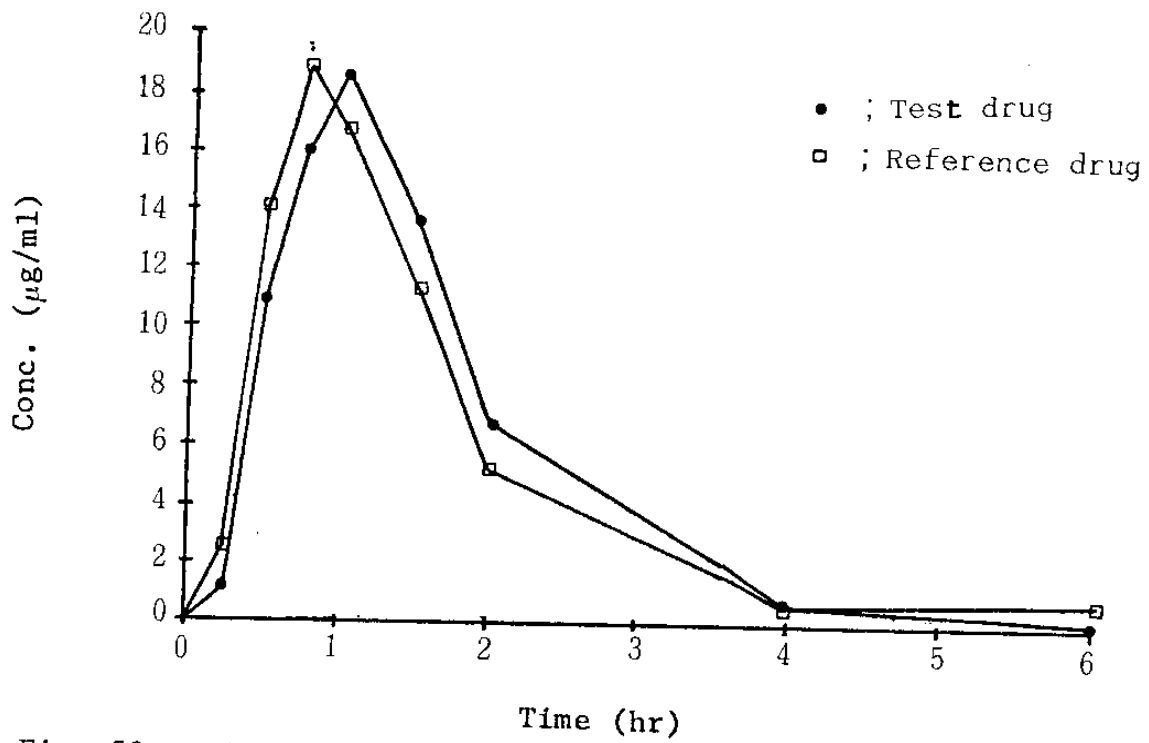


Fig. 53. Time courses of plasma concentration of cephradine in J.S.C.

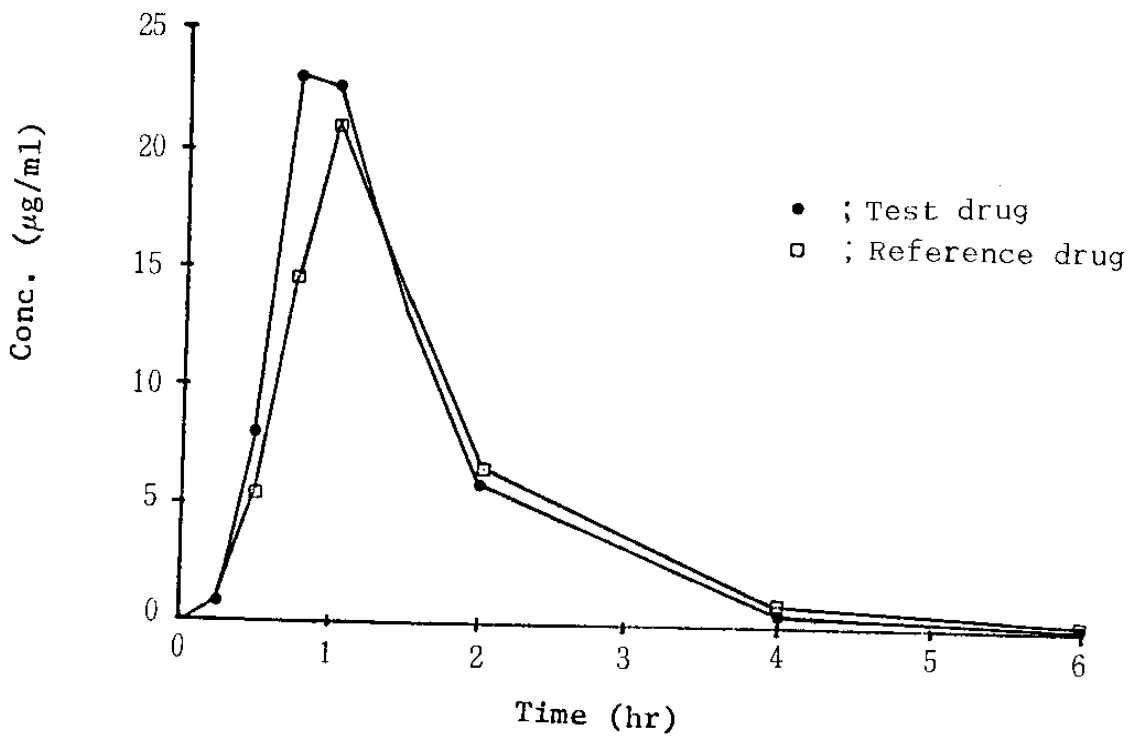


Fig. 54. Time courses of plasma concentration of cephradine in K.D.J.

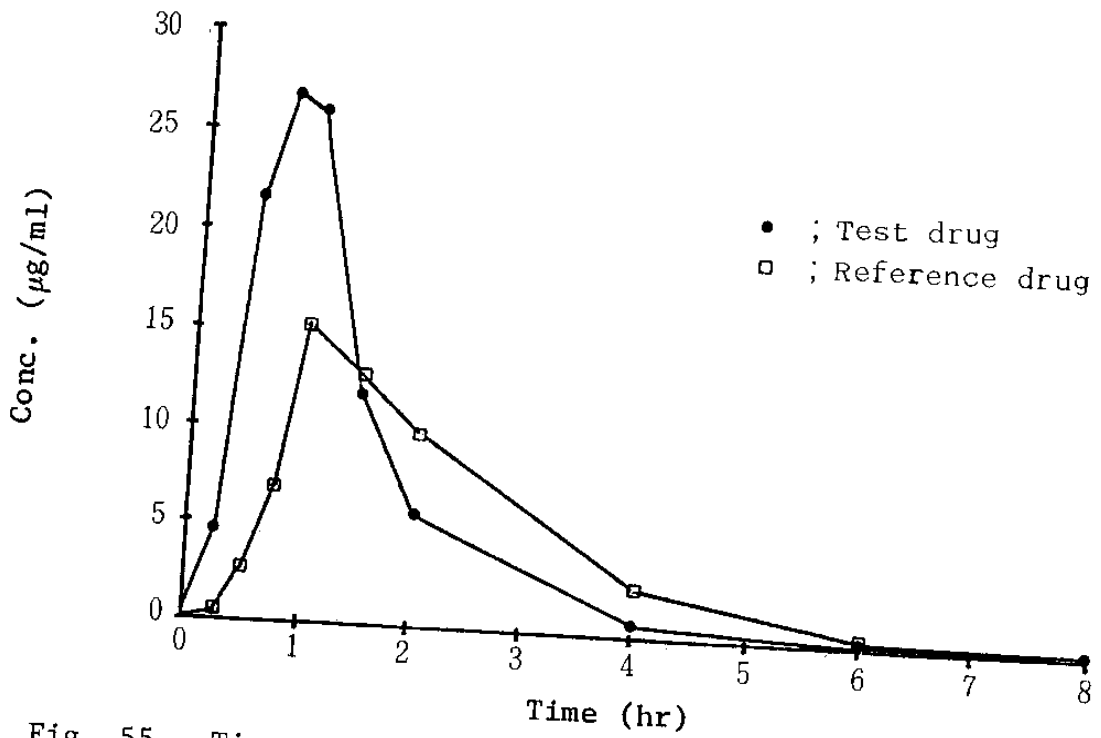


Fig. 55. Time courses of plasma concentration of cephradine in K.M.S.

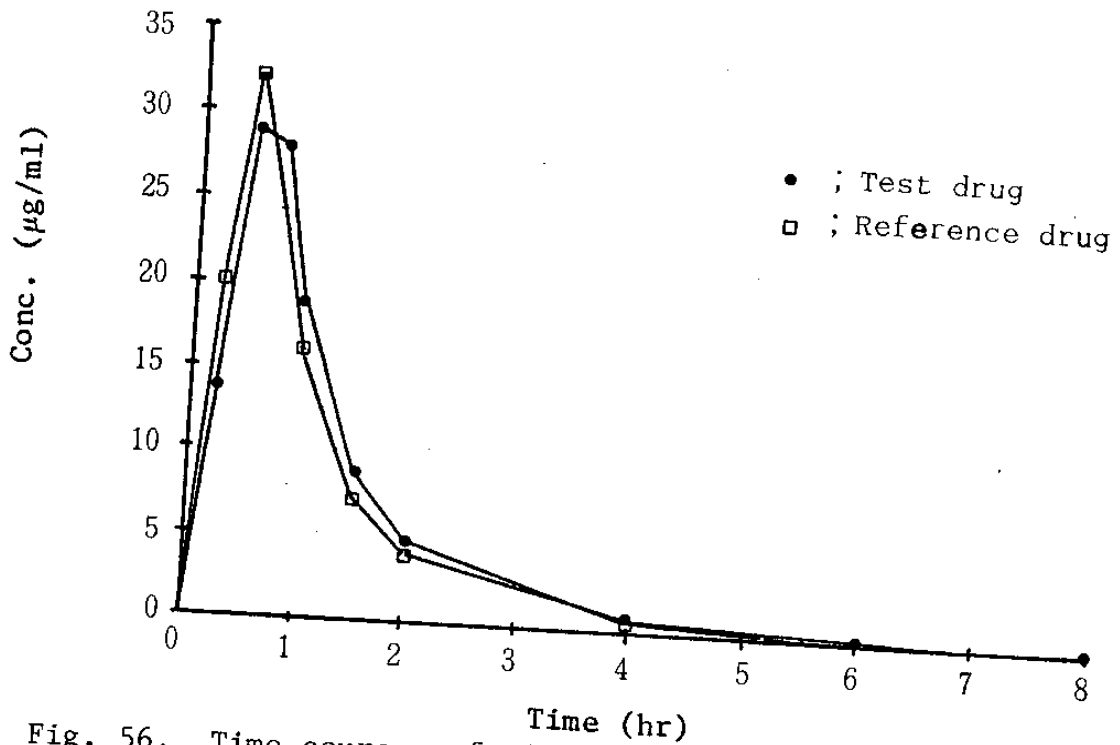


Fig. 56. Time courses of plasma concentration of cephradine in K.M.G.

Table 40. ANOVA table for the cross-over bioequivalence study of cephhradine(AUC).

Factor	d.f.	Sum of square (ss)	Mean square (MS)	F-value
Group(G)	1	18.76	18.76	0.796
Subject/Group(S/G)	10	235.78	23.58	2.393
Subject(S)	11	254.54	23.14	2.348
Period(P)	1	6.49	6.49	0.659
Drug(D)	1	0.00293	0.00293	0.0003
Error(E)	10	98.53	9.85	
Total	23	359.56		

다음으로 비심도 ( $\lambda$ ) 를 식 13 ) 에 의하여 계산하였다.

$$\lambda(\alpha, 1-\beta, \nu) = \frac{\delta^* \cdot \sqrt{n}}{6} \dots\dots\dots \text{식 13}$$

- $\lambda$  : 비심도 (Noncentrality)
- $\alpha$  : 유의 수준, 본 실험에서는 0.05
- $1-\beta$  : 검출력
- $\nu$  : 자유도,  $2(n-1)$
- $\sigma$  : 모집단위 표준 편차,  
분산의 추정치로서 오차의  
평균 평합 ( $MSE$ ) 를 제곱근한 값
- $n$  : 1군당 피험자수



또한 대조약에 대한 최소 검출차 ( $\Delta$ )는 식 14 과 같이 구할 수 있다.

$$\Delta = \frac{\delta^*}{\bar{\mu}_R} \dots\dots\dots \text{식 14}$$

$\Delta$  : 최소검출차

$\delta^*$  : 최소 약제차

$\bar{\mu}_R$  : reference drug ( 대조약 ) 의 평균

이로부터 최소약제차 ( $\delta^*$ )를 구하여 비심도 ( $\lambda$ )를 구하고  $\alpha$ ,  $1-\beta$ , 및 자유도  $\nu$ 와 비심도와 관계로부터 검출력 ( $1-\beta$ )를 구하였다.

즉,  $\lambda(0.05, 0.8, 10) = 3.110$  이므로 식 7)에 의해

$$\lambda = \frac{\delta^* \cdot \sqrt{n}}{\sqrt{MS_E}} = \frac{\delta^* \times \sqrt{6}}{\sqrt{9.85}} = 3.110 \text{ 이다.}$$

이로부터 최소약제차 ( $\delta^*$ )는 3.9854 이고 또한 식 14에 의해 최소검출차 ( $\Delta$ )는

$$\Delta(\%) = \frac{\delta^* \times 100}{\bar{\mu}_R} = \frac{3.9854}{25.67} \times 100 = 15.212(\%)$$

로 산출되어 이 시험에서  $\alpha = 0.05$ 로 두 제제의 생물학적 이용률 간의 유의한 차를 검출력 0.8로서 검출하기 위해서는 최소한 15.212%의 차가 필요하다는 의미로서  $\Delta \leq 0.2$ 의 조건을 만족하였다.

최소검출차 ( $\Delta$ )가 0.2 일 때의 비심도 ( $\lambda$ )로부터 검출력 ( $1-\beta$ )을 구하기 위하여 우선 비심도 ( $\lambda$ )를 구하면,

$$\lambda(0.05, 0.8, 10) = \frac{\sqrt{6} \cdot (25.67 \times 0.2)}{\sqrt{9.85}} = 4.0059$$

가 산출되어  $\alpha, 1-\beta$  및 자유도  $\nu = 2(n-1)$  과 비심도 ( $\lambda$ )와의 관계로부터  $\alpha = 0.05, \nu = 10, \lambda = 4.0059$  일때의 검출력  $1-\beta$ 는 비심도표 부록 5로부터 보간법에 의하여 구하였더니

$\lambda$	$1-\beta$
3.604	0.9
4.013	0.95
4.782	0.99

$1-\beta$ 는 0.9491로서  $1-\beta \leq 0.8$ 이라는 조건을 만족시켰다.

이상의 검정으로부터 두 제제는 AUC에 있어서 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

이상의 검정은 유의차의 유무에 대한 정성적인 판단을 하는 것이기 때문에 제제간에 어느 정도 차가 있는지를 알기 위해서는 신뢰구간을 측정하는 것이 필요하다.

신뢰구간 (confidence interval)은 식 15에 의하여,

$$\hat{\delta} - t(\nu, \alpha) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \delta \leq \hat{\delta} + t(\nu, \alpha) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \dots \dots \dots \text{식 15}$$

- $\hat{\delta}$  : 모평균의 추정치 ( $|\mu_{\text{reference}} - \mu_{\text{test}}|$ )
- $\delta$  : 모평균의 차, 여기서는 Parameter 평균의 차

부록 5 에서  $\alpha = 0.05$ ,  $\nu = 10$  일때  $t = 2.228$  이므로

$$0.02 - 2.228 \times \frac{\sqrt{9.85}}{\sqrt{6}} \leq \delta \leq 0.02 + 2.228 \times \frac{\sqrt{9.85}}{\sqrt{6}}$$

$$- 2.832 \leq \delta \leq 2.878 \text{ 이고}$$

이를 대조약 (drug A ) 에 대한 비율로 나타내면

$$- 11.033 \leq \delta (\%) \text{ to reference } \leq 11.215$$

로서 95 % 신뢰구간으로 판정시 대조약 (drug A ) 보다 시험약 (drug B ) 은  $- 11.033 \% \sim 11.215 \%$  더 생물학적으로 이용될 수 있다는 것을 의미한다.

2)  $C_{max}$  에 대한 통계학적 고찰

최고혈중농도 ( $C_{max}$ ) 는 compartment 설정 후 curve fitting 에 의해 구할 경우 그 차이가 심하므로 각 시료의 채취시간중 가장 높은 농도를  $C_{max}$  로 하였다.

실험결과 시험약 (drug B ) 과 대조약 (drug A ) 의 평균  $C_{max}$  는 각각 23.73 과 23.18  $\mu\text{g/ml}$  로서 시험약의  $C_{max}$  는 대조약의 97.56 %로 두 제제의  $C_{max}$  차가 20 %를 넘지 않았다. AUC 에서와 같은 방법으로 분산분석표를 작성하였다 (Table 41).

분산분석 결과  $\alpha = 0.05$  의 유의수준에서 군 (순서), 시기 및 약제간에 유의한 차이가 없었으므로 본 실험은 cross-over 실험이 성립함을 확인하였다.

식 13 으로부터 비심도 ( $\lambda$ ) 를 구하면,

$$\lambda = \frac{(23.18 \times 0.2) \times \sqrt{6}}{\sqrt{26.477}} = 2.205 \text{ 이었다.}$$

Table 41. ANOVA table for the cross-over bioequivalence study of cephadrine ( $C_{max}$ ).

Factor	d.f.	Sum of square (ss)	Mean square (MS)	F-value
Group(G)	1	17.716	17.716	0.264
Subject/Group(S/G)	10	671.775	67.177	2.537
Subject(S)	11	689.490	62.681	2.367
Period(P)	1	8.261	8.261	0.312
Drug(D)	1	1.927	1.927	0.073
Error(E)	10	264.768	26.477	
Total	23	964.445		

부록 5의 비심도 수치표로부터 보간법을 이용하여 검출력을 구하면, 유의수준  $\alpha = 0.05$ 에서 검출력  $(1-\beta)$ 은 0.513이었다.

즉,  $\alpha = 0.05$ 의 유의수준에서 두 약제간에 20%의 차이를 검출할 수 있는 확률은 51.3%로서 0.8보다 커야하는 조건을 만족시키기 위하여는

$$\lambda \left( = \frac{\delta^* \sqrt{n}}{\sigma} \right) \leq \lambda (0.05, 0.8, 2(n-1)) \dots\dots\dots \text{식 16}$$

식 16을 만족하는 1군당 피험자수 ( $n$ )을 확보하여야 한다.

$$\text{즉, } \lambda = \frac{(23.16 \times 0.2) \sqrt{n}}{\sqrt{26.477}} = 0.900 \sqrt{n} \geq \lambda (0.05, 0.8, 2(n-1))$$

을 만족하는  $n$ 을 다음과 같이 구한다.

$1 - \beta$	$n$	$v$	계산상의 $\lambda$ 값	수치표의 $\lambda$ 값 ( $\alpha = 0.05$ )
0.8	10	18	2.846	< 2.963
0.8	11	20	2.985	> 2.945

이 결과 약제차 20%를 검출력 80%이상으로 검출하기 위해서는 1군에 적어도 11명은 필요하다는 것을 알 수 있었다. 또한 최소검출차를 계산하였더니 28.58%로 20%를 넘었으며 95% 신뢰구간을 대조약물에 대한 %로 나타내면

$-17.76\% < \delta\% < 22.66\%$ 로서  $C_{max}$  값의 차가  $\pm 20\%$ 로부터 약간 벗어났다.

이상을 종합하면 시험 약물이 대조약의  $C_{max}$ 의 97%로서 동등성의 전제조건을 만족했지만  $\alpha = 0.05$ 의 유의수준에서 1군의 피험자 수를 6인으로 행한 실험에서는 검출력, 최소검출차 및 신뢰구간에 문제가 있으므로  $\alpha = 0.05$ ,  $1 - \beta = 0.8$  과  $\Delta \leq 0.2$ 의 조건을 모두 만족시키기 위해 필요한 1군의 피험자 수는 최소한 11명이었다.

한편 계산된 비심도( $\lambda$ )치 2.205에 대하여 유의수준  $\alpha = 0.1$ 에서의 검출력( $1 - \beta$ )을 비심도 수치표 부록 5로부터 구하였더니 0.657로서 유의수준 0.1에서 두 약제간에 20%의 차이를 검출할 수 있는 확률은 65.7%이었다. 검출력( $1 - \beta$ )  $\geq 0.8$ 의 조건을 만족시키기 위하여 필요한 1군당 피험자수( $n$ )는

$1 - \beta$	$n$	$\nu$	계산상의 $\lambda$	수치표의 $\lambda (\alpha = 0.1)$
0.8	8	14	2.546	< 2.616
0.8	9	16	2.700	> 2.599
0.8	10	18	2.846	> 2.585

식 16) 에 의해 9명 이상으로 산출되었으며  $C_{max}$  의 차를 90% 신뢰구간에서 대조약물에 대한 %로 나타내면

$-16.33\% \leq \delta^*(\%) \leq 16.54\%$  로서  $\pm 20\%$ 이내에 있어 바람직하였다. 이를 약물의 안전성과 유효성의 측면에서 살펴볼 때  $C_{max}$  는 신장장애라는 부작용의 측면에서 cephadrine의 경우 매우 중요한 의미를 가지므로 1군당 피험자수를 9명으로 하여 추가실험하여야 할 것으로 사료된다.

### 3). $T_{max}$ (최고혈중농도 도달시간)에 대한 통계학적 고찰

최고혈중농도 ( $C_{max}$ )는 compartment 설정 후 curve fitting에 의해 구할 경우 그 차이가 심하므로 각 시료의 채취시간에서의 최고혈중농도를 나타내는 시간을  $T_{max}$  (최고혈중농도 도달시간)로 하였다.

시간에 따른 혈중농도로 부터 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ )를 구하였을때 (Table 39) 시험약 (drug B) 및 대조약 (drug A)의 값은 각각 평균 0.77, 0.79 시간으로서 시험약은 대조약의 평균의 97.47%였으므로, 두약제간의 차는 20%를 넘지않아 전제조건을 만족하였고 분산분석 결과 (Table 42) 유의수준 ( $\alpha$ ) = 0.05에서 군간의 분

산비 F (1.10) 는 1.354 로서 F - 분포표의 값 4.96 보다 작아 교차 시험이 성립됨을 확인하였다.

식 13 으로부터 비심도 ( $\lambda$ ) 를 구하였을때

Table 42. ANOVA table for the cross-over bioequivalence study of cephadrine( $T_{max}$ ).

Factor	d.f.	Sum of square (ss)	Mean square (MS)	F-value
Group(G)	1	0.128	0.128	1.354
Subject/Group(S/G)	10	0.943	0.094	1.661
Subject(S)	11	1.070	0.097	1.714
Period(P)	1	0.023	0.023	0.413
Drug(D)	1	0.0026	0.0026	0.0459
Error(E)	10	0.568	0.057	
Total	23	1.664		

$$\lambda = \frac{(0.792 \times 0.2) \sqrt{6}}{\sqrt{0.057}} = 1.628 \text{ 이었으며}$$

부록 5 의 비심도 수치표로부터 검출력 ( $1-\beta$ ) 은 0.314 이었다. 즉 유의수준 ( $\alpha$ ) = 0.05 에서 두약제간에 20 %의 차이를 검출할 수 있는 확률은 31.4 %로서 0.8 보다 커야하는 조건을 만족시키기 위하여 식 10) 에 의하여 비심도 ( $\lambda$ ) 는

$$\lambda = \frac{(0.792 \times 0.2) \sqrt{n}}{\sqrt{0.057}} = 0.663 \sqrt{n} \geq \lambda(0.05, 0.8, 2(n-1))$$

로서 1군당 피험자수 (n) 을 구하여 보면

$1-\beta$	n	$\nu$	계산상의 $\lambda$ 값		$\lambda(0.05, 0.8, 2(n-1))$
0.8	18	34	2.813	<	2.884
0.8	19	36	2.890	>	2.879

로서 이러한 조건을 만족할 수 있는 n 은 19 레이상으로 이는 약 제차 20%를 검출력 80% 이상으로 검출하기 위해서는 1군에 적어도 19 레이상 필요하다는 것을 의미한다.

또한 최소검출차를 계산하였더니 40.335%로 20%를 넘었으며 95% 신뢰구간을 대조약물 (drug A) 에 대한 %로 나타내면

$$- 24.74\% < \delta\% < 30.01\% \text{ 이었다.}$$

다시 말하여 시험약 (drug B) 은 대조약 (drug A) 의  $T_{max}$  의 97%로 생물학적 동등성의 전제조건을 만족했지만 유의수준 ( $\alpha$ ) = 0.05에서 1군의 피험자수를 6인으로 행한 실험에서는 검출력, 최소검출차 및 신뢰구간이 생물학적 동등성 평가 기준에 훨씬 못 미쳤다.  $\alpha = 0.05$ ,  $1-\beta = 0.8$  과  $\Delta \leq 0.2$  의 조건을 모두 만족하기 위하여는 1군의 피험자수는 19 레이상이 필요함을 알 수 있었다.

그리하여 이번에는 계산된 비심도 ( $\lambda$ ) 치 1.628에 대하여 유의수준  $\alpha = 0.1$ 에서의 검출력 ( $1-\beta$ ) 을 비심도 수치표 부록 5로 부터 구하였더니 0.450으로서  $1-\beta \geq 0.8$  의 조건을 만족시키기 위해 필



요한 1군당 피험자수 (n)는 15명 이상으로 산출되었으며,

$1 - \beta$	n	$\nu$	계산상의 $\lambda$	수치표의 $\lambda$ ( $\alpha = 0.1$ )
0.8	14	26	2.481	< 2.554
0.8	15	28	2.568	> 2.549

$T_{max}$ 의 차를 90% 신뢰구간에서 대조약물에 대한 %로 나타내면  $-18.93\% \leq \delta^* (\%) \leq 25.58\%$ 로서  $\pm 20\%$ 의 범위를 약간 벗어났다.

그러나,  $T_{max}$ 는 다른 매개변수에 비해 변동이 크고, 또  $C_{max}$ 와 관련성을 가지는 경우가 많으므로 속효성 제제 등 흡수속도에 제형적 유용성이 있는 제품에 있어서는 비교항목으로 중요하다, 19) cephhradine의 경우는  $T_{max}$ 가 약효 및 부작용에 큰 영향을 미치지 않을 뿐 아니라 본 생물학적 동등성 시험 결과 AUC의 차이는 거의 없으므로 부작용을 예비하기 위하여  $C_{max}$ 에 대한 통계적 분석으로 구한 1군당 피험자수 9례로 조정하여 추가시험을 하여야 할 것으로 사료된다.

#### 제 4 절 프라지관텔

##### (1) 시약 및 기구

프라지관텔 : 대조약 [ Biltricide<sup>®</sup> 정 (Praziquantel 600 mg,  
제 제 Bayer, W. Germany) ]

시험약 [ 국내에서 합성 제조되어, 시판중인 Praziquantel 600 mg정제 ]

GC: Hewlett Packard 5890A Gas Chromatograph, 3390A Integrator

##### (2) 피험자의 선택 및 관리

질병의 기왕력이 없는 건강한 18 명의 남자 피험자가 본 실험에 참가하였다. 나이는 22 ~ 40 세 ( 평균 29.7 세 ), 체중은 58 ~ 80 kg ( 평균 68.1 kg ) 키는 167 ~ 180 cm ( 평균 172.3 cm ) 이었다. ( Table 43 ) 모든 피험자에게는 본 실험의 목적, 방법 및 부작용을 포함하여 투여 약제에 대하여 자세히 설명하고 동의서 ( informed consent ) 를 받았다. 피험자에게는 신체검사를 실시하고 건강을 보증하기 위하여 시험 개시전 1주일 전에 혈액화학검사 ( BUN, 크레아틴, total protein, 알부민, 글로부린, 빌리루빈, 치몰현탁시험, total cholesterol, Al-Phosphatase, S-GOT S-GPT, 혈당 ), 혈액검사 ( CBC, WBC, 헤모글로빈, 백혈구분획, 헤마토크리트, 혈소판수 ), 면역학검사 ( VDRL, HBS-Ag, HBS-Ab, Clonor skin test, Parago skin test ), 뇨검사 ( U/A, 색깔, pH, 비중, 단백질, 당 ) 를 실시하여 결격 사유가 없는 경우에만 한하여 실험에 참여토록 하고 약물 투여전에는 음주 및 약물 ( 일반약등 포함 ) 을 일체 복용하지 못하게 하고 적어도 10 시간

절식하여 실험 당일 아침에 공복상태에서 PZQ (600 mg 정제) 3 정을 200 ml의 물로 복용시키고 4 시간 지난 후 정해진 표준식을 복용시켰으며 실험 종료시까지 일이나 운동은 금하게 하였다.

Table 43. Profiles of volunteers in the bioequivalence test of praziquantel

Group	Subjects	Age(Yr)	Weight (kg)	Height (cm)
1	A	30	65	172
	B	35	74	167
	C	29	77	175
	D	29	68	168
	E	26	65	172
	F	28	65	170
	G	34	65	170
	H	32	78	180
	I	29	58	169
2	J	27	64	180
	K	28	68	172
	L	27	80	180
	N	22	78	180
	M	32	68	170
	O	40	63	168
	P	30	61	167
	Q	30	63	171
	R	27	65	170
Mean		29.7	68.1	172.3
± S.D.		± 3.8	± 6.3	± 4.5

(3) 시험계획 및 약제투여

2시기 2제품의 Latin 방격방법에 의한 cross-over 법으로 투약계획을 세우고 18 명의 피험자를 9 명씩 무작위로 2군으로 나누고 1군에는 시험약을 투여하고 일주일의 휴약기간을 둔 후 시기 2에 대조약을 투여하였다. 2군에는 1군과 역순으로 약제를 투여하였다.

(4) 혈액시료의 채취

약물을 투여하기 전에 blank 혈액을 채취하고 약물복용 후 좌위에서 15분, 30분, 45분, 1시간, 1시간 15분, 1시간 30분, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간째 1회 5 ml씩 채혈하였다. 채혈후 응고가 되면 3,000 rpm에서 원심분리하여 분리한 혈청은 분석시까지 -20 °C에 냉동 보관하였다.

(5) 혈청중 프라지판텔의 정량

1) 검량선 작성

Quinine을 내부표준물질로 사용하는 방법으로 혈청중 PZQ 농도 10-2500 mg/ml범위에서 검량선을 작성하였다 (Fig. 57). 정량은 3)의 방법으로 얻은 GC 크로마토그램중 PZQ 피이크의 peak-area ratio를 구함으로써 행하였다.

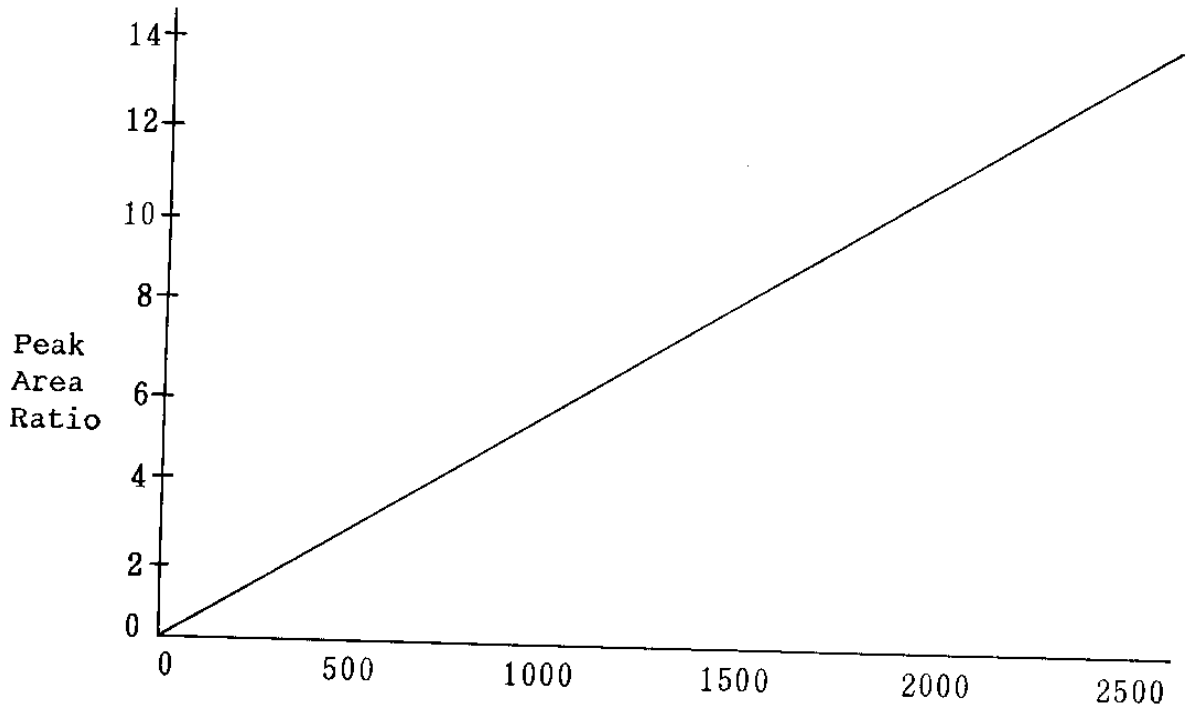


Fig.57 Calibration curve of praziquantel in serum

## 2) 혈청시료의 처리

혈청중의 PZQ 농도는 Scheme IV에 따라 분석하였다.

① 혈청 1 ml를 시험관에 옮기고 내부표준물질용액 (quinine 5 ppm) 50 ml을 첨가한 후 15 초동안 vortex mixer로 혼합시켜 이를 시료로 사용했다.

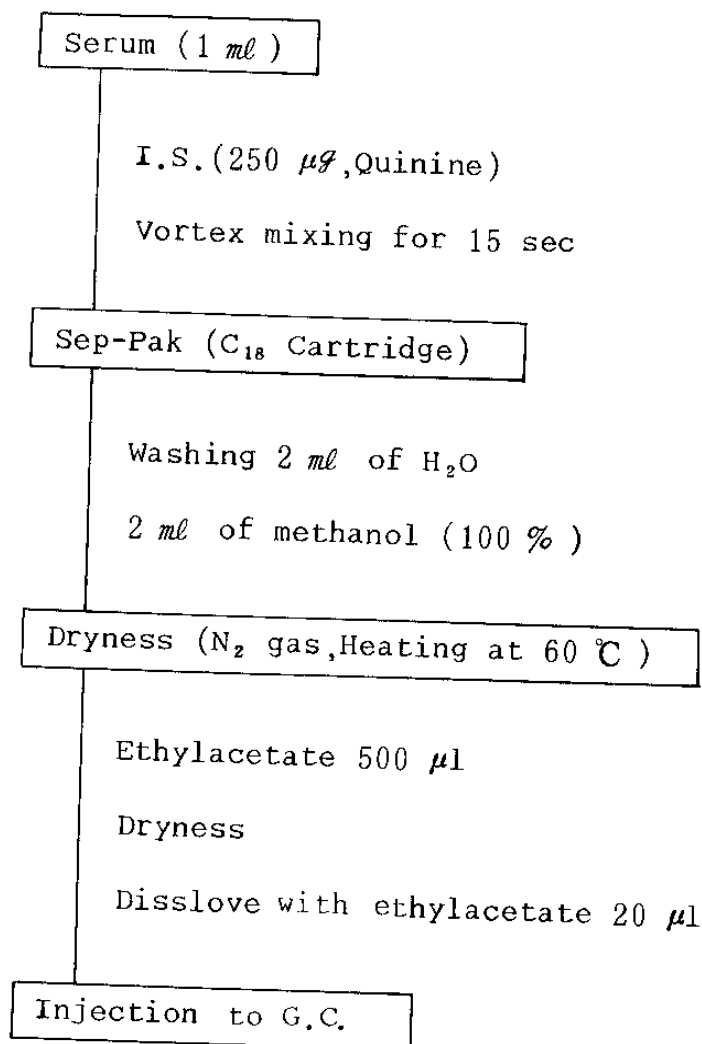
② 시료중의 PZQ의 분리정제를 위하여 Sep-Pak (C<sub>18</sub> cartridge)을 사용하였다. Sep-Pak을 활성화 시키기 위하여 methanol (100%) 5 ml를 통과시킨후 3차 증류수 10 ml로 세척하였다.

③ 시료 1 ml를 Sep-Pak에 통과시킨후 증류수 2 ml를 통과시켜 세척시키고 methanol(100%) 2 ml로 elution 시킨다.

④ 채취한 시료를 60 ℃의 수욕중에서 질소가스로 증발시킨

후 ethylacetate 500 ml로 다시 용해시킨 후 증발시킨다.

⑤ 위의 시료를 ethylacetate 20 ml에 용해시키고 1 ml를 취해 GC에 주입하였다.



Scheme IV. Analytical procedure of praziquantel in serum

3) GC 분석

Detector : NPD

Column : HP-1 (methylsilicone gum 100 % )

Solvent : ethylacetate

Detector temperature : 300 °C

Injector temperature: 280 °C

Column temperature :

- Initial temperature : 215 °C
- Initial time : 1.8 min
- Rate : 20 °C / min.
- Final temperature : 230 °C
- Final time : 4.5 min

Carrier gas flow rate : He 30 ml / min

Air gas flow rate : 100 ml / min

H<sub>2</sub> gas flow rate : 3.5 ml / min

Injection volume : 1 µl

이상의 조건에서 측정한 가스 크로마토그램은 Fig. 58 과 같다.

## (6) 결 과

### 1) AUC 에 대한 통계학적 고찰

대조약과 시험약에 대한 시간에 따른 혈중농도로부터 평균 혈중농도는 구하여 semi-log plot 하면 Fig. 59 와 같은 양상을 보였다.

GC OF PRAZIQUANTEL IN SERUM(SAMPLE)

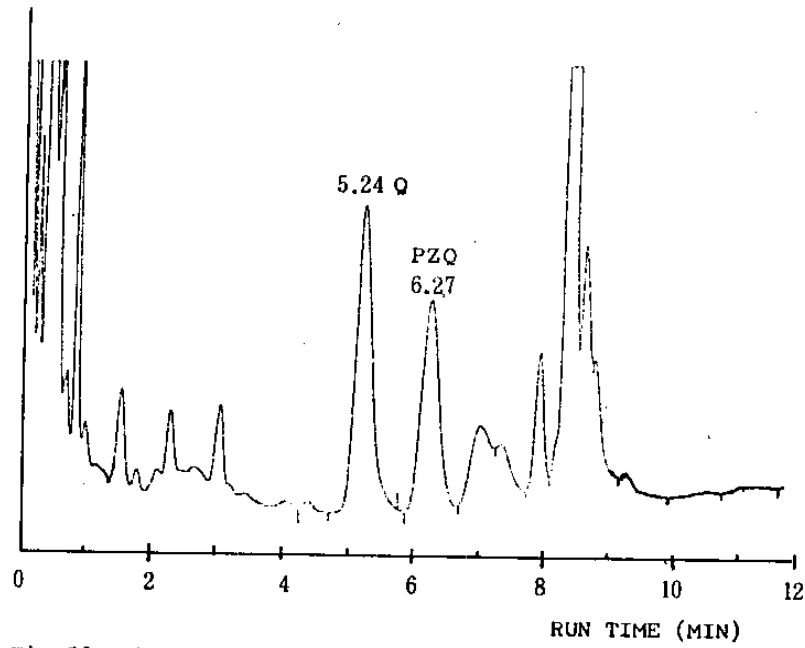


Fig.58. Chromatogram of serum spiked with 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  PZQ and 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  internal standard ( Q )

PZQ:Praziquantel Q:Quinine

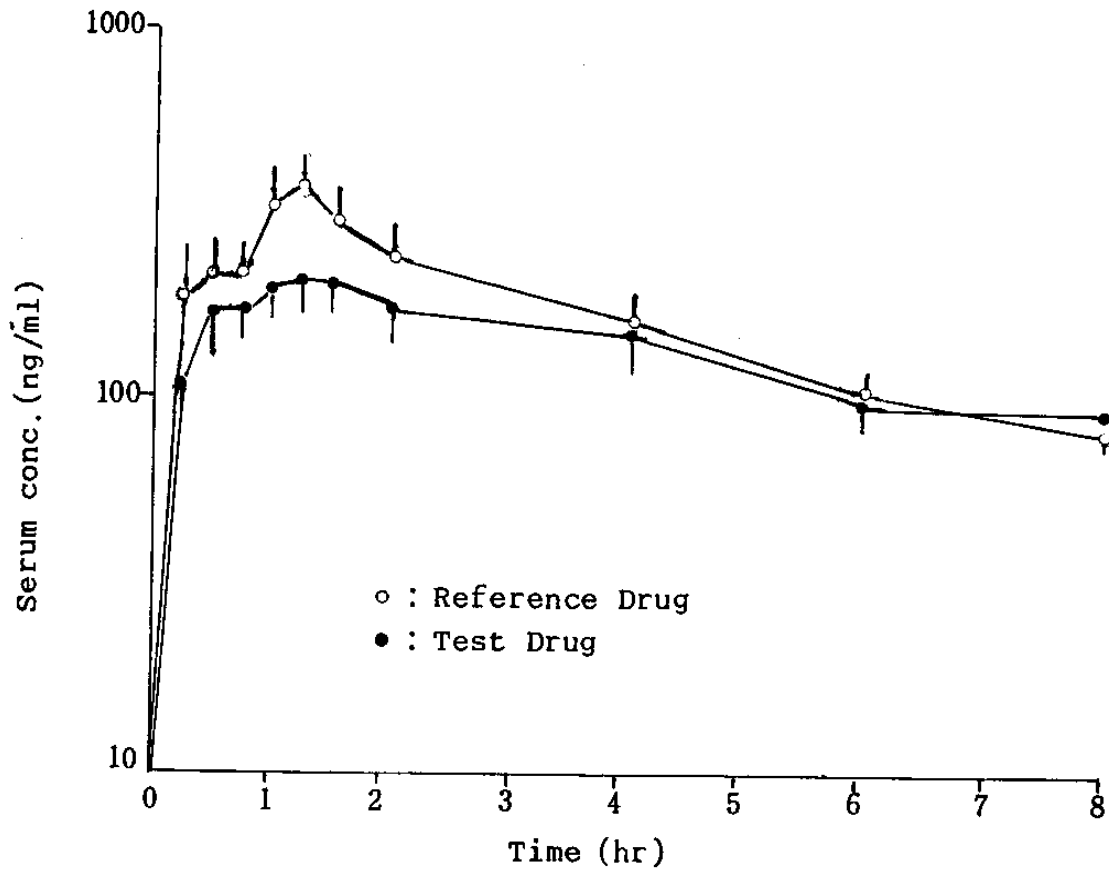


Fig.59. Time courses of serum concentration of praziquantel after oral administration (600 mg  $\times$  3 Tab.)



trapezoidal rule 에 따라서 AUC 를 산출하였다. 시험약과 대조약의 평균 AUC 는 각각 1683.1 ng·hr/ml 와 1825.4 ng·hr/ml 이었다. (Table 44) 따라서 시험약은 대조약에 비하여 92.2 %에 해당하여 두제제의 AUC 차이는 대조약물의 20 % 이내이므로 생물학적 동등성 시험 판정기준의 전제조건을 만족시켰다.

Table 44. Comparison of AUC (ng·hr/ml) for the bioequivalence test of praziquantel

Group	Subject	Reference Drug	Test Drug
1	A	2825	3438
	B	1191	1061
	C	2095	1397
	D	1076	1205
	E	1853	1125
	F	1025	880
	G	1096	1261
	H	2043	1315
	I	1241	1109
2	J	2587	2859
	K	2560	3052
	L	2297	1241
	M	2731	1536
	N	1116	2196
	O	1263	1922
	P	955	875
	Q	2145	1895
	R	2758	1930
Mean		1825.4	1683.1
± S.E.		± 164.8	± 180.1

두 제제의 평균 AUC의 차가 통계적으로 유의성이 있는가를 검정하기 위하여 분산분석을 행하였다. Table 8의 계산법으로 분산분석표를 작성하였다. (Table 45) 분산분석표로부터 군, 시기 및 제제의 분산비가 F 분포표의  $\alpha = 0.05$  유의수준에서 F (1,16) 값 4.49보다 작아서 군, 시기 및 제제간에 유의한 차이(영향)가 없었다. 다음으로 비심도( $\lambda$ )를 식(17)에 의하여 계산하였다.

Noncentrality ( $\lambda$  : 비심도)

$$\lambda(\alpha, 1-\beta, \nu) = \frac{\delta^{\star}}{\sigma/\sqrt{n}} \dots\dots\dots \text{식 1}$$

$\alpha$  : 제 1종오차,  $1-\beta$  : 검출력,  $\nu$  : 자유도 2 (n-1)

$\delta^{\star}$  : 검출되어야 할 최소약제차

$\sigma$  : 모집단의 표준편차, 분산의 추정치로서 오차의 평균평방합 ( $MS_E$ )을 제곱근한 값

n : 1군당 피험자수

그리고 비심도값을  $\alpha, 1-\beta, \nu$ 의 관계에서 표로 나타내면 부록 5와 같다.

Table 45. Analysis of variance table for the cross-over bioequivalence test (AUC)

Factor	d.f.	Sum of square(SS)	Mean square (MS)	F value
Group (G)	1	2093808	2093808	2.6360
Subject/Group(S/G)	16	12708980	794311.5	3.7153
Subject (S)	17	14802790	870752.5	4.0729
Period (P)	1	15544	15544	0.0727
Drug (D)	1	182040	182040	0.8515
Error (E)	16	3420680	213792.5	
Total	35	18421060		

유의수준  $\alpha = 0.1$ ,  $\beta = 0.2$  를 만족하는 집단의 크기는 비심도를 구하는 식 17 과 부록 5로부터 다음과 같이 구할 수 있다.

$$\frac{\mu_A \times 0.2}{\sigma} \cdot \sqrt{n} \geq \lambda \{ 0.1, 0.8, 2(n-1) \} \dots\dots \text{식 18}$$

또한 대조약의 평균값에 대한 최소검출차 ( $\Delta$ )는  $\delta^* / \mu_A$  이므로 다음과 같다.

최소검출차 (least significant difference,  $\Delta$ )

$$\Delta = \frac{\sigma \times \lambda (\alpha, 1-\beta, \nu)}{\sqrt{n}} / \mu_A \dots\dots \text{식 19}$$

$\mu_A$  : 대조약물의 평균값

AUC 측정치로부터 비심도를 식 17 을 이용하여 구하면  $\sigma$  의 추정치가 분산분석표에서  $\sqrt{MS_E}$  이므로

$$\lambda (0.1, 0.8, 16) = \frac{1825.4 \times 0.2}{\sqrt{21379.5} / \sqrt{9}} = 2.369 \text{ 이었다.}$$

부록 5의 비심도 수치표로부터 자유도 16 일때  $1 - \beta$  와  $\lambda$  의 관계는 다음과 같으므로

$1 - \beta$	$\lambda$
0.7	2.266
0.8	2.599

보간법을 이용하여 검출력 ( $1 - \beta$ ) 를 계산하면

$$\begin{aligned} 1 - \beta &= 0.7 + (2.369 - 2.266) / (2.599 - 2.266) \times 0.1 \\ &= 0.731 \text{ 이었다.} \end{aligned}$$

따라서  $\alpha = 0.1$ 의 유의수준에서 두 체제의 AUC에 있어서 20%의 차이를 검출할 수 있는 확률이 73.1%로서 80%보다 커야하는 조건을 만족시키기 위해서 식 18로부터

$$\lambda = \frac{1825.4 \times 0.2}{\sqrt{213792.5}} \times 0.79 \sqrt{n} \geq \lambda \cdot (0.1, 0.8, 2(n-1)) \text{ 을 만족하는}$$

$n$ 을 다음과 같이 구한다.

$1 - \beta$	$n$	$\nu$	수치표의 $\lambda$ 값	계산한 $\lambda$ 값
0.8	10	18	2.585	$> 2.498$
0.8	11	20	2.575	$< 2.620$

따라서 약제차 20%를 검출력 0.8 이상으로 검출하기 위해서는 1군에 적어도 11명은 필요하다는 것을 알 수 있다. 또 최소검출차는 식 19으로부터 구하면 부록 5로부터  $\lambda(0.1, 0.8, 16) = 2.599$  이므로

$$\Delta = \frac{\sqrt{213792.5} \times 2.599}{\sqrt{9}} / 1825.4 = 0.2194 \text{ 이었다. 따라서}$$

$\Delta \leq 0.2$ 의 조건을 만족하기 위한  $n$ 수는  $\alpha = 0.1, 1 - \beta = 0.8$ 의 조건에서 다음과 같이 계산하였다.

$$\frac{\sqrt{213792.5} \times \lambda(0.1, 0.8, 2(n-1))}{\sqrt{n} \times 1825.4} \leq 0.2$$

부록 5의 비심도 수치표에서  $n$ 에 따른  $\lambda$ 값이 다음과 같으므로

$n$	자유도 ( $\nu$ )	$\lambda$
10	18	2.585
11	20	2.575

$n = 11$  이상일때 최소검출차가 0.2 보다 작아짐을 알았다. 따라서 최소검출차  $(\Delta) \leq 0.2$  를 만족시키는 1군당 피험자수 ( $n$ ) 는 11명 이상일 것으로 사료된다. 또한 두 약제간의 생물학적이용률의 모평균의 차의 추정치를  $\sigma$  라 할때  $\sigma$  의 90% 신뢰구간은 다음과 같이 구할수 있다.

Confidence intervals (신뢰구간)

$$\hat{\delta} - t(v, \alpha) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \leq \delta \leq \hat{\delta} + t(v, \alpha) \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \dots \text{식 20}$$

$\hat{\delta}$  : 모평균차의 추정치 ( $|\mu_A - \mu_B|$ )

$\delta$  : 모평균의 차

t-분포표에서  $\alpha = 0.1, v = 16$  일때  $t = 1.746$  이므로

$$142.3 - 1.746 \sqrt{\frac{213792.5}{9}} \leq \sigma \leq 142.3 + 1.746 \sqrt{\frac{21372.5}{9}}$$

$$-126.8 \leq \sigma \leq 411.4 \text{ 이 되고}$$

이를 대조약에 대한 %로 나타내면

$$6.95\% \leq \sigma \leq 22.54\% \text{ 이었다.}$$

이상을 종합하면 AUC에 있어서 시험약물이 대조약물의 92.2로서 생물학적 동등성의 전제조건을 만족했지만  $\alpha = 0.1$ 의 유의수준에서 검출력  $(1 - \beta) \geq 0.8$  과 최소검출차  $(\Delta) \leq 0.2$  및 신뢰구간  $\pm 20\%$  이내의 조건을 만족시키기 위해서는 최소한 군당 11명이 필요한 것으로 사료된다.

2)  $C_{max}$  에 대한 통계학적 고찰  
 실험결과 대조약물과 시험약물의 평균  $C_{max}$  는 각각 459.8 ng/  
 ml와 336.3 ng/ml로서 시험약물의  $C_{max}$  는 대조약물에 비하여 73.  
 14 %에 해당하였다.(Table 46)

Table 46. Comparison of  $C_{max}$  (ng/ml) for the bioequivalence test  
 of praziquantel

Group	Subject	Reference Drug	Test Drug
1	A	590.3	400.2
	B	106.6	166.6
	C	911.6	326.3
	D	128.5	239.2
	E	571.7	254.7
	F	170.0	207.6
	G	162.2	321.8
	H	308.6	204.2
	I	298.4	176.3
2	J	766.5	788.8
	K	780.7	545.6
	L	681.1	101.4
	M	1301.6	293.5
	N	60.0	56.8
	O	170.2	630.9
	P	193.6	111.6
	Q	446.1	704.8
R	928.6	522.2	
Mean		459.8	363.3
$\pm$ S.E.		$\pm$ 82.4	$\pm$ 51.1

Table 8 의 계산법에 의하여 두약물의  $C_{max}$  에 대한 분산분석표를 작성하였다. (Table 47)

Table 47. Analysis of variance table for the cross-over bio-equivalence test ( $C_{max}$ )

Factor	d. f.	Sum of square(SS)	Mean square(MS)	F value
Group (G)	1	291455	291455	3.0193
Subject/Group (S/G)	16	1544488	96530.5	1.4884
Subject (S)	17	1835943	107996.6	1.6652
Period (P)	1	2875.5	2875.5	0.0443
Drug (D)	1	137368	137368	2.1180
Error (E)	16	1037679	64854.9	
Total	35	3013865		

분산분석 결과  $\alpha = 0.05$  의 유의수준에서 군, 시기 및 약제간에 유의한 차가 없었다. 식 17) 에 의하여 계산한 결과 비심도 ( $\lambda$ ) 는 1.08 이었다. 부록 5 의 비심도 수치표로부터 보간법을 이용하여 계산한 검출력 ( $1 - \beta$ ) 은 0.28 로서  $1 - \beta \geq 0.8$  의 조건에 미달되었다. 또 최소검출차를  $\alpha = 0.1$  의 유의수준에서 식 3 에 의하여 계산한 결과  $\Delta = 0.4798$  로서  $\Delta \leq 0.2$  의 조건을 만족시키지 못하였다. 이상의 결과로 보아  $C_{max}$  에 있어서 두 제제는 생물학적 동등성 기준에 미달하였다.

3)  $T_{max}$  에 대한 통계학적 고찰

최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ ) 은 curve fitting 없이  $C_{max}$  를 나타내는 채취시간으로 하였다. 실험결과 대조약물과 시험약물의 평균  $T_{max}$  는 각각 1.31 시간과 1.63 시간으로 시험약물의  $T_{max}$  는 대조약물에 비하여 124%로서, (Table 9) 두 제제의  $T_{max}$  차가 대조약물의 20%범위내에서 존재해야 하는 생물학적 동등성 시험 판정 기준의 전제조건을 만족시키지 못했다.

Table 48. Comparison of  $T_{max}$  (hr) for the bioequivalence test of praziquantel

Group	Subject	Reference Drug	Test Drug
1	A	1.50	1.25
	B	1.50	2.00
	C	1.00	1.50
	D	4.00	1.50
	E	1.25	0.75
	F	0.50	1.00
	G	0.50	2.00
	H	2.00	1.00
	I	0.50	2.00
2	J	1.00	1.50
	K	1.00	4.00
	L	1.25	4.00
	M	1.25	0.50
	N	2.00	1.25
	O	0.75	1.50
	P	2.00	2.00
	Q	1.00	1.00
R	0.50	0.50	
Mean		1.31	1.63
± S.E.		± 0.20	± 0.23



Table 8의 계산법에 의하여 두 제제의  $T_{max}$ 에 대한 분산분석표를 작성하였다. (Table 49) 분산분석결과  $\alpha = 0.05$ 의 유의수준에

Table 49. Analysis of variance table for the cross-over bioequivalence test ( $T_{max}$ )

Factor	d.f.	Sum of square(SS)	Mean square(MS)	F value
Group	1	0.0434	0.0434	0.0498
Subject/Group(S/G)	16	13.9444	0.8715	0.9980
Subject(S)	17	13.9879	0.8228	0.9422
Period(P)	1	0.7656	0.7656	0.8767
Drug(D)	1	0.9184	0.9184	1.0517
Error(E)	16	13.9722	0.8733	
Total	35	12.6441		

서 군, 시기 및 약제간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 따라서 cross-over 실험이 성립되었음을 알았다. 식 17에 의하여 계산한 결과 비심도 ( $\lambda$ )는 0.841이었다. 부록 5의 비심도 수치표로부터 보간법을 이용하여 계산한 검출력 ( $1 - \beta$ )은 0.21로서  $1 - \beta \geq 0.8$ 의 조건에 미달되었다. 또 최소검출차 ( $\Delta$ )를  $\alpha = 0.1$ 의 유의수준에서 식 19에 의하여 계산한 결과  $\Delta = 0.618$ 로서  $\Delta \leq 0.2$ 의 조건을 만족시키지 못하였다. 이상의 결과로 보아  $T_{max}$ 의 면에서 두 제제는 생물학적 동등성 기준에 미달하였다.

## 제 4 장 결 론

### 제 1 절 프로프라놀롤

프로프라놀롤 국내 시판제제 (Table 50) 중 7 가지 제제에 대하여 PH 1.2, 4.0, 7.2 에서 용출시험을 실시하였다. 각 pH 의 선정은 Table 11 의 일본에서 시행되고 있는 “생물학적 동등성 시험 대신에 행하는 용출시험법에 관한 기준”에 따라 실시한 것은 아니고, 장 및 십이지장이나 소장 상부의 조건에 가깝도록 pH 1.2, 7.2 및 4.0 을 선택하여 실시하였다. 그 결과 모든 제제의 T 75 % 가 모든 pH 에서 전부 10 분이내로 나타났으므로, 용출시험결과만으로는 모든 제제가 생물학적으로 동등할 것이라고 추정되었다. 따라서 이들 중 두 제제를 선택하여 생물학적 동등성 시험을 시행하였다.

Table 50. 국내에 허가된 프로프라놀롤제제

제 품 명	제 형	제 조 회 사
인덴놀정 (INDENOL)	정 제	동 광 제 약
인데랄엘에이캡셀 (INDERAL LA)	캡셀제 (지속성제제)	대 응 제 약
인데랄주 (INDERAL)	주 사 제	대 응 제 약
인데솔정 (INDESOL)	정 제	영 풍 제 약
인베라정 (INBERA)	정 제	태 광 사 노 피
푸로데랄정 (PRODERAL)	정 제	정 원 약 품
프라놀정 (PRANOL)	정 제	대 응 제 약
프레날정 (PRENAL)	정 제	건 풍 제 약
토시톤 (TOSYTON)	정 제	삼 성 신 약

건강한 성인 지원자 12 명을 뽑아 2기 2제 Latin 방격법으로 교차 시험하여 8시간 동안 경시적으로 채혈하여 혈장 중 propranolol 의 양을 HPLC로 측정하였다.

혈장중 propranolol 의 경시적 농도를 구하여 생체내이용률의 매개변수인 혈중농도시간곡선하 면적 (AUC), 최고혈중농도 ( $C_{max}$ ) 및 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ ) 을 계산하여 분산분석과 통계 고찰한 생체내이용률시험 결과는 혈중농도 - 시간곡선하 면적 (AUC), 최고혈중농도 ( $C_{max}$ ) 및 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ ) 의 비교항목 평균치 차가 각각 11.2%, 12.8%, 2.8%로  $\pm 20\%$  이내이므로 생물학적 동등성시험 판정기준에 적합하였으며 분산분석결과는 AUC,  $C_{max}$  의 경우 적합하였으며  $T_{max}$  의 경우 유의수준  $\alpha = 0.1$  에서 고찰할때 검출력  $1 - \beta = 0.81$ , 최소검출차 ( $\Delta$ ) 는 0.196 으로 생체내이용률시험 판정기준을 만족시켰으며 신뢰한계는  $-0.486 < 8\% < 0.261$  로서 20%를 약간 벗어났으나 propranolol 이 초회통과 효과가 큰 약물이므로 이를 감안할때  $T_{max}$ 도 동등한 것으로 사료된다.

## 제 2 절 노르플록사신

Quinoline carboxylic acid 계의 광범위 항균제인 norfloxacin 제제에 대한 생물학적 동등성시험을 시행하였다. Norfloxacin 제제의 국내시판 현황은 Table 51 과 같으며, 본 실험에서 사용한 두 제제는 최초원료 합성사인 일본 교린사의 박시달정 (대조약) 과, 국내시판 norfloxacin 100 mg 정제였다. 생물학적 동등성 시험 실시전에 먼저 대조약 및 국내시판 norfloxacin 100 mg 정제

1 종을 선택하여, *In vitro* 생물학적 동등성 시험인 용출시험을 시행하였다. 본 실험에서는 위와 장의 조건과 유사한 pH 1.2 및 6.8 만 선택하여 실시하였는데, 90 분 이상 용출시켜도 70 % 이하만이 용출되었으므로 T75 % 대신 T50 % (50 %의 유효성분이 용출되는 시간)로 평가하였다. 그 결과 pH 1.2에서는 대조약물이, pH 6.8에서는 시험약물의 용출성적이 더 좋았으므로, *in vitro* 용출시험결과만으로는 대조약과 시험약의 생물학적 동등성 여부를 추론할 수 없었다. 따라서 앞으로 생물학적 동등성 시험 대신 실시하는 용출시험의 시행에 있어 용출액 선정에는 약물의 특성을 고려하여 어떠한 기준을 설정해야 할 것으로 생각된다. 다음으로 사람에게 대한 *in vivo* 생물학적 동등성 시험을 실시하였는데 생물학적 동등성 시험에 참가한 피험자는 평균연령 29.5 세, 평균체중 65.9 kg의 건강한 성인 남성 12 명으로 무작위로 2군으로 나누어 2×2 Latin 방격법에 따른 교차시험을 하였다. Norfloxacin 100 mg 4 정을 경구 투여한 후 12 시간까지 경시적으로 채혈하여 HPLC로 혈중 norfloxacin 의 농도를 측정 한 후 AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  를 계산하여 분산 분석으로 통계고찰하였다.

1. *In vitro* 용출시험 결과 pH 1.2 완충용액에서 대조약물과 시험약물의 평균용출 반감기 (50 %가 용출되는 시간)는 각각 8.9 분과 17.6 분이었고, pH 6.8 완충용액에서는 평균용출 반감기가 각각 92.8 분과 27.6 분으로서 pH 1.2에서는 대조약물이, pH 6.8에서는 시험약물이 각각 더 좋은 용출성적을 보였다.

2. AUC 에 있어서 대조약물과 시험약물의 평균 AUC ( $\pm$  S.D.) 는 각각  $5.086 \pm 1.920 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ,  $5.644 \pm 2.282 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  로서 시험약물의 AUC는 대조약물의 110.97%로서 두 제제의 AUC차가 대조약의 20%를 넘지 않았다. 분산분석결과  $\alpha = 0.1$  유의수준에서 검출력은 0.63에 해당하여 검출력 0.8에서 최소검출차 20%를 만족하기 위한 군당 피험자 수는 9명 이상이었다.
3.  $C_{max}$  에 있어서 대조약물과 시험약물의 평균  $C_{max}$  ( $\pm$  S.D.) 는 각각  $1.463 \pm 0.550 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $1.355 \pm 0.527 \mu\text{g}/\text{ml}$  로서 시험약물의  $C_{max}$ 는 대조약물의 92.62%로서 두 제제의  $C_{max}$ 의 차가 대조약의 20%를 넘지 않았다. 분산분석결과  $\alpha = 0.1$ 에서 검출력은 0.8 이상이었고 최소검출차 ( $\Delta$ )는 19.17%로서  $\Delta \leq 0.2$ 의 조건을 만족하였다.
4.  $T_{max}$  에 있어서 대조약물과 시험약물의 평균  $T_{max}$  ( $\pm$  S.D.) 는 각각  $1.917 \pm 0.448$  시간,  $1.958 \pm 0.431$  시간으로서 시험약물의  $T_{max}$ 는 대조약물의 102.1%로서 두 제제의  $T_{max}$ 의 차가 대조약의 20%를 넘지않았다. 분산분석결과  $\alpha = 0.1$ 에서 검출력은 0.54에 해당하여 검출력 0.8에서 20%의 최소검출차를 확인하기 위해서 필요한 군당 피험자 수는 12명 이상이었다.
- 이상과 같이 norfloxacin 정제의 생물학적 동등성시험 결과 비

교항목 AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  평균치의 차는 모두 대조약물의 20% 이내에 있어 생물학적 동등성의 판정을 위한 1차 요건을 만족하였고  $C_{max}$ 의 경우는 현 실험계에서도 생물학적으로 동등하다고 할 수 있었으나 AUC 및  $T_{max}$ 의 경우 피험자 수를 늘려 추가시험을 하여야 결론지을 수 있다 하겠다. 그러나 norfloxacin의 작용기전이 DNA gyrase activity 방해로 인한 박테리아 복제시의 DNA 합성저해에 의한 항균효과임을 감안해 볼 때 norfloxacin의 용법상  $C_{max}$ 는 매우 중요하며 두 제제의  $C_{max}$ 는 유의수준  $\alpha=0.1$ 에서 동등한 것으로 나타나 대조약물과 시험약물의 치료효과는 유사할 것으로 예측할 수 있었다.

Table 51. 국내에 허가된 노르플록사신 제제

제 품 명	제 형	제 조 회 사
고노신정 (GONOSIN)	정 제	대 응 제 약
뉴스달정 (NEWSADAL)	정 제	동 구 약 품
뉴스달 400 (NEWSADAL 400)	정 제	동 구 약 품
뉴탐-400 정 (NEUTAM 400)	정 제	삼 아 약 품
바라잔 (BARAZAN)	정 제	삼 성 제 약
바라잔 (BARAZAN)	캡 셀 제	삼 성 제 약
박시달 (BACCIDAL)	정 제	종 근 당
박시달 (BACCIDAL)	캡 셀 제	종 근 당
안피펜캡셀 (ANPIPEN)	캡 셀 제	삼 진 제 약
에펙살정 (EFFECTSAL)	정 제	신 풍 제 약
유록사신캡셀 (UROXACIN)	캡 셀 제	한 을 제 약
후록사정 (FLOXA)	정 제	한 서 약 품

### 제 3 절 세 프 라 딘

광범위 항균제 cephhradine 에 대하여 최초 개발사 제품인 영국 스퀴브사의 Velosef<sup>®</sup> 캡셀을 대조약으로 하여 국내 시판중인 cephhradine 500 mg 캡셀제 (table 52) 중 4종을 선택해 용출 시험을 시행하였다. Cephhradine 은 경구 투여시 흡수반감기 10 ~ 17분으로서 신속히 흡수되므로 우선 pH 1.2 에서 용출시험을 행하였는데 5개 제제의 T75% 는 모두 10분 이내였다.

생물학적 동등성 시험 대신 실시하는 용출시험으로 약제의 동등성을 추론하자면 일본의 규정대로 시행하여 평가해 보는 것이 바람직하겠지만 본 시험에서는 인체에 대한 동등성 시험을 시행하였으므로 다른 pH에서의 용출시험은 생략하였다.

인체에 대한 생물학적 동등성 시험은 대조약과 용출시험을 실시한 제제 중 한 제제를 임의로 선택하여 시험약으로 하여 실시하였다. 피험자는 무작위로 두 군으로 나눈 후 공복상태에서 시험약과 대조약을 1회 투약후 1주일의 휴약기간을 둔 후 교차시험을 하였다. HPLC 로 투약후 8시간까지의 혈청중 cephhradine 농도를 측정하여 두 약제에 대한 혈중농도 - 시간 곡선하면적 (AUC), 최고혈중 농도 ( $C_{max}$ ), 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ ) 치를 구한후 통계적 분석을 하였다.

군간 분산분석을 통해 모든 매개변수에 있어서 교차시험이 성립함을 확인하였고 대조약과 시험약간의 각 매개변수 (AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ) 평균치의 차는 모두 대조약의 20% 이내 이었다. 유의수준  $\alpha = 0.05$

에서 각 매개변수 평균의 20%차이를 검출할 수 있는 검출력  $(1 - \beta)$  은 AUC에서는 0.99 이상으로 검출력  $(1 - \beta) \geq 0.8$  이었고 최소검출차는 15.2%로  $\Delta \leq 0.2$ 의 조건을 만족하였으나  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에 있어서 최소검출차는 모두 20% 이상이었고  $\alpha = 0.1$ 에서도 평균치 20%의 차이를 검출할 수 있는 검출력은 각기 65.7, 45.0%이었다. 그리하여 유의수준  $\alpha = 0.1$ ,  $\beta = 0.2$ 에서 최소검출차  $\leq 0.2$ 를 만족시키는 군당 피험자수는  $C_{max}$ 에 대하여는 9명 이상  $T_{max}$ 에 대하여는 15명 이상으로 산출되었다.

또한  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에 대하여 95% 신뢰한계를 산출시  $\pm 20\%$  범위를 벗어났으나 90% 신뢰한계는  $T_{max}$ 에서만  $\pm 20\%$ 의 범위를 벗어났다. 이상과 같은 결과를 종합해 볼 때 cephhradine 두 제제는 흡수량적으로는 생물학적 동등성을 인정할 수 있으나 흡수속도적인 측면에서 비교시 추가시험을 하여야 한다. 그런데 cephhradine이 항균제인 점을 고려할때  $C_{max}$ 는 약물의 유효성 확보와 부작용 발현 억제라는 관점에서 매우 중요하나  $T_{max}$ 는 큰 영향을 주지 않으므로 Cephhradine의 생물학적 동등성을 실제적으로 확인하기 위해서는 1군당 9명 이상의 피험자로 추가시험을 하여야 할 것으로 사료된다.

Table 52. 국내에 허가된 세프라딘 제제

제 품 명	제 형	제 조 회 사
메가세프 (MEGACEF)	캡 셀 제	일 동 제 약
메가세프 (MEGACEF)	주 사 제	일 동 제 약



Table 52. ( 계속 )

제 품 명	제 형	제 조 회 사
베로세프 (VELOSEF)	캡 셀 제	한국스퀴브
베로세프 (VELOSEF)	건조시럽제	한국스퀴브
베로세프 (VELOSEF)	주사제	한국스퀴브
브로드세프 (BROADCEF)	캡 셀 제	일성신약
브로드세프 (BROADCEF)	건조시럽제	일성신약
브로드세프 (BROADCEF)	주사제	일성신약
신평세프라딘 (CEFRADINE)	캡 셀 제	신평제약
신평세프라딘 (CEFRADINE)	주사제	신평제약
영진세프라딘 (CEFRADINE)	캡 셀 제	영진약품
영진세프라딘 (CEFRADINE)	건조시럽제	영진약품
영진세프라딘 (CEFRADINE)	주사제	영진약품
일양세프라딘 (CEFRADINE)	캡 셀 제	일양약품
일양세프라딘 (CEFRADINE)	주사제	일양약품
중외세프라딘 (CEPHRADINE)	캡 셀 제	중외제약
중외세프라딘 (CEPHRADINE)	주사제	중외제약
트리세프 (TRICEF)	캡 셀 제	국제약품
트리세프 (TRICEF)	주사제	국제약품
푸라세프 (PLACEF)	캡 셀 제	제일약품
푸라세프 (PLACEF)	주사제	제일약품
한미세프라딘 (CEPHRADINE)	캡 셀 제	한미약품
한미세프라딘 (CEPHRADINE)	주사제	한미약품
한일세프라딘 (CEPHRADINE)	캡 셀 제	한일약품
한일세프라딘 (CEPHRADINE)	주사제	한일약품

#### 제 4 절 프라지관텔

왜소조충, 간흡충 및 장흡충등에 의한 감염증에 치료제로서 선택적으로 사용되는 약물인 praziquantel 두제제에 대한 생물학적 동등성 시험을 시행하였다. 대조약으로 독일 Bayer 사의 Biltricide® 정제 (600 mg) 를 사용하고 시험약으로는 국내에서 시판되고 있는 praziquantel 제제 (Table 53) 중 한 제제 (600 mg 정제) 를 사용하였다.

먼저 두제제 사이의 생물학적 동등성을 용출시험으로 추론하기 위하여 pH 1.2 에서 *in vitro* 용출시험을 시행하였다. 용출시험의 결과 대조약과 시험약의 T<sub>75%</sub> 가 각각 20 분과 30 분이내였다. 따라서 시험약은 대조약에 대하여 용출시험에 있어서 거의 동등하다고 추론할 수 있었다.

*In vivo* 생물학적 동등성 시험은 건강한 남자지원자 18 명을 대상으로 2 기 2 제제 Latin 방격법으로 교차시험법을 이용하여 시행하였다. 야간 절식후 공복 상태에서 각 제제의 600 mg 정제 3 정을 경구투여한 후 8 시간까지 경시적으로 채혈하여 혈청중의 praziquantel 농도를 gas chromatography 로 분석하였다. 생물학적 이용률의 parameter 인 혈중농도시간곡선하면적 (AUC), 최고혈중농도 (C<sub>max</sub>) 및 최고혈중농도 도달시간 (T<sub>max</sub>) 을 구하여 분산분석으로 통계 처리한 결과를 고찰하였다.

AUC 에 있어서 시험약물 (평균 1683.1 ng·hr/ml) 은 대조약물 (평균 1825.4 ng·hr/ml) 에 대하여 92.2 %에 해당하여 두제제의 AUC 차이는 대조약물에 비하여 20 % 이내였으므로 동등성의 기준범위내

에 속하였다. AUC의 분산분석결과  $\alpha = 0.1$ 의 유의수준에서 본 실험의 군당 9명의 피험자수로는 검출력과 최소검출차에 대한 동등성의 기준범위를 벗어났다. 유의수준  $\alpha = 0.1$ 의 유의수준에서 검출력  $(1 - \beta) \geq 0.8$ , 최소검출차  $(\Delta) \leq 0.2$  및 신뢰구간  $\pm 20\%$  이내의 조건을 만족시키기 위해서는 최소한 군당 11명의 피험자가 필요할 것으로 나타났다.  $C_{max}$ 에 있어서 대조약물은 평균  $459.8 \text{ ng/ml}$ , 시험약물은 평균  $336.3 \text{ ng/ml}$ 이고,  $T_{max}$ 에 있어서 대조약물은 평균  $1.31 \text{ hr}$ , 시험약물은 평균  $1.63 \text{ hr}$ 으로서 각각 분산분석결과 검출차, 최소검출차 및 신뢰구간이 동등성 기준에 미달하였다.

이상의 결과로부터 두제제는 생물학적 이용정도 (AUC) 면에서 동등성기준을 만족시키기 위해서는  $\alpha = 0.1$ 의 유의수준에서 군당 피험자수가 최소한 11명은 되어야 할 것으로 사료되며 생물학적 이용속도 ( $C_{max}$  와  $T_{max}$ ) 면에서는 생물학적 동등성이 없는 것으로 나타났다. Praziquantel 이 초회통과효과 (first pass effect)가 매우 커서 개체간의 혈중농도차가 매우 크다는 사실과 구충효과를 나타내는데 작용시간이 짧은 약물임을 고려하면 군당 피험자수를 더 늘리고 채혈시간 등을 재조정하여 추가시험을 시행하여야 할 것으로 사료된다.

또한 프라지판텔은 용출시험결과로부터 *In vivo* bioavailability를 추론할 수 없는 약물임도 알았다.

Table 53. 국내에 허가된 프라지칸텔 제제

제 품 명	제 형	제 조 회사
디스토시드정 (DISTOCIDE)	정 제	신 품 제 약
빌트리시드정 (BILTRICIDE)	정 제	한 국 바 이 엘
세스토시드정 (CESTOCIDE)	정 제	신 품 제 약

이상 4 가지 실험결과를 종합하여 보면 Table 54 와 같다. 여기에서 생물학적 동등성의 판정에 필요한 예수가 부족하여 동등성 여부에 관한 최종판정을 내리지 못한 경우가 많음을 알 수 있는데, 이 예수는 대조군의 모평균과, 실제 적용된 예수 및 표준편차 등의 함수로서 유의수준을 얼마로 잡는가 하는데 따라서도 그 값이 달라져 시험전에 수식 상으로 그 숫자를 예측하는 일은 불가능하다. 따라서, 실험에 참여한 피험자 예수의 부족으로 인한 시행착오를 줄이기 위하여는 예비시험이 필요하겠으나, 불가피하게 피험자 수가 부족한 시험결과로 동등성 판정을 해야 할 경우라면 추가시험을 할 수도 있다. 이 경우 주의해야 할 사항은 다음과 같다.

- (1) 전회의 실험대상이 되었던 피험자와는 다른 피험자에게 시행
  - (2) 실험계획은 전회와 반드시 동일한 것을 사용
  - (3) 실험계획, 실험조건, 실험결과는 전회의 것과 다르게 표시한다.
- 이렇게 추가실험을 행한 결과는 전회의 결과에 단순히 합하여지는 것이 아니고, 2 회에 걸친 실험의 검출력을 다음의 식에 따라

Table 54 . 요약 표

약물명 (군당피험자수)	비교 항목	평균치의비 (시험약/대조약%) [기준: 80-120%]	유의수준 ( $\alpha$ )	검출력 (1- $\beta$ ) [기준: $\geq 0.8$ ]	최소검출치( $\Delta\%$ ) [기준: $\leq 20\%$ ]	신뢰한계 [ $\pm 20\%$ 이내]	최종 판정	판정에필요한 최소한의예수
프로프라놀롤 (n=6)	AUC	88.83	0.05	0.9597	17.9	$0.2738 \leq \delta\% \leq 22.0754$	동등	6 × 2
	$C_{max}$	97.21	0.1	0.818	19.7	$-11.1374 \leq \delta\% \leq 6.7128$	동등	6 × 2
	$T_{max}$	87.18	0.05	0.69	21.2	$-3.5384 \leq \delta\% \leq 29.1794$	-	10 × 2
노르플루사신 (n=6)	AUC	110.97	0.1	0.63	25	$-6.05 \leq \delta\% \leq 28$	-	9 × 2
	$C_{max}$	92.62	0.1	0.82	19.2	$6 \leq \delta\% \leq 20$	동등	6 × 2
	$T_{max}$	102.10	0.1	0.54	28.5	$-17.16 \leq \delta\% \leq 21.44$	-	12 × 2
세프라딘 (n=6)	AUC	100.09	0.05	0.95	15.2	$-11.033 \leq \delta\% \leq 11.21$	동등	6 × 2
	$C_{max}$	97.56	0.05	0.513	28.6	$-17.76 \leq \delta\% \leq 22.66$	-	11 × 2
	$T_{max}$	97.47	0.1	0.657	24.2	$-16.33 \leq \delta\% \leq 16.54$	-	9 × 2
프라지판텔 (n=9)	AUC	92.20	0.1	0.731	21.9	$-24.74 \leq \delta\% \leq 30.01$	-	19 × 2
	$C_{max}$	73.14	0.1	-	48.0	$-18.93 \leq \delta\% \leq 25.55$	-	15 × 2
	$T_{max}$	124.00	0.1	-	61.8	$6.95 \leq \delta\% \leq 22.54$	-	11 × 2

계산하여야 한다.

$$1 - \beta = 1 - \beta_1 \cdot \beta_2 \dots\dots\dots \text{식 21}$$

- {  $\beta_1$  : 1 회 시험에서의  $\beta$  값
- $\beta_2$  : 2 회 시험에서의  $\beta$  값

그러나 앞서도 밝혔듯이 추가실험은 전회의 실험을 헛되게 하지 않기 위한 차선의 방법으로 어쩔 수 없이 행하는 것이므로 시험계획시 충분한 예비시험을 통해 1 회 시험으로 동등성을 입증할 수 있는 최적의 실험조건과 디자인을 선택해야만 한다.

또한 앞의 개개 약물의 결론에서 밝혔듯이 일부 비교항목 ( 우리나라의 생물학적 동등성 시험기준에서는 원칙적으로  $AUC, C_{max}, T_{max}$  를 비교하도록 하고 있다 ) 이 생물학적 동등성의 판정기준을 다소 벗어나더라도 시험약물의 특성 ( 유효영역, 부작용발현영역 ), 생체 내 이용을 측정상 불가피한 요소 ( clearance 의 변동성, 분석의 정밀도 등 ) 또는 약동력학적특성 등을 고려하여 유효성 및 안정성에 영향을 주지 않고 설명이 가능한 상황이라면 그 정도로도 충분히 동등하다고 판정할 수도 있으므로 이러한 점에도 유의해야 할 것이다. 시험결과의 통계수치에 지나치게 집착하지 않고 시험약물의 특성에 따라 동등과 비동등을 판단하기 위해서는 생물학적 동등성 위원회와 같은 전문심의위원회의 운영이 실제적으로 필요하리라 생각된다.

〈 부 록 1 〉

**생물학적동등성시험기준**  
【국립보건안전연구원 고시 제1호(88.10.28)】

**제 1 장 총 칙**

**제 1 조 ( 목적 )** 이 기준은 보건사회부고시 “의약품등 제조업 및 제조품목 허가등 지침” 제 3 조제 2 항제 2 호에서 규정한 의약품의 생물학적동등성시험을 실시하거나 그이의 약효의 동등성을 입증하기 위하여 이 시험을 실시하고자하는 경우에 적용하는 지침을 규정함을 목적으로 한다.

**제 2 조 ( 정의 )** 이 기준에서 용어의 정의는 다음과 같다.

1. 「생물학적동등성시험」이라 함은 제제학적으로 동등한 두 제제가 생체이용율에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 생체내 시험을 말한다.
2. 「생체이용율」이라 함은 투여된 의약품의 유효성분량에 대한 전신순환혈에 이행한 약물량의 비율 및 약물의 이행속도를 말한다.
3. 「제제」라 함은 유효성분을 함유한 정제, 캡셀제, 좌제등 실제 제로 투여되는 최종제품을 말한다.
4. 「시험약」이라 함은 제 1 호의 시험대상이 되는 의약품으로서 대조약과 제제학적으로 동등한 제제로서 제 14 조 규정에 정한 것을 말한다.
5. 「대조약」이라 함은 신약으로 제조품목허가되어 유효성 및 안

전성이 확립된 제제 또는 이에 준하는 제제로서 제 14 조 규정에 정한 것을 말한다.

6. 「시험대상」이라 함은 시험약 및 대조약의 투여대상이 되는 사람(이하 피험자라 한다) 또는 동물을 말한다.
7. 「시험기관」이라 함은 생물학적동등성시험을 실시 운영하는 사람, 건물 및 설비를 포함한 시설단위로서 이 기준에 적합한 기관을 말한다.
8. 「시험의뢰자」라 함은 생물학적동등성시험을 다른 시험기관에 의뢰하는 의약품제조업자 또는 개인을 말한다.
9. 「시험책임자」라 함은 이 시험에 대한 전문지식과 경험이 있는 전문가로서 시험 전반을 책임지는 자를 말한다.
10. 「시험계획서」라 함은 시험의 목적, 시험대상, 시험방법 등을 정한 문서를 말한다.
11. 「시험기초자료」( raw data )라 함은 시험과정, 관찰기록, 시험대상의 건강검사, 분석치, 통계처리과정등 각종 기록문서에 대한 총칭으로서 시험보고서 작성과 신뢰성보증에 필요한 자료를 말한다.

### 제 3 조 ( 생물학적동등성시험의 범위 및 제출자료 )

- ① 생물학적동등성시험은 인체에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 실시한다.
- ② 보건사회부고시 “의약품등 제조업 및 제조품목허가등 지침” 신약의 범위규정에 적합하여 제조허가된 의약품과 동일한 품목의 제조허가를 신청하고자 할 경우와 그외의 필요에 의하여



생물학적동등성시험을 실시하고자 할 경우에는 이 기준에 적합한 시험자료를 제출하여야 한다.

③ 다음 각호에 해당하는 의약품은 생물학적동등성시험에서 제외한다.

1. 정맥주사만을 투여경로로 하는 주사제
2. 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 목적으로 하는 의용제제
3. 흡수를 목적으로 하지 않고 위장관내에서만 작용하는 경구용제제
4. 시럽제, 틴크제, 엘릭실제 또는 이와 유사한 경구용 액제로서, 농도가 같고 유효성분의 흡수에 영향을 주는 첨가제가 함유되어 있지 않은 제제
5. 유효성분을 기체나 증기등의 흡입제로 투여하는 제제

## 제 2 장 시험의뢰 시험계획서

제 4 조 ( 시험의뢰 ) ① 이 기준에 의한 생물학적동등성시험을 의뢰하고자 하는 자는 제 6 조의 규정에 적합한 시험기관에 시험을 의뢰하여야 한다.

② 제 1 항의 규정에 의하여 생물학적동등성시험을 의뢰하고자 하는 자는 제 5 조에서 규정한 시험계획, 책임과 권리의 소재 및 한계등에 관하여 시험기관과 문서로 계약하여야 한다.

제 5 조 ( 시험계획서 ) ① 시험책임자는 시험의뢰자와 협의하여 다음

각호의 사항을 포함한 시험계획서를 작성하여 제 7 조의 규정에 의한 생물학적동등성시험 심사위원회의 승인을 받아야 한다.

1. 시험제목과 시험목적
2. 시험약과 대조약의 성분명 및 명칭, 제형, 함량, 용법용량 등
3. 시험의뢰자의 성명 및 소속기관
4. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험기관장 성명
5. 시험개시 및 종료예정일
6. 시험책임자 및 담당자 성명과 소속 및 직책
7. 시험약의 제조 및 관리
8. 예비시험이 필요한 경우 시험예수, 투여량, 채취할 검체, 분석대상 및 분석방법, 기타
9. 시험대상 선정기준 및 방법, 지원자 모집 및 동의방법, 목표한 시험대상 예수, 시험대상군 분류
10. 교차시험과 관련한 시험일정 및 휴약기간의 산정근거
11. 피험자 보상 규약
12. 예측되는 부작용 및 사용상 주의사항과 부작용 발생에 대한 대책
13. 시험방법 및 투약계획 즉, 투여량, 투여경로, 투여방법, 혈액등 검체 채취방법, 채취량, 채취횟수 및 시간, 검체보관
14. 채혈인 경우 감염방지 대책
15. 검체 처리 및 분석방법
16. 사용할 분석기기 및 주요장비, 소요물품 및 시약

17. 시험결과의 통계처리법 및 평가항목과 그 기준

18. 시험의 신뢰성 보증

19. 시험책임자, 시험기관장, 시험의뢰자의 서명날인

② 시험책임자는 시험의뢰자와 협의하여 시험계획서를 변경할 수 있다.

이 경우 변경내용과 날짜 및 그 사유를 기록하여 보관하고 시험책임자는 이 기록에 서명날인하여야 한다. 다만, 중요한 사항의 변경시에는 심사위원회의 승인을 받아야 한다.

### 제 3 장 시험기관 및 시험책임자등

#### 제 6 조 ( 시험기관 )

① 시험기관은 다음 각호의 1에 해당하는 기관으로서 생물학적 동등성시험을 실시할 수 있다고 인정되는 기관이어야 한다. 다만, 제 2 호, 3 호, 4 호 및 5 호에 해당하는 시험기관에서 이 시험을 하고자하는 경우에는 이 규정에서 정한 피험자에 대한 건강진단, 투약, 채혈, 부작용발생의 예방 및 처치 등은 종합병원, 병원 등에서 실시하여야 하고 이를 담당한 의사는 제 8 조 제 1 항에서 규정한 시험담당자로서 동조 제 3 항을 준수하여야 하며 동물을 대상으로 이 시험을 하는 경우에는 그러하지 아니한다.

1. 전문의 수련 및 자격인정에 관한 규정 대통령령 제 11644 호 ( 85.2.27 ) 제 5 조의 규정에 의해 보건사회부장관이

- 레지던트 수련병원으로 의료기관
- 2. 보건관련 국가 연구기관
- 3. 의과대학 및 약학대학연구소
- 4. 보건관련 정부출연 연구기관
- 5. 병역의무 특례 규정에 관한 법률 제 3 조의 규정에 의한 의약품 제조분야 연구기관

② 제 1 항의 생물학적동등성시험을 실시할 수 있다고 인정되는 기관은 이 시험에 필요한 시설, 장비 등을 갖추고 있어야 하며 이 규정에서 정한 생물학적동등성시험을 할 수 있는 자가 있어야 한다.

③ 이 시험을 실시하는 시험기관의 장은 시험책임자를 선임하여 시험을 총괄하게 하고, 제 7 조제 3 항에서 규정한 사항을 심사하기 위하여 기관내에 생물학적동등성시험 심사위원회를 구성하여 운영하여야 한다.

#### 제 7 조 ( 심사위원회 )

① 시험기관의 장은 제 3 항에서 정한 임무를 수행하기 위하여 시험기관내에 생물학적동등성시험 심사위원회를 구성하여야 한다.

② 심사위원회의 위원은 이 시험기관에 종사하는 전문지식이 있는자 1 인을 포함하여 이 시험기관에 종사하지 아니하는 대학교수, 변호사, 종교인, 언론인 등 이 시험실시와 관련된 제 3 항의 심사를 위한 적임자 3 인이상으로 구성하여야 하며, 시험책임자 및 시험담당자는 심사위원이 될 수 없다.

- ③ 심사위원회의 임무는 다음과 같다.
1. 시험책임자 및 시험담당자 선임의 타당성 검토
  2. 시험계획서의 타당성 검토 및 승인
  3. 시험계획서의 중요사항 변경에 대한 승인
  4. 피험자의 안전보호 및 보상등 피험자 권익에 대한 타당성 심사
  5. 피험자 선정 및 동의 방법의 타당성 검토
  6. 시험 진행상황의 점검 및 시험운용에 대한 의견진술
  7. 시험결과보고서 및 시험기초자료의 심사와 평가
- ④ 심사위원회는 제 3 항에 규정한 임무 수행결과를 문서로 작성하여 보관하여야 하며 그 사본을 시험책임자에게 송부하여야 한다.
- ⑤ 심사위원회의 운영에 관한 사항은 의약품 임상시험 관리기준에 준한다.

#### 제 8 조 ( 시험책임자 및 시험담당자 )

- ① 시험기관의 장은 의사, 수의사, 또는 약사로서 일반약리, 약동력, 임상약리 등을 전공하고 생물학적동등성시험의 경험이 충분한 자를 시험책임자로 선임하여야 한다.

시험담당자는 시험책임자를 포함하여 1 인이상의 의사로서 선임하여야 하며 이 경우 제 6 조제 1 항의 규정에 따라 종합병원 등에서 피험자에 대한 건강진단등을 담당한 의사는 시험담당자로 포함시켜야 한다. 다만, 동물을 대상으로 이 시험을 하는 경우에는 그러하지 아니한다.

② 시험책임자의 임무와 준수사항은 다음과 같다.

1. 임 무

- 가. 시험운영 전반에 걸친 총괄
- 나. 시험계획서의 작성 및 변경
- 다. 시험담당자에 대한 업무분장, 기술지도 및 감독
- 라. 사용할 분석기기 및 주요장비, 소요물품, 시약 등의 확보
- 마. 비임상 및 임상자료의 수집과 검토
- 바. 피험자에 대한 증례 및 부작용 관찰기록 또는 동 지휘 감독
- 사. 피험자에 대한 투약감독
- 아. 시험기초자료의 기록보관 및 심사위원회가 송부한 심사기록보관
- 자. 시험용 의약품의 관리보관
- 차. 시험결과 보고서 작성

2. 준수사항

- 가. 반드시 시험계획서에 명시된 내용에 따라 시험을 실시하여야 한다.
- 나. 시험계획서에 명시된 예측되는 부작용 및 사용상의 주의사항을 사전에 숙지하여 부작용이 발생하였을 경우에는 신속히 적절한 조치를 취하고 시험기관장에게 이를 문서로 보고하여야 하며 시험의뢰자에게도 통보하여야 한다.
- 다. 시험계획서를 작성 또는 변경시 그 사본을 심사위원회 및 시험의뢰자에게 송부하여야 한다.

라. 시험의뢰자 및 심사위원회와 긴밀하게 협조하여 이 시험을 원활하게 진행시켜야 하며, 시험을 완료한 때에는 제 17 조의 규정에 적합한 시험결과 보고서를 작성하여 심사위원회의 심사를 받은후 이를 시험의뢰자에게 제출하여야 한다.

③ 시험담당자는 생물학적동등성시험을 수행하는데 필요한 전문적인 교육 또는 훈련을 받은자이거나 이에 관한 충분한 경험이 있는 자이어야 하며, 시험담당자로 선임된 자는 시험책임자의 지시에 따라 제 2 항 제 2 호 가 및 나 목의 사항을 준수하여야 한다.

#### 제 4 장 시험대상 및 시험예수

##### 제 9 조 ( 시험대상 )

① 시험대상은 건강한 성인지원자를 원칙으로 한다. 다만, 다음 각호의 1 에 해당하여 국립보건안전연구원장이 인정한 경우에는 환자 또는 동물을 시험대상으로 하는 등 시험방법을 적절히 바꿀 수 있다. 이때에는 시험대상을 변경한 사유 및 이를 뒷받침하는 객관적이고 과학적인 근거자료를 제출하여야 한다.

1. 건강한 성인지원자 대신 적절한 환자를 대상으로 시험하는 것이 더욱 타당하다고 인정된 경우.

2. 시험에 필요한 적절한 실험동물 모델이 있어 그 동물시험

의 결과가 인체시험 결과와 상관성이 있다는 사실이 명확히 밝혀진 경우

3. 현저한 부작용이 나타나는 항암제등 인체를 시험대상으로 하는 것이 부적당한 경우.

4. 임상상용량 또는 극량을 투여하여도 혈중농도가 너무 낮아 통상적인 검출방법에 의해서는 혈중농도를 측정하기 어려워 대량 투여할 필요가 있는 경우

② 피험자의 선정은 시험의 목적에 따라 성별, 연령, 건강상태 등을 참고하여 피험자로서의 적부를 신중히 하여야 한다.

③ 건강한 성인이란 원칙적으로 다음 각호에 모두 해당되는 사람을 말한다.

1. 연령은 20 ~ 40 세로서 그 연령의 평균체중과의 차가 10% 이내인 사람.

2. 일상적인 생활과 일을 특별한 지장없이 하고 있는 사람

3. 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과 병적증상 또는 소견이 없는 사람.

4. 다음과 같은 임상병리검사 결과가 평균정상치와 비교하여 표준절차를 초과하는 항목이 2개이하인 사람 다만, 시험의 목적 및 내용에 따라 검사항목을 적절히 가감할 수 있다.

가. 혈액병리검사 : Hemoglobin, Hematocrit, WBC,

Platelet, Differential counting of WBC

나. 혈액화학검사 : BUN, Creatinine, Total protein,

Albumin, SGOT, SGPT, Total bilirubin,



Cholesterol, Glucose fasting,

Alkaline phosphatase

다. 뇨 검사 : Specific gravity, Colour, pH, Sugar,  
albumin, bilirubin, RBC, WBC, Cast

5. 필요한 경우 뇌파, 심전도, 흉부 및 위 X-ray 검사

④ 시험의 내용으로 볼때 시험자의 위액산도가 생체이용율에 영향을 미친다고 판단되는 경우에는 피험자의 위액산도를 검사하여 과산증균과 저산증균 등으로 구별하는등 계층화시켜야 한다.

⑤ 피험자는 시험개시 1개월전부터 바르비탈류 약물등의 약물대사효소 유도 약물의 복용이나 과도한 음주를 피해야 하고, 시험개시 1주일전부터는 어떠한 약물도 복용하여서는 아니된다.

제 10 조 ( 시험예수 ) 생물학적동등성시험에 필요한 시험예수는 적절한 통계적 처리가 가능한 예수로서, 약물의 성질 및 시험목적과 시험항목에 따라 적절히 가감한다.

제 11 조 ( 피험자의 동의 ) ① 시험책임자는 의약품 임상시험관리기준 제 16 조 ( 피보험자의 동의 ) 의 규정에 준하여 피험자에게 시험내용을 충분히 설명한 후 피험자의 자유의사에 의한 시험참가동의를 문서로 받아야 한다.

② 시험책임자는 제 1 항의 규정에 의한 시험참가 동의사항의 내용을 문서화하여 심사위원회의 사전 승인을 받아야 한다.

③ 환자를 시험대상으로 하는 경우에는 담당의사의 동의를 별도로

로 구해야 한다.

제 12 조 ( 피험자에 대한 보상 ) 피험자에 대한 보상은 제 5 조 제 1항 제 11 호에 정한 바에 따른다.

## 제 5 장 시험방법 및 운영

제 13 조 ( 시험방법 ) ① 약물이 전신순환혈에 흡수됨으로써 효과를 나타내는 의약품의 생물학적동등성시험은 원칙적으로 혈중약물 농도를 측정하여 생체이용율을 산출하는 생체내시험으로 실시하며, 시험약과 대조약을 건강한 성인에게 공복상태에서 특별한 사유가 없는 한 1 회 투여하여 비교시험하고 적절한 휴약기간을 둔 다음 교차시험을 한다. 다만, 타액 또는 뇨중 배설량등 다른 방법으로 혈중약물농도의 시간적추이를 추정하는 과학적인 방법이 있는 경우에는 시험방법을 적절히 변경할 수 있다.

② 혈액등의 체액 또는 뇨중약물농도를 측정하는 적절한 분석방법이 없는 의약품의 생물학적동등성시험은 비교적 단시간에 계수적으로 약리작용 및 치료효과를 경시적으로 측정하는 생체이용율시험을 실시하며, 특별한 사유가 없는 한 시험약과 대조약을 1 회 투여하여 비교시험하고 적절한 휴약기간을 둔 교차시험을 한다.

제 14 조 ( 시험약과 대조약 ) ① 시험약은 최종완제품으로 다음 각 호에 모두 적합한 것이어야 한다.

1. 해당 의약품이 제조허가되어 시판될 때와 동일한 원료, 동일한 처방 및 동일한 조건으로 제조한 것으로서 품질, 함량 등이 자가 시험기준에 적합한 것.
  2. 약사법 제 26 조 규정에 의하여 허가를 받은 것 또는 의약품 임상시험 관리기준 제 18 조 (임상시험용 의약품의 제조) 의 규정에 준하여 제조허가를 받은 것. 다만, 의약품 임상시험 관리기준 제 18 조제 2 항의 첨부자료중 안정성시험자료와 자가시험기준 및 시험방법 이외의 자료는 생략할 수 있다.
- ② 시험약의 표시 및 관리는 의약품 임상시험 관리기준 제 19 조 및 제 20 조의 규정에 따른다.
  - ③ 대조약은 기허가된 기준 및 시험방법에 적합한 제품이어야 한다.

**제 15 조 ( 시험실시 )** 시험은 다음과 같이 실시한다.

1. 투여량

가. 임상상용량을 1 회 투여하는 것을 원칙으로 한다.

다만, 시험가능한 분석방법이 임상상용량의 1 회 투여로 약물농도를 정확히 측정할 수 없을 경우에는 유해한 부작용이 발생하지 않는 범위내에서 체액중 약물농도를 얻기 위해 용량반응에 관한 충분한 검토후에 투여량을 증량할 수 있다.

나. 다음 경우에는 약제를 반복투여하여 정상상태 농도에 도달시켜 시험할 수 있다.

- (1) 흡수량의 차이는 없으나 흡수속도에 차이가 있는 경우
- (2) 개인에 따라 생체이용율의 차이가 큰 경우
- (3) 1회 투여용량으로 유효성분 또는 그 대사 산물의 혈중농도가 너무 낮아 정확한 측정을 할 수 없는 경우
- (4) 서방형 제제인 경우

2. 투여방법 : 시험약과 대조약의 투약은 반드시 시험책임자의 감독하에 실시한다.

가. 1회 경구투여

- (1) 투약은 타당한 과학적인 근거나 특별한 목적이 있는 경우를 제외하고는 절식상태에서 아침에 실시한다.
- (2) 투약전날 저녁식사 이후부터 투약하기 이전까지는 최소한 10시간 이상 투약이후는 최소한 4시간 이상 절식상태를 유지하여야 한다.
- (3) 모든 피험자의 투약전 마지막 식사와 투약 이후 체액 또는 배설물을 채취하는 동안의 음식물섭취는 가능한 한 동일하게 하여야 한다.
- (4) 의약품의 복용은 100 ~ 200 ml의 물로 한다.
- (5) 과학적인 근거나 특별한 목적이 있는 경우에는 식사후에 의약품을 투여할 수 있다. 이 경우에도 모든 피험자의 투약전 마지막 식사는 가능한 한 동일하여야 하고 의약품의 복용은 식사후 15 ~ 30분에 실시한다.

나. 반복투여 : 약품을 반복투여하여 생물학적동등성시험을 할 경우, 타당한 과학적 근거를 가진 적절한 방법이 없을 때

는 용범용량에 명시된 바에 따라 정상상태에 도달할 수 있는 충분한 양을 투여하여야 한다.

3. 채혈등 검체채취 : 혈액, 타액 또는 뇨중의 약물분석을 위한 검체의 채취는 생체이용율의 평가에 필요한 시험치를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도로 적절한 시점이어야 한다. 또한, 시험약과 대조약의 검체채취 빈도 및 시간은 동일해야 하며, 서방형제제 등 특수한 흡수특성을 가진 제제의 검체채취빈도 및 시간은 확실한 과학적 근거에 의하여 설정되어야 한다. 채혈등 검체채취 기준은 다음과 같다.

#### 가. 혈액채취

- (1) 채혈은 반감기의 3 배이상의 시간동안 실시하여야 한다.
- (2) 채혈횟수는 원칙적으로 약품투여 직전 1 회, 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ ) 까지 1 시점이상, 최고혈중농도 도달시간 ( $T_{max}$ ) 부근에서 2 시점이상, 소실과정에서 3 시점이상, 총 7 시점이상으로 한다.
- (3) 정상상태에서 혈중농도-시간곡선에 의해 시험약과 대조약을 비교할때는 2 인 이상 약물을 투여하여 최고혈중농도 ( $C_{ss, max}$ )와 최소혈중농도 ( $C_{ss, min}$ )를 확인할 수 있도록 충분한 빈도로 채혈해야 한다.

#### 나. 뇨 채취

- (1) 채뇨는 반감기의 7 배이상의 시간동안 실시하여야 한다.
- (2) 채뇨횟수는 채혈의 경우에 준한다. 다만, 계획한 채뇨횟수중 1 회라도 누락되면 그 해당피험자는 시험에서 제

외시킨다.

- (3) 채뇨시 피험자에게 뇨를 방광에서 완전히 배설하도록 주지시켜야 한다.
- (4) 채혈과 채뇨를 동시에 실시할 경우에는 채혈시점이 채뇨간격의 중간에 오도록 계획한다.
- (5) 정상상태에서의 뇨중 누적배설량-시간곡선에 의해 시험약과 대조약을 비교할 때에는 2일이상 약물을 투여하여 뇨중 배설량과 속도를 추정할 수 있도록 충분한 빈도로 채뇨해야 한다.

다. 타액채취

- (1) 타액채취는 반감기의 3배이상의 시간동안 하여야 한다
- (2) 채취횟수는 채혈의 경우에 준한다.

4. 휴약기간 : 교차시험시 휴약기간은 전회에 투여된 약물이 모두 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간으로 하여야 한다. 1회 투여시에는 최종 검체채취시점으로부터 유효성분 반감기의 최소한 3배 이상의 기간으로 하여야 하며, 의약품을 반복투여하여 혈중농도의 정상상태에서 시험하는 경우의 휴약기간은 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상이어야 한다.

5. 분석대상 및 방법

가. 분석대상은 체액 또는 뇨중의 유효성분 또는 이들과 비례관계가 인정된 대사산물로 하며, 복합제의 경우 원칙적으로 전 성분에 대하여 실시한다.

나. 분석방법은 약물의 실제 농도를 정확하게 측정할 수 있

는 충분한 감도를 가진 방법이어야 한다.

## 제 6 장 평가 및 시험결과보고서등

### 제 16 조 ( 평가 )

1. 시험약과 대조약간의 생물학적동등성평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 생체이용율시험에 의해 산출한 혈중농도-시간곡선 하 면적 ( AUC ), 최고혈중농도 (  $C_{max}$  ) 및 최고혈중농도 도달시간 (  $T_{max}$  )으로 한다.
2. 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차는 대조약의 20% 이내이어야 한다.
3. 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로  $\alpha$  ( 유의수준 ) = 0.05 ~ 0.1로 하고, 그때의 정도는  $1 - \beta$  ( 검출력 )  $\geq 0.8$  및  $\Delta$  ( 최소검출차 )  $\leq 0.2$ 로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다.
4. 또한 두 제제의 생체이용율차의 신뢰한계를 구하여 제 3 호의 결과와 합쳐 평가한다.

제 17 조 ( 시험결과보고서 ) 시험책임자는 시험이 완료되면 다음 각 호의 사항을 포함한 시험결과보고서를 작성하여야 한다.

1. 시험제목, 시험목적 및 시험의 요약
2. 시험약, 대조약의 성분명 및 명칭, 제형, 제조번호, 제조일자, 시험약의 원료약품분량, 생산량 및 품질관리 시험성적서
3. 시험약 제조에 사용한 원료의 제조자, 제조지, 공급자, 배지

번호, 수입원료의 경우 통관증명등

4. 시험의뢰자의 성명 및 소속기관
5. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험기관장 성명
6. 시험책임자 및 담당자의 성명, 소속 및 직책
7. 시험기간
8. 예비시험을 실시한 경우 그 결과
9. 시험대상 선정기준 및 방법, 건강검사결과, 피험자동의방법
10. 선정된 피험자명단 및 인적사항과 도중탈락자와 그 사유
11. 투여군 분류방법
12. 시험방법 : 투여량, 투여방법, 검체채취, 휴약기간, 분석대상 및 분석방법
13. 시험결과 : 분석방법, 분석결과, 통계처리방법
14. 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견
15. 동물시험인 경우 동물의 종, 계통, 수, 연령, 성별, 체중, 공급원, 구입일자 및 사육조건등
16. 시험에 사용한 분석기기
17. 심사위원회의 심사 및 점검기록

**제 18 조** ( 시험결과의 신뢰성조사 ) 국립보건안전연구원장은 이 기준에 따라 실시된 생물학적동등성시험결과에 대한 신뢰성을 확인하기 위하여 필요한 경우 관계 공무원 및 국립보건안전연구원장이 지정하는 전문가로 하여금 이 결과와 관련된 제반사항에 대한 실태조사를 하게 할 수 있다.

**제 19 조** ( 문서, 자료등의 보관 ) 시험계획서 및 시험결과보고서 등 각



종 시험관련자료의 보관은 생물학적동등성시험 완료일자로부터 10년간 보존하여야 한다.

## 제 7 장 보 칙

### 제 20 조 ( 기타사항 )

- ① 이 기준에서 규정하지 아니한 사항은 의약품 임상관리기준이 정하는 바에 따른다.
- ② 생물학적동등성시험자료는 보건사회부고시 “의약품등 제조업 및 제조품목허가등지침” 제 3 조제 2 항제 2 호의 자료로 제출하고자 하는 경우에는 국립보건안전연구원장이 정한 “의약품등 안전성 유효성 검토의뢰서 심사에 관한 규정” 제 4 조제 2 항제 1 호에 따른다.

## 부 칙

( 시행일 ) 이 고시는 고시한 날로부터 시행한다.

〈 부록 2 〉

Code of Federal Registration Title 21 - Food and Drugs

Part 320 - 생체내 이용률 및 생물학적동등성 자료의 요구

( Bioavailability and Bioequivalence Requirements)

Subpart A - 일반규정

절

320.1 정의

Subpart B - 약제의 생체내이용률을 측정하는 방법

320.21 *In vivo* 생체내이용률의 자료를 필요로 하는 약제

320.22 *In vivo* 생체내이용률 자료제출 면제 기준

320.23 생체내이용률을 나타내기 위한 기초자료

320.24 생체내이용률을 측정하는 일반적 방법

320.25 *In vivo* 생체내이용률 시험수행을 위한 지침

320.26 *In vivo* 생체내이용률의 단회투여 시험 디자인에 관한 지침

320.27 *In vivo* 생체내이용률의 다회투여 시험 디자인에 관한 지침

320.28 생체내이용률과 급성약리작용 또는 임상효과와의 상관관계

320.29 *In vivo* 생체내이용률 시험을 위한 분석방법

320.30 FDA에 의한 생체내이용률 제출에 관한 심의 및 프로토콜의 재심

320.31 “연구용 신약면제 청구의 통지”에 관한 신청서의 제출

Subpart C - 생물학적 동등성자료의 연구

- 320.50 목 적
- 320.51 생물학적 동등성자료 요구안의 제정 및 개정과정
- 320.52 생물학적 동등성자료 요구를 정하는 기준 및 자료
- 320.53 생물학적 동등성 요구의 유형
- 320.54 생물학적 동등성자료 요구 제출신청의 내용
- 320.55 FDA에 의한 배치테스트 및 증명서의 제출 요구
- 320.56 각 배치에 대한 *in vitro* 시험자료 요구
- 320.57 인체에 대한 *in vivo* 생물학적 동등성시험 수행 요구
- 320.58 생물학적 동등성시험 자료를 필요로 하는 제제를 시판하기 위한 요건
- 320.59 자의적으로 제출한 자료에 기초한 생물학적 동등성자료 요구
- 320.60 “ Old drug ” 모노그래프에 지정된 약제의 생물학적 동등성 자료요구
- 320.61 *In vitro* 생물학적동등성 기준에 맞지 않는 제제의 *in vivo* 시험 요구
- 320.61 생물학적동등성 시험기록의 보존 요구

Subpart A - 일반 규정

§ 320.1 정의

( a ) “ 생체내이용율 ( bioavailability ) ” 은 약제로부터 치료유효성분의 흡수량 및 흡수속도 또는 작용부위에서 이용할 수 있

도록 된 치료유효성분의 양 및 속도

( b ) “ 약제 ( drug product ) ” 는 정제, 캡셀제, 액제 등 실제 투여된 제형을 의미한다. 일반적으로 제형은 치료유효성분을 함유하지만, 약리활성이 없는 성분은 전혀 문제되지 않는다.

( c ) “ 제제학적으로 동등한 약제 ( pharmaceutical equivalents ) ” 는 동일한 유효성분을 동일제형중에 동일량 함유 ( 약리학적으로 불활성인 성분은 동일할 필요는 없다 ), 공정서 또는 기타 적용할 수 있는 동일한 규격 ( 강도, 품질, 순도, 함량균일성시험, 분해시험, 용출시험등 ) 에 적합한 약제를 말한다.

( d ) “ 제제학적으로 상호교환 가능한 약제 ( pharmaceutical alternatives ) ” 는 동일한 치료유효성분 ( 그 전구물질이어도 좋다 ) 을 함유하지만, 그 함량, 제형이 동일하지 않아도 관계없고 그 유효성분과 동일한 염이나 에스테르일 필요는 없다. 공정서 또는 기타 적용할 수 있는 규격 ( 강도, 품질, 순도, 함량균일성시험, 분해시험, 용출시험등이 동일한 규격일 필요는 없다. ) 에 적합한 약제를 말한다.

( e ) “ 생물학적으로 동등한 약제 ( bioequivalent drug products ) ” 는 동일몰수의 치료유효성분을 동일 시험조건에서 투여했을 때 ( 1 회투여 혹은 반복투여 ) 흡수량이나 흡수속도가 통계적으로 유의한 차를 나타내지 않는 제제학적으로 동등한 약제 ( pharmaceutical equivalents ) 또는 제제학적으로 상호교환 가능한 약제 ( pharmaceutical alternatives ) 를 의미한다. 제제학적으로 동등한 약제나 제제학적으로 상호 교환 가능한 약제중에는 흡수량은

동등하지만, 흡수속도에 있어서 동등하다고 판단할 수 없는 약제가 있다. 그러나, 인정할 수 있는 정도의 흡수속도의 차이는 치료상 문제가 되지 않는다고 판단된다면 (의도적이거나, 만성적으로 사용시 생체내의 유효약물 농도에 도달해야 하는 것이 필수적이 아닌 경우 또는 의학적으로 유의성이 없다고 인정되는 경우) 이들 약제는 생물학적으로 동등하다고 판정되는 경우가 있다.

( f ) “ 생물학적 동등성을 확인하는 자료의 요구 ( bioequivalence requirement ) ” 는 FDA 에 의해 부과된 *in vitro* 및 / 또는 *in vivo* 에 있어서의 시험자료 요구를 말한다. 지정된 약제를 시판하기 위해 필요한 조건이 된다.

( Sec.201(p), 501, 502, 505, 701(a), 52 Stat. 1041-1042 as amended, 1049-1053 as amended, 1055(21 U.S.C. 320(p), 351, 352, 355, 371(a)).  
[ 42 FR 1634, 1977년 1월 7일, 개정 42 FR 1648, 1977 1월 7일 ]

- 중 략 -

Subpart C - 생물학적 동등성 자료의 요구

전거 : Sec.201(p), 502, 505, 701(a), 52 Stat. 1041-1042 as amended 1050-1053 as amended, 1055(21 U.S.C. 321(p), 352, 355, 371(a), unless otherwise noted.

근거 : 42 FR 1635, Jan.7, 1977, unless otherwise noted

§ 320.50 목 적

본 편에서는

(a) 동일 치료효과를 얻기 위해 상호교환하여 사용하려고 하는 생물학적으로 동등하지 않은 “제제학적으로 동등한 약제”와 “제제학적으로 상호교환 가능한 약제”를 검정해내고,

(b) 이들 약제에 대해 필요한 생물학적동등성 자료의 요구를 정하기 위한 기준 및 절차를 제정하고 있다.

### § 320.51 생물학적 동등성 자료 요구안의 제정 및 개정과정

(a) FDA 장관은 임의로 또는 관련자의 청원에 의해, 만일 동일 치료효과를 얻기 위해 상호교환하여 사용하려는 특정 “제제학적으로 동등한 약제” 또는 “제제학적으로 상호교환 가능한 약제”가

(1) 생물학적으로 동등한 제제가 아니거나,

(2) § 350.52 에 정한 기준에 비추어 생물학적으로 동등한 제제가 아닐 수도 있거나,

(3) FDA 장관의 판단으로 생물학적으로 동등하지 않다고 확인된 동일 류의 다른 의약품과 구조적 유사성을 갖고 있다든지, 물리화학적 또는 약동력학적으로 유사한 류의 의약품에 속하므로 생물학적으로 동등하지 않다고 할 수 있다면, 생물학적 동등성 자료의 요구를 확정할 수 있는 규정을 제정, 고시할 수 있다.

(b) 생물학적 동등성시험 자료 요구를 제정 또는 개정하기 위한 규정을 제안하기 위해 FDA 장관에게 청원서를 제출하는 자는 본 장의 §§ 10.20 및 10.30 에 맞는 청원서를 제출해야 하며 본 편의 § 320.54 에 적합한 출원자료도 청원서에 포함되어야 한다.

(c) FDA 장관은 제안에 대해 결정하기 위해 고려되어야 할 §320.52 에 규정된 자료 및 기준을 생물학적동등성 자료 요구를 확정하기 위한 법률제정 요청 고시에 포함시켜야 한다. 만일 법률 제정이 청원에 의한 것일 경우, 장관은 청원에서 제출된 관련 자료의 분석 및 요약 뿐 아니라 생물학적 동등성자료 요구 확정을 입증하기 위해 기타 입수가 가능한 정보도 제안내에 포함시켜야 한다.

(d) FDA 장관은 임의로 또는 관련자의 청원에 의해 본 편에 규정된 생물학적 동등성자료의 요구에 대한 개정안을 제정, 고시할 수 있다.

[ 42 FR 1635, Jan.7,1977,as amended at 42 FR 15674,Mar.22,1977]

§ 320.52 생물학적 동등성자료 요구를 정하는 기준 및 자료  
FDA 장관은 생물학적으로 동등하지 않거나, 동등하지 않을 수도 있는 특정 “제제학적으로 동등한 제제” 및 “제제학적으로 상호교환 가능한 제제”를 검정하고, 이들 제제에 대해 생물학적 동등성자료를 요구할 것인가 여부에 대한 규정의 제정, 고시를 결정하기 위해 충분한 자료가 있을 경우 다음 요인들을 고려해야 한다.

(a) 정밀하고 객관적인 임상시험이나 대조군을 둔 환자에서의 관찰로부터, 동등한 치료효과가 인정되지 않는다고 하는 증거

(b) 객관적인 생물학적 동등성시험의 결과로부터 생물학적으로 동등하다고 판단될 수 없다고 하는 증거.

(c) 대상이 되는 의약품의 치료계수 ( therapeutic ratio ) 가 좁고, 유효혈장농도가 중독발현혈장농도가 근접해 있고 ( 예를 들면 2

배이하 차의 범위), 환자의 혈중약물농도를 모니터링하면서 주의깊게 치료를 진행하지 않으면 안되는 약제

(d) 심각한 질환, 증상의 치료나 예방에 사용되는 약제로 그 생물학적 동등성의 결함이 심각한 사태를 불러일으킨다고 하는 증거

(e) 다음에 열거한 치료 유효성분의 물리화학적 성질:

(1) 물에 대한 치료 유효성분의 용해도가 낮다. (예를들면, 5 mg/ml이하, 및 / 또는 1회용량을 녹일 수 있는 물의 체적이 위내에 존재하는 액체량 (성인에 대해 100 ml로 하고, 유아 및 소아는 적정비율로 한다)에 비하여 꽤 많다.)

(2) 대상이 되는 약제의 용출속도가 느리고 (예를 들면 공정서에 규정하고 있는 일반법 또는 37°C 증류수나 탈이온수 900 ml에서 패들법 (50 rpm)으로 시험했을때 30분간 50%이하) 및 / 또는 NDA에서 승인된 동일성분을 함유하는 표준약제에 비해 용출속도가 유의성 있게 느리다.

(3) 치료유효성분의 입자경, 및 / 또는 표면적이 생체내 이용율에 현저한 영향을 준다.

(4) 치료유효성분의 어떠한 종의 결정 다형, 입체구조, 용매화 복합물 및 결정변형에서 소화관흡수가 현저히 떨어진다.

(5) 약제중의 첨가제와 치료유효성분의 중량비가 5 : 1보다 크다.

(6) 처방중의 약리학적으로 활성이 없는 성분 (친수성 또는 발수성 부형제 및 활탁제)이 치료유효성분의 흡수에 필요하든지, 또



는 반대로 흡수를 저해한다.

(f) 다음에 예시한 약물동태학 ( pharmacokinetics ) 상의 증거 :

(1) 치료유효성분의 대부분이 소화관의 특정부위나 국한된 부위에서 흡수된다.

(2) 치료유효성분의 흡수량이 순수한 형태, 예를 들면 수용액을 투여해도 적다 ( 예를 들면 정맥주사시의 50% 이하 )

(3) 치료유효성분이 소화관벽이나 간장을 통과하는 흡수과정에서 현저히 대사를 받아, 약제의 치료효과나 독성이 흡수량에 따르는 것은 물론 흡수속도에 의해 영향을 받는다.

(4) 치료유효성분이 체내에서 신속히 대사를 받거나, 또 배설되기 때문에, 신속한 용출 및 흡수가 치료효과를 발휘하기 위해 필요하다.

(5) 치료유효성분은 소화관의 특정부분에서 불안정하기 때문에, 확실한 흡수를 보증하기 위해 특수한 처방이나 제피 ( 완충제, 장용제피, 필름코팅 등 ) 을 필요로 한다.

(6) 치료유효농도범위내 또는 가까이에서 용량의존성 약물동태를 나타내고, 이 약물의 흡수속도 및 흡수량이 생물학적 동등성에 있어서 중요하다.

#### § 320.53 생물학적 동등성 자료 요구의 유형

(a) FDA 에 의해 규정된 바에 따라, 다음의 자료중 하나 또는 그 이상의 자료가 생물학적 동등성 자료로 요구될 수 있다.

(1) 인체에 대한 *in vivo* 실험

(2) *in vivo* 자료에 있어 인체에 대한 자료와 상관관계가 있는 경우, 인체 이외의 동물에 대한 *in vivo* 실험

(3) *in vivo* 자료에 있어 인체에 대한 자료와 상관관계가 없는 경우, 인체 이외의 동물에 대한 *in vivo* 시험

(4) 인체에 대한 *in vivo* 생체내 이용율자료와 상관성이 있는 *in vitro* 생물학적 동등성 기준 및 *in vitro* 실험

(5) 인체에 대한 *in vivo* 생체내 이용율자료와 상관성이 없는 현재 얻을 수 있는 *in vitro* 실험 (보통 용출율 실험)

(b) 인체에 대한 *in vivo* 실험은 동일 치료효과를 목적으로 상호교환 사용하려는 “제제학적으로 동등한 제제” 또는 “제제학적으로 상호교환 가능한 제제”가 다음 중 한 조건에 해당된다는 증거가 있는 경우에 일반적으로 요구된다 :

(1) 상기 제제들이 비교가능한 치료효과를 나타내지 않는다.

(2) 상기 제제들이 생물학적으로 동등한 제제가 아니다.

(3) 대상이 되는 의약품의 치료계수가 좁고, 유효혈장 농도와 중독 발현혈장 농도가 근접해 있고 (예를 들면 2 배 이하 차이 범위), 환자의 혈중 약물 농도를 모니터링하면서 주의 깊게 치료를 진행하지 않으면 안되는 약제.

§ 320.54 생물학적 동등성 자료 요구 제출신청서의 내용

- 중 략 -

§ 320.55 FDA 에 의한 배치테스트 및 증명서의 제출 요구

- 중 략 -

§ 320.56 각 배치에 대한 *in vitro* 시험자료요구

- 중 략 -

§ 320.57 인체에 대한 *in vivo* 생물학적 동등성 시험 수행 요구

(a) 생물학적 동등성자료 요구가 인체에 대한 *in vivo* 시험의 요구인 경우, 제조업자는 가장 정확하고 감도가 높으며 재현성 있는 방법을 사용하여 생물학적 동등성자료 요구에 규정된 대조물질을 써서 § 320.24의 절차에 따라 실험을 수행해야 한다.

참 고

§ 320.24 생체내 이용율을 측정하는 일반적 방법

(a) 생체내 이용율은 통상 다음을 측정함으로써 결정된다 :

(1) 체액중 치료유효성분 또는 그 대사체(들)의 농도를 시간의 함수로서 : 또는

(2) 치료유효성분 또는 그 대사체(들)의 뇨 배설을 시간의 함수로서 : 또는

적절하고 확실한 약리효과

(b) 생체내 이용율은 직접적 또는 간접적인 *in vivo* (생체에 대한)의 방법, 통상 인체에 대한 시험에 따라 측정된다. 어떠한 방법을 취하는가의 선택은 검토해야 할 시험의 목적, 이용할 수 있는 분석방법, 약제의 성질에 따라 결정된다. 이들 내용에 있어서 제한은, 정확한 약물동태학 (pharmacokinetics)의 이론이 어느 정도 적용가능한가에 영향을 주고, 어느 경우

에는 다른 방법을 사용하지 않으면 안된다. 생체내 이용율의 시험법은 다음 (c) 에서 기술하는 방법중 가장 정확하고 감도가 높은 방법으로 행한다.

(c) 어떤 약제의 *in vivo* 생체내이용율을 측정하는 방법을 그 정확성, 감도 및 재현성이 떨어지는 순으로 나열하면 다음과 같다.

(1) 사람에게 있어서 혈액, 혈장, 기타 적당한 체액중 혹은 뇨중의 치료유효성분 및 / 또는 대사물의 경시적 변화가 측정되는 시험법 - 이 방법은 치료유효성분을 혈류에 따라 체내로 보내고자 하는 제형 ( 예를 들면 주사제, 경구투여제나 좌제, 흡입제, 일종의 점막적용제 ) 에 적용된다.

(2) 사람에게 있어서 치료유효성분의 약리효과의 경시적 변화가 감도 높고 또 재현성있게 측정되는 시험법 - 이 방법은 체액중 치료유효성분이나 그 대사물의 농도를 정량하는 적절한 방법을 구할 수 없지만, 약리효과의 측정이 가능한 경우에 이용할 수 있다. 이 방법도 (c)-(1)의 제형에 적용한다.

(3) 사람에게 있어서 약제의 치료효과를 입증하는 정밀하고도 객관적인 임상시험법 - 이 방법은 사람에게 있어서 생체내이용율의 측정법중 가장 감도가 좋지 않은 방법이다. 혈류를 따라 치료유효성분을 체내로 보내고자 하는 제형에 있어서, 상기 (b) 및 (c)-(ii) 에 기초를 둔 분석법을 구할 수 없는 경우에만 적용할 수 있는 방법이다. 또 이 방법은 치료유효성분을 국소적으로 적용하려고 하는 제형 ( 피부, 눈, 귀, 점막에 사용하는

국소적용제제, 제산제, 흡입제로서 투여되는 기관지확장약)의 생체내 이용을 측정에도 적용할 수 있다고 생각된다.

(4) FDA에 의해 승인된, 사람이외의 생체를 사용한 생체내 이용을 시험법-약제의 생체내 이용율이 사람보다도 실험동물에서 적절히 측정되는 특수한 상황인 경우에 해당된다.

(b) 안전성과 유효성을 나타내는 임상시험은 다른 시험방법을 구할 수 없을 경우에만 생물학적동등성을 입증하는 방법으로 사용되어야 한다.

(c) 임상시험이외의 방법을 사용한 인체에 대한 *in vivo* 시험이 생물학적동등성자료로 요구되는 경우 제조업자는 본 실험을 그가 제조한 제제가 안전성, 유효성을 임상적으로 입증하는 증거를 포함한 NDA 승인품이라 해도 그 제품이 생물학적으로 동등함을 입증하기 위해 본 실험을 수행해야만 한다.

(d) [유 보]

(e) 인체에 대한 *in vivo* 시험이 생물학적동등성자료로 요구된 경우, 이러한 시험을 수행하는 자는 누구든 § 320.31 규정에 따라야만 한다.

#### 참 고

§ 320.31 “연구용신약 면제청구의 통지”에 관한 신청서의 제출

(a) 사람에서 다음의 제제로 생체내이용을 시험을 행하는

경우, 연구용 의약품의 신약면제청구 ( IND, Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug ) 신청을 하지 않으면 안된다.

- (1) 신약허가를 얻지 못한 신규화합물을 함유하는 제제
- (2) 방사성표지 약제가 사용되는 시험

(b) 사람에게 대해 생체내 이용을 시험의 대상이 되는 약제가, 승인되어 있는 적응증에 대해 시판을 허가받고 있는 약제와 동일한 것, 마찬가지로 형태의 것, 관련이 있는 것 등은 다음 경우에 한해 IND를 제출하지 않으면 안된다.

(1) 정상인 혹은 환자에 있어서 NDA 승인되어 있는 약용량을 초과하여 행하는 1 회투여의 생체내 이용을 시험.

(2) 환자에 있어서 NDA 에서 승인되어 있는 약용량을 초과하여 행하는 반복투여의 생체내 이용을 시험.

(3) NDA 에서 승인되어 있는 약용량에 관계없이, 정상인에게 행하는 반복투여의 생체내 이용을 시험.

(c) 이 장의 § 312.1 연구용의약품의 신약면제의 조건 ( Conditions for exemption of new drugs for investigational use ) 는, IND 하에서 행하여지는 어떠한 생체내이용을시험에도 적용된다.

(d) 피험자의 승낙서는 § 310.102 조항에 따라 요구된다.

(e) [ 유 보 ]

(f) 인체에 있어서의 *in vivo* 생체내 이용을 시험은 시험이 IND 하에서 수행되든 안되든 본장의 50 편에 규정한 승

낙서 및 “ institutional review ” 의 요건에 맞게 수행되어야 한다.

[ 42 FR 1635, Jan.7,1977, as amended at 46 FR 8954, Jan.27, 1981 ]

§ 320.58 생물학적 동등성시험자료를 필요로 하는 제제를 시판하기 위한 요건

- 중 략 -

§ 320.59 자의적으로 제출한 자료에 기초한 생물학적 동등성 자료 요구

- 중 략 -

§ 320.60 “ Old drug ” 모노그래프에 지정된 약제의 생물학적 동등성 자료 요구

- 중 략 -

§ 320.61 *in vitro* 생물학적동등성 기준에 맞지 않는 제제의 *in vivo* 시험 요구

(a) 제조업자가 FDA에 의해 지정된 *in vitro* 용출시험에 적합하지 않은 약제를 계속하여 처방을 변경하지 않고 시판하도록 하는 경우, 제조업자는 약제의 생물학적 동등성을 연속한 3개의 lot에 대하여 *in vitro* 생물학적 동등성의 규격에 적합한 약제를 표준제제로 사용하여 해당 약제의 생물학적 동등성을 *in vivo*로 보증

할 것. 또 이 약제의 용출특성을 보증하는 *in vitro* 용출 시험을 개발할 것.

(b) 여기에서 인체에 대한 *in vivo* 시험을 수행하는 제조업자가 사용하는 표준제제는 *in vitro* 생물학적 동등성 기준을 만족해야 한다.

#### § 320.62 생물학적 동등성 시험 기록의 보존 요구

제조업자가 시판하고 있는 약제에 대해 시행한 생물학적 동등성 요구에 적합한 *in vivo* 및 / 또는 *in vitro* 시험의 모든 기록을 그 lot의 보존기간이 경과한 후 최저 2년간 보존하고 FDA의 요구가 있으면 제출하여야 한다.



## **Title 21 – Food and Drugs**

### **Chapter 1 – Food and Drug Administration**

#### **PART 320 – BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE REQUIREMENTS**

##### **Subpart A – General Provisions**

Sec.

320.1 Definitions.

##### **Subpart B – Procedures for Determining the Bioavailability of Drug Products**

- 320.21 Requirements for submission of in vivo bioavailability data.
- 320.22 Criteria for waiver of evidence of in vivo bioavailability.
- 320.23 Basis for demonstrating bioavailability.
- 320.24 General approaches for determining bioavailability.
- 320.25 Guidelines for the conduct of an in vivo bioavailability study.
- 320.26 Guidelines on the design of a single-dose in vivo bioavailability study.
- 320.27 Guidelines on the design of a multiple-dose in vivo bioavailability study.
- 320.28 Correlation of bioavailability with an acute pharmacological effect or clinical evidence.
- 320.29 Analytical methods for an in vivo bioavailability study.
- 320.30 Inquiries regarding bioavailability requirements and review of protocols by the Food and Drug Administration.

320.31 Applicability of requirements regarding a "Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug".

### **Subpart C – Bioequivalence Requirements**

320.50 Purpose.

320.51 Procedures for establishing or amending a bioequivalence requirement.

320.52 Criteria and evidence to establish a bioequivalence requirement.

320.53 Type of bioequivalence requirements.

320.54 Contents of a petition to establish a bioequivalence requirement.

320.55 Requirements for batch testing and certification by the Food and Drug Administration.

320.56 Requirements for in vitro testing of each batch.

320.57 Requirements for the conduct of in vivo bioequivalence testing in humans.

320.58 Requirements for marketing a drug product subject to a bioequivalence requirement.

320.59 Bioequivalence requirements based on data voluntarily submitted.

320.60 Bioequivalence requirements for a drug product subject to an old drug monograph.

Sec.

320.61 Requirements for in vivo testing of a drug product not meeting an in vitro bioequivalence standard.

320.62 Requirements for maintenance of records of bioequivalence testing.

## Subpart A – General Provisions

### § 320.1 Definitions.

(a) "Bioavailability" means the rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed from a drug product and becomes available at the site of drug action.

(b) "Drug product" means a finished dosage form, e.g., tablet, capsule, or solution, that contains the active drug ingredient, generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients.

(c) "Pharmaceutical equivalents" means drug products that contain identical amounts of the identical active drug ingredient, i.e., the same salt or ester of the same therapeutic moiety, in identical dosage forms, but not necessarily containing the same inactive ingredients, and that meet the identical compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times and/or dissolution rates.

(d) "Pharmaceutical alternatives" means drug products that contain the identical therapeutic moiety, or its precursor, but not necessarily in the same amount or dosage form or as the same salt or ester. Each such drug product individually meets either the identical or its own respective compendial or other applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times and/or dissolution rates.

(e) "Bioequivalent drug products" means pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives whose rate and

extent of absorption do not show a significant difference when administered at the same molar dose of the therapeutic moiety under similar experimental conditions, either single dose or multiple dose. Some pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives may be equivalent in the extent of their absorption but not in their rate of absorption and yet may be considered bioequivalent because such differences in the rate of absorption are intentional and are reflected in the labeling, are not essential to the attainment of effective body drug concentrations on chronic use, or are considered medically insignificant for the particular drug product studied.

(f) "Bioequivalence requirement" means a requirement imposed by the Food and Drug Administration for in vitro and/or in vivo testing of specified drug products which must be satisfied as a condition of marketing.

(Sec. 201(p), 501, 502, 505, 701(a), 52 Stat. 1041-1042 as amended, 1049-1053 as amended, 1055 (21 U.S.C. 320(p), 351, 352, 355, 371(a)).)

(42 FR 1634, Jan. 7, 1977, as amended at 42 FR 1648, Jan. 7, 1977)

### **Subpart B – Procedures for Determining the Bioavailability of Drug Products**

Authority: Secs. 201(p), 501, 502, 505, 701(a), 52 Stat. 1041-1042 as amended, 1049-1053 as amended, 1055 (21 U.S.C. 320(p), 351, 352, 355, 371(a)), unless otherwise noted.

Source: 42 FR 1648, Jan. 7, 1977, unless otherwise noted.

**§ 320.21 Requirements for submission of in vivo bioavailability data.**

(a) Any person submitting a full or abbreviated new drug application to the Food and Drug Administration after July 7, 1977, shall include in the application either:

- (1) Evidence demonstrating the in vivo bioavailability of the drug product that is the subject of the application; or,
- (2) Information to permit the Food and Drug Administration to waive demonstration of in vivo bioavailability.

(b) Any person submitting a supplemental application to the Food and Drug Administration after July 7, 1977, shall include in the supplemental application the evidence or information set forth in paragraph (a) of this section if the supplemental application proposes any of the following changes:

- (1) A change in the manufacturing process, including a change in product formulation or dosage strength, beyond the variations provided for in the approved application.
- (2) A change in the labeling to provide for a new indication for use of the drug product, if clinical studies are required to support the new indication for use.
- (3) A change in the labeling to provide for a new dosage regimen or for an additional dosage regimen for a special patient population, e.g., infants, if clinical studies are required to support the new or additional dosage regimen.

(c) The Food and Drug Administration may approve a full or abbreviated new drug application, or a supplemental application proposing any of the changes set forth in paragraph (b) of this section, that does not contain evidence of in vivo bioavailability or information to permit waiver of the requirement for in vivo bioavailability data, if all of the follow-

ing conditions are met:

(1) The application is under review by the Food and Drug Administration on July 7, 1977.

(2) The application is otherwise approvable.

(3) The applicant agrees to submit, within the time specified by the Food and Drug Administration, either:

(i) Evidence demonstrating the in vivo bioavailability of the drug product that is the subject of the application; or,

(ii) Information to permit the Food and Drug Administration to waive demonstration of in vivo bioavailability.

(d) Evidence demonstrating the in vivo bioavailability of a drug product shall be obtained using one of the approaches for determining bioavailability set forth in § 320.24.

(e) Information to permit the Food and Drug Administration to waive demonstration of in vivo bioavailability shall meet the criteria set forth in § 320.22.

(f) Any person holding an approved full or abbreviated new drug application shall submit to the Food and Drug Administration a supplemental application containing new evidence demonstrating the in vivo bioavailability of the drug product that is the subject of the application if notified by the Food and Drug Administration that:

(1) There are data demonstrating that the dosage regimen in the labeling is based on incorrect assumptions or facts regarding the pharmacokinetics of the drug product and following this dosage regimen could potentially result in subtherapeutic or toxic levels; or,

(2) There are data demonstrating significant intra-batch and batch-to-batch variability, e.g., plus or minus 25 percent, in the bioavailability of the drug product.

(g) The requirements of this section regarding the submission of evidence demonstrating in vivo bioavailability apply only to a full or abbreviated new drug application or a supplemental application for a finished dosage formulation.

**§ 320.22 Criteria for waiver of evidence of in vivo bioavailability.**

(a) Any person submitting a full or abbreviated new drug application, or a supplemental application proposing any of the changes set forth in § 320.21(b), may request the Food and Drug Administration to waive the requirement for the submission of evidence demonstrating the in vivo bioavailability of the drug product that is the subject of the application. A request for waiver shall be submitted with the application. The Food and Drug Administration shall waive the requirement for the submission of evidence of in vivo bioavailability if the drug product meets any of the provisions of paragraph (b), (c), or (d) of this section.

(b) For certain drug products the in vivo bioavailability of the drug product may be self evident or not necessary for the product to achieve any of its intended purposes. The Food and Drug Administration shall waive the requirement for the submission of evidence obtained in vivo demonstrating the bioavailability of the drug product if the product meets one of the following criteria:

(1) The drug product meets both of the following conditions:

(i) It is a solution intended solely for intravenous administration.

(ii) It contains an active drug ingredient or therapeutic moiety in the same solvent and concentration as an intravenous

solution that is the subject of an approved full new drug application.

(2) The drug product is a topically applied preparation, e.g., a cream, ointment, or gel, intended for local therapeutic effect.

(3) The drug product is an oral dosage form that is not intended to be absorbed, e.g., an antacid or a radiopaque medium.

(4) The drug product meets both of the following conditions:

(i) It is administered by inhalation as a gas or vapor, e.g., a medicinal or an inhalation anesthetic.

(ii) It contains an active drug ingredient or therapeutic moiety in the same dosage form as a drug product that is the subject of an approved full new drug application.

(5) The drug product meets all of the following conditions:

(i) It is an oral solution, elixir, syrup, tincture, or similar other solubilized form.

(ii) It contains an active drug ingredient or therapeutic moiety in the same concentration as a drug product that is the subject of an approved full new drug application.

(iii) It contains no inactive ingredient that is known to significantly affect absorption of the active drug ingredient or therapeutic moiety.

(c)(1) The Food and Drug Administration shall waive the requirement for the submission of evidence demonstrating the *in vivo* bioavailability of a solid oral dosage form (other than an enteric coated or controlled release dosage form) of a drug product determined to be effective for at least one indication



in a Drug Efficacy Study Implementation notice or which is identical, related, or similar to such a drug product under §310.6 of this chapter if the drug product is neither one of the following nor an identical, related, or similar drug product under §310.6 of this chapter:

#### ANDROGENS

Methyltestosterone tablets.

#### ANTI-ARRHYTHMICS

Procainamide hydrochloride capsules.

Quinidine polygalacturonate tablets.

#### ANTI-CHOLINERGIC

Diphepanil methylsulfate tablets.

#### ANTI-COAGULANTS

Bishydroxycoumarin tablets and capsules.

Warfarin, sodium and potassium tablets.

#### ANTI-CONVULSANTS

Ethosuximide capsules.

Ethotoin tablets.

Mephenytoin tablets.

Methsuximide capsules.

Paramethadione capsules.

Phenacemide tablets.

Phensuximide capsules and suspension.

Phenytoin suspension.

Primidone tablets and suspension.

Trimethadione capsules.

ANTI-DEPRESSANTS

Imipramine hydrochloride tablets.

ANTI-EMETIC

Trimethobenzamide capsules.

ANTI-HYPERTENSIVE/DIURETICS

Alseroxylon tablets.  
Bendroflumethiazide tablets.  
Benzthiazide tablets.  
Chlorthalidone tablets.  
Chlorothiazide tablets.  
Deserpidine tablets.  
Guanethidine sulfate tablets.  
Hydrochlorothiazide tablets.  
Hydroflumethiazide tablets.  
Methyclothiazide tablets.  
Polythiazide tablets.  
Quinethazone tablets.  
Rauwolfia serpentina tablets.  
Rescinamine tablets.  
Reserpine tablets.  
Spironolactone tablets.  
Trichlormethiazide tablets.

ANTI-HYPERTENSIVE/DIURETICS IN  
COMBINATION

Chlorothiazide and reserpine tablets.  
Hydralazine and reserpine tablets.  
Hydralazine hydrochloride and hydrochlorothiazide tablets.

Hydrochlorothiazide and deserpidine tablets.  
Hydrochlorothiazide and reserpine tablets.  
Hydroflumethiazide and reserpine tablets.  
Methyclothiazide and deserpidine tablets.  
Respine, hydralazine hydrochloride and hydrochlorothiazide  
tablets.  
Spironolactone and hydrochlorothiazide tablets.  
Trichloromethiazide and reserpine tablets.

#### ANTI-INFECTIVES

Nitrofurantoin tablets and suspension.  
Sodium sulfoxone tablets.  
Sulfadiazine sodium bicarbonate suspension.  
Sulfasalazine tablets.  
Sulfadiazine, sulfamethazine, and sulfamerazine (triple sulfa)  
tablets and suspension.  
Sulfadiazine tablets.  
Sulfadimethoxine tablets, drops, and suspension.  
Sulfamerazine tablets.  
Sulfamethoxyypyridazine acetyl tablets and suspension.  
Sulfaphenazole suspension.  
Sulfapyridine tablets.  
Sulfasalazine tablets.  
Sulfisomidine tablets.  
Sulfisoxazole acetyl suspension.  
Sulfisoxazole tablets.

#### ANTI-MALARIALS

Pyrimethamine tablets.

#### ANTI-NEOPLASTICS

Chlorambucil tablets.  
Cyclophosphamide tablets.  
Methotrexate tablets.  
Triethylene melamine tablets.  
Uracil mustard tablets.

#### ANTI-PRURITIC

Methdilazine tablets.

#### ANTI-RHEUMATIC

Oxyphenbutazone tablets.  
Phenylbutazone tablets.

#### ANTI-THYROID

Propylthiouracil tablets.

#### ANTI-TUBERCULAR

Aminosalicylic acid and isoniazid tablets.  
Aminosalicylic acid powder, tablets, and resin.  
Aminosalicylic calcium granules, tablets, and capsules.  
Aminosalicylic potassium tablets, capsules, and powder.  
Aminosalicylic sodium powder, tablets, and granules.  
Benzoylpa calcium tablets and powder.  
Para-aminosalicylate sodium and isoniazid tablets.  
Phenylaminosalicylate powder and tablets.

#### BRONCHIAL DILATORS

Aminophylline tablets.  
Dyphylline tablets.

Oxtriphylline tablets.  
Theophylline sodium glycinat tablets.

#### CARBONIC ANHYDRASE INHIBITORS

Acetazolamide tablets.  
Dichlorphenamide tablets.  
Ethoxzolamide tablets.  
Methazolamide tablets.

#### CARDIAC GLYCOSIDES

Acetyldigitoxin tablets.

#### CORTICOIDS

Betamethasone tablets.  
Cortisone acetate tablets.  
Dexamethasone tablets.  
Fludrocortisone acetate tablets.  
Fluprednisolone tablets.  
Hydrocortisone acetate tablets and powder.  
Hydrocortisone tablets.  
Methylprednisolone tablets.  
Paramethasone acetate tablets.  
Prednisolone tablets.  
Prednisone tablets.  
Triamcinolone tablets.

#### ESTROGENS

Conjugated estrogens with meprobamate tablets.<sup>1</sup>  
Dienestrol tablets.  
Diethylstilbestrol disphosphate tablets.

Diethylstilbestrol tablets.

Ethinyl estradiol tablets.

#### HYPOGLYCEMICS

Chlorpropamide tablets.

Tolbutamide tablets.

#### SEDATIVES

Butalbital, aspirin, phenacetin, and caffeine tablets and capsules<sup>1</sup>

#### SKELETAL MUSCLE RELAXANTS

Carisoprodol in combination with phenacetin and caffeine (with or without codeine phosphate).<sup>1</sup>

Methocarbamol with aspirin tablets.<sup>1</sup>

#### SYMPATHOMIMETICS

Isoproterenol sublingual tablets.

#### THYROID SUPPLEMENT

Liothyronine, sodium tablets.

Thyroglobulin tablets.

#### TRANQUILIZERS

Chlordiazepoxide hydrochloride capsules.

Chlorpromazine tablets.

<sup>1</sup> In vivo bioavailability must be demonstrated only if product fails to achieve adequate dissolution when compared to the test drug product.

Fluphenazine hydrochloride tablets.  
Hydroxyzine hydrochloride tablets.<sup>1</sup>  
Hydroxyzine pamoate capsules and oral suspension.  
Perphenazine tablets.  
Prochlorperazine tablets.  
Promazine tablets.  
Promethazine tablets.  
Thioridazine tablets.  
Trifluoperazine tablets.  
Triflupromazine tablets.  
Trimeprazine tablets.

#### URICOSURICS

Probenecid tablets.  
Sulfinpyrazone tablets and capsules.

#### VITAMIN K

Menadione tablets.  
Phytonadione tablets.

(2) The Food and Drug Administration shall waive the requirement for the submission of evidence demonstrating the in vivo bioavailability of a parenteral drug product that is determined to be effective for at least one indication in a Drug Efficacy Study Implementation notice or that, upon submission of evidence, is shown to be identical in both active and inactive ingredient formulation to that drug as currently approved in a new drug application, if the drug product is not one of the following.

## Parenteral Drugs

A drug in suspension form. Phenytoin sodium powder for injection.

(3) A waiver shall not be granted for a drug product for which an initial determination that the drug product is effective for one or more indications is published after January 7, 1977, in a Drug Efficacy Study Implementation notice stating that the drug is subject to a bioavailability requirement.

(d) For certain drug products bioavailability may be demonstrated by evidence obtained in vitro in lieu of in vivo data. The Food and Drug Administration shall waive the requirement for the submission of evidence obtained in vivo demonstrating the bioavailability of the drug product if the drug product meets one of the following criteria:

(1) The drug product is subject to a bioequivalence requirement established by the Food and Drug Administration under Subpart C of this Part that specifies only an in vitro testing requirement.

(2) The drug product is in the same dosage form, but in a different strength, and is proportionally similar in its active and inactive ingredients to another drug product made by the same manufacturer and the following conditions are met:

(i) The bioavailability of this other drug product has been demonstrated.

(ii) Both drug products meet an appropriate in vitro test approved by the Food and Drug Administration.

(iii) The applicant submits evidence showing that both drug products are proportionally similar in their active and inactive ingredients.



(3) The drug product is, on the basis of scientific evidence submitted in the application, shown to meet an in vitro test that assures bioavailability, i.e., an in vitro test that has been correlated with in vivo data.

(4) The drug product is a reformulated product that is identical, except for color, flavor, or preservative, to another drug product made by the same manufacturer and both of the following conditions are met:

(i) The bioavailability of the other product has been demonstrated.

(ii) Both drug products meet an appropriate in vitro test approved by the Food and Drug Administration.

(5) The drug product contains the same active drug ingredient or therapeutic moiety and is in the same strength and dosage form as a drug product that is the subject of an approved full or abbreviated new drug application, and both drug products meet an appropriate in vitro test that has been approved by the Food and Drug Administration.

(e) The Food and Drug Administration, for good cause, may defer or waive a requirement for the submission of evidence of in vivo bioavailability if deferral or waiver is compatible with the protection of the public health.

(42 FR 1648, Jan. 7, 1977, as amended at 41 FR 42311, Aug. 23, 1977; 46 FR 36130. July 14, 1981)

### **§ 320.23 Basis for demonstrating bioavailability.**

(a) The in vivo bioavailability of a drug product is demonstrated if the product's rate and extent of absorption, as determined by comparison of measured parameters, e.g., concentration of the active drug ingredient in the blood,

urinary excretion rates, or pharmacological effects, do not indicate a significant difference from the reference material's rate and extent of absorption.

(b) Statistical techniques used shall be of sufficient sensitivity to detect differences in rate and extent of absorption that are not attributable to subject variability.

(c) A drug product that differs from the reference material in its rate of absorption, but not in its extent of absorption, may be considered to be bioavailable if:

(1) The difference in the rate of absorption is intentional and appropriately reflected in the labeling; and/or

(2) The rate of absorption is not detrimental to the safety and effectiveness of the drug product.

#### **§ 320.24 General approaches for determining bioavailability.**

(a) Bioavailability is usually determined by measurement of:

(1) The concentration of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), in biological fluids as a function of time; or

(2) The urinary excretion of the therapeutic moiety or its metabolite(s) as a function of time; or

(3) An appropriate acute pharmacological effect.

(b) Bioavailability may be determined by several direct or indirect in vivo methods, generally involving testing in humans. The selection of the method depends upon the purpose of the study, the analytical method available, and the nature of the drug product. These limitations affect the degree to which precise pharmacokinetic studies can be applied and, in some cases, necessitate the use of other methods. Bioavail-

ability testing shall be conducted using the most accurate, sensitive, and reproducible approach available among those set forth in paragraph (c) of this section.

(c) The following in vivo approaches, in descending order of accuracy, sensitivity, and reproducibility, are acceptable for determining the bioavailability of a drug product.

(1) In vivo testing in humans in which the concentration of the active drug ingredient or therapeutic moiety of its metabolite(s), in whole blood, plasma, serum, or other appropriate biological fluid is measured as a function of time, or in which the urinary excretion of the therapeutic moiety, or its metabolite(s), is measured as a function of time. This approach is particularly applicable to dosage forms intended to deliver the active drug ingredient or therapeutic moiety, or to the blood stream for systemic distribution within the body, i.e., injectable drugs, most oral dosage forms, most suppositories, certain drugs administered by inhalation, and some drugs administered by local application to mucous membranes.

(2) In vivo testing in humans in which an appropriate acute pharmacological effect of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or metabolite(s), is measured as a function of time if such effect can be measured with sufficient accuracy, sensitivity, and reproducibility. This approach is applicable when appropriate methods are not available for measurement of the concentration of the active drug ingredient or therapeutic active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), in biological fluids or excretory products but a method is available for the measurement of an appropriate acute pharmacological effect. This approach is applicable to the same dosage forms listed in paragraph (c)(1) of this section.

(3) Well-controlled clinical trials in humans that establish the safety and effectiveness of the drug product. This approach is the least accurate, sensitive, and reproducible of the general approaches for determining in vivo bioavailability in humans. For dosage forms intended to deliver the active drug ingredient or therapeutic moiety to the bloodstream for systemic distribution within the body, this approach shall be considered as providing a sufficiently accurate estimate of in vivo bioavailability only when analytical methods are not available to permit use of one of the approaches outlined in paragraphs (c)(1) and (2) of this section. This approach shall also be considered as sufficiently accurate for determining the bioavailability of dosage forms intended to deliver the therapeutic moiety locally, e.g., topical preparations for the skin, eye, ear, mucous membranes; oral dosage forms not intended to be absorbed, e.g., an antacid or a radiopaque medium; and bronchodilators administered by inhalation if the onset and duration of pharmacological activity are defined.

(4) Any other in vivo approach approved by the Food and Drug Administration. This provision is intended for special situations and to include those circumstances where the in vivo bioavailability of a drug product might be determined in a suitable animal model rather than in humans or by using a radioactive or nonradioactive isotopically labeled drug product.

### § 320.25 Guidelines for the conduct of an in vivo bioavailability study.

(a) *Guiding principles.* (1) The basic principle in an in vivo bioavailability study is that no unnecessary human

research should be done.

(2) An in vivo bioavailability study shall not be conducted in humans if an appropriate animal model exists and correlation of results in animals and humans has been demonstrated. If an appropriate animal model does not exist, however, an in vivo bioavailability study shall ordinarily be done in normal adults under standardized conditions.

(3) In some situations, an in vivo bioavailability study in humans ~~may preferably~~ and more properly be done in suitable patients. Critically ill patients shall not be included in an in vivo bioavailability study unless the attending physician determines that there is a potential benefit to the patient.

(b) *Basic design.* The basic design of an in vivo bioavailability study is determined by the following:

(1) The scientific questions to be answered.

(2) The nature of the reference material and the dosage form to be tested.

(3) The availability of analytical methods.

(4) Benefit-risk considerations in regard to testing in humans.

(c) *Comparison to a reference material.* In vivo bioavailability testing of a drug product shall be in comparison to an appropriate reference material unless some other approach is more appropriate for valid scientific reasons.

(d) *Previously unmarketed active drug ingredients or therapeutic moieties.* (1) The purpose of an in vivo bioavailability study involving a drug product containing an active drug ingredient or therapeutic moiety that has not been approved for marketing is to determine:

(i) The bioavailability of the formulation proposed for marketing; and

(ii) The essential pharmacokinetic characteristics of the active drug ingredient or therapeutic moiety, such as the rate of absorption, the extent of absorption, the half-life of the therapeutic moiety in vivo, and the rate of excretion and/or metabolism. Dose proportionality of the active drug ingredient or the therapeutic moiety needs to be established after single-dose administration and in certain instances after multiple-dose administration. This characterization is a necessary part of the investigation of the drug to support drug labeling.

(2) The reference material in such a bioavailability study should be a solution or suspension containing the same quantity of the active drug ingredient or therapeutic moiety as the formulation proposed for marketing.

(3) The reference material should be administered by the same route as the formulation proposed for marketing unless an alternative or additional route is necessary to answer the scientific question under study. For example, in the case of an active drug ingredient or therapeutic moiety that is poorly absorbed after oral administration, it may be necessary to compare the oral dosage form proposed for marketing with the active drug ingredient or therapeutic moiety administered in solution both orally and intravenously.

(e) *New formulations of active drug ingredients or therapeutic moieties approved for marketing.* (1) The purpose of an in vivo bioavailability study involving a drug product that is a new formulation, a new dosage form, or a new salt or ester of an active drug ingredient or therapeutic moiety that has been approved for marketing is to:

(i) Determine the bioavailability of the new formulation, new dosage form, or new salt or ester relative to an appropriate reference material; and

(ii) Define the pharmacokinetic parameters of the new formulation, new dosage form, or new salt or ester to establish dosage recommendation.

(2) The selection of the reference material(s) in such a bioavailability study depends upon the scientific questions to be answered, the data needed to establish comparability to a currently marketed drug product, and the data needed to establish dosage recommendations.

(3) The reference material should be taken from a current batch of a drug product that is the subject of an approved new drug application and that contains the same active drug ingredient or therapeutic moiety, if the new formulation, new dosage form, or new salt or ester is intended to be comparable to or to meet any comparative labeling claims made in relation to the drug product that is the subject of an approved new drug application.

(f) *Controlled release formulations.* (1) The purpose of an in vivo bioavailability study involving a drug product for which a controlled release claim is made is to determine if all of the following conditions are met:

(i) The drug product meets the controlled release claims made for it.

(ii) The bioavailability profile established for the drug product rules out the occurrence of any dose dumping.

(iii) The drug product's steady-state performance is equivalent to a currently marketed noncontrolled release or controlled release drug product that contains the same active drug ingredient or therapeutic moiety and that is subject to an approved full new drug application.

(iv) The drug product's formulation provides consistent pharmacokinetic performance between individual dosage units.

(2) The reference material(s) for such a bioavailability study shall be chosen to permit an appropriate scientific evaluation of the controlled release claims made for the drug product. The reference material shall be one of the following or any combination thereof:

(i) A solution or suspension of the active drug ingredient or therapeutic moiety.

(ii) A currently marketed noncontrolled release drug product containing the same active drug ingredient or therapeutic moiety and administered according to the dosage recommendations in the labeling of the noncontrolled release drug product.

(iii) A currently marketed controlled release drug product subject to an approved full new drug application containing the same active drug ingredient or therapeutic moiety and administered according to the dosage recommendations in the labeling proposed for the controlled release drug product.

(iv) A reference material other than one set forth in paragraph (f)(2) (i), (ii) or (iii) of this section that is appropriate for valid scientific reasons.

(g) *Combination drug products.* (1) Generally, the purpose of an in vivo bioavailability study involving a combination drug product is to determine if the rate and extent of absorption of each active drug ingredient or therapeutic moiety in the combination drug product is equivalent to the rate and extent of absorption of each active drug ingredient or therapeutic moiety administered concurrently in separate single-ingredient preparations.



(2) The reference material in such a bioavailability study should be two or more currently marketed, single-ingredient drug products each of which contains one of the active drug ingredients or therapeutic moieties in the combination drug product. The Food and Drug Administration may, for valid scientific reasons, specify that the reference material shall be a combination drug product that is the subject of an approved new drug application.

(3) The Food and Drug Administration may permit a bioavailability study involving a combination drug product to determine the rate and extent of absorption of selected, but not all, active drug ingredients or therapeutic moieties in the combination drug product. The Food and Drug Administration may permit this determination if the pharmacokinetics and the interactions of the active drug ingredients or therapeutic moieties in the combination drug product are well known and the therapeutic activity of the combination drug product is generally recognized to reside in only one of the active drug ingredients or therapeutic moieties, e.g., ampicillin in an ampicillin-probenecid combination drug product.

(h) *Use of a placebo as the reference material.* Where appropriate or where necessary to demonstrate the sensitivity of the test, the reference material in a bioavailability study may be a placebo if:

(1) The study measures the therapeutic or acute pharmacological effect of the active drug ingredient or therapeutic moiety; or

(2) The study is a clinical trial to establish the safety and effectiveness of the drug product.

(1) *Standards for test drug product and reference material.*

(1) Both the drug product to be tested and the reference material,

if it is another drug product, shall be shown to meet all compendial or other applicable standards of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration times, and dissolution rates.

(2) Samples of the drug product to be tested shall be manufactured using the same equipment and under the same conditions as those used for full-scale production.

**§ 320.26 Guidelines on the design of a single-dose in vivo bioavailability study.**

(a) *Basic principles.* (1) An in vivo bioavailability study should be a single-dose comparison of the drug product to be tested and the appropriate reference material conducted in normal adults.

(2) The test product and the reference material should be administered to subjects in the fasting state, unless some other approach is more appropriate for valid scientific reasons.

(b) *Study design.* (1) A single-dose study should be crossover in design, unless a parallel design or other design is more appropriate for valid scientific reasons, and should provide for a drug elimination period.

(2) Unless some other approach is appropriate for valid scientific reasons, the drug elimination period should be either:

(i) At least three times the half-life of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), measured in the blood or urine; or

(ii) At least three times the half-life of decay of the acute pharmacological effect.

(c) *Collection of blood samples.* (1) When comparison of the test product and the reference material is to be based on blood concentration time curves, unless some other approach is more appropriate for valid scientific reasons, blood samples should be taken with sufficient frequency to permit an estimate of both:

(i) The peak concentration in the blood of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), measured; and

(ii) The total area under the curve for a time period at least three times the half-life of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), measured.

(2) In a study comparing oral dosage forms, the sampling times should be identical.

(3) In a study comparing an intravenous dosage form and an oral dosage form, the sampling times should be those needed to describe both:

(i) The distribution and elimination phase of the intravenous dosage form; and

(ii) The absorption and elimination phase of the oral dosage form.

(4) In a study comparing drug delivery systems other than oral or intravenous dosage forms with an appropriate reference standard, the sampling times should be based on valid scientific reasons.

(d) *Collection of urine samples.* When comparison of the test product and the reference material is to be based on cumulative urinary excretion-time curves, unless some other approach is more appropriate for valid scientific reasons, samples of the urine should be collected with sufficient fre-

quency to permit an estimate of the rate and extent of urinary excretion of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), measured.

(e) *Measurement of an acute pharmacological effect.* (1) When comparison of the test product and the reference material is to be based on acute pharmacological effect-time curves, measurements of this effect should be made with sufficient frequency to permit a reasonable estimate of the total area under the curve for a time period at least three times the half-life of decay of the pharmacological effect, unless some other approach is more appropriate for valid scientific reasons.

(2) The use of an acute pharmacological effect to determine bioavailability may further require demonstration of dose-related response. In such a case, bioavailability may be determined by comparison of the dose-response curves as well as the total area under the acute pharmacological effect-time curves for any given dose.

**§ 320.27 Guidelines on the design of a multiple-dose in vivo bioavailability study.**

(a) *Basic principles.* (1) Inselected circumstances it may be necessary for the test product and the reference material to be compared after repeated administration to determine steady-state levels of the active drug ingredient or therapeutic moiety in the body.

(2) The test product and the reference material should be administered to subjects in the fasting or nonfasting state, depending upon the conditions reflected in the proposed labeling of the test product.

(3) A multiple-dose study may be required to determine the bioavailability of a drug product in the following circumstances:

(i) There is a difference in the rate of absorption but not in the extent of absorption.

(ii) There is excessive variability in bioavailability from subject to subject.

(iii) The concentration of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), in the blood resulting from a single dose is too low for accurate determination by the analytical method.

(iv) The drug product is a controlled release dosage form.

(b) *Study design.* (1) A multiple-dose study should be crossover in design, unless a parallel design or other design is more appropriate for valid scientific reasons, and should provide for a drug elimination period if steady-state conditions are not achieved.

(2) A multiple-dose study is not required to be of crossover design if the study is to establish dose proportionality under a multiple-dose regimen or to establish the pharmacokinetic profile of a new drug product, a new drug delivery system, or a controlled release dosage form.

(3) If a drug elimination period is required, unless some other approach is more appropriate for valid scientific reasons, the drug elimination period should be either:

(i) At least five times the half-life of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), measured in the blood or urine; or

(ii) At least five times the half-life of decay of the acute pharmacological effect.

(c) *Achievement of steady-state conditions.* Whenever a multiple-dose study is conducted, unless some other study is

conducted, unless some other approach is more appropriate for valid scientific reasons, sufficient doses of the test product and reference material should be administered in accordance with the labeling to achieve steady-state conditions.

(d) *Collection of blood or urine samples.* (1) Whenever comparison of the test product and the reference material is to be based on blood concentration-time curves at steady-state, sufficient samples of blood should be taken to define adequately the maximum (C<sub>max</sub>) and minimum (C<sub>min</sub>) blood concentrations on 2 or more consecutive days to establish that steady-state conditions are achieved.

(2) Whenever comparison of the test product and the reference material is to be based on cumulative urinary excretion-time curves at steady-state, sufficient samples of urine should be taken to define the rate and extent of urinary excretion on 2 or more consecutive days to establish that steady-state conditions are achieved.

(3) A more complete characterization of the blood concentration or urinary excretion rate during the absorption and elimination phases of a single dose administered at steady-state is encouraged to permit estimation of the total area under concentration-time curves or cumulative urinary excretion-time curves and to obtain pharmacokinetic information, e.g., half-life or blood clearance, that is essential in preparing adequate labeling for the drug product.

(e) *Steady-state parameters.* (1) In certain instances, e.g., in a study involving a new drug entity, blood clearances at steady-state obtained in a multiple-dose study should be compared to blood clearances obtained in a single-dose study to support adequate dosage recommendations.

(2) In a linear system, the area under the blood concentration-time curve during a dosing interval in a multiple-dose steady-state study is directly proportional to the fraction of the dose absorbed and is equal to the corresponding "zero to infinity" area under the curve for a single-dose study. Therefore, when steady-state conditions are achieved, a comparison of blood concentrations during a dosing interval may be used to define the fraction of the active drug ingredient or therapeutic moiety absorbed.

(3) Other methods based on valid scientific reasons should be used to determine the bioavailability of a drug product having dose-dependent kinetics (non-linear system).

(f) *Measurement of an acute pharmacological effect.* When comparison of the test product and the reference material is to be based on acute pharmacological effect-time curves, measurements of this effect should be made with sufficient frequency to demonstrate a maximum effect and a lack of significant difference between the test product and the reference material.

**§ 320.28 Correlation of bioavailability with an acute pharmacological effect or clinical evidence.**

Correlation of in vivo bioavailability data with an acute pharmacological effect or clinical evidence of safety and effectiveness may be required if needed to establish the clinical significance of a special claim, e.g., in the case of a controlled release preparation.

**§ 320.29 Analytical methods for an in vivo bioavailability study.**

(a) The analytical method used in an in vivo bioavailability

study to measure the concentration of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), in body fluids or excretory products, or the method used to measure an acute pharmacological effect shall be demonstrated to be accurate and of sufficient sensitivity to measure, with appropriate precision, the actual concentration of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), achieved in the body.

(b) When the analytical method is not sensitive enough to measure accurately the concentration of the active drug ingredient or therapeutic moiety, or its metabolite(s), in body fluids or excretory products produced by a single dose of the test product, two or more single doses may be given together to produce higher concentration if the requirements of §320.31 are met.

**§ 320.30 Inquiries regarding bioavailability requirements and review of protocols by the Food and Drug Administration.**

(a) The Commissioner of Food and Drugs strongly recommends that, to avoid the conduct of an improper study and unnecessary human research, any person planning to conduct a bioavailability study submit the proposed protocol for the study to the Food and Drug Administration for review prior to the initiation of the study.

(b) The Food and Drug Administration shall review a proposed protocol for a bioavailability study and determine if all of the following conditions are met:

- (1) The design of the proposed bioavailability study is appropriate.
- (2) The reference material to be used in the bioavailability



study is appropriate.

(3) The proposed chemical and statistical analytical methods are adequate.

(c) General inquiries relating to in vivo bioavailability requirements and methodology shall be submitted to the Food and Drug Administration, Bureau of Drugs, Division of Biopharmaceutics (HFD-520), 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.

**§ 320.31 Applicability of requirements regarding a "Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug."**

(a) Any person planning to conduct an in vivo bioavailability study in humans shall submit a "Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug" if either:

- (1) The test product contains a new chemical entity that is not the subject of an approved new drug application; or
- (2) The study involves a radioactively labeled drug product.

(b) Any person planning to conduct a bioavailability study in humans using a currently commercially available drug product that is the subject of an approved new drug application, or is identical, similar, or related to such a drug product shall submit an IND if the study is one of the following:

- (1) A single-dose study in normal subjects or patients where the dose exceeds that specified in the labeling of the drug product that is the subject of an approved new drug application.
- (2) A multiple-dose study in patients where the dose exceeds that specified in the labeling of the drug product that is the subject of an approved new drug application.
- (3) A multiple-dose study in normal subjects whether or not the dose exceeds that specified in the labeling of the

drug product that is the subject of an approved new drug application.

(c) The provisions of §312.1 of this chapter are applicable to any bioavailability study conducted under a "Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug."

(d) The consent of all human subjects (or their representatives) who participate in a bioavailability study (regardless of whether the study is conducted under a "Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug") shall be obtained in writing under §310.102 of this chapter.

(e) (Reserved)

(f) An in vivo bioavailability study in humans shall be conducted in compliance with the requirements for institutional review set forth in Part 56 of this chapter, and informed consent set forth in Part 50 of this chapter, regardless of whether the study is conducted under a "Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug."

(42 FR 1648, Jan. 7, 1977, as amended at 46 FR 8954, Jan. 27, 1981)

### **Subpart C – Bioequivalence Requirements**

Authority: Secs. 201(p), 502, 505, 701(a), 52 Stat. 1041-1042 as amended, 1050-1053 as amended, 1055 (21 U.S.C. 321(p), 352, 355, 371(a)), unless otherwise noted.

Source: 42 FR 1635, Jan. 7, 1977, unless otherwise noted.

#### **§ 320.50 Purpose.**

This subpart establishes criteria and procedures for:

(a) Identifying pharmaceutical equivalents and pharmaceutical alternatives that are intended to be used interchangeably for the same therapeutic effect and that are not bioequivalent drug products; and

(b) Establishing a bioequivalence requirement for these drug products.

**§ 320.51 Procedures for establishing or amending a bioequivalence requirement.**

(a) The Commissioner of Food and Drugs, on his own initiative or in response to a petition by an interested person, may propose and promulgate a regulation to establish a bioequivalence requirement if he finds there is well-documented evidence that specific pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives intended to be used interchangeably for the same therapeutic effect:

(1) Are not bioequivalent drug products; or

(2) May not be bioequivalent drug products based on the criteria set forth in §320.52; or

(3) May not be bioequivalent drug products because they are members of a class of drug products that have close structural similarity and similar physicochemical or pharmacokinetic properties to other drug products in the same class that the Commissioner finds are not bioequivalent drug products.

(b) Any person submitting a petition to the Commissioner to propose a regulation to establish or amend a bioequivalence requirement shall submit the petition under §§10.20 and 10.30 of this chapter, and include in the petition the applicable information set forth in §320.54.

(c) The Commissioner shall include in a notice of proposed rulemaking to establish a bioequivalence requirement the evidence and criteria set forth in §320.52 that are to be considered in determining whether to issue the proposal. If the rulemaking is proposed in response to a petition, the Commissioner shall include in the proposal a summary and analysis of the relevant information that was submitted in the petition as well as other available information to support the establishment of a bioequivalence requirement.

(d) The Commissioner, on his own initiative or in response to a petition by an interested person, may propose and promulgate an amendment to a bioequivalence requirement established under this subpart.

(42 FR 1635, Jan. 7, 1977, as amended at 42 FR 15674, Mar. 22, 1977)

**§ 320.52 Criteria and evidence to establish a bioequivalence requirement.**

The Commissioner shall consider the following factors, when supported by well-documented evidence, to identify specific pharmaceutical equivalents and pharmaceutical alternatives that are not or may not be bioequivalent drug products and to determine whether to propose or promulgate a regulation to establish a bioequivalence requirement for these products:

(a) Evidence from well-controlled clinical trials or controlled observations in patients that such drug products do not give comparable therapeutic effects.

(b) Evidence from well-controlled bioequivalence studies that such products are not bioequivalent drug products.

(c) Evidence that the drug products exhibit a narrow therapeutic ratio, e.g., there is less than a 2-fold difference in median lethal dose ( $LD_{50}$ ) and median effective dose ( $ED_{50}$ ) values, or have less than a 2-fold difference in the minimum toxic concentrations and minimum effective concentrations in the blood, and safe and effective use of the drug products requires careful dosage titration and patient monitoring.

(d) Competent medical determination that a lack of bioequivalence would have a serious adverse effect in the treatment or prevention of a serious disease or condition.

(e) Physicochemical evidence that:

(1) The active drug ingredient has a low solubility in water, e.g., less than 5 milligrams per 1 milliliter, or, if dissolution in the stomach is critical to absorption, the volume of gastric fluids required to dissolve the recommended dose far exceeds the volume of fluids present in the stomach (taken to be 100 milliliters for adults and prorated for infants and children).

(2) The dissolution rate of one or more such products is slow, e.g., less than 50 percent in 30 minutes when tested using either a general method specified in an official compendium or a paddle method at 50 revolutions per minute in 900 milliliters of distilled or deionized water at  $37^{\circ}C$ , or differs significantly from that of an appropriate reference material such as an identical drug product that is the subject of an approved full new drug application.

(3) The particle size and/or surface area of the active drug ingredient is critical in determining its bioavailability.

(4) Certain physical structural characteristics of the active drug ingredient, e.g., polymorphic forms, conforms,

solvates, complexes, and crystal modifications, dissolve poorly and this poor dissolution may affect absorption.

(5) Such drug products have a high ratio of excipients to active ingredients, e.g., greater than 5 to 1.

(6) Specific inactive ingredients, e.g., hydrophilic or hydrophobic excipients and lubricants, either may be required for absorption of the active drug ingredient or therapeutic moiety or, alternatively, if present, may interfere with such absorption.

(f) Pharmacokinetic evidence that:

(1) The active drug ingredient, therapeutic moiety, or its precursor is absorbed in large part in a particular segment of the gastrointestinal tract or is absorbed from a localized site.

(2) The degree of absorption of the active drug ingredient, therapeutic moiety, or its precursor is poor, e.g., less than 50 percent, ordinarily in comparison to an intravenous dose, even when it is administered in pure form, e.g., in solution.

(3) There is rapid metabolism of the therapeutic moiety in the intestinal wall or liver during the process of absorption (first-class metabolism) so the therapeutic effect and/or toxicity of such drug product is determined by the rate as well as the degree of absorption.

(4) The therapeutic moiety is rapidly metabolized or excreted so that rapid dissolution and absorption are required for effectiveness.

(5) The active drug ingredient or therapeutic moiety is unstable in specific portions of the gastrointestinal tract and requires special coatings or formulations, e.g., buffers, enteric coatings, and film coatings, to assure adequate absorption.

(6) The drug product is subject to dose dependent kinetics in or near the therapeutic range, and the rate and extent of absorption are important to bioequivalence.

**§ 320.53 Types of bioequivalence requirements.**

(a) A bioequivalence requirement may be one or more of the following, as specified by the Food and Drug Administration:

- (1) An in vivo test in humans.
- (2) An in vivo test in animals other than humans that has been correlated with human in vivo data.
- (3) An in vivo test in animals other than humans that has not been correlated with human in vivo data.
- (4) An in vitro bioequivalence standard, i.e., and in vitro test that has been correlated with human in vivo bioavailability data.
- (5) A currently available in vitro test (usually a dissolution rate test) that has not been correlated with human in vivo bioavailability data.

(b) In vivo testing in humans shall ordinarily be required if there is well-documented evidence that pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives intended to be used interchangeably for the same therapeutic effect meet one of the following conditions:

- (1) They do not give comparable therapeutic effects.
- (2) They are not bioequivalent drug products.
- (3) They exhibit a narrow therapeutic ratio, e.g., there is less than a 2-fold difference in  $LD_{50}$  and  $ED_{50}$  values, or there is less than a 2-fold difference in the minimum toxic concentrations and minimum effective concentration in the

blood, and safe and effective use of the product requires careful dosage titration and patient monitoring.

**§ 320.54 Contents of a petition to establish a bioequivalence requirement.**

(a) Each person submitting a petition to establish a bioequivalence requirement under this subpart shall include in the petition each of the following three types of information to justify this action:

(1) A statement summarizing the bioequivalence problem.

(2) Well-documented evidence that the drug products for which a bioequivalence requirement should be established are pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives that are labeled to be administered at the same dose of the same therapeutic moiety for the same therapeutic effect.

(3) Well-documented evidence and data in the categories listed in this paragraph, as applicable, to support the contention that a documented or potential bioequivalence problem exists.

(i) Well-documented evidence that the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives do not give comparable therapeutic effects, together with a citation of supporting well-controlled observations or clinical trials in patients and a summary of their contents.

(ii) Well-documented evidence that the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives are not bioequivalent drug products, together with appropriate data and/or citations of supporting well-controlled bioequivalence studies and a summary of their contents.



(iii) Well-documented evidence that the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives exhibit a narrow therapeutic ratio, e.g., there is less than a 2-fold difference in LD<sub>50</sub> or ED<sub>50</sub> values, or have a less than 2-fold difference in the minimum toxic concentration and minimum effective concentrations in the blood, and safe and effective use of the drug product requires careful dosage titration and patient monitoring.

(IV) Competent medical determination that lack of bioequivalence would have a serious adverse effect in the treatment of a serious disease or condition.

(v) Well-documented evidence that the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives, because of the physicochemical and/or pharmacokinetic characteristics set forth in §320.52(e) and (f), may not be bioequivalent drug products.

(vi) Well-documented evidence to support a finding that the pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives are members of a class of drug products that have close structural similarity and physicochemical or pharmacokinetic properties similar to other drug products that have been specifically shown to lack therapeutic equivalence or bioequivalence.

(b) Each person submitting a petition to establish a bioequivalence requirement under this subpart is requested, but is not required, to include in the petition a description of a proposed bioequivalence test as follows:

(1) A description of any proposed current in vitro test to be used pending the development of a definitive in vitro bioequivalence standard together with the evidence described

in paragraph (c) of this section that this current in vitro test is suitable for comparing the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives to a reference material.

(2) A description of any proposed in vitro bioequivalence standard, including a citation of in vivo data and other evidence described in paragraph (c) of this section which support the applicability of the proposed in vitro bioequivalence standard.

(3) A description of any proposed in vivo bioequivalence test, including the reference material to be used and other technical specification needed to assure uniform testing of the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives together with a citation of supporting evidence described in paragraph (c) of this section and a summary of its contents.

(c) Scientific evidence cited in the petition shall include specific, precise information such as:

(1) The product names, batch numbers, labeling, and the identity of the manufacturer, packer, or distributor of the batches of the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives included in the studies on which the evidence is based.

(2) The results of all in vitro physical and chemical tests conducted on the batches of the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives to determine whether they meet compendial or other applicable standards of identity, strength, quality, and purity, including potency and, where applicable, content uniformity, disintegration rates, and dissolution rates.

(3) The results of any in vitro physicochemical tests conducted on the batches of the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives studied other than those specified in the compendial or other applicable standard, e.g., particle size.

(4) The results of any in vivo bioequivalence test or in vitro bioequivalence test conducted on the batches of the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives studied. These results shall present a validation of the analytical methodology, including the standard curve used and a description of the method of calculation of results, and a description of the pharmacokinetic model and/or statistical model used in analyzing the data.

(5) A full description of the analytical procedures and equipment used in conducting an in vivo or in vitro test on the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives.

(d) Each person submitting a petition to establish a bioequivalence requirement under this subpart shall include in the petition copies of published reports in the scientific literature and unpublished material that support the establishment of a bioequivalence requirement for the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives.

(e) Each person submitting a petition to establish a bioequivalence requirement under this subpart shall include in the petition information as to the availability of sufficient samples of the subject pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives studied to permit confirmatory testing by the Food and Drug Administration.

**§ 320.55 Requirements for batch testing and certification by the Food and Drug Administration.**

(a) If the Commissioner determines that individual batch testing by the Food and Drug Administration is necessary to assure that all batches of the same drug product meet an appropriate in vitro test, he shall include in the bioequivalence requirement a requirement for manufacturers to submit samples of each batch to the Food and Drug Administration and to withhold distribution of the batch until notified by the Food and Drug Administration that the batch may be introduced into interstate commerce.

(b) The Commissioner will ordinarily terminate a requirement for a manufacturer to submit samples for batch testing on a finding that the manufacturer has produced four consecutive batches that were tested by the Food and Drug Administration and found to meet the bioequivalence requirement, unless the public health requires that batch testing be extended to additional batches.

**§ 320.56 Requirements for in vitro testing of each batch.**

If a bioequivalence requirement specifies a currently available in vitro test or an in vitro bioequivalence standard comparing the drug product to a reference standard, the manufacturer shall conduct the test on a sample of each batch of the drug product to assure batch-to-batch uniformity.

**§ 320.57 Requirements for the conduct of in vivo bioequivalence test in humans.**

(a) If a bioequivalence requirement provides for in vivo testing in humans, a manufacturer shall conduct this testing according to the procedures in §320.24, using the most accurate, sensitive, and reproducible method available, and using the reference material specified in the bioequivalence requirement.

(b) Clinical trials demonstrating safety and effectiveness shall be used to establish bioequivalence only if other methods are not available.

(c) If a bioequivalence requirement provides for in vivo testing in humans using a method other than clinical trials, a manufacturer shall conduct this testing to assure that his product meets the bioequivalence requirement even though his product is the subject of an approved full new drug application containing clinical evidence of safety and effectiveness.

(d) (Reserved)

(e) If a bioequivalence requirement provides for in vivo testing in humans, any person conducting such testing shall comply with the requirements of §320.31.

(42 FR 1635, Jan. 7, 1977, as amended at 40 FR 8954, Jan. 27, 1981)

**§ 320.58 Requirements for marketing a drug product subject to a bioequivalence requirement.**

(a) If a bioequivalence requirement is established for a drug product subject to a new drug application that became

effective before October 10, 1962, or for an identical, related, or similar drug product under §310.6 of this chapter, the product may lawfully be introduced into interstate commerce as follows:

(1) Any manufacturer who holds an approved full or abbreviated new drug application for the drug product on the date the bioequivalence requirement becomes effective shall submit and obtain approval by the Food and Drug Administration of a supplemental application that provides evidence that the drug product meets the bioequivalence requirement. If a supplemental application is submitted within the time frame specified in the regulation establishing the bioequivalence requirement, the manufacturer may continue to market the drug product unless and until the supplemental application is disapproved and approval of the new drug application is withdrawn.

(2) Any manufacturer who does not hold an approved full or abbreviated new drug application for the drug product on the effective date of the bioequivalence requirement shall, before introducing the drug product into interstate commerce submit and obtain approval by the Food and Drug Administration of a full or abbreviated new drug application, as applicable, that provides evidence that the drug product meets the bioequivalence requirement.

(b) If a bioequivalence requirement is established for a drug product subject to a new drug application that was approved on or after October 10, 1962, the product may lawfully be introduced into interstate commerce as follows:

(1) Any manufacturer who holds an approved full new drug application for the drug product on the effective date of the

bioequivalence requirement shall submit and obtain approval by the Food and Drug Administration of a supplemental application is submitted within the time frame specified in the regulation establishing the bioequivalence requirement, the manufacturer may continue to introduce the drug product into interstate commerce unless and until the supplemental application is disapproved and approval of the new drug application is withdrawn.

(2) Any manufacturer who does not hold an approved full new drug application for the drug product on the effective date of the bioequivalence requirement shall, before introducing the drug product into interstate commerce, submit and obtain approval by the Food and Drug Administration of a full new drug application that provides evidence that the drug product meets the bioequivalence requirement.

(c) If a bioequivalence requirement is established for a drug product that is not subject to the new drug provisions of the act, the product may lawfully be introduced into interstate commerce as follows:

(1) The manufacturer records and maintains evidence that the drug product meets the bioequivalence requirement. Upon written request or notice in the Federal Register, the manufacturer shall promptly submit this evidence to the Food and Drug Administration.

(2) The drug product is manufactured in accordance with current good manufacturing practice, as determined by the requirements in Part 211 of this chapter.

(3) The drug product is labeled in compliance with the act and this chapter.

(d) A manufacturer may introduce into interstate commerce a drug product for which a bioequivalence requirement is

established only if he complies with this section. Introduction of the drug product into interstate commerce not in compliance with this section is illegal and subject to regulatory action.

(e) Upon disapproval of a full or abbreviated new drug application or supplemental application, the procedures for disapproval of any new drug application under section 505(d) of the act apply. Introduction of the drug product involved into interstate commerce is illegal unless the Commissioner, in his discretion, determines to stay this disapproval for a particular drug product on a finding that all of the following conditions are met:

(1) The drug product was being lawfully marketed on the effective date of the bioequivalence requirement, i.e., if a new drug, it was already subject to an approved full or abbreviated new drug application.

(2) The drug product is medically necessary, e.g., it is used in treatment of a serious disease or condition for which no alternative therapy is available.

(3) There is not an adequate supply of identical or similar drug products subject to an approved full or abbreviated new drug application containing bioequivalence data to fulfill medical needs.

(4) The manufacturer submits a full or abbreviated new drug application or supplemental application, as applicable, containing an acceptable protocol for the conduct of bioequivalence studies and initiates action to conduct and complete the necessary studies within the time frame set forth in the bioequivalence requirement.



**§ 320.59 Bioequivalence requirements based on data voluntarily submitted.**

(a) A bioequivalence requirement established under this subpart may specify an analytical method, e.g., a current in vitro test, an in vitro bioequivalence standard, or an in vivo bioequivalence test, that is based on data and information voluntarily submitted to the Food and Drug Administration, even though these data and information are exempt from public disclosure under §20.61 of this chapter.

(b) A summary of the voluntarily submitted data and information on which the bioequivalence requirement is based, prepared in one of the following two alternative ways, shall be publicly released when the bioequivalence requirement is proposed:

(1) The Food and Drug Administration may at an appropriate time before proposing the bioequivalence requirement require the person who voluntarily submitted the data and information to prepare a summary of these data and information, that will be reviewed and, where appropriate, revised by the agency.

(2) The Food and Drug Administration may prepare its own summary of these data and information.

(c) A bioequivalence requirement may specify an analytical method contained in a petition or approved new drug application, or based on data and information voluntarily submitted to the Food and Drug Administration, unless the method serves no regulatory or compliance purpose and is shown to be exempt from public disclosure under §20.61 of this chapter.

(42 FR 1635, Jan. 7, 1977, as amended at 42 FR 15674, Mar. 22, 1977)

**§ 320.60 Bioequivalence requirements for a drug product subject to an old drug monograph.**

If the Commissioner establishes an old drug monograph for a drug product for which a bioequivalence requirement has been established under this subpart, the provisions of this subpart as they relate to that drug product are thereby revoked.

**§ 320.61 Requirements for in vivo testing of a drug product not meeting an in vitro bioequivalence standard.**

(a) If a drug product fails to meet an in vitro bioequivalence standard established under this subpart and a manufacturer nevertheless wishes to market the product without reformulation, the manufacturer may do so if he demonstrates the bioequivalence of the drug product by in vivo testing in humans of three consecutive batches of the drug product and develops an in vitro test that assures the bioequivalence of his product from batch-to-batch.

(b) The reference material to be used by a manufacturer in conducting in vivo testing in humans under this section shall be a drug product that meets the in vitro bioequivalence standard.

**§ 320.62 Requirements for maintenance of records of bioequivalence testing.**

All records of in vivo or in vitro tests conducted on any marketed batch of a drug product to assure that the product meets a bioequivalence requirement shall be maintained by the manufacturer for at least 2 years after the expiration date of the batch and submitted to the Food and Drug Administration on request.

( 부록 3 )

日本藥發第 698 號, 藥審第 718 號通知 ( 昭和 55 年 5 月 20 日 ) 에 관하여

I. 「 의약품의 제조 또는 수입의 승인신청에 있어서 첨부해야할 자료에 관하여 」

( 소화 55 년 5 월 30 일 藥發제 698 호, 各都道府縣 知事앞 후생성약 무국장 통지 )

본 통지에서 승인신청시 생물학적 동등성에 관한 자료가 필요한 경우는 다음과 같다.

(1) 의료용 의약품

- 제형추가에 관계되는 의약품 ( 기승인 의약품등과 유효성분, 투여경로, 효능효과, 용법용량이 같지만, 제형, 함량이 다른 의약품 [ 단, 신제형 의약품 ( 기승인 의약품등과 유효성분 투여경로, 효능효과가 동일하지만, 서방화 등의 약제학적 변경에 따라 원칙적으로 용법등이 다른 의약품 ) 에 해당 하는 것은 제외 ] )
- 기타의 의약품 [ 신유효성분 함유의약품, 신의료용 배합제, 신투여경로 의약품, 신표능 의약품, 신제형 의약품, 신통량 의약품 및 상기 항목의 의약품을 제외한 의료용 의약품 ]

(2) 치과용 의약품

- 기타의 의약품 [ 신유효성분 함유의약품, 기승인의약품등과 동일 유효성분이지만, 치과용 의약품인 기승인의약품등의

어디에도 유효성분으로서 함유되어 있지 않은 성분을 유효성분으로서 함유하는 의약품, 치과용 의약품인 기승인의약품등과 유효성분이 동일하지만, 그 효능효과 등이 다른 의약품, 치과용 의약품인 신배합제를 제외한 치과용 의약품]

(3) 방사성 의약품

- 인체에 직접 사용하는 것 중 기타의 의약품 [ 신유효성분 함유, 신투여경로의약품, 신호능의약품, 신용량의약품을 제외한 방사성의약품 ]

본 통지에서는 제 1 총칙에서 상기 용어들을 다음과 같이 정의하고 있다.

- 신의약품은 약사법제 14 조의 2 제 1 항제 1 호에 규정한 신의약품을 말한다.
- 의료용의약품은, 소화 55년 4월 10일 약발제 483호 약무국장 통지 제 6, 2에 규정한 의료용 의약품을 말한다. 이 경우에 있어서 다음 어느항에든 해당되는 의약품은, 원칙적으로 의료용의약품으로서 취급하는 것으로 한다.

- ① 마약, 각성제, 각성제원료, 요지시의약품, 독약, 극약. 단, 독약, 극약 중 인체에 직접 적용하지 않는 것, 살충제 등을 제외한다.
- ② 제형, 약리작용 등으로부터 보아 의사, 치과의사가 직접 사용하거나 또는 의사, 치과의사의 지도감독하에 사용하는 것이 적당한 의약품.

(예) 주사제, 펠렛제, 경관투여제, X선조영제, 방사성의약품, 전신마취제

③ 의사, 치과 의사가 직접 사용하거나, 또는 의사, 치과 의사의 지도감독하에서 사용하지 않으면 의료상의 장해를 일으킬 우려가 있는 질환을 적응증으로 갖는 의약품

(예) 법정전염병, 届出전염병, 결핵, 백혈병, 나병, 정신병, 녹내장을 적응증으로 갖는 의약품

- 일반용 의약품은 의료용 의약품 이외의 의약품을 말한다.
- 배합제는 유효성분을 2 이상 함유하는 의약품을 말한다.
- 신유효성분함유 의약품은 이미 제조 또는 수입의 승인을 허여하고 있는 의약품 및 일본 약국방에 정하고 있는 의약품(이하「기승인 의약품등」이라 한다)의 어디에도 유효성분으로서 함유되어 있지 않은 성분을 유효성분으로 함유하는 의약품을 말한다.
- 신투여경로 의약품은, 기승인 의약품등과 유효성분은 동일하지만, 그 투여경로(경구, 피하·근육내, 정맥내, 경피, 직장내, 질내, 점안, 점이, 점비, 흡입등의 차이를 말한다)가 다른 의약품을 말한다.
- 신표능의약품은 기승인 의약품등과 유효성분 및 투여경로는 동일하지만, 그 효능효과가 다른 의약품을 말한다.
- 신통량의약품은 기승인 의약품등과 유효성분 및 투여경로는 동일하지만, 그 용량이 다른 의약품을 말한다.

이상으로부터 일본에서 생물학적 동등성자료가 필요한 경우는 제

형추가에 관계되는 의료용 의약품과, 의료용의약품, 치과용의약품 및 인체에 직접 사용되는 방사성 의약품중 기타〔일본에서 “ゾロゾロ薬”이라 하는 기승인의약품과 동일한 의약품을 말함〕의 의약품이라 할 수 있다.

이상 언급한 내용에 참고가 되도록 뒤에 본 통지문 전문을 원문으로 수재하였다.

## II. 「의약품의 제조 또는 수입의 승인신청에 있어서 첨부해야 할 자료의 취급등에 관하여」

(소화 55년 5월 30일, 藥審제 718호, 都道府縣 위생주관부(국)장앞, 후생성약무국심사과장, 등 생물제제과장 통지)

본 통지는 약발 제 698호 약무국장통지(이하 「국장통지」라 한다)로 통지된 사항에 대한 세부사항을 설명하는 것이다.

여기에서는 의약품 분류를 세분하여 자료의 면제범위를 설정하고, 필요한 자료의 요건(시험의 기준)에 대해 설명하고 있다. 다음은 생물학적 동등성에 관한 시험기준이다.

---

### I 목 적

新의약품으로서 승인받은 의약품(또는 이에 준하는 의약품)과 생물학적으로 동등한가를 증명하기 위해 실시한다.

### II 시험방법

1. 흡수됨에 의해 효과를 나타낼 수 있는 의약품에 있어서는 다음과 같이 한다. 단 원칙적으로 정맥내 주사 경로로만 투여

되는 의약품은 제외한다.

- (1) 대 상 : 원칙적으로 건강인
- (2) 예 數 : 적절한 통계적 처리가 가능한 예수
- (3) 검 체 : 최종제품
- (4) 투 여 량 : 임상 사용량
- (5) 투여방법 : 임상 투여경로에 따라 1회 투여함을 원칙으로 한다.
- (6) 비교방법 : 적절한 休藥기간을 둔 交叉시험 (cross over) 법
- (7) 비교항목 : 혈중농도 (AUC,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  등)

(注)① 뇨중배설량으로부터 혈중농도의 시간적 추이를 추정할 수 있는 경우, 또는 적절한 용출시험결과와 임상효과와의 사이에 상관관계가 있음이 문헌등에 의해 밝혀져 있는 경우 등에는 그 비교시험으로 이 생물학적 동등성 시험을 대체할 수 있다.

② 건강인을 대상으로 하는 것이 적당하지 않다고 생각되는 의약품에 있어서는 동물을 대상으로 하는 등, 적절한 시험을 행할 것.

2. 기타 의약품에 있어서는 효력을 나타내는 약리작용에 대해서 비교시험 할 것

3. 1 또는 2의 시험이 기술적으로 실행불가함이 명백한 의약품에 있어서는 1, 2 모두 효능에 대해서 정밀하고 객관적인 임상시험을 할 것

## 醫藥品の製造又は輸入の承認申請に 際し添付すべき資料について

( 昭和55年5月30日 薬発第698号 )  
各都道府県知事あて 厚生省薬務局長通知

標記については、昭和55年4月10日薬発第483号薬務局長通知によるほか具体的取扱いに関しては、下記によることとしたので、御了知のうえその適正な運用に努められたい。

なお、この通知は昭和55年6月30日以降に行われる医薬品の申請について適用する。

おって、この通知において改正後の薬事法（昭和35年法律第145号）を「法」と、改正後の薬事法施行令（昭和36年政令第11号）を「令」と、改正後の薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）を「規則」とそれぞれ略称する。

### 記

#### 第1 総則

1 この通知において用いる用語は、次のとおりとする。

一 新医薬品とは、法第14条の2第1項第1号に規定する新医薬品をいう。

二 医療用医薬品とは、昭和55年4月10日薬発第483号薬務局長通知第6.2に規定する医療用医薬品をいう。この場合において、次のいずれかに該当する医薬品は、原則として医療用医薬品として取扱う



ものとする。

- (1) 麻薬、覚せい剤、覚せい剤原料、要指示医薬品、毒薬、劇薬。ただし、毒薬、劇薬のうち、人体に直接使用しないもの、殺虫剤等を除く
  - (2) 剤型、薬理作用等からみて、医師、歯科医師が自ら使用し、又は医師、歯科医師の指導監督下で使用することが適当な医薬品  
(例) 注射剤、ペレット剤、経理投与剤、X線造影剤、放射性医薬品、全身麻酔剤
  - (3) 医師、歯科医師が自ら使用し、又は医師、歯科医師の指導監督下で使用しなければ医療上障害を招く恐れのある疾患を適応症にもつ医薬品  
(例) 法定伝染病、届出伝染病、結核、白血病、らい病、精神病、緑内障を適応症にもつ医薬品
- 三 一般用医薬品とは医療用医薬品以外の医薬品をいう。
- 四 配合剤とは、有効成分を2以上含有する医薬品をいう。
- 五 新有効成分含有医薬品とは、既に製造又は輸入の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品（以下「既承認医薬品等」という。）のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品をいう。
- 六 新投与経路医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分は同一であるがその投与経路（経口、皮下・筋肉内、静脈内、経皮、経直腸、経膈、点眼、点耳・点鼻、吸入等の別をいう。）が異なる医薬品をいう。
- 七 新効能医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一

であるが、その効能効果が異なる医薬品をいう。

八 新用量医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが、その用量が異なる医薬品をいう。

2. 医薬品の製造又は輸入の承認の申請については規則第 17 条、第 18 条の 3 及び第 19 条の規定に基づき行うものとされているが、その内容は申請の時点における医学薬学等の学問水準に基づいたものでなければならない。

3. 承認申請書に添付すべき資料は、邦文で記載されたものでなければならない。

4. 承認申請書に添付すべき資料のうち主要な部分は、原則として日本国内の専門の学会において発表され、又は学会誌若しくはこれに準ずる雑誌に掲載され、若しくは掲載されることが明らかなものでなければならない。

ただし、動物試験に関する資料のうち規則第 18 条の 3 第 1 項 第 1 号ニからハに示すもの及び同号ハに示す資料については、それぞれ、昭和 51 年 10 月 1 日薬発第 970 号薬務局長通知「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際して提出すべき動物試験に関する資料等の取扱いについて」及び昭和 55 年 3 月 31 日薬発第 406 号薬務局長通知「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際して提出すべき安定性試験に関する資料等の取扱いについて」の定めるところによる。

5. 承認申請書に添付すべき資料を作成するための試験の基準等は、必要に応じ別途定めるものとする。

6. 承認申請書に添付すべき資料を作成するための試験（臨床試験を

除く。)は、十分な設備のある施設において、経験ある研究者により、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、適正に実施されたものでなければならない。

## 第2 承認申請書に添付すべき資料

1. 規則第18条の3第1項第1号に列記されている資料の内容は、おおむね別表1の右欄に掲げる資料とする。
2. 承認申請書に添付すべき資料の範囲は、原則として別表2左欄の区分に従い、同表右欄に示す資料とする。

この場合において分類区分の判定し難い場合には、厳しい資料要求を行う区分によることとし、2以上の区分にまたがる場合には、各々の区分において必要とされる資料を必要とする。ただし、資料作成のための試験が技術的に実施不可能な場合及び当該医薬品の種類、用法等からみて実施する意味がない場合は、当該資料の添付を要しないこととし、また、資料トの症例数については適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、実施可能な例数でよいものとする。

3. 新医薬品と同一性を有すると認められる医薬品を当該再審査期間中に申請する場合にあっては、当該新医薬品と同等又はそれ以上の資料の添付を必要とする。
4. 上記に該当する場合であっても、法第14条第4項に基づく承認事項一部変更申請の場合には、その事由により資料が不要となることがある。

## 第3 その他

1. 厚生大臣が規則第18条の3第2項の規定に基づき提出を求めることとなる資料は次のとおりとする。
  - 一 規則第64条の2各号に該当する医薬品にあっては当該医薬品等の見本品
  - 二 輸入医薬品にあっては、輸出国における製造承認証明書又はこれに代わる資料及び輸入契約書又はこれに準ずる資料
2. この通知の施行の際、現に法第79条の規定に基づき副作用の報告を課せられている医薬品と同一性を有すると認められる医薬品を当該副作用報告義務期間中に申請する場合にあっては、当該副作用の報告を課せられている医薬品と同等又はそれ以上の資料の添付を必要とする。
3. 本通知の施行に伴い次に掲げる通知はそれぞれ次のとおり取扱うものとする。

昭和38年4月3日 薬発第167号 薬務局長通知

「医薬品の安全確保の方策について」

昭和40年5月28日 薬製第125号 薬務局製薬課長通知

「医薬品の安全確保の方策について」

昭和41年3月24日 薬製第67号 薬務局製薬課長通知

「医薬品製造承認申請書の記載要領について」

昭和42年5月25日 薬製第211号 薬務局製薬課長通知

「医薬品製造承認事項一部変更申請の取扱いについて」

昭和42年10月21日 薬製第645号 薬務局企業課長 製薬課長通知

「医薬品の製造承認等の基本方針による事務処理について」

昭和43年1月31日 薬製第25号 薬務局企業課長 製薬課長  
通知

「医薬品製造（輸入）承認および承認事項一部変更承認申請書の記載要領について」

昭和43年3月14日 薬製第111号 薬務局製薬課長通知

「医薬品の製造承認等に関する基本方針にかかる医療用配合剤の取扱いについて」

昭和43年3月15日 薬製第112号 薬務局製薬課長通知

「医薬品の製造等に関する基本方針にかかる別紙2の取扱いについて」

昭和44年3月12日 薬発第175号 薬務局長通知

「医薬品の規格及び試験方法について」

昭和44年3月12日 薬製第73号 薬務局製薬課長通知

「医薬品の製造承認等に関する基本方針にかかる歯科用医薬品の取扱いについて」

昭和44年6月13日 薬製第268号 薬務局企業課長 製薬課長  
通知

「新医薬品の製造（輸入）承認申請について」

昭和44年7月7日 薬製第306号 薬務局企業課長 製薬課長  
通知

「医薬品の製造承認等に関する基本方針にかかる放射性医薬品の取扱いについて」

昭和 45 年 11 月 5 日 薬発第 1010 号薬務局長通知

「医薬品の製造（輸入）承認申請に係る規格及び試験方法に関する資料の提出について」

昭和 46 年 6 月 29 日 薬発第 589 号 薬務局長通知

「医薬品の製造（輸入）承認申請における資料の提出について」

昭和 46 年 10 月 18 日 薬発第 944 号 薬務局長通知

「医薬品の製造（輸入）承認申請における資料提出に関する取扱いについて」

昭和 46 年 10 月 19 日 薬製第 204 号 薬務局企業課長 製薬第一課長通知

「殺虫剤の製造（輸入）承認に関する取扱いについて」

昭和 51 年 10 月 1 日 薬発第 908 号 薬務局長通知

「医薬品の生殖に及ぼす影響に関する動物試験法について」の通知を廃止し。

昭和 42 年 9 月 13 日 薬発第 645 号 薬務局長通知

「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」中第 1、第 2、第 4 及び第 7 並びに、昭和 42 年 10 月 21 日薬発第 747 号薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針の取扱いについて」中 1、2、3、6、別紙 1 から別紙 3 まで及び別紙様式 1 を削り、

昭和 48 年 11 月 21 日薬発第 1148 号薬務局長通知「医薬品再評価の終了した有効成分を含有する医薬品の製造（輸入）承認等の取扱いについて」中『昭和 46 年 6 月 29 日薬発第 589 号「医薬品の

製造（輸入）承認申請における資料の提出について」に示す資料（以下「経時変化等に関する資料」という。）を「加速試験及び生物学的同等性に関する資料」に、

「昭和45年11月5日薬発第1010号「医薬品の製造（輸入）承認申請に係る規格及び試験方法に関する資料の提出について」に示す資料及び経時変化等に関する資料」を「規格及び試験方法に関する資料並びに加速試験及び生物学的同等性に関する資料」に改め、

昭和50年3月28日 薬審第526号 薬務局審査課長 生物製剤課長通知

「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際しての留意事項について」中Ⅰ(2)の「原則として、基本方針で示す①～⑥の資料」を「原則として、薬事法施行規則第18条の3第1項第1号イ～ニの資料」に、「6効力薬理試験」を「6効力を裏付ける薬理作用に関する試験」に、Ⅲ(1)及び(3)の「区分Aの申請」を「新有効成分含有医薬品の申請」に、「区分Aで定める症例数」を「新有効成分含有医薬品に要求される症例数」に、ただし書を「なお、原則として生物学的同等性を証明する資料が必要であること。」に改め、Ⅲ(2)を削り、

昭和51年10月1日 薬発第970号 薬務局長通知

「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際して提出すべき動物試験に関する資料等の取扱いについて」中、「新医薬品」を「医薬品」に、「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際し、添付すべき

資料については、昭和42年9月13日薬発第645号薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」によって定められているところであるが、同通知の別表中「資料番号4から9に示す資料」を「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料のうち、薬事法施行規則第18条の3第1項第1号ニからハに示す資料」に改め、

昭和55年3月31日薬発第406号 薬務局長通知

「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際して提出すべき安定性試験に関する資料等の取扱いについて」中「新医薬品」を「医薬品」に、「新医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料については、昭和42年9月13日薬発第645号薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」によって定められているところであるが、同通知の別表中「資料番号3に示す資料を作成するため行われる経時変化等安定性に関する試験」を「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料のうち薬事法施行規則第18条の3第1項第1号ハに示す資料を作成するために行われる長期保存試験及び苛酷試験」に改める。



別表 1

左 欄	右 欄
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯 に関する資料 2. 外国における使用状況        " 3. 特性及び他の医薬品との比較検討等        "
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 構造決定        " 2. 物理的・化学的性質等        " 3. 規格及び試験方法        "
ハ 安定性に関する資料	1. 長期保存試験        " 2. 苛酷試験        " 3. 加速試験        "
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1. 急性毒性        " 2. 亜急性毒性        " 3. 慢性毒性        " 4. 生殖に及ぼす影響        " 5. 依存性        " 6. 抗原性        " 7. 変異原性        " 8. がん原性        " 9. 局所刺激        "
ホ 薬理作用に関する資料	1. 効力を裏付ける試験        " 2. 一般薬理        "
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1. 吸収        " 2. 分布        " 3. 代謝        " 4. 排泄        " 5. 生物学的同等性        "
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績        "

別表2-1(1) 医薬品 (別表2-2(2)~(6)に規定するものを除く)

(右欄の記号及び番号は別表1に規定する資料の記号及び番号を示し、○は添付を×は添付の不要を、△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。以下別表2において同じ。)

左	右															欄						
	イ			ハ			ニ			ホ			ト									
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5		
1. 医療用医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(2) 新医療用配合剤 (日本薬局方に収められていない配合剤及び医療用医薬品として製造又は輸入の承認を与えられている配合剤とその有効成分又は、その配合割合が異なる医療用医薬品たる配合剤。ただし、総合消化酵素、作用が緩和なパップ剤等のうち医薬品として総合的に評価して新規性がないと判断されるものは除く。)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(3) 新投与経路医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(4) 新効能医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(5) 新剤型医薬品 (既承認薬品等と有効成分、投与経路、効能効果が同一であるが、徐放化等医薬剤学的変更により原則として用法等が異なる医薬品)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(6) 新用量医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

左	右															欄					
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	コ	セ	ソ	タ	チ	ツ	テ	ト	ナ						
(7) 剤型追加に係る医薬品（既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能効果、用法用量が同一であるが、剤型、含量が異なる医薬品（上記(5)に該当するものは除く。））	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	○ (2カ所以上、1カ所20例以上)
	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
(8) その他の医薬品	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○ (5カ所以上、150例以上)
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
2. 一般用医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ (5カ所以上、150例以上)
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ (5カ所以上、150例以上)
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
(2) 既承認医薬品等と同一有効成分であるが、一般用医薬品たる既承認医薬品等のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ (5カ所以上、150例以上)
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
(3) 基準外医薬品（承認基準が定められている医薬品であって、当該基準に適合しない医薬品）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ (5カ所以上、150例以上)
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
(4) 一般用医薬品たる既承認医薬品等と有効成分は同一であるが、その効能効果等が異なる医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○ (5カ所以上、150例以上)
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
(5) その他の医薬品	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○ (5カ所以上、150例以上)
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

(注) 1. 1-(2)のトについては、配合理由の根拠を示す資料を含めるとし、当該資料は原則として臨床試験及び動物試験によるものとする。ただし、既承認医薬品とほぼ同等と判断され、しかも配合意義が学問的に確立していると考えられるものについては、当該資料を省略できるものとする。

2. 1-(8)については、当該有効成分の毒性、薬理作用、吸収、分布、代謝、排泄及び臨床試験等に関する文献等のリスト及びその内容概要並びに評価結果の資料が必要であること。

3. 2-(2)については、当該有効成分の有効性及び安全性に関する資料を含めること。

4. 2-(2)、(3)及び(4)のへ、1及び4については、徐放製剤については必要であること。

別表 2-1(2) 歯科用医薬品

左	欄															欄								
	右																							
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト																	
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5				
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○	4カ所以上、100例以上、一主要効能あたり2カ所以上、1カ所20例以上	
(2) 既承認医薬品等と同一有効成分であるが、歯科用医薬品たる既承認医薬品等のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	3カ所以上、80例以上、一主要効能あたり2カ所以上、1カ所20例以上	
(3) 歯科用医薬品たる既承認医薬品等と有効成分は同一であるが、その効能効果等異なる医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(4) 歯科用医薬品たる新配合剤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(5) その他の医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

- (注) 1. 歯科領域以外に於いても使用される医薬品及びその適用が経口もしくは注射である歯科用医薬品については本表の他、別表 2-1(1)の規定を併せ適用する。
2. ホ、1については、歯科局所作用(適用時の状態における局所組織に及ぼす作用)に関する資料を含めること。ただし経口剤及び口腔以外に適用する注射剤の場合は除く。
3. (2)のハについては、剤型の異なるものにおいては、1及び2の資料が、その他のものにおいては、3の資料が必要であること。
4. (5)については、当該有効成分の毒性、薬理作用、吸収、分布、代謝、排泄及び臨床試験等に関する文献等のリスト及びその内容概要並びに評価結果の資料が必要であること。ただし、医療用医薬品に限る。

別表2-1(3). 放射性医薬品

左	右															欄						
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト															
1. 人体に直接使用するもの (1) 新有効成分含有医薬品（非放射性標識用成分として、新物質を含有する医薬品を含む。）	1 ○	2 ○	3 ○	1 ○	2 ○	3 ○	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	5 ○	6 ○	7 ○	8 ○	9 ○	1 ○	2 ○	3 ○	4 ○	5 ○	ト (5カ所以上、150例以上、一主要効能あたり2カ所以上、1カ所20例以上)	
(2) 新投与経路医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	( " )
(3) 新効能医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(一主要効能あたり2カ所以上、1カ所20例以上)
(4) 新用量医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(5カ所以上、100例以上)
(5) その他の医薬品	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	( " )
2. 人体に直接使用しないもの (1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(5カ所以上、150例以上)
(2) 既承認医薬品等とその効能効果等が異なる医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	( " )
(3) その他の医薬品	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	( " )

(注) 1. 1のうらち脈管腔内及び脊髄腔内注射については、ロ3の資料として、適切な発熱性物質に関する資料を含めること。  
 2. 1の(1)のうち、かっこ書きに該当するものについては、イの資料として、標識効率に関する資料及び当該物質に標識することの利点を裏付ける資料を含めること、又へ1～4及びトについては、標識化した医薬品についての資料であること。  
 3. 1(5)については、当該有効成分の毒性、薬理作用、吸収、分布、代謝、排泄、臨床試験等に関する文献等のリスト及びその内容概要並びにその評価結果の資料が必要であること。  
 4. 2のホ、1及びトについては、十分な感度、再現性及び特異性等を証明する資料であること。

別表2-4 殺虫剤

左	右															
	欄			欄			欄			欄						
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト									
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
(1) 新殺虫主剤 (新有効成分含有医薬品)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(2) 新殺虫製剤 (殺虫製剤たる既承認医薬品等と成分組成 (有効成分及びその濃度)、用法用量、効能効果、剤型のいずれかが異なる医薬品)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(3) その他の医薬品	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

- (注) 1. (1)のニ、9については、皮膚粘膜刺戟試験及び皮膚アレルギー試験に関する資料であること。  
 2. (1)のホ、1については、各対象害虫を用いての2カ所以上の試験資料であること。ただし殺ハエ効力試験成績のある場合は、殺蚊効力試験成績を、殺ごきぶり効力試験成績のある場合には、南京虫、のみ及び家だにの殺虫効力試験成績をそれぞれ省略することができる。  
 3. (2)のハについては、剤型の異なるものにあつては、1及び2の資料が、その他のものにあつては3の資料が必要であること。  
 4. 蒸散剤については、昭和44年6月9日 薬製第227号 厚生省薬務局製薬課長通知の規定を併せ適用する。

別表2-6 体外診断薬

左	右															欄									
	イ			ロ			ハ			ニ			ホ				ヘ			ト					
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1		2	3	4	5	
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(5カ所以上、150例以上)
(2) 既承認医薬品等とその効能効果等が異なる医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
(3) その他の医薬品	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

(注) ホ、1及びトについては、十分な感度、再現性及び特異性等を証明する資料であること。

別表2-1(5) 生物学的製剤

	左 欄										右 欄									
	イ	ロ	ハ	ヘ	ニ	ホ	ト	イ	ロ	ハ	ヘ	ニ	ホ	ト						
1. 人体に直接使用するもの																				
1-1 ワクサシ、抗毒素																				
(1) 既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品	○△○	△△○	○	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○						
(2) その他の医薬品	×××	××○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
1-2 血液製剤																				
(1) 全血製剤及び成分製剤	○△○	△△○	○	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○						
ア 既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品	○△○	△△○	○	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○						
イ その他の医薬品	×××	××△	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
(2) 分画製剤																				
ア 既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○						
イ その他の医薬品	×××	××○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×						
1-3 その他の医薬品 (治療用抗原類等)																				
人体に直接使用しないもの																				
(1) 既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品	○△○	△△○	○	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	○						
(2) その他の医薬品	×××	××○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○						

(注) 1. 1-2(2)アのニの1、ホ及びヘの資料については、当該医薬品の新規性の程度によっては不要の場合もあること。  
 2. 1-3については、別表2-1(1)の規定を準用する。  
 3. 2のホ1及びトについては、十分な感度、再現性及び特異性等を証明する資料であること。



医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付  
すべき資料の取扱い等について

昭和55年5月30日 薬審第718号  
(都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省業務局審査課長、同生物製剤課長通知)

医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料については、昭和55年5月30日薬発第698号業務局長通知(以下「局長通知」という。)により通知されたところであるがその細部の取扱い等については下記によることにしたので、御承知のうえ、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

記

1. 添付資料の適用除外の範囲

局長通知別表2に規定する添付すべき資料の適用除外の範囲については、左欄に掲げるものは右欄のとおりとする。

(1) 別表2-(1)、1. (1)について

左 欄	右 欄
<p>1. 既承認医薬品等と化学的基本骨格が同一(原則として異性体および塩類)であって、効能・効果・用法・用量・毒性・副作用・薬理作用等が、その既承認医薬品等とほぼ同等と推定されるもののうち、次の各号に掲げるもの。</p>	

左 欄	右 欄
<p>(i) 医薬品に繁用されている塩類のみが異なる場合</p> <p>(例) 金属塩類 (Na, K, Ca, Mg, Al 等)</p> <p>無機酸塩類 (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> 等)</p> <p>有機酸塩類 (酢酸、タンニン酸、クエン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸等)</p> <p>(ii) 異性体である場合</p> <p>(例) D体、L体、d体、l体、dl体、シス体、トランス体等</p> <p>(iii) 経口投与剤であって、消化器管内で必ず分解し、既承認医薬品等と同一成分となって吸収されることが明らかなものであって、その塩が医薬品として繁用されているもの。</p>	<p>= 3 (亜急性毒性及び吸収が同等の場合) 及び、4 ~ 9</p> <p>~ 1 ~ 4</p> <p>= 3 ~ 9</p>
<p>2. 2種以上の無機化合物の共沈生成物であって、分子式中の各構成化合物のモル比、または構成化合物中の一部が既承認医薬品等と異なるもの。</p> <p>(例) 珪アルミン酸二マグネシウムビスマス</p> <p><math>25 \text{MgO} \cdot \text{B}_{12} \text{O}_3 \cdot 14 \text{Al}_2 \text{O}_3 \cdot 14 \text{SiO}_2 \cdot \text{XH}_2 \text{O}</math></p> <p>(既承認)</p>	<p>=</p> <p>ホ 2</p>

左 欄	右 欄
ケイ酸アルミン酸二マグネシウムビスマ $21 \text{ MgO} \cdot \text{B}_{12} \text{O}_3 \cdot 11 \text{ Al}_2 \text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot \text{XH}_2$ O (未承認)	$\left\{ \begin{array}{l} \sim 1 \sim 4 \text{ (消化器管内} \\ \text{の解離に関する資料は} \\ \text{必要)} \end{array} \right.$
3. 臓器製剤であって、効能・効果・用法・用量・ 毒性・副作用・薬理作用等が既承認医薬品等の臓 器製剤とほぼ同等と推定されるが、臓器が同一で あって動物の種類が異なる場合 (ホルモン製剤を 除く。)	$\left\{ \begin{array}{l} = 2 \sim 9 \\ \sim 1 \sim 4 \end{array} \right.$
4. 同属の生薬またはその抽出物であって有効成分 がほぼ同じであるが生薬の学名が異なる場合。	$\left\{ \begin{array}{l} = 2 \sim 9 \\ \text{ホ、} \sim 1 \sim 4 \end{array} \right.$
5. 諸外国で古くから繁用されている作用緩和な生 薬。	$\left\{ = \text{ホ} \sim 1 - 4 \right.$
6. 酵素、酵母、菌製剤 (生物学的生剤を除く、以 下同じ) であって、菌株等の起源が異なるが、効 能・効果・用法・用量・毒性・副作用・薬理作用 等が、既承認医薬品等の酵素・酵母・菌製剤とほ ぼ同等と推定されるもののうち次に掲げるもの。 (i) 消化酵素製剤 (ii) 野菜・果実等の抽出製剤 (消炎酵素を除く。) (iii) 乳酸菌、酪酸菌、酵母等の菌製剤。	$\left\{ \begin{array}{l} = 2 \sim 9 \\ \text{ホ } 2, \sim 1 - 4 \end{array} \right.$

(2) 別表2-(1)、1、(2)について

左 欄	右 欄
1. 成分組成は同一で主薬 <sup>1)</sup> の配合量のみが異なるもの。	$\left\{ \begin{array}{l} = 3 \\ \text{ホ } 2 \sim、1 \sim 4 \end{array} \right.$
2. 成分組成は同一で佐薬 <sup>2)</sup> の配合量のみが異なるもの。	
3. 佐薬の成分組成のみが異なるもの。	$\{ = 3 \text{ホ}、2 \sim、1 \sim 4$
4. 成分組成は異なるが、配合成分について、それぞれ急性、慢性毒性が周知されているもの。	$= 3$

(注1) この場合の主薬とは、佐薬以外の有効成分をいう。

(注2) この場合の佐薬とは、当該医薬品の効能に対して、通常単味剤として使用されることのない薬剤で、併用したときに主薬の効果を高めたり、または副作用の除去を目的で配合する薬剤をいう。

(3) 別表2-(1)、1、(3)について

左 欄	右 欄
1. 経口投与から他の投与方法に変更する場合で下記のもの。	$= 1 \sim 4、\sim 1 \sim 4$
(1) 経口→外用(粘膜(局所作用を目的とした坐剤を含む。以下同じ))	
(2) 経口→外用(粘膜外)	

左 欄	右 欄
<p>2. 静注から他の投与法に変更する場合で下記のもの。</p> <p>(1) 静注→経口（全身作用を目的とした坐剤を含む。以下同じ）</p> <p>(2) 静注→外用（粘膜）</p> <p>(3) 静注→外用（粘膜外）</p> <p>(4) 静注→皮下注・筋注</p> <p>(5) 静注→吸入</p>	<p>= 1～3</p> <p>= 1～4、∧ 1～4</p> <p>= 1～4、ホ1、∧1～4</p> <p>= 2～4、∧ 1～4</p>
<p>3. 皮下注・筋注から他の投与法に変更する場合で下記のもの。</p> <p>(1) 皮下注・筋注→経口</p> <p>(2) 皮下注・筋注→外用（粘膜）</p> <p>(3) 皮下注・筋注→外用（粘膜外）</p> <p>(4) 皮下注・筋注→静注</p> <p>(5) 皮下注・筋注→吸入</p>	<p>= 1～3</p> <p>= 1～3、∧ 1～4</p> <p>= 3、∧ 1～4</p> <p>= 4、∧ 1～4</p>
<p>4. 外用（粘膜外）↔外用（粘膜）</p>	<p>ハ 1・2、= 1～4</p> <p>ホ 1、∧ 1～4</p>
<p>(4) 別表2-(1)、1、(4)について</p>	
<p>作用機序・作用起点を同じくする効能・効果の場合</p>	<p>ホ 1、∧ 1～4</p>

(5) 別表 2 - (1)、1、(6)について

左	欄	右	欄
1. 用量を減少する場合		ホ 1、へ 1~4、ト (一主要効能あたり2カ 所以上、1カ所20例以 上でよい。)	
2. 用量を増加する場合(大量投与療法を除く)		ホ 1、へ 1~4	

(6) 別表 2 - (2)、(1)について

左	欄	右	欄
1. 歯内療法剤			
(1) 象牙質純麻剤	}	= 2~9	}
(2) 象牙質消毒剤		ホ 2	
(3) 歯髄鎮痛剤		へ 1~4	
(4) 間接歯髄覆単剤			
(5) 直接歯髄覆単剤	}	= 2~9 (長期にわたり連用される場合は2 及び3を必要とする。)	}
(6) 歯髄失活剤			
(7) 失活歯髄切断(糊)剤	}	ホ 2	}
(8) 生活歯髄切断(糊)剤		へ 1~4 (長期にわたり連用される場合は必 要とする。)	
(9) 仮封剤	}	= 2~9	}
(10) 根管消毒剤		ホ 2	
(11) 根管清掃剤		へ 1~4	
		= 2~9 (長期にわたり連用される場合は2 及び3を必要とする。)	

左 欄	右 欄
(12) 根管充填剤	{ ホ 2 { へ 1~4 (長期にわたり連用される場合は必要とする。)
2. 歯周療法剤及び口腔外科用剤	
(1) 洗口含剤	{ = 2・3 (長期にわたり連用される場合は必要とする。) { へ 1~4 ( " )
(2) 繙帯剤	
(3) 抜歯創剤	
(4) 表面麻酔剤	
(5) 粘膜治療剤	
(6) 腐蝕剤	{ = 2・3 { へ 1~4
3. 腐蝕予防剤(外用)	{ = 2・3 (長期にわたり連用される場合は必要とする。) { へ 1~4 ( " )
(7) 別表2-(4)、(2)について	
成分組成の異なる場合	= 1

## 2. 試験の基準

局長通知第 1、5 の試験の基準は次のとおりとする。

### (1) 規格及び試験方法に関する試験

新有効成分含有医薬品等においては、5 ロット以上の試料、その他の医薬品（麻薬等を除く）においては、3 ロット以上の試料に基づく試験であること。

### (2) 長期保存試験及び苛醒試験

昭和 55 年 3 月 31 日薬発第 406 号薬務局長通知別表基準による試験であること。

### (3) 加速試験

別表 1 による試験であること。

### (4) 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性

新医療用配合剤については、昭和 43 年 7 月 22 日薬製第 431 号薬務局製薬課長通知、別紙配合剤の毒性試験要領による試験であること。

なお、同要領中 11 全文を「原則として当該配合剤とその配伍組成成分（群）のそれぞれについて行った試験であること。」に、222 全文を「成分組成は同一で主薬の配合量のみ異なるものおよび成分組成は同一で佐薬の配合量のみ異なるものについては、配伍組成成分（群）の試験は既存の文献で替えることができる。」に改める。

### (5) 生殖におよぼす影響に関する試験



昭和50年3月31日薬審第529号薬務局審査課長、生物製剤課長  
通知別紙医薬品の生殖に及ぼす影響に関する動物試験法による試験  
であること。

(6) 依存性に関する試験

昭和50年3月14日薬麻第113号薬務局麻薬課長・審査課長通知  
別紙薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領  
中Ⅲ試験方法による試験であること。

(7) 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験

放射性医薬品については、昭和49年8月24日薬審第1402号薬  
務局審査課長通知基準による試験であること。

なお、同基準に4項として以下の文章を追加する。

「4 半減期が短かいため、資料の作成が困難な場合には当該申  
請医薬品に含まれる核種の代わりとして、その核種の放射性同位体  
を用いて得られた成績でもよい。」

(8) 生物学的同等性に関する試験

別表2による試験であること。

(9) 臨床試験

精密かつ客観的な考察がなされたものであること。

3. 承認申請書の記載事項

承認申請書の各欄の記載事項は別に定めるものの他、次によること  
とする。

(1) 名称欄

ア 一般的名称は、原薬たる医薬品および特にその記載を求められ

た医薬品の場合のみ記載すること。

イ 販売名は、保健衛生上の危害の発生するおそれのないものであり、かつ、医薬品としての品位を保つものであること。

(2) 成分及び分量又は本質欄

成分及び本質については、規格を設定することとし、有効成分及び有効本質以外の成分及び本質についてはその配合目的を記載すること。

(3) 製造方法欄

原料の採取調整から、最終包装に至るまでの全製造工程を、工程に従い簡潔に記載すること。その際、原則として、各工程において使用する溶媒等の製造（加工）助剤及び容器包装の材質等を明らかにすること。

(4) 規格及び試験方法欄

ア 次の項目について設定すること。ただし、医薬品の種類等により不必要な項目は省略できるものとする。

- 1 名称
- 2 構造式又は示性式
- 3 分子式および分子量
- 4 基原
- 5 含量規格
- 6 製造方法
- 7 性状
- 8 確認試験

- 9 示性値
- 10 純度試験
- 11 乾燥減量または水分
- 12 強熱減量
- 13 強熱残分、灰分または酸不溶性灰分
- 14 特殊性能試験
- 15 製剤試験
- 16 定量法

イ 前項項目番号 15 の製剤試験は、原則として次表左欄の剤型の医薬品にあつては同表右欄の試験とする。

分包散剤、分包細粒剤、トローチ剤	重量偏差試験	
錠剤、丸剤、カプセル剤、分包顆粒剤	重量偏差試験、崩壊試験	
顆粒剤、糖衣など剤皮をほどこした錠剤	崩壊試験	
エリキシル剤、酒精剤、チンキ剤、流エキス剤	メタノール試験、ケトン・イソプロパノール・第三ブタノール試験、アルコール数測定	
注射剤	水性注射剤	無菌試験、不溶性異物試験、ガラス容器試験、実容量または実重量偏差試験
	非水性注射剤で溶剤に植物油を用いている製剤	無菌試験、不溶性異物試験、ガラス容器試験、実容量または実重量偏差試験、鉱油試験
	1回量 10 ml を超える量静注する製剤	無菌試験、不溶性異物試験、ガラス容器試験、実容量または実重量偏差試験、発熱性物質試験

坐剤	溶融温度試験
絆創膏類	粘着性試験
点眼剤	無菌試験、不溶性異物試験
非水性点眼剤で溶剤に植物油を用いた製剤	無菌試験、不溶性異物試験、鉱油試験
エアゾール剤	引火性試験、爆発性試験、加温試験、 噴射時間・噴射量の関係

(5) 備考欄

ア 次の区分のいずれに該当するものであるかを、記載例に従い記載すること。

- (1) 医療用医薬品として製造し、かつ、薬価基準収載を希望する場合

(記載例) 医療用(薬価基準)包装単位×××

- (2) 医療用医薬品として製造するが、薬価基準収載を希望しない場合

(記載例) 医療用

- (3) 医療用医薬品にのみ使用される製剤原料として製造する場合

(記載例) 医療用(製剤原料)

- (4) 一般用医薬品にのみ使用される製剤原料として製造する場合

(記載例) 一般用(製剤原料)

- (5) 医療用医薬品および一般用医薬品の両方に使用される製剤原料として製造する場合



(別紙様式)

マ ー ク シ ー ト

販売名																
申請者名																
医 薬 品 の 区 分	第 2、2□															
	(1)、1	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	特 抗 配 漢							
	(2)、歯	(1)	(2)	(3)	(4)											
	(3)、放	1	(1)	(2)	(3)	(4)										
		2	(1)	(2)												
	(4)、虫	(1)	(2)													
	(6)、診	(1)	(2)													
	第 2、3□															
	第 3、2□															
	添 付 資 料	イ	1	2	3											
ロ		1	2	3												
ハ		1	2	3												
ニ		1	2	3	4	5	6	7	8	9						
ホ		1	2													
ヘ		1	2	3	4	5										
ト																
備 考																

- (注) 1. 用紙の大きさは折り上り日本工業規格B5とする。  
 2. 「販売名欄」は、承認審査にあたって通常一括して審議してさしつかえないと思われる二種以上の品目がある場合には、それらの販売名をまとめて記載すること。  
 3. 「医薬品の区分」欄は局長通知第2,2,3及び第3,2によるものとし、該当箇所に×を付すこと。なお、「特」は令第14条第3号イ(1)ただし書に規定する医薬品を、「抗」は「抗悪性腫瘍剤」を、「配」は配合剤を、「漢」は漢方製剤を意味することとし、該当箇所に×を付すこと。  
 4. 「添付資料」欄は、局長通知別表1に規定する資料番号等を示し、提出した資料に該当する箇所に×を付すこと。  
 5. 本マークシートは、申請書のおもてに添付すること。

( 別表 1 )

加速試験基準

1. 目的

一定の流通期間中の品質を短期間で推定するために実施する。

2. 試験方法

検 体：最終製品

検 体 数：保存条件毎に 3 ロット

保存条件：(1) 原則として  $40^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) 75% RH ( $\pm 5\%$ )

(2) 室温 (承認申請書に貯蔵方法として特別な条件を設定している場合には当該条件)

試験期間：6 カ月間以上

測定時期：試験開始時を含め 4 時点以上。

測定項目：原則として、承認申請書の規格及び試験方法欄に設定した全項目

測定回数：3 回、ただし、検体の各特性の変動傾向測定法の精度等により測定回数を減らすことができるものとする。

3. 2 の保存条件(1)及び(2)の結果の比較検討により上記試験が試験目的に合致しないと判断される場合及び経時変化が起り易いと判断される場合にあっては、昭和 55 年 3 月 31 日薬発第 406 号薬務局長通知、別紙基準 2 (2)アに示す試験によること。
4. 最終製品の一部を変更する場合にあっては、変更前後の最終製品に関する相対比較試験によることができるものとする。その際の試験方法は、上記 2 の保存条件(1)のみとし、試験期間は 3 カ月間以上とする。

(別表2)

生物学的同等性に関する試験基準

I. 目的

新医薬品として承認を与えられた医薬品(又はそれに準ずる医薬品)と生物学的に同等であることを証明するために実施する。

II. 試験方法

1. 吸収されることによって効果を期待する医薬品にあつては、次によること。ただし原則として静脈内注射のみを投与経路とする医薬品は除外する。

- (1) 対象：原則として健康人
- (2) 例数：適切な統計的処理が可能となる例数
- (3) 検体：最終製品
- (4) 投与量：臨床常用量
- (5) 投与方法：臨床投与経路による一回投与を原則とする。
- (6) 比較方法：適切な休薬期間をおいた交叉試験(cross over)法
- (7) 比較項目：血中濃度(AUC, Tmax, Cmax等)

- (注) 1. 尿中排泄量から血中濃度の時間的推移が推定できる場合、又は、適切な溶出試験による結果と臨床効果との間に相関関係があることが文献等により明らかな場合等にあつては、当該比較試験によることができる
2. 健康人を対象とすることが適当でないと考えられる医薬品にあつては、動物を対象とする等適切な試験を行うこと。

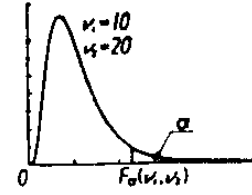


2. その他の医薬品においては、効力を裏付ける薬理作用についての比較試験によること。
3. 1又は2の試験が技術的に実施できないことが明らかな医薬品においては、1又は2にかかわらず、主要効能についての精密かつ客観的な臨床試験によること。

[ 부록 4 ] F 분포표

F 分布의 퍼센트 점

$$F_{\alpha}(\nu_1, \nu_2) : \int_{F_{\alpha}}^{\infty} \frac{1}{B\left(\frac{\nu_1}{2}, \frac{\nu_2}{2}\right)} \nu_1^{\frac{\nu_1}{2}} \nu_2^{\frac{\nu_2}{2}} F^{\frac{\nu_1}{2}-1} (\nu_1 + \nu_2 F)^{-\frac{\nu_1+\nu_2}{2}} dF = \alpha$$



$\alpha=0.05$

$\nu_2 \backslash \nu_1$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.448	199.500	215.707	224.583	230.162	233.986	236.768	238.883	240.543
2	18.513	19.000	19.164	19.247	19.296	19.330	19.353	19.371	19.385
3	10.128	9.552	9.277	9.117	9.013	8.941	8.887	8.845	8.812
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.999
5	6.608	5.786	5.409	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.772
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.099
7	5.591	4.737	4.347	4.120	3.972	3.866	3.787	3.726	3.677
8	5.318	4.459	4.066	3.838	3.687	3.581	3.500	3.438	3.388
9	5.117	4.256	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.179
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.135	3.072	3.020
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.896
12	4.747	3.885	3.490	3.259	3.106	2.996	2.913	2.849	2.796
13	4.667	3.806	3.411	3.179	3.025	2.915	2.832	2.767	2.714
14	4.600	3.739	3.344	3.112	2.958	2.848	2.764	2.699	2.646
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.790	2.707	2.641	2.588
16	4.494	3.634	3.239	3.007	2.852	2.741	2.657	2.591	2.538
17	4.451	3.592	3.197	2.965	2.810	2.699	2.614	2.548	2.494
18	4.414	3.555	3.160	2.928	2.773	2.661	2.577	2.510	2.456
19	4.381	3.522	3.127	2.895	2.740	2.628	2.544	2.477	2.423
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.514	2.447	2.393
21	4.325	3.467	3.072	2.840	2.685	2.573	2.488	2.420	2.366
22	4.301	3.443	3.049	2.817	2.661	2.549	2.464	2.397	2.342
23	4.279	3.422	3.028	2.796	2.640	2.528	2.442	2.375	2.320
24	4.260	3.403	3.009	2.776	2.621	2.508	2.423	2.355	2.300
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.405	2.337	2.282
26	4.225	3.369	2.975	2.743	2.587	2.474	2.388	2.321	2.265
27	4.210	3.354	2.960	2.728	2.572	2.459	2.373	2.305	2.250
28	4.196	3.340	2.947	2.714	2.558	2.445	2.359	2.291	2.236
29	4.183	3.328	2.934	2.701	2.545	2.432	2.346	2.278	2.223
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.334	2.266	2.211
31	4.160	3.305	2.911	2.679	2.523	2.409	2.323	2.255	2.199
32	4.149	3.295	2.901	2.668	2.512	2.399	2.313	2.244	2.189
33	4.139	3.285	2.892	2.659	2.503	2.389	2.303	2.235	2.179
34	4.130	3.276	2.883	2.650	2.494	2.380	2.294	2.225	2.170
35	4.121	3.267	2.874	2.641	2.485	2.372	2.285	2.217	2.161
36	4.113	3.259	2.866	2.634	2.477	2.364	2.277	2.209	2.153
37	4.105	3.252	2.859	2.626	2.470	2.356	2.270	2.201	2.145
38	4.098	3.245	2.852	2.619	2.463	2.349	2.262	2.194	2.138
39	4.091	3.238	2.845	2.612	2.456	2.342	2.255	2.187	2.131
40	4.085	3.232	2.839	2.606	2.449	2.336	2.249	2.180	2.124
41	4.079	3.226	2.833	2.600	2.443	2.330	2.243	2.174	2.118
42	4.073	3.220	2.827	2.594	2.438	2.324	2.237	2.168	2.112
43	4.067	3.124	2.822	2.589	2.432	2.318	2.232	2.163	2.106
44	4.062	3.209	2.816	2.584	2.427	2.313	2.226	2.157	2.101
45	4.057	3.204	2.812	2.579	2.422	2.308	2.221	2.152	2.096
46	4.052	3.200	2.807	2.574	2.417	2.304	2.216	2.147	2.091
47	4.047	3.195	2.802	2.570	2.413	2.299	2.212	2.143	2.086
48	4.043	3.191	2.798	2.565	2.409	2.295	2.207	2.138	2.082
49	4.038	3.187	2.794	2.561	2.404	2.290	2.203	2.134	2.077
50	4.034	3.183	2.790	2.557	2.400	2.286	2.199	2.130	2.073
60	4.001	3.150	2.758	2.525	2.368	2.254	2.167	2.097	2.040
80	3.960	3.111	2.719	2.486	2.329	2.214	2.126	2.056	1.999
120	3.920	3.072	2.680	2.447	2.290	2.175	2.087	2.016	1.959
240	3.880	3.033	2.642	2.409	2.252	2.136	2.048	1.977	1.919
$\infty$	3.841	2.996	2.605	2.372	2.214	2.099	2.010	1.938	1.880

표에 없는 자유도에 대해서는 자유도의 역수에 대해 선형 보간을 행하여 구한다.

$\alpha = 0.05$

10	12	15	20	24	30	40	60	120		
241.882	243.906	245.950	248.013	249.052	250.095	251.143	252.196	253.253	254.314	1
19.396	19.413	19.429	19.446	19.454	19.462	19.471	19.479	19.487	19.496	2
8.786	8.745	7.703	8.660	8.639	8.617	8.594	8.572	8.549	8.526	3
5.964	5.912	5.858	5.803	5.774	5.746	5.717	5.688	5.685	5.628	4
4.735	4.678	4.619	4.558	4.527	4.496	4.464	4.431	4.398	4.365	5
4.060	4.000	3.938	3.874	3.841	3.808	3.774	3.740	3.705	3.669	6
3.637	3.575	3.511	3.445	3.410	3.376	3.340	3.304	3.267	3.230	7
3.347	3.284	3.218	3.150	3.115	3.079	3.043	3.005	2.967	2.928	8
3.137	3.073	3.006	2.936	2.900	2.864	2.826	2.787	2.748	2.707	9
2.978	2.913	2.845	2.774	2.737	2.700	2.661	2.621	2.580	2.538	10
2.854	2.788	2.719	2.646	2.609	2.570	2.531	2.490	2.448	2.404	11
2.753	2.687	2.617	2.544	2.505	2.466	2.426	2.384	2.341	2.296	12
2.671	2.604	2.533	2.459	2.420	2.380	2.339	2.297	2.252	2.206	13
2.601	2.534	2.463	2.388	2.349	2.308	2.266	2.223	2.178	2.131	14
2.544	2.475	2.403	2.328	2.288	2.247	2.204	2.160	2.114	2.066	15
2.494	2.425	2.352	2.276	2.235	2.194	2.151	2.106	2.059	2.010	16
2.450	2.381	2.308	2.230	2.190	2.148	2.104	2.058	2.011	1.960	17
2.412	2.342	2.269	2.191	2.150	2.107	2.063	2.017	1.968	1.917	18
2.378	2.308	2.234	2.155	2.114	2.071	2.026	1.980	1.930	1.878	19
2.348	2.278	2.203	2.124	2.082	2.039	1.994	1.946	1.896	1.843	20
2.321	2.250	2.176	2.096	2.054	2.010	1.965	1.916	1.866	1.812	21
2.297	2.226	2.151	2.071	2.028	1.984	1.938	1.889	1.838	1.783	22
2.275	2.204	2.128	2.048	2.005	1.961	1.914	1.865	1.813	1.757	23
2.255	2.183	2.108	2.027	1.984	1.939	1.892	1.842	1.790	1.733	24
2.236	2.165	2.089	2.007	1.964	1.919	1.872	1.822	1.768	1.711	25
2.220	2.148	2.072	1.990	1.946	1.901	1.853	1.803	1.749	1.691	26
2.204	2.132	2.056	1.974	1.930	1.884	1.836	1.785	1.731	1.672	27
2.190	2.118	2.041	1.959	1.915	1.869	1.820	1.769	1.714	1.654	28
2.177	2.104	2.027	1.945	1.901	1.854	1.806	1.754	1.698	1.638	29
2.165	2.092	2.015	1.932	1.887	1.841	1.792	1.740	1.683	1.622	30
2.153	2.080	2.003	1.920	1.875	1.828	1.779	1.726	1.670	1.608	31
2.142	2.070	1.992	1.908	1.864	1.817	1.767	1.714	1.657	1.594	32
2.133	2.060	1.982	1.898	1.853	1.806	1.756	1.702	1.645	1.581	33
2.123	2.050	1.972	1.888	1.843	1.795	1.745	1.691	1.633	1.569	34
2.114	2.041	1.963	1.878	1.833	1.786	1.735	1.681	1.623	1.558	35
2.106	2.033	1.954	1.870	1.824	1.776	1.726	1.671	1.612	1.547	36
2.098	2.025	1.946	1.861	1.816	1.768	1.717	1.662	1.603	1.537	37
2.091	2.017	1.939	1.853	1.808	1.760	1.708	1.653	1.594	1.527	38
2.084	2.010	1.931	1.846	1.800	1.752	1.700	1.645	1.585	1.518	39
2.077	2.003	1.924	1.839	1.793	1.744	1.693	1.637	1.577	1.509	40
2.071	1.997	1.918	1.832	1.786	1.737	1.686	1.630	1.569	1.500	41
2.065	1.991	1.912	1.826	1.780	1.731	1.679	1.623	1.561	1.492	42
2.059	1.985	1.906	1.820	1.773	1.724	1.672	1.616	1.554	1.485	43
2.054	1.980	1.900	1.814	1.767	1.718	1.666	1.609	1.547	1.477	44
2.049	1.974	1.895	1.808	1.762	1.713	1.660	1.603	1.541	1.470	45
2.044	1.969	1.890	1.803	1.756	1.707	1.654	1.597	1.534	1.463	46
2.039	1.965	1.885	1.798	1.751	1.702	1.649	1.591	1.528	1.457	47
2.035	1.960	1.880	1.793	1.746	1.697	1.644	1.586	1.522	1.450	48
2.030	1.956	1.876	1.789	1.742	1.692	1.639	1.581	1.517	1.444	49
2.026	1.952	1.871	1.784	1.737	1.687	1.634	1.576	1.511	1.438	50
1.993	1.917	1.836	1.748	1.700	1.649	1.594	1.534	1.467	1.389	60
1.951	1.875	1.793	1.703	1.654	1.602	1.545	1.482	1.411	1.325	80
1.910	1.834	1.750	1.659	1.608	1.554	1.495	1.429	1.352	1.254	120
1.870	1.793	1.708	1.614	1.563	1.507	1.445	1.375	1.290	1.170	240
1.831	1.752	1.666	1.571	1.517	1.459	1.394	1.318	1.221	1.000	$\infty$

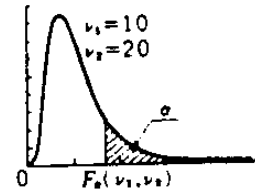
例 2 :  $\alpha=0.05, v_1=20, v_2=150$  에 대해서는  $v_2=120$  와 240 의 사이에서 보간한다.

$$P = \frac{\left(\frac{1}{150} - \frac{1}{240}\right)}{\left(\frac{1}{120} - \frac{1}{240}\right)} = 0.6$$

$$F_{0.05}(20, 150) = P F_{0.05}(20, 120) + (1-P) F_{0.05}(20, 240) = 0.6 \times 1.659 + 0.4 \times 1.614 = 1.6$$

F分布의 퍼센트 점

$$F_{\alpha}(\nu_1, \nu_2) : \int_{F_{\alpha}}^{\infty} \frac{1}{B\left(\frac{\nu_1}{2}, \frac{\nu_2}{2}\right)} \nu_1^{\frac{\nu_1}{2}} \nu_2^{\frac{\nu_2}{2}} F^{\frac{\nu_1}{2}-1} (\nu_1 + \nu_1 F)^{-\frac{\nu_1+\nu_2}{2}} dF = \alpha$$



$\alpha = 0.1$

$\nu_2$	$\nu_1$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1	39.863	49.500	53.593	55.833	57.240	58.204	58.906	59.439	59.858
2	1	8.526	9.000	9.162	9.243	9.293	9.326	9.349	9.367	9.381
3	1	5.538	5.462	5.391	5.343	5.309	5.285	5.266	5.252	5.240
4	1	4.545	4.325	4.191	4.107	4.051	4.010	3.979	3.955	3.936
5	1	4.060	3.780	3.619	3.520	3.453	3.405	3.368	3.339	3.316
6	1	3.776	3.463	3.289	3.181	3.108	3.055	3.014	2.983	2.958
7	1	3.589	3.257	3.074	2.961	2.883	2.827	2.785	2.752	2.725
8	1	3.458	3.113	2.924	2.806	2.726	2.668	2.624	2.589	2.561
9	1	3.360	3.006	2.813	2.693	2.611	2.551	2.505	2.469	2.440
10	1	3.285	2.924	2.728	2.605	2.522	2.461	2.414	2.377	2.347
11	1	3.225	2.860	2.660	2.536	2.451	2.389	2.342	2.304	2.274
12	1	3.177	2.807	2.606	2.480	2.394	2.331	2.283	2.245	2.214
13	1	3.136	2.763	2.560	2.434	2.347	2.283	2.234	2.195	2.164
14	1	3.012	2.726	2.522	2.395	2.307	2.243	2.193	2.154	2.122
15	1	3.073	2.695	2.490	2.361	2.273	2.208	2.158	2.119	2.086
16	1	3.048	2.668	2.462	2.333	2.244	2.178	2.128	2.088	2.055
17	1	3.026	2.645	2.437	2.308	2.218	2.152	2.102	2.061	2.028
18	1	3.007	2.624	2.416	2.286	2.196	2.130	2.079	2.038	2.005
19	1	2.990	2.606	2.397	2.266	2.176	2.109	2.058	2.017	1.984
20	1	2.975	2.589	2.380	2.249	2.158	2.091	2.040	1.999	1.965
21	1	2.961	2.575	2.365	2.233	2.142	2.075	2.023	1.982	1.948
22	1	2.949	2.561	2.351	2.219	2.128	2.060	2.008	1.967	1.933
23	1	2.937	2.549	2.339	2.207	2.115	2.047	1.995	1.953	1.919
24	1	2.927	2.538	2.327	2.195	2.103	2.035	1.983	1.941	1.906
25	1	2.918	2.528	2.317	2.184	2.092	2.024	1.971	1.929	1.895
26	1	2.909	2.519	2.307	2.174	2.082	2.014	1.961	1.919	1.884
27	1	2.901	2.511	2.299	2.165	2.073	2.005	1.952	1.909	1.874
28	1	2.894	2.503	2.291	2.157	2.064	1.996	1.943	1.900	1.865
29	1	2.887	2.495	2.283	2.149	2.057	1.988	1.935	1.892	1.857
30	1	2.881	2.489	2.276	2.142	2.049	1.980	1.927	1.884	1.849
31	1	2.875	2.482	2.270	2.136	2.042	1.973	1.920	1.877	1.842
32	1	2.869	2.477	2.263	2.129	2.036	1.967	1.913	1.870	1.835
33	1	2.864	2.471	2.258	2.123	2.030	1.961	1.907	1.864	1.828
34	1	2.859	2.466	2.252	2.118	2.024	1.955	1.901	1.858	1.822
35	1	2.855	2.461	2.247	2.113	2.019	1.950	1.896	1.852	1.817
36	1	2.850	2.456	2.243	2.108	2.104	1.945	1.891	1.847	1.811
37	1	2.846	2.452	2.238	2.103	2.009	1.940	1.886	1.842	1.806
38	1	2.842	2.448	2.234	2.099	2.005	1.935	1.881	1.838	1.802
39	1	2.839	2.444	2.230	2.095	2.001	1.931	1.877	1.833	1.797
40	1	2.835	2.440	2.226	2.091	1.997	1.927	1.873	1.829	1.793
41	1	2.832	2.437	2.222	2.087	1.993	1.923	1.869	1.825	1.789
42	1	2.829	2.434	2.219	2.084	1.989	1.919	1.865	1.821	1.785
43	1	2.826	2.430	2.216	2.080	1.986	1.916	1.861	1.817	1.781
44	1	2.823	2.427	2.213	2.077	1.983	1.913	1.858	1.814	1.778
45	1	2.820	2.425	2.210	2.074	1.980	1.909	1.855	1.811	1.774
46	1	2.818	2.422	2.207	2.071	1.977	1.906	1.852	1.808	1.771
47	1	2.815	2.419	2.204	2.068	1.974	1.903	1.849	1.805	1.768
48	1	2.813	2.417	2.202	2.066	1.971	1.901	1.846	1.802	1.765
49	1	2.811	2.414	2.199	2.063	1.968	1.898	1.843	1.799	1.763
50	1	2.809	2.412	2.197	2.061	1.966	1.895	1.840	1.796	1.760
60	1	2.791	2.393	2.177	2.041	1.946	1.875	1.819	1.775	1.738
80	1	2.769	2.370	2.154	2.016	1.921	1.849	1.793	1.748	1.711
120	1	2.748	2.347	2.130	1.992	1.896	1.824	1.767	1.722	1.684
240	1	2.727	2.325	2.107	1.968	1.871	1.799	1.742	1.696	1.658
$\infty$	1	2.706	2.303	2.084	1.945	1.847	1.774	1.717	1.670	1.632

上側確率  $\alpha$ 를 0.1, 0.05, 0.025, 0.01, 0.005로 指定했을 때, 여러가지 自由度對 ( $\nu_1, \nu_2$ )에 대한 F分布의  $100\alpha$  퍼센트 점을 준다. 이것을  $F_{\alpha}(\nu_1, \nu_2)$ 로 표시,  $\nu_2 = \infty$ 일 때,  $F_{\alpha}(\nu_1, \infty) = \chi'_{\alpha}(\nu_1)/\nu_1$ 로 된다.

例 1 :  $\alpha=0.1, \nu_1=4, \nu_2=30$ 에 대하여  $F_{0.1}(4, 30) = 2.142$ 이 된다.

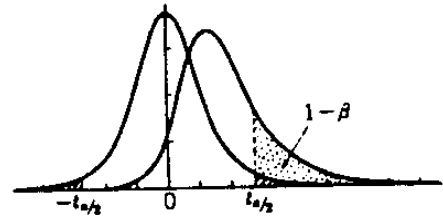
$\alpha = 0.1$ 

10	12	15	20	24	30	40	60	120	$\infty$	$\nu_1$	$\nu_2$
60.195	60.705	61.220	61.740	62.002	62.265	62.529	62.794	63.061	63.328		1
9.392	9.408	9.425	9.441	9.450	9.458	9.466	9.475	9.483	9.491		2
5.230	5.216	5.200	5.184	5.176	5.168	5.160	5.151	5.143	5.134		3
3.920	2.896	3.870	3.844	5.831	3.817	3.804	3.790	3.775	3.761		4
3.297	3.268	3.238	3.207	3.191	3.174	3.157	3.140	3.123	3.105		5
2.937	2.905	2.871	2.836	2.818	2.800	2.781	2.762	2.742	2.722		6
2.703	2.668	2.632	2.595	2.575	2.555	2.535	2.514	2.493	2.471		7
2.538	2.502	2.464	2.425	2.404	2.383	2.361	2.339	2.316	2.293		8
2.416	2.379	2.340	2.298	2.277	2.255	2.232	2.208	2.184	2.159		9
2.323	2.284	2.244	2.201	2.178	2.155	2.132	2.107	2.082	2.055		10
2.248	2.209	2.167	2.123	2.100	2.076	2.052	2.026	2.000	1.972		11
2.188	2.147	2.105	2.060	2.036	2.011	1.986	1.960	1.932	1.904		12
2.138	2.097	2.053	2.007	1.983	1.958	1.931	1.904	1.876	1.846		13
2.095	2.054	2.010	1.962	1.938	1.912	1.885	1.857	1.828	1.797		14
2.059	2.017	1.972	1.924	1.899	1.873	1.845	1.817	1.787	1.755		15
2.028	1.985	1.940	1.891	1.866	1.839	1.811	1.782	1.751	1.718		16
2.001	1.958	1.912	1.862	1.836	1.809	1.781	1.751	1.719	1.686		17
1.977	1.933	1.887	1.837	1.810	1.783	1.754	1.723	1.691	1.657		18
1.956	1.912	1.865	1.814	1.787	1.759	1.730	1.699	1.666	1.631		19
1.937	1.892	1.845	1.794	1.767	1.738	1.708	1.677	1.643	1.607		20
1.920	1.875	1.827	1.776	1.748	1.719	1.689	1.657	1.623	1.586		21
1.904	1.859	1.811	1.759	1.731	1.702	1.671	1.639	1.604	1.567		22
1.890	1.846	1.796	1.744	1.716	1.686	1.655	1.622	1.587	1.549		23
1.877	1.832	1.783	1.730	1.702	1.672	1.641	1.607	1.571	1.533		24
1.866	1.820	1.771	1.718	1.689	1.659	1.627	1.593	1.557	1.518		25
1.855	1.809	1.760	1.706	1.677	1.647	1.615	1.581	1.544	1.504		26
1.845	1.799	1.749	1.695	1.666	1.636	1.603	1.569	1.531	1.491		27
1.836	1.790	1.740	1.685	1.656	1.625	1.592	1.558	1.520	1.478		28
1.827	1.781	1.731	1.676	1.647	1.616	1.583	1.547	1.509	1.467		29
1.819	1.773	1.722	1.667	1.638	1.606	1.573	1.538	1.499	1.456		30
1.812	1.765	1.714	1.659	1.630	1.598	1.565	1.529	1.489	1.446		31
1.805	1.758	1.707	1.652	1.622	1.590	1.556	1.520	1.481	1.437		32
1.799	1.751	1.700	1.645	1.615	1.583	1.549	1.512	1.472	1.428		33
1.793	1.745	1.694	1.638	1.608	1.576	1.541	1.505	1.464	1.419		34
1.787	1.739	1.688	1.632	1.601	1.569	1.535	1.497	1.457	1.411		35
1.781	1.734	1.682	1.626	1.595	1.563	1.528	1.491	1.450	1.404		36
1.776	1.729	1.677	1.620	1.590	1.557	1.522	1.484	1.443	1.397		37
1.772	1.724	1.672	1.615	1.584	1.551	1.516	1.478	1.437	1.390		38
1.767	1.719	1.667	1.610	1.579	1.546	1.511	1.473	1.431	1.383		39
1.763	1.715	1.662	1.605	1.574	1.541	1.506	1.467	1.425	1.377		40
1.759	1.710	1.658	1.601	1.569	1.536	1.501	1.462	1.419	1.371		41
1.755	1.706	1.654	1.596	1.565	1.532	1.496	1.457	1.414	1.365		42
1.751	1.703	1.650	1.592	1.561	1.527	1.491	1.452	1.409	1.360		43
1.747	1.699	1.646	1.588	1.557	1.523	1.487	1.448	1.404	1.354		44
1.744	1.695	1.643	1.585	1.553	1.519	1.483	1.443	1.399	1.349		45
1.741	1.692	1.639	1.581	1.549	1.515	1.479	1.439	1.395	1.344		46
1.738	1.689	1.636	1.578	1.546	1.512	1.475	1.435	1.391	1.340		47
1.735	1.686	1.633	1.574	1.542	1.508	1.472	1.431	1.387	1.335		48
1.732	1.683	1.630	1.571	1.539	1.505	1.468	1.428	1.383	1.331		49
1.729	1.680	1.627	1.568	1.536	1.502	1.465	1.424	1.379	1.327		50
1.707	1.657	1.603	1.543	1.511	1.476	1.437	1.395	1.348	1.291		60
1.680	1.629	1.574	1.513	1.479	1.443	1.403	1.358	1.307	1.245		80
1.652	1.601	1.545	1.482	1.447	1.409	1.368	1.320	1.265	1.193		120
1.625	1.573	1.516	1.451	1.415	1.376	1.332	1.281	1.219	1.130		240
1.599	1.546	1.487	1.421	1.383	1.342	1.295	1.240	1.169	1.000		$\infty$

[ 부록5 ] 비심 - t 분포표  
 非心分布와 檢出力  
 兩側 t 檢定の 檢出力 非心度

$$\lambda(\alpha, 1-\beta; \nu) : \Pr[T'(\nu; \lambda) > t_{\alpha, \nu}] = 1-\beta$$

$\alpha = 0.10$



$\nu \backslash 1-\beta$	.20	.30	.40	.50	.60	.70	.80	.90	.95	.99
1	1.567	2.458	3.352	4.312	5.380	6.625	8.192	10.515	12.529	16.466
2	1.113	1.626	2.066	2.487	2.922	3.401	3.979	4.809	5.516	6.882
3	.985	1.423	1.789	2.132	2.479	2.854	3.299	3.928	4.456	5.466
4	.926	1.334	1.671	1.985	2.301	2.640	3.040	3.600	4.067	4.955
5	.893	1.284	1.606	1.906	2.205	2.527	2.905	3.432	3.870	4.699
6	.871	1.252	1.566	1.856	2.146	2.457	2.822	3.330	3.752	4.547
7	.857	1.230	1.538	1.822	2.106	2.410	2.767	3.262	3.673	4.447
8	.846	1.214	1.517	1.798	2.077	2.376	2.727	3.214	3.617	4.376
9	.837	1.202	1.502	1.779	2.055	2.351	2.697	3.178	3.575	4.323
10	.831	1.193	1.490	1.764	2.038	2.331	2.674	3.149	3.543	4.283
11	.826	1.185	1.480	1.752	2.024	2.315	2.655	3.127	3.517	4.251
12	.821	1.178	1.472	1.743	2.013	2.302	2.640	3.109	3.496	4.224
13	.817	1.173	1.465	1.735	2.003	2.291	2.627	3.093	3.479	4.203
14	.814	1.168	1.459	1.728	1.995	2.281	2.616	3.080	3.464	4.184
15	.812	1.165	1.454	1.722	1.989	2.273	2.607	3.069	3.451	4.169
16	.809	1.161	1.450	1.717	1.983	2.266	2.599	3.060	3.440	4.155
17	.807	1.158	1.446	1.712	1.977	2.260	2.592	3.051	3.431	4.144
18	.805	1.155	1.443	1.708	1.973	2.255	2.585	3.044	3.422	4.133
19	.804	1.153	1.440	1.705	1.968	2.250	2.580	3.037	3.415	4.124
20	.802	1.151	1.437	1.702	1.965	2.246	2.575	3.031	3.408	4.116
21	.801	1.149	1.435	1.699	1.961	2.242	2.571	3.026	3.402	4.108
22	.800	1.147	1.433	1.696	1.958	2.239	2.567	3.021	3.397	4.102
23	.799	1.146	1.431	1.694	1.956	2.236	2.563	3.017	3.392	4.096
24	.798	1.144	1.429	1.692	1.953	2.233	2.560	3.013	3.387	4.090
25	.797	1.143	1.427	1.690	1.951	2.230	2.557	3.009	3.383	4.085
26	.796	1.142	1.426	1.688	1.949	2.228	2.554	3.006	3.380	4.081
27	.795	1.141	1.424	1.686	1.947	2.225	2.551	3.003	3.376	4.076
28	.794	1.140	1.423	1.684	1.945	2.223	2.549	3.000	3.373	4.072
29	.794	1.139	1.422	1.683	1.943	2.221	2.547	2.997	3.370	4.069
30	.793	1.138	1.420	1.682	1.942	2.220	2.544	2.995	3.367	4.065
32	.792	1.136	1.418	1.679	1.939	2.216	2.541	2.991	3.362	4.059
34	.791	1.135	1.417	1.677	1.936	2.213	2.537	2.987	3.358	4.054
36	.790	1.133	1.415	1.675	1.934	2.211	2.535	2.983	3.354	4.049
38	.789	1.132	1.414	1.673	1.932	2.209	2.532	2.980	3.350	4.045
40	.788	1.131	1.412	1.672	1.930	2.207	2.530	2.977	3.347	4.041
42	.788	1.130	1.411	1.671	1.929	2.205	2.527	2.975	3.344	4.037
44	.787	1.129	1.410	1.669	1.927	2.203	2.526	2.973	3.342	4.034
46	.787	1.129	1.409	1.668	1.926	2.202	2.524	2.971	3.339	4.031
48	.786	1.128	1.408	1.667	1.925	2.200	2.522	2.969	3.337	4.029
50	.786	1.127	1.407	1.666	1.924	2.199	2.521	2.967	3.335	4.027
52	.785	1.127	1.407	1.665	1.923	2.198	2.519	2.965	3.334	4.024
54	.785	1.126	1.406	1.664	1.922	2.197	2.518	2.964	3.332	4.022
56	.785	1.125	1.405	1.664	1.921	2.196	2.517	2.962	3.330	4.020
58	.784	1.125	1.405	1.663	1.920	2.195	2.516	2.961	3.329	4.019
60	.784	1.125	1.404	1.662	1.919	2.194	2.515	2.960	3.328	4.017
70	.783	1.123	1.402	1.660	1.916	2.190	2.511	2.955	3.322	4.010
80	.782	1.122	1.400	1.658	1.914	2.188	2.508	2.951	3.318	4.005
90	.781	1.120	1.399	1.656	1.912	2.186	2.505	2.949	3.315	4.002
100	.780	1.120	1.398	1.655	1.911	2.184	2.503	2.946	3.312	3.998
110	.780	1.119	1.397	1.654	1.909	2.183	2.502	2.945	3.310	3.996
120	.780	1.118	1.396	1.653	1.908	2.181	2.501	2.943	3.308	3.994
$\infty$	.775	1.112	1.388	1.644	1.898	2.169	2.486	2.926	3.290	3.971

Z가 모평균  $\lambda\delta$ , 모분산  $\delta^2$ 의 정규분포,  $Y/\delta^2$ 가 Z와 독립적으로 자유도  $\nu$ 의  $\chi^2$ 분포를 따를때,  $T(\nu, \lambda) = Z / \sqrt{Y/\nu}$ 은 자유도  $\nu$ , 비심도  $\lambda$ 의 비심 t 분포에 따른다. 표는 특정의  $\alpha, \beta$  및  $\nu$ 에 대하여  $\Pr [ T(\nu, \lambda) > t_{\alpha/2} ] = 1 - \beta$ 가 되는  $\lambda$ 의 값을 나타낸다.

### Noncentral Distributions and Powers of Tests

#### Noncentralities for Specified $\alpha$ and $\beta$ in the Two-sided $t$ Test

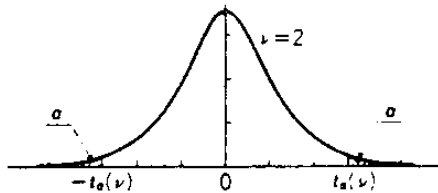
$\alpha = 0.05$

$\nu$	$1-\beta$										
	.10	.20	.30	.40	.50	.60	.70	.80	.90	.95	.99
1	1.549	3.229	4.911	6.684	8.597	10.727	13.210	16.334	20.964	24.981	32.820
2	1.053	1.878	2.503	3.070	3.629	4.212	4.863	5.653	6.796	7.772	9.665
3	.903	1.570	2.050	2.468	2.868	3.277	3.723	4.256	5.014	5.654	6.885
4	.833	1.437	1.864	2.231	2.579	2.930	3.310	3.761	4.396	4.928	5.943
5	.794	1.364	1.763	2.106	2.428	2.752	3.101	3.514	4.092	4.574	5.489
6	.768	1.317	1.701	3.028	2.335	2.644	2.976	3.367	3.913	4.367	5.226
7	.750	1.285	1.658	1.976	2.273	2.572	2.893	3.270	3.795	4.231	5.055
8	.737	1.262	1.627	1.938	2.229	2.521	2.834	3.201	3.712	4.137	4.936
9	.727	1.244	1.603	1.909	2.195	2.482	2.789	3.150	3.651	4.066	4.849
10	.719	1.230	1.585	1.887	2.169	2.452	2.755	3.110	3.604	4.013	4.782
11	.713	1.219	1.570	1.869	2.148	2.428	2.727	3.078	3.566	3.970	4.729
12	.707	1.210	1.558	1.854	2.131	2.408	2.705	3.053	3.536	3.935	4.687
13	.703	1.202	1.548	1.842	2.117	2.392	2.686	3.031	3.510	3.907	4.651
14	.699	1.195	1.539	1.832	2.105	2.378	2.671	3.013	3.489	3.883	4.622
15	.696	1.190	1.532	1.823	2.095	2.366	2.657	2.998	3.471	3.862	4.597
16	.693	1.185	1.526	1.815	2.086	2.356	2.646	2.985	3.455	3.844	4.575
17	.691	1.180	1.520	1.808	2.078	2.347	2.635	2.973	3.441	3.829	4.556
18	.688	1.177	1.515	1.802	2.071	2.339	2.626	2.963	3.429	3.815	4.540
19	.686	1.173	1.511	1.797	2.065	2.332	2.618	2.954	3.419	3.803	4.525
20	.685	1.170	1.507	1.792	2.059	2.326	2.611	2.945	3.409	3.792	4.512
21	.683	1.167	1.503	1.788	2.054	2.320	2.605	2.938	3.401	3.783	4.500
22	.682	1.165	1.500	1.784	2.050	2.315	2.599	2.932	3.393	3.774	4.490
23	.680	1.163	1.497	1.781	2.046	2.310	2.594	2.926	3.386	3.766	4.480
24	.679	1.161	1.494	1.777	2.042	2.306	2.589	2.920	3.380	3.759	4.471
25	.678	1.159	1.492	1.774	2.038	2.302	2.585	2.915	3.374	3.752	4.463
26	.677	1.157	1.489	1.772	2.035	2.299	2.581	2.911	3.368	3.746	4.456
27	.676	1.155	1.487	1.769	2.032	2.295	2.577	2.906	3.363	3.741	4.449
28	.675	1.154	1.485	1.767	2.030	2.292	2.573	2.902	3.359	3.736	4.443
29	.674	1.152	1.484	1.765	2.027	2.290	2.570	2.899	3.355	3.731	4.438
30	.674	1.151	1.482	1.763	2.025	2.287	2.567	2.895	3.351	3.727	4.432
32	.672	1.149	1.479	1.759	2.021	2.282	2.562	2.889	3.343	3.719	4.423
34	.671	1.147	1.476	1.756	2.017	2.278	2.557	2.884	3.337	3.712	4.414
36	.670	1.145	1.474	1.753	2.014	2.274	2.553	2.879	3.332	3.705	4.407
38	.669	1.143	1.472	1.751	2.011	2.271	2.549	2.875	3.327	3.700	4.400
40	.668	1.142	1.470	1.748	2.008	2.268	2.546	2.871	3.322	3.695	4.394
42	.668	1.141	1.468	1.746	2.006	2.265	2.543	2.868	3.318	3.690	4.389
44	.667	1.139	1.467	1.744	2.004	2.263	2.540	2.865	3.315	3.686	4.384
46	.666	1.138	1.465	1.743	2.002	2.261	2.538	2.862	3.311	3.683	4.379
48	.666	1.137	1.464	1.741	2.000	2.259	2.535	2.859	3.308	3.679	4.375
50	.665	1.136	1.463	1.740	1.998	2.257	2.533	2.857	3.306	3.676	4.372
52	.665	1.135	1.462	1.738	1.997	2.255	2.531	2.855	3.303	3.673	4.368
54	.664	1.135	1.461	1.737	1.995	2.253	2.530	2.853	3.301	3.671	4.365
56	.664	1.134	1.460	1.736	1.994	2.252	2.528	2.851	3.299	3.668	4.362
58	.663	1.133	1.459	1.735	1.993	2.251	2.526	2.849	3.297	3.666	4.360
60	.663	1.133	1.458	1.734	1.992	2.249	2.525	2.847	3.295	3.664	4.357
70	.661	1.130	1.455	1.730	1.987	2.244	2.519	2.841	3.287	3.655	4.347
80	.660	1.128	1.452	1.727	1.984	2.240	2.515	2.836	3.281	3.649	4.339
90	.659	1.127	1.450	1.725	1.981	2.237	2.511	2.832	3.277	3.644	4.333
100	.659	1.125	1.448	1.723	1.979	2.235	2.509	2.829	3.273	3.640	4.328
110	.658	1.124	1.447	1.721	1.977	2.233	2.506	2.826	3.270	3.637	4.324
120	.658	1.124	1.446	1.720	1.976	2.231	2.504	2.824	3.268	3.634	4.321
$\infty$	.652	1.115	1.435	1.706	1.960	2.213	2.484	2.802	3.242	3.605	4.286

정규분포  $N(\mu, \sigma^2)$ 로부터  $n$ 의 표본 (평균치  $\bar{x}$ , 평균편차  $S$ 로 한다)에 기초, 가설  $H_0: \mu = \mu_0$ 를  $T = \frac{\sqrt{n} |\bar{x} - \mu_0|}{S} > t_{\frac{\alpha}{2}}(\nu), \nu = n-1$  일때 기각하기 위해, 검출력  $1 - \beta$ 에 대응하는 대립가설  $H_1: \mu = \mu_1$ 의 비심도의 절대치  $\lambda = \sqrt{n} |\mu_1 - \mu_0| / \sigma$ 가 표에 나타나 있다.

[ 부록 6 ]  $t$ -분포표  
 $t$  分布의 퍼센트 點

$$t_{\alpha}(\nu) : \int_{t_{\alpha}(\nu)}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{\nu} B\left(\frac{1}{2}, \frac{\nu}{2}\right) \left(1 + \frac{t^2}{\nu}\right)^{\frac{\nu+1}{2}}} dt = \alpha$$



Percentage Points of the  $t$ -distribution

$\nu$	$\frac{\alpha}{2\alpha}$								
	.250 (.500)	.200 (.400)	.150 (.300)	.100 (.200)	.050 (.100)	.025 (.050)	.010 (.020)	.005 (.010)	.0005 (.0010)
1	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657	636.619
2	.816	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	31.599
3	.765	.978	1.250	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	12.924
4	.741	.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	8.610
5	.721	.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	6.869
6	.781	.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	5.959
7	.711	.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	5.408
8	.706	.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	5.041
9	.703	.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	4.781
10	.700	.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	4.587
11	.697	.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	4.437
12	.695	.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	4.318
13	.694	.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	4.221
14	.692	.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	4.140
15	.691	.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	4.073
16	.690	.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	4.015
17	.689	.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.965
18	.688	.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.922
19	.688	.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.883
20	.687	.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.850
21	.686	.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.819
22	.686	.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.792
23	.685	.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.768
24	.685	.857	1.059	1.318	1.711	3.064	2.492	2.797	3.745
25	.684	.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.725
26	.684	.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.707
27	.684	.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.690
28	.683	.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.674
29	.683	.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.659
30	.683	.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.646
31	.682	.853	1.054	1.309	1.696	2.040	2.453	2.744	3.633
32	.682	.853	1.054	1.309	1.694	2.037	2.449	2.738	3.622
33	.682	.853	1.053	1.308	1.692	2.035	2.445	2.733	3.611
34	.682	.852	1.052	1.307	1.691	2.032	2.441	2.728	3.601
35	.682	.852	1.052	1.306	1.690	2.030	2.438	2.724	3.591
36	.681	.852	1.052	1.306	1.688	2.028	2.434	2.719	3.582
37	.681	.851	1.051	1.305	1.687	2.026	2.431	2.715	3.574
38	.681	.851	1.051	1.304	1.686	2.024	2.429	2.712	3.566
39	.681	.851	1.050	1.304	1.685	2.023	2.426	2.708	3.558
40	.681	.851	1.050	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	3.551
41	.681	.850	1.050	1.303	1.683	2.020	2.421	2.701	3.544
42	.680	.850	1.049	1.302	1.682	2.018	2.418	2.698	3.538
43	.680	.850	1.049	1.302	1.681	2.017	2.416	2.695	3.532
44	.680	.850	1.049	1.301	1.680	2.015	2.414	2.692	3.526
45	.680	.850	1.049	1.301	1.679	2.014	2.412	2.690	3.520
46	.680	.850	1.048	1.300	1.679	2.013	2.410	2.687	3.515
47	.680	.849	1.048	1.300	1.678	2.012	2.408	2.685	3.510
48	.680	.849	1.048	1.299	1.677	2.011	2.407	2.682	3.505
49	.680	.849	1.048	1.299	1.677	2.010	2.405	2.680	3.500
50	.679	.849	1.047	1.299	1.676	2.009	2.403	2.678	3.496
60	.679	.848	1.045	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	3.460
80	.678	.846	1.043	1.292	1.664	1.990	2.374	2.639	3.416
120	.677	.845	1.041	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	3.373
240	.676	.843	1.039	1.285	1.651	1.970	2.342	2.596	3.221
$\infty$	.674	.842	1.036	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	3.291

자유도  $\nu = 1(1) 50, 60, 80, 120, 240, \infty$ 의  $t$  분포에 대하여 특정의 편측확률  $\alpha$  (양측에는  $2\alpha$ ) 에 대응하는  $t$ 의 값을 보여준다. 이것을  $t$  분포의  $100\alpha$  퍼센트점을 읽어,  $t_{\alpha}(\nu)$ 로 표시한다.  $\nu = \infty$  때의 값은 정규분포의 퍼센트점과 일치한다. 예, 자유도  $\nu = 20$ 의 양측 5 퍼센트점 ( $\alpha = 0.025$ )은  $t_{0.025}(20) = 2.086$ 이 된다.



## 참 고 문 헌

1. CFR Title 21, §320.1 (1977.1.7).
2. 鈴木徳治, FDA の新しい Bioavailability/Bioequivalence 規制案 : 月刊 藥事 17, 2071(1975)
3. G.S. Nace and A.J.J. Wood, Pharmacokinetics of long acting propranolol implication for therapeutic use: Clinical Pharmacokinetics 13, 51 (1987).
4. R.J. Straka, *et al.*, Nonlinear pharmacokinetics of unbound propranolol after oral administration: J. Pharm. Sci. 76 (1987).
5. 한성식, 박영오, 최형기, 이무상, 이진무, 요로감염증에 대한 norfloxacin 의 임상치료효과 : 대한비뇨기과학회지 26, 237(1985)
6. 이상은, 정재용, 안한중, 김영균, 요로감염증에 대한 norfloxacin 의 효과 : 대한비뇨기과학회지 26, 107(1985)
7. 황태곤, 박용현, 요로감염증에서 norfloxacin 의 임상효과 : 최신의학 29, 85(1986)
8. Wijnands, W.J.A., Vree, T.B., Baars, A.M., and van Herwaarden, C.L.A., Steady-state kinetics of the guinolone derivatives ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and pefloxacin during maintenance treatment with theophylline: Drugs 34, Suppl. 1, 159 (1987).
9. Swanson, B.N., Boppana, V.K., Vlasses, P.H., Rotmanch,

- H.H., and Ferguson, R.K., Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses: *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 23, 284 (1983).
10. Charles Nightingale, Pharmacokinetics of the oral Cephalosporins in Adults: *J. Int. Med. Res.* 8, Supplement (1), (1980).
  11. Harvengt C, *et al.*, Cephadrine absorption and excretion in fasting and non-fasting volunteers; *J. Clin. Pharm.*, 13, 36 (1973).
  12. Rattie E, *et al.*, Pharmacokinetic interpretation of cephradine levels serum after intravenous and extravascular administration in humans; *Antimicrob. Ag. Chemother.* 10, 283 (1976).
  13. Zaki A., *et al.*, Clinical Pharmacology of oral Cephradine: *J. Clin. Pharm.*, 14, 118 (1974).
  14. Clarke G.S. and Robinson M.L. HPLC analysis of Cephradine in human serum and urine: *J. Clin. Hosp. Pharm.*, 3, 373 (1983).
  15. Groll, E., Praziquantel: *Adv. Pharmacol. Chemother.*, 20, 219 (1984).
  16. Sotelo, J., Escobedo, F., Rodriguez-Carbajal, J., Torres, B., and Rubio-Donnadieu, F., Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel: *N. Engl. J. Med.*, 310, 1001 (1983).

17. Webster, L.T., Jr., Chemotherapy of parasitic diseases  
In Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., and Murad,  
F., editors: Goodman and Gilman's The pharmacological  
basis of Therapeutics, 7th ed., 1004-1028, MacMillan  
Publishing Co. (1984).
18. Steiner, K., Garbe, A., Diekman, H.W., and Nowak, H.,  
The fate of praziquantel in the organism. I. Pharmaco-  
kinetics in animals: Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.,  
1, 85 (1976).
19. M.H.Lee and Y.S. Ku, Biopharmaceutics and Pharmacokinetics,  
Shin Kwang Publishing Co., Seoul, p. 474, (1985).

## 주 의

1. 이 보고서는 과학기술처에서 시행한 특정연구개발 사업의 연구보고서이다.
2. 이 연구개발내용을 대외적으로 발표할 때에는 반드시 과학기술처에서 시행한 특정연구개발 사업의 연구결과임을 밝혀야 한다.