건강한 한국인 자원자에서 Garenoxacin 단회투여에 의한 약동학적 특성 연구

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

신동훈, 홍정화, 이소정, 김태은, 장인진, 신상구, 유경상

=Abstract=

Single-dose Pharmacokinetics of Garenoxacin in Healthy Korean Volunteers

Donghoon Shin, MD, Jeong-Hwa Hong, MD, SoJeong Yi, Tae-Eun Kim, MD,
In-Jin Jang, MD, PhD, Sang-Goo Shin, MD, PhD, Kyung-Sang Yu, MD, PhD

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology & Therapeutics,
Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, Republic of Korea

Background: Garenoxacin is a des-F(6) quinolone antimicrobial drug with broad-spectrum activity. We investigated the safety and pharmacokinetic (PK) characteristics of garenoxacin after a single oral dose in healthy Korean male volunteers, and compared them to those of Japanese.

Methods: A parallel, single ascending dose (200, 400 and 600 mg), dose-block randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 24 healthy Korean male volunteers. Subjects were randomized into each dose group (6 for active drug, 2 for placebo). For safety assessment, vital signs, laboratory tests, 12-lead electrocardiograms and adverse events were monitored. Plasma concentrations of garenoxacin were measured till 72 hours after drug administration. Concentration-time data was analyzed by noncompartmental methods and the results were compared to Japanese data from the previous study performed under the same protocol.

Results: Regarding safety, all doses of garenoxacin were well tolerated without serious adverse events or clinically meaningful changes. The mean area under the concentration-time curve from 0 hour to the last measured concentration over the limit of quantitation (C_{last}) (AUC_{last}) were 43.9, 101.8, 155.7 mg·h/L and the maximum plasma concentration (C_{max}) were 4.7, 8.9, 13.6 mg/L in 200, 400 and 600 mg dose groups, respectively. The range of mean elimination half-life by dose groups was 12.3 to 12.4 h. Increases in systemic exposure to garenoxacin in terms of AUC_{last} and C_{max} were dose proportional over the dose range of 200 to 600 mg. The geometric mean ratios (90% confidence interval) for Koreans to Japanese were 0.97 (0.87–1.08) for dose-normalized AUC_{last} and 1.08 (0.96–1.22) for dose-normalized C_{max} .

Conclusion: Single oral doses of garenoxacin were well tolerated. Systemic exposures of garenoxacin were linear according to dose increments up to 600 mg dose. Comparison of the PK between Koreans and Japanese indicates that the pharmacokinetic characteristics were similar, which suggests that no dosage adjustment is required for garenoxacin in Koreans compared to Japanese.

Key words: Garenoxacin, Clinical trial, Pharmacokinetics

본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 지원 (06-2008-041-0) 에 의하여 이루어졌음.

Financial disclosure: This study was sponsored by Dong-A Pharmaceutical, Seoul, Korea.

Donghoon Shin, SoJeong Yi, Tae-Eun Kim received a training program grant from the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Korea (A070001, Korea National Enterprise for Clinical Trials).

교신저자: 유경상

소속: 서울대학교 의과대학 약리학교실

주소: 서울특별시 종로구 대학로 101 번지 (우편번호 110-744)

전화번호: 02)2072-1920 Fax:02)742-9252 E-mail:ksyu@snu.ac.kr

접수일자: 10. 04. 21 수정일자: 10. 05. 04 게재확정일자: 10. 05. 09

서 론

1962년 nalidixic acid의 발견이래로 fluoroquinolone계 항생제는 지속적인 개발로 그 항균 스펙트럼이 다양해지고 항균활성이 개선되어 현재는 지역사회획득폐렴(community-acquired pneumonia)과 병원획득폐렴(hospital-acquired pneumonia)의 1차 치료뿐만 아니라^{1,2)} 급성 부비동염(acute sinusitis), 만성 기관지염의 급성악화(acute exacerbations of chronic bronchitis) 등과 같은 호흡기계 감염과 요로감염, 피부감염 등의 치료에 이용되고 있다.^{3,4)} 일본 도야마화학공업(주)에서는 1997년에 이전의 fluoroquinolone계 항생제의 구조에서 항균활성에 필수적이라고 여겨지던 C-6 위치의 F 치환기를 가지지 않는 새로운 des-fluoroquinolone계 항생제인 garenoxacin mesylate hydrate를 개발하였다(Figure 1). Garenoxacin은 다른 fluoroquinolone계 항생제와 같이 DNA gyrase와 DNA topoisomerase에 작용하여 DNA 전사와 복제를 방해하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 전임상시험에서 garenoxacin은 강한 항균활성으로 폭넓은 항균 스펙트럼을 가지고, 특히 퀴놀론 내성 *S. aureus* 및 퀴놀론 내성 *S. pneumonia* 등의 항생제 내성균 또는 mycoplasma속, chlamydia속에 대하여도 기존의 levofloxacin, gatifloxacin 등의 fluoroquinolone계

항생제에 비해 높은 항균활성을 보였다.^{6,7,8)} 또한, 강한 항균활성을 보이면서도, 인체의 topoisomerase II에 대한 활성이 약하고, 미생물의 DNA gyrase 및 topoisomerase IV를 선택적으로 강하게 저해하였다. 또한 여러 동물을 대상으로 한 1개월 반복 경구투여 독성시험에서 무독성량(no observed adverse effect level, NOAEL)이 30~100 mg/kg으로 높은 안전성을 보였다.⁵⁾ 특히 몇몇 fluoroquinolone계 항생제의 중대한 부작용으로 알려진 QT interval 연장에 따른 심부전 등의 발생이 garenoxacin에서는 거의 발생하지 않는 것으로 알려져 있는데, 이는 그 화학구조에서 C-5 위치의 치환기가 없는 것에 기인한 것으로 이해되고 있다.^{9,10)}

이후 여러 임상시험을 통하여 안전성과 유효성이 확인되었으며,¹¹⁾ 중이염, 인후염 등의 호흡기 감염과 이비인후과계 감염에 대하여 1일 garenoxacin 400mg 경구투여 용법으로 일본에서 2007년 시판 허가를 받았다. 그러나 한국인 환자에서 garenoxacin을 사용하기 위해서는 한국인을 대상으로 한 연구를 통하여 민족 간 차이를 살펴보고, 기존 일본인에서의 연구 결과를 적용할 수 있는지를 확인하는 과정이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 건강한 한국인 남성 피험자에게 garenoxacin 200 mg, 400 mg, 600 mg 을 단회 경구투여한 뒤 약동학적 특성과 안전성을 검토하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 20세 이상 45세 이하의 건강한 한국인 남성 자원자 중 연구의 목적, 내용 등에 대해

Figure 1. Chemical structure of garenoxacin mesylate hydrate (* : C-6)

여 충분히 설명을 듣고 자의에 의해 참여 결정과 서면 동의 후 시행한 문진, 혈압, 심전도 검사, 혈액 및 요검사 등의 결과 건강하다고 판단된 24명을 대상으로 하였다.

본 연구의 연구계획 및 피험자 동의서는 서울 대학교병원 의학연구윤리심의위원회(IRB)의 승인을 얻었고, 본 연구는 KGCP(Korean Good Clinical Practice, 의약품임상시험 관리기준) 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

A. 연구설계

본 연구는 용량군별 무작위배정(randomized), 양측눈가림(double-blind), 위약대조(placebo controlled), 단회투여(single dose), 단계적 증량(dose-escalation) 형태로 진행되었다. Garenoxacin 200, 400, 600 mg의 3단계 용량군에 대해 각 군 당 8명에게 시험약 또는 위약을 6:2로 무작위 배정하였으며, 200, 400 mg 용량군에서 투여 3일 후까지의 유해사례 모니터링, 신체검진 및 투약 후 검사로 연구자가 안전성과 내약성을 확인한 후 다음 용량군으로 진행하였다.

피험자들은 투약 하루 전 오후 9시까지 서울대학교병원 임상시험센터에 입원하였고 익일 오전 금식상태에서 해당 투여군에 따라 시험약 또는 위약을 물 180 mL와 함께 경구 투여하였다. 약동학적 특성 검토를 위한 채혈은 투약 전, 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 시간에 이루어졌고, 채취한 혈액은 즉시 heparinized tube에 담아 채취 후 1 시간 이내에 원심분리(2000g, 15분간) 하였다. 혈장시료는 -20°C 냉동고에 분석 시까지 보관하였다. 안전성 확인을 위한 활력징후 측정, 심전도, 임상실험실 검

사, 신체검진과 피험자의 자발적 보고를 통한 유해사례 수집이 입원기간 동안 이루어졌다. 유해사례 및 각종 검사에서 특별한 이상 소견이 없는 경우 투약 4일째 오전에 퇴원하였다.

B. 혈장 Garenoxacin 농도 측정

독립적인 분석기관 (JCL Bioassay, Japan)에서 혈장 중 Garenoxacin의 미변화체 농도를 liquid chromatographic tandem mass spectrometry(LC/MS/MS) 방법으로 분석하였다. 원심 분리한 혈장 100 μ L에 물 10 μ L, 2.5 μ g/mL 내부표준물질 T-3811-SI01 (Toyama Chemical Co. Japan) 20 μ L, 0.2 mol/L 염산 500 μ L을 첨가한 후, 미리 methanol 1 mL, 물 1 mL로 평형화한 OASIS HLB(30 mg/1 mL)에 첨가했다. 20 vol% methanol 용액 1 mL로 세정한 후, 아세트니트릴/포름산완충액(0.25 mol/L, pH 2.8)/물(70:20:10, v/v/v) 500 μ L로 용출한 용액 중 20 μ L를 LC-MS/MS에 주입하였다. 분석 column으로 Cadenza CD-C18 (2.0 mm I.D.×100 mm, 입자크기 3 μ m)을 사용하였고, 질량분석기로 API 3000 (Applied Biosystems/MDS Sciex)를 이용하여 multiple monitoring mode로 검출하였다(T-3811: m/z 427→286, IS: m/z 481→380). 정량은 가레녹사신과 내부검출물질의 검출면적비에 의한 내부표준법에 따랐으며, 분석의 최소정량한계는 0.01 μ g/mL이었다. 검량선(농도범위: 0.01~10 μ g/mL)의 각 농도의 상대오차(relative error)는 10.0 ~ 13.0로 모두 판단 기준을 충족시켰고, 분석의 정확도(accuracy)는 88.8 ~ 113.6%였다.

C. 약동학적 분석

Garenoxacin의 약동학적 분석은 비구획모형(noncompartmental model)에서 가중치(weight)는

1/y 을 적용하여 실시하였다. 최고혈장농도(maximum observed plasma concentration, C_{max}), 최고 혈장농도 도달시간(time to maximum observed plasma concentration, T_{max})은 관측된 값을 기술 하였다. 혈장농도 - 시간의 log-linear 곡선에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치(C_{last})를 포함하여 최소한 3개의 점을 포함한 보정된 결정계수(adjusted r^2)가 최대가 되도록 선형회귀하여 최종 소실속도상수(terminal elimination rate constant, λ_z)를 구하였다. 최종 소실반감기(elimination half-life, $t_{1/2}$)는 $\ln(2)$ 를 최종 소실속도상수로 나누어 산출하였다. C_{last} 까지의 혈장농도-시간 곡선하면적(area under the concentration-time curve, AUC_{last})은 혈장농도-시간 곡선 그래프에서 혈장 농도 상승기간은 선형 사다리꼴 방식(linear trapezoidal rule)에 의해, 혈장농도 감소 구간은 대수 사다리꼴 방식(logarithmic trapezoidal rule)으로 구하였다. 단회투여 후 무한대 시간까지의 혈장농도-시간 곡선하면적(AUC_{inf})은 AUC_{last} 에 C_{last} 를 λ_z 로 나눈 값을 더하여 외삽하여 산출 하였다. 최종 채혈시각의 적절성을 확인하기 위하여 AUC 에서 AUC_{last} 를 제외한 부분의 전체 AUC 에서의 비율(percent of AUC_{inf} extrapolated, $AUC_{\%extra}$)을 구하였다. 이 외 경구청소율(oral clearance,

CL/F), 겉보기분포용적(apparent volume of distribution, V_d/F)을 용량군별로 산출하였다.

D. 통계분석

인구학적 정보의 경우 임상시험에 참여한 피험자 간의 연령, 신장, 체중을 비롯하여 음주와 흡연 여부 등을 용량군 배정 및 위약과 시험약의 무작위 배정에 따른 차이가 없음을 확인하기 위하여, 연속형 변수인 경우 Kruskal-Wallis test를, 범주형 변수인 경우에는 Fisher's exact test를 적용하였다. 유해사례 발생에 대해서는 발생건수와 발생 피험자수에 차이가 있는지 분석하였고, 이 외의 안전성 평가항목들은 개별수치에 대해서 검토하였다.

약동학적 파라미터는 피험자별 수치를 구한 후, 용량군별 평균, 표준편차 등에 대하여 기술통계학적으로 제시하였다. 투여용량에 따른 약동학적 선형성 여부를 확인하기 위해 로그변환한 C_{max} 와 AUC_{last} 를 종속변수, 로그변환한 투여용량을 독립 변수로 하여 선형회귀분석을 시행하여 기울기의 95% 신뢰구간이 1을 포함하는지 여부를 확인하였고, 투여용량으로 보정한(dose-normalization) C_{max} 와 AUC_{last} 를 용량군간 Kruskal-Wallis test로 비교하였다.

Table 1. Demographic data of study subjects

	Treatment				Total	P-value*
	Placebo (N=6)	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)	600 mg (N=6)		
Age (year)	28.8±5.5	27.0±4.3	27.5±3.2	28.2±5.4	27.8±4.4	0.965
Height (cm)	174.3±5.5	171.0±5.0	174.0±6.1	171.8±4.7	172.7±5.2	0.545
Weight (kg)	73.7±6.8	67.3±10.7	69.1±5.8	68.5±10.1	69.5±8.5	0.495
BMI	24.3±2.0	22.9±3.0	22.8±1.9	23.1±2.4	23.3±2.3	0.722

Values are presented as mean ± SD

* Kruskal-Wallis test

그리고, 한국인과 일본인에서 garenoxacin의 약동학적 특성의 유사성을 확인하고자, 일본인을 대상으로 본 연구와 유사하게 수행된 연구 결과에서 투여용량으로 보정한 C_{max} 와 AUC_{last} 에 대하여 선형 혼합 모형(linear mixed model)에서 로그변환 파라미터의 한국인의 결과치에 대한 기하평균 차이(geometric mean ratio)의 점추정치와 90% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 비교하였다.¹²⁾

결 과

1. 인구학적 정보 및 투여군 간 비교

인구학적 특성비교를 위하여 임상시험에 참여한 총 24명의 피험자 중 garenoxacin 200, 400, 600 mg 투여군 각 6명과 각 용량군의 위약 피험자의 총합인 위약투여군 6명을 대상으로 연령, 신장, 체중, BMI를 비교하였을 때 투여군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 약동학 평가

Garenoxacin의 각 용량군에서 혈장 약물농도 추이는 Figure 2에 나타내었다. 200 mg, 400 mg, 600 mg 용량군의 단회투여 후 T_{max} 의 중앙값은 각각 1.0, 1.5, 1.3 시간, C_{max} 는 각각 4.7 ± 0.9 , 8.9 ± 2.1 , 13.6 ± 3.0 mg/L 였으며, AUC_{last} 는 세 용량군에서 각각 43.9 ± 7.5 , 101.8 ± 11.5 , 155.7 ± 33.6 mg*hr/L 였고, AUC_{inf} 는 각각 44.6 ± 7.6 , 103.3 ± 11.5 , 158.4 ± 34.8 mg*hr/L 였다. 각 용량군의 $t_{1/2}$ 평균은 각각 12.4, 12.4, 12.3 시간이었고 CL/F 는 각각 46 ± 0.8 , 3.9 ± 0.4 , 3.9 ± 0.9 L/hr, Vd/F 는 82.4 ± 15.1 , 70.5 ± 12.5 , 69.0 ± 11.4 L 였다. 또한 $AUC_{\%extra}$ 의 중앙값은 1.5~1.6 %로 나타나 최종 채혈시간이 적절하였음을 확인하였다(Table 2).

용량증가에 따른 약동학적 선형성을 검정하기 위하여 선형회귀 분석을 실시하였다. 그 결과 로그변환 투여용량에 대한 로그변환 C_{max} 의 기울기의 95% 신뢰구간은 0.729~1.187 이었고, 로그변환 투여용량에 대한 로그변환 AUC_{last} 의 기울기의 95% 신뢰구간은 0.968~1.338으로 모두 1을 포함함을 확인하였다(Figure 3). 투여용량으로 보정한 C_{max} 와 AUC_{last} 를 분산분석을 시행하여 비교한 결

Figure 2. Mean plasma concentration-time profiles of garenoxacin after oral administration of garenoxacin 200 mg, 400 mg or 600 mg. (a) linear scale, (b) semi-log scale. Bars represent standard deviations.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of garenoxacin

Dose	200 mg (N=6)	400 mg (N=6)	600 mg (N=6)
$T_{max}(h)^*$	1.0 [0.8 - 2.0]	1.5 [0.5 - 3.0]	1.3 [0.5 - 3.0]
$C_{max}(mg/L)^{\dagger}$	4.7 ± 0.9 [20.1]	8.9 ± 2.1 [23.1]	13.6 ± 3.0 [22.3]
$AUC_{last}(mg \cdot h/L)^{\dagger}$	43.9 ± 7.5 [17.0]	101.8 ± 11.5 [11.3]	155.7 ± 33.6 [21.6]
$AUC_{inf}(mg \cdot h/L)^{\dagger}$	44.6 ± 7.6 [17.1]	103.3 ± 11.5 [11.1]	158.4 ± 34.8 [22.0]
$t_{1/2}(h)^{\dagger}$	12.4 ± 0.7 [5.9]	12.4 ± 1.2 [9.6]	12.3 ± 1.3 [10.8]
$CL/F (L/h)^{\dagger}$	4.6 ± 0.8 [17.0]	3.9 ± 0.4 [10.8]	3.9 ± 0.9 [21.8]
$Vd/F (L)^{\dagger}$	82.4 ± 15.1 [18.3]	70.5 ± 12.5 [17.8]	69.0 ± 11.4 [16.5]
$AUC_{\%extra}^*$	1.6 [0.6 - 1.9]	1.5 [1.1 - 1.9]	1.6 [1.1 - 2.4]

* Median[min - max]

$\dagger$ Mean $\pm$ SD [CV (%)]

Figure 3. Linear regression profile of garenoxacin after single oral administration of 200 mg, 400 mg, or 600 mg garenoxacin. (a) Logarithm of dose versus logarithm of C_{max} (Slope: 0.958, intercept: -1.543, 95% CI of the slope: 0.729-1.187, 95% CI of the intercept: -2.132-0.954), (b) Logarithm of dose versus logarithm of AUC_{last} (Slope: 1.153, intercept: -1.009, 95% CI of the slope: 0.968-1.338, 95% CI of the intercept: -1.483- -0.534)

과에서 용량단계에 따른 통계적 차이가 없었다 (dose-normalized C_{max} $P=0.774$, dose-normalized AUC_{last} $P=0.240$) (Figure 4). 따라서 garenoxacin 은 200 mg에서 600 mg의 농도에서 용량증가에 따른 약동학적 선형성을 보이는 것으로 판단하였다.

Garenoxacin 200 mg, 400 mg, 600 mg을 단회

투여한 일본인 건강 자원자 대상 임상시험의 결과에서 C_{max} 는 용량군 별로 각각 4.89 ± 1.53 , 7.43 ± 1.42 , 12.34 ± 2.08 mg/L, 72시간까지의 AUC_{last} 는 각각 48.183 ± 15.112 , 98.933 ± 15.467 , 162.433 ± 25.563 mg·hr/L 였다.¹¹⁾ 일본인 대상 임상시험의 투여용량으로 보정한 C_{max} 와 AUC_{last} 와 한국인

Figure 4. Dose-normalized C_{max} and dose-normalized AUC_{last} versus dose relationship of garenoxacin (a) C_{max} , (b) AUC_{last} . Box represents median and 25% (lowerline) –75% (upperline). Dose-normalized C_{max} and AUC_{last} of all dose groups are not different significantly (Kruskal-Wallis test, P-value: 0.774 and 0.240, respectively).

Table 3. Comparison of dose-normalized C_{max} and AUC_{last} between Korean and Japanese after single oral administration of either garenoxacin 200 mg, 400 mg or 600 mg

Dose group	Korean(N=18)*	Japanese(N=18)*	Geometric mean ratio†	90% CI‡
$C_{max}/Dose$ (mg/L/mg)	0.0228 ± 0.0047	0.0212 ± 0.0055	1.08	0.96~1.22
$AUC_{last}/Dose$ (mg*h/L/mg)	0.245 ± 0.044	0.253 ± 0.053	0.97	0.87~1.08

*Arithmetic mean $\pm$ SD.

† Geometric mean ratio between Korean and Japanese (Korean/Japanese) was determined by exponentiation of value of difference of least-square means obtained in natural log scale.

‡ 90% confidence interval for geometric mean ratio

건강 자원자의 투여용량으로 보정한 C_{max} 와 AUC_{last} 의 기하평균 차이의 점추정치의 90% 신뢰구간이 각각 0.96~1.22, 0.87~1.08으로 두 민족간에 유사한 특성을 보였다(Table 3, Figure 5).

3. 안전성 평가

시험약 및 위약을 투여받은 24명의 피험자 중 5명의 피험자에서 총 9건의 유해사례가 발생하였다. 이 중 위약에서 보고된 유해사례를 제외한 시

험약과의 인과관계가 의심되는 유해사례로는 어지러움, 두통, 식은 땀이 각 1건이었으며, 모두 기존의 연구에서 보고되었던 예측 가능한 유해사례로, 경증에서 중등증의 이상반응이었으며 후유증 없이 자발적으로 소실되는 양상을 보였다. 유해사례를 투여군에 따라 비교하였을 때 유해사례 발생빈도에 있어 통계적인 유의성은 보이지 않았다. 또한 임상시험 기간 동안 활력징후, 심전도검사, 임상실험실검사 및 신체검진을 시행한 결과 시험약과 관련된 임상적으로 의미있는 변화가 없었다.

Figure 5. Comparison of dose-normalized C_{max} (a) and AUC_{last} (b) after single oral administration of garenoxacin among healthy Korean(N=18) and Japanese(N=18). Boxes indicate interquartile range and whisker bars indicate 10th and 90th percentiles. Horizontal bars locate in the middle of the boxes represent median.

고 찰

외국에서 선행되었던 garenoxacin의 비임상/임상 연구의 결과를 보면 garenoxacin은 그람양성균, 그람음성균 뿐만 아니라 mycoplasma속, chlamydia속에도 강한 항균활성을 보이는 넓은 항균스펙트럼을 가지고 있으며, 치료용량(400 mg/d)을 포함하는 임상시험에서 그 안전성을 확인할 수 있다.^{5,13)} 약동학적 특성에 있어서 일본에서 시행된 경구 단회투여시험의 결과 본 시험의 용량과 동일한 200 mg, 400 mg, 600 mg garenoxacin의 T_{max} 는 1.04~2.46 시간, $t_{1/2}$ 는 12.65~12.39 시간, CL/F는 61.8~72.3 mL/min으로 본 시험의 결과와 유사하였고, 선형적인 약동학적 특성을 가진다.¹¹⁾ 또한 ¹⁴C-labeled garenoxacin을 이용한 건강한 일본인 성인을 대상으로 한 임상시험에서 다른 대부분의 fluoroquinolone계 약물에서 신장배설이 주 배설 경로임에 비해서 garenoxacin은 신장배설(41.8%)과 비신장배설(45.4%)이 고루 일어나 multiple pathway에 의한 배설이 이루어

짐을 알 수 있다.¹¹⁾ 또한 동물실험과 인간 간세포를 이용한 garenoxacin incubation 실험에서 garenoxacin은 주로 phase II metabolism을 통해 대사되고 cytochrome P450에 의한 대사는 거의 이루어지지 않음을 확인할 수 있다.¹⁴⁾ 이러한 특성을 통하여 약제간 상호작용의 가능성이 낮을 것으로 예상할 수 있으며, 건강자원자에서 시행되었던 omeprazole과의 약물상호작용시험에서 garenoxacin은 항정상태의 omeprazole (40 mg/d)에 의한 약물 상호작용이 없는 것으로 확인되었다.¹⁵⁾ Garenoxacin의 이러한 특성들을 고려하면 International Conference on Harmonization (ICH) E5 가이드라인에 따라 민족적 감수성이 적은 약제로 고려된다.^{16,17)}

본 연구에서 garenoxacin을 경구 단회투여한 후 건강한 한국인 성인에서 garenoxacin의 혈중농도의 추이를 보면 1차 배설(first order elimination)을 따르는 것을 알 수 있는데 이는 기존의 연구에서 확인되었던 바와 일치하며 T_{max} , $t_{1/2}$, CL/F등의 약동학적 파라미터는 일본에서 시행된 단회투여 시험결과와 유사하였다.^{5,11)} Garenoxacin의 C_{max} 와 AUC_{last} 를 분석한 결과 용량이 증가함에 따라 로그변환한 C_{max} 와 AUC_{last} 가 선형적으로

증가함을 보여 일본인을 대상으로 시행된 임상시험의 결과와 일치하였다.

본 임상시험에서 QT interval 연장과 같은 중대한 부작용은 발생하지 않았으며 발생한 유해사례는 모두 경증에서 중등증으로 특별한 치료 없이 저절로 소멸되었던 점을 통해 garenoxacin 단회투여시 한국인에서 내약성과 안전성이 우수함을 확인하였다.

Garenoxacin의 낮은 민족적 감수성과 한국인과 일본인에서의 약동학적 특성과 안전성이 유사한 점을 고려하면 일본인을 대상으로 기 시행되었던 임상시험의 자료를 한국인에게 외삽하여 적용하는 것이 가능할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 건강한 한국인 남성 피험자에게 Garenoxacin 200 mg, 400 mg, 600 mg 용량군에서 선형적인 약동학적 특성을 확인하였고, 연구용량의 경구 단회 투약시 안전성과 내약성이 우수함을 확인하였다. 또한 일본인에서의 약동학적 특성과의 비교를 통하여 일본에서 시행된 임상시험의 자료의 한국인에게 적용 가능할 것으로 판단되어 일본에서 허가된 garenoxacin의 적용증에 대한 치료용량을 용량조절 없이 한국인에게 적용할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Mandell LA, Wundrink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM, Musher DM, Niederman MS, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*, 2007; 44:S27-S72.
2. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;171:388-416.
3. Andriole VT. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clin Infect Dis*, 2005;41:S113-S119.
4. Zhanel GG, Fontaine S, Adam H, Schurek K, Mayer M, Noreddin AM, Gin AS, Rubinstein E, Hoban DJ. A Review of New Fluoroquinolones. *Treat Respir Med*, 2006;5:437-465.
5. Investigator's Brochure: 동아 Garenoxacin 정. 동아제약주식회사. 2007.
6. Jones RN, Sader HS, Stilwell MG, Fritsche TR. Garenoxacin activity against isolates from patients hospitalized with community-acquired pneumonia and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007;58:1-7.
7. Azoulay-Dupuis E, Bedos JP, Mohler J, Peytavin G, Isturiz R, Moine P, Rieux V, Cherbuliez C, Pechere JC, Fantin B, Kohler T. Activities of Garenoxacin against Quinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains In Vitro and in a Mouse Pneumonia Model. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004;48:765-773.
8. Pereyre S, Renaudin H, Bebear C, Bebear CM. In vitro activities of the newer quinolones garenoxacin, gatifloxacin, and gemifloxacin against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004;48:3165-3168.
9. Bertino J, Fish D. The Safety Profile of the Fluoroquinolones. *Clin Ther*, 2000;22:798-816.
10. Wang Z, Grasela DM, Krishna G. Retrospective Analysis of Electrocardiogram Changes After Administration of Oral or Intravenous Garenoxacin in Five Phase I, Placebo-Controlled Studies in Healthy Volunteers. *Clin Ther*, 2007;29:1098-1106.
11. Takagi H, Tanaka K, Tsuda H, Kobayashi

- H. Clinical studies of garenoxacin. *Int J Antimicrob Agents*, 2008;32:468-474.
12. Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, Farid NA, Welch PA, Callaghan JT, Frgue ST. Confidence Interval Criteria for Assessment of Dose Proportionality. *Pharm Res*, 2000;17:1278-1283.
13. Gajjar DA, Bello A, Ge Z, Christopher L, Grasela DM. Multiple-Dose Safety and Pharmacokinetics of Oral Garenoxacin in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47:2256-2263.
14. Hayakawa H, Fukushima Y, Kato H, Fukumoto H, Kadota T, Yamamoto H, Kuroiwa H, Nishigaki J, Tsuji A. Metabolism and Disposition of Novel Des-Fluoro Quinolone Garenoxacin in Experimental Animals and an Interspecies Scaling of Pharmacokinetic Parameters. *Drug Metab Dispos*, 2003;31:1409-1418.
15. Krishna G, Kisicki JC, Olsen S, Grasela DM, Wang Z. The Effect of Omeprazole on the Bioavailability and Safety of Garenoxacin in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2007; 47:628-632.
16. Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data: ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1998.
17. 가교자료평가 가이드라인, 식품의약품안전청, 2008.