새로운 Quinolone계 경구 항균제 Q-35*의 제 1 상 임상시험 - 반복경구투여

임동석^{1,5} · 장인진^{1,5} · 이경훈^{1,5} · 신상구^{1,5} · 이명묵²
권준수³ · 우종인³ · 김의종⁴

= Abstract =

Phase I Clinical Study of Q-35*, A New Oral Quinolone Antimicrobial Agent-Multiple Dose Trial

Dong-Seok Yim^{1,5}, In-Jin Jang^{1,5}, Kyung-Hun Lee^{1,5}, Sang-Goo Shin^{1,5}, Myung-Mook Lee²
Jun-Soo Kwon³, Jong-Inn Woo³, Eui-Chong Kim⁴

Department of Pharmacology¹, Internal medicine², Psychiatry³ and Clin Pathology⁴, Seoul Nat'l University,
College of Medicine, Clinical Pharmacology Unit⁵ SNUH

Background : Multiple dose clinical trial was performed to evaluate the safety and pharmacokinetic profile in repetitive administration of Q-35 to healthy volunteers.

Methods : Eight healthy volunteers were administered 200mg of Q-35 every 12 hours×13 times(7 days). Full pharmacokinetic studies including blood sampling and urine collection were done on day 1, 4, and 7. The safety of Q-35 was checked by clinical examinations including physical examination and laboratory tests.

Results : One of the volunteers complained of mild headache. Abdominal discomfort and diarrhea were observed in 3 of the volunteers. But all such symptoms subsided during or just after the end of the study. No abnormalities in vital sign, laboratory tests, ECG, QEEG and slit lamp examination were observed except for AST/ALT(elevated in 3 volunteers but within normal range). In intestinal flora study, moderate decrease of CFU count was observed but was normalised 10 days after the last Q-35 administration.

The mean half-life of Q-35 in repetitive administration was 5.6 ± 0.7 hours, similar to that of single dose administration. AUC and renal clearance(C_{ren}) of day 1, 4, 7 were in the range of 12-14 μ g/ml*hr and 110-140ml/min, respectively and there were no significant interday differences. The mean C_{max}(1.7mg/L) was 5-10 times higher than the MIC₉₀s of some typical pathogenic bacteria.

Conclusion : The adverse effects of Q-35 in multiple dose trial to Korean volunteers were

본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(06-93-014) 지원에 의해 이루어졌음.

서울대학교 의과대학 약리학교실¹, 내과학교실², 정신과학교실³, 및 임상병리과학교실⁴, 서울대학교병원 임상약리실⁵

교신저자 : 신상구, 서울특별시 종로구 연건동 28번지 110-799

* : 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-ethylaminopiperidine-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid dihydrate

rather trivial and drug accumulation or non-linear pharmacokinetics were not observed. From these results, we concluded that Q-35 deserves Phase 2 clinical trial in Korean patients with infectious disease.

KEY WORDS : Q-35 · Phase I study · Safety · Pharmacokinetics.

서 론

제 1 상 임상시험은 의약품 후보 물질의 전임상 동물실험으로 얻어진 독성, 흡수, 대사, 배설 등의 정보를 토대로 하여 대개 20내지 80명의 건강한 피험자를 대상으로 하여 약물의 체내동태, 약리작용, 부작용 및 내약량을 결정함을 그 목적으로 한다. 저자들은 Chugai제약(주) 탐색연구소에서 합성되어 국내 중외제약(주)과 공동개발중인 새로운 fluoroquinolone계 항균제인 Q-35의 제 1 상 임상시험의 일회투여 실험성적을 바탕으로 건강한 피험자들을 대상으로 반복경구투여 실험을 시행하였다.

Q-35는 MRSA, *Bacteroides* 등에 대해 비교적 우수한 항균력을 보이며^{1,2)} 전임상연구 결과 경구흡수, 장기, 조직분포, 물리 화학적 안정성^{3,4)} 약물상호작용, 광독성, 간·신기능에 미치는 작용, 미숙 동물에 있어서 관절 독성⁵⁾ 등의 면에서 기존약물보다 우수한 것으로 주장되고 있다. 국내에서 시행된 건강 성인을 대상으로 시행한 임상 제 1 상 시험 결과(대한임상약리학회지 본호 게재), Q-35는 400mg의 용량까지 1회 경구투여 후 주관적 자각증상이나 이화학적 검사결과에서 전혀 이상을 발견할 수 없는 우수한 내약성을 보였으며 경구투여 후 신속한 흡수로 1시간 후 최고 혈중농도를 보였고 반감기는 약 7시간이었으며 타액농도 측정으로 평가한 연부조직 이행이나 소변배설률도 우수하였다.

본 연구에서는 단회 경구용량 투여시험으로 얻어진 연구 결과를 바탕으로 하여 감염증 치료제로서의 가능성을 평가하기 위한 임상 제 2 상 시험개시 전에 반드시 필요한 예상 투약 스케줄에서의 안전성과 약동학적 특성에 관한 자료를 얻고자 건강한 한국인 성인 남성 자원자를 대상으로 Q-35에 대한 반복 경구투여시의 내약성과 체내 약물 동태를 검토하고자 하

였다. 단회 투여시는 발견할 수 없었으나 반복투여시 발생할 수 있는 각종 부작용 및 약동학적 파라미터의 변화에 의해 일어날 수 있는 약물의 체내축적 등을 검토함으로써 향후 제 2 상의 적정투여 용량 및 용법을 결정 하고자하며 제 2 상으로 이행에 필요 충분한 자료를 얻고자 하였다.

연구 방법 및 대상

1. 연구 대상

본 연구는 계획서 및 피험자 동의 취득 방법에 대해 서울대학병원 임상시험심사 소위원회의 검토 승인 후 시행하였다. 본 연구에 참여한 총 피험자는 8명이었으며 연령은 24세에서 32세였고 체중 55~75kg, 신장 168~180cm의 범위에 속하였다(Table 1). 피험자는 본 시험에 앞서, 시험의 목적, 내용, 약제의 성상 등에 대해 충분한 설명을 듣고 서면으로 시험참가에 동의하는 지원자로 하였다. 피험자는 사전의 건강진단(문진, 혈압, 심박수, 청타진 등), 심전도, 혈액, 뇨검사 등 사전검진(임상검사 항목 참조)으로 이상이 없어 피험자로 적합하다고 판단되는 지원자를 대상으로 하였으며 과거 약물과민증의 기왕력이 있는 자, 위장관, 간, 신장, 순환계, 폐, 혈액학, 대사 및 내분비

Table 1. Demographic profiles of volunteers

Dose (mg)	Code NO	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
200b.i.d.	R1	28	168	55
	R2	25	168	61
	R3	25	180	73
	R4	24	180	73
	R7	32	171	75
	R8	25	176	74
	Mean±SE 26.5±1.2 173.8±2.3 68±3.3			
Placebo	R5	30	178	75
	R9	25	169	60

질환자, 중추신경계 질환자 및 정신신경 장애자, 사전 임상 화학검사상 유의한 이상이 있는 자, ECG, 기타 임상 검진상 유의한 이상이 있는 자, 기립성 저혈압의 기왕력이 있는 자, 시험 개시 1개월 이내에 현혈한 자, 시험 개시 전 5일 이내 타 약물을 복용한 자, 시험 개시 전 3개월 이내에 다른 의약품 임상시험 또는 타 임상시험에 참가한 자, 알코올이나 약물중독의 병력이 있는 자, 과다 흡연자(1일 15개피 이상 흡연 자)등은 제외하였다.

2. 연구 방법

반복투여 시험은 8명의 건강성인을 대상으로 하여 이 중 6명에게 시험약 200mg(100mgx2 정)을 1일 2회(오전 9시 및 오후 9시) 경구투여하였으며 2명은 위약을 투여하여 이중맹검법으로써 시험의 객관성을 기하고자 하였다. 투약은 매일 1300Kcal의 아침식사 30분 후와 이후 12시간 후에 하였으며 총 13회 투여하였다.

약물동태 검토를 위해 투약 1, 4, 5일째는 투약전 1시간, 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12시간에 채혈하고 12시간 집뇨를 행하였으며 나머지 연구기간 동안은 매일 아침 투약 직전에 채혈하였다. 혈액은 헤파린처리 시험관에 10ml채취 후 3,000rpm에서 4℃ 15분간 냉각 원심분리하고 혈장을 -80℃에 약물농도 측정시까지 보관하였으며, 채취한뇨는 용적 측정후 10ml를 -80℃에서 농도 측정시까지 보관하였다.

투약 후 나타나는 자·타각 증상은 피험자의 자발적인 보고 이외에도 시험 스케줄에 따라 채혈시 문진, 및 외견 관찰에 의해 시기마다 확인하였다. 또한 본 시험 중 관찰되는 자·타각 증상에 대해서는 시험 약제와의 관련성 유무에 관계없이 그 증상, 정도, 발현시기 및 기간, 발현빈도, 시험 약제와의 인과 관계, 시험 담당자의 견해 등을 상세히 기록하였다. 또한 체온, 혈압(안정시 좌위혈압 및 2분 기립후 혈압), 맥박수, 심전도 등을 측정하였으며 평형기능을 평가하기 위해 중심 동요시험(body sway test)을 Gravicorder®(Anima사, 일본)를 이용하여 시행하였다. 안전성검토를 위해 투약 1, 4, 7일째 혈액학적 검사(적혈구수, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 혈소판수, 백혈구수 및 그 분획), 혈액 생화학적 검사(혈당, 총단백, A/G, 총빌리루빈, TTT, SGOT, SGPT, alkaline phos-

phatase, LDH, GGT, CPK, 총 cholesterol, triglycerides, uric acid, BUN, creatinine, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Phosphate, 면역학적 검사(CRP), 뇨검사(단백, 당, 유로빌리노겐, 비중, pH, 케톤, 잠혈, 침사(적혈구, 백혈구, 편평상피세포, Crystals)등을 시행하였으며 안과검사는 세극등(slit lamp)검사로써 행하였다.

시험약에 의한 뇌파의 변화를 정량화하기 위해 Cadwell사(미국)의 Spectrum-32 Q-EEG 분석기를 이용하였다. Monopolar raw mapping을 통해 얻어진 delta, theta, alpha, beta 파의 absolute power, relative power, interhemispheric power asymmetry 및 coherence를 측정분석 하여 약물에 의한 이들 지표의 변화를 관찰하였다. 뇌파의 측정은 조용한 검사실에서 눈을 감은 상태에서 15분간 실시하였다.

정상 장내 세균총(Aerobes : *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* 등, Anaerobes : *Bacteroidaceae*, *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* 등) 및 *Candida albicans*, *Clostridium difficile* 등의 변화를 관찰하기 위하여 대조시기, 제 3, 8일째, 및 투약 종료 후 10일째에 무균용기에 채취한 피험자의 대변을 배변 1시간 이내에 thioglycollate broth로 10^6 배 희석하여 호기성균의 배양은 blood agar plate, MacConkey plate, bile esculin agar, 7.5% mannitol salt agar, phenylethylalcohol agar를 이용하였고 혐기성세균은 Brucellar blood agar, phenylethylalcohol agar, CCFA, *Bacterioides bile esculin agar*에 18~20시간 동안 배양하였다. 배양된 colony는 각종 염색방법과 생화학적 동정방법을 이용하여 그 균주를 확인하였다.

3. 체액내 약물농도의 분석

혈액과 뇨중의 Q-35의 농도는 고속액체크로마토그래피(HPLC)법으로 측정하였다. HPLC 주입을 위해 0.2ml의 체액을 0.4ml의 pH 7.4 phosphate buffer와 내부표준물질(internal standard)인 Q-36(1-Cyclopropyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-ethylaminopiperidine-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid dihydrate) 용액(2.5mg/ml) 50μl와 혼합한 후 dichloroethane 5ml을 넣고 1분간 vortexing 후 원심분리하였다. 유기용매층 약 4ml를 다른 유리관에 옮긴 후 Speed Vac(Savant)에서 감압상태로 건조시킨다. 잔유물을 0.1ml의 이동상으로 녹여 Rheodyne injector나 Gil-

son사의 자동시료주입기를 이용해 0.01~0.08ml 주입했다. 컬럼은 C₁₈ reverse phase column(Waters)를 사용하였으며 이동상은 water/acetonitrile/triethylamine 8/20/1의 용액을 인산으로 pH 3.2로 조절하여 분당 1ml의 속도로 흘려 형광검출기(Kontron, 스위스)에서 excitation 295nm, emission 500nm의 파장에서 농도를 측정하였다.

5. 평가 및 통계분석

부작용의 각항목은 Jones(1982)⁶⁾의 방법에 준하여 관련없음(not-related), 관련가능성을 배제할 수 없음(possible), 관련이 의심됨(probable), 관련 알수없음(unknown) 등으로 시험약과의 관련성을 분류하였다. 자·타각 증상의 정도는 Spilker 등(1991)⁷⁾의 3단계 분류법을 사용하여 처치가 필요치 않고 피험자의 정상 생활(기능)을 크게 저해치 않는 경우를 경증, 피험자의 정상 생활(기능)을 유의하게 저해하며 처치가 필요할 수도 있으며 처치후 회복되는 경우는 중증도, 심한 부작용으로 고도의 처치가 필요하며 후유증이 남는 심각한 생명의 위협을 주는 부작용의 경우를 중증으로 분류하였다. 또한 각 임상검사치의 정상, 이상의 개개인의 경시적 변화를 정상 범위치의 10% 기준 및 baseline 치의 1.5배 상승을 기준으로 적용하여 검토하였다.

Q-35 체내 약물 동태에 관한 분석은 200mg 1일 2회 반복투여후 경시적인 Q-35 농도 변화와 뇨중 Q-35 배설 데이터로부터 반복투여에 따른 체내소실기전의 포화(saturation)에 따른 비선형(non-linear) 소실의 가능성을 compartment 및 non-compartment 약동학적 모델을 이용하여 검토하였다. 이를 위해 농도곡선하 면적, 신장소율등을 산출하였으며 PC-NONLIN 4.2 program을 이용하여 분포용적, 소실 속도 상수, 흡수속도 상수 및 흡수지연시간을 산출하였다. 통계적 비교를 위해 SAS 통계프로그램을 이용한 분산분석을 실시하였다.

결 과

1. Q-35의 안전성

1) 자·타각 증상

1명(R1)의 피험자가 투약 1일째 투약 1시간 후부터 8시간까지 7시간동안 경증 또는 중증도의 두통을 호소하였으나, 아무런 치료없이 8시간째에 소실되었다. 3례에서 복부 불편감과 설사, 무른 변(soft stool)을 보였다. 1례(R3)에서는 투약 4일째 부터 7일까지 2~3회/일의 빈도의 설사를 보였고 투약종료 후 즉, 시험개시 8일째 증상이 없어졌다. R4에서는 2일째 부터 3일까지 2일동안 4회의 수양성 설사를 호소하였으며 투약 1일 부터 4일까지 복부 불편감을 호소하였으나 투약 5일째부터 별다른 처치없이 모든 증상이 사라졌다. R7에서는 투약 2일째 무른변을 시작으로 3일째부터 7일까지 하루 3~5회의 수양성 설사와 복부 불편감을 보였으나 투약 종료 후 1일인 8일 오전 이후 별다른 처치없이 모든 증상이 사라졌다. 이들 설사를 호소한 피험자에서의 장내 세균총검사와 임상증상의 관찰상 *S. aureus*나 *C. difficile*의 증가를 보이지 않았고 발열, 복통 등이 없는 것으로 보아 복감염에 의한 설사는 아닌 것으로 추정되었다.

2) 안전성 검토

투약후 맥박의 감소경향이 4시간 정도까지 보이거나 이는 위약 투여군에서도 나타나는 경향으로 다른 심맥관계 증상이나 심전도의 변화를 동반하지 않았고 오히려 4시간 동안의 지속적인 심전도 관찰을 위한 휴식상태에 기인한 것으로 추정되었다.

약물 투여 후 4시간동안 행해진 심전도 관찰(lead II)과 매 30분 간격으로 4시간동안 ECG analyzer를 이용해 분석한 PR, QRS, 및 QT 간격은 이상을 보이지 않았고 12유도 ECG도 정상이었다.

투여전과 투여 6일에 실시한 뇌파검사에서, 15분간의 측정을 통해 얻어진 delta, theta, alpha, beta파의 spectral analysis에 의해 분석한 absolute power signal, relative power, symmetry, coordination, 및 coherence의 항목에서 모두 약물투여에 따른 변화를 보이지 않았다. 평형기능 검사의 경우 4시간까지 매시간 10초동안 눈을 뜨고, 감고 측정한 무게중심의 이동거리와 그 이동선에 싸여진 면적의 값은 약물에 의한 유의한 변화를 보이지 않았고 오히려 측정회수가 많아질수록 감소하는 경우가 있었으며 위약투여군에서도 같은 변화를 보여 약간의 학습효과가 나타난 것으로 생각되었으며 세극등검사상 렌즈나 수정체의

이상이나 변화는 관찰되지 않았다.

화학적 검사 결과 중 R1 피험자에서 SGPT가 제 1일 18U/L에서 제 6일 36U/L까지 증가하였으나 투약종료 1일후인 8일째 23U/L로 다시 감소하였고 SGOT도 19에서 24U/L까지 경미한 상승을 보였다. R2와 R4에서도 SGOT/SGPT가 22/25, 26/27에서 제 8일의 27/33, 31/34U/L까지 증가하였다. 그러나 이들 3례의 변화는 모두 정상 상한치인 40U/L 이하의 변화였다. 다른 3명의 피험자와 2명의 위약 투여자에서는 유의한 변화를 보이지 않았다.

3) 장내세균총 검사

장내 세균총의 변화에 대한 검사에서는 호기성 및 혐기성 세균 모두 투약 3일과 8일에 걸쳐 1~2log CFU 정도의 균수 감소를 보였다가 투약 종료 후 10일에 투약 전의 상태로 회복되는 양상을 보였다. 항균제의 복용에 따른 소화기 세균총의 변화 중 문제가 될 수 있는 세균인 항균제 내성 *S. aureus*나 *C. difficile*의 과다한 증식은 보이지 않았다. *C. difficile*의 경우 placebo 1례(R5)와 시험약 투여자 3례에서 배양되었으나 R7과 R8에서 오히려 감소하는 양상을 보였고 R2에서는 투약시기동안 배양되지 않다가 투약종료 후 10일

Fig. 1. Change of gastrointestinal flora in a volunteer.

Fig. 2. Averaged plasma concentration($\pm$ 2S.E.) and simulated curve(solid line).

후인 18일째 배양되어 시험약과는 무관한 것으로 추정되었다. *Candida species*도 위약 1례와 시험약 3례에서 배양되었고 투약 후 증가하다가 18일째 투약전의 수준으로 회복되었다. 대표적인 배양결과를 Fig. 1에 나타내었다.

2. 반복경구 투여시의 Q-35의 체내 약물동태

Fig. 2에 200mg 13회 반복투여시 평균 농도의 변화를 1차 흡수와 제거를 가정한 1-compartment model로 simulation한 곡선과 동시에 나타내었다. 제 1일의 혈장약물농도 변화양상은 AUC, Tmax, Cmax와 반감기가 식후 200mg 일회 투여시와 유사하였고 마찬가지로 monoexponential decay를 보였다. 반복투여시 측정된 혈장농도는 simulation과 잘 일치하였고 최저 농도는 450~780ng/ml의 범위에 속하였으며 약물누적의 경향은 보이지 않았다. 1, 4, 7일의 AUC와 CLren의 값들도 유의한 변화를 보이지 않았으며 ANOVA 분석 결과 세 기간사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

고 안

일반적으로 알려진 퀴놀론계 항균제의 부작용은 구역, 상부위장관계 불쾌감, 두통, 어지러움 등이고 이외에 동물실험에서 보고되고 있는 부작용으로 고용량 투여에 의한 crystalluria⁸⁾, 미성숙 동물에서의 관절부 연골형성 장애⁸⁾, 수정체 혼탁⁹⁾ 등이 있다.

본 실험에서 자각증상으로 보고된 두통의 경우 시간관계로 볼 때 약물의 투여에 의한 것으로 생각되었으나 그 정도가 심하지 않아 치료를 시도하지 않

Table 2. Pharmacokinetic parameters of plasma Q-35 in repeated Dosage

Group	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC ₁₂ (mcg/ml hr)	T _{1/2} (hr)	AUCD ₁ tot (mcg/ml hr)	AUCD ₄ (mcg/ml hr)	AUCD ₇ (mcg/ml hr)	CLren D ₁ (ml/min)	CLrenD ₄ (ml/min)	CLrenD ₇ (ml/min)
200mg Repeated	14	2.0	9.4	5.0	12.900	15.2	14.1	138.9	159.0	162.6
	2074	1.0	11.1	4.7	13.4	14.4	13.8	117.6	133.9	119.6
	2070	1.5	9.6	5.5	12.3	15.6	14.6	131.3	79.9	164.2
	1378	2.0	9.5	6.1	13.0	14.2	14.4	131.3	87.7	141.1
	1671	2.0	10.1	5.8	13.1	13.0	12.9	126.4	95.9	130.1
	1601	1.0	9.0	6.6	12.8	11.64	13.2	144.0	120.9	155.5
Mean	1702	1.6	9.8	5.6	12.7	14.0	13.8	131.6	112.9	145.5
S.D.	306	0.5	0.7	0.7	0.6	1.5	0.7	9.3	30.5	24.2

AUCD₁ tot : total AUC of day 1

AUCD₄ : 24 hour AUC of day 4

AUCD₇ : 24 hour AUC of day 7

CLren₁ : renal clearance of day 1

CLrenD₄ : renal clearance of day 4

CLrenD₇ : renal clearance of day 7

있고 약물투여 8시간후 소실되었다. 당시 피험자의 활력징후나 평형검사상 이상을 보이지는 않았다.

6명중 3명에서 복부 불쾌감과 설사나 무른변을 호소하였으나 이러한 부작용은 장내 세균총 검사와 관련하여 볼 때 항생제 사용에 의한 설사증 심각한 경우인 항균제 내성 *S. aureus*나 *C. difficile*에 의한 것은 아니었다. R3와 R4에서는 설사를 보인 기간 동안 두가지 균이 모두 검출되지 않았고 R7에서는 투약 전에 존재하던 *S. aureus*나 *C. difficile*이 투약후 오히려 감소하였다. 따라서 이들 3례에서의 설사는 통상 항균제 투여시 볼 수 있는 장내 세균총의 변화에 의한 일과성 설사로 생각되며 별다른 처치없이 투약종료 후 또는 도중에 설사의 증상이 소실된 것이 이러한 사실을 뒷받침한다.

Q-35의 중추신경계에 미치는 효과를 검색하기 위하여 행해지 QEEG 검사는 별다른 변화를 보이지 않았으나 아직까지 한국인에서의 표준적 검사치가 확립되어 있지 않고 약물마다 유의한 파라메터가 다를 수 있으므로 더 특이적인 파라메터의 개발필요가 앞으로 개선해야 할 과제로 사료된다. 또다른 중추신경계 기능 검사로서 쓰인 평형검방법은 Romberg 검사보다 객관적이며 결과를 정량화했다는 점에서 나은 방법으로 평가할 수 있으나 학습효과를 방지하기 위하여 사전에 충분한 연습이 필요하며 약 10~15초의 짧은 검사기간동안 피험자의 집중도에 따라 검사수

치상 변이가 있을 수 있어 검사자의 관찰·감독이 필요한 것으로 사료된다.

Q-35의 체내 약물동태 양상은 Q-35 200mg 1일 2회 반복투여시 혈장의 최저 농도가 3일째 항정상태에 도달하였고 이후 7일까지 혈장농도의 축적은 보이지 않았다. 이것은 1일, 4일, 7일의 12시간동안 11회 채혈한 혈장농도 data로부터 얻은 AUC의 비교에서 확인할 수 있었고 시간에 따른 청소율의 변화가 없는 것과 PCNONLIN을 이용한 1-compartment model을 이용한 simulation 결과와 측정 약물농도가 잘 일치되는 것으로도 first order kinetics를 확인할 수 있었다. 반복 투여시 체내 축적이 일어나지 않는다는 것은 실제 환자의 감염치료를 위해 반복적 약물투여시 예기치 않은 약물농도의 상승이나 이로 인한 부작용 등의 유발가능성이 낮다는 것으로 해석할 수 있을 것이다.

환자들에서 분리된 균주의 MIC₉₀ 검사결과와 Cmax를 비교해 볼 때 *S. aureus*, *N. gonorrhea*, *E. coli*, *H. influenza* 등의 세균에서 Cmax가 MIC₉₀의 5~10배 이상이었다. 따라서 퀴놀론계 항균제들이 MIC₉₀의 1~4배 이상에서 항균효과가 나타난다는 점을¹⁰⁾ 고려할 때 Q-35의 경우 이들 균주에 의한 감염성 질환에 유용한 치료제로서의 가능성이 큰 것으로 사료되었다.

요 약

연구배경 :

새로운 퀴놀론계 항균제인 Q-35의 제 1 상 임상시험 중 단회투여 시험에서 확인된 안전성과 약동학적 성상에의 데이터를 바탕으로 하여 반복경구투여시의 안전성과 약동학을 확인하고 향후 임상 제 2 상시험을 위한 투약의 기초자료를 얻기 위하여 본 시험을 시행하였다.

연구방법 :

건강한 성인 지원자 8명(이 중 2명은 위약투여)을 대상으로 하여 Q-35 200mg 12시간 간격으로 7일간(13회) 경구투여하였다. 투약 1, 4, 7일째 집뇨를 포함한 약동학적 연구를 시행하였고 안전성의 검토를 위하여 문진, 이학적 검진을 포함한 각종 임상 검사를 시험전, 중간, 후에 실시하였다.

연구결과 :

피험자 중 1례에서 중등도의 두통, 3례에서 복부 불쾌감과 설사 등을 호소하였으나 시험진행 도중 또는 종료직후 소실되었다. 활력징후나 ECG, QEEG, 세극등 검사상 이상소견은 나타나지 않았으며 임상 화학 검사 결과 3례에서 AST/ALT의 경미한 상승이 있었으나 모두 정상범위 이내였다. 장내세균총 검사에서 투약종료 후 회복되는 전반적 colony의 감소가 관찰되었으나 특이한 이상소견은 발견되지 않았다.

Q-35의 반복경구투여시 반감기는 5.6 ± 0.7 시간으로 단회투여시와 유사하였으며 1, 4, 7일에 측정된 AUC는 $12 \sim 14 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$, CLren은 $110 \sim 140 \text{ml/min}$ 으로서 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론 :

Q-35는 반복 경구투여시 비교적 우수한 내약성을 보였으며 반복투여에 의한 약동학적 파라미터의 변

화는 없었음을 알 수 있었다. 이상의 약동학적 특성과 MIC 연구결과 등을 고려해 볼 때 Q-35는 감염증 환자를 대상으로 한 제 2 상 임상시험을 통해 새로운 퀴놀론계 약물로 개발될 가능성이 클 것으로 생각되었다.

References

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T. *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicro Agents Chemother* 1992 ; 36 : 1708-1714
- 2) 松本雅彦 등. Q-35의 실험적마우스 전신감염에 대한 치료효과 實驗報告, 實 1993 ; 900450
- 3) 石谷雅樹 등. 랫드에서의 C-14-Q-35의 생체내 동태 ; III. 단회경구투여후의 조직내 분포 實驗報告 ; 實 1993 ; 910018
- 4) 中川俊人 등. 각종동물에서의 Q-35의 단회경구투여후의 요중배설 實驗報告 ; 實 1993 ; 910359
- 5) Marutani K, Matsumono M, Otabe Y. *Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long wave length UV light*. *Antimicro Agents Chemother* 1993 ; 37 : 2217-2223
- 6) Jones JK. *Adverse drug reaction in community health setting : Approaches to recognizing counselling, and reporting*. *Fam Commun Health*. 1982 ; 5 : 58-67
- 7) Spilker B. *Guide to clinical trials*. 1991, Raven Press : pp196-201
- 8) Schluter G. *Toxicity of ciprofloxacin in "Proceedings of the first international ciprofloxacin workshop"* Amsterdam Holland 1986 ; 61-70
- 9) Labratoire Rager Bellon 1985 ; Peflacin Product Monograph.
- 10) Doller C. *Therapeutic Drugs*. Churchill Livingstone. C.248. London, UK 1993