새로운 Quinolone계 경구 항균제 Q-35*의 제 1 상 임상시험—단회경구투여 및 Food-Interaction Study

임동석^{1,4} · 장인진^{1,4} · 이경훈^{1,4} · 신상구^{1,4} · 최강원² · 이명묵² · 김진규³

= Abstract =

Phase I Single Dose Elevation and Food Interaction Study of Q-35*, a New Oral Quinolone Antimicrobial Agent

Dong-Seok Yim^{1,4}, In-Jin Jang^{1,4}, Kyung-Hun Lee^{1,4}, Sang-Goo Shin^{1,4}
Kang-Won Choe², Myung-Mook Lee², Jin-Q Kim³

Department of Pharmacology¹, Internal medicine² and Clinical Pathology³, Seoul Nat'l
University, College of Medicine, Clinical Pharmacology Unit⁴ SNUH

Background : Phase I tolerance and pharmacokinetic studies of Q-35, a newly synthesized fluoroquinolone antibiotic, were performed in healthy male volunteers. Drug safety and pharmacokinetic profiles were evaluated after single oral administration. The effect of food on pharmacokinetics of Q-35 was also evaluated.

Methods : Twenty seven young healthy male were randomly assigned to the dose escalation schedule after screening by physical and laboratory examinations. After pilot evaluation of safety by 50mg single oral administration in three volunteers, the dosage was increased to 100, 200, 400mg for each group which was composed of 2 placebo and 6 Q-35 administered subjects. In addition to the pharmacokinetic evaluation, physical and laboratory examinations including CBC, blood chemistry, urinalysis, body sway test, ECG, and slit lamp examination were performed to evaluate the safety of Q-35. Food interaction study was performed in 200mg administered group by crossover method.

Results : No volunteers complained of any subjective symptoms related with Q-35 administration. Physical and laboratory examinations did not show any significant changes after the drug administration except for some fluctuations in heart rate and blood pressure which were supposed to be due to the circadian variations in comparison with those of placebo administered volunteers. Q-35 was rapidly absorbed and its peak plasma concentration increased linearly in dose dependent fashion. Cmax and AUCs ranged 0.57–4.31µg/ml and 2.6–31.6µg/ml*hr in proportion to the administered dose, but half-lives of Q-35 were consistent in the range of 6.5–7 hours regardless of dose. Cumulative Q-35 excretion in 48 hour collected urine was as much as 45–68% of administered dose. Q-35 penetrated distributed to saliva after oral

본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(06-93-014) 지원에 의해 이루어졌음.
서울대학교 의과대학 약리학교실¹, 내과학교실², 임상병리학교실³, 서울대학교병원 임상약리실⁴
교신저자 : 신상구, 서울특별시 종로구 연건동 28번지 110-799

administration. The AUC ratio of saliva to plasma was 0.55.

Time to peak drug concentration changed from 1.3 ± 0.5 hours of fasting state to 1.8 ± 1.1 hours after food intake. Tmax changed from 1.3 ± 0.5 hours of fasting state to 1.8 ± 1.1 hours after food intake. Cmax from 2.0 ± 0.6 to $1.5 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$. Food interaction resulted relative bioavailability to be 84.3% compared to that of fasting state.

In all dose groups Q-35 was rapidly distributed to saliva to the extent of 54-75% of AUC ratio(saliva/plasma) and half-lives of saliva concentration were similar to those of plasma.

Conclusion : We concluded that Q-35 is tolerable in maximum 400mg single dose with desirable pharmacokinetic profile as a systemically administered antibiotic. The result of this study would be applicable for repetitive administration study and phase II study.

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

서 론

초기 퀴놀론계 항균제의 단점인 저항균주의 증가와 중추신경계 부작용 등의 문제점을 극복하기 위하여 개발된 fluoroquinolone계 항균제들은 개별약물에 따라 항균범위의 차이가 조금씩 있지만 요로감염의 치료는 물론 각종 호흡기계, 위장관계 등의 감염 질환에 광범위하게 사용되고 있다. 현재 임상에서 사용되고 있는 fluoroquinolone계 약물의 알려진 부작용으로는 위장관 장애, 피부발진(광과민성 발진 포함) 등이 있으며 드물게 경련발작의 사례가 보고되어 있고 theophylline이나 fenbrufen, warfarin 등과의 약물상호작용으로 인해 이들 부작용이 강화되어 나타날 수 있음이 알려져 있다¹⁾.

Q-35는 Chugai제약(주) 탐색연구소에서 합성되어 국내 중외제약(주)과 공동개발중인 새로운 fluoroquinolone계 항균제로서 시험관내 연구에서 병원세균에 대해 광범위한 항균활성을 나타냈다.

특히 *streptococci*나 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) 등을 포함한 Gram 양성균과, *bacteroides*나 *peptostreptococcus* 등 혐기성 병원세균에 대해 기존의 fluoroquinolone계 항균제와 비교시 우월한 항균력을 보인다²⁾³⁾. 실험동물을 대상으로 한 전임상연구결과, Q-35는 경구투여시 흡수가 뛰어나고, 뇌나 안구를 제외한 각 장기, 조직에 잘 분포할 뿐더러, 물리·화학적으로도 비교적 안정하다는 것이 알려져 있다⁴⁾⁵⁾. 또한 안전성 면에서도 각종 동물실험 결과

특히 문제가 되는 부작용으로 인지된 사항은 없으며 theophylline이나 fenbrufen과의 약물상호작용, UV-A 조사로 인한 광독성, 간·신기능에 미치는 유해 작용 및 어린 동물에 있어서 관절 독성등의 면에서 볼 때 기존 약물보다 독성이 낮은 경향을 보이고 있다⁶⁾.

본 연구에서는 건강한 한국인 성인 남성 지원자를 대상으로 하여 Q-35 경구투여에 따른 혈장농도 변화 및 내약성의 검토를 위해 1회 증량 경구투여 시험(Single Rising Dose Study)을 시행하며 Q-35의 생체이용률의 변화를 검토하기 위해 Food Interaction Study를 시행함으로써 정상성인을 대상으로 하는 반복투여 시험과 감염증 환자를 대상으로 하는 제 2상 시험의 안전하고 효과적인 수행을 위한 내약용량 범위와 약동학적 특성을 파악하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 연구계획 및 피험자의 동의 취득 등에 대해 서울대학교병원 임상시험심사 위원회의 검토·승인후 시행되었다. 연구에 참여한 총 피험자는 35명이며 피험자의 연령은 21세에서 25세(평균 $\pm$ 표준편차, 24.0 ± 1.2)였고 체중은 52~90kg(68.1 ± 9.8), 신장은 163~183cm(172.6 ± 5.0 cm)의 범위에 속하였다(Table 1). 피험자는 본 시험에 앞서, 시험의 목적, 내용, 약제의 성상등에 대해 충분한 설명을 듣고 서면으로 시험참가에 동의하는 지원자로 하였다. 피험자는 사전의 건강진단(문진, 혈압, 심박수, 청타진

등), 심전도, 혈액, 뇨검사 등 사전 검진으로 제 1 상 임상시험의 피험자로 적합하다고 판단되는 지원자를 대상으로 하였으며 약물과민증의 기왕력이 있는자, 위장관, 간, 신장, 순환계, 폐, 혈액학, 대사 및 내분비 질환자, 중추신경계 질환자 및 정신신경 장애자, 사전 임상화학 검사상 유의한 이상이 있는 자, 심전도 기타 임상 검진상 유의한 이상이 있는자, 기립성 저혈압의 기왕력이 있는 자, 시험개시 1개월 이내에 현혈한자, 시험 개시 전 7일 이내 타 약물을 복용한자, 시험개시 전 3개월 이내에 다른 의약품 임상시험 또는 타 임상시험에 참가한자, 알코올이나 약물중독의 병력이

있는자, 과다 흡연자(1일 15개피 이상 흡연자) 등은 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 일회 증량 투여 시험(Single Rising Dose Study)

1회 경구투여 시험은 pilot study로서 50mg 용량을 3명의 피험자를 대상으로 투여하여 안전성을 확인하고 100mg, 200mg, 400mg으로 증량 시험을 계획, 시행하였다. 100mg 이상의 시험에서부터는 출현 부작용의 객관적 검정을 위해 무작위 배정 단일 맹검법에 의해 시행하였으며 각 용량군에 위약 피험자를 3:1(6명:2명)의 비율로 포함시켜 시행하였다. 증량시험은 단계적으로 시행하였으며 피험자는 투약 전날 오후 10시 이후부터 투약후 4시간까지는 공복 상태를 유지했으며, 시험 종료시까지 알코올류를 금지했고 커피나 차 등의 caffeine 함유 음료를 제한하였다. 피험자는 약물 투여 후 적절한 초기 뇨량 유지를 위해 투약 2시간 후 200ml의 물을 마시도록 하였다. 혈중 Q-35의 농도측정을 위해 투약전 상박주전부에 거치한 정맥내 catheter(heparin lock; 50unit/ml)를 통해 10ml의 대조 혈액 채취후 경시적으로 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24시간(단 400mg 투여시는 36, 48시간 추가)에 7ml의 혈액을 채취하였으며, 채혈과 동일 시각에 타액을 채취하였다. 뇨중 Q-35의 배설을 검토키 위해 투약 전 배뇨토록 하고, 투약후 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48시간 후까지 시간별로 임의 배뇨에 의해 집뇨하였다. 투약 후 경시적으로 채취한 혈액은 heparinized tube에 채취후 3,000rpm에서 4℃ 15분간 냉각 원심분리하고 -80℃에 약물농도 측정시까지 보관하였으며, 채취한 뇨는 용적 측정후 10 ml를 -80℃에서 농도 측정시까지 보관하였다. 피험자는 투약 4시간 후까지 지속적으로 ECG lead II monitoring을 시행하여 ECG 변화와 PR, QT, QRS 간격 등의 변화를 관찰하였고 아래 관찰 항목에 따른 검사를 시행하여 안전성을 확인하였다.

2) 식사에 의한 생체이용률 변화 검토(Food interaction study)

식사에 의한 Q-35의 생체이용률 변화 여부를 검토하기 위해 시험용량은 200mg으로 하여 일회 경구 투여 시험(Dose Proportionality Study) 종료 후 시

Table 1. Demographic characteristics of volunteers

Dose (mg)	Code No	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
50	1	21	180	90
	2	24	176	64
	4	25	175	80
100	8	24	179	72
	12	22	165	56
	16	25	174	67
	21	24	168	65
	23	24	173	71
	24	25	183	85
200	13	23	170	58
	14	25	176	74
	15	24	178	78
	22	25	174	75
	26	23	169	66
	27	23	179	87
400	7	25	165	69
	10	25	163	63
	18	24	169	68
	19	24	169	54
	25	24	169	54
	30	25	167	52
	Mean±SD	24±1.1	172±6	69±11
Placebo	3	27	174	62
	5	24	175	70
	9	23	168	61
	11	22	173	62
	17	22	174	70
	31	24	175	63
	Mean±SD	24±2	173±3	65±4

행하였으며, 일회 경구 투여 시험에서 200mg 용량 시험에 참여한 시험약 복용 피험자를 대상으로 교차 시험법으로 검토하였다. 섭식 시험은 아침식사(1300 Kcal) 30분후 투약을 시행하였으며, 약물동태 및 내약성 검토를 위한 채액의 채취와 기타 검사는 1회 경구투여 시험과 동일하게 시행하였다.

3) 관찰항목

(1) 자·타각 증상

투약후 관찰될 수 있는 자·타각 증상은 피험자의 자발적인 보고 이외에도 시험 스케줄에 따라 채혈시 문진 및 외견 관찰에 의해 시기마다 확인하였다. 또한 본 시험중 관찰되는 자·타각 증상에 대해서는 시험 약제와의 관련성 유무에 관계없이 그 증상, 정도, 발현시기 및 기간, 발현빈도, 시험 약제와의 인과관계, 시험 담당자의 견해 등을 상세히 기록하였다.

(2) 안전성 검토

체온, 혈압(안정시 좌·와위혈압 및 2분 기립 후 혈압), 맥박수, 심전도 등을 투약 후 경시적으로 측정하였으며 평형기능을 평가하기 위해 중심 동요시험(body sway test)을 시행하였다. 중심동요시험은 Gravicorder®를 이용하여 10초간 눈을 뜬 상태 및 눈을 감은 상태에서 무게중심의 이동거리(length)와 이동 궤적의 면적(environmental area)의 변화를 관찰하였다. 안전성 검토를 위한 임상검사로써 투약 24시간 후 혈액학적 검사(적혈구수, 헤모글로빈, 헤마토크리트, 혈소판수, 백혈구수 및 그 분획), 혈액 생화학적 검사(혈당, 총단백, A/G, 총빌리루빈, TTT, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, LDH, g-GTP, CPK, 총 cholesterol, triglycerides, uric acid, BUN, creatinine, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Phosphate), 면역학적 검사(CRP), 뇨검사(단백, 당, 유로빌리노겐, 비중, pH, 케톤, 잠혈 및 적혈구, 백혈구, 편평상피세포, 결정 침사) 등을 시행하였다. 안과검사는 400mg 투여군에 한하여 세극등(slit lamp)검사로써 행하였다.

3. 체액내 약물농도의 분석

혈액, 뇨 및 타액 중의 Q-35의 농도는 고속액체크로마토그래피(HPLC) 법으로 측정하였으며 0.2ml의 체액을 0.4ml의 pH 7.4 phosphate buffer와 내부표

준물질(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 교반하고 원심분리하여 유기용매층 약 4 ml를 감압상태로 건조시켜 잔류물을 0.1ml의 이동상에 녹여 Rheodyne injector나 Gilson사의 자동시료주입기를 이용해 80μl를 주입했다. Q-35의 분리를 위해 컬럼은 C₁₈ 역상칼럼(Waters)을 사용하였으며 이동상은 water/acetonitrile/triethylamine 8/20/1의 용액을 인산으로 pH 3.2로 조절하여 분당 1ml의 속도로 흘렸다. 대표적인 크로마토그램은 Fig. 2에 제시하였다.

Fig. 1. Chemical structure of Q-35(1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methylaminopiperidine-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid dihydrate).

Fig. 2. Chromatogram of injected (A); plasma sample containing Q-35(retention time 3.96min) and Q-36 (derivative of Q-35 as internal standard), (B); saliva and (C); urine.

농도의 계산은 표준시료의 peak height ratio(Q-35 height/Q-36 height)곡선으로부터 계산하였다. Q-35의 검출은 fluorescence detector를 이용하여 excitation 295nm, emission 500nm의 파장에서 시행하였다. 본 방법의 검출한계는 0.2ml의 시료 추출시 5ng/ml이었으며 시험간의 변이(coefficient of variation)는 500 ng/ml의 농도에서 6.5%였다.

4. 평가 및 통계분석

1) 부작용의 경증 및 인과관계

부작용의 통계분석은 Jones(1982)⁷⁾의 방법에 준하여 관련성을 검토하였으며 자·타각 증상의 정도는 Spilker등(1991)⁸⁾의 3단계 분류법을 이용하였다. 또한 투약 후 각 임상검사치의 정상, 이상은 개개인의 경시적 변화를 정상범위치의 10% 기준 및 baseline치의 1.5배 상승을 기준⁹⁾을 적용하여 검토하였다.

2) Q-35 체내 약물 동태

투약후 혈장내 Q-35 농도변화 및 뇨중 배설 양상으로부터 Q-35의 약동학적 성상은 non-compartmental 분석법으로 검토하였다. 혈장 반감기($T_{1/2}$)는 소실기 혈장약물농도 데이터로부터 비선형 회귀분석으로 소실속도 상수(β)를 산출한 후 $0.693/\beta$ 에 의해 산출하였다. 혈장약물농도 곡선하 면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 linear/log-linear trapezoid 방법을 이용하였고 총청소율(Cltot) 및 신장청소율(Clr)은 $Cltot = Dose/AUC$, $Clr = Ar/AUC_{0-48}$ (Ar: 48시간 뇨중 약물배설량)으로 산출하였고 최고혈장농도(Cmax) 및 최고혈장농도 도달시간(Tmax)은 개별피험자에서 관찰된 값으로 하였다. Q-35의 체내분포용적(V_{dss}/F)는 먼저 체내 Q-35 평균잔류시간(MRT; mean residence time)을 $AUMC = \int C_p \cdot dt$, $MRT = AUMC/AUC$ 로 산출한 후 $V_{dss}/F = Cl_{tot} \cdot MRT$ 의 상관식에 의해 산출하였다. 체내 조직 이행의 간접적 지표로 검토한 타액중 약물이행의 평가는 관찰된 타액내 Cmax, Tmax 값을 혈장농도의 경시적 변화와 비교 검토하였으며 타액의 총약물 농도 시간 곡선 면적과 혈장 AUC와의 비를 산출하였다. 식후 약물 투여시 food interaction에 따른 Q-35의 생체이용률 감소는 각 시기별 투약후 AUC 비로써 검토하였다.

결 과

1. Q-35 일회 투여에 따른 안전성

일회 경구투여 및 식후투여시 시험약과 관련된 주관적 증상을 호소한 피험자는 없었다. 많은 피험자에서 투약후 4시간 정도까지 심박수의 감소경향이 보였으나 이는 위약 투여군에서도 나타나는 경향으로 다른 심맥관계 증상이나 심전도의 변화를 동반하지 않았고 4시간 동안의 지속적인 심전도 관찰을 위한 휴식상태에 기인한 것으로 추정된다. 투약후 4시간 동안 시행된 심전도(lead II)에서 PR, QRS, 및 QT 간격은 모두 정상범위내였으며 12유도 ECG도 정상이었다. 평형검사의 경우 투여 후 4시간까지 무게중심의 이동거리(length)와 그 궤적 면적(environmental area)의 값은 약물에 의한 유의한 변화를 보이지 않았다.

400mg 투여군에서 시행한 세극등 검사상 렌즈나 수정체의 이상이나 변화는 관찰되지 않았다. 모든 피험자에서 혈액 및 뇨검사상 평가기준 이상의 변화는 관찰되지 않았으나 피험자 중 3례에서 CPK의 상승을 보였다. 경도의 상승을 보인 100mg 투약 피험자 2례(Q35-8, Q35-23)에서는 병력청취 및 CPK 상승의 시간적 변화의 관찰 결과 시험전의 신체활동과 연관이 있을 것으로 추측되었으며, 50mg 투약 24시간 후 1885U/l의 상승치를 보인 피험자의 경우 투약 직전에 이미 882U/l의 높은 값을 보였으며 isozyme 검사결과는 근육형으로 판정된 점으로 미루어 볼 때 병력상 특이사항은 보이지 않았으나 스크리닝 검사와 시험일 사이에 밝혀지지 않은 원인에 의해 CPK의 상승이 초래된 것으로 추정되었다. 이 피험자는 타 검사 소견상 이상은 관찰되지 않았으며 추적 검사에서 10일후 CPK 치가 정상화 되었다.

2. Q-35의 약동학적 특성

공복 투여시 모든 용량에서 혈장농도는 명백한 분포기를 보이는 biexponential decay를 보였고 compartmental pharmacokinetic model을 이용한 분석시 1-compartment model보다 2-compartment model에 더 적합하였다. Q-35 투여 후 혈장 약물 농도는 0.5~1.5 시간 후 최고 농도를 보였으며 50, 100, 200, 400mg

투여시 최고농도의 평균값은 각 566.7, 884.8, 2034, 4313.7ng/ml로 용량증가에 따라 직선적인 증가양상을 보였다(Fig. 3).

조직분포의 간접적 지표로 검토한 타액내 Q-35의 이행양상은 Fig. 4와 같으며 타액과 혈장에서의 Q-35의 평균 Cmax와 AUC는 투여용량과 직선적인 상관관계를 보였다. 혈장농도에서 구한 값과 비교할 때 타액 중 Q-35의 AUC는 50.4~75.5%에 달하였고 Tmax는 112~167%, Cmax는 61.7~92.6%로서 혈장보다 Tmax는 연장되고 Cmax는 낮아지는 경향을 보였다.

Fig. 5는 100mg 투여군에서 뇨중 배설량과 누적 배설량의 평균값으로서 투여량의 70%가 24시간 뇨

Fig. 3. Mean plasma Q-35 concentration-time curves (Mean $\pm$ SE).

Fig. 4. Mean saliva Q-35 concentration-time curves (Mean $\pm$ SE).

Fig. 5. Mean urinary concentration and cumulative excretion rate of Q-35 after 100mg administration (Mean $\pm$ SE).

중으로 배설되었으며 8~12시간 뇨에서의 평균 약물농도는 약 40 μ g/ml에 달하였다. 신청소율과 반감기를 비롯한 약동학적 파라미터들은 용량에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

식후 투여시 혈장약물농도의 변화 양상은 공복 투여시와는 달리 분포기를 보이지 않는 monoexponential decay를 보여 1-compartment model에 더 적합한 농도 변화를 보였다. 혈장 및 타액농도 모두 식사에 의해 흡수속도의 지연과 최고 혈장농도의 감소가 관찰되었다. 그러나 식후와 공복시의 흡수속도나 AUC의 차이는 통계적으로 유의하지 않아 Cmax의 경우 식후 투여시 1505.5 $\pm$ 374.2ng/ml로서 공복시의 2034.1 $\pm$ 74.4ng/ml의 74%였고 Tmax는 평균 0.4시간 정도 지연되었다. AUC는 공복시의 84.3%인 11.532 $\pm$ 0.242 μ g/ml $\cdot$ hr였다. 혈장 및 saliva Q-35의 AUC는 유의한 차이를 보이지 않았으며(Table 2) 누적 요중 배설율도 양군간의 차이를 보이지 않았다.

고 안

Q-35는 급성독성시험에서의 LD50 값이 흰쥐에서 경구투여시 5000mg/kg, 개에서는 400mg/kg 이상이었고 흰쥐, 개, 원숭이를 대상으로 한 아급성 및 만성독성 시험에서도 치료용량으로 추정되는 2~4mg

Fig. 6. Comparison of mean plasma(top) and saliva(bottom) Q-35 concentrations in crossover food interaction study(Mean± SE).

Table 2. Pharmacokinetic profiles of Q-35 in each dose group of volunteers ; Mean(SE)

Dose	Plasma							
	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC _{tot} (mg/ml*hr)	T _{1/2} (hr)	CL _r (ml/min)	CL _t (ml/min)	MRT (hr)	Vd _{ss} /F (L)
50mg	587± 166	0.7± 0.3	2.6± 0.6	7± 0.6	225± 47	297± 43	8.9± 1.2	174.9± 33.6
100mg	885± 247	1.7± 0.8	6.2± 0.8	6.7± 0.9	183± 49	274± 37	9.3± 1.0	152.8± 25.7
200mg	2,034± 574	1.3± 0.5	13.8± 4.9	6.5± 1.2	137± 36	257± 67	9.5± 0.9	145.0± 29.6
200mg*	1,505± 374	1.8± 1.1	11.6± 2.2	6.5± 1.1	159± 42	294± 49		
400mg	4,313± 1,665	1.0± 0.5	31.6± 10.0	7.2± 1.1	105± 26	246± 140	9.6± 1.8	152.5± 127.3

Dose	Saliva			
	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC _{tot} (mg/ml*hr)	T _{1/2} (hr)
50mg	344± 130	1.0± 0.5	1.4± 0.5	5.7± 2.8
100mg	650± 375	1.9± 0.7	3.1± 1.3	5.6± 1.0
200mg	1,883± 464	1.8± 0.4	10.4± 2.8	5.6± 1.3
200mg*	1,450± 263	2.3± 0.9	8.5± 2.1	5.2± 0.6
400mg	3,773± 2,054	1.7± 0.5	23.8± 11.0	7.1± 2.5

*Food interaction study

/kg에서 안전성을 보였다⁵⁾. 약효면에서는 기존의 유사 quinolone계 항균제에 비해 그람양성균 및 혐기성 병원세균에 대한 항균력이 증가된 장점이 있다.

본 연구에서 1회 증량 투여를 400mg에서 종료한 이유는 400mg 투여 피험자에서 뚜렷한 부작용은 발견되지 않았으나, 혈중 Q-35의 농도와 목표 병원균의 MIC 등을 고려할때 더 이상의 증량이 무의미하다고 판단하였기 때문이다.

시험결과 자각증상을 호소한 예는 전무하였으나 3

례에서 약물투여 24시간 후 검사 결과 CPK의 명백한 상승을 보였다. 그중 1례는 약물 투여전인 control 검사에서 이미 CPK가 882U/L로 증가하여 있었고 24시간에 1885까지 증가 하였다가 점차 감소하였으며 LDH도 같이 변화하는 양상을 보였다. CPK와 LDH는 모두 근육형의 isozyme이었으나 근전도와 신경학적 검사의 이상은 없었고 경미한 운동을 한 기왕력이 있었으나 이 정도의 운동량으로 CPK나 LDH의 증가를 설명할 수 없었다. 따라서 본례에서의 CPK와

LDH의 증가는 그 원인을 규명할 수는 없었으나 시험약인 Q-35의 투여와는 무관한 것임을 확인할 수 있었다. CPK의 상승을 보인 또다른 2례에서는 시험 2~3일째 신체적 운동으로 인해 CPK의 상승을 보인 것으로 추정되었으며 추적 검사상 2일 후 정상화 되었다.

그외에 total bilirubin, pyuria, uric acid의 검사이상을 보인 레가 있으나 모든 경우 약물 투여 전부터 이상치를 보였고 그 이상 정도는 정상상한치를 유의하게 벗어나지 않았으며 이상을 보인 항목들도 시험약과 연관이 없거나 연구에 영향을 미치지 않은 것으로 생각되었다.

Q-35의 체내 약물동태 양상은 일회 경구투여시 용량의 증가에 비례하여 AUC와 Cmax가 증가하는 양상을 보였다. 50mg의 경우 다른 용량보다 Cmax가 상대적으로 컸으며 Tmax가 또한 작았다. 그러나 이러한 현상의 비교시 50mg 투여군이 3명으로써 충분한 레수가 아니므로 결론을 내릴 수는 없으나 50mg 투여시 Q-35 tablet를 1/2로 분할하여 투여한것이 이와 같이 빠른 흡수속도를 보인데 기여한 것으로 생각된다. 총청소율(CL/F)은 Dose/AUC로 산출하였는 바 용량증가에 따라 다소 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었고 반감기도 유사한 양상의 변화를 보였다. 식사에 의한 약물동태의 변화에 관한 시험에서는 AUC, Cmax의 감소와 Tmax의 증가를 보였으나 이들변화는 모두 통계적 유의성이 없었다. 따라서 Q-35의 장관흡수는 음식의 섭취에 의해 임상적으로 의미있는 영향을 받지 않는 것으로 결론 지을 수 있었다. 혈중 약물농도의 반감기는 6.5~7.2시간으로서 일반적으로 1일 2회 투여하는 ciprofloxacin(반감기 5~7시간), norfloxacin(반감기 3.5~6.5시간), enoxacin(반감기 3~7시간) 등과 유사한 결과를 보였다. 이러한 동태 결과는 기존 quinolone 항균제의 투여용법을 고려할때 Q-35의 항균요법시 1일 2회 투여용법이 합당할 것으로 짐작할 수 있게하는 동태양상으로 판단되었다.

타액내 Q-35 농도의 분석결과 타액으로의 이행이 비교적 신속하게 일어나며 최고 농도도 혈장농도의 60내지 90%에 달함을 알수 있었다. 혈장의 AUC와 비교시 다소 용량간의 차이는 보이나 타액내 AUC는

일회투여시 혈장 AUC의 75%에까지 이르렀다. 타액내 농도변화는 최종소실기에서 혈장과 거의 평행한 양상을 보였으며 이러한 현상은 타액내 최고농도 도달시간이 혈장의 1.12~1.67배로 일회 투여시 혈장에서 조직으로 이행하여 평행상태를 이루는데 어느 정도의 시간이 걸리고 이후 평행상태에서는 혈장농도 변화와 평행하게 타액과 같은 조직의 농도가 변화함을 시사하는 소견이었다.

이상과 같은 Q-35의 내약성과 약동학의 임상시험 결과 Q-35는 400mg 일회투여시 비교적 우수한 내약성을 보였고 그 약동학적 성상 중 타액내 이행으로 관찰한 조직 투과성도 우수하여 호흡기 감염이나 연조직의 감염에 우수한 약동학적 특성을 가지고 있으며 소변내 배설량이 투여량의 50~70%에 달하여 200mg 투여시 투약후 12시간까지도 100µg/ml 이상의 고농도로 소변내에 존재하므로 요로감염의 치료에도 유효한 항균제로 사용될 수 있을 것으로 추측되었다.

요 약

연구배경 :

새로운 fluoroquinolone계 항균제인 Q-35의 인체에서의 안전성과 약동학을 확인하기 위하여 건강인 자원자 27명을 대상으로 제 1상 임상시험을 시행하였다.

연구방법 :

신체검진과 혈액검사등으로 확인된 건강자원자 27명을 4개군으로 나누어 Q-35 50, 100, 200, 400mg을 순차적으로 낮은 용량군부터 단회 투여하였다. 약동학적 연구를 위해 혈액, 소변, 타액을 채취하였으며 안전성을 확인하기 위하여 실험시작 전, 중간 및 종료 후에 활력징후를 포함한 신체검진, 혈액검사, ECG, 세극등 검사등을 시행하였다.

연구결과 :

Q-35 단회투여와 연관된 부작용증상의 호소는 없었으며 각종 이학적 검진과 검사등에서도 별다른 이상을 나타내는 경우는 없었다.

Cmax는 0.57~4.31µg/ml, AUC_∞는 2.6~31.6mcg/ml*hr로서 용량의존적으로 증가하였으며 반감기는 용량과 무관하게 6.5~7 시간이었다. Food interaction

study 에서는 공복시 투여군에 비해 식후투여군에서 Tmax는 1.3 ± 0.5 에서 1.8 ± 1.1 시간으로, Cmax는 2.0 ± 0.6 에서 $1.5 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 으로 각각 변화하였다.

모든 용량군에서 Q-35는 신속한 타액내 이행을 보였으며 AUC ratio(saliva/plasma)는 54~75%였고 48시간 소변으로의 누적배설량은 투여량의 45~68%에 달하였다.

결 론 :

이상의 연구결과에서 Q-35는 단회경구투여시 좋은 내약성을 보이며 전신적으로 투여되는 항균제로서의 우수한 약동학적 특성을 나타내었다고 볼 수 있었다. 또한 본 결과는 Q-35의 연속성경구투여 시험을 위한 기본적 정보로서 잠정적으로 일일 2회 경구투여가 적절할 것으로 결론내릴 수 있었다.

References

- 1) Lambert HP, O'Grady FW, Antibiotic and Chemotherapy. 6th Edition Churchill Livingstone, London, UK. 1992 ; 251-253
- 2) Ito T, Otsuki M, Nishino T. *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. Antimicro Agents Chemother 1992 ; 36 : 1708-1714
- 3) 松本雅彦 등. Q-35의 실험적 마우스 전신감염에 대한 치료효과 實驗報告 ; 實 900450, 1993
- 4) 石谷雅樹 등. 랫드에서의 C-14-Q-35의 생체내 동태 ; III. 단회경구투여후의 조직내 분포 實驗報告 ; 實 910018
- 5) 中川俊人 등. 각종동물에서의 Q-35의 단회경구투여후의 요중배설 實驗報告 ; 實 910359, 1993
- 6) 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
- 7) Jones JK. Adverse drug reaction in community health setting : Approaches to recognizing counselling, and reporting. Fam Commun Health. 1982 ; 5 : 58-67
- 8) Spilker B. Guide to clinical trials. 1991, Raven Press : 196-201
- 9) Sibille M, Lassonery LG, Janin A, Deigat N, Boutouyrie B, Vital Durand D. Upper limit of plasma alanine aminotransferase during Phase I studies. Eur J Clin Pharmacol 1995 ; 47 : 417-421
- 10) Lambert HP, O'Grady FW. Antibiotic and Chemotherapy. 6th Ed. Churchill-Livingstone London UK. 1992 ; 254-260