

퀴놀론계 항생제 gatifloxacin 200mg 1정과 100mg 2정 간의 생체이용률 비교시험

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실,* 주식회사 한독약품

전지영, 김정렬, 정재용, 오달석, 임형석, 김명훈*, 조주연, 유경상, 장인진, 신상구

=Abstract=

A Study for Comparing Bioavailability between a Single Tablet of 200mg and Two Tablets of 100mg Gatifloxacin, a Quinolone Antibiotic

Ji-Young Jeon, Jung-Ryul Kim, Jae-Yong Chung, Dal-Seok Oh, Hyeong-Seok Lim,
Myung-Hoon Kim*, Joo-Youn Cho, Kyung-Sang Yu, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University College of Medicine and Hospital, * Handok Pharmaceuticals Co., Ltd.*

Background: Gatifloxacin, a broad-spectrum fluoroquinolone antibiotic, has been used for the treatment of pneumonia, acute sinusitis, acute exacerbation of chronic bronchitis, and urinary tract infections. Compared to other quinolones, gatifloxacin shows higher activity and has a low incidence of photosensitivity reaction. The purpose of this study was to evaluate the interchangeability between gatifloxacin single tablet of 200 mg and two tablets of 100 mg, by comparing the relative bioavailability of the two different formulations.

Methods: This study was conducted as an open-labeled, randomized, two-way crossover design in 16 healthy male subjects. Subjects were separated into two groups (groups A and B, 8 subjects per group). Subjects in group A were administered gatifloxacin 200 mg single tablet orally and one week later gatifloxacin 100 mg two tablets orally. Subjects in group B were administered in the opposite sequence in the same manner. Serial blood samples were collected till 48 hours after drug administration. Plasma concentrations of gatifloxacin were analyzed by reversed phase HPLC. Pharmacokinetic parameters were calculated by noncompartmental methods and ANOVA was used for statistical analysis.

Results: The ratio of AUC_{last} of gatifloxacin 200 mg single tablet to gatifloxacin 100 mg two tablets was 1.00 ± 0.15 (mean \pm SD). The ratio of C_{max} was 0.98 ± 0.24 (mean \pm SD). There were no sequence, period or treatment effects on AUC_{last} and C_{max} by ANOVA. The 90% confidence intervals for the ratios of geometric means based on log-transformed AUC_{last} and C_{max} between the two regimens were 0.93-1.06 and 0.85-1.06, respectively.

Conclusions: We concluded that gatifloxacin 200 mg single tablet and gatifloxacin 100 mg two tablets show similar bioavailability, and that they can be administered interchangeably.

Key words: Gatifloxacin, Bioavailability, Interchangeability.

* 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비 (06-2001-059) 지원에 의하여 이루어졌음.

교신저자: 장인진

소속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주소: 서울시 종로구 연건동 28 (110-744)

전화번호: 02-740-8290, 팩스: 02-745-7996, E mail: ijjang@snu.ac.kr

서 론

가티플록사신(gatifloxacin)[1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline]은 새로운 퀴놀론(quinolone)계 항생제로서, 퀴놀론계 항생제의 그람음성균에 대한 광범위한 항균효과를 지니면서, 그람양성균과 비정형균(atypical bacteria)에의 항균효과는 증대된 특징을 가지고 있다.¹⁻³ 여러 임상 연구에서 가티플록사신은 폐렴, 급성 기관지염의 악화, 급성 상악 부비동염과 같은 급성 호흡기 질환³⁻⁵과 요로감염증⁶, 피부, 연부조직 감염에 효과적인 것으로 밝혀졌다.⁷ 가티플록사신은 기존의 퀴놀론계 항생제에 비해 화학구조의 변화에 의해 안전성이 증가하고 약동학적 특성이 호전되었다. C8 위치에 할로젠(halogen)기 대신에 메톡시(methoxy)기를 도입함으로써 활성이 증가하였고, 광독성(phototoxicity)의 위험성이 감소하였다.⁸ 가티플록사신은 경구투여시 96%의 높은 생체이용률(bioavailability)^{8,9}을 보이고, 혈중 반감기가 길어서(7-14시간¹⁰) 일일 일회 요법도 가능하게 되었다.³

본 연구는 한국인 정상성인을 대상으로 gatifloxacin 200 mg 투약에 따른 약동학적 특성을 검토하고, 기존 제제 gatifloxacin 100 mg (가티플로® 정, 한독약품) 2정 투여와 시험약 gatifloxacin 200 mg (가티플로® 정, 한독약품) 1정 투여간의 생체이용률 비교를 통해 100 mg 정과 200 mg 정간의 상호대체투여에 대한 타당성을 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

특별한 질환이 없고 평소 다른 약물을 복용하지 않으며 이상체중의 10% 이내인 20-40세의 건강한

성인 남성 16명을 대상으로 모집한 자원자 중 문진, 혈압, 심전도 검사와 혈액, 요검사 등을 실시하여 적합하다고 판단된 피험자를 대상으로 하였다. 이들 모두 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 자의에 의해 참여 결정하고 동의서에 서명하였다.

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(IRB)의 승인을 얻은 후 시작되었고, 피험자의 자유의사에 의한 서면 동의서를 받았으며, 헬싱키 선언 및 KGCP 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 연구설계

본 임상시험은 교차시험시험설계(crossover study)에 의한 공개임상시험(open labeled study)으로 진행하였으며, 무작위 배정된 피험자 8명을 2개 군으로 나누어 두가지 시험약을 교차투여하여 진행하였다. 피험자는 첫 투약예정일로부터 3주 이내에 선별검사를 받은 후, 무작위배정표에 의거하여 A군 혹은 B군에 각각 배정되었다. A군에 해당하는 피험자는 제1기에 시험약인 gatifloxacin 200 mg 1정을 복용하고, 제2기에 대조약인 gatifloxacin 100 mg 2정을 복용하였다. B군은 A군과 반대의 순서로 투약하였다. 반감기가 7-14시간인 것을 고려하여¹⁰ 첫번째 투여 받은 약이 충분히 배출되어 소실될 만큼의 1주일 이상의 휴약기를 가진 후 두번째 약을 투여하였다.

피험자에게 투약 7일전부터 비정상적인 식사나 과도한 운동을 금지하였고, 투약 12시간 전에 서울대학교병원 임상시험센터에 입원하여 식사, 운동, 음주 및 흡연 등을 제한하였다. 투여개시 전날밤부터 10시간 이상을 공복 한 후, 오전 8시~9시 경에 공복상태에서 상온의 물 200 mL과 함께 투약하였다. 투약 후 4시간 동안 공복 상태를 유지하도록 하고 투약 후 48시간 동안은 알코올이나 카페인

함유 음료를 금지하였다.

안전성 평가는 문진 및 신체검사를 통해 시행하였고, 약동학적 특성 검토를 위한 채혈은 투약 직전 상박 주전부에 생리식염수로 채워 거치한 정맥내 카테터를 통해 투약직전, 투약 직후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48시간까지 각 10 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈한 혈액은 원심분리기에서 1,000 g 10분간 혈장을 분리한 후 3개의 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tube)에 1-2 mL씩 분주하여 -20°C에 냉동보관하고 수일 이내에 -70°C로 옮겨 농도 측정시까지 보관하였다.

2) 혈장 가티플록사신 농도 측정

혈장 시료로부터 gatifloxacin의 농도를 분석하기 위하여 LaCreta 등의 방법⁹에 따라 내부표준물질(IS)로 AM1202를 사용하여 액체-액체 추출(liquid liquid extraction) 방법으로 추출하였다. 혈장 0.25 mL에 내부표준물질(50 µg/mL)을 70 µL 씩 넣고 methylene chloride 8 mL을 가하고 추출한 후 1 N hydrochloride 200 µL를 가하여 역추출하였다.

혈장 gatifloxacin 농도는 reversed phase HPLC (high-performance liquid chromatography) 법으로 측정하였으며, Kromasil C18 (3.5 µm particle size, 4.6x150 mm) 컬럼(column)을 사용하여 40 °C의 컬럼 온도에서 트리에틸아민(triethylamine)과 메탄올(methanol) 그리고 0.01M phosphoric acid을 3 : 350 : 647 (v/v)로 섞은 완충액(pH 3.0)을 이동상으로 하여, 1.0 mL/min 속도로 이동시켰으며, 자극(excitation) 파장 295 nm, 방출(emission) 파장 480 nm의 형광검출계(fluorescence detector)로 검출하였다.

Gatifloxacin 및 내부표준물질인 AM1202의 원액(stock solution)은 1 mg/mL의 농도로 0.01 N hydrochloric acid에 녹여서 -20 °C에 보관하였다. 보정표준용액(calibration standard solution)은 단

계적으로 희석하여 최종농도가 gatifloxacin 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 및 5 µg/mL가 되도록 조제하였다. Gatifloxacin과 AM1202의 피크높이비(peak height ratio)를 측정하여 얻은 회귀직선으로부터 혈장에서의 gatifloxacin의 농도를 분석하였다. 이러한 방법에 의한 혈중농도 측정시 실제 피험자 샘플의 측정 개시 전에, 측정상의 일내 변동 및 일간 변동 등과 관련된 정보를 얻기 위하여 정밀도 및 정확도를 확인하는 분석검증(assay validation)을 시행하고 그 결과를 기록하였다.

Gatifloxacin의 혈장농도는 10 - 5000 ng/mL에서 측정되었고 보정표준곡선(calibration standard curve)의 결정계수는 0.999 이상으로 선형성이 있었다. 분석간의 품질관리(quality control) 농도 정밀도(inter-batch precision)는 50 ng/mL, 1000 ng/mL 및 4000 ng/mL에서 각각 3.1%, 2.9% 및 13.4%이었고 정확도(accuracy)는 각 농도에서 104.9%, 101.7% 및 97.1%이었다.

3) 약동학적 분석

약동학적 분석은 Winnonlin[®] 5.0 (Pharsight, USA) 소프트웨어를 사용하여 비구획 모델(non-compartmental model)로 측정이 가능한 마지막 채혈시점까지의 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC_{last}), 최고혈중농도(C_{max}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max}), 소실반감기(t_{1/2}), 평균체내 잔존시간(mean residence time, MRT) 등 약동학적 파라미터를 구하였다. 이때 C_{max}와 T_{max}는 관측된 값을 사용하였고, AUC_{last}는 혈중농도-시간 곡선 그래프로부터 사다리꼴 방식 계산법(trapezoidal method)으로 산출되었다. 또한 선형 회귀 분석법(linear regression)에 의해 1/y 가중치(weight)를 준 후 log-linear plot에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도 측정치를 포함하여 최소한 3개의 점을 사용하여 보정된 결정계수(adjusted r²) 값이 최대가 되도록 직선화하여 소실속도상수(terminal

Table 1. Demographic data of study subjects (mean ± SD)

	Group A* (N=8)	Group B† (N=8)	Total (N=16)	P-value‡
No. of subjects	8	8	16	-
Age (years)	24.6 ± 1.85	22.4 ± 1.19	23.4 ± 1.90	0.01*
Weight (kg)	66.5 ± 6.16	65.4 ± 3.70	65.9 ± 4.95	0.66
Height (cm)	172.8 ± 4.89	173.8 ± 5.19	173.3 ± 4.90	0.67

* Subjects in group A were administered gatifloxacin 200 mg single tablet orally and one week later gatifloxacin 100 mg two tablets orally

† Subjects in group B were administered gatifloxacin 100 mg two tablets orally and one week later gatifloxacin 100 mg single tablet orally

‡ P-values by t-Test for difference between two groups

elimination rate constant)를 구한 후 그로부터 $t_{1/2}$ 를 산출하였다. MRT는 area under the moment curve를 AUC로 나누어 산출하였다.

4) 통계분석

SAS 8.2 소프트웨어를 사용하여 약동학적 파라미터들의 평균의 비를 구하였다. Gatifloxacin 200 mg 1정과 100 mg 2정간의 약동학적 파라미터의 비교는 혼합모델 (mixed model; PROC MIXED in SAS)을 이용한 분산분석(ANOVA)을 하여 군간 또는 순서효과 (sequence effect), 시기 효과 (period effect), 약제 효과 (treatment effect) 등을 검정한 후, AUC_{last} , C_{max} 를 로그변환하여 통계처리하였다. 이 때 유의수준 (α) 5%에서 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 평가하였다.

결 과

전체 피험자 16명의 평균연령은 23.4세, 신장은 173.3 ± 4.90 cm (mean ± SD), 체중은 65.9 ± 4.95 kg (mean ± SD)이었다. 연령은 A군과 B군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 ($P=0.01$) 체중, 신장에는 유의한 인구학적 정보의 차이는 없었다 (Table1). 본 시험은 한 개체에서 교차형태로 2회 투약한 후 두 시기의 결과를 비교하는 연구이

므로, 두 순서군간의 연령의 차이는 시험약과 대조약간의 연구 결과에는 별 영향을 미치지 않은 것으로 사료된다.

1. 안전성 평가 결과

Gatifloxacin을 투여한 총 16명의 피험자 중 4명에서 7건의 유해사례가 발생하였다. 시험약 투여 후 2명에서 맥킵종과 두통, 콧물, 미열의 상기도 감염증상 등 4건이 발생하였고, 대조약 투여 후 3명에서 구토, 두통, 구강건조 등 3건이 발생하였다. 그러나 모든 유해사례는 경증이었으며 일과성이었다. 인과 관계의 평가에서 약과의 관련성을 배제할 수 없는 경우가 한 건이었고 나머지는 약과의 관련성이 없는 것으로 평가되었다.

2. 약동학적 평가

Gatifloxacin 200 mg 1정과 gatifloxacin 100 mg 2정의 혈장 약물농도 추이는 Figure 1에 나타내었으며, 각 약동학 파라미터의 평균치는 Table 2에 나타내었다.

AUC_{last} 는 gatifloxacin 200 mg 1정과 gatifloxacin 100 mg 2정에서 각각 15674 ± 2545 , 15818 ± 2806 ng*hr/mL (mean ± SD) 이었고, 각 개인

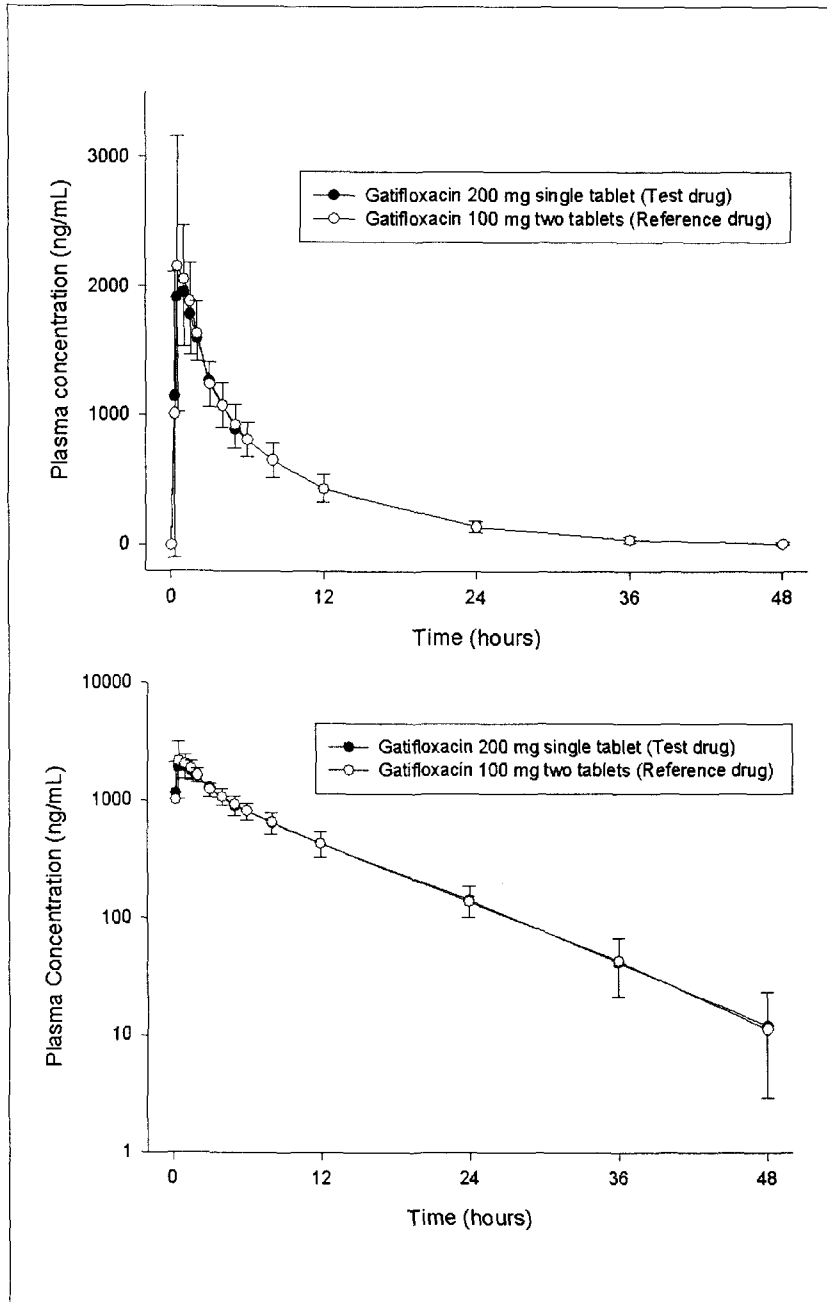


Figure 1. Profile of plasma concentration after oral administration of gatifloxacin 200 mg single tablet or gatifloxacin 100 mg two tablets in 16 subjects (upper: linear scale, lower: log scale)

Table 2. Pharmacokinetics parameters after oral administration gatifloxacin 200 mg (mean ± SD)

Parameter	Gatifloxacin 200 mg 1 tablet (N=16)	Gatifloxacin 100 mg 2 tablets (N=16)	Ratio*
AUC _{last} (ng*hr/mL)	15674 ± 2545	15818 ± 2806	1.00 ± 0.15
C _{max} (ng/mL)	2398 ± 630	2533 ± 709	0.98 ± 0.24
T _{max} (hr)	0.97 ± 0.69	0.91 ± 0.63	-
t _{1/2} (hr)	6.99 ± 1.03	6.70 ± 1.78	-
MRT (hr)	9.61 ± 1.19	9.41 ± 1.58	-

AUC_{last} : area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration

C_{max} : maximum observed concentration

T_{max} : time of maximum observed concentration

t_{1/2} : terminal half-life

MRT : mean residence time

* Ratio of gatifloxacin 200 mg single tablet to gatifloxacin 100 mg two tablets

에서 두 제제 gatifloxacin 200 mg 1정과 gatifloxacin 100 mg 2정 간의 비는 1.00 ± 0.15 (mean ± SD) 이었다. C_{max}는 gatifloxacin 200 mg 1정과 gatifloxacin 100 mg 2정에서 각각 2398 ± 630과 2533 ± 709 ng/mL (mean ± SD) 이었고, 각 개인에서 두 제제 gatifloxacin 200 mg 1정과 gatifloxacin 100 mg 2정 간의 비는 0.98 ± 0.24 이었다. T_{max}은 gatifloxacin 200 mg 1정과 gatifloxacin 100 mg 2정에서 각각 0.97 ± 0.69, 0.91 ± 0.63 hr (mean ± SD) 이었다. t_{1/2}는 gatifloxacin 200 mg 1정과 gatifloxacin 100 mg 2정에서 각각 6.99 ± 1.03, 6.70 ± 1.78 hr (mean ± SD) 이었고,

MRT은 각각 9.61 ± 1.19, 9.41 ± 1.58 hr (mean ± SD) 이었다.

3. 통계분석 결과

혼합모형을 이용한 분산분석(ANOVA) 결과 AUC_{last} 와 C_{max}에 유의한 순서효과, 시기 효과, 또는 약제 효과는 없었다. Gatifloxacin 200 mg 1정과 100 mg 2정의 AUC_{last}를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간은 log 0.93 - log 1.06 이었다. C_{max}는 gatifloxacin 200 mg 1정과 100 mg 2정의 값을 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.85 - log 1.06이었다 (Table 3).

Table 3. Statistical analysis of the pharmacokinetic parameters (mean ± SD)

Parameter	Ratio*	90% CI†	
		Lower	Upper
AUC _{last}	0.99	0.93	1.06
C _{max}	0.95	0.85	1.06

* Geometric mean ratios of gatifloxacin 200 mg single tablet to gatifloxacin 100 mg two tablets

† 90% CI for the geometric mean ratios, CI : Confidence interval

고 찰

퀴놀론(quinolone)계 항생제는 그람양성균 및 그람음성균 등 여러 감염증 치료에 사용되어 왔다. 그러나 최근 플로로퀴놀론계(fluoroquinolones)의 교차내성이 많이 보고되었다.^{6,11} 새로운 퀴놀론계 가티플록사신을 임상적용시 내성율이 높은 감염증 치료에 부가적인 역할을 할 것으로 예상된다.

본 연구에서 건강한 성인 남성에게 gatifloxacin 200 mg 1정과 100 mg 2정을 일주일 간격을 두고 교차 경구 투여하였을 때 안전성을 검토하고 생체이용률을 비교하였다. 투여 후 7건의 유해사례가 발생하였으나 모두 경증이었고 일과성이었으므로 gatifloxacin의 안전성 측면에서 특이 사항은 발견되지 않았다.

두 시험약과 대조약간의 생체이용률 비교를 위해 주요 약동학적 변수인 AUC_{last} 및 C_{max} 를 로그 변환하여 평균치 차의 90% 신뢰구간을 산출해 이를 분석한 결과 AUC_{last} 와 C_{max} 가 각각 0.93 - 1.06 및 0.85 - 1.06 으로 매우 유사한 양상을 나타내었다. 이를 감안할 때 gatifloxacin 200 mg 1정과 100 mg 2정을 상호대체투여가 가능하다고 사료된다.

또한 가티플록사신의 용법 용량¹⁰이 1회 200 mg 1일 2회이고, 다른 퀴놀론계 항생제에 비해 반감기가 길어 400 mg 1일 1회 요법도 가능한 것을 고려하면 본 제제의 임상적용시 기존제제에 비해 투약이 용이해지므로 환자의 높은 순응도로 인한 치료효과 증가가 예상된다.

감사의 말씀

Gatifloxacin 농도분석을 수행하신 서울대학교병원 임상시험센터 송가현 선생님께 감사드립니다.

참고문헌

1. Blondeau JM. *Gatifloxacin: a new fluoroquinolone*. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9(8):1877-95.
2. Huczko E, Conetta B, Bonner D, et al. *Susceptibility of bacterial isolates to gatifloxacin and ciprofloxacin from clinical trials 1997-*

1998. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(4):401-5.
3. Perry CM, Ormrod D, Hurst M, Onrust SV. *Gatifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections*. *Drugs* 2002;62(1):169-207.
4. Ambrose PG, Grasela DM. *The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38(3):151-7.
5. Williams JH, Jr. *Fluoroquinolones for respiratory infections: too valuable to overuse*. *Chest* 2001;120(6):1771-5.
6. Ferrara AM. *New fluoroquinolones in lower respiratory tract infections and emerging patterns of pneumococcal resistance*. *Infection* 2005;33(3):106-14.
7. Keam SJ, Croom KF, Keating GM. *Gatifloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the US*. *Drugs* 2005;65(5):695-724.
8. Grasela DM. *Clinical pharmacology of gatifloxacin, a new fluoroquinolone*. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 2:S51-8.
9. LaCreta FP, Kaul S, Kollia GD, Duncan G, Randall DM, Grasela DM. *Interchangeability of 400-mg intravenous and oral gatifloxacin in healthy adults*. *Pharmacotherapy* 2000;20(6 Pt 2):59S-66S.
10. Product Information: *Tequin(R), gatifloxacin*. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ
11. Davies TA, Goldschmidt R, Pflieger S, et al. *Cross-resistance, relatedness and allele analysis of fluoroquinolone-resistant US clinical isolates of Streptococcus pneumoniae (1998-2000)*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(2):168-75.