

□ 원 저 □

한국인에서 만성기관지염의 급성악화를 치료하기 위한 LB20304 (Gemifloxacin) 160mg 또는 320mg 1일 1회 7일간 투여의 유효성과 안전성에 대한 연구

서울의대¹, 울산의대², 경희의대³, 중앙의대⁴, 성균관의대⁵,
충남의대⁶, 한림의대⁷, 가천의대⁸, 단국의대⁹ 내과학교실

김영환¹, 심영수¹, 김원동², 심태선², 강홍모³, 최병휘⁴
김재열⁴, 권오정⁵, 김호중⁵, 김주옥⁶, 정기석⁷, 현인규⁷
모은경⁷, 이승준⁷, 남귀현⁸, 이계영⁹, 박재석⁹

=Abstract=

**A Randomized, Double-Blind Study to Assess the Efficacy and Safety of
Oral LB20304 (Gemifloxacin) at Doses of 160mg or 320mg (Equivalent to
200mg or 400mg of the Mesylate Salt) Once Daily for 7 Days
for the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis (AECB)
in Korean Adult Population**

Young Whan Kim, M.D.¹, Young-Soo Shim, M.D.¹, Won Dong Kim, M.D.²,
Tae Sun Shim, M.D.², Hong Mo Kang, M.D.³, ByoungWhui Choi, M.D.⁴,
Jae-Yeol Kim, M.D.⁴, O Jung Kwon, M.D.⁵, Hojoong Kim, M.D.⁵,
Ju Ock Kim, M.D.⁶, Ki-Suck Jung, M.D.⁷, In Gyou Hyeon, M.D.⁷,
Eun Kyung Mo, M.D.⁷, Seung-Joon Lee, M.D.⁷, Gui Hyun Nam, M.D.⁸,
Kye Young Lee, M.D.⁹, Jae Seuk Park, M.D.⁹

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹,
University of Ulsan College of Medicine², Kyung Hee University School of Medicine³,
ChungAng University College of Medicine⁴, Sungkyunkwan University School of Medicine⁵,
Chungnam National University College of Medicine⁶, Hallym University College of Medicine⁷,
Gachon Medical School⁸, Dankook University College of Medicine⁹*

Address for correspondence :

Young Whan Kim, M.D.

Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center,
Seoul National University College of Medicine
28 Yongon-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea
Phone : +82-2-760-2856 Fax : +82-2-762-9662 E-mail : ywkim@snu.ac.kr

Background : LB20304(gemifloxacin) is a new fluoroquinolone antibacterial agent with excellent activity against both Gram-negative and Gram-positive organisms. *In vitro* studies using clinical isolates have shown gemifloxacin to be highly active against penicillin-resistant strains of *S. pneumoniae* and in contrast to other reference quinolones, gemifloxacin retained good activity against clinical isolates of *S. pneumoniae* that were resistant to other members of the quinolone class. Therefore, gemifloxacin is thought to be effective in treating acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis(AECB). The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of oral gemifloxacin at doses of 160mg or 320mg once daily for 7 days for the treatment of AECB in Korean adult population.

Methods : This was a randomized, multicenter, double-blind, parallel group Phase II study to assess the clinical and antibacterial efficacy and safety of oral gemifloxacin for the treatment of AECB. Treatment Group A (67 patients) took oral gemifloxacin 160mg once daily for seven days and treatment Group B (70 patients) took oral gemifloxacin 320mg once daily for seven days.

Results : The demographic profiles of the two treatment groups were similar. The clinical response at follow-up was 84.2% in the gemifloxacin 160-mg group, and 88.7% in the gemifloxacin-320 mg group, showing no statistically significant difference between two treatment groups($p=0.49$). The clinical response at the end of therapy was 96.5% in the 160-mg group, and 96.4% in the 320-mg group. The bacteriological response at the end of therapy and follow-up were 81.8% and 78.9%, respectively, in the 160-mg group, and 86.4% and 84.2%, respectively, in the 320-mg group, showing no statistically significant difference between two treatment groups($p=0.68$ and 0.68 , respectively). *S. pneumoniae*(12 isolates) and *H. influenzae*(10 isolates) were the most prevalent pathogens. The MICs were lower for gemifloxacin than other quinolones against these key pathogens, and for *S. pneumoniae*, the MICs for gemifloxacin were considerably lower(≤ 0.03 ug/mL) than those for other quinolones, beta-lactams and macrolides.

In the period on-therapy plus 30 days post-therapy, a total of 18 patients(26.9%) in the gemifloxacin 160mg group and 22 patients(31.4%) in the 320mg group reported at least one adverse event(AE). The most frequently reported AE was abdominal pain(3/67 patients, 4.5%) in the gemifloxacin 160mg group and increased level of hepatic enzyme(5/70 patients, 7.1%) in the 320mg group. The overall AE profiles for the two treatment groups were similar. Two out of 67 patients(3.0%) in the gemifloxacin 160mg group and 1/70 patients(1.4%) in the 320mg group reported at least one serious AE, however, none of which was considered by the investigator to be of suspected or probable relationship to study medication.

Conclusion : The results of this study showed that gemifloxacin at doses of 160mg or 320mg once daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis(AECB) in adult Koreans was a very effective and safe treatment both clinically and bacteriologically. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 55:69-87)

Key words : Gemifloxacin, Fluoroquinolone, Acute exacerbations of chronic bronchitis.

서 론

만성기관지염은 일반적으로 1년에 3개월 이상 2년 연속적으로 거의 매일 기침 및 과도한 가래가 나오는 만성 기관지점막의 염증으로 정의하며¹, 만성 기관지염 환자는 기침의 증가, 가래의 양과 화농성의 증가, 호흡곤란 등 빈번하게 급성악화를 경험하게 된다¹. 여러 국가에서 만성기관지염과 그 악화로 인한 연간 사망률이 55~65세은 남성 10만 명 중에서 약 20~80명에 이르고 있다². 만성기관지염의 급성악화(acute exacerbation of chronic bronchitis: AECB)와 흔히 관련이 있는 병원균으로 *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*가 있으며, 이러한 병원균에 대한 항균제 내성이 증가하고 있어, AECB의 치료를 위하여 penicillin, cephalosporin 및 macrolide와 같은 기존의 치료법의 유효성에 대한 관심이 증가하고 있다³⁻⁵.

LB20304 (일반명: gemifloxacin)은 새로 개발된 quinolone계의 항균제로 주로 세균의 DNA gyrase 및 topoisomerase IV를 억제함으로써 활성을 나타내며 그 결과 세균의 DNA 복제를 억제하며 내성 발현이 매우 낮은 것으로 알려졌다⁶. Gemifloxacin은 *Streptococcus* 및 *Staphylococcus* 균주에 대한 강력한 항균 활성을 포함하여 그람음성 및 그람양성 균주에 대해서 모두 좋은 활성을 가지고 있다. 임상 균주를 이용한 *in vitro* 시험에서, gemifloxacin은 다른 대조 quinolone에 비하여 *S. pneumoniae*의 penicillin 내성 균주에 대해서 활성이 높은 것으로 나타났으며, 다른 quinolone 항균제에 내성을 나타내는 *S. pneumoniae* 임상 균주에 대해서도 좋은 활성을 유지하였다⁶. Gemifloxacin은 건강한 피험자를 대상으로 시험한 용량 범위(20~800mg)에서 빠르게 흡수되었고(Tmax 0.5~2시간), 선행적인 약동학적 특성을 보였다. 반복투여 후 소실기 반감기는 대략 6~11시간이었으며, 젊은

피험자에서는 640 mg 용량까지, 노인 피험자에서는 480mg 용량까지 1일1회 반복투여에 따른 gemifloxacin의 축적은 관찰되지 않았다. Gemifloxacin의 요중 배설은 일반적으로 투여한 용량의 20~40%이었다.

AECB를 대상으로 gemifloxacin을 1일 1회 10일간 투여하여 해외에서 2상 임상시험을 진행한 결과, 일차 유효성 변수인 추적관찰 시점의 임상적 성공률이 gemifloxacin 160mg군에서 87.2% (41/47명), 320mg군에서는 84.6% (33/39명)이었다⁷. 또한, gemifloxacin 320mg을 1일 1회 7일간 투여하여 3상 임상시험을 진행한 결과, 추적 관찰시점의 임상적 성공률이 북미지역의 AECB 환자를 대상으로 한 시험에서 82.4% (197/239명), 남미동남아 유럽지역의 환자를 대상으로 한 시험에서는 89.6% (190/212명)이었다^{8,9}.

AECB 환자를 대상으로 해외에서 진행된 2상 임상시험의 안전성 결과로서, 치료 중과 치료 후 30일 동안에 최소한 하나 이상의 이상반응을 보고한 환자의 비율은 gemifloxacin 160mg군에서 29.9%, 320mg군에서는 32.8%이었다⁷. AECB 환자를 대상으로 진행된 3상 임상시험의 경우 이상반응을 보고한 환자의 비율은, 북미지역에서 진행된 시험은 60.4%, 남미동남아유럽지역에서 진행된 시험은 39.5%이었으며, 가장 흔히 보고된 이상반응은 두통, 오심, 설사 등이었다^{8,9}.

본 임상시험은 한국인에서 AECB를 치료하기 위한 gemifloxacin 160mg 또는 320mg 1일 1회 7일간 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위함이었다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2000년 1월부터 2001년 2월까지 서울대학교병원, 경희대학교병원, 단국대학교병원, 삼성서울병원, 서

울아산병원, 가천의대길병원, 중앙대학교용산병원, 강남성심병원, 강동성심병원, 춘천성심병원, 한강성심병원, 한림대학교성심병원, 충남대학교병원에서 40세 이상의 환자로 피험자 동의서에 서명하여 임상시험 참여에 동의한 AECB 환자를 대상으로 하였다. AECB는 기침 또는 호흡곤란의 증가와 함께 화농성 가래가 증가한 경우로 정의하였으며, 화농성 가래는 100배율의 현미경으로 관찰하였을 때 백혈구 수가 시야 당 25개 보다 많고 편평 상피세포 수가 10개 보다 적은 경우로 정의하였다. 임신 가능성이 있는 여성인 경우, 등록 전에 요 검체의 임신검사 결과 음성인 환자(피임법을 사용하는 환자, 난관결찰술(tubal ligation)을 받은 환자, 폐경 후 1년이 경과하지 않은 환자를 포함)만을 대상으로 하였다.

임신하였거나 수유 중인 여성 환자, 또는 시험기간 동안 임신을 계획하고 있거나 임신 가능성이 있지만 인정 받는 피임법을 사용하지 않는 여성환자, quinolone 항균제에 대하여 과민반응이 있는 환자, quinolone 항균제 투약 중 건염의 기왕력이 있는 환자, 시험약의 평가에 영향을 미칠 수 있는 복합 감염 또는 질병이 있는 환자, 신기능 장애가 있는 환자(또는 creatinine clearance가 40 mL/min 미만), ALT, AST, 또는 alkaline phosphatase 값이 정상범위 상한치의 2배를 넘는 환자, 간질, 경련 또는 중증근무력증의 기왕력이 있는 환자, 임상적으로 폐렴이라고 진단된 환자, 낭포성 섬유증, 활동성 결핵, 임상 증상이 있는 기관지확장증 또는 활동성 폐 악성종양이 있는 환자, 생명을 위협하거나 불안정한 중대한 기저 질병이 있는 환자, 면역반응이 약화된 환자, HIV 양성(CD4 count <500 cells/mm³)인 환자, 용혈성 발증(hemolytic crisis) 또는 G6PD(Glucose 6 phosphate dehydrogenase) 결핍의 기왕력이 있는 환자, 알코올 또는 약물 남용 환자, 시험등록 전 30일 또는 반감기의 5배에 해당하는 기간(더 긴 기간 적용) 내에 임상시험용 의약품, 백신 또는 의료기구로 치료를 받은 환자,

시험등록 전 3일 내에 전신용 항균제를 투약한 환자, 비경구용 항균제 투약을 요하는 환자, 현재 sucralfate 또는 probenecid를 투약하고 있는 환자, 하루 10mg을 초과하는 용량의 prednisone 또는 이와 동등한 약효의 전신 스테로이드를 투약하는 환자는 시험대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

1) 시험대상

본 임상시험은 피험자 선정/제외기준을 만족시키며 동의서에 서명한 AECB 환자에게 LB20304 (gemifloxacin) 160mg 또는 320mg을 1일 1회 7일간 투약한 무작위배정, 이중맹검, 다기관 임상시험이었다.

98명의 평가 가능한 환자(군당 49명)를 확보하기 위하여, 25%의 탈락율을 가정하고 약 132명의 환자를 등록하고자 시험을 진행하였다. 총 141명의 환자(gemifloxacin 160mg: 69명, 320mg: 72명)가 시험약을 투여하도록 무작위로 배정되었고, 첫 용량의 시험약을 투여하기 전에 gemifloxacin 160mg 군에서 2명, 320mg군에서 2명이 탈락하여 최소한 1회 이상 시험약을 복용하였던 환자는 gemifloxacin 160mg군 67명, 320mg군 70명으로 총 137명의 환자가 FAS(Full Analysis Set) 환자군에 포함되었다(Table 1). 이중 23명의 환자가 시험에서 탈락하였으며(gemifloxacin 160mg: 8명, gemifloxacin 320mg: 15명), 가장 주요한 탈락사유는 계획서 위반이었다. 임상적 및 미생물학적 유효성 분석과 안전성 평가를 위하여 4개의 환자군-FAS, Bacteriology FAS, Clinical Per Protocol(PP), Bacteriology PP-을 정의하였으며, 일차적으로 관심을 둔 환자군은 Clinical PP 환자군이었다.

2) 투여방법

시험약을 투약하기에 적합한 환자는 gemifloxacin 160mg 또는 320mg을 1일 1회 7일간 경구 투여하

Table 1. Patient disposition (All randomized patients)

Population	Treatment Group	
	Gemifloxacin 160mg	Gemifloxacin 320mg
	n	n
Randomized	69	72
Received study medication (FAS)*	67	70
Completed study	59	55
Clinical PP end of therapy	57	56
Clinical PP follow-up	57	53
Bacteriology FAS	24	28
Bacteriology PP end of therapy	22	22
Bacteriology PP follow-up	19	19

도록 무작위 배정되었다. 맹검을 유지하기 위하여 gemifloxacin 160mg군으로 배정된 환자는 위약 캡셀과 함께 시험약을 투여하도록 하였다. 치료군 A는 gemifloxacin 160mg과 위약(두 개의 위약 캡셀)을 1일 1회 7일간 경구 투여하였고, 치료군 B는 gemifloxacin 320mg을 1일 1회 7일간 경구 투여하였다.

3) 시험약에 대한 순응도

복용하지 않은 모든 임상약은 다시 반납하도록 환자에게 지시하였으며 처방, 투약 및 반납한 각각의 캡셀 수를 case report form (CRF)에 기록하였다. 캡셀의 수, 투약 시작일과 종료일을 포함하여 CRF에 기록한 정보를 바탕으로 백분율 순응도를 평가하였다.

치료 중 전화연락에서 시험약에 대한 순응도를 중간 점검하였다. 환자가 시험을 시작하여 첫 48시간 동안은 처방한 대로 100% 투약하였을 경우, 그리고 전체 치료기간으로는 처방한 용량의 80% 이상 투약하였을 경우에 환자가 순응한 것으로 간주하였다.

4) 유효성 평가

추적관찰 시점의 임상적 반응(성공 또는 실패)을

일차 유효성 변수로 하였고, 치료종료 시점의 임상적 반응(성공 또는 실패), 치료종료 시점의 미생물학적 반응(성공 또는 실패), 추적관찰 시점의 미생물학적 반응(성공 또는 실패)을 이차 유효성 변수로 하였다.

임상적 반응의 성공은 스크리닝에서 기록된 AECEB의 증상 및 징후가 충분히 호전되었거나 회복되어 추가적인 항균제 치료가 필요하지 않은 경우로 하였고, 임상적 반응의 실패는 스크리닝에서 기록된 AECEB의 증상 및 징후가 충분히 호전되지 못하였거나 악화되어 추가적인 항균제 치료가 필요한 경우로 하였다.

치료종료 시점의 미생물학적 반응의 성공은 균교대감염(superinfection)이 없으며 전이증식(colonization)의 유무에 관계 없이 초기에 확인된 모든 병원균이 절멸되었거나(eradicated) 절멸되었다고 추정되는(presumed eradicated) 경우, 실패는 초기에 확인된 병원균 중 1종 또는 그 이상이 지속하거나(persistence) 지속한다고 추정되는(presumed persistence) 경우, 균교대감염(superinfection)이 있거나 초기에 확인된 병원균 중 1종 또는 그 이상에 대하여 '결정할 수 없음(unable to determine)'으로 평가된 경우로 하였고, 추적관찰 시점의 미생물학적 반응의 성공은 추적관찰 시점에서 새로운

Table 2. Patients characteristics (FAS population)

	Gemifloxacin 160mg(N=67)	Gemifloxacin 320mg(N=70)
Gender		
Male	53 (79.1%)	63 (90.0%)
Female	14 (20.9%)	7 (10.0%)
Age	61.9±10.3	62.0±10.1
Weight (kg)	60.8±10.0	62.5±10.4
Height (cm)	164.0±7.6	164.9±6.9
Smoker	49 (73.1%)	52 (74.3%)
No. of AECB during previous one year		
0	12 (17.7%)	11 (15.7%)
1-4	37 (55.2%)	38 (54.3%)
>4	18 (26.9%)	21 (30.3%)
Use of supplemental oxygen	0 (0%)	7 (10.0%)

감염(new infection)이 없으며 전이증식(colonization)의 유무에 관계 없이 초기에 확인된 모든 병원균이 절멸되었거나(eradicated) 절멸되었다고 추정되는(presumed eradicated) 경우, 실패는 추적관찰 평가에서 초기에 확인된 병원균 중 1종 또는 그 이상이 재발한 경우, 새로운 감염(new infection)이 있는 경우, 초기에 확인된 병원균 중 1종 또는 그 이상에 대하여 '결정할 수 없음(unable to determine)'으로 평가되거나 치료종료 시점에서 미생물학적 반응이 실패로 평가된 경우로 하였다.

5) 안전성 평가

이상반응은 모든 단계의 임상시험에서 발생한, 시험약과의 관련 여부에 관계없이, 신체 증상, 징후 또는 실험실 검사치의 변화로서 나타나는 해부학적, 생리학적 또는 대사기능의 유해한 변화나, 병리학적 변화 및 의도하지 않은 모든 변화를 포함

하는 것으로 정의하였다. 이상반응은 시험약 투여 전부터 있었던 기저상태 또는 반응의 악화, 병발성 질환, 약물 상호작용 또는 특정한 유효성 평가에 해당하는 CRF에 전혀 기록되지 않은 시험 대상질환의 유의한 악화 등을 포함하였다.

이상반응의 중증도는 경증(mild)은 피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고 최소한의 불편을 야기하며 피험자가 쉽게 견딜 수 있는 경우, 중등도(moderate)는 피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우, 중증(severe)은 피험자의 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우로 하였다.

중대한 이상반응은 치명적이거나 생명을 위협하는 경우, 입원을 요하는 경우 등으로 하였다.

6) 통계분석

치료군간의 비교는 Chi-square test를 이용하였다.

Table 3. Signs and symptoms of AECS at screening (FAS population)

Characteristic	Treatment group			
	Gemifloxacin 160mg N=67		Gemifloxacin 320mg N=70	
Sputum, n (%)				
Increased volume of purulent sputum	67	(100.0)	70	(100.0)
Increased sputum purulence	67	(100.0)	68	(97.1)
Cough, n (%)				
Mild	25	(37.3)	32	(45.7)
Moderate	40	(59.7)	33	(47.1)
Severe	2	(3.0)	5	(7.1)
Dyspnea, n (%)				
None	7	(10.4)	5	(7.1)
Mild	33	(49.3)	33	(47.1)
Moderate	22	(32.8)	24	(34.3)
Severe	5	(7.5)	8	(11.4)
Chest examination, n (%)				
Wheeze on auscultation	14	(20.9)	10	(14.3)
Rales or crackles on auscultation	15	(22.4)	10	(14.3)

결 과

1. 시험대상의 특성

1회 이상 시험약을 복용하였던 gemifloxacin 160mg군 67명, 320mg군 70명의 치료군간 인구통계학적, 임상적 및 흡연 기왕력은 서로 대등하였으며(Table 2), FAS 및 Clinical PP follow-up 환자군 간에 주요한 차이는 관찰할 수 없었다. Gemifloxacin 160mg군은 55.2%, 320mg군은 54.3%의 환자가 지난 1년 동안 항균제 치료를 요하는 AECS를 1~4회 경험하였다. 각 치료군에서는 대략 40% 이상의 환자가 지난 1달 동안 규칙적으로 흡연을 하였다.

스크리닝에서, 두 치료군은 AECS 상태의 임상적 평가에 대하여 서로 대등하였으며, FAS 및 Clinical PP follow-up 환자군 간에 주요한 차이는

관찰할 수 없었다. 이 시험의 선정기준에 따라, 스크리닝에서 모든 환자는 기침 또는 호흡곤란이 증가하였으며, 화농성 가래의 양이 증가하였다. FAS 환자군에 대하여, 스크리닝에서 각 치료군의 대략 40% 이상의 환자가 호흡곤란이 최소한 중등도(moderate) 이상이었으며, 기침의 경우에는 대략 54% 이상의 환자가 최소한 중등도 이상이었다(Table 3).

전체 치료기간 동안 시험약 투약에 순응한 환자의 비율은 높았으며(gemifloxacin 160mg군: 89.6%, 320mg군: 87.1%), 시험약 투약의 전체 순응도에 대한 환자의 비율에서 두 치료군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 ($p=0.66$).

2. 치료전 미생물학적 특성

스크리닝에서 미생물학적 특징은 두 치료군이 서

Table 4. Number (%) of pathogens identified per patient at the screening visit (FAS population)

	Treatment group			
	Gemifloxacin 160mg N=67		Gemifloxacin 320mg N=70	
	n	(%)	n	(%)
No. of patients sampled	65	(97.0)	66	(94.3)
No. of patients with at least one pathogen	24	(35.8)	28	(40.0)
Number of pathogens				
0	41	(61.2)	38	(54.3)
1	21	(31.3)	25	(35.7)
2	3	(4.5)	3	(4.3)

Table 5. Number (%) of patients with key pathogens associated with AECB at screening (Bacteriology FAS population)

Pre-therapy pathogen	Treatment group			
	Gemifloxacin 160mg N=24		Gemifloxacin 320mg N=28	
	n	(%)	n	(%)
<i>S. pneumoniae</i>	5	(20.8)	7	(25.0)
<i>H. influenzae</i>	5	(20.8)	5	(17.9)
<i>K. pneumoniae</i>	4	(16.7)	2	(7.1)
<i>M. catarrhalis</i>	1	(4.2)	2	(7.1)

로 대등하였다. 스크리닝시 FAS 환자군에서 최소한 1개 이상의 병원균이 확인된 환자는 gemifloxacin 160mg군은 35.8%, 320mg군은 40.0%이었다(Table 4).

AECB와 관련이 있는 주요 병원균의 분리율은 Table 5에 기술하였으며, 유사한 빈도로 확인된 기타 미생물은 *K. oxytoca*(gemifloxacin 160mg: 4/24, 16.7%; 320mg: 2/28, 7.1%), *P. aeruginosa* (gemifloxacin 160mg: 3/24, 12.5%; 320mg 0/28, 0.0%), *E. cloacae*(gemifloxacin 160mg: 0/24, 0.0%; 320mg: 3/28, 10.7%), *Streptococcus* Group C(gemifloxacin 160mg: 0/24, 0.0%; 320mg: 3/28,

10.7%) 등이었다. *S. aureus*는 AECB와 관련이 있는 주요 병원균이지만 다른 주요 병원균에 비하여 스크리닝에서 확인된 균주의 수(gemifloxacin 160mg: 1/24, 4.2%; 320mg: 1/28, 3.6%)는 적었다.

전반적으로 분리된 균주의 수가 작았지만, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* 등 주요 병원균에 대한 MIC는 전반적으로 다른 quinolone 항균제보다 gemifloxacin이 더 낮았으며, 특히 *S. pneumoniae*에 대한 gemifloxacin의 MIC는 다른 quinolone, beta-lactam, macrolide 항균제보다 월등히 낮았다(≤ 0.03 ug/mL) (Table 6).

— A randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of oral LB20304 (gemifloxacin) —

Table 6. Activity of selected antibacterials against *S. pneumoniae* at screening (Bacteriology FAS population)

		Treatment Group		
		Gemifloxacin 160mg N=24	Gemifloxacin 320mg N=28	Total N=52
<i>S. pneumoniae</i>	<i>n</i> (%)	5 (20.8)	7 (25.0)	12 (23.1)
Gemifloxacin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	0.03
	Range	0.015	0.008–0.03	0.008–0.03
Moxifloxacin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	0.12
	Range	0.06–0.12	0.03–0.12	0.03–0.12
Ofloxacin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	2
	Range	1–2	0.06–2	0.06–2
Levofloxacin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	1
	Range	0.05–1	0.25–1	0.25–1
Ciprofloxacin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	2
	Range	1–2	0.25–2	0.25–2
Erythromycin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	>16
	Range	>16	0.03–>16	0.03–>16
Clarithromycin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	>32
	Range	16–>32	0.03–>32	0.03–>32
Penicillin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	2
	Range	<0.015–4	<0.015–2	<0.015–4
Ampicillin	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	4
	Range	<0.03–8	<0.03–4	<0.03–8
Amoxicillin/ Clavulanic acid	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	4
	Range	<0.015–8	<0.015–4	<0.015–8
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	<i>n</i>	4	7	11
	MIC90	–	–	4
	Range	0.12–8	0.12–4	0.12–8

Table 7. Clinical response at follow-up (Clinical PP follow-up and FAS populations)

	Treatment group		Chi-square P-value
	Gemifloxacin 160mg	Gemifloxacin 320mg	
Clinical PP follow-up population	N=57	N=53	0.495
Success, n (%)	48 (84.2)	47 (88.7)	
Failure, n (%)	9 (15.8)	6 (11.3)	
95% CI for success	74.7, 93.7	80.2, 97.2	
FAS population	N=67	N=70	0.662
Success, n (%)	51 (76.1)	51 (72.9)	
Failure, n (%)	16 (23.9)	19 (27.1)	
95% CI for success	65.9, 86.3	62.4, 83.3	

Table 8. Clinical response at end of therapy (Clinical PP end of therapy and FAS populations)

	Treatment group		Chi-square P-value
	Gemifloxacin 160mg	Gemifloxacin 320mg	
Clinical PP end of therapy population	N=57	N=56	0.986
Success, n (%)	55 (96.5)	54 (96.4)	
Failure, n (%)	2 (3.5)	2 (3.6)	
95% CI for success	91.7, 101.3	91.6, 101.3	
FAS population	N=67	N=70	0.282
Success, n (%)	59 (88.1)	57 (81.4)	
Failure, n (%)	8 (11.9)	13 (18.6)	
95% CI for success	80.3, 95.8	72.3, 90.5	

3. 유효성 결과

1) 일차 유효성 결과

추적관찰 시점(Day 14-21)의 임상적 반응(성공 또는 실패)이 일차 유효성 변수이었다. Clinical PP follow-up 환자군에서 추적관찰 시점의 임상적 성공률이 gemifloxacin 160mg군은 84.2%, 320mg군은 88.7%이었고 두 치료군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.49$). FAS 환자군에서는 추적관찰 시점의 임상적 성공률이 gemifloxacin 160mg군은 76.1%, 320mg군은 72.9%이었다(Table 7).

2) 이차 유효성 결과

(1) 치료종료 시점의 임상적 반응

Clinical PP end of therapy 환자군에서 치료종료 시점의 임상적 성공률이 gemifloxacin 160mg군은 96.5%, 320mg군은 96.4%이었으며 두 치료군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.99$). FAS 환자군에서는 치료종료 시점의 임상적 성공률이 gemifloxacin 160mg군은 88.1%, 320mg군은 81.4%이었다(Table 8).

Table 9. Initial pathogen bacteriological outcome at end of therapy (For all pathogens combined and key pathogens) (Bacteriology PP end of therapy population)

Initial pathogen	Bacteriological outcome	Treatment group			
		Gemifloxacin 160mg N=22		Gemifloxacin 320mg N=22	
		n	(%)	n	(%)
<i>All pathogens</i>	<i>n</i>	25		24	
	Eradication	3	(12.0)	7	(29.2)
	Presumed eradication	18	(72.0)	14	(58.3)
	Persistence	4	(16.0)	2	(8.3)
	Presumed persistence	0	(0.0)	1	(4.2)
<i>S. pneumoniae</i>	<i>n</i>	5		5	
	Eradication	0	(0.0)	2	(40.0)
	Presumed eradication	5	(100.0)	3	(60.0)
<i>H. influenzae</i>	<i>n</i>	5		4	
	Eradication	1	(20.0)	0	(0.0)
	Presumed eradication	4	(80.0)	3	(75.0)
	Presumed persistence	0	(0.0)	1	(25.0)
<i>K. pneumoniae</i>	<i>n</i>	3		2	
	Presumed eradication	0	(0.0)	2	(100.0)
	Persistence	3	(100.0)	0	(0.0)
<i>M. catarrhalis</i>	<i>n</i>	1		2	
	Presumed eradication	1	(100.0)	2	(100.0)

(2) 치료종료 시점의 미생물학적 반응

스크리닝에서 확인된 모든 병원균 및 AECB와 관련이 있는 주요 병원균에 대한 병원균별 치료종료 시점(Day 7-10)의 미생물학적 결과는 Bacteriology PP end of therapy 환자군에 대하여 Table 9에 요약하였다. Bacteriology PP end of therapy 환자군에 대하여, gemifloxacin 160mg군에서 4개의 그람 음성 병원균(*K. pneumoniae*: 3 isolates, *P. aeruginosa*: 1 isolate)이 지속 또는 지속으로 추정되었다. 또한 gemifloxacin 320mg군에서는 3개의 병원균(*A. lwoffii*: 1 isolates, *E. cloacae*: 1 isolates, *H. influenzae*: 1 isolate)이 치료종료 시점에서 지속 또는 지속으로 추정되었다.

Bacteriology PP end of therapy 환자군에서, 치

료종료 시점의 미생물학적 성공률이 gemifloxacin 160mg군은 81.8%, 320mg군은 86.4%이었고, 두 치료군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.68$). Bacteriology FAS 환자군에서는, 치료종료 시점의 미생물학적 성공률이 gemifloxacin 160mg군은 75.0%, 320mg군은 71.4%이었다(Table 10).

(3) 추적관찰 시점의 미생물학적 반응

스크리닝에서 확인된 모든 병원균 및 AECB와 관련이 있는 주요 병원균과 치료종료 시점에서 절멸 또는 절멸로 추정되었던 병원균에 대하여, 병원균별 추적관찰 시점(Day 14-21)의 미생물학적 결과는 Bacteriology PP follow-up 환자군에 대하여

Table 10. Per patient bacteriological response at end of therapy (Bacteriology PP end of therapy and bacteriology FAS populations)

	Treatment group		Chi-square P-value
	Gemifloxacin	Gemifloxacin	
	n 160mg	n 320mg	
Bacteriology PP end of therapy population	N=22	N=22	
Success, n (%)	18 (81.8)	19 (86.4)	0.680
Failure, n (%)	4 (18.2)	3 (13.6)	
95% CI for success	65.7, 97.9	72.0, 100.7	
Bacteriology FAS population	N=24	N=28	
Success, n (%)	18 (75.0)	20 (71.4)	0.772
Failure, n (%)	6 (25.0)	8 (28.6)	
95% CI for success	57.7, 92.3	54.7, 88.2	

Table 11. Initial pathogen bacteriological outcome at follow-up (For all pathogens combined and key pathogens) (Bacteriology PP follow-up population)

Initial pathogen	Bacteriological outcome	Treatment group			
		Gemifloxacin 160mg N=19		Gemifloxacin 320mg N=19	
		n	(%)	n	(%)
<i>All pathogens</i>	<i>n</i>	20		18	
	Eradication	1	(5.0)	3	(16.7)
	Presumed eradication	15	(75.0)	14	(77.8)
	Unable to determine	4	(20.0)	1	(5.6)
<i>S. pneumoniae</i>	<i>n</i>	5		4	
	Presumed eradication	4	(80.0)	3	(75.0)
	Unable to determine	1	(20.0)	1	(25.0)
<i>H. influenzae</i>	<i>n</i>	5		3	
	Presumed eradication	4	(80.0)	3	(100.0)
	Unable to determine	1	(20.0)	0	(0.0)
<i>K. pneumoniae</i>	<i>n</i>	0		2	
	Presumed eradication	0	(0.0)	2	(100.0)
<i>M. catarrhalis</i>	<i>n</i>	1		2	
	Presumed eradication	1	(100.0)	2	(100.0)

Table 11에 요약하였다. Bacteriology PP follow-up 환자군에 대하여, gemifloxacin 160mg 및 320mg군에서 재발 또는 재발로 추정되는 병원균

은 없었다.

Bacteriology PP follow-up 환자군에서, 추적관찰 시점의 미생물학적 성공률이 gemifloxacin

Table 12. Per patient bacteriological response at follow-up (Bacteriology PP follow-up and bacteriology FAS populations)

	Treatment group		Chi-square P-value
	Gemifloxacin n 160mg	Gemifloxacin n 320mg	
Bacteriology PP follow-up population	N=19	N=19	
Success, n (%)	15 (78.9)	16 (84.2)	0.676
Failure, n (%)	4 (21.1)	3 (15.8)	
95% CI for success	60.6, 97.3	67.8, 100.6	
Bacteriology FAS population	N=24	N=28	
Success, n (%)	15 (62.5)	18 (64.3)	0.894
Failure, n (%)	9 (37.5)	10 (35.7)	
95% CI for success	43.1, 81.9	46.5, 82.0	

160mg군은 78.9%, 320mg군은 84.2%이었고, 두 치료군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 ($p=0.68$). FAS 환자군에서는, 추적관찰 시점의 미생물학적 성공률이 gemifloxacin 160mg군은 62.5%, 320mg군은 64.3%이었다(Table 12).

4. 안전성 평가

1) 이상반응

치료 중 및 치료 후 30일 기간동안, 이상반응을 최소한 하나 이상 보고한 환자가 gemifloxacin 160mg군은 26.9%, 320mg군은 31.4%이었다. 가장 흔히 보고된 이상반응(preferred term)에 대한 환자 수와 백분율을 Table 13에 요약하였다. 가장 흔히 보고된 이상반응은 간효소 수치 증가로서, 발생 빈도는 160mg군에서 1/67명(1.5%), 320mg군에서 5/70명(7.1%) 였다. 간효소 수치 증가로 인해 탈락한 환자는 없었고, 중증도(severity)는 모두 경도(mild)였으며, 별다른 처치없이 정상으로 회복되었다. 간효소 수치 증가 및 두드러기는 gemifloxacin 320mg군에서 다소 높았으나 두 치료군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었으며

(Fisher's exact test: 각각 $p=0.21, 0.37$), 전반적인 이상반응의 profile에서 치료군간 주요한 차이는 없었다. 시험자가 시험약과의 관련성을 배제할 수 없거나 관련이 의심된다고 여긴 이상반응을 보고한 환자는 gemifloxacin 160mg 군에서 13.4%, 320mg 군에서 11.4%이었다.

2) 중대한 이상반응

치료 중 및 치료 후 30일 기간동안, gemifloxacin 160mg군에서 3.0%(2/67명), 320mg군에서 1.4%(1/70명)의 환자가 최소한 하나 이상의 중대한 이상반응을 보고하였으며, 시험자가 시험약과의 관련성을 배제할 수 없거나 관련이 의심된다고 여긴 경우는 없었다.

3) 이상반응으로 인한 탈락

이상반응으로 인하여 탈락한 환자의 비율은 두 치료군간 유사하였다(gemifloxacin 160mg: 4.5%, 320mg: 2.9%).

4) 이상반응의 중증도(Severity)

치료 중 및 치료 후 30일 기간동안, 최소한 하나

Table 13. Number (%) of patients with the most frequently reported adverse events (2% of patients)

Preferred term	Treatment group			
	Gemifloxacin 160mg N=67		Gemifloxacin 320mg N=70	
	n	(%)	n	(%)
Patients with at least one AE	18	(26.9)	22	(31.4)
Abdominal pain	3	(4.5)	1	(1.4)
Chest pain	3	(4.5)	0	(0.0)
Headache	2	(3.0)	2	(2.9)
Rash	2	(3.0)	2	(2.9)
Flushing	2	(3.0)	1	(1.4)
Respiratory insufficiency	2	(3.0)	1	(1.4)
Creatine phosphokinase 증가	2	(3.0)	0	(0.0)
Myalgia	2	(3.0)	0	(0.0)
Hepatic enzyme 증가	1	(1.5)	5	(7.1)
Urticaria	1	(1.5)	4	(5.7)
Anorexia	0	(0.0)	2	(2.9)
Hyperglycemia	0	(0.0)	2	(2.9)

Table 14. Number (%) of patients with at least one adverse event, by maximum severity

Severity	Treatment group			
	Gemifloxacin 160mg N=67		Gemifloxacin 320mg N=70	
	n	(%)	n	(%)
Patients with at least one AE	18	(26.9)	22	(31.4)
Mild	11	(16.4)	16	(22.9)
Moderate	6	(9.0)	8	(11.4)
Severe	1	(1.5)	1	(1.4)

이상의 이상반응을 보고한 환자 수와 백분율을 최대 중증도에 따라 Table 14에 요약하였다. 최소한 하나 이상의 중증(severe)의 이상반응을 보고한 환자는 gemifloxacin 160mg군에서 1명(1.5%), 320mg군에서 1명(1.4%)이었으며, 모두 호흡곤란의 악화로 입원하여 중대한 이상반응으로 보고되었다.

고 찰

만성기관지염은 대부분의 나라에서 전체인구의 3-17%가 앓고 있는 질환이다¹⁰. 우리나라에 만성기관지염 환자가 얼마나 많은지 정확한 통계는 없으나, 이 질환의 원인 중 가장 중요한 것이 흡연이

고 우리나라에서의 흡연율은 전세계적으로 상위에 속해 있으므로 우리나라에서는 상당히 많은 환자가 이 질환에 이환되어 있는 것으로 생각된다. 이 질환의 환자들은 흔히 기침의 증가, 가래의 양과 화농성의 증가, 호흡곤란 등의 급성악화를 빈번하게 경험하게 되는데, 급성악화의 원인으로는 여러 가지 원인이 있지만 상당부분(50-60%) 세균감염에 의한 것으로 생각하고 있다¹¹. 어떤 환자들은 항생제 치료 없이도 호전되지만, 적절히 치료하지 않으면 상당수의 환자들이 폐렴 및 호흡부전으로 악화되어 입원이 필요하게 된다. *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*가 AECB에서 주요한 세균으로 알려져 있으며^{12,13}, 세균에 의한 급성악화는 만성기관지염 환자의 폐기능의 감소, 이환율과 사망률의 증가와 관련이 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 AECB시 항생제의 사용은 이환율과 사망률을 감소시키는 역할을 하는 것으로 여겨진다¹⁴. 그러나 AECB시 항생제의 선택에 필요한 미생물배양 및 감수성검사는 수일 간의 시간이 소요되므로, AECB시 대부분의 환자는 경험적으로 광범위 항생제로 치료하고 있으며, 그동안 beta-lactam계 및 macrolide계 항생제가 많이 사용되어 왔다¹⁵. 그러나 이러한 항생제에 대한 내성균의 증가가 문제가 되고 있으며¹⁶⁻¹⁷, 특히 우리나라에서의 항생제 내성에 대한 문제는 심각한 수준에 이르고 있다¹⁸. 따라서 AECB시의 경험적 항생제 치료에서 보다 효과적인 항생제의 필요성이 증가하고 있는 실정이며 최근에 fluoroquinolone계의 항생제가 많이 개발되어 주목을 끌고 있다.

Gemifloxacin은 streptococcus 및 staphylococcus 균주에 대한 강력한 항균 활성을 포함하여 그람 음성 및 그람양성 균주에 대해서 모두 좋은 활성을 가지고 있는 fluoroquinolone 항균제로서, 임상 균주를 이용한 *in vitro* 시험에서 다른 대조 quinolones에 비하여 *S. pneumoniae*의 penicillin

내성 균주에 대해서 활성이 높을 뿐만 아니라, 다른 quinolone 항균제에 내성을 나타내는 *S. pneumoniae* 임상 균주에 대해서도 좋은 활성을 유지하는 것으로 밝혀져 AECB시 사용하기 적절한 치료제로 여겨진다⁶.

본 임상시험은 한국인에서 AECB를 치료하기 위한 gemifloxacin 160mg 또는 320mg 1일 1회 7일간 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 것으로 두 치료군 모두에서 임상적으로 그리고 미생물학적으로 효과적이고 안전한 치료이었음을 보여주고 있다.

일차 유효성 변수인 추적관찰 시점에서의 임상적 반응이 gemifloxacin 160mg 군이 84.2%, 320mg 군이 88.7%로 두 군간에 유의한 차이가 없으며, 해외 2상 임상시험에서의 임상적 반응(1일 1회 10일간 투여)인 gemifloxacin 160mg 군의 87.2%, 320mg 군의 84.6%와 유사하였고⁷, gemifloxacin 320mg을 1일 1회 7일간 투여한 해외 3상 임상시험의 임상적 반응인 82.4%(북미지역), 89.6%(남미 동남아 유럽지역)와도 유사하였다^{8,9}. 그 동안 AECB시 사용되어 왔던 macrolide계, beta-lactam계 항생제 및 최근에 개발된 다른 fluoroquinolone 계 항균제(levofloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin)의 문헌상의 결과(82-89%)와도 유사함을 보여주고 있다¹⁹⁻²².

치료종료 시점의 미생물학적 반응은 gemifloxacin 160mg 군이 81.8%, 320mg 군이 86.4%로 두 군간에 유의한 차이가 없으며, 추적관찰 시점에서의 미생물학적 반응도 gemifloxacin 160mg 군이 78.9%, 320mg 군이 84.2%로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 이는 해외 2상 임상시험에서의 결과인 치료종료 시점의 미생물학적 반응 gemifloxacin 160mg 군에서 95.8%, 320mg 군에서 94.7%, 추적관찰 시점에서의 미생물학적 반응 gemifloxacin 160mg 군에서 85.7%, 320mg 군에서 89.5%와 비교하여 약간 낮은 수준이었다⁷. 한편, 해외 3상 임

상시험의(320mg투여)의 결과인 치료종료 시점의 미생물학적 반응인 89.1%(북미지역), 96.2%(남미 동남아 유럽지역), 추적관찰 시점의 미생물학적 반응인 78.0%(북미지역), 91.7%(남미 동남아 유럽지역)와 대체로 유사하였으며^{8,9}, 기존의 다른 fluor-quinolone 계 항균제의 문헌상의 결과와도 유사함을 보여주고 있다¹⁹⁻²².

본 임상시험에서 치료전 많이 배양된 병원균으로는 *S. pneumoniae*(gemifloxacin 160mg: 5/24, 20.8%; 320mg: 7/28, 25.0%), *H. influenzae* (gemifloxacin 160mg: 5/24, 20.8%; 320mg: 5/28, 17.9%), *K. pneumoniae*(gemifloxacin 160mg: 4/24, 16.7%; 320mg: 2/28, 7.1%), *M. catarrhalis* (gemifloxacin 160mg: 1/24, 4.2%; 320mg 2/28, 7.10%)로 *K. pneumoniae*가 비교적 많이 배양된 점을 제외하고는 기존에 알려진 AECB시 배양되는 병원균의 분포와 큰 차이가 없었다^{12,13}. 그리고 전반적으로 분리된 균주의 수가 작았지만, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* 등 주요 병원균에 대한 MIC는 전반적으로 다른 quinolone 항균제보다 gemifloxacin이 더 낮았고, 특히 *S. pneumoniae*에 대한 gemifloxacin의 MIC는 다른 quinolone, beta-lactam, macrolide 항균제보다 월등히 낮아(0.03 ug/mL) gemifloxacin이 AECB의 치료에 매우 유용한 항균제임을 보여주고 있다.

안전성 결과에서는 gemifloxacin 160mg 및 320mg 투여군 모두 시험약과의 관련성을 배제할 수 없거나 관련이 의심되는 중대한 이상반응은 관찰되지 않았음을 보여주고 있다. 치료 중 및 치료 후 30일 기간동안, 이상반응을 최소한 하나 이상 보고한 환자가 gemifloxacin 160mg군은 26.9%, 320mg군은 31.4% 이었다. 이는 해외 2상 임상시험에서의 이상반응 빈도인 gemifloxacin 160mg군에서 29.9%, 320mg군에서 32.8%와 비교하여 유사하였고⁷, 해외 3상 임상시험에서(320mg 투여) 이상반

응 빈도인 60.4%(북미지역), 39.5%(남미 동남아 유럽지역) 보다는 낮은 수준이었으나, 이상반응의 종류에서는 큰 차이를 보이지는 않았다^{8,9}. 또한, 문헌상 기존의 다른 fluoroquinolone(levofloxacin, moxifloxacin)의 이상반응 빈도(42-48%)와 비교하여 낮은 편이었다²⁰⁻²². 가장 흔히 보고된 이상반응으로서 간효소 수치의 증가 및 두드러기는 gemifloxacin 320mg군에서 160mg군보다 다소 높았으나, 전반적인 이상반응의 profile에서 치료기간 주요한 차이는 없었다. 이상반응 중 시험자가 시험약과의 관련성을 배제할 수 없거나 관련이 의심된다고 여긴 이상반응을 최소한 하나 이상 보고한 빈도는 gemifloxacin 160mg군은 13.4%, 320mg군은 11.4% 이었고, 이상 반응의 종류는 간효소 수치의 증가, 두통, 발진, creatine phosphokinase의 증가이었다. 이 중 가장 흔히 보고된 이상반응은 간효소 수치의 증가였으며, gemifloxacin 320mg군에서 5명으로 다소 많은 환자가 보고되었으나 중증도(severity)는 모두 경도(mild)로서 간효소 수치의 증가로 인하여 탈락한 환자는 없었으며, 추적관찰 방문을 거부한 1예를 제외하고 모두 정상으로 회복되었음을 확인하였다. 중대한 이상반응을 보고한 환자는 gemifloxacin 160mg군에서 2명(3.0%), 320mg군에서 1명(1.4%)이었으며, 모두 호흡곤란의 악화로 입원한 경우로, 이는 기저 질환의 악화로 인한 것이고 gemifloxacin의 투여와는 관련이 없는 것으로 생각하였다. 이밖에 치명적이거나 시험자가 시험약과의 관련성을 배제할 수 없거나 관련이 의심된다고 여긴 중대한 이상반응은 없었다.

결론적으로, AECB에서 gemifloxacin 160mg 또는 320mg 1일 1회 7일간의 투여는 안전하고 유용한 치료법으로 생각된다.

결론

본 임상시험의 결과, 한국인에서 AECB를 치료하

기 위한 gemifloxacin 160mg 또는 320mg 1일 1회 7일간의 투여는 임상적, 미생물학적으로 매우 유효하고 안전한 결과를 보여주었다.

요 약

배 경 :

Gemifloxacin은 그람음성 및 그람양성 균주에 대해서 모두 좋은 활성을 가지고 있는 fluoroquinolone 항균제로서, 임상균주를 이용한 *in vitro* 시험에서 다른 대조 quinolone에 비하여 *S. pneumoniae*의 penicillin 내성 균주에 대해서 활성이 높을 뿐만 아니라, 다른 quinolone 항균제에 내성을 나타내는 *S. pneumoniae* 임상 균주에 대해서도 좋은 활성을 유지하는 것으로 밝혀져 만성기관지염의 급성악화(AECB)시 사용하기 적절한 치료제로 여겨진다.

목 적 :

한국인에서 AECB를 치료하기 위한 LB20304 (gemifloxacin) 160mg 또는 320mg 1일 1회 7일간 투여의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

방 법 :

Gemifloxacin 160mg과 위약을 1일 1회 7일간 경구 투여한 환자 67명, gemifloxacin 320mg을 1일 1회 7일간 경구 투여한 환자 70명의 환자를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 병행 치료군, 다기관, 2상 임상시험으로 실시하였다.

결 과 :

두 치료군의 인구통계학적 특징과 임상적 및 흡연 기왕력 등 기저 상태는 대등하였다. Per-protocol(PP) 환자군에서, 추적관찰 시점(days 14-21) 및 치료종료 시점(days 7-10)에서의 임상적 반응은 gemifloxacin 160mg군이 각각 84.2%, 96.5%, 320mg군이 각각 88.7%, 96.4%로 두 군간에 유의한 차이가 없었고(각각 $p=0.49$, $p=0.99$), 추적관찰 시점 및 치료종료 시점의 미생물학적 반응도 gemi-

floxacin 160mg군이 각각 78.9%, 81.8%, 320mg군이 각각 84.2%, 86.4%로 두 군간에 유의한 차이가 없었다(각각 $p=0.68$, $p=0.68$). 본 임상시험에서 치료 전에 많이 배양된 병원균으로는 *S. pneumoniae* (12/52), *H. influenzae*(10/52), *K. pneumoniae* (6/52), *M. catarrhalis*(3/52)로 *K. pneumoniae*가 비교적 많이 배양된 점을 제외하고는 기존에 알려진 AECB 시 배양되는 병원균의 분포와 큰 차이가 없었다. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* 등 주요 병원균에 대한 MIC는 전반적으로 다른 quinolone 항균제보다 gemifloxacin이 더 낮았고, 특히 *S. pneumoniae*(3 PRSP, 7 ERSP 포함)에 대한 gemifloxacin의 MIC($\leq 0.03\mu\text{g/ml}$)는 다른 quinolone, beta-lactam, macrolide 항균제보다 월등히 낮아 gemifloxacin이 AECB의 치료에 매우 유용한 항균제임을 보여주었다.

안전성 결과에서는 gemifloxacin 160mg 및 320mg 투여군 모두 시험약과의 관련성을 배제할 수 없거나 관련이 의심되는 중대한 이상반응은 관찰되지 않았고, 치료 중 및 치료 후 30일 기간 동안, 이상반응을 최소한 하나 이상 보고한 환자가 gemifloxacin 160mg군은 26.9%, 320mg군은 31.4%이었다. 가장 흔히 보고된 이상반응은 간효소 수치의 증가로서, 발생 빈도는 160mg군에서 1/67명 (1.5%), 320mg군에서 5/70명(7.1%)이었다. 간효소 수치의 증가로 인해 탈락한 환자는 없었고, 중증도(severity)는 모두 정도(mild)였으며, 별다른 처치 없이 정상으로 회복되었다. 전반적인 이상반응의 profile에서 치료군간 주요한 차이는 없었다.

결 론 :

본 임상시험의 결과, 한국인에서 AECB를 치료하기 위한 gemifloxacin 160mg 또는 320mg 1일 1회 7일간의 투여는 임상적 및 미생물학적으로 매우 유효하고 안전하였다.

참 고 문 헌

1. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995;108:43S-52S.
2. World Health Organization Statistics Annual, 1986.
3. Doern GV. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract. *Am J Med* 1995;99 (suppl 6B): 3S-7S.
4. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
5. Doern GV, Bruggemann A, Holley HP Jr, Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: Results of a 30 center national surveillance study. *Antimicrobial Agents Chemother* 1996;40: 1208-1213.
6. SB-265805/RSD-100M9R/4. FACTIVE(Gemifloxacin) Investigator Brochure, Fourth Edition. 16 January 1999.
7. SB-265805/RSD-100V63/2. SB-265805/001: A double-blind, multicenter, parallel group, dose ranging study to compare the efficacy and safety of oral SB-265805 at doses of 80mg, 160mg or 320mg (equivalent to 100mg, 200 mg or 400mg of mesylate salt) once daily versus oral ofloxacin 400mg twice daily for 10 days in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Brown J, Copley L. 9 April 1999.
8. SB-265805/RSD-100WPF/1. SB-265805/008: A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, parallel group study to assess the efficacy and safety of oral gemifloxacin 320mg once daily for seven days versus oral levofloxacin 500mg once daily for seven days for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Ford K, Davis J *et al.* 11 October 1999.
9. SB-265805/RSD-100ZW4/1. SB-265805/061: An open, non-comparative, multicenter study to assess the efficacy and safety of oral gemifloxacin 320mg once daily for seven days for the treatment of lower respiratory tract infections in adults. Lynch S, Twynholm M *et al.* 26 October 1999.
10. Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis—an international comparison. *Chest* 1998;113:S199-S204.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine* 1987;106:196-204.
12. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465-74.
13. Kayser FH. Changes in the spectrum of organisms causing respiratory tract infections: a review. *Postgraduate Medical Journal* 1992;68(Suppl 3):S17- 23.
14. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbationsa meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 1995; 273:957-60.

15. Ball P. Infective pathogenesis and outcomes in chronic bronchitis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996;2:181-5.
16. Goldsmith CE, Moore JE, Murphy PG. Pneumococcal resistance in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997;40(Suppl A):11-8.
17. Thornsberry C, Ogilvie P, Mauriz Y, Kahn J. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-7 respiratory season. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 1997;29:249-57.
18. Lee K, Lee HS, Jang S-J, Park AJ, Lee MH, SongWK, Chong Y, Members of Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Group. Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. *J Korean Med Sci* 2001;16:262-70.
19. Shah PM, Maesen FPV, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:529-539.
20. Langan CE, Zuck P, Vogel F, McIvor A, Pierzchala W, Smakal M, Staley H, Marr C. Randomized, double-blind study of short-course (5 day) grepafloxacin versus 10 day clarithromycin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:515-523.
21. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann K-M, Bassaris HP, Leophonte P, Schreurs AJM, Torres A, Sommerauer B. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:501-513.
22. Chodosh S, DeAbate A, Haverstock D, Aneiro L, Church D, the Bronchitis Study Group. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000;94:18-27.