

건강한 한국인 피험자에서 염산세프카펜 피복실 단회 경구투여 시 약동학적 특성에 관한 연구

¹서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과,
²경북대학교 약학대학, ³삼성서울병원 임상약리학과, ⁴한국한의학연구원

이수진¹, 신광희², 차유정¹, 김정렬³, 오달석⁴, 조주연¹, 유경상¹, 장인진¹, 정재용¹, 임경수¹

=Abstract=

Pharmacokinetic Characteristics of Cefcapene Pivoxil Hydrochloride after Single Oral Administration in Healthy Korean Subjects

Su-jin Rhee¹, Kwang-Hee Shin², Yu-Jung Cha¹, Jung-Ryul Kim³, Dal-Seok Oh⁴,
Joo-Youn Cho¹, Kyung-Sang Yu¹, In-Jin Jang¹, Jae-Yong Chung¹, Kyoung Soo Lim¹

¹Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, South Korea, ²Kyungpook National University College of Pharmacy, Daegu, South Korea, ³Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Samsung Medical Center, Seoul, South Korea, ⁴Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, South Korea

Background: Cefcapene pivoxil hydrochloride (CFPN-PI) is an oral ester cephalosporin antibiotic with a broad spectrum. In this study, we investigated the pharmacokinetics (PK) and tolerability of CFPN-PI following single oral administration in healthy Korean subjects.

Methods: An open label, dose escalation, parallel group study was conducted in 18 healthy male volunteers. A single dose of CFPN-PI was administered to 6 subjects in each treatment group of 100, 150 and 200 mg. Serial blood and urine samples were collected up to 12 h and 24 h after dosing, respectively. Plasma and urine concentrations of cefcapene were measured by HPLC-UV. PK parameters were estimated using non-compartmental analysis. For the safety evaluation, adverse event monitoring, clinical laboratory tests and physical examination were performed throughout the study.

Results: Median values of time to peak plasma concentration were observed around 1.5 to 2.0 h. Maximum plasma concentrations (C_{max}) were 1.04 ± 0.22 , 1.24 ± 0.46 and 1.56 ± 0.43 mg/L (mean \pm SD), and area under the plasma concentration time curve (AUC_{inf}) were 2.94 ± 0.46 , 3.97 ± 1.28 and 4.70 ± 1.19 h*mg/L in 100, 150 and 200 mg dose groups, respectively. The differences of dose normalized C_{max} and AUC_{inf} among three groups were not statistically significant. The fractions of drug excreted in urine unchanged were 31.5 % - 42.9 %. There were no serious adverse events or clinically significant abnormalities related to CFPN-PI.

Conclusion: CFPN-PI was well tolerated with single oral administration and showed a linear PK property within 100 - 200 mg in healthy Korean male subjects.

Key words: Cefcapene pivoxil hydrochloride, Pharmacokinetics, Tolerability, Korean, Healthy subjects

본 연구는 일동제약주의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 임경수

소 속: 서울대학교 의과대학 임상약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 종로구 대학로 101번지 (110-744)

전화번호: 02-2072-3520, 팩스: 02-742-9252, E-mail: kslim96@snu.ac.kr

접수일자: 2013. 07. 08. 수정일: 2013. 11. 12. 게재확정일: 2013. 11. 15.

서론

주로 외래에서 일차선택 치료제로 처방되는 경구용 항생제의 경우, 그람양성균에서 그람음성균에 이르는 넓은 항균 범위를 가지는 것이 중요한 요건 중 하나이다. 이러한 광범위 항균 활성을 특징으로 하는 세파계 항생제들은 대부분 경구 흡수율이 낮아 경구용 제제로의 개발이 제한적이었다.¹⁾ 염산세프카펜 피복실은 일본에서 개발한 3세대 세파계 항생제로, pivaloyloxymethyl ester를 이용하여 경구 흡수율을 높인 세프카펜의 전구약물이다. 이 약물은 위장관의 esterase에 의해 활성 성분인 세프카펜과, pivalic acid 및 formaldehyde로 가수분해 된다.²⁾

활성물질인 세프카펜은 황색포도구균(*Staphylococcus aureus*) 및 연쇄상구균속(*Streptococcus* spp.) 등의 그람양성균 및 그람음성균에 대하여 강한 항균활성을 나타내는 것으로 알려져 있다.³⁾ 세프카펜은 페니실린 내성 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 90% 억제 농도(MIC90)가 $\leq 0.39 \mu\text{g/mL}$ 로 높은 항균력을 보이며,⁴⁾ *S. aureus*, *Streptococcus* spp. 및 *Haemophilus influenzae*에 대한 MIC90는 각각 $2 \mu\text{g/mL}$, $0.12 \mu\text{g/mL}$ 및 $0.06 \mu\text{g/mL}$ 로, 다양한 균종에 대한 우수한 항균력이 보고된 바 있다.³⁾ 이와 관련하여 국내에서도 환자에서 분리한 10여 종의 그람양성균 및 그람음성균에 대하여 세프카펜의 시험관 내 항균력을 다른 경구용 세파계 항생제와 비교하는 연구가 수행되었으며, 이를 통해 세프카펜이 지역사회 호흡기감염의 주된 원인인 *S. pneumoniae*와 methicillin 감수성 *S. aureus* 등에 대해 우수한 항균력을 나타내는 것이 확인되었다.⁵⁾

세프카펜은 세균의 세포벽 합성을 억제함으로써 살균 작용을 나타낸다. 특히, *S. aureus*에 치명적인 표적 분자로 알려진 페니실린 결합단백질의 세 가지 유형에 대하여 높은 결합 친화성을 보이

며, *E. coli* 및 *Proteus vulgaris*의 세포벽 합성에 필수 효소인 제 3형 페니실린 결합단백질에도 높은 결합 친화성을 나타내는 것으로 보고되었다.^{6,7)}

염산세프카펜 피복실은 기존에 사용되는 경구용 항생제와의 비교 임상 연구를 통해 만성 호흡기감염증,⁸⁾ 급성 세균성 부비동염,⁹⁾ 급성 편도인두염¹⁰⁾ 등 다양한 적응증에 효과를 나타내는 것으로 알려졌다. 또한, *Streptococcus*에 의한 인두염 소아 환자에서도 아목시실린과 유사한 치료 효과를 나타내는¹¹⁾ 등 임상적 유용성이 높은 것으로 판단된다.

일본인을 대상으로 한 제 1상 임상연구에서, 염산세프카펜 피복실 100, 150 및 200 mg을 건강한 성인에게 경구 투여 시 최고혈중농도(C_{max})는 각각 0.79 ± 0.16 , 1.55 ± 0.23 및 $1.49 \pm 0.38 \text{ mg/L}$ (평균 \pm 표준편차)로 나타났으며, 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 각각 1.4 ± 0.2 , 1.6 ± 0.4 및 1.7 ± 0.7 시간, 반감기($t_{1/2}$)는 1.03 ± 0.15 , 0.99 ± 0.20 및 1.10 ± 0.34 시간으로 보고되었다. 또한, 최고혈중농도와 혈중 약물농도-시간 곡선하면적(AUC)은 용량에 따라 선형적으로 증가하는 것으로 나타났다.¹²⁾

이와 같이 일본에서 보고된 염산세프카펜 피복실의 약동학적 특성을 바탕으로, 본 연구에서는 건강한 한국인 성인 남성을 대상으로 염산세프카펜 피복실의 약동학 및 내약성을 확인하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 신체검진 및 임상실험실 검사를 포함한 스크리닝을 실시하여, 임상시험에 적합하다고 판단된 18명의 건강한 한국인 성인 남성 피험

자를 대상으로 하였다. 모든 피험자들은 연구의 목적 및 내용에 대하여 충분한 설명을 들은 후 자발적인 참여 결정을 바탕으로 동의서를 작성하였다. 본 연구는 식품의약품안전청 및 서울대학교 병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며, 헬싱키 선언 및 KGCP (Korean Good Clinical Practice) 규정에 따라 수행되었다.

2. 연구방법

1) 연구설계

본 연구는 공개, 단회투여, 단계적 증량, 평행설계 방법으로 진행되었다. 연구에 참여한 피험자들은 스크리닝 통과 순서대로 각 용량군(100, 150, 200 mg) 당 6명씩 배정되었으며, 투여 용량을 제외한 모든 일정은 동일하게 진행되었다.

피험자들은 시험약 복용일 하루 전에 서울대학교병원 임상시험센터에 입원하고 표준식으로 저녁식사를 한 후 금식하였다. 시험 당일 피험자들에게 시험약을 100 mL의 물과 함께 경구로 투여하였으며, 시험약 투여 후 4시간 동안 금식을 유지하였다. 투약 후 4 시간 및 10 시간에 표준식을 제공하였다.

시험약의 내약성을 평가하기 위해 모든 피험자들을 대상으로 문진, 신체검진 및 임상실험실 검사 등을 시행하였으며, 약동학적 특성을 평가하기 위하여 계획된 일정에 따라 약물 투여 전 및 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12시간에 각각 채혈하였다. 약 10 mL의 혈액을 heparinized tube에 취하고 1시간 내에 4 °C 냉장상태에서 2500 rpm (1000 g)으로 10분간 원심 분리한 후, 20분 이내에 혈장을 polypropylene tube에 취하여 약물 농도 분석 시까지 -20 °C에 보관하였다. 또한, 약물 투여 전 및 투

여 후 0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-24시간 까지 총 8회에 걸쳐 집뇨하여 용량을 측정하고, 이 중 10 mL을 취하여 약물 농도 분석을 시행하였다.

2) 약물농도분석

혈장 및 소변에서의 세프카펜 농도는 독립적인 분석기관(바이오코아 주식회사, Seoul)에서 high performance liquid chromatography/ultraviolet (HPLC-UV) 방법을 이용하여 분석하였다. 컬럼은 Supelco C 18 (250 × 4.6 mm, 5 μm particle size)을 사용하였으며, 이동상은 50 mM K₂HPO₄ (pH 6.0)와 CAN (2 mM TOAB을 포함)을 혈장 및 뇨 시료에 대하여 각각 64:36 와 80:20 (v/v)의 비율로 사용하였다. 혈장 내 세프카펜 농도는 262 nm 파장에서 검출하였으며 뇨 중 약물농도 검출은 265 nm 파장에서 이루어졌다. 검량선 작성을 위해 세프카펜 표준품을 메탄올에 녹여 1 mg/mL 농도로 만들어 냉장보관 후, 이 용액을 물로 희석하여 혈장 및 뇨 시료에 대하여 각각 20 - 2000 ng/mL와 1 - 100 μg/mL 농도의 표준용액을 제조하였다. 내부표준물질로는 Methyl 4-hydroxy-phenylacetate을 이용하였다.

분석 방법의 정량 한계는 크로마토그램 상 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 10 이상으로 하고 정밀성 20 % 이하, 정확성 80 % - 120 %인 조건을 만족하는 농도로 하였다. 혈장 내 세프카펜 농도 분석법의 정량한계는 20 ng/mL로 일내 정밀성이 9.06 % (100 ng/mL) 이하, 일간 정밀성은 10.17 % (100 ng/mL) 이하였으며, 정확성은 103.7 % - 117.7 % 이었다. 한편, 뇨 중 세프카펜 농도에 대한 정량한계는 1.0 μg/mL였으며, 일내 및 일간 정밀성이 각각 9.23 % (1.0 μg/mL) 및 10.38 % (1.0 μg/mL) 이하였고 정확성은 95.3 % - 111.5 %였다.

3) 약동학적 분석

약동학적 분석은 Phoenix[®] 소프트웨어(version 6.3, Pharsight Corporation, CA, USA)를 사용하였으며, 비구획 방법(non-compartmental method)으로 약동학 파라미터들을 산출하였다. 약동학 분석에는 실제 채혈시각을 이용하였으며, C_{max} 와 T_{max} 은 실제 관측된 값을 사용하였다. $t_{1/2}$ 는 ln 2를 terminal phase의 소실속도상수로 나누어 산출하였으며, 소실속도 상수는 log-linear plot에서 보정된 결정계수(adjusted R^2)가 최대가 되도록 하는 3개 이상의 농도 값을 이용하여 선형회귀 방법으로 구하였다. 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_{inf})은 약물 농도 상승구간에 대하여 선형사다리꼴 방법을 적용하고 이후 약물 농도 감소 구간에서는 로그-선형 사다리꼴 방법을 적용하여 계산한 값에, 마지막 관찰된 농도 값을 소실속도 상수로 나눈 값을 더하여 산출하였다. AUC_{inf} 계산 시 외삽을 통해 합산된 부분의 비율인 AUC_{extra} 을 구하여 최종 채혈시간의 적절성 여부를 검토하였다. 또한, 약물 투여 후 24시간에 걸쳐 체내에서 대사되지 않고 뇨를 통해 배출된 세프카펜의 양을 합산한 후 경구 투여량으로 나누어 구한 뇨 회수율($fe \cdot F$)과 경구 청소율(CL/F) 및 평균 신장소율(CLr)을 산출하였다.

4) 통계분석

통계분석은 SPSS Statistics version 17.0 (Chicago, IL, USA) 소프트웨어를 사용하였다. 약

동학 파라미터는 평균, 표준편차, 변이계수 등을 산출하여 기술통계학적으로 분석하였으며, 인구학적 특성 및 약동학 파라미터의 용량군 별 차이를 분석하기 위해 Kruskal-Wallis test을 적용하여 유의성 검정을 시행하였다. 세프카펜의 약동학적 선형성을 평가하기 위해, 용량에 따른 AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대하여 일반 선형 회귀분석 및 power model을 이용한 회귀분석을 수행하고, 용량으로 보정한 AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대하여 각 용량군 별 차이를 Kruskal-Wallis test를 적용하여 비교하였다.¹³⁾

결 과

시험에 참여한 피험자 18명은 100, 150, 200 mg 용량군에 각각 6명씩 배정되었으며, 이들 피험자의 평균 연령은 24.9 ± 4.8 세, 평균 체중은 70.0 ± 9.1 kg로 세 용량군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 다만, 신장의 경우 100, 150, 200 mg 용량군에서 각각 172.8 ± 5.6 , 180.4 ± 5.6 , 170.7 ± 5.0 cm로 그 차이가 통계적으로 유의하였으나, 약동학 및 안전성 평가에 영향을 미치지 않는 것으로 판단하였다(Table 1).

염산세프카펜 피복실 경구투여 후 체내 세프카펜의 약동학적 양상을 각 용량군 별 시간-평균 혈중농도 그래프를 통해 확인하였다(Figure 1). 세프카펜의 T_{max} 의 중앙값은 1.5 - 2.0시간의 범위였으며, $t_{1/2}$ 는 평균 1.03 - 1.96시간의 범위로 용량군 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.091$). 세

Table 1. Demographic data of subjects

Demography	Treatment group			Total (n=18)	P-value*
	100 mg (n=6)	150 mg (n=6)	200 mg (n=6)		
Age (years)	23.5 ± 2.6	28.0 ± 7.1	23.2 ± 1.7	24.9 ± 4.8	0.094
Height (cm)	172.8 ± 5.6	180.4 ± 5.6	170.7 ± 5.0	174.6 ± 4.7	0.030
Weight (kg)	68.1 ± 5.7	76.5 ± 9.8	65.2 ± 8.5	70.0 ± 9.1	0.071

Data are presented as mean ± standard deviation. *Kruskal-Wallis test.

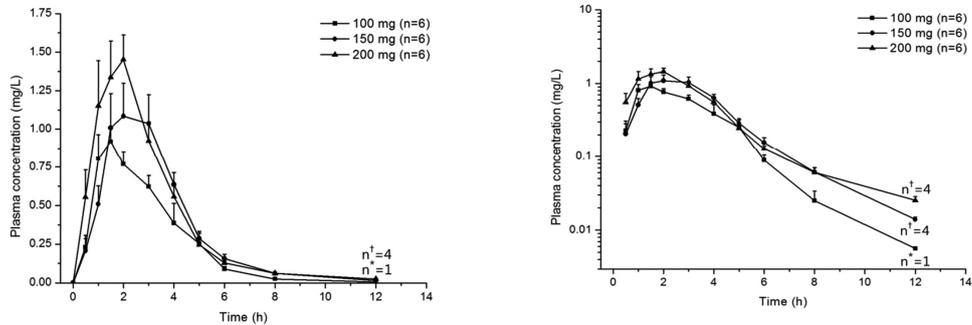


Figure 1. Mean plasma concentration time profiles of cefcapene after single oral administration of 100, 150 and 200 mg (left: linear scale, right: log-linear scale). Error bars mean standard error. *100 mg. †150 and ‡200 mg. Mean concentrations on 12 hours after dose include only plasma concentrations above lower limit of quantification.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cefcapene after single oral administration

Pharmacokinetic parameter	Treatment group			P-value*
	100 mg (n=6)	150 mg (n=6)	200 mg (n=6)	
T_{max} (h)	1.50 [1.00 - 4.00]	2.00 [1.50 - 3.00]	1.75 [1.00 - 3.00]	0.509
C_{max} (mg/L)	1.04 ± 0.22 (21.44)	1.24 ± 0.46 (36.63)	1.56 ± 0.43 (27.72)	0.073
AUC_{inf} (h*mg/L)	2.94 ± 0.46 (15.67)	3.97 ± 1.28 (32.29)	4.70 ± 1.19 (25.37)	0.025
AUC_{extra} (%)	2.07 [1.42 - 5.48]	3.10 [1.35 - 4.49]	2.29 [1.14 - 4.49]	0.203
$t_{1/2}$ (h)	1.03 ± 0.21 (20.72)	1.31 ± 0.27 (20.71)	1.96 ± 0.96 (49.18)	0.091
CL/F (L/h)	34.7 ± 5.4 (15.54)	40.8 ± 11.4 (27.96)	45.0 ± 12.1 (26.81)	0.250
fe*F (%)	31.5 ± 8.7 (27.66)	39.7 ± 6.9 (17.28)	42.9 ± 15.8 (36.80)	0.220
CL_r (L/h)	11.0 ± 2.7 (24.31)	16.3 ± 3.7 (22.72)	18.2 ± 3.3 (17.85)	0.008

Data are presented as mean ± standard deviation (coefficient of variation, %) except for T_{max} and AUC_{extra} , for which median [minimum-maximum] are shown. T_{max} : time of maximum observed plasma concentration. C_{max} : maximum observed plasma concentration. AUC_{inf} : area under the plasma concentration versus time curve from dosing to time infinity. AUC_{extra} : percent of AUC_{inf} extrapolated. $t_{1/2}$: terminal elimination half life. CL/F: apparent clearance. fe*F: fraction of the non-intravenously administered drug excreted into the urine. CL_r : renal clearance of the drug from plasma. * Kruskal-Wallis Test.

Table 3. Comparison of dose normalized C_{max} and AUC_{inf} among three dosing groups

Pharmacokinetic parameter	Treatment group			P-value*
	100 mg (n=6)	150 mg (n=6)	200 mg (n=6)	
$C_{max}/Dose$ (mg/L/mg)	0.0104 ± 0.0022 (21.44)	0.0083 ± 0.0030 (36.63)	0.0078 ± 0.0022 (27.72)	0.109
$AUC_{inf}/Dose$ (h*mg/L/mg)	0.0294 ± 0.0046 (15.67)	0.0265 ± 0.0086 (32.29)	0.0235 ± 0.0060 (25.37)	0.250

Data are presented as mean ± standard deviation (coefficient of variation, %). C_{max} : maximum observed plasma concentration. AUC_{inf} : area under the plasma concentration versus time curve from dosing to time infinity. *Kruskal-Wallis test.

프카펜의 C_{max} 는 100, 150, 200 mg 용량군에서 각각 1.04 ± 0.22 , 1.24 ± 0.46 , 1.56 ± 0.43 mg/L였으며, AUC_{inf} 은 각각 2.94 ± 0.46 , 3.97 ± 1.28 ,

를 비교하기 위해, C_{max} 및 AUC_{inf} 를 투여용량으로 보정하여 용량군별로 비교하였다(Figure 2). 투여용량으로 보정한 파라미터인 $C_{max}/dose$ 및

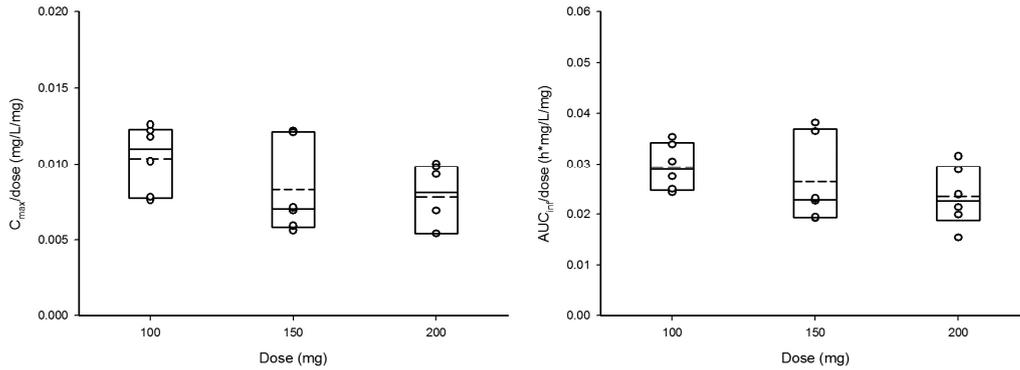


Figure 2. Comparison of dose-normalized pharmacokinetic parameters among the dosing groups (100, 150 and 200 mg). The boxes represent 50 % of the values, and the horizontal lines correspond to the median(—) and the mean(---) (left: dose normalized C_{max} , right: dose normalized AUC_{inf}).

4.70 ± 1.19 h*mg/L였다. 염산세프카펜 피복실의 체내 노출량은 약물의 투여용량에 따라 증가하는 것으로 나타났다. AUC_{extra} 는 평균 2.03 - 3.06 %로 나타나 AUC_{inf} 및 $t_{1/2}$ 를 산출하는 데 최종 채혈시간의 설정이 적절하였다는 것을 확인하였다. 세프카펜의 CL/F 은 투여 용량이 100, 150, 200 mg으로 증가함에 따라 각각 34.7 ± 5.4 , 40.8 ± 11.4 , 45.0 ± 12.1 L/h로 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었고($P = 0.250$), 반면에 CLr 은 용량군별로 각각 11.0 ± 2.7 , 16.3 ± 3.7 , 18.2 ± 3.3 L/h의 평균 값을 보임으로써 그 차이가 통계적으로 유의하였다($P = 0.008$). $fe \cdot F$ 의 평균값은 투여 용량이 증가함에 따라 31.5 % - 42.9 %의 범위로 증가하였으나, 세 용량군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($P = 0.220$)(Table 2).

용량에 따른 세프카펜의 약동학 파라미터 차이

$AUC_{inf}/dose$ 값은 세 용량군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 용량 증가에 따른 세프카펜의 약동학적 선형성을 평가하기 위해 염산세프카펜 피복실 투여용량을 독립변수로 하고 C_{max} 와 AUC_{inf} 를 종속변수로 하여 선형 회귀분석을 시행한 결과, 두 파라미터 모두에 대하여 회귀직선 기울기의 95 % 신뢰구간이 0을 포함하지 않음으로써 약동학적 선형성을 나타내었다. 또한 power model을 이용하여 선형 회귀분석을 시행한 결과, 두 파라미터 각각에 대한 회귀직선 기울기의 95 % 신뢰구간이 모두 1을 포함함으로써 용량 비례성이 확인되었다(Table 4).

총 18명의 피험자를 대상으로 한 임상시험 기간 동안 2 명(11.1 %)의 피험자에서 총 2 건의 이상반응이 발생하였다. 그 중 1 건은 시험약과의 인과관계가 없는 것으로 판단되었으며, 다른 1 건

Table 4. Linear regression and power model for dose proportionality assessment of cefcapene

	Dependent variable	
	C_{max}	AUC_{inf}
Simple linear regression*		
Intercept of regression line	0.494	1.237
(95 % CI)	(-0.216 - 1.205)	(-0.695 - 3.169)
Slope of regression line	0.005	0.018
(95 % CI)	(0.001 - 0.010)	(0.005 - 0.030)
Power model†		
Intercept of regression line	-2.576	-1.927
(95 % CI)	(-5.075 - -0.760)	(-4.041 - 0.188)
Slope of regression line	0.558	0.651
(95 % CI)	(0.056 - 1.060)	(0.226 - 1.076)

C_{max} : maximum observed plasma concentration. AUC_{inf} : area under the plasma concentration versus time curve from dosing to time infinity. CI: confidence interval. * $Y = \alpha + \beta \times (\text{Dose})$, † $\ln(Y) = \alpha + \beta \times \ln(\text{Dose})$, Y: dependent variable.

은 시험약과의 관련성이 의심되었으나 경증의 어지러움 증상이었으며 후유증이나 치료 없이 소실되었다. 임상시험에 참여한 모든 피험자를 대상으로 시험기간 중 실시한 임상실험실검사 및 활력징후, 심전도 검사, 신체검사 결과, 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았으며 중대한 이상 반응은 발생하지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 건강한 한국인 남성 자원자를 대상으로 염산세프카펜 피복실 100, 150, 200 mg 을 단회 경구투여 후 세프카펜의 약동학적 특성 및 내약성을 확인하였다. 이러한 연구 결과는 기존에 국내에서 보고된 바가 없다는 점에서 의의를 갖는다.

염산세프카펜 피복실은 경구투여 후 약 2시간에 걸쳐 최고혈중농도에 도달함으로써 흡수가 비교적 빠른 양상을 보였으며, 투여 용량에 따라 1.03 - 1.96시간 범위의 소실 반감기를 나타내었다. 세프카펜의 T_{max} 및 C_{max} 의 경우 일본인 건강 자원자를 대상으로 수행한 연구 결과의 파라미터

값과 유사하게 나타났고, 개체간 변이가 40 % 미만으로 크지 않았으며, 투여용량이 증가함에 따라 AUC_{inf} 및 C_{max} 값도 증가하는 양상을 보였다. 또한, 염산세프카펜 피복실의 100 - 200 mg 투여 범위에서 약동학적 선형성을 확인할 수 있었으며, 이는 기존 일본인을 대상으로 수행된 임상시험¹²⁾ 결과와 부합한다.

세프카펜의 뇨중 회수율은 31.5 % - 42.9 %로, 경구 투여된 염산세프카펜 피복실은 세프카펜으로 가수분해된 후 신장을 통해 배설되는 비율이 높은 것으로 확인되었으며, 이는 일본인을 대상으로 한 연구 결과에서도 유사하였다.^{2,12)} 경구 투여 후 흡수된 염산세프카펜 피복실은 세프카펜 이외의 다른 활성 대사체 형태 또는 대사되지 않은 형태로 혈장 및 뇨에서 검출되지 않았다는 연구 결과가 보고된 바 있다.¹²⁾ 또한 세프카펜은 체내에서 거의 대사를 받지 않고 대부분이 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있다.²⁾ 따라서 세프카펜의 뇨중 회수율은 염산세프카펜 피복실의 경구 흡수율을 반영하는 약동학 지표이며, 다른 경구용 항생제들의 생체 이용률이 30 % - 50 % 임을 고려하였을 때,¹⁴⁾ 염산세프카펜 피복실도 유사한

생체 이용률을 보일 것으로 생각된다.

본 연구에서 세프카펜의 신청소율은 10 L/h 이상으로 높게 나타났으며, 염산세프카펜 피복실의 투여 용량이 증가함에 따라 통계적으로 유의한 증가 양상을 보였다. 건강한 일본인을 대상으로 세뇨관 분비 억제 약물인 probenecid와 염산세프카펜 피복실을 함께 투여하였을 때 세프카펜의 신청소율이 현저히 감소하였다는 기존의 연구 결과¹⁵⁾와 더불어 이러한 세프카펜의 높은 신청소율은, 세프카펜의 신배설 기전에 사구체 여과뿐만 아니라 세뇨관 분비가 작용함을 시사한다. 또한 세프카펜의 걸보기 청소율은 용량군 간에 큰 차이가 없는 반면 신청소율의 경우 유의한 차이를 보이는 현상 역시 약물의 투여 용량이 증가함에 따라 노를 통해 배설되는 약물이 많아지는 것으로 해석할 수 있으며, 이는 세프카펜의 신배설 기전상에 나타나는 세뇨관 분비에 기인할 가능성이 높을 것으로 판단된다.

한편, 신기능이 세프카펜의 배설에 미치는 영향에 관한 기존 연구 결과에 따르면, 크레아티닌 청소율(CLcr)이 40 mL/min 이상인 환자에게 염산세프카펜 피복실 150 mg을 경구투여 하였을 때 나타난 반감기는 건강한 성인에서의 반감기와 유사하였다. 반면 CLcr이 40 mL/min 미만이거나 신부전이 있는, 신기능이 저하된 환자의 경우에는 반감기가 연장되고 C_{max} 및 AUC가 증가하였다고 보고되었다.¹⁶⁾ 이와 같이 세프카펜의 배설은 주로 신장을 통해 이루어지며 환자의 신기능에 따라 약물 노출 정도에 차이가 나타날 수 있으므로, 신기능 장애가 있는 환자에게 염산세프카펜 피복실을 투여할 경우에는 환자의 크레아티닌 청소율을 고려하여 용량 및 투여 간격을 결정해야 할 것이다.

결론적으로, 본 연구를 통해 염산세프카펜 피복실은 약동학 파라미터의 개인간 변이가 크지 않

고 경구흡수가 잘 되며, 선형적인 약동학 특성을 나타내는 것을 확인하였다. 또한 100 - 200 mg 투여 범위에서 안전하였으며 내약성이 우수하다고 판단된다. 그러나 본 연구는 적은 수의 건강한 자원자를 대상으로 이루어진 탐색적 임상시험이므로, 환자에서의 세프카펜의 임상적 유효성을 예측할 수 없는 제한점이 있다. 따라서 약물을 복용하는 환자에서의 약동학적 특성 및 다양한 감염 적응증에 대한 유효성 평가가 이루어진다면, 환자 개인별 진료를 위한 보다 풍부한 자료를 생성할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Cazzola M. Novel oral cephalosporins. *Exper Opin Investig Drugs*, 2000;9(2):237-246.
2. Totsuka K, Shimizu K, Konishi M, Yamamoto S. Metabolism of S-1108, a new oral cephem antibiotic, and metabolic profiles of its metabolites in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992;36(4):757-761.
3. Neu HC, Gu JW, Fang W, Chin NX. In vitro activity and susceptibility to hydrolysis of S-1006. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992;36(6): 1336-1341.
4. Speciale A, Caccamo F, Blandino G, Giacchi GT, Aleo G, Nicoletti G. Cefetamet pivoxil: comparable evaluation with other orally available antibiotics against selected species of respiratory pathogens. *Chemotherapy*, 1996;42(1):1-10.
5. Choo EJ, Kwak YG, Lee MS, Jeong J-Y, Choi S-H, Kim NJ, Kim YS, Woo JH, Ryu J. In vitro antimicrobial activity of cefcapene against clinical isolates. *Infect Chemother*, 2005;37(3): 133-137. (Korean)
6. Kuwahara K, Yokota T. S-1006, the active form of S-1108: its in vitro antibacterial activity. *Japanese Journal of Chemotherapy* (in Japanese), 1993;41(S-1):30-39.

7. Nomura K, Doi M, Yoshida T. S-1108, a new oral cephem antibiotic: stability against β -lactamases and affinity for penicillin-binding proteins. *Jpn J Chemother*, 1993;41(S-1):102-108.
8. Saito A, Hiraga Y, Watanabe A, Saito A, Shimada K, Kobayashi H, Odagiri S, Miki F, Soejima R, Oizumi K, Hara K, Nakashima M, Sasaki S. Comparative clinical study of cefcapene pivoxil and cefteram pivoxil in chronic respiratory tract infections by a double-blind method. *J Int Med Res*, 2004;32(6):590-607.
9. Lee JE, Han DH, Won TB, Rhee CS. A randomized, double-blinded, open label study of the efficacy and safety of cefcapene pivoxil and amoxicillin-clavulanate in acute presumed bacterial rhinosinusitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2011; 4(2):83-87. (Korean)
10. Koga T, Rikimaru T, Tokunaga N, Higashi T, Nakamura M, Ichikawa Y, Matsuo K. Evaluation of short-term clinical efficacy of 3-day therapy with azithromycin in comparison with 5-day cefcapene-pivoxyl for acute streptococcal tonsillopharyngitis in primary care. *J Infect Chemother*, 2011;17(4) :499-503.
11. Sakata H. Comparative study of 5-day cefcapene-pivoxil and 10-day amoxicillin or cefcapene-pivoxil for treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *J Infect Chemother*, 2008;14(3):208-212.
12. Nakashima M, Uematsu T. Phase I study of S-1108, a new ester-type oral cephem antibiotic. *Jpn J Chemother*, 1993;41(S-1):109-125.
13. Hummel J, McKendrick S, Brindley C, French R. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion. *Pharm Stat*. 2009;8(1):38-49.
14. Kato K, Shirasaka Y, Kuraoka E, Kikuchi A, Iguchi M, Suzuki H, Shibasaki S, Kurosawa T, Tamai I. Intestinal absorption mechanism of tebipenem pivoxil, a novel oral carbapenem: involvement of human OATP family in apical membrane transport. *Mol Pharm*, 2010;7(5): 1747-1756.
15. Shiba K, Yoshida M, Kaji M, Hori S, Shimada J, Sakai O. Basic and clinical studies on S-1108. *Jpn J Chemother*, 1993;41(S-1):264-271.
16. Aoki N, Usuda Y, Koda Y, Takasawa T, Wakabayashi N, Hayashi S, Nitta I, Kourakata Y, Watanabe K, Honma Y. Clinical pharmacology and efficacy of S-1108. *Jpn J Antibiot*, 1993; 46(12):1063-1074.