

## 정상성인 한국인에서 아스트로마이신 1회 점적 주사후 약물동태학적 평가

복혜숙<sup>a</sup> · 최경업<sup>b</sup> · 김연화<sup>b</sup> · 백경란<sup>b,c</sup> · 송재훈<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>삼성생명과학연구소, <sup>b</sup>삼성의료원, <sup>c</sup>성균관대학교 의과대학

### Pharmacokinetics of Astromicin Following a Single Intravenous Infusion in Healthy Korean Subjects

Hae Sook Bok<sup>a</sup>, Kyung Eob Choi<sup>b</sup>, Yeon Hwa Kim<sup>b</sup>,  
Kyong Ran Peck<sup>b,c</sup>, and Jae Hoon Song<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Clinical Trial Center, Samsung Biomedical Research Institute, Division of Pharmaceutical Services,

<sup>b</sup>Samsung Medical Center, 50, Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-230, Korea,  
and Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center,

<sup>c</sup>Sungkyunkwan University, School of Medicine, Chunchun-dong, Jangan-gu,  
Suwon, Kyunggi-do 440-746, Korea

Astromicin is an aminoglycoside antibiotic that is structurally different from conventional aminoglycosides. Astromicin has been shown to be active against aerobic Gram-negative bacilli. The pharmacokinetics of astromicin were determined in 12 healthy volunteers (65.5 ± 5.23 kg of body weight) following a 30-min continuous intravenous infusion at a dose of 200 mg. The plasma and urine samples were collected up to 24 h and drug concentrations were measured by a bioassay using *Bacillus subtilis*. Pharmacokinetic parameters were calculated by fitting individual concentration-time curve to a one-exponential decay model. The plasma levels were 16.9 ± 1.68 and 1.05 ± 0.346 µg/ml at 0 h and 8 h after the infusion, respectively. The elimination half-life of astromicin was 1.86 ± 0.360 h. The volume of distribution was 0.182 ± 0.0164 L/kg, and the total body clearance was 5.25 ± 1.74 L/h. These pharmacokinetic parameters were similar to those of gentamicin, tobramycin, and amikacin. Therefore, it is recommended that therapeutic drug monitoring of astromicin could be conducted in a similar fashion as the other aminoglycosides.

□ Key words – Aminoglycosides, Astromicin, Pharmacokinetics, Intravenous infusion, Healthy Koreans

Aminoglycoside류는 호기성 그람음성균 감염증의 치료에 매우 중요한 역할을 하는 항생제이다. 1944년 *Streptomyces griseus*에서 추출한 streptomycin을 시작으로 최근까지 동일 계열의 새로운 항생제가 계속 개발되고 있다. Astromicin은 streptomycin과 달리, gentamicin처럼 토양의 micromonospora속에서 추출되어 개발된 약제이다.

Gentamicin, tobramycin, 및 amikacin이 가지고 있는 화학적 구조는 aminoglycosidic aminocyclitol의 삼환링이다.<sup>1)</sup> 그러나, astromicin은 aminocyclitol 과 fortamine

의 이환링으로 구성된 새로운 구조의 pseudodisaccharide 계 aminoglycoside이다(Fig. 1).

Astromicin의 항균력은 amikacin과 유사하여 *Pseudomonas aeruginosa*를 제외한 대부분의 호기성 그람음성균인 *Proteus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Providencia* sp., *Acinetobacter* sp.와 *Citrobacter freundii*등에 우수한 항균효과를 나타낸다.<sup>2,3)</sup>

Astromicin은 경구로 잘 흡수되지 않고 주사시 대부분 미변화체로 신장을 통해 소변으로 배설되어 다른 aminoglycoside류와 유사한 약물동력학적 특성을 가지는 것으로 보고되어 있으나<sup>4,5)</sup> 한국인을 대상으로 한 약물 동력학적 연구는 현재까지 미비하다.

본 연구에서는 기존 aminoglycoside류와 구조적으로 상이한 astromicin을 건강한 성인 남자 12명에게 30분 동안 정맥주사 후, 얻어진 혈장 및 소변 검체를 분석

교신저자: 최경업

서울시 강남구 일원동 50번지

삼성서울병원 약제부

Tel: 02-3410-3360, Fax: 02-3410-3366

E-mail: minnchoi@samsung.co.kr

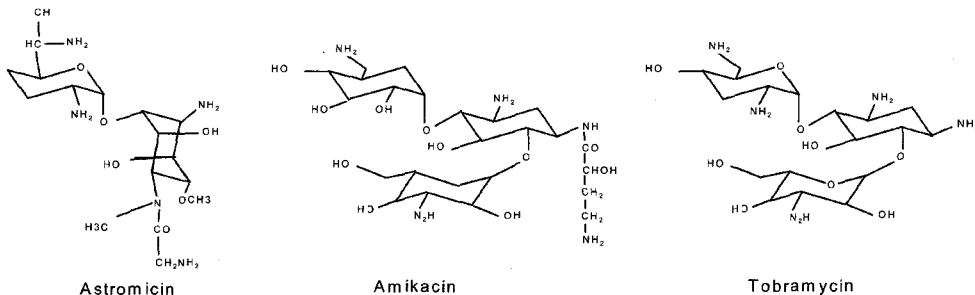


Fig. 1. Chemical structures of astromicin, amikacin, and tobramycin.

하여 한국 건강 성인에서 이 약물의 약물동력학적 계수를 산출하고 이미 보고된 일본인의 자료와 비교하여 한국의 astromicin 임상연구에 기초가 되는 약물동력학적 기본 data를 제공하고자 하였다

**실험방법**

**피험자 선정**

본 연구를 위한 연구계획서는 삼성서울병원의 임상시험심사위원회에 제출하여 인준을 받았다.

피험자는 정상 성인 남자로 과거 소화기계, 간장, 신장, 혈액 질환의 병력이 없고 현재 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 시험대상으로 하였다.

평균체중 ± 10%내 20~30대 지원자에 대해 전문의가 건강 검진을 한 후 삼성서울병원 진단검사의학과에서 혈액병리, 혈액화학 및 소변검사를 실시하여 건강인으로 판정된 12명을 선정하였다. 피험자 모두에게서 시험 참여 동의서를 받았다.

건강한 성인 남자 12명의 몸무게는 65.5 ± 5.23 kg, 나이(median mean)는 23.9 ± 3.37세, 평균키는 171 ± 3.32 cm였다.

**투약계획 및 샘플채취**

식사에 의한 약동학적 영향을 배제하고자 시험 전날 저녁 8시 이후 음식 섭취를 제한하였다. 시험 당일 오전 8시에 피험자 모두에게 I.V. needle catheter(22 gauge)를 양쪽 팔 정맥에 장착하였다.

한쪽 팔은 50 ml의 Normal saline에 희석한 200 mg의 astromicin을 infusion pump(Curlin Medical, Huntington Beach, CA, USA)를 사용하여 30분 동안 정맥주사하였다. 동시에 다른 한쪽 팔에서는 약물투여 직전(blank), 투여중간(-0.25 h), 투여완료시각(0 h), 투여 완료후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24h에 5 ml의 전혈을 EDTA로 처리된 Vacutainer® (BD, Franklin Lakes, NJ USA) 에 채취하였다. 3000rpm에서 10분간

원심분리한 후 혈장을 Effendorf® microcentrifuge tube (Baxter Scientific Pdts, McGaw Park, IL, USA)에 옮겨 분석전까지 -80°C에 냉동 보관하였다. 약물투여 직전(blank), 약물 투여후 0~4, 4~8, 8~12, 및 12~24h 간격으로 집뇨하였다. 각 시간간격별 총뇨량을 정확히 기록하였고, 뇨검체의 일부를 microcentrifuge tube에 옮겨, 분석전까지 -80°C에 냉동 보관하였다.

**혈장 중 약물 농도측정**

1. 검정관 설정

Aminoglycoside류에 대한 최소억제농도가 현저히 낮은(MIC < 0.1 µg/ml) bioassay용 *Bacillus subtilis*(ATCC 6633)균을 사용하였다.

2. 표준액 조제

혈장 표준액은 blank plasma를 사용하여 40.0~0.625 µg/ml의 농도 범위로 단계 희석하였고, 뇨 표준액은 0.1M phosphate buffer(pH 8.0)를 사용하여 혈장과 같은 농도범위로 단계 희석하였다.

3. 시험방법

7.65 g의 Antibiotic Medium No 5®(beef extract, 1.5 g; yeast extract, 3 g; peptone, 6 g; agar, 15 g; in 500 g/bottle)을 300 ml의 2차 증류수에 녹여 121°C에서 15분간 고압 멸균하였다. 배지를 45~55°C 로 충분히 식혀 0.01%의 Bacillus균포자액을 가하여 섞어준 후 245 × 245 × 25 mm 의 Petri dish에 140 ml씩 붓고 평평한 곳에서 굳혔다.

굳힌 배지에 직경 8 mm puncher 로 구멍을 내고 혈장 표준원액과 검체 80 µl를 각각 주입하였다.

0~4 및 4~8h의 소변검체는 0.1M phosphate buffer (pH 8.0)로 10배 희석한 후에 배지에 주입하였고, 8~12 및 12~24h동안 집뇨된 검체는 원액을 배지에 주입하였다.

혈장과 뇨 검체 모두, 37°C에서 13~15시간 배양 후 caliper로 inhibition zone의 직경을 측정하였다.

4. 검량선 작성

표준액의 astromicin 농도(X, µg/ml)에 대한 inhibition zone의 직경(Y mm)을 측정하여 검량선을 작성하였다.

검량선의 식은 다음과 같다.

$$Y = a \log X + b$$

약물동력학적 변수의 산출

Pharmacologic Calculation System(Ver. 4.2, Micro-Computer Specialists, Wynnewood, PA, USA)의 first order decay model을 적용하여 소실속도정수(Ke), 겔보기분포용적(Vd) 및 총클리어런스(Cl), 정맥투여기간과 투여완료 후 12시간동안의 시간-혈장농도 곡선하 면적(total AUC)을 산출하였다. Vd, Cl, 반감기(t<sub>1/2</sub>)의 값은 harmonic mean ± S.D.로 표시 하였다.

$$Ke = \frac{Ln(Cp_1/Cp_2)}{\Delta t}$$

where Ln=natural log,

Cp<sub>1</sub>=plasma drug concentration at time 1,

Cp<sub>2</sub>= plasma drug concentration at time 2,

and Δt=time duration between Cp<sub>1</sub> and Cp<sub>2</sub>

$$Vd = \frac{Ko \times (1 - e^{-ke \times tin})}{Ke \times Cmax}$$

where Ko=infusion rate (mg/h),

tin=infusion duration

and Cmax=maximum plasma drug concentration.

$$Cl = Ke \times Vd$$

$$Clr = \frac{Xu^\infty}{AUC}$$

where Xu<sup>∞</sup>=drug amount excreted in urine from 0 h to ∞.

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{Ke}$$

실험결과

혈장 중 약물 농도 추이

12명의 건강 성인 남자에 astromicin 200 mg을 30분

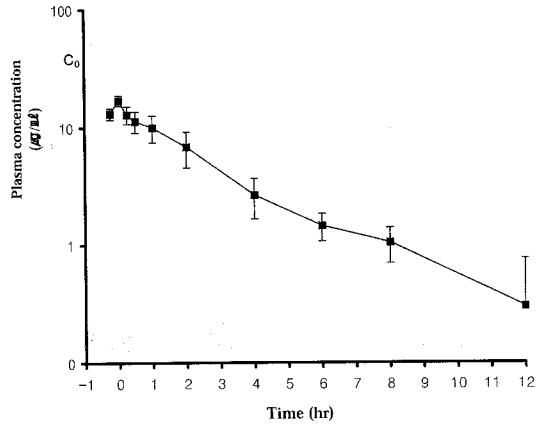


Fig. 2. Mean venous plasma concentration-time curve of astromicin following a 30 min-infusion at a dose of 200 mg.

동안 투여후의 혈장 농도를 Fig. 2에 나타내었다. Astromicin투여직후 0h의 최고 혈중 약물농도는 16.9 ± 1.68 µg/ml 이었으며 8h의 혈중 약물농도는 1.05 ± 0.35 µg/ml이었다. 약물 투여후 12h검체에서는 4명을 제외하고는 혈중 약물농도가 검출되지 않았다.

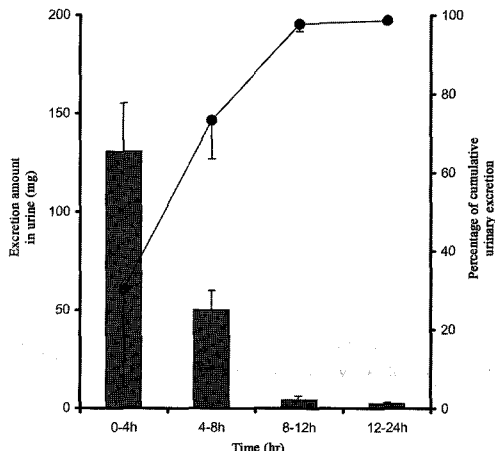
약물동력학적 변수

One-exponential decay model을 이용하여 약물동력학적 변수를 산출하고 Table 1에 요약하였다. Astromicin의 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 1.86 ± 0.360 h, Vd는 0.182 ± 0.0164

Table 1. Pharmacokinetic parameters of astromicin following 30-min infusion at a dose of 200 mg.

Subject	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>a)</sup> (µg*h)	Vd (L/kg)	Ke (h <sup>-1</sup> )	Cl (L/h)	Clr (L/h)
1	1.58	38.1	0.17	0.44	5.26	3.17
2	1.71	37.9	0.17	0.41	5.28	3.96
3	2.03	40.9	0.19	0.34	4.89	3.73
4	1.89	41.2	0.18	0.37	4.85	3.15
5	2.34	42.1	0.17	0.30	4.75	4.06
6	2.31	43.6	0.18	0.30	4.59	4.48
7	2.38	46.3	0.20	0.29	4.32	3.53
8	2.76	58.6	0.17	0.25	3.43	3.03
9	1.56	37.1	0.16	0.45	5.39	4.87
10	1.52	18.4	0.19	0.46	10.9	9.82
11	1.55	31.3	0.21	0.45	6.39	5.86
12	1.59	22.3	0.19	0.44	8.98	7.73
Mean	1.86	38.1	0.182	0.37	5.25	4.78
± S.D.	± 0.360	± 10.6	± 0.02	± 0.07	± 2.07	± 2.08

a) AUC<sub>infusion</sub> + AUC<sub>0-12 h</sub>.  
S.D: Standard deviation.



Solid bar: excretion amount in urine (mg).  
Closed circle: percentage of cumulative urinary excretion.

**Fig. 3.** 24-hr urinary excretion of astromicin following a 30 min-infusion at a dose of 200 mg.

L/kg, CI는  $5.25 \pm 1.74$  L/hr, total AUC는  $38.1 \pm 10.6$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 였다.

#### 24시간 까지의 뇨량 및 시간별 분포

노중 astromicin배설은 Fig. 3에 나타내었다. 투여후 8 h까지 약 73.5%의 astromicin이 소변으로 배출되었으며, 12시간 이후 뇨 샘플에서는 약물이 검출되지 않았다.

#### 고 찰

본 연구에서 건강한 성인 12명에게 200 mg의 astromicin을 30분 동안 정맥주사한 후 측정된 농도를 바탕으로 산출된  $t_{1/2}$ , Vd 및 CI는 각각  $1.86 \pm 0.43$  h,  $0.18 \pm 0.02$  L/kg 및  $1.33 \pm 0.03$  ml/min/kg ( $38.1 \pm 10.6$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )이었다.

통상적으로 알려진 정상 성인의 aminoglycoside류의  $t_{1/2}$ 는  $1.0 \pm 0.5$  h, Vd는  $0.2 \pm 0.05$  L/kg, 및 CI는  $1.33 \pm 0.61$  ml/min/kg<sup>6)</sup>로 astromicin의 약물동력학적 변수와 비교시 큰 차이가 없었다.

山作 등은 건강한 일본 성인 남자, 4명을 대상으로 약물동력학적 연구<sup>4)</sup>를 실시한 결과, astromicin 200 mg 1회 1시간 정맥투여후 산출된  $t_{1/2}$ , CI, 및 total AUC는

각각  $1.64 \pm 0.11$  h,  $6.06 \pm 0.38$  L/h, 및  $33.1 \pm 2.1$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 였다. 이 값들은 본 연구에서 얻어진 약동학적 변수와 비교시 큰 차이가 없음을 알 수 있었다.

上田泰 등이 쥐에게 astromicin, amikacin, 그리고 gentamicin을 각각 투여한 후 약물에 의한 신독성을 비교 시험한 결과<sup>8)</sup>, astromicin이 다른 두 약물보다 신기능의 악화 정도나 신장내 약물축적, 신장의 병리학적 소견 등이 매우 적어 다른 aminoglycoside류에 비해 신독성이 적은 약물로 평가되고 있으나, 사람의 신독성에 대한 자료는 부족하다.

적절한 약물요법을 위한 therapeutic range도 명확히 확립되어 있지 않고 현재 건강 성인에게 추천하는 astromicin의 용량 200 mg, 12시간 간격 투여는 환자 몸무게 당 필요한 투여량이 아닌 문제점이 있다.

본 연구를 통해 astromicin은 통상적인 aminoglycoside류의 약동학적 변수와 유사하며 소수의 사람을 대상으로 연구한 결과이긴 하지만 일본인과 한국인의 약동학적 차이가 없음을 확인한 바, 이를 바탕으로 향후 임상적용을 위한 개별화된 연구가 필요할 것이다.

#### 참고문헌

1. Moellering RC. *In vitro* antibacterial activity of the aminoglycoside antibiotics. Rev. Infect. Dis. 1983; 5: S212-S232
2. Sennello LT, Berman BI, Vance JFA, and Sonders RC. Simultaneous analysis of the serum and urinary pharmacokinetics of astromicin A after intravenous administration to healthy subjects. Int. J. Clin. 1982; 20: 393-398
3. 北浦皓三, 峯浦和幸, 丸茂傳大. 新レいアシノ配糖體抗生物質 KW-1070 の細菌學的 検討. Japn. Chemother. 1981; 29: 52-63
4. 山作, 房之浦, 小林智, 井上頭信. Astromicin の定速度靜脈內 持速注入時 の藥動力學的 研究. Japn. Chemother. 1986; 39: 1473-1479
5. 條原正英. KW-1070 の體內動態にかろする 研究. Japn. Chemother. 1981; 29: 202-209
6. Evans, W.E., Schentag, J. J., and Jusko, W.J. Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring (2nd ed), Applied Therapeutics, Inc., Spokane. 1986.
7. 山作, 小林 智. Astromicin の定速度靜脈內連續注入時 の藥動力學的 研究. Japn. J. Antibiotic. 1986; 31: 1473-1479
8. 上田泰. KW-1070 (Fortimicin) の腎毒性にかろす實驗的 研究. Chemother. 1981; 29: 119-127