

건강한 한국인 피험자에서 Cefcapene Pivoxil Hydrochloride 75 mg 제제의 생물학적동등성시험

전지영¹ · 임용진¹ · 황민호¹ · 김윤정¹ · 한수미¹ · 조명진¹ · 김희선³ · 김선영³ · 김강석⁴ · 채수완^{1,2} · 김민걸^{1*}
¹전북대학교병원 임상시험센터, ²전북대학교 의학전문대학원 약리학교실, ³대웅제약, ⁴서울의약연구소
(2011년 12월 21일 접수 · 2012년 2월 2일 수정 · 2012년 2월 3일 승인)

Pharmacokinetic Properties and Bioequivalence of Cefcapene Pivoxil Hydrochloride 75 mg in Korean Healthy Volunteers

Ji-Young Jeon¹, Yong-Jin Im¹, Minh Hwang¹, Yun-Jeong Kim¹, Su-mi Han¹, Myeong-jin Jo¹, Hee-Sun Kim³, Sun-Young Kim³, Soo-Wan Chae^{1,2}, Kang Seog Kim⁴, and Min-Gul Kim^{1*}

¹Clinical Trial Center, Chonbuk National University Hospital, 20, Geonji-ro, Deokjin-Gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, 561-712, Korea

²Department of Pharmacology, Medical School, Chonbuk National University, 2-20, Geumam-dong, Deokjin-Gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, 561-180, Korea

³Daewoong Pharmaceutical Co.Ltd, 163-3, Samsung-dong, Kangnam-gu, Seoul, 135-881 Korea

⁴Seoul Pharma Laboratories, Daerung, Techno Town, 327-32, Gasan-dong, Geuncheon-gu, Seoul, 153-802, Korea

(Received December 21, 2011 · Revised February 2, 2012 · Accepted February 3, 2012)

Background: Cefcapene pivoxil hydrochloride, is an ester-type oral cephem antibiotic. This study was performed to compare the pharmacokinetics and evaluate the bioequivalence of two cefcapene pivoxil hydrochloride 75 mg formulations. **Method:** In a randomized 2×2 crossover study, sixty healthy male volunteers were randomly assigned into two groups. After a single dose of 75 mg cefcapene pivoxil hydrochloride oral administration, blood samples were collected at specific time intervals from 0-12 hours. The plasma concentrations of cefcapene pivoxil hydrochloride were determined by LC-MS/MS. The pharmacokinetic parameters were determined from the plasma concentration-time profiles of both formulations. The pharmacokinetic parameters such as AUC_{last} , AUC_{inf} and C_{max} , were calculated and the 90% confidence intervals for test/reference ratio for pharmacokinetic parameters were obtained by analysis of variance on logarithmically transformed data. **Results:** The mean value for AUC_{last} in test and reference drug was 4053.1 ± 876.5 ng·hr/mL and 3595.7 ± 1029.1 ng·h/mL, respectively. The mean value for C_{max} in test and reference drug was 1324.9 ± 321.4 ng/mL and 1159.1 ± 335.9 ng/mL, respectively. The 90% confidence intervals of the AUC_{last} and C_{max} ratio for test drug and reference drug were $\log 1.09$ - $\log 1.22$ and $\log 1.09$ - $\log 1.24$, respectively. No adverse events were reported by subjects or found on analysis of vital signs or laboratory tests. **Conclusion:** This single dose study found that the test and reference products met the regulatory criteria for bioequivalence in these health volunteers. Both formulations were safe and well tolerated in 75 mg of cefcapene pivoxil hydrochloride.

□ Key words - Cefcapene pivoxil hydrochloride, pharmacokinetics, bioequivalence, antibiotics

Cefcapene pivoxil은 ester 형태의 3세대 cephalosporin계 항생제로 일본에서 개발되었다.¹⁾ 이 약제는 장관벽의 esterase에 의해 활성대사체로 빠르게 가수분해되는 prodrug이며 광범위한 항균 스펙트럼을 가지고 있어 *Streptococcus pneumoniae*,

Staphylococcus aureus 등을 포함하는 그람 양성균 및 *Pseudomonas aeruginosa*을 포함하는 그람 음성균, 그리고 혐기성 세균 및 *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*에 좋은 항균력을 가지고 있어 호흡기 감염증, 요로 감염증 등의 치료에서 높은 임상적 유효성을 보이고 있다.^{2,3)}

기존의 약동학 연구에서 cefcapene pivoxil 정제를 200 mg 경구로 단회투여하였을 때, 건강한 성인에서의 최고혈중농도 (C_{max})가 2.62 ± 0.35 ug/mL, 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 약 2.0 시간으로 보고되었다.⁴⁾ 또한 소아를 대상으로 수행한

Correspondence to : 김민걸
전북대학교병원 임상시험센터
전라북도 전주시 덕진구 건지로 20
Tel: +82-63-250-2532, Fax: +82-63-250-2349
E-mail: mgkim@jbnu.ac.kr

약동학 연구에서, cefcapene pivoxil 2~6 mg/kg을 경구로 단회 투여하였을 때, C_{max} 는 0.79~1.39 ug/mL, 소실 반감기는 1.10~1.83 시간으로 보고되어 있다.⁵⁾

본 연구에서는 국내에서 새로 발매하고자 하는 대응세프카펜피복실염산염정 75 밀리그램(대응제약, 시험약)과 기존에 사용 중인 후로목스정 75 밀리그램(일동제약, 대조약)의 생체이용률의 동등성 여부를 검토하기 위하여, 건강한 한국인 성인을 대상으로 생물학적동등성시험을 실시하여 두 제제간 약동학 파라미터의 동등성을 비교평가하였다.

연구방법

연구대상

19세 이상 55세 이하의 건강하고 본 연구에 적합하다고 판단된 60명의 성인 피험자가 연구에 참여하였다. 본 연구는 전북대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 얻은 후 시작되었고, 피험자들은 모두 사전에 연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분한 설명을 듣고 자의에 의하여 참여를 결정 한 후, 동의서에 서명하였다. 또한 본 연구는 헬싱키선언과 생물학적동등성시험기준 및 의약품동등성시험관리규정에 따라 수행하였다.⁶⁻⁸⁾

시험설계

본 연구는 시험약과 대조약을 단회 교차 투여하는 무작위 배정, 공개, 교차시험설계로써 두 군에 각각 30명의 피험자가 배정되었다. A군의 피험자는 제1기에 대조약인 후로목스정 75 밀리그램 1정을 복용하고 7일간의 휴약기를 가진 후, 제2기에 시험약인 대응세프카펜피복실염산염정 75 밀리그램 1정을 복용하였다. B군의 피험자는 시험약과 대조약의 투여 순서를 A군과 반대로 복용하였다.

피험자는 투약 전일 전북대학교병원 임상시험센터에 입원한 후 동일한 저녁식사를 하고, 밤 10시경에 취침을 하였다. 투약 전 10시간 동안 절식하였고, 투약 후 4시간까지 공복 상태를 유지하였으며, 특히 투약 전 후 1시간 동안은 물 섭취를 제한하였다. 피험자는 투약 시 차광상태에서 물 240 mL와 함께 대조약 또는 시험약 1정을 복용하였다.

혈장 cefcapene 농도 측정

혈장 중 cefcapene의 농도 정량은 서울의약연구소에서 정립한 방법에 의해 내부표준물질(internal standard, IS)로 cefaclor를 사용하였으며 시료를 전처리 후 LC/MS/MS에 주입하여 측정하였다.

MS/MS는 Quattro Premier XE(Waters, USA), 검출기로는 electrospray ionization(ESI), 컬럼은 Synergi 4μ POLAR-RP 80Å(4.0 μm, 100 mm×2.0 mm I.D.)를 이용하였다. 이동상은 Acquity UPLC system(Waters, USA)을 이용하여 운반되었고, 이동상은 0.1% Formic acid : Acetonitrile = 55 : 45(v/v)으로

구성되었다.

혈장 50 μL를 취하여 내부표준물질(13 μg/mL cefaclor) 10 μL를 가하여 5초간 vortexing 한 후 acetonitrile 200 μL를 가하고 30초간 vortexing하였다. 13,000 rpm으로 5분간 원심분리한 후 상등액 100 μL를 micro tube에 옮긴 후 0.1% formic acid 150 μL를 가하여 희석하였다. 이 중 5 μL를 취하여 LC/MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 cefcapene의 피크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였다.

Blank 혈장 시료, 내부표준물질(cefaclor) 용액만 spike 한 혈장 시료 및 cefcapene 10-5000 ng/mL 범위의 표준 혈장으로부터 구한 검량선은 양호한 직선성을 나타내었다($R^2 > 0.999$). 본 분석법의 일내 정확성은 97.88~105.12%, 일내 정밀성은 2.02~8.09%이었고, 일간 정확성은 96.50~104.67%, 일간 정밀성은 5.24~6.76% 이었다. 이로부터 혈장 중 cefcapene에 대한 본 분석법은 인체에 대한 생체이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 직선성, 정확성, 정밀성 등을 갖고 있음을 알 수 있었다.

건강한 피험자로부터 시간별로 채취하여 -70°C 이하에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 30초간 진탕한 다음 이 혈장 50 μL를 취하여 여기에 내부표준물질 cefaclor 10 μL를 넣은 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 LC/MS/MS에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 cefcapene의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 cefcapene의 농도를 구하였다.

약동학 분석 및 통계분석

약동학적 특성 평가를 위해 약물 투여 전 상완정맥에 heparin-locked 카테터를 통해 투약직전 및 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12시간까지 각각 약 9 mL의 혈액을 채취하였다. 모든 채혈 및 검체 보관은 차광상태를 유지하였고, 채혈된 혈액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 분석 시까지 -70°C 이하에서 보관하였다.

약동학 파라미터들은 WinNonlin 5.2(Pharsight Corporation, CA, USA) 소프트웨어를 이용하여 비구획 모델(noncompartmental method)로 개별 파라미터를 산출하였다. 최고혈중농도(C_{max}), 측정 가능한 마지막 채혈시점까지의 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{last}), 측정 가능한 마지막 채혈시점에서 무한대 시간까지 외삽하여 계산한 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{inf}), 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 및 소실반감기($t_{1/2}$)를 구하였다. 이 때, 채혈시각은 예정된 시각이 아닌, 실제 채혈이 수행된 시각으로 분석하였다. C_{max} 와 T_{max} 는 관측된 값을 사용하였고, AUC_{last} 와 AUC_{inf} 는 혈중 농도-시간 곡선으로부터 선형 사다리꼴 방식 계산법(linear trapezoidal rule)으로 계산하였다. 또한 선형 회귀 분석법(linear regression)에 의해 log-linear plot에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상

Table 1. Demographics

	Group A (n=30)	Group B(n=30)	Total (n=60)	P-value *
Age (year)	23.3±2.5	23.2±1.9	23.3±2.2	0.908
Height (cm)	175.3±4.8	175.2±5.46	175.3±5.1	0.980
Weight (kg)	67.2±7.0	69.3±7.6	68.3±7.3	0.255

Values are presented as mean±standard deviation.

* Independent t test

의 마지막 농도 측정치를 포함하여 3개 이상의 점을 사용하여 보정된 결정계수(adjusted r^2) 값이 최대가 되도록 직선화하여 소실속도상수(terminal elimination rate constant)를 구한 후 그로부터 $t_{1/2}$ 를 산출하였다. 또한 경구청소율(Clearance/F)와 겉보기분포용적(Volume/F)도 함께 산출하였다.

시험약과 대조약 간의 생물학적동등성 평가를 위한 비교평가항목은 생물학적동등성시험기준에 준하여 AUC_{last} , C_{max} 로 하였으며, 최고혈중농도 도달시간, 소실반감기, AUC_{inf} 는 참고 파라미터로 하였다.⁷⁾ 시험약과 대조약 간의 약동학 파라미터의 비교는 SAS 9.2(SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)를 사용하여 AUC_{last} , AUC_{inf} , C_{max} 를 로그변환하여 대조약에 대한 시험약의 파라미터 간 비율의 점 추정치와 90% 신뢰구간을 구하였다.

시험결과

피험자

총 60명의 피험자가 본 연구에 참여하였으며, 1명의 피험자가 제1기 종료 후 개인사정으로 동의 철회하여, 59명의 피험자가 계획된 연구절차에 따라 종료하였다. 연구에 참여한

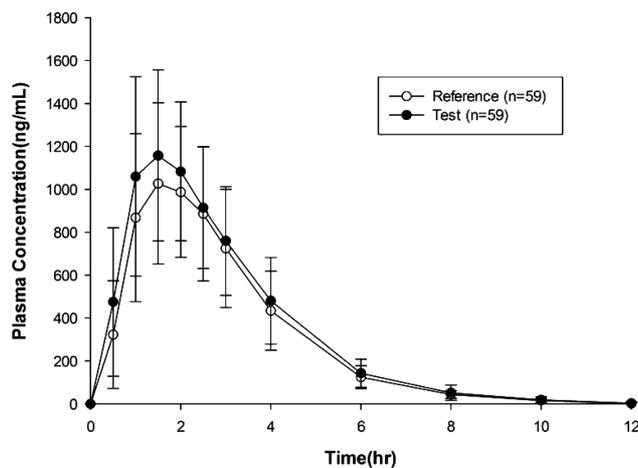


Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of cefcapene pivoxil hydrochloride after test and reference 75 mg tablet formulation of cefcapene pivoxil hydrochloride in 59 healthy Korean subjects. Each point represents the mean±standard deviation.

피험자는 모두 남성이었고, 연령은 23.3±2.2 세(평균±표준편차), 신장은 175.3±5.1 cm, 체중은 68.3±7.3 kg이었다. 연령, 신장, 체중 모두 두 군간에 유의한 차이가 없었으므로, 무작위배정에 문제가 없었다고 판단하였다(Table 1). 또한 전체 연구기간 동안 임상적으로 유의한 변화나 이상반응은 발생하지 않았다.

약동학분석

대조약 및 시험약을 단회로 경구투여한 후, 혈장 약물농도 추이는 Figure 1에, 약동학 파라미터는 Table 2에 나타내었다. AUC_{last} 는 대조약과 시험약이 각각 3595.7±1029.1 ng-hr/mL, 4053.1±76.5 ng-hr/mL 이었다. AUC_{inf} 는 대조약과 시험약이 각각 3630.1±1029.8 ng-hr/mL, 4084.4±876.6 ng-hr/mL 이었다. C_{max} 는 대조약의 경우 1159.1±335.9 ng/mL, 시험약의 경우 1324.9±321.4 ng/mL이었다. T_{max} 의 중앙값은 대조약과 시험약 모두 1.5시간(range, 1.0 - 4.0)이었고, $t_{1/2}$ 는 대조약과 시험약 모두 1.3±0.2 시간으로 유사하였다.

대조약과 시험약의 약동학 파라미터를 비교하기 위해 주요 파라미터인 AUC_{last} 와 C_{max} 의 수치를 로그변환하여 평균치 차의 90% 신뢰구간을 산출하였다(Table 3). 그 결과, AUC_{last} 의 신뢰구간은 log 1.09~log 1.22, C_{max} 의 신뢰구간은 log 1.09~log 1.24이었다.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cefcapene pivoxil hydrochloride after a single oral administration of two formulations

	Reference drug (n=59)	Test drug (N=59)
AUC_{last} (ng-hr/mL)	3595.7±1029.1	4053.1±876.5
AUC_{inf} (ng-hr/mL)	3630.1±1029.8	4084.4±876.6
AUC_{extra} (%)	1.05±0.55	0.80±0.33
C_{max} (ng/mL)	1159.1±335.9	1324.9±321.4
T_{max} (hr)	1.5 [1.0-3.0]	1.5 [1.0-4.0]
$t_{1/2}$ (hr)	1.3±0.2	1.3±0.2
Clearance/F (L/hr)	22.7±8.1	19.2±4.3
Volume/F (L)	44.0±19.0	36.3±8.4

Values are presented as mean ± standard deviation.

Table 3. Bioequivalence assessment for pharmacokinetic parameters of two cefcapene pivoxil hydrochloride formulations

Parameter	Geometric mean ratio (Test/Reference)		Intrasubject CV (%)
	Point estimate	90% confidence interval	
AUC_{last}	1.15	1.09 - 1.22	17.92
AUC_{inf}	1.15	1.09 - 1.21	17.64
C_{max}	1.16	1.09 - 1.24	20.85

고 찰

본 연구에서는 시험약인 대응세프카펜피복실염산염정 75 밀리그램과 대조약인 후로목스정 75 밀리그램이 생물학적으로 동등한지 평가하고자 하였다. 두 제제의 AUC_{last} , C_{max} 를 로그변환하여 평균치 차의 90% 신뢰구간을 산출한 결과, 각각 $\log 1.09 \sim \log 1.22$, $\log 1.09 \sim \log 1.24$ 이었다. 이는 대조약과 시험약의 C_{max} 및 AUC_{last} 를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내여야 한다는 생물학적동등성시험 평가 기준을 만족하였다.⁷⁾ 그 외 약동학 파라미터를 비교한 결과, T_{max} 는 시험약과 대조약 모두 1.5시간이었고, 소실반감기는 1.3시간으로 시험약 및 대조약 간에 유사하였다. 이는 기존 약동학 연구에서 T_{max} 가 약 2.0시간이었고 소실반감기가 1.10~1.83시간이었던 것과 비교할 때, 유사한 수치를 보였다.^{4,5)}

또한 본 연구에서 cefcapene pivoxil의 약동학 특성을 평가하기에 충분한 시간동안 채혈이 진행되었는지 평가하기 위해 $AUC_{extra}(\%)$ ($AUC_{extra}(\%) = (AUC_{inf} - AUC_{last})/AUC_{inf} * 100$)와 T_{max} 를 살펴본 결과, 본 연구의 $AUC_{extra}(\%)$ 는 0.38~3.63%이었으며, T_{max} 인 1.5 시간 이전에 채혈이 2회 이상 이루어져 채혈일정이 생물학적인 동등성을 평가하기에 적절하였음을 확인하였다.

본 연구에는 두 제제의 생물학적동등성을 검증하기 위하여 건강한 성인을 대상으로 수행한 연구로 환자가 cefcapene pivoxil hydrochloride 제제를 복용하였을 때의 약동학적 특성이나 임상적 유효성을 정확히 알 수가 없다는 제한점을 가지고 있다. 그러므로 이를 평가하기 위해서는 추후 호흡기 감염증, 요로 감염증 등 환자를 대상으로 하는 대규모 연구가 필요하다.

본 임상시험 결과로부터 대조약과 시험약은 유사한 약동학적 양상을 보이므로, 생물학적으로 동등하다고 판단하였다. 또한 전체 연구기간 동안, 임상적으로 유의한 변화나 이상반

응은 발생하지 않아 안전성 및 내약성이 양호하다고 판단하였다.

참고문헌

1. 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: 208-12.
2. Saito A, Hiraga Y, Watanabe A, *et al.*, Comparative clinical study of cefcapene pivoxil and ceftoram pivoxil in chronic respiratory tract infections by a double-blind method. *J Int Med Res* 2004; 32: 590-607.
3. Tanimura H, Uchiyama K, Onishi H, *et al.*, Study of the absorption of cefcapene pivoxil in patients with infectious disease and soft stool or diarrhea. *J Infect Chemother* 2003; 9: 75-82.
4. Fujimoto M. Pharmacokinetics of cefcapene pivoxil and AS-924 in gastrectomized patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 489-94.
5. Fujii R, Abe T, Tajima T, *et al.*, [Pharmacokinetic and clinical studies of S-1108 in the pediatric field. Pediatric Study Group of S-1108]. *Jpn J Antibiot* 1995; 48: 921-41.
6. Adopted by the 18th WMA General Assembly H, Finland, June 1964, and amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2008.
7. 생물학적동등성시험기준. 식품의약품안전청 고시 제2010-43호.
8. 의약품동등성시험관리규정. 식품의약품안전청 고시 제2010-44호.