

국내 시판 항생제의 허가 용량 및 용법의 적정성에 대한 고찰 : 국내 약제사용설명서(package insert)와 미국 Physicians' Desk Reference의 비교

고려대학교 의과대학 내과학교실

이재갑 · 이연주 · 황병연 · 정혜원 · 정성주 · 김성범 · 정희진 · 김우주 · 김민자 · 박승철

Evaluation of the Appropriateness of Approved Antibiotic Usage Guidelines in Korea : Comparison of Domestic Package Inserts with Physicians' Desk Reference

Jae-Gab Lee, M.D., Yeon-Joo Lee, M.D., Byung-Yoen Hwang, M.D., Hyewon Jeong, M.D., Sung-Joo Jung, M.D., Sung-Bum Kim, M.D., Hee-Jin Cheong, M.D., Woo-Joo Kim, M.D., Min-Ja Kim, M.D., and Seung-Chull Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The appropriate usage of antibiotics needs informations such as its effectiveness for a given infection, administration route, the amount of effective dose, and the dose intervals. In this study, in order to find any significant discrepancy regarding to the details of explanation of the necessary information for appropriate antibiotic usages, we compares informations about 51 antibiotics, one from package inserts in Korea and the other from physician's desk reference (PDR) certified by FDA in the United States of America.

Materials and Methods : Package inserts about antibiotics, only oral or parenteral agent, were perused to collect three categories of data: the recommended dosage, dose interval, and adjustment of dose to indications or the severity of infection. These data available in Korea were compared with 61 antibiotics (32 oral and 29 parenteral agents) cited in PDR.

Results : Package inserts for 51 antibiotics were gathered, because the remaining 10 antibiotics in PDR are not domestically commercialized. Among data on antibiotics comparable with those in PDR, 59% (30 cases: 15 oral and 15 parenteral agents) suggested the dose similar to that of PDR, 37% (19 cases: 8 oral and 11 parenteral agents) recommend less dose, and 4% in only 2 oral agents showed more dose. About half of the drugs recommending lower dosage were imported from Japanese pharmaceutical company, and the recommended doses of these antimicrobial agents were similar to those in Japan. About 59% (30 cases: 15 oral and 15 parenteral agents) directed dose interval or duration similar to those of PDR and 17% (9 parenteral agents) suggested less administration or longer duration. Surprisingly, in contrast to only 6% (3 cases) of PDR, 24% (12 cases: 10 oral and 2 parenteral agents) recommended more administration or shorter duration. About 39% (24 cases: 13 oral and 7 parenteral agents) revealed no information for dose adjustment commens to indications or the severity of infection.

Conclusion : This study revealed that many guidelines in Korea recommend lower doses and/or unreasonable dose intervals. In future studies, improved antibiotic usage guidelines should be established based on pharmacokinetic and pharmacodynamic researches, on the aspect of optimal dosage, dose interval, and dose adjustment commensurate to the indications and the severity of the infection.

Key words : Appropriate use of antibiotics, Antibiotic dose, Dose interval

접수 : 2003년 7월 30일, 승인 : 2003년 10월 17일
교신저자 : 김우주, 서울시 구로구 구로동길 97번지
고려대학교 의과대학 구로병원 감염내과
Tel : 02)818-6648, Fax : 02)853-6030
E-mail : wjkim@korea.ac.kr

서 론

최초 항생제인 penicillin G가 발견되어 세균감염의 치료에

획기적인 공헌을 한지 벌써 60년이 지났다(1). 그간 수많은 항생제들이 개발되어 많은 인류의 생명을 살리는데 기여하였다. 국내의 항생제 시장의 규모도 해마다 커져서 2000년도 제약산업정보에 따르면 1999년도 항생제의 국내 생산량은 1조 1,940억원에 달하고, 성분명별로 150여종의 항생제가 시판되고 있다(2-4).

다양한 항생제의 개발 및 시판으로 많은 의사들은 감염병이 지구상에서 사라질 수 있을 것이라고 선부른 예측을 하기도 하였지만, 많은 세균들이 내성을 획득하여 의사들의 기대는 오히려 내성균에 대한 공포로 바뀌고 있는 실정이다. 내성균을 치료할 수 있는 항생제의 개발이 더욱 어려워지고 있는 시점에서 부적절한 항생제의 사용은 치료 효과의 감소, 내성균의 발현 조장 등의 심각한 결과를 초래하고, 이차적으로 고가의 항생제 사용 및 추가 진료비의 상승 등 의료 경제적 부담을 가중시키고 있다(5). 이러한 문제점으로 합리적인 항생제 요법을 위해서는 감염증에 효과적인 항생제의 선택, 치료농도를 보장하는 투여 용량, 적절한 투여방법(경로, 간격) 및 투여기간에 대한 정확한 정보가 필요하다(6).

그러나 국내에 있어서는 미국, 유럽, 일본 등에서 개발된 항생제를 도입하는 과정에서 항생제의 용량 및 용법을 그대로 받아들이며, 국내 환경에 적합한 항생제 사용의 용법이나 용량에 대한 기준이 없는 실정이다.

이러한 국내의 상황을 바탕으로, 이번 연구는 국내에서 사용되는 항생제의 용량 및 용법에 대한 허가사항이 적정한지를 연구하기 위하여 첫째, 국내에서 항생제의 시판시에 Korea Food and Drug Administration (KFDA)의 허가 사항을 포함하여 첨부되는 약제사용설명서와 미국 Food and Drug Administration (FDA)에 의해 공인된 약제에 대한 사용지침으로 쓰이고 있는 Physicians' Desk Reference (PDR)(7)에서 제시하는 1일 투여량과 투여간격을 비교하였으며, 둘째, 항생제에 첨부되는 약제사용설명서 및 약제사용설명서를 바탕으로 편집되는 의약품집이 항생제를 처방하는 의사들이 용법과 용량을 결정함에 있어 참고 자료의 역할을 하고 있으므로, 국내의 약제사용설명서가 적응증 또는 중증도에 따른 1일 용량과 투여간격에 대한 정확한 정보를 제공하고 있는지에 대하여 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

약제사용설명서와 PDR에 기재되어 있는 항생제의 용량(1일 투여량) 및 용법(투여간격 또는 횟수)의 정확성, 개별 적응증 또는 중증도에 따른 용량, 용법의 차이 등에 대하여 집

중적으로 조사하였다.

국내에서 약제 판매시 첨부되는 약제사용설명서란 약제 시판시 허가된 사항을 기록한 것으로, 약제의 특징, 성상, 효능, 효과, 용법, 용량, 부작용 등이 기록되어 있다. 여러 제약회사에서 동일한 성분명의 여러 제품을 판매하고 있기 때문에, 가능한 original drug의 약제사용설명서를 조사대상으로 사용하였고, 부득이한 경우 generic drug의 약제사용설명서를 사용하였다.

PDR은 FDA의 공인을 받은 약제에 대한 사용지침서로 매년 증보하여 발행한다. FDA의 공인을 받은 약제만 등재되기 때문에 일본이나 유럽에서 사용되지만, 미국 내 공인을 받지 않은 약제들은 등재되어 있지 않다. 2002년에 발간된 56판 PDR을 비교대상으로 사용하였다.

PDR에 등재되어 있는 항생제 중에서 시럽 및 도포용 항생제를 제외한 경구용 항생제 32종과 주사용 항생제 29종의 총 61종 중, 국내에 시판되고 있어 비교가 가능한 항생제 51종을 선정하였고, 이들에 대하여 국내 약제사용설명서의 내용과 비교하였다.

국내 약제사용설명서와 PDR을 비교함에 있어서, 비교 대상 항생제는 β -lactam계(penicillin/ β -lactamase inhibitor계, cephalosporin계, monobactam계, carbapenem계), glycopeptide계, quinolone계, macrolide계, lincosamide계, aminoglycoside계, tetracycline계, 기타계 등의 항생제 계열별로 정리하였고, 항생제는 모두 성분명으로 표시하였으며, 경구용과 주사용 제제를 구분하여 비교하였다.

결 과

2003년 5월 현재 PDR에 등재된 61종의 항생제 중에서 국내에 발매되지 않았거나 생산이 중단된 항생제는 10종으로, 51종의 항생제만이 비교 대상 약제로 선정되었으며, 경구용 항생제 25종, 주사용 항생제 26종이었다(Table 1).

1. 전체 항생제의 비교

1) 1일 투여량 비교

비교 가능한 전체 항생제에서, 약제사용설명서가 PDR보다 적은 용량을 제시한 경우는 경구용 8종, 주사용 11종으로 총 19종(37%)이었으며, 많은 용량을 제시한 경우는 경구용만 2종(4%)이었으며, 동일하거나 비슷한 용량을 제시한 경우는 경구용 15종, 주사용 15종으로 총 30종(59%)이었다(Table 2).

약제사용설명서에서 용량이 적게 제시된 항생제 중에서, 경구용 6종(cefдинir, cefixime, cefpodoxime, ofloxacin, levo-

Table 1. The Antibiotics Cited in PDR and Commercialized in Korea (May, 2003)

	Oral agent	Commercialized in Korea	Parenteral agent	Commercialized in Korea	Sum
Penicillin	amoxicillin	Yes	benzathine penicillin-G	Yes	8
	amoxicillin-clavulanate	Yes	piperacillin	Yes	
	carbenicillin	Not commercialized	ticarcillin-clavulanate	Not commercialized	
			ampicillin-sulbactam	Yes	
			piperacillin-tazobactam	Yes	
subtotal	3		5		
Cephalosporin	cefador	Yes	cefazolin	Yes	21
	ceftibuten	Yes	cefoperazone	Yes	
	cefuroxime	Yes	cefuroxime	Yes	
	cefprozil	Yes	ceftazidime	Yes	
	cefadroxil	Yes	cefotaxime	Yes	
	cephalexin	Yes	cefamandole	Yes	
	cefdinir	Yes	cefepime	Yes	
	cefime	Yes	ceftriaxone	Yes	
	cefpodoxime	Yes	cefotetan	Yes	
	loracabef	Yes	cefoxitin	Yes	
subtotal	10		11		
Monobactam			Aztreonam	Yes	1
subtotal			1		
Carbapenem			imipenem	Yes	2
			meropenem	Yes	
subtotal			2		
Quinolone	moxifloxacin	Yes	ciprofloxacin	Yes	11
	ciprofloxacin	Yes	ofloxacin	Yes	
	ofloxacin	Yes	levofloxacin	Yes	
	levofloxacin	Yes	alatrovafloxacin	Not commercialized	
	norfloxacin	Yes			
	gatifloxacin	Not commercialized			
	alatrovafloxacin	Not commercialized			
subtotal	7		4		
Macrolide	clarithromycin	Yes	azithromycin	Not commercialized	6
	dirithromycin	Yes			
	erythromycin	Yes			
	troleandomycin	Not commercialized			
	azithromycin	Yes			
subtotal	5		1		
Lincosamide	clindamycin	Yes	clindamycin	Yes	2
subtotal	1		1		
Glycopeptide			vancomycin	Yes	1
subtotal			1		
Aminoglycoside			tobramycin	Yes	2
			streptomycin	Yes	
subtotal			2		
Tetracycline	demeclocycline	Not commercialized			3
	doxycycline	Yes			
	minocycline	Yes			
subtotal	3				
Sulfonamide	sulfamethoxazole-trimethoprim	Yes			2
	erythromycin-sulfisoxazole sodium	Not commercialized			
subtotal	2				
etc	colistimethate sodium	Not commercialized	dalfopristin/quinupristin	Yes	2
subtotal	1		1		
the sum of antibiotics cited in PDR	32		29		61
the sum of antibiotics that were able to compare with PDR	25		26		51

Table 2. Comparison of the Daily Dose That Package Inserts Recommended with That of PDR

	Oral agent No.(%)	Parenteral agent No.(%)	Total No.(%)
The sum of antibiotics that package inserts recommended less daily dose than that of PDR	8 (32)	11 (42)	19 (37)
The sum of antibiotics that package inserts recommended more daily dose than that of PDR	2 (8)	0	2 (4)
The sum of antibiotics that package inserts recommended the dose similar to that of PDR	15 (60)	15 (58)	30 (59)
Total No.	25	26	51

Table 3. The Sum of Antibiotics that Reveals Lack of Information for Dose Adjustment according to Indications or the Severity of Infection

	Oral agents No. (%)	Parenteral agents No.(%)	Total No. (%)
Package inserts	13 (52)*	7 (27) [†]	20 (39) [‡]
PDR	1 (4)*	2 (8) [†]	3 (6) [‡]

*percentage of total 25 oral antibiotics

[†]percentage of total 26 parenteral antibiotics

[‡]percentage of total 51 antibiotics

floxacin, norfloxacin), 주사용 4종(cefazolin, cefotetan, ceftizoxime, meropenem) 등 반수 이상의 항생제가 일본 제약회사로부터 국내에 수입된 것들이었으며, 일본의 약제사용설명서와 동일한 투여용량을 제시하고 있었다.

2) 투여간격 비교

경구용 항생제는 투약횟수로, 주사용 항생제는 투여간격시간으로 비교하였다.

비교가능한 항생제 51종 중에서 국내 약제사용설명서에서 PDR보다 투약횟수를 적게 제시하거나 투여간격을 길게 제시한 항생제는 9종(18%), 동일한 항생제는 30종(59%), 많게 제시하거나 투여간격을 짧게 제시한 항생제는 12종(23%)이었다. 경구용만 비교하였을 경우 국내 약제사용설명서에서 PDR 보다 투약횟수를 적게 제시한 경우는 없었으며, 동일한 경우는 15종(60%), 투약횟수를 빈번하게 제시한 경우는 10종(40%)이었다. 주사용 항생제에서 국내 약제사용설명서가 PDR보다 투여간격을 길게 제시한 항생제는 9종(35%), 동일한 경우는 15종(58%), 투여간격을 짧게 제시한 경우는 2종(7%)이었다.

3) 적응증 및 중증도에 따른 비교

비교 가능한 전체 항생제중, 약제사용설명서에서 적응증 또는 중증도에 따른 용량에 대한 설명이 불충분한 경우는 경구용 13종, 주사용 7종으로 총 20종(39%)이었으며, PDR에서는 경구용 1종, 주사용 2종으로 총 3종(6%)에서 설명이 불충분하였다(Table 3).

2. 개별 항생제의 비교

1) β -lactam계

(1) Penicillin/ β -lactamase inhibitor계

경구용 2종 및 주사용 4종에서 비교가 가능하였다. 약제의 용량 제시가 동일한 경우는 경구용에서는 없었으며, 주사용에서는 2종(benzathine penicillin G, piperacillin)이 비슷하거나 동일하였다. 약제사용설명서에서 PDR보다 적은 용량이 제시된 경우는 경구용 1종(amoxicillin), 주사용 2종(ampicillin/sulbactam, piperacillin/sulbactam)이었고, 많은 용량이 제시된 경우는 경구용 1종(amoxicillin/clavulanate)이었다. 용법에 대한 설명이 적응증 또는 중증도별로 되어있지 않은 항생제는 약제사용설명서 1종(amoxicillin), PDR 1종(ampicillin/sulbactam)이 있었다.

경구용 penicillin/ β -lactamase inhibitor계 항생제중에서는 amoxicillin, amoxicillin/clavulanate가 비교 가능하였다. 약제사용설명서에서는 amoxicillin의 경우 PDR 보다 적은 용량(0.75-1.5 g/일 : 0.75-1.75 g/일)을 제시하고 있었으며, 투약횟수는 약제사용설명서가 1일 3회를 제시한 반면 PDR에서는 1일 2-3회를 권장하였다. 적응증 및 중증도에 따른 항생제 용량의 기술면에서는 약제사용설명서에서는 amoxicillin의 통상 용량만을 제시하고, 그 외 적응증 및 중증도에 따른 용량 증감에 대한 구체적인 기술이 없이 '연령과 증상에 따라 증감'이라고 언급하고 있었다. Amoxicillin/clavulanate의 경우 약제사용설명서에서는 1일 1.125 g의 통상용량을 제시하여 PDR에서 제시한 1일 0.75-1 g보다 오히려 많은 용량을 권장하고 있었으며, 중증감염의 경우에도 약제사용설명서에서 1일 2.25 g으로, 1일 1.5-1.75 g을 제시한 PDR 보다 많은 용량을 제시하였다. 투약횟수의 차이는 보이지 않았다. 양쪽 모두 통상용량과 중증에서의 항생제의 용량만을 기술하였으며, 적응증에 따른 용량은 모두 기술하지 않았다.

주사용 항생제는 benzathine penicillin G, piperacillin, ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam의 4종에서 비교 가능하였다. Benzathine penicillin G의 경우 약제설명서와

Table 4. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval that Package Inserts Recommended with that of PDR : Penicillin/ β -lactamase Inhibitors (parenteral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose interval q () hours		Daily dose (g)		Dose interval q () hours	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Benzathine Penicillin-G	Usual		0.6 million U		24					
	Streptococcal upper respiratory tract infection		1.2 million U		24		1.2 million U		24	
	Syphilis		2.4 million U		24		2.4 million U		24	
	Neurosyphilis		2.4 million U		24		2.4 million U		24	
	Prophylaxis of rheumatic fever and nephritis		1.2 million U				1.2 million U		24	
Piperacillin	Usual		12	16	6	8				
	Sepsis		12	18	4	6	12	18	6	8
	Severe respiratory infection		12	18	4	6				
	Pneumonia						6	8	6	12
	Gynecologic infection		12	18	4	6	12	18	6	8
	Skin/soft tissue		12	18	4	6	12	18	6	8
	Complicated Urinary tract infection		9	12	6	8	8	16	6	8
	Simple urinary tract infection		6	9	8	12	6	8	6	12
	Gonococcal infection		2		24		1		24	
Ampicillin/sulbactam	Usual						4.5	12	6	
	Mild		1.5	3	6	8				
	Moderate		1.5	6	6	8				
	Severe		1.5	12	6	8				
Piperacillin/tazobactam	Usual		13.5		8		13.5		6	
	Neutropenia			18	6			22.5	4	

PDR에서 동일한 1일 용량 및 투여간격을 제시하였고, 적응증별로 설명하고 있었다. Piperacillin의 경우 1일 용량에 있어서는 큰 차이가 없었으나, PDR에서는 부인과 감염, 피부/연조직 감염의 경우 다소 긴 투여간격(매 4-6시간마다 : 매 6-8시간마다)을 제시하고 있었다. 적응증별 항생제의 용량과 투여간격은 양쪽 모두에서 잘 기술하였다. Ampicillin/sulbactam의 용량은 약제사용설명서에서 전반적으로 적게 제시하고 있었으나 투여간격에는 차이가 없었다. 중증도에 따른 항생제 용량의 조절에 대해서는 약제사용설명서에서 기술하고 있으나 PDR에서는 통상용량만을 제시하고 있었다.

Piperacillin/tazobactam은 통상용량에 있어서는 1일 13.5 g으로 제시된 1일 투여량이 약제사용설명서와 PDR에서 일치하나, 호중구 감소증에서 1일 투여량은 약제사용설명서에서 1일 18 g으로 PDR의 22.5 g 보다 적게 제시되어있었다. 투여간격이 약제사용설명서에서는 통상감염시 8시간마다, 호중구 감소증시 6시간마다 투여를 권장하고 있으나, PDR에서는 통상감염시 6시간마다, 호중구 감소증시 4시간마다 투여를 권장하고 있어서, 약제사용설명서에서 제시하는 투여간격이 길었다(Table 4).

Table 5. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval That Package Inserts Recommended with that of PDR : First Generation Cephalosporins (parenteral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose interval q () hours		Daily dose (g)		Dose interval q () hours	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Cefazolin	usual		1		12		0.75	1.5	8	
	not effective		1.5	3	8		1.5	4	6	8
	simple urinary tract infection						2		12	
	Pneumococcal pneumonia						1		12	
	infective endocarditis/sepsis						4	6	6	

(2) Cephalosporin계

경구용 항생제 10종과 주사용 항생제 11종에 대해서 비교가 가능하였다.

약제사용설명서에서 PDR보다 적은 용량을 제시한 경우는 경구용 3종(cefuroxime, cefdinir, cefixime), 주사용 6종(cefazolin, cefuroxime, cefotetan, ceftizoxime, cefoperazone)이었고, 많은 용량을 제시한 경우는 경구용 1종(cephalexin)이 있었다. 경구용 6종(cefadroxil, cefprozil, loracarbef, cefaclor, ceftibuten, cefpodoxime), 주사용 5종(cefamandole, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefepime)의 경우는 양쪽에서 동일 용량을 제시하였다.

중증도나 적응증별 설명의 충실도에 있어서는 약제사용설명서의 경우 경구용 5종(cephalexin, cefuroxime, cefdinir, cefpodoxime, ceftibuten), 주사용 6종(cefazolin, cefuroxime, cefotetan, ceftizoxime, cefoperazone)에서 설명이 불충분하였고, PDR에서는 경구용 항생제 1종(cefixime)에서 설명이 불충분하였다.

이 결과를 세분하여 살펴보면,

① 1세대 cephalosporin계

경구용 항생제는 cefadroxil, cephalixin에서 비교 가능하였고, 주사용 항생제는 cefazolin이 비교 가능하였다. Cefadroxil의 경우에는 1일 투여량과 투약횟수에 있어 약제사용설명서와 PDR간에 큰 차이를 보이지 않았으며, 양쪽 모두에서 용량을 적응증별로 잘 제시하고 있었다. Cephalixin의 경우, 통상적인 1일 투여량은 약제사용설명서에서 더 많게 제시하고 있으나(3-4 g/일 : 1-4 g/일), 약제사용설명서에서는 적응증별로 용량을 제시하지 않았다. Cefazolin의 경우 약제사용설명서에서는 1일 투여량을 적게 제시하고 있을 뿐만 아니라 투여간격도 길게 제시하였다(통상용량 비교시 약제사용설명

서 1 g/일 12시간마다 : PDR 0.75-1.5 g/일 8시간마다). 또한 약제사용설명서에서는 적응증별로 기술하고 있지 않았다(Table 5).

② 2세대 cephalosporin계

경구용 항생제는 cefuroxime, cefprozil, loracarbef, cefaclor에서 비교 가능하였고, 주사용 항생제는 cefuroxime, cefotetan, ceftizoxime, cefamandole이 비교 가능하였다.

경구용 항생제에 있어서 cefuroxime의 경우 약제사용설명서에는 통상용량, 저감수성 감염, 단순요로감염으로만 분류하여 용량을 제시하고 있으며, PDR에서는 각 적응증별 용량을 제시하고 있었다. 약제사용설명서에서 제시하고 있는 항생제의 용량은 통상용량 0.5 g/일, 저감수성인 경우 1 g/일로서, 적응증별로 제시된 PDR과 비교하여 1일 투여량에서는 차이가 없었으나, 권장용량이 적응증별로 제시하지 않아 설명이 불충분하였다. Cefprozil, loracarbef, cefaclor는 1일 투여량, 투약횟수 모두 양쪽에서 동일하였고, 적응증별 설명도 모두 되어 있었다.

주사용 항생제에 있어서 cefuroxime은 약제사용설명서의 경우 통상용량과 중증으로만 분류하여 용량을 제시하고 있는데, 모두 PDR에서 제시하는 용량보다 적었다(통상용량 2.25 g/일 : 2.25-4.5 g/일, 중증 4.5-6 g/일 : 6 g/일). PDR에서는 복합요로감염, 골관절 감염에 대한 용량은 1일 4.5 g, 수막염에 대해서는 최대 9 g 까지 제시하였으나, 약제사용설명서에서는 이러한 언급이 없었다. 투약횟수에 있어서는 차이가 없었다. Cefotetan은 약제사용설명서의 경우 통상용량(1일 1-2 g)과 중증(1일 4 g)으로만 구분하여 항생제 용량을 제시한 반면, PDR에서는 적응증별(요로감염, 피부/연조직 감염, 중증, 치명적 감염증)로 용량을 1일 1 g에서 최대 6 g까지 폭 넓게 제시하고 있었다. 투여간격에 있어서는 차이가 없었다.

Table 6. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval that Package Inserts Recommended with That of PDR : Second Generation Cephalosporins (parenteral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose interval q () hours		Daily dose (g)		Dose interval q () hours	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Cefuroxime	simple urinary tract infection/ skin infection/ pneumonia complicated urinary tract infection meningitis bone and joint infection	usual	2.25		8		2.25	4.5	8	
		severe	4.5	6	6	8		6	6	
							2.25		8	
							4.5		8	
								9	8	
Cefotetan	urinary tract Infection skin and soft tissue infection	usual	1	2	12					
		severe		4	8	12		4	12	
		life threatening						6	12	
		mild to moderate					1	4	12	24
		severe							12	24
Cefoxitin	simple urinary tract infection/skin infection/pneumonia gas gangrene		3	8	6	8				
			dose adjustment according to antimicrobial susceptibility, severity of infection and patient's condition							
							3	4	6	8
							6	8	4	8
		moderate to severe						12	4	6
Cefamandole	simple urinary tract infection complicated urinary tract infection		1.5	1	4	8	1.5	6	4	8
			2		6		2		6	
			2		6		2		6	
			1.5		8		1.5		8	
			3				3		8	
		severe	4	6	8	6	4	6	4	6
		life threatening		12	4	4		12		
										4

Cefoxitin의 경우도 약제사용설명서에서는 통상용량인 1일 3-8 g만을 제시하고, ‘균의 감수성, 감염정도, 환자상태에 따라 적절하게 용량을 조정’하라고 언급하고 있으나, PDR은 적응증별(단순요로, 피부/연조직감염, 지역사회 획득 폐렴, 중증 감염, gas gangrene)로 나누어 1일 3-12 g까지 폭넓은 용량을 제시하고 있었다. 통상용량에서의 투약횟수는 일치하였다.

그러나 PDR에서는 중증감염일수록 투여간격을 짧게 제시하고 있었지만, 약제사용설명서에서는 중증 감염에 대한 용량 및 투여간격의 제시가 없어 비교할 수 없었다. Cefamandole은 용량과 투여간격의 차이를 보이지 않았다(Table 6).

③ 3세대 cephalosporin계

경구용 항생제는 ceftibuten, cefdinir, cefpodoxime, cefi-

xime이 비교 가능하였고, 주사용 항생제는 ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, ceftizoxime, cefoperazone이 비교 가능하였다.

Ceftibuten의 경우 1일 투여량(1일 400 mg) 및 투약횟수(1일 1회)에 있어 약제사용설명서와 PDR 사이에 별다른 차이가 없었으나, 약제사용설명서에서는 적응증별 1일 투여량 및 투약횟수에 대한 내용이 언급되어 있지 않았다. Cefdinir은 약제사용설명서에서는 300 mg을 1일 3회 나누어 투여하도록 하였으나, PDR은 1일 600 mg을 1회 또는 2회에 나누어 분할 투여하도록 권장하였다. 또한 약제사용설명서에는 통상용량 이외의 용량은 ‘연령 및 증상에 따라 적절히 증감’이라고만 제시하였다. Cefpodoxime은 약제사용설명서에서는 통상용량으로 1일 투여량으로 1일 200 mg, 효과가 불충분시 400 mg으로 투여하도록 하고 있으나, PDR에서는 적응증별로 1일 200 mg에서 800 mg까지 투여하도록 기술되어있다. Cefi-

xime은 약제사용설명서에서 통상용량으로 1일 100-200 mg을, 중증시에는 1일 400 mg을 투여하도록 설명하고 있으나, PDR에서는 모든 적응증에서 1일 400 mg을 투여하도록 설명하고 있다(Table 7).

주사용 항생제의 경우 ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime은 용량 및 투여간격에 있어 약제사용설명서와 PDR 사이에 큰 차이를 보이고 있지 않았고, 적응증에 따른 1일 투여량, 투여간격도 약제사용설명서, PDR 모두 제시되어 있었다. Ceftizoxime의 경우 약제사용설명서에서는 통상용량만 제시하고 있으며, 1일 0.5-2 g을 6-12시간마다 분할 투여하도록 제시하고 있으나, PDR에서는 적응증별로 1일 최소 1 g에서 12 g까지 8-12시간마다 분할하여 투여하도록 설명하고 있었다. Cefoperazone은 약제사용설명서에서 통상 1일 투여량으로 0.5-4 g을 12-24시간마다 분할하여 투여하고, ‘연령 및 증상에 따라 적절히 증감’ 하라고만 제시하고 있으나, PDR에서

Table 7. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval that Package Inserts Recommended with That of PDR : Third Generation Cephalosporins (oral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose frequency No.		Daily dose (g)		Dose frequency No.	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Ceftibuten	usual		0.4		1					
	acute exacerbation of chronic bronchitis						0.4		1	
	pharyngitis						0.4		1	
	acute otitis media						0.4		1	
Cefdinir	usual		0.3		3					
			dose adjustment according to age and symptoms							
	Community acquired pneumonia						0.6		2	
	acute exacerbation of chronic bronchitis						0.6		1	2
	sinusitis						0.6		1	2
	pharyngitis						0.6		1	2
Cefpodoxime	simple skin infection						0.6		2	
	usual		0.2		2					
	not effective		0.4		2					
	upper respiratory infection						0.2		2	
	community acquired pneumonia						0.4		2	
	gonorrhea						0.2			
Cefixime	skin and soft tissue infection						0.8		2	
	sinusitis						0.4		2	
	usual		0.1		2		0.4		1	2
	severe		0.4	0.2	2					

는 통상 1일 2-4 g을 12시간마다 분할투여하며, 중증의 경우 6-12 g을 6-12시간마다 분할하여 투여하도록 제시하고 있다 (Table 8).

④ 4세대 cephalosporin계

주사용 항생제인 cefepime만 비교 가능하였다. 약제사용설명서에서는 통상용량, 난치성/중증, 호중구 감소증으로 나누어 1일 1-6 g을 2회 분할 투여토록 제시하고 있으나, PDR에

서는 폐렴, 단순요로감염, 복합요로감염, 피부/연조직 감염, 복합 복강감염, 호중구 감소증 등의 적응증에 따라 1일 1-6 g을 12시간마다 분할 투여하도록 제시하고 있었다.

(3) Monobactam/carbapenem계

Monobactam의 경우는 주사용 항생제인 aztreonam이 비교 가능하였으며, carbapenem의 경우는 주사용 항생제인 imipenem, meropenem이 비교 가능하였다.

Table 8. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval that Package Inserts Recommended with that of PDR : Third Generation Cephalosporins (parenteral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose interval q () hours		Daily dose (g)		Dose interval q () hours	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Ceftriaxone	gonorrhea	usual	1	2	12	24	1	2	12	
		severe		4	12	24		4	12	
			0.25		24		0.25		24	
Ceftazidime	usual		3	4	8	12	2	3	8	12
	simple urinary tract infection		1	2	12		0.5		12	
	complicated urinary tract infection						1	1.5	8	12
	immune compromised host		4	6	8	12	6		8	
	neutropenia		4	6	8	12				
	cystic fibrosis		0.1 mg/kg	0.15 mg/kg	8		0.09 mg/kg	0.15 mg/kg	8	
	meningitis						6	3	8	
	simple pneumonia						1.5		8	
	Intraabdominal infection						6		8	
Cefotaxime		mild	2		12		2		12	
		moderate	3	6	8		3	6	8	
		to severe			6					
		sepsis	6	8		8	6	8	6	8
		life threatening		12	24	4		12		4
	gonorrhea		1				0.5		24	
Ceftizoxime	simple urinary tract infection						0.2		2	
	usual		0.5	2	6	12				
	simple urinary tract infection						1	3	12	12
	other infection						2	6	8	12
	pelvic inflammatory disease	severe					3		8	
Cefoperazone							6		8	
		life threatening					9	12	8	
Cefoperazone		usual	0.5	4	12	24	2	4	12	
			dose adjustment according to age and symptoms							
		severe					6	12	6	12

Aztreonam의 경우 약제사용설명서와 PDR 모두에서 요로 감염, 중등도 전신감염, 중증전신감염으로 나누고 중증도에 따라 1일 1-8 g을 6-12시간마다 분할 투여하도록 제시하고 있었다. Imipenem의 경우 약제사용설명서에서는 통상용량은 1일 0.5-1 g을 8-12시간마다 분할 투여하도록 하고, 중증/난치성 감염의 경우 최대 1일 4 g을 8-12시간마다 분할 투여하도록 제시하고 있으나, PDR에서는 경증, 중등증, 중증/치명적, 단순요로, 복합요로감염로 나누어 1일 1-4 g을 6-8시간마다 분할 투여하도록 제시하고 있었다. Meropenem은 약제사용설명서는 통상용량은 1일 0.5-1 g을 8-12시간마다 분할 투여하고, 중증 또는 난치성 감염의 경우 1일 2 g을 8-12시간마다 투여하도록 제시하고 있으나, PDR은 중증도에 대한 언급 없이 통상용량으로 1일 3 g을 8시간마다 분할 투여하도록 제시하고 있다(Table 9).

2) Glycopeptide계

Glycopeptide는 vancomycin만 비교 가능하였는데, 약제사용설명서와 PDR 모두 통상용량으로 1일 2 g을 6-12시간마다 분할하여 투여하도록 제시하고 있었다.

3) Quinolone계

경구용 항생제 5종과 주사용 항생제 3종에서 비교 가능하였다. 전반적인 권장용량 면에서는 경구용 항생제에서 3종(levofloxacin, ofloxacin, norfloxacin), 주사용 항생제에서 1종(ciprofloxacin)의 경우 약제사용설명서에서 제시한 용량이 적었고, 경구용 항생제에서 2종(ciprofloxacin, moxifloxacin), 주사용 항생제에서 2종(levofloxacin, ofloxacin)의 경우 PDR과

동일하거나 비슷하였다. 적응증 및 중증도에 따른 설명은 약제사용설명서에서 전반적으로 불충분하였다.

경구용 quinolone은 ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, norfloxacin이 비교 가능하였다. 경구용 ciprofloxacin은 약제사용설명서에서 통상용량으로는 1일 0.5-1 g을 2회 분할 투여, 중증 감염시에는 1일 1.5 g을 2회 분할 투여하도록 권장하는 반면 PDR에서는 적응증별로 나누어 단순 요로 감염등에서는 1일 0.2-0.5 g을 2회 분할 투여하며, 폐렴, 중증 요로감염, 복강감염, 피부/연조직 감염 등에서는 1일 0.5-1.5 g을 2회 분할 투여하도록 제시하고 있었다. 경구용 levofloxacin은 약제사용설명서에서 통상용량으로 1일 200-300 mg을 2-3회 분할 투여, 중증감염의 경우 1일 600 mg을 3회로 분할 투여하도록 제시한 반면, PDR에서는 원외 폐렴(CAP), 복합요로감염, 피부/연조직 감염, 부비동염, 만성 폐쇄성폐질환의 세균에 의한 급성악화로 세분화하여, 1일 250-1,000 mg을 1회 투여하도록 권장하였으나 1,000 mg 투여시에서는 2회 분할 투여를 권하고 있다. Moxifloxacin은 약제사용설명서에서 통상용량(모든 적응증으로 표시)으로 1일 400 mg을 1회 투여하도록 제시하고 있으나, PDR에서는 개별적응증을 표시하였고 모든 적응증에서 1일 400 mg을 1회 투여하도록 제시하고 있었다. Ofloxacin은 약제사용설명서에서는 통상용량으로 1일 300-600 mg을 2-3회 분할 투여하도록 설명하고 있으며, 예외로 한센병에서만 1일 400-600 mg을 2-3회 분할 투여하도록 제시하였다. PDR은 통상용량으로 1일 400-800 mg을 2회 분할 투여하도록 제시하였고,

Table 9. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval That Package Inserts Recommended with That of PDR : Monobactam and Carbapenems (parenteral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose interval q () hours		Daily dose (g)		Dose interval q () hours	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Aztreonam	usual urinary tract infection systemic infection	moderate severe	2	3	8	12				
			1	3	8	12	1.5	2	8	12
			2	6	8	12	3	4	8	12
			6	8	6	8	6	8	6	8
Meropenem		usual	0.5	1	8	12	3		8	
		severe		2	8	12				
Imipenem		usual	0.5	1	8	12				
		severe		4	8	12				
		mild					1	2	6	
		moderate					1.5	3	6	8
		life threatening					2	4	6	8
		simple					1		6	
	urinary tract infection	complicated					2		6	

Table 10. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval That Package Inserts Recommended with That of PDR : Fluoroquinolones (oral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose frequency No.		Daily dose (g)		Dose frequency No.	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Ciprofloxacin	usual sinusitis	severe	0.5	1	2		1		2	
	lower respiratory infection	mild to moderate		1.5	2		1		2	
	urinary tract infection	severe					1.5		2	
		simple					0.2	0.5	2	
		moderate					0.5		2	
		severe					1		2	
	intraabdominal infection						1		2	
	soft tissue infection	simple					1		2	
		severe					1.5		2	
	bone and joint infection	simple					1		2	
		severe					1.5		2	
	acute bacterial diarrhea						1		2	
	Typhoid						1		2	
Levofloxacin	gonorrhea						0.25			
	inhalation anthrax						1		2	
		usual	0.2	0.3	2	3				
		severe		0.6		3				
	community acquired pneumonia						0.5	1	1	2
	complicated urinary tract infection						0.25		1	
	skin and soft tissue infection							1		2
Moxifloxacin	sinusitis						0.5		1	
	acute exacerbation of chronic bronchitis						0.5		1	
	community acquired pneumonia									
	simple skin infection									
Ofloxacin	usual sinusitis		0.4		1		0.4		1	
	acute exacerbation of chronic bronchitis						0.4		1	
	community acquired pneumonia						0.4		1	
	simple skin infection						0.4		1	
	usula		0.3	0.6	2	3	0.4	0.8	2	
	leprosy		0.4	0.6	2	3				
	acute exacerbation of chronic bronchitis						0.8		2	
	community acquired pneumonia						0.8		2	
	simple skin infection						0.8		2	
	gonorrhea						0.4		1	
	pevic inflammatory disease						0.8		2	
Norfloxacin	cystitis						0.4		2	
	complicated urinary tract infection						0.4		2	
	prostatitis						0.6		2	
	urinary tract infection	simple					0.8		2	
		complicated					0.8		2	
Norfloxacin	simple gonorrhea						0.8		1	
	prostatitis						0.8		2	

적응증별(원외폐렴, 만성기관지염의 급성악화, 단순요로감염, 피부감염, 복합요로감염, 전립선염 등)로 나누어 기술하였다. Norfloxacin은 약제사용설명서에서는 통상 1일 300-800 mg을 3-4회 분할 투여하도록 설명하고 있으며, '증상에 따라 적의 증감할 수 있다'라고 제시하고 있으나 PDR에서는 단순요로감염, 복합요로감염, 단순 임균감염, 전립선염으로 분류하여 1일 800 mg을 2회 분할 투여하도록 제시하고 있었다 (Table 10).

주사용 항생제는 ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin에서 비교 가능하였다. 주사용 ciprofloxacin의 경우는 약제사용설명서에서는 비뇨기 감염 및 하기도감염, 피부, 골관절 감염으

로 나누어 1일 400-800 mg을 12시간마다 분할 투여하도록 하고 있다. PDR에서는 약제사용설명서에서 제시한 적응증을 동일하게 제시하였으나, 추가로 중증폐렴과 호중구감소증 환자에서의 발열의 경우 1일 1.2 g을 8시간마다 3회 분할 투여하도록 제시하고 있었다. 주사용 levofloxacin, ofloxacin의 경우 약제사용설명서와 PDR간에 차이가 없었다(Table 11).

4) Macrolide계

Macrolide는 경구용 4종에서 비교 가능하였다. Erythromycin, dirithromycin, clarithromycin, azithromycin 네가지 약제 모두 1일 투여량 및 투약횟수에 있어서는 약제사용설명서와 PDR 사이에 별다른 차이가 없었다. Dirithromycin의 경

Table 11. Comparison of the Daily Dose and Dose Interval That Package Inserts Recommended with That of PDR : Fluoroquinolones (parenteral)

Antibiotics	Indications	The severity of infection	Package inserts				PDR			
			Daily dose (g)		Dose interval q () hours		Daily dose (g)		Dose interval q () hours	
			Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Ciprofloxacin	genitourinary	mild to moderate	0.4		12		0.4		12	
		severe	0.8		12		0.8		12	
	simple urinary tract infection/skin infection/pneumonia		0.8		12		0.8		12	
	severe pneumonia and hospital acquired pneumonia								8	
	neutropenia						1.2		8	
Levofloxacin	community acquired pneumonia		0.5	1	12	24	0.5	1	12	24
	complicated urinary tract infection		0.25		24		0.25		24	
	skin and soft tissue infection			1		12		1		12
	sinusitis		0.5		24		0.5		24	
	acute exacerbation of chronic bronchitis		0.5		24		0.5		24	
Ofloxacin	usual		0.4		12		0.4	0.8	12	
	urinary tract infection		0.4		12					
	acute exacerbation of chronic bronchitis		0.8		12		0.8		12	
	community acquired pneumonia		0.8		12		0.8		12	
	simple skin infection		0.8		12		0.8		12	
	gonorrhea						0.4		24	
	pelvic inflammatory disease						0.8		12	
	cystitis		0.4		12		0.4		12	
	complicated urinary tract infection						0.4		12	
	prostatitis						0.6		12	

우 약제사용설명서에서는 적응증별로 설명되지 않았다.

5) Lincosamide계

경구용 및 주사용 clindamycin이 비교 가능하였다. 경구용 clindamycin은 약제사용설명서의 경우 중증 감염시 1일 0.6 g을 4회 분할 투여하도록 하고 있으나, PDR의 경우 1일 0.6-1.2 g을 4회 분할 투여하도록 제시하고 있었다. 심한 중증 감염시에는 양쪽 모두에서 1일 1.2-1.8 g을 4회 분할 투여를 권장하였다. 주사용 clindamycin은 중증, 심한 중증, 치명적인 감염증으로 구분하였는데, 약제사용설명서와 PDR간에 차이는 없었다.

6) Aminoglycoside계

주사용 항생제인 streptomycin 과 tobramycin에서 비교 가능하였으며, 약제사용설명서와 PDR간에 1일 투여량 및 투여간격에 있어 차이가 없었다.

7) Tetracycline계

Minocycline 및 doxycycline의 2종의 경구용 항생제에서 비교 가능하였다. 약제사용설명서와 PDR간에 1일 투여량 및 투약횟수의 차이가 없었다.

6) 기타

경구용 sulfamethoxazole/trimethoprim과 주사용 dalfopristin/quinupristin이 비교 가능하였다. Sulfamethoxazole/trimethoprim의 경우 약제사용설명서에서는 통상 용량(1정을 1일 2회복용) 및 Pneumocystis carinii 감염(20 mg/kg)에 대해서만 용량이 제시되어 있었다. PDR은 통상, 요로감염, 세균성이질, 만성기관지염의 급성악화, 폐포자충에 의한 폐렴, 폐포자충 예방에 대하여 나누어 용량을 기술하였다. Dalfopristin/quinupristin는 약제사용설명서와 PDR 모두 1일 투여량으로 7.5 mg/kg를 동일하게 제시하고 있었다.

고 찰

국내에 시판중인 항생제를 대상으로 약제사용설명서와 PDR에서 권장하는 1일 투여량을 비교한 결과 비교 가능한 51종의 항생제중에서 30종만이 동일한 권장용량을 제시하고 있었고, PDR과 비교하여 19종에 있어서 국내 약제사용설명서에서 제시하고 있는 권장용량이 적었으며, 2종에서는 오히려 권장용량이 많았다. 또한 일부의 항생제에서는 투여간격 또는 투약횟수에 있어서도 문제가 있는 것으로 조사되어 약력학적으로 볼 때 문제가 될 수 있음을 알 수 있었다.

농도-의존적 살균작용 및 긴 항생제투여후 효과를 가진 aminoglycoside (8), fluoroquinolone (9, 10) 등의 항생제는 혈

중 항생제 농도의 최대화가 가장 중요하며, 시간의존적 살균 작용 및 짧은 항생제투여후 효과를 가진 penicilin (11, 12), cephalosporin (13), carbapenem, clindamycin, macrolide (14) 등의 항생제는 폭로기간을 최대화하는 것이 중요하다. 마지막으로 시간-의존적 살균 및 긴 항생제투여후 효과를 가진 항생제는 vancomycin, macrolide, tetracycline 등이며, 이런 항생제는 1일 용량의 최적화가 중요하다(15-17).

이런 기준에서 본다면, 농도 의존성 특성을 지닌 quinolone계 항생제중 4종에서 국내 약제사용설명서상의 제시용량이 PDR보다 적다는 점과 국내에서 가장 많이 쓰이고 있는 항생제인 cephalosporin계 항생제중 9종에서도 국내 약제사용설명서에서 적은 용량을 제시한 것은 고려해 볼 문제일 것이다. 이들은 농도에 따른 독성이 크게 문제가 되지 않는 약제이기 때문에 한국인의 평균 체표면적 또는 체중이 미국인들보다 적은 것을 감안한 1일 투여량의 감량은 타당하지 않다고 생각한다.

이번 연구 중에 흥미로운 사실은 미국의 PDR보다 적은 용량이 제시된 항생제 19종중 10종(경구용 8종중 6종, 주사용 11종중 4종)이 일본에서 직접 수입된 약들이었다는 것이다. 일본에서 개발되어 미국으로 수출된 약들은 미국내에서의 임상연구를 통하여 1일 용량과 투여간격을 다시 정한후 FDA의 공인을 받아 사용하고 있으나, 일본으로부터 국내로 직접 수입된 항생제들은 일본의 사용기준을 그대로 따르고 있으므로 PDR에서의 권장기준과는 차이를 보이는 것으로 생각된다.

국내 약제사용설명서와 PDR 사이에 허가 용량 및 용법에 뚜렷한 차이가 있는 항생제에 대하여 개별적으로 논의해 보도록 하겠다.

β -lactam계 항생제 중에서 주사용 piperacillin/tazobactam은, 항생제의 약력학적 특성상 시간 의존적 항생제이며, 반감기가 짧기 때문에 통상적인 경우 4회, 중증인 경우 6회까지 투여하여야 항생제의 혈중농도가 MIC보다 높은 시간($T > MIC$)을 유지할 수 있다. 따라서 PDR에서 권장하는 통상적인 경우 4회, 중증감염시 6회를 투여하는 권장안이 국내 약제사용설명서에서 제시하는 통상감염의 경우 3회, 중증감염시 4회보다 타당하리라 생각된다(18).

비슷한 예로 cefazolin은 혈중 반감기가 1.8시간으로 충분한 항균효과를 보기 위해서는 6시간 내지 8시간 간격으로 투여되는 것이 추천되고 있는 약제이다(19). 국내 약제사용설명서에서는 적은 용량을 제시하였을 뿐 아니라 투여간격에서도 통상 12시간마다 투여하도록 하고 효과가 불충분시 8시간마다 투약하도록 설명하고 있으나, PDR에서와 같이 통상적

으로는 8시간마다, 심내막염, 패혈증의 경우는 6시간마다로 자주 투여하는 것이 바람직하겠다. 그 외에 주사용 항생제인 cefoxitin, cefoperazone의 경우에도 약제사용설명서에서 비슷한 문제점이 발견되었다.

Quinolone계 항생제 중 경구용 levofloxacin의 경우는 약제 사용설명서에서 통상 1일 300 mg을 3회 분할 투여, 중증인 경우 1일 600 mg을 3회 분할 투여토록 설명하고 있으나, PDR에서는 통상 1일 500 mg을 1회 투여를 권장하고 있고, 중증으로 1일 1 g을 사용하는 경우만 2회로 나누어 투여하도록 하고 있다. Quinolone계 항생제는 대표적인 농도의존성 항생제이며, 긴 항생제투여후 효과를 가진 항생제로 부작용이 없는 한 최대의 AUC:MIC 비, 최고혈중농도:MIC 비를 얻을 수 있도록 1회 투여농도를 정하여야 한다. Levofloxacin의 경우는 반감기도 6-7시간으로 길기 때문에 1일 1회 최대용량을 투여하는 것이 적절할 것으로 생각된다. 저용량을 1일 3회 투여토록 한 국내 약제사용설명서는 일본인 및 한국인의 투약 습관인 식후 3회에 맞추고자 약력학적 특성을 고려하지 않은 것으로 치료 효과의 감소 또는 내성균 출현 증가의 위험이 있을 것으로 생각된다. 역시 마찬가지로 국내 약제사용설명서에서는 경구용 norfloxacin, ofloxacin의 경우 1일 3-4회, 1일 2-3회 투여하도록 하고 있으나 PDR은 모두 1일 2회 투여하도록 하고 있어 전반적으로 국내 약제사용설명서가 투약횟수에 문제가 있다고 생각된다.

또한 이번 연구에서 국내 약제사용설명서와 PDR을 비교함에 있어서, 적응증 또는 중증도에 따른 적절한 항생제의 용량 제시가 있는지를 함께 조사하였다. 이는 대부분의 의사들이 항생제 처방시 약제사용설명서를 많이 참조할 뿐 아니라, 처방의 참고서로 사용하는 투약지침서들의 기본 자료가 되기 때문이다. 약제사용설명서에서는 39%(20종/51종)의 항생제에서 적응증 또는 중증도 별로 항생제 용량이 제시되지 않아서 충실성이 미흡하였으며, 일부 항생제(주사용 cefoxitin, cefoperazone, 경구용 amoxicillin, cefdinir, norfloxacin, minocycline 등)의 경우는 통상용량만 제시된 채 '연령과 증상에 따라 적절히 증량'이라는 모호한 표현으로 항생제 용량을 설명하기도 하였다.

이 연구의 한계는 단순 문헌적 비교 연구이기 때문에, 한국인과 미국인의 체표면적의 차이, 약동학적인 요소인 간내 대사, 신장 배설등의 차이점등을 고려하지 않은 단점이 있다. 그러나 국내 약제사용설명서에서의 51종중 30종에서는 동일한 용량, 용법을 제시하고 있고 3종에서는 오히려 많은 용량을, 19종에서 적은 용량을 제시하는 등 일관되지 않은 기준의

적용은, 국내 항생제의 시판에 있어서 이런 약동학적, 약력학적 요소 이외에 영향을 미치는 다른 요소들이 관여하였을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 국내에 시판중인 항생제의 1일 투여량 및 투여간격에 대한 KFDA의 허가 사항에 대한 적정성을 고찰한 첫 연구로서 의미가 있다고 하겠다.

결론적으로 항생제의 적절한 용량 및 용법을 확인하기 위해, 국내에서 항생제의 시판시에 KFDA의 허가 사항을 포함하여 첨부되는 약제사용설명서와 미국 FDA에 의해 공인된 약제에 대한 사용지침으로 쓰이고 있는 PDR (Physicians' Desk Reference)이 제시하는 1일 투여량과 투여간격을 비교하였을 때, 비교가능한 51종 항생제중 19종(27%)에서 국내 약제사용설명서가 PDR보다 적은 투여량을 제시하고 있었으며 적절한 투여간격을 제시하지 못하는 것으로 나타났다. 이는 부적절한 항생제의 사용으로 치료 효과의 감소, 내성균의 발현 조장 등의 심각한 결과를 초래하고, 이차적으로 고가의 항생제 사용 및 추가 진료비의 상승 등의 의료 경제적 부담을 가중시킬 수 있다. 추후 약력학 및 약동학적으로 한국인에 맞는 항생제의 1일 투여량 및 투여간격에 대한 연구가 필요할 것이다.

항생제에 첨부되는 약제사용설명서 및 약제사용설명서를 바탕으로 편집되는 의약품집이 항생제를 처방하는 의사들이 용법과 용량을 결정함에 있어 참고 역할을 하고 있으나, 국내의 시판 허가사항을 담은 약제사용설명서가 많은 수에서 적응증 또는 중증도에 따른 1일 투여량과 투여간격에 대한 정확한 정보를 제공하고 있지 못하므로 추후 약제사용설명서에 대한 자세한 보완이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 국내 시판중인 항생제의 1일 투여량과 투여간격의 적정성을 확인하고 적응증 및 중증도에 따른 항생제 용량 제시 여부를 확인하기 위하여 항생제 시판시 KFDA의 허가사항을 담은 약제사용설명서를 미국 FDA 공인 약제에 대한 사용지침으로 쓰이고 있는 PDR (Physicians' Desk Reference)과 비교하였다.

방 법 : PDR에 등재되어 있는 항생제 중에서 시럽 및 도포용 항생제를 제외한 총 61종에서, 국내에 시판되어 있는 51종 항생제의 약제사용설명서를 대상으로 1일 투여량, 투약횟수, 적응증 및 중증도에 따른 설명 정도를 비교하였다.

결 과 :

1) 1일 투여량 비교: 비교 가능한 전체 항생제에서, 약제사용설명서가 PDR보다 적은 용량을 제시한 경우는 경구용 8

중, 주사용 11종으로 총 19종(37%)이었으며, 많은 용량을 제시한 경우는 경구용만 2(4%)종이었고, 동일하거나 비슷한 용량을 제시한 경우는 경구용 15종, 주사용 15종으로 총 30(59%)종이었다. 약제사용설명서에서 적은 용량이 제시된 항생제 중 경구용인 cefdnir, cefixime, cefpodoxime, ofloxacin, levofloxacin, norfloxacin (6종), 주사용인 cefazolin, cefotetan, ceftizoxime, meropenem (4종) 등 반수이상의 약제가 일본제약회사로부터 국내에 수입된 약들이었으며 일본의 약제사용설명서와 동일한 용량을 제시한 것을 알 수 있다.

2) 투여간격 비교: 비교가능한 항생제 51종 중에서 국내약제사용설명서가 PDR과 동일한 투약횟수, 투여간격을 제시한 항생제는 30종(59%)이었다. 국내 약제사용설명서가 PDR보다 적은 투약횟수, 긴 투여간격을 제시한 항생제는 9종(17%)이었다. 오히려 많은 투약횟수, 짧은 투여간격을 제시한 항생제가 12종(24%)이나 되었다. 경구용만 비교하였을 경우 국내 약제사용설명서가 PDR보다 적은 투약횟수를 제시한 항생제는 없었으며, 동일하게 제시한 경우는 15종, 빈번한 투약횟수를 제시한 경우는 10종이었다. 주사용 항생제에서 국내 약제사용설명서가 PDR보다 긴 투여간격을 제시한 항생제는 9종, 동일한 경우는 15종, 짧은 투여간격을 제시한 경우는 2종이었다.

3) 적응증 및 중증도에 따른 비교: 약제사용설명서에서 적응증 또는 중증도에 따른 용량에 대한 설명이 부족한 경우는 경구용 13종, 주사용 7종으로 총 20종(39%)이었으며, PDR에서는 경구용 1종, 주사용 2종으로 총 3종(6%)이었다.

결론: 항생제에 첨부되는 약제사용설명서 및 약제사용설명서를 바탕으로 편집되는 의약품집이 항생제를 처방하는 의사들이 용법과 용량을 결정함에 있어 참고 역할을 하고 있으나, 국내의 시판 허가사항을 담은 약제사용설명서가 많은 수에서 적응증 또는 중증도에 따른 1일 투여량과 투여간격에 대한 정확한 정보를 제공하고 있지 못하고 있다.

참 고 문 헌

- 1) 백남중, 김호연, 정희영: 항생제의 사용실태. *감염* 11:55-58, 1979
- 2) 신영증권 리서치센터: 국내 항생제 시장 동향과 전망, 항생제 시장을 통해 본 제약산업 전망. 6월호:11-18, 2001
- 3) 제약협회: 국내 항생제 시장의 성분별 분석. *제약산업정보*, 겨울호, 136-158, 2000
- 4) 이영성, 이경수, 박실비아: 우리나라의 항생제 소비액 추계연구. *보건행정학회지* 10:50-67, 2000
- 5) 대한감염학회: 항생제의 길잡이 개정판. 20-24, 서울, 광문출판사, 2000
- 6) 유승흠: 항생제 사용: 의료 정책적 측면에서. *감염* 21:

285-291, 1989

- 7) Physicians' Desk Reference 56th edition. Montavale, Medical Economics company, 2002
- 8) Maglio D, Nightingale CH, Nicolau DP: *Extended interval aminoglycoside dosing: from concept to clinic. International Journal of Antimicrobial Agents* 19:341-348, 2002
- 9) Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC: *Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46:669-683, 2000
- 10) Sanchez-Recio MM, Colino CI, Sanchez-Navarro A: *A retrospective analysis of pharmacokinetic/pharmacodynamic indices as indicators of the clinical efficacy of ciprofloxacin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45:321-328, 2000
- 11) Petitpretz P, Chidiac C, Soriano F, Garau J, Stevenson K, Rouffiac E: *The efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxycillin-clamulanate 2000/125 mg, twice daily, versus oral amoxycillin-clavulanate 1000/125 mg, three times daily, for the treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. International Journal of Antimicrobial Agents* 20:119-129, 2002
- 12) Löwdin E, Cars O, Odenholt I: *Pharmacodynamics of amoxicillin/clavulanic acid against Haemophilus influenzae in an in vitro kinetic model: a comparison of different dosage regimens including a pharmacokinetically enhanced formulation. Clinical Microbiology and Infection* 8:646-653, 2002
- 13) Ambrose PG, Owens RC, Garvey MJ, Jones RN: *Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with ceftipime. Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 49:445-453, 2002
- 14) Bambeke F, Tulkens PM: *Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. International Journal of Antimicrobial Agents* 18:S17-23, 2001
- 15) Toutain PL, Del Castillo JRE, Bousquet-Melou A: *The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. Research in Veterinary Science* 73:105-114, 2002
- 16) Frimodt-Møller N: *How predictive is PK/PD for antibacterial agents? International Journal of Antimicrobial Agents* 19:333-339, 2002
- 17) Li RC: *New pharmacodynamic parameters for antimicrobial agents. International Journal of Antimicrobial Agents* 13:229-235, 2000
- 18) Kuti JL, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP: *Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa using Monte Carlo analysis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 44:51-57, 2002
- 19) 대한감염학회: 항생제의 길잡이 개정판. p104, 서울, 광문출판사, 2000