

다제내성 그람양성 구균에 의한 감염증의 치료에서 Tapocin[®]과 Targocid[®]의 효능과 안전성에 대한 비교임상연구(제4상)

고려대학교 의과대학 내과학교실¹, 약제과², 진단검사의학과³, 감염관리실⁴, 예방의학교실⁵
박대원¹ · 정혜원¹ · 정성주¹ · 기세윤¹ · 김정연¹ · 김영미² · 김성일³ · 이승은⁴ · 천병철⁵ · 김민자¹

A Randomized, Phase IV, Comparison Study on the Efficacy and Safety of Tapocin[®] and Targocid[®] in Treating Infections Caused by Multi-Resistant Gram Positive Cocci

Dae Won Park, M.D.¹, Hye Won Jeong, M.D.¹, Sung Joo Jung, M.D.¹, Sae Yoon Kee, M.D.¹
Jung Yeon Kim, M.D.¹, Young Mi Kim, R.Ph.², Seong-II Kim, M.T.³, Sung Eun Lee, R.N.⁴
Byung Chul Chun, M.D.⁵, and Min Ja Kim, M.D.¹

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine¹, Department of Pharmacy²
Department of Clinical Pathology³, Infection Control Unit⁴, Korea University Anam Hospital
Department of Preventive Medicine⁵, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : Tapocin[®] is a recently produced Teicoplanin in Korea. To evaluate its clinical usefulness, we compared clinical outcome and safety of Tapocin[®] with those of Teicoplanin (Targocid[®]) against infection caused by multi-drug resistant gram positive cocci.

Materials and Methods : Twenty-four adult patients infected with multi-drug resistant gram positive cocci were enrolled and randomized into each treatment arm after informed consents were obtained. All patients were given one of the test articles for 7 to 14 days intravenously. Clinical outcome and safety were compared between the two groups. Statistical analysis was done by Chi-square test, Student's t-test, and Fisher's exact test.

Results : Twenty out of 24 enrolled patients could be evaluated for clinical efficacy and safety (10 patients for each treatment arm). The baseline characteristics were not significantly different between the two groups in terms of mean age, sex ratio, underlying diseases, site of infections, and causative microorganisms. MRSA was the most common organism: 66.67% in Tapocin[®] and 91.67% in Targocid[®] groups. Total doses of Targocid[®] and Tapocin[®] administered were 24 and 23 vials, respectively. Fever resolved in 90% of treated subjects and there were no significant differences between the two groups. Bacteriological response shows that the causative microorganisms were eradicated except for one MRSA isolate from each group. Drug fever, as a side effect, was reported from one subject in each group.

Conclusion : Efficacy and safety of Tapocin[®] is comparable to those of Targocid[®] for the treatment of infections with multi-drug resistant gram-positive cocci.

Key Words : Tapocin, Teicoplanin, Clinical trial, Multi-drug resistant gram positive cocci

서 론

Submitted 4 April, 2005, accepted 19 June, 2005

Correspondence : Min Ja Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University

126 Anam-Dong, 5th St. Sengbuk-Gu, Seoul, 136-705, Korea

Tel : +82-2-920-5685, Fax : +82-2-920-5616

E-mail : macropha@korea.ac.kr

Glycopeptide계 항생제는 그람양성균에 있어 매우 탁월한 항균력을 지니며, 1970년대 중반부터 대표적인 van-

comycin이 임상에 사용되어 왔으며, 후에 개발된 teicoplanin이 1984년부터 임상에서 사용되었다.

Teicoplanin은 강력한 살균력을 보이며, 시험관내 항균 범위에 있어 *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative *Staphylococcus*, Streptococci (Group A streptococci, Group B streptococci, Viridans group streptococci, pneumococci, enterococci), *Listeria*, *Corynebacterium* 등의 그람 양성균에 대한 우수한 항균력이 이미 확인되었다(1-3). Teicoplanin은 vancomycin과 거의 같은 살균범위를 가지면서도 3회의 loading dose 이후에는 일일 1회의 투여로도 혈중농도가 잘 유지되므로 약물역동학적 측면에서 vancomycin에 비해 투여가 용이하며, 반감기가 길고, 정맥 및 근육 내 투여에서 거의 동일한 약물역동을 보이고 신독성 등의 부작용이 적어 임상에서 사용이 용이한 특성이 있다(4, 5).

항생제 내성은 세계적으로 중요한 공중보건학적 문제로 대두되고 있으며, penicillin-resistant pneumococci와 vancomycin-resistant enterococci (VRE)의 증가, 그리고 특히 면역저하 환자의 중증 감염과 원내감염에서 다제내성을 보이는 그람양성균 감염의 증가는 임상에서 심각한 문제로 대두되고 있다(6, 7). 우리나라의 경우 병원에서 분리되는 *S. aureus*의 60-70%가 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)로서 병원 내에서 정착화되고 있으며, 지역사회에서도 분리되는 비율도 증가하고 있다(8, 9), 이런 상황에서 외국에서는 vancomycin의 사용이 10배 이상 증가되고 이러한 결과로 VRE가 발현되어 증가하고 있다(10). 우리나라도 10년에 걸쳐 vancomycin의 사용이 약 2.5배로 증가되어 이에 따른 내성의 문제가 현실화되고 있다(11). 최근 연구에서 teicoplanin은 임상 미생물학적으로 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), MRSA, enterococci, streptococci, *L. monocytogenes* 등의 균주에는 vancomycin 보다 항균력이 높고, coagulase-negative *Staphylococci* (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*)에서는 vancomycin보다 항균 범위가 넓으나 항균력은 대체적으로 낮으며, vancomycin에 내성이 있는 enterococci에 대해 teicoplanin도 마찬가지로 내성을 보이나 VanB 및 VanC enterococci에 대해 감수성이 있음이 보고 되었다(12-15).

우리나라에서는 Marion Marrell Dow사에서 제조 공급하고 제일약품에서 수입한 teicoplanin제제인 Targocid[®]이 1990년대 초에 도입되어 현재까지 널리 사용되고 있으며, 최근 CJ(주)에서 국산원료를 이용하여 만든 teicoplanin제제인 Tapocin[®]을 개발하여 국내에서 자체 생

산이 이루어짐으로써 Tapocin[®]의 사용이 증가될 것으로 예상된다.

국내에서 제조된 Tapocin[®]에 대한 최근의 연구 결과를 보면 소아 및 성인 중증 감염 환자로부터 분리된 그람양성균에 대한 vancomycin, Tapocin[®], teicoplanin에 대한 시험관내 항균력을 평가하였을 때, 세가지 항균제는 일부 enterococci (*E. faecium* 94개의 검체에서 6균주)들에 대해서만 내성을 보였을 뿐 대부분의 균주들에 대해서 감수성을 보였고, Tapocin[®]은 모든 연구 대상 균주들에서 기존의 teicoplanin과 MIC 분포가 모두 동일함이 확인되었다(16).

본 연구는 다제내성 그람양성 구균에 의한 감염증 환자를 대상으로 Targocid[®]와 Tapocin[®]의 임상효과 및 안전성을 비교 분석함으로써 국내에서 생산되는 Tapocin[®]의 대체성을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대 상

2003년 12월1일부터 2004년10월31일 까지 고려대학교 의료원 안암 병원에서 다제내성 그람양성 구균에 의한 감염증으로 확인된 만 20세 이상의 환자로써, 감염증의 치료를 위한 목적으로 2주 이내의 teicoplanin을 사용하는 환자에 한해서 입원하여 투약과 경과관찰이 가능한 24명을 대상으로 하였다. 연구 참여 전에 모두 서면으로 참여 동의를 받았고, 과거 teicoplanin에 의한 과민반응을 보였던 환자, 심각한 기저질환(예, 백혈병 항암요법 후 호중구 감소증 환자)이 있으면서 시험약의 치료기간이 2주를 초과하여 요구되는 감염증의 경우는 제외하였다. 또한, 본 연구 시작 전에 감염의 원인균으로 추정되는 병원균이 배양분리가 보고되기 전의 초기 경험적 항생제로 동계열의 vancomycin 등은 4 dose 이상 투여된 경우는 제외하였다.

시험균 및 대조균의 배정은 시험균과 대조균을 가능한 동일 수로 할당하고 시험자의 주관을 배제하기 위해 랜덤 블라인드 할당법을 이용한 난수표를 미리 작성하여 무작위로 시험균과 대조균으로 할당하였다.

목표한 피험자수는 다음과 근거에 의하여 산출되었다. 즉, 2003년 1월부터 6월까지 만 6개월간 본 연구기관에서 다제내성 그람양성 구균에 의한 패혈증 혹은 중심정맥 카테터 관련 혈류감염의 진단 하에 glycopeptide 항생제(vancomycin 혹은 teicoplanin)을 투여받은 경우는 총 24례이었고, 표본수 산출은 다음 공식을 적용하였다.

$$N = 2 \times \sigma^2 \times (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 / \Delta^2$$

N: 시험군과 대조군 각각의 명 수

σ : primary variable(약제사용 후 발열일 수)의 표준편차

Δ : equivalent limit difference

유의수준 0.05, 검정력 0.8로 할 때, $Z_{1-\alpha}=1.645$, $Z_{1-\beta}=0.84$ 이고, teicoplanin 사용시작 후 발열기간의 표준편차는 1.76, equivalent limit difference=2라 하면, 위 공식으로부터 표본수는 9.64명이 산출된다, 즉, 연구기간 동안 teicoplanin을 투여받을 것으로 예상되는 인원은 약 20-25에 정도로 추정되며, 시험군(Tapocin[®])과 대조군(Targocid[®])은 각각 10예 이상으로 위의 공식으로부터 산출된 값보다 크므로 통계적으로 의미를 가지는 표본수가 확보된다고 볼 수 있다.

2. 치료

다제내성 그람양성 구균에 의한 감염증에서 감염부위에서 원인균이 분리되기 전의 초기 발열의 치료로는 경험적 항생제로 타 계열의 항생제를 투여할 수 있으며, 배양검사상 다제내성 그람양성균이 동정이 확인되어 시험대상군으로 확정되었을 때 시험약으로 교체하였다. 해열진통제의 병용투여는 치료효과 평가에 영향을 주지 않도록 최대한 억제하여 발열 증상이 최고 38.5℃ 이상일 때 부득이한 경우 투여하였다.

시험약의 용량 및 용법은 첫 3 dose는 부하량으로 400 mg/dose를 12시간마다 정주하고, 이후 유지량으로 24시간마다 400 mg을 1회 또는 200 mg을 12시간 간격으로 정주하였다.

3. 임상검사

모든 피험자에 대해 투약 전 혈액검사와 생화학검사, 뇨검사, 흉부 x-ray, 세균학적 검사를 시행하였다. 이학적 검사는 체온, 맥박, 혈압을 측정하였다. 체온은 8시간 간격으로 1일 3회 구강에서 측정하고 그 날의 최고 체온을 기입하였다. 단, 발열이란 구강 측정으로 37.5℃가 넘는 경우로 정의하였다.

치료의 효과와 약제에 대한 안전성을 평가하기 위하여 치료 중과 치료 종료 시에 이학적 검사, 혈액검사, 생화학검사, 뇨검사, 균배양 검사를 시행하였다.

4. 효능평가

임상적 효능 평가는 발열증상의 감소 및 세균학적 효과에 대해 평가하였고, 최종적으로 이를 종합하여 1) 유

효: 임상소견이 호전을 보이는 경우, 2) 무효: 임상소견이 호전되지 않은 경우로 구분하여 평가하였다. 발열에 대한 효과 평가는 시험군과 대조군간에 약제 투여 후 38℃ 이상인 경우는 지속, 37℃ 이상 38℃ 미만인 경우는 호전, 37℃ 미만인 경우는 소실로 각각 정의하였고, 세균학적 효과의 판정은 원인균으로 추정되는 검출균에 대해 다음과 같이 분류하여 판정하였다. 1) 소실: 원인균이 치료도중 또는 치료 종료시점에서 제거된 경우 2) 불변: 원인균이 분리되었던 검체로부터 원인균을 제거하지 못한 경우 3) 판정불능: 환자가 사망한 경우

5. 안전성 평가

시험약의 투약기간 동안 매일 시험약제와 관련된 이상반응을 시사하는 증상과 징후에 대해 검사하였다. 또한 혈액 및 혈액 생화학 검사(complete blood count, blood urea nitrogen, serum creatinine, electrolytes, AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin), 소변검사를 시험약 투여 전, 중, 후에 시행하였고 이상이 있는 경우 추적조사하였다. 이상반응은 심각함과 심각하지 않음으로 분류하였다. 심각한 이상반응은 치명적이거나 생명을 위협하거나, 영구적인 불구, 혹은 위중한 불구를 초래하거나, 입원기간을 연장시키는 이상 소견으로 정의하였고 상기 범주에 속하지 않는 부작용은 심각하지 않는 부작용으로 정의하였다.

안전성의 평가는 이상반응의 발현빈도, 양상 및 정도와 혈액 및 혈액 생화학적 검사치 등을 분석하여 다음의 4단계로 평가하였다. 1) safe: 부작용 없음, 2) fairly safe: 부작용은 있으나 특별한 처치 없이 계속 투여, 3) suspected in safety: 어느 정도 처치를 하면서 계속 투여, 4) unsafe: 약물투여 중단.

6. 유용성 평가

임상적 효과 및 부작용 등을 종합 평가하여 유용, 약간 유용, 유용성 없음의 3단계로 평가하였다. 1) 유용(efficacious): 임상적 평가가 유효하면서 안정성 평가의 safe 또는 fairly safe, 2) 약간 유용(mildly efficacious): 임상적 평가가 유효하면서 안정성 평가의 suspected in safe, 3) 유용성 없음(inefficacious): 임상적 평가가 무효이거나 유효하면서 안정성 평가의 unsafe의 경우.

7. 통계 분석 방법

통계 분석방법은 Chi-square test, Student's t-test, Fisher 정확검정 등을 적용하였다(SPSS for window

결 과

연구에 등록된 피험자는 총 24명으로 각 군에 12예씩 무작위 배정되었으며, 이중 피험자 선정기준에 타당한 경우는 23명으로 1명은 20세 이상의 연령기준을 만족하지 못하여서 평가에서 제외되었다. 선정기준에 타당한 23예 중 임상효과의 분석평가가 가능한 경우는 20명으로 Tapocin[®]과 Targocid[®]군에 각각 10 예씩 포함되었고 나머지 3명은 중도 탈락하였는데, 기존 병변의 악화(1예), 흡인성 폐렴 합병에 의한 호흡부전발생(1예), 세균학적 검사상 균 교대 발생(1예) 등의 이유로 중간에 시험약제 투여를 중단하거나 다른 약제로 교체하였다.

두 시험군의 피험자들의 특성은 Table 1과 같다. 두 시험군의 평균연령은 69.58, 68.18세로 차이는 없었으며, 성별은 Tapocin[®] 투여군에서는 남자가 Targocid[®] 투여군에서는 여자가 많았으나 통계적 차이는 보이지 않았다. 감염증의 원인 균주로는 MRSA가 Targocid[®]와 Tapocin[®] 시험군에 각각 11예(91.67%)과 8예(66.67%)로 가장 많았고, 그 외에 *Enterococcus faecium* 4예, *Staphylococcus capitis* 1예에서 동정되었다. 감염부위로 창상감염과 요로감염이 가장 많았고 나머지 예들은 폐렴, 카테터 관련 혈류감염 순이었다. 시험약제의 전체 투여량은 22.67 vials과 24.09 vials로 Targocid[®]군에서 사용량이 많았으나 통계적 차이는 보이지 않았다.

Table 2는 두 시험군의 임상적 치료반응과 세균학적 치료반응 결과를 토대로 한 종합 임상효과와 부작용을

평가한 안정성 판정, 종합 임상효과와 안정성을 고려한 최종 유용성 평가에 대한 결과이다. 임상적 치료반응으로 관찰한 발열은 두 군에서 호전 이상의 결과를 보인 경우가 각각 90%였고 두 군간에 차이는 없었다($P=0.25$). 각 시험군에서 발열이 지속된 경우는 각각 1예씩으로 약제 관련 부작용으로 추정되는 약열이 있었다. 세균학적 치료 반응 결과는 두 시험군에서 각각 1예의 환자에서 치료 종료 후에도 지속적으로 MRSA가 동정되었으나 발열의 소실 및 임상적으로 호전 소견을 보인 경우로 종합 임상 효과 판정시 모두 유효하였고 두 시험군에서 차이는 없었다($P=1.000$).

부작용은 Tapocin[®] 및 Targocid[®] 시험군의 각각 1예에서 약열이 시험약 투여 10일째와 8일째 발생하였으며, 이로 인하여 2예 모두에서 시험약 투여를 중단하였다. 투약 중단시점에서 시행한 미생물 배양검사에서도 모두 균은 소멸되었었다. 한편, 간기능 검사에서 Tapocin[®] 시험군에서 2예에서 AST 50-100 IU/L, ALT 43-92 IU/L까지의 경미한 상승소견 보였으나 임상적 증상은 수반되지 않았으며, 투약 중단 후 수치는 정상화되었다. 종합적으로 두 약제투여군 간에 부작용의 발생은 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.33$).

최종 유용성 평가에서 종합 임상효과와 안정성을 고려하였을 때 두 시험군 모두 유용 내지 약간 유용으로 유용성 없음으로 판정되는 경우는 없었다($P=1.00$).

Table 1. Baseline Demographic Data of the Patients Enrolled in the Study

	Tapocin [®] n=12 (%)	Targocid [®] n=11 (%)	P-value
Sex (male/female)	7/5	4/7	0.414
Age (mean)	69.58±13.39	68.18±14.04	0.724
Causative organism			
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (8.33)	3 (25)	0.446
MRSA	11 (91.67)	8 (66.67)	
<i>Staphylococcus capitis</i>	0 (0)	1 (8.33)	
Infection source			
Catheter-related	1 (8.4)	2 (18.2)	0.811
Blood stream infection			
Urinary tract infection	4 (33.3)	4 (36.3)	
Wound infection	4 (33.3)	2 (18.2)	
Pneumonia	3 (25)	3 (27.3)	0.651
Total dose (vial)	22.67	24.09	

Table 2. Clinical and Microbiological Outcome in Patients Receiving Tapocin[®] or Targocid

	Tapocin [®] n=10 (%)	Targocid [®] n=10 (%)	P-value
Fever			
Resolved	3 (30)	7 (70)	0.2425
Improved	6 (60)	2 (20)	
Persisted	1 (10)	1 (10)	
Bacteriologic effect			
Eradicated	9 (90)	9 (90)	1.000
Persisted	1 (10)	1 (10)	
Clinical outcome			
Cure	10 (100)	10 (100)	1.000
Failure	0	0	
Safety			
Safe	7 (70)	9 (90)	0.325
Fairly safe	2 (20)	0 (0)	
Suspected in safety	0 (0)	0 (0)	
Unsafe	1 (10)	1 (10)	
Efficacy			
Efficacious	7 (70)	7 (70)	1.000
Mildly efficacious	3 (30)	3 (30)	
Not efficacious	0	0	

고 찰

본 연구에서 국산 teicoplanin 제제(Tapocin[®])를 다제내성 그람양성구균에 의한 감염증 환자를 대상으로 사용하였을 때 기존의 수입제제(Targocid[®])와 동등한 효과를 보이면서 안전하게 사용될 수 있는지를 조사하는 비교임상연구를 수행하였다. 비록 소수의 환자를 대상으로 하였지만 다제내성 그람양성균 감염에 있어서 최근에 국내에서 생산, 보급되고 있는 Tapocin[®]은 기존의 수입 teicoplanin 제제인 Targocid[®]과 임상효과를 비교 하였을 때, 발열 증상의 호전과 세균학적 균 소실률이 각각 90%를 보임으로써 Targocid[®]에 비해 떨어지지 않았으며, 임상효과가 우수하였다. 특히 본 연구에서 Tapocin[®] 대상환자들에서 분리된 대부분의 균주들은 MRSA로써 이들에 대한 명백한 임상효과를 보여주었다. MRSA는 현재 국내 병원 환경에 만연되어있으면서 병원감염의 가장 흔한 원인균으로 작용하고 있는 균주로서 국산 Tapocin[®]의 상대적으로 저렴한 약제비를 고려할 때 임상에서의 보급이 용이할 것으로 기대된다.

한편, Tapocin[®]의 안전성 평가 측면에서 부작용은 1예에서 약열이 발생하였고, 2예에서 간 효소 수치가 경미하게 증가됨을 보였으나 투약 중단 후 소실되었으며, 이러한 부작용들은 Targocid[®]의 경우와 비교 분석하였을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 Tapocin[®]은 임상에서 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 판단되었다.

Teicoplanin은 Actinoplanes teichomyceticus로부터 생성된 teichomycin A2균과 teichomycin A3균의 glycopeptide계 복합 항생물질이며, 작용기전은 그람양성균의 세포벽 acyl-D-alanyl-D-alanine 구조에 결합하여 세포벽 합성을 억제하는 것으로 vancomycin과 동일하다. 한편, teicoplanin은 vancomycin에 비해 약제의 부작용이 적고 정맥 및 근육내 투여가 가능하여 주입이 용이하여 1984년부터 실제 사용되고 있으며, 일부 지역에서는 vancomycin보다 그람양성균에 대한 내성률이 적은 경향이 있어 최근 들어 점차 사용이 증가하고 있다(1, 2). 그럼에도 불구하고 teicoplanin의 높은 약제비와 제한된 의료보험 재정으로 인하여 그동안 국내 임상환자들에서의 사용이 상당히 제한 되어왔음은 사실이며, 향후 국산 Tapocin[®]이 임상보급이 점차 증가됨에 따라 임상효과와 안전성은 계속적으로 임상에서 평가될 것으로 기대된다.

본 연구에서 대상수가 적은 것이 제한점으로 지적될

수 있으나, 사실상 대상 후보에 속하는 다제내성 그람양성구균에 의한 감염증 환자들의 대부분이 심각한 기저질환이나 타 항생제의 병용투여가 필요한 경우들에 해당됨으로써 대상선정에 있어서 어려움이 있었다. 아울러 본 연구가 최소의 환자 수를 대상으로 수행된 점을 감안할 때, 향후 다수의 환자를 대상으로 임상효과와 안전성 평가가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로, 국내 생산 teicoplanin 제제 Tapocin[®]의 임상효과와 안정성을 종합하여 평가하는 임상시험에서 다제 내성 그람양성구균에 의한 감염증의 치료에 유용한 약제로 평가되며, Targocid[®]에 비하여 임상적 유용성이 떨어지지 않았다.

요 약

목 적 : 본 연구는 다제내성 그람양성 구균에 의한 감염증 환자를 대상으로 기존의 teicoplanin 제제인 Targocid[®]와 국내에서 제조된 Tapocin[®]의 임상효과 및 안전성을 비교 분석함으로써 국내에서 생산되는 Tapocin[®]의 대체성을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법 : 2003년 12월 1일부터 2004년 10월 31일까지 고려대학교 의료원 안암병원에서 다제내성 그람양성 구균에 의한 감염증으로 확인된 만 20세 이상의 환자로, 2주 이내의 teicoplanin을 사용하는 환자에 한해서 무작위로 시험군과 대조군으로 할당하였다. 대상환자에 대해 임상검사 및 임상적 효능평가, 안전성 평가, 유용성 평가를 비교분석 하였다.

결 과 : 연구에 참여한 피험자는 총 24예중 임상적 효능과 안전성 평가가 가능한 경우는 20예로 Tapocin[®]과 Targocid[®]군에 각각 10예씩 포함되었다. 두 시험군의 평균연령은 70세와 68세였고 성별은 Tapocin[®] 투여군에서는 남자가 Targocid[®] 투여군에서는 여자가 많았으나 통계적 차이는 보이지 않았다. 감염증의 원인 균주로는 MRSA가 Tapocin[®]와 Targocid[®] 시험군에 각각 8예(66.67%)와 11예(91.67%)로 가장 많았고, 감염부위로는 창상감염과 요로감염이 가장 많았다. 시험약제의 전체 투여량은 23 vials 과 24 vials로 Targocid[®]군에서 사용량이 많았으나 통계적 차이는 보이지 않았다. 임상적 치료 반응으로 관찰한 발열은 두 군에서 호전 혹은 그 이상의 결과를 보인 경우가 각각 90%였고 두 군간에 차이는 없었다. 세균학적 치료반응 결과는 두 시험군에서 각각 1예의 환자에서 치료 종료 후에도 지속적으로 MRSA가 분리되었다. 부작용은 Tapocin[®] 및 Targocid[®] 시험군의

각각1예에서 약열이 발생하여 시험약 투여를 중단하였고, 두 약제투여군 간에 부작용의 발생은 통계적으로 유의하지 않았다. 최종 유용성 평가에서 두 시험군 모두 유용 내지 약간 유용으로 유용성 없음으로 판정되는 경우는 없었다.

결론 : 국내 생산 teicoplanin 제제 Tapocin®의 임상효과와 안전성 평가에서 다제 내성 그람양성구균에 의한 감염증의 치료에서 Targocid®에 비하여 임상적 유용성이 떨어지지 않았다.

감사의 글

본 임상시험연구는 CJ(주)의 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

참고 문헌

- 1) Shea KW, Cunha BA : *Teicoplanin*. *Med Clin North Am* 79:833-44, 1995
- 2) Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Oethinger M, Marre R : *Teicoplanin: 10 years of clinical experience*. *Infection* 22:430-6, 1994
- 3) Rolston KVI, Dholakia N, Ho DH, LeBlanc B, Dvorak T, Streeter H : *In-vitro activity of ramoplanin, vancomycin, and teicoplanin against Gram-positive clinical isolate from cancer patients*. *J Antimicrob Chemother* 38:265-9, 1996
- 4) Parenti F, Beretta G, Berti M, Arioli V : *Teichomycins. New antibiotics from Actinoplanes teichomyceticus* Nov. Sp. I. *J Antibiotics* 16:276-83, 1978
- 5) Campoli-Richards DM, Brogden RN, Faulds D : *Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential*. *Drugs* 40:449-86, 1990
- 6) Marchese A, Debbia EA, Bacca D, Balistreri G, Musolino B, Schito GC : *Multidrug-resistant gram-positive pathogens. An update on current microbiological patterns*. *Drugs* 54:11-20, 1997
- 7) Leuercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P : *Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in E. faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 33:10-5, 1989
- 8) Park JW, Lee JS, Song JY, Kim CH, Eom JS, Cheong HJ, Kim WJ, Park SC : *Clinical and molecular epidemiologic study of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA) infection*. *J Korean Soc Chemother* 20:77-90, 2002
- 9) Chong Y, Lee K, Park YJ, Jeon DS, Lee MH, Kim MY, Chang CH, Kim EC, Lee NY, Kim HS, Kang ES, Cho HC, Paik IK, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Cha YJ, Kang SH, Lee MH, Song W, Shin JH : *Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance of bacteria in 1997*. *Yonsei Med J* 39:569-77, 1998
- 10) Noskin GA, Peterson LR, Warren JR : *Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis bacteremia: acquisition and outcome*. *Clin Infect Dis* 20:296-301, 1995
- 11) Kim SI, Park JM, Wie SH, Kim YR, Kang MW : *The Trend of Antibiotics Usage in Korea during 1981-1998*. *Korean Infect Dis* 32:439-47, 2000
- 12) Fainstein V, LeBlanc B, Bodey GP : *Comparative in vitro study of teichomycin A2*. *Antimicrob Agents Chemother* 23:497-9, 1983
- 13) Greenwood D : *Microbiological properties of teicoplanin*. *J Antimicrob Chemother* 21(Suppl A):1-13, 1988
- 14) Kenny MT, Dulworth JK, Brackman MA : *Comparative in vitro activity of teicoplanin and vancomycin against United States teicoplanin clinical trial isolates of gram-positive cocci*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 14:29-31, 1991
- 15) Kropec A, Huebner J, Wursthorn M, Daschner FD : *In vitro activity of vancomycin and teicoplanin against S. aureus and S. epidermidis colonizing catheters*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:545-8, 1993
- 16) Kim SI, Choi SM, Lee DG, Wie SH, Kim YR, Yoo JH, Shin WS, Kang MW, Kim SM, Hur JK, Kang JH : *Antimicrobial Activities of Tapocin® against Gram-Positive Cocci*. *Infection and Chemotherapy* 35:439-45, 2003