

클라리스로마이신의 건강한 한국 성인에 대한 집단 약물동태

김호순 · 손수정* · 권광일#

충남대학교 약학대학, *한국 식품의약품 안전청
(Received November 13, 2001; Revised January 14, 2001)

Population Pharmacokinetics of Clarithromycin in Healthy Adult Korean

Ho Soon Kim, Soo Jung Sohn* and Kwang-il Kwon#

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
*Korea Food & Drug Administration, Seoul, Korea

Abstract — The purpose of this study was to estimate the population pharmacokinetics of clarithromycin in healthy adult Korean and to investigate the factors influencing the pharmacokinetics of clarithromycin. The population pharmacokinetic parameters of clarithromycin were calculated with the data from healthy adult Koreans. A total of 798 plasma concentrations obtained from 78 subjects after administration of a single oral dose of 250 mg or 500 mg were used for the modeling. The concentration-time data were fitted to a one-compartment open model assuming a first-order absorption and elimination with no lag time. The correlations between various factors [such as sex, age, height, weight, serum creatinine (Scr) and dose] and pharmacokinetic parameters were estimated with stepwise linear regression analyses. The selected covariates were incorporated in the population model of NONMEM, and the importance of each covariate was investigated by means of backwards elimination. The apparent clearance (CL/F) was significantly correlated to Scr and sex, and the apparent volume of distribution (Vd/F) was significantly correlated to Scr and height in a nonlinear relationship. The population values of K_a was 1.8 hr^{-1} , CL/F was 37.71 L/hr , Vd/F was 200 L and $t_{1/2}$ was 3.68 hrs for a male Korean with 170 cm height and 1.0 mg/dL Scr.

Keywords □ Clarithromycin, Population Pharmacokinetics

클라리스로마이신은 macroride계 반합성 항생제로 에리스로마이신에 비해 용량 및 투여빈도를 줄일 수 있는 장점을 가지고 있으며 소화기계에 대한 부작용도 적은 항생제로 개발되었다. 클라리스로마이신은 경구투여 시 빠르게 흡수되며 생체이용율이 약 55% 정도이다.^{1,2)} 최고혈중농도 도달시간(T_{max})이 3시간 이내 이고 소실 반감기(half-life, $t_{1/2}$)는 4.39~11.27 시간으로 투여용량에 따라 증가하는 것으로 보고되고 있다.^{3,4)} 저용량에서는 뇨와 대변으로 소실되는 정도가 유사한데 고용량으로 갈수록 뇨로 소실되는 분율이 증가한다.⁴⁾ 클라리스로마이신의 신장 청소율(renal clearance)은 노인에서 감소하고 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CLcr)과 클라리스로마이신의 뇨 배설(urinary elimination)간에는 상관관계가 있다.⁵⁾ 보고된 약물동태 파라메타들이 서양인을 대상으로 구한 값들이고 대상자수도 6명에서 22

명 사이이다. 본 연구는 여러기관에서 시행한 클라리스로마이신의 생물학적 동등성 실험 데이터를 nonlinear mixed effects model을 이용한 NONMEM 프로그램으로 건강한 한국 성인의 집단 약물 동태를 분석하였다.

실험방법

정보수집

1999년과 2001년 사이에 국내에서 실행된 클라리스로마이신 생동성 실험 데이터중 지원자의 나이, 성별, 체중, 신장 및 혈청 creatinine 농도(Scr)가 정확히 기재된 지원자를 대상으로 대조약인 Abbott사의 클레리시드정을 투약하였을 때의 혈중농도를 수집하였다. 해당된 총 지원자수는 78명으로 남자가 63명, 여자가 15명으로 지원자의 demographic data 및 임상치는 Table I과 같았다. 모든 지원자는 클라리스로마이신 투여 전 10시간 이상 금식하였으며 물 100-200 mL와 함께 클라리스로마이신 250 mg 또는 500 mg을 복용하였다. 투약 4시간 경과 후 가벼운 식사를 공

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 042-821-5937
(E-mail) kwon@cnu.ac.kr

Table I – Demographic data and clinical biochemical values of volunteer (n=78)

	Mean	S.D.	Median	Range	Symbol
Age (years)	22.77	2.17	23	18-28	AGE
Weight (Kg)	61.61	7.57	63	45-78.6	WT
Height (cm)	172.36	7.30	173	155-185.8	HT
BMI	20.67	1.54	20.73	17.15-23.96	BMI
Scr (mg/dL)	0.95	0.15	1	0.7-1.34	SCR
CLcr (mL/min/kg)	1.69	0.22	1.67	1.22-2.38	CLCR
Gender (male/female)		(63/15)			SEX

BMI (body mass index)=WT/(HT)²

WT : weight (kg)

HT : height (m)

급하였으며 혈액채취는 투약 후 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 및 12시간에 혈액 채취를 하는 경우가 대부분 이었고 투약 후 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 및 12시간에 혈액 채취를 한 경우도 있었다. 혈장내 클라리스로마이신의 농도측정은 HPLC를 이용하였으며 검출기로는 ECD를 이용하였다.

각 지원자의 약물동태 파라메타의 산출

먼저 각 지원자의 채혈시간 및 측정된 혈장중 클라리스로마이신 농도를 가지고 WinNonlin 프로그램을 이용하여 one compartment model로 각 지원자의 약물동태 파라메타인 흡수 속도상수(Ka, absorption rate, hr⁻¹), 청소율(CL/F, oral clearance, L/hr), 분포용적(Vd/F, volume of distribution, L), 소실속도상수(Ke, elimination rate, hr⁻¹) 및 소실반감기(t_{1/2}, half-life, hr)를 구하였다.

집단 약물동태

78명 지원자의 데이터를 NONMEM 프로그램을 이용하여 집단 약물동태 파라메타를 구하였다. 1차 속도 흡수(first-order absorption)의 one-compartment 모델을 이용하여 클라리스로마이신의 청소율(CL/F, L/hr), 분포용적(Vd/F, L)과 흡수속도상수(Ka, hr⁻¹)를 구하였다(PREDPP subroutines: ADVAN2, TRANS2). 여기서 F는 흡수분율(Fraction of the dose absorbed)이다. 이들 파라메타의 intersubject variability는 multiplicative error model을 이용하여 모델을 세웠다.

$$K_a = TVK_a * (1 + ETA_1)$$

$$CL/F = TVCL * (1 + ETA_2)$$

$$V/F = TVV * (1 + ETA_3)$$

TVK_a, TVCL 및 TVV는 각각 K_a, CL 및 Vd의 typical value를 의미한다.

ETA₁, ETA₂ 및 ETA₃는 평균이 0이고 분산이 각각 ω²_{K_a}, ω²_{CL} 및 ω²_{Vd} 인 정규분포하는 random variables이다.

혈청클라리스로마이신 농도 C_i(t)의 intrasubject variability도

multiplicative error model을 이용하여 모델을 세웠다.

$$C_i(t) = C_i^{\#}(t) * (1 + Err_1)$$

C_i[#](t)는 지원자 i의 시간 t의 예상되는 클라리스로마이신의 농도이며 Err₁은 평균이 0이고 분산이 θ²인 정규분포하는 random variables이다.

상관요인(covariate)의 선택

SPSS를 이용한 상관요인의 1차 선택 – WinNonlin 프로그램을 이용하여 산출한 각각의 약물동태 파라메타인 Ka, Vd/F 및 CL/F를 로그변환하여 종속변인으로 하고, population model에 상관성이 있을 것으로 예상되는 요인인 나이, 체중, 키, 투여량 및 Scr(serum creatinine)을 로그변환한 것과 성별을 독립변인으로 하여 stepwise procedure(SPSS, version 10)를 이용하여 선형 회귀분석을 하였다. 회귀분석의 결과로부터 추정값의 표준오차가 가장 작은 모형을 full model로 하고 독립변인을 하나씩 제거하면서 독립변인을 제거한 reduced model과 full model의 상관 계수 비교에 있어서 p>0.05이면 reduced model을 p<0.05이면 full model을 선택하였다.

NONMEM 프로그램을 이용한 상관요인의 2차 선택 – 앞에서 구한 reduced model의 독립변인들을 모두 입력하여 NONMEM 프로그램을 가동한 모델을 다시 full model로 하고 독립변인을 하나씩 삭제하면서 가동한 모델을 reduced model로 하였을 때, reduced model과 full model과의 비교에 있어서 minimum value of objective function(MVO) 값이 유의성있게 변하지 않으면 (p>0.05) reduced model을 선택하였다 즉 독립 변인 하나를 제거하였을 때 MVO의 증가(ΔMVO)가 chi-square distribution에서 자유도 1, 유의확률 0.05에 해당되는 값인 3.8415 이상인 경우 해당되는 독립변인은 그대로 두었다.

결 과

78명의 지원자로부터 얻은 820개의 혈장 클라리스로마이신 농

Table II – Summary of pharmacokinetic parameters of clarithromycin estimated with WinNonlin program

Parameter	Mean	Median	S.D.	Range
Ka (hr ⁻¹)	0.94	0.85	0.60	0.24-4.43
Ke (hr ⁻¹)	0.22	0.19	0.10	0.05-0.67
Vd (L)	207.25	196.82	96.42	85.48-676.09
(L/kg)	3.39	3.02	1.58	1.45-10.56
CL (L/hr)	40.35	38.28	14.61	17.77-86.92
(L/kg/hr)	0.67	0.58	0.27	0.28-1.55

도구를 이용하여 WinNonlin 및 NONMEM 프로그램을 이용하여 산출한 집단 약물동태 파라메타는 다음과 같다.

WinNonlin 프로그램을 이용한 약물동태 파라메타의 산출

WinNonlin 프로그램을 이용하여 산출한 각각의 약물동태 파라메타를 Table II에 요약하였다. 흡수속도(Ka)는 평균값이 0.94/hr(범위 : 0.24~4.43/hr, 지원자간 CV : 63.61%), 청소율(CL/F)에 있어서는 평균 값이 0.67 L/kg/hr 이며 지원자간 CV가 40.17%(범위 : 0.28~1.55 L/kg/hr), 분포용적(Vd/F)는 평균 값이 3.39 L/kg 이며 지원자간 CV가 46.67%(범위 : 1.45~10.56 L/kg) 이고 소실속도 상수(Ke)는 평균 값이 0.22/hr 이며 지원자간 CV가 47.52% (범위 : 0.05~0.64/hr)로 지원자간 개체차가 크게 나타났다. 참고로 각 파라메타에 대해 남녀간의 차이를 student t-

test 하였을 때 유의성 있는 차이는 없었다. 본 연구에서 산출한 건강한 젊은 한국 성인 남자 지원자의 demographics와 클라리스로마이신의 약물동태 파라메타와 Chu등^{1,5,6)}이 젊은 서양 성인 남자를 대상으로 연구하여 얻은 파라메타를 Table III과 IV에 요약하여 비교하였다. 서양인에 비해 한국인의 체중이 작은 경향이 있고 산출된 흡수속도는 한국인이 1993년 Chu등^{5,6)}이 발표한 결과보다 작게 나타났으며 소실반감기, 분포용적 및 청소율(CL/F)에 있어서는 일정한 경향을 나타내지 않았다.

SPSS를 이용한 상관요인의 1차 선택 – WinNonlin 프로그램을 이용하여 산출한 각각의 약물동태 파라메타의 로그변환한 값을 종속변인으로 하고 population model에 상관성이 있을 것으로 예상되는 요인인 성별과 나이, 키, 투여량, BMI(body mass index), CLcr(creatinine clearance)의 로그변환한 값을 독립변인으로 하여 stepwise procedure를 이용하여(SPSS, version 10) 선형 회귀분석한 결과는 Table V와 같다.

Table V와 같이 흡수속도상수(Ka)에 대해서는 Scr 요인이 청소율(CL/F)에 있어서는 투여량, Scr과 성별이 상관요인으로 나타났다 분포용적(Vd/F)에 대해서는 키와 Scr이 상관요인으로 나타났다. 투여량을 상관요인으로 포함하여도 유의성 있게 선형 모델(linear model)을 향상시키지 못했다(p=0.2439).

NONMEM 프로그램을 이용한 상관요인의 2차 선택 – 흡수속도상수 (Ka)에 대해서는 Scr 요인을, 분포용적(Vd/F)에 대해서는

Table III – Summary of demographics in healthy young male Korean and American

Group	Age (yrs)	Weight (kg)	Height (cm)	Dose
Korean (n=63)	23.1(18-28)	64.0(53.2-78.6)	174.8(163-186)	500 mg or 250 mg single
American ¹⁾ (n=12)	29(18-40)	71.5(58-88)	175(164-188)	250 mg i.v. single
American ⁵⁾ (n=12)	23.2(21-29)	76.7(64-88)	180.1(169-190)	500 mg q 12 hrs 5 times
American ⁶⁾ (n=17)	31(20-39)	72.2(63.9-86.8)	174.1(160-183)	500 mg single

Mean (range)

Table IV – Summary of pharmacokinetic parameters of clarithromycin in healthy young male Korean and American. Summary of pharmacokinetic parameters of clarithromycin in healthy young male Korean and American

Group	Ka (hr ⁻¹)	t _{1/2} [#] (hr)	CL/F (mL/min)	Vd (L)
Korean (n=63)	0.98(0.24-4.43)	3.1(1.1-13.0)	686(296-1449)	211(93-676)
American ¹⁾ (n=12)		2.8(2.3-3.5)	519(269-819)	125(82-188)
American ⁵⁾ (n=12)	1.04(0.41-2.20)	4.9(4.0-6.2)	476(249-675)	201(133-246)
American ⁶⁾ (n=17)	1.7(0.6-4.3)	4.3(2.6-10.2)	701(334-1531)	306(109-754)

Mean (range)

[#]Harmonic mean

Table V – Summary of stepwise linear regression analysis of the relationship between covariates and pharmacokinetic parameters estimated with WinNonlin program

Parameter	Model	Covariate	% Variaton explained	P value
Ka	Full linear model	Scr	2.5	
CL/F	Full linear model	Sex, Amount, Scr	30.6	
Vd/F	Full linear model	Height, Amount, Scr	14.2	0.2439
	Reduced linear model	Height, Scr	12.6	

Table IV – Summary of backwards elimination of covariates from the full model

Model	Covariate relationship	Parameter eliminated	ΔMVO	Significance level
Full	$TVKA = \theta_1 * (1/SCR)^{\theta_2}$ $TVCL = \theta_3 * (500/AMT)^{\theta_4} * (1/SCR)^{\theta_5} * (\theta_6)^{sex}$ $TVV = \theta_7 * (HT/170)^{\theta_8} * (1/SCR)^{\theta_9}$	θ_2	3.356	$p > 0.05$
		θ_4	1.260	$p > 0.05$
		θ_5	15.804	$p < 0.001$
		θ_6	8.823	$p < 0.005$
		θ_8	26.955	$p < 0.001$
		θ_9	14.28	$p < 0.001$
Final	$TVKA = \theta_1$ $TVCL = \theta_2 * (1/SCR)^{\theta_3} * (\theta_4)^{sex}$ $TVV = \theta_5 * (HT/170)^{\theta_6} * (1/SCR)^{\theta_7}$	θ_3	14.817	$p < 0.001$
		θ_4	9.817	$p < 0.005$
		θ_6	31.134	$p < 0.001$
		θ_7	25.391	$p < 0.001$

ΔMVO : change of minimum value of objective function by parameter elimination.

Table VII – Population parameters of clarithromycin in healthy young Korean adult calculated with final model

Parameters	Estimated value
MVO	-1525.5
Ka (hr ⁻¹)	1.80
CL/F (L/hr)	$49.1 * (1/Scr)^{0.821} * (0.768)^{sex}$
Vd/F (L)	$200 * (HT/170)^{4.3} * (1/Scr)^{0.979}$

SEX : male=1, female=2

키와 Scr을, CL/F에 있어서는 투여량, Scr과 성별을 상관요인으로 입력하여 NONMEM 프로그램을 가동한 것을 full model로 하고 상관요인 하나씩을 삭제하면서 가동한 모델을 reduced model로 하였을 때 상관요인 각각의 중요성은 reduced model과 full model간의 MVO(minimum value of objective function value)의 차이가 chi-square 분포에서 자유도 1, 확률 0.05에 해당되

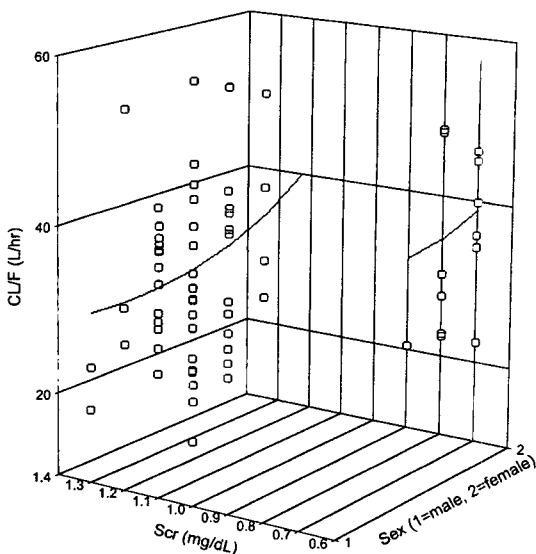


Fig. 1 – WinNonlin estimates (circle) and model predicted relationship (lines) between clearance (CL/F) and sex and serum creatine (Scr).

는 값인 3.8415 이상인 경우 중요한 상관요인으로 결정하였다. 그 결과 Vd/F에 대해서는 Scr과 성별이 CL/F에 대해서는 키와 Scr이 중요한 상관요인으로 나타났다(Table IV). 각각의 상관요인을 포함하지 않을 경우에 비해 상관요인을 포함한 경우 MVO가 작게는 9.817에서 크게는 31.134 감소하였다($p < 0.005$, 1 df).

집단 약물동태 모델 – NONMEM 분석에 의한 건강한 젊은 한국인의 클라리스로마이신의 집단 약물동태 파라메타는 Table VII과 같이 나타났다.

Fig. 1은 Scr과 성별에 따른 CL/F 좌표를 표시한 것으로 앞의 과정에서 가장 적합한 것으로 나타난 최종 모델(final model)로 예측한 CL/F(-)와 WinNonlin 프로그램을 이용해 구한 CL/F(o)를 plot한 것이다. Fig. 2는 Scr과 키에 따른 V/F 좌표를 표시한 것으로 앞의 과정에서 가장 적합한 것으로 나타난 최종 모델로 예측한 Vd/F(•)와 WinNonlin program을 이용해 구한 Vd/F(o)를 plot한 것이다.

Fig. 3은 최종 모델로 구한 모든 지원자의 예상 혈장 농도와

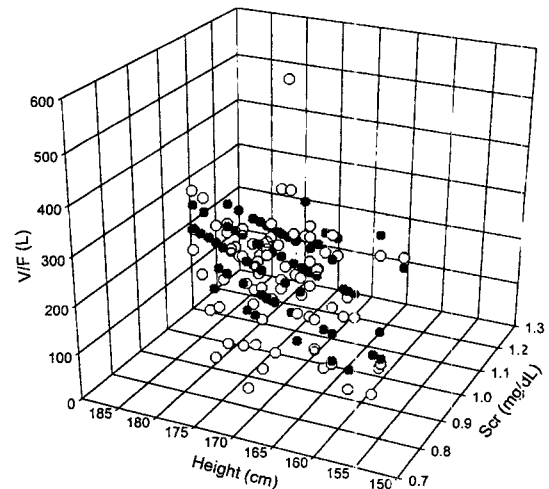


Fig. 2 – WinNonlin estimates (open circle) and model predicted relationship (closed circle) among volume of distribution (V/F) and height and serum creatinine (Scr).

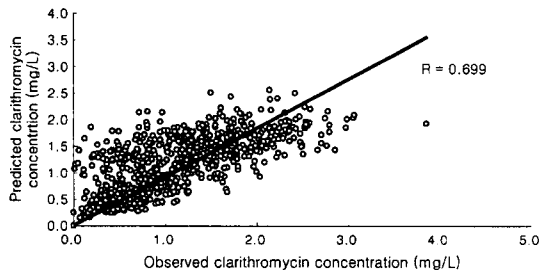


Fig. 3 - Observed versus predicted plasma concentrations for the final population model. Also shown is the line of identify.

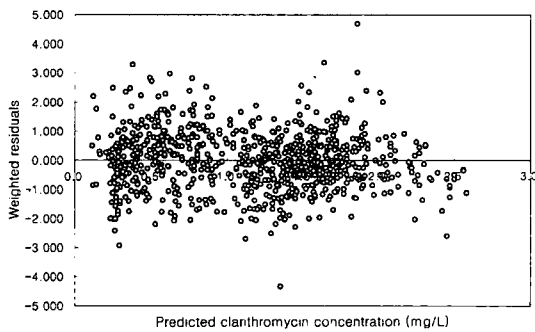


Fig. 4 - Weighted residuals versus predicted plasma concentrations for the final population model.

실제 측정된 농도를 plot한 graph로 상관계수가 0.620으로 유의성있는 상관성을 나타내었다($p < 0.05$). Fig. 4는 예상 혈장 농도와 weighted residual(WRES)을 plot한 것으로 underestimation된 경우가 383이고 overestimation된 경우가 437이며, WRES의 절대값이 3 이상인 경우를 살펴 보았을 때 underestimation인 경우가 4이고 overestimation된 경우가 1로 나타났고 예상 혈장 농도 전반에 걸쳐 WRES가 비교적 골고루 분포하고 있었다.

고 찰

WinNonlin program을 이용하여 각 지원자의 pharmacokinetic parameters를 compartment 이론으로 구할 때 2-compartment나 흡수 지연 시간을 주고 fitting하였을 때 보다 1-compartment로 fitting한 경우 AIC 값이 작게 나왔다. 2-compartment로 fitting한 경우 fitting을 하지 못하는 경우도 발생하였다. 젊은 서양인 남자를 대상으로 한 연구결과 3개와 젊은 한국 남자를 대상으로 한 본 연구의 결과를 비교하였을 때 본 연구에서 구한 소실속도 상수, 분포용적 및 청소율 모두가 다른 3개의 미국인을 대상으로 연구한 결과의 범주안에 들어 인종간의 클라리스로마이신의 pharmacokinetic parameters의 차이를 판단하기는 어려운 상태였다. Table VII의 집단 약동학적 모델을 이용하여 175 cm, Scr이 1인 한국인 젊은 남자의 K_a (hr^{-1}), CL/F(mL/min)와 Vd/F(L)를 구하였을 때 각각 1.8, 628.5, 226.55로 *Chu et al*의 연구결과⁵⁾와 비슷한 결과를 보였다. 참고로

WinNonlin 프로그램을 이용하여 구한 분포용적에 있어서 여자인 경우 평균치가 3.81 L/kg 로 남자의 3.29 L/kg 보다 큰 경향을 보이지만 통계적으로 유의성 있는 차이는 없었다($p > 0.05$).

“클라리스로마이신의 신장 청소율은 노인에서 심각하게 감소하고 크레아티닌 청소율 과 클라리스로마이신의 뇨 배설간에는 상관관계가 있다.”⁶⁾고 보고되어 있는데 본 연구에서는 집단 (population) CL/F를 구하는데 있어서 성별과 Scr이 중요한 상관요인으로 나타났는데 비해 나이를 포함한 모델이 유의성 있는 모델의 향상을 보이지 못했다. 클라리스로마이신의 뇨 배설 속도가 크레아티닌 청소율과 상관성이 있는데⁴⁾ 크레아티닌 청소율과 상관성이 큰 인자로는 성별, Scr, 체중, 나이를 들 수 있다. 이 중 체중과 나이는 본 연구가 생물학적 동등성 실험의 데이터를 이용한 연구로 지원자가 대부분 20대 청년으로 나이가 국한되어 있는 상태이고 체중도 정상체중에 해당되는 사람만을 대상으로 비만도도 국한하여 생동성 실험을 하였기 때문에 모델 설정에 변인으로 작용을 못하고 성별과 Scr만이 클라리스로마이신의 CL/F의 상관요인으로 나타난 것으로 사료된다. Vd/F에 있어서는 나이, 체중, 성별이 모델 설정에 변인으로 작용할 것으로 기대하였는데 비해 Scr과 키가 변인으로 작용하였다. Scr은 성별 및 체중과 유의성있는 상관성을 보여 남자가 여자보다 Scr이 크고 체중이 클수록 Scr이 크게 나타났다. 따라서 Scr이 Vd/F에 대해 성별과 체중의 영향을 내포하고 있기 때문에 Vd/F의 covariate로 성별과 체중 대신 Scr이 상관요인으로 나타난 것으로 사료된다. 또한 Vd/F가 total 분포용적이고 비만도를 제한하여 동등성 시험을 하였기 때문에 자연히 키가 크면 체중도 비례해서 크게 나타나므로서 키가 변인으로 나타난 것으로 사료되고 체중은 키 및 Scr과 함께 분포용적의 상관성을 공유하기 때문에 체중과 분포용적 간의 상관성이 나타나지 않은 것으로 사료된다. 앞서 언급하였듯이 본 연구는 국한된 범위내의 지원자를 대상으로 시행한 동등성 실험의 데이터를 이용한 연구이며 또한 남녀 지원자수에 있어서도 여자가 남자에 비해 극히 적은 수로서 집단 약물동태 모델 설정에 있어서 어려움이 있는 실정이다. 좀 더 넓은 범위의 연령과 비만도 및 신기능을 나타내는 환자 또는 지원자의 데이터를 수집하여 앞서의 방법으로 집단 약물동태 모델을 설정한다면 좀더 일반적인 집단 약물동태 모델을 구할 수 있으리라 사료된다.

문 헌

- 1) Chu S. Y., Deaton R, Cavanaugh J. : Absolute bioavailability of clarithromycin after oral administration in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36, 1147 (1992).
- 2) Davey P. G. : The pharmacokinetics of clarithromycin and its 14-OH metabolite. *Journal of Hospital Infection* 19 (suppl. A), 29 (1991).

- 3) Chu S. Y., Park Y., Locke C., Wilson D. S., Cavanaugh C. : Drug-food interaction potential of clarithromycin, a new macroride antimicrobial. *Journal of Clinical Pharmacology* **32**, 32 (1992).
- 4) Ferrero J. L., Bopp B. A., Marsh K. C., Quigley S. C., Johnson M. J., et al : Metabolism and disposition of clarithromycin in man. *Drug Metabolism and Disposition* **18**, 441 (1990).
- 5) Chu S. Y., Wilson D. S., Guay D. R., Craft C. : Clarithromycin pharmacokinetics in healthy young and elderly volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* **32**, 1045 (1992).
- 6) Chu S. Y., Wilson D. S., Deaton R., MacKenethun A. V., Eason C. N., Cavanaugh J. : Single- and multiple-dose pharmacokinetics of clarithromycin, a new macroride antimicrobial. *Journal of Clinical Pharmacology* **33**, 719 (1993).