

약력학과 WinNonLin 분석

울산의대 임상약리학과/마취통증의학과 교수 노규정

내용

서문	8
1. 서론.....	9
1.1. 배경.....	9
1.2. 정의.....	11
1.3. 질량작용법칙(law of mass action)	13
1.4. 수용체 결합 모형(receptor binding models)	20
1.4.1. 포화 연구(saturation studies)	20
1.4.2. 치환 연구(displacement studies)	22
1.5. 분석예제	25
1.5.1. 수용체결합모형.....	25
1.5.2. 단일부위 및 이중부위수용체결합모형	34
2. 약력학 모형(pharmacodynamic models)	56
2.1. 배경(background).....	56
2.2. 선형효과 농도모형(linear effect-concentration model).....	56
2.3. 로그선형 효과농도모형(log-linear effect-concentration model).....	57
2.4. 보통최대효과모형(ordinary E_{max} model).....	60
2.5. S자곡선최대효과모형(sigmoid E_{max} model)	64
2.6. 복합최대효과모형(composite E_{max} model)	71
2.7. 다중결합처모형(multiple binding site model).....	75
2.8. 분석 예제	76
2.8.1. 억제형 최대효과모형(inhibitory I_{max} model).....	76
3. 상호작용 모형(interaction models).....	117
3.1. 경쟁적 길항(competitive antagonism)	117
3.2. 비경쟁적 길항(noncompetitive antagonism)	118

3.3. 두 약물 간 상호작용에 대한 범용성 경험적 약력학 모형(general empirical dynamic model for two drugs)	118
3.4. 광학이성질체 상호작용모형(enantiomer interaction models)	119
3.5. 다른 S자 모형(additional sigmoid models)	121
3.6. 약리 효과의 동태학(kinetics of pharmacological responses)	122
3.7. 시간반응곡선하면적(area under the response-time curve)	129
3.8. 분석 예제	131
3.8.1. 동시 비선형 회귀분석을 이용한 억제 상수 k_i 의 추정(estimation of inhibitory constant k_i by means of SNLR, simultaneous nonlinear regression)	131
3.8.2. 작용제, 길항제 상호작용 모형(agonist/antagonist interaction model)	159
3.8.3. 광학이성질체 상호작용(enantiomer interaction)	175
3.8.4. S자농도반응모형(sigmoidal concentration-response models)	211
4. 전환모형: 가역적 약물효과(turnover models-reversible drug effects)	257
4.1. 배경(background)	257
4.2. 전환모형의 분류(turnover model taxonomy)	260
4.3. 모형 특성(model characteristics)	272
4.4. 초기 모수 추정값(initial parameter estimates)	274
4.5. 모형 행태(model behavior)	281
4.6. 모형 확장(model extensions)	289
4.7. 분석 예제	291
4.7.1. 전환모형 1	291
4.7.2. 전환모형 2	339
4.7.3. 전환모형 3	353
4.7.4. 전환모형 4	373
5. 전환모형: 비가역적 약물효과(turnover model: irreversible drug effect)	384
5.1. 단순 비가역적 작용: 세포 사멸(simple irreversible action-cell killing)	385

5.2. 세포 사멸과 연동된 세포 성장(cell growth coupled with cell killing)	386
5.3. 최소 억제농도(minimum inhibitory concentration).....	390
5.4. 분석 예제	391
5.4.1. 비가역적 전환모형 1.....	391
5.4.2. 비가역적 전환모형 2(기본모형).....	404
5.4.3. 비가역적 전환모형 2(확장모형).....	415
6. 효과구획 연결 모형(effect compartment link models).....	437
6.1. 배경(background).....	437
6.2. 이력현상(hysteresis).....	440
6.3. 효과구획	440
6.4. k_{eo} 및 최대 효과구획농도	444
6.5. 일구획 모형(one-compartment models).....	447
6.6. 이구획 모형(two-compartment models)	449
6.7. 시간을 Hill 공식으로 통합	451
6.8. 대체 모수화(alternative parameterizations).....	452
6.9. 논문 예제와 시뮬레이션(some literature examples and simulations).....	452
6.10. 문제점과 함정(problems and pitfalls).....	455
6.11. 분석 예제.....	457
6.11.1. 효과구획(effect compartment): 단회정주(IV bolus)	457
6.11.2. 효과구획(effect compartment): 지속정주(IV infusion).....	468
7. 용량시간반응모형(dose-response-time models)	505
7.1. 배경(background).....	505
7.2. 동공축소 자료(miotic data)	506
7.3. 아세틸콜린 분해효소의 전환(acetylcholinesterase turnover).....	510
7.4. 통각억제(antinociception).....	514
7.5. 체온(body temperature)	517

7.6. 항정신성 효과의 전환: 질병 모형화(turnover of antipsychotic effects: disease modeling)	520
7.7. 용량반응시간자료 모형에 대한 결론(conclusions about dose-response-time data modeling)	521
7.8. 분석 예제	523
7.8.1. 동공축소효과의 용량시간반응분석	523
7.8.2. 운동활성도(locomotor activity)의 용량시간반응분석	536
7.8.3. 통각억제 자료의 용량시간반응분석	564
7.8.4. 체온조절 자료의 용량시간반응분석	581
7.8.5. 항정신성 효과의 전환.....	593
8. 내성과 반동모형(tolerance and rebound models).....	605
8.1. 배경(background).....	605
8.2. 시스템 분석(systems analysis)	610
8.3. 모수의 시간 의존적 변화	611
8.4. 길항적 대사체 모형(antagonistic metabolite model).....	614
8.5. 내성구획모형(tolerance compartment model).....	616
8.6. 상쇄기전(counteracting mechanism)	617
8.7. 되먹임(feedback)과 반동(rebound)	618
8.8. 전환속도에 대한 단순음성되먹임(simple negative feedback on turnover rate)	621
8.9. 조정자 매개 음성 되먹임(negative feedback via a moderator)	623
8.10. 조정자 및 반응 수준 매개 음성 되먹임(negative feedback via a moderator and level of response).....	627
8.11. 조정자 매개 음성 되먹임의 시뮬레이션.....	629
8.12. 단방향 풀모형(pool model: unidirectional flow)	631
8.13. 양방향 풀모형(pool model: bidirectional flow)	635
8.14. 다른 모형과의 비교(comparison with other models).....	639
8.15. Cocaine 시간반응자료의 모형화.....	642

8.16. 시간뇌파자료의 모형화.....	646
8.17. 내성과 의존 모형에 관한 몇 가지 생각(some thoughts about tolerance and dependence models)	654
8.18. 분석 예제.....	656
8.18.1. 되먹임 모형(feedback modeling) - 코티졸(cortisol)/ACTH.....	656
8.18.2. 내성모형: 반복투여(tolerance model- repeated dosing)	668
8.18.3. 뇌파 자료에 나타나는 기능적 적응의 모형화(modeling functional adaptation of EEG data)	695
9. 기저값 모형(baseline model)	721
9.1. 고정 기저값 모형(constant baseline model)과 변동 기저값 모형(variable baseline model)	721
9.2. 진동하는 전환 속도(oscillating turnover rates).....	724
9.3. 분석 예제.....	729
9.3.1. 진동 반응(oscillating response).....	729
10. 신호전달모형(transduction models)	745
10.1. 분석 예제.....	749
10.1.1. 신호전달모형(transduction modeling)	749
11. 전환함수로 모형화한 상승효과(synergistic effects modeled by turnover functions).....	769
11.1. 분석 예제.....	772
11.1.1. 비가역적 전환모형 2	772
12. 쌍곡선함수로 모형화한 상승효과(synergistic effects modeled by hyperbolic functions).....	773
12.1. 분석 예제.....	776
12.1.1. 쌍곡선함수로 모형화한 상승효과.....	776
13. 로지스틱반응모형(logistic response model).....	785
13.1. 분석 예제.....	788
13.1.1. 로지스틱 회귀분석 1: 단일 자극	788
13.1.2. 로지스틱 회귀분석 2: 다중 자극	800

14. 추가 공부(additional reading) 815

서문

이 책은 서울아산병원 임상약리학과와 (주)티엔제이테크가, 2013년과 2014년에 공동으로 개최한 WinNonLin 워크숍의 교재 중 약력학만 모아서 정리한 것이다. 본 교재를 편집하고 강의도 맡아 준 조상현, 최상민, 정진아, 노육환, 최병문, 김재우, 구나미, 장민정 선생님께 감사를 드리는 바이다. 또한 이 워크숍을 제안하고 지원해준 (주)티엔제이테크의 조해림, 주영대씨에게도 감사 드린다.

여기에 소개되어 있는 약력학 이론은 난이도가 상당히 높으므로, 읽기에 수월하지 않을 것이다. 독자에게 조금이라도 도움이 될까 하여, 이론을 상세하게 설명한 후, Phoenix WinNonLin으로 예제를 분석하였다. 약리를 좀 더 깊이 있게 배우고자 하는 분들께 이 책이 좋은 길잡이가 되기를 희망한다.

울산의대 임상약리학과/마취통증의학과 교수 노규정

2015-10-01

두 번째 서문을 적고 있는 이 시간은 2017-04-26 오후 12시 52분이다. 대한마취약리학회에서 2017년부터 진행하는 마취약리학 전문가 과정 커리큘럼 중 하나로 이 책을 선택한 바 있다. 3월부터 시작하여 앞으로 2주만 더 하면 약동학이 끝난다. 앞으로 매주 약력학을 하게 될 것이다. 이 책으로 약동학이나 약력학을 끝냈다고 함은, 이 과정에 들어와 있는 임상의사들이 약동약력학에서 사용되는 이론, 수식, 용어에 익숙해져서 더 이상 어렵다고 느끼지 않음을 의미한다. 이 자신감을 바탕으로 약동학, 약력학이 실제 진료과정에서 좀 더 직접적으로 활용되기를 희망한다.

울산의대 임상약리학과/마취통증의학과 교수 노규정

2017-04-26

1. 서론

1.1. 배경

약력학은 시간 경과에 따르는 약물의 생물학적 효과, 약물 노출과 효과의 관계, 약물의 작용 기전을 연구하는 학문으로 정의할 수 있다. 약동학은 약물의 흡수, 대사, 분포와 배설에 대한 학문이다. 통합약리학(integrative pharmacology)은 약력학과 약동학을 모두 포함한다. 이 장에서는 수용체의 개념, 약물과 수용체의 결합, 약력학 모형에 대하여 소개하도록 하겠다. 혈액 또는 혈장의 약물농도와 약물반응 간의 관계를 기술해주는 모형은, 기저효과나 최대효과와 같은 감수성 측면(sensitivity aspects)과 시간이 지남에 따라 관찰되는 효과가 달라지는 시간적 측면(temporal aspects)에 대하여 임상적으로 유용한 정보를 제공한다(그림 1-1).

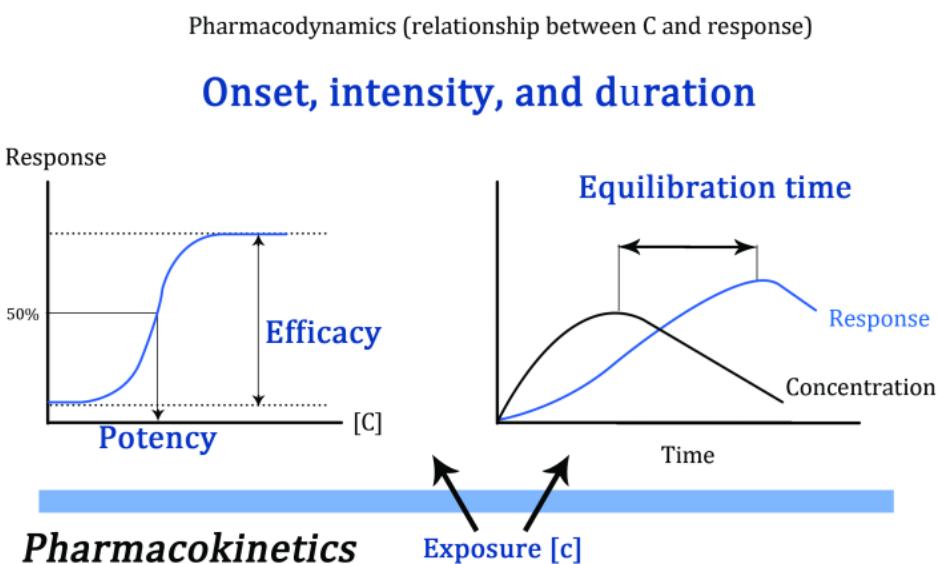


그림 1-1. 작용개시와 소실을 유발하는 약물의 약력학 특성은 효능이나 역가와 같은 감수성 측면과 평형도달시간 같은 시간적 측면을 포괄한다. 약동학(노출)이 약력학을 유도한다고 생각한다.

1장에서는 약력학 개념을 이해하는데 중요한 몇 가지 정의, 질량작용법칙(law of mass action)의 개요, 포화(saturation) 및 치환(displacement) 연구에 필요한 수용체결합모형(receptor binding model)의 개요를 다룰 것이다. 2장부터는 약력학 모형의 원리를 다룰 것이다.

약동약력모형의 일차목적은 약물의 핵심적인 *in vivo* 특성을 찾아내어 동물과 사람의 생리적, 병리적 상태 하에서 약물반응의 시간경과와 정도를 쉽게 예측하는데 있다(Levy, 1993). 약이 유발하는 약리반응은 약물작용의 연구대상이 되는 실제 시스템에 따라 매우 상이하기 때문에, 주어진 *in vitro* 농도 또는 *in vivo* 용량에 대한 역가와 효능 지식만으로는 약력학 특성을 충분히 이해하기 어렵다. 따라서 약동학 특성을 알기 위하여 다양한 *in vivo* 및 *in vitro* 연구가 수행되고, 이를 바탕으로 농도와 효과 간의 관계를 추론한다. 그러나 의미있는 약동약력 관계를 이해하려면 적절한 *in vivo* 구획 내 농도와 생물학적 반응을 완전하게 연관시킬 필요가 있다는 것은 잘 모르고 있다. 예를 들어, 약력학 정보를 알아 내고자 할 때, 전임상 약리학자는 흔히 용량반응자료만으로 만족하거나, 심지어 약물노출에 대한 정보는 제한적이거나 아예 없기도 하고 부적절한 투여 경로를 사용하기도 한다. 그러나, 이런 자료로는 복잡한 약력학 특성을 합리적으로 설명할 수 없다. 복잡하면서도 통합된 세포 시스템에서 얻어진 역가 및 효능 지식과 함께, *in vitro* 활성이 적절한 *in vivo* 효과로 나타나는 것(중개, translation)을 잘 이해하여야만 비로소 약력학 특성의 세세한 그림이 그려진다. 이러한 중개의 핵심은 표적효과(target effect)를 볼 수 있는 전임상 동물 모형(preclinical animal model, proof of principle)이나 질병 모형(disease model, proof of concept)에서 시간경과에 따른 약물노출을 계산하는 것이다. 이외에도 종(species), 계통(strain), 개체(subject)의 변동으로 인한 유전적 차이를 포함하여 약력학 변이도 깊이 고려하여야 한다.

이상적인 약력학 측정법은 예민하고(sensitive), 점진적이면서(gradual), 의미있고(meaningful), 객관적이자(objective), 재현가능(reproducible)하여야 한다. 약물의 약력학을 특성화하려면 기저효과(baseline)나 질병모형(disease model)과 같은 대조군뿐만 아니라, 용량군을 2-4개 정도 설정하여 이 중에 하나는 최대반응에 도달하도록 하여야 한다. 이상적으로는 모형이 작용 기전을 포함할 뿐 아니라, 중요한 중간 단계들(pivotal intermediate steps)을 설명할 수 있어야 한다.

약동약력학적 추론은 약물노출과 시간에 따른 반응의 개시, 강도, 지속시간 사이의 상호 작용을 완벽하게 포착할 수 있어야 한다.

1.2. 정의

이 절에 나오는 추론은 질량작용법칙과 수용체 점유이론(receptor occupancy theory)에 주로 근거하지만, 몇 가지 다른 수용체 상호작용 모형(receptor interaction models) 또한 언급할 것이다(예로 Paton의 1961년 논문 참고).

반응은 크게 두 가지로 분류하여 설명할 수 있다. 하나는 점진 또는 연속 반응(graded or continuous response)이라고 부르고, 혈압, 심박수, 아세틸콜린 분해효소(acetylcholinesterase) 활성과 같은 생리적 변수가 이에 속한다. 이러한 반응은 용량, 농도, 시간에 대한 연속 함수의 형태로 변화를 측정할 수 있다. 둘째는, 가부 또는 이분형 반응(quantal or dichotomous response)을 들 수 있다. 간질, 암, 사망 등과 같은 변수가 이 반응의 예가 될 수 있을 것이며, 반응 유무만 있고 중간 반응은 없다. 연속 반응과 이분형 반응을 분석하는 방법은 다르다.

다음에서 설명할 정의는 Neubig의 2003년 논문에서 인용하였다. 수용체란, 직접적이면서도 특이적으로 세포간, 세포내의 화학신호전달(chemical signaling)에 관여하는 거대분자(macromolecule)이다. 작용제(agonist)는 수용체에 결합하여 활성 형태로 존재하는 수용체의 비율을 변화시킴으로써(안정시킴으로써) 생물학적 반응을 일으키는 리간드이다. 역 작용제(inverse agonist)는 활성 형태의 수용체 비율을 감소시키는 반면, 작용제는 증가시킨다. 길항제(antagonist)는 다른 물질(일반적으로 작용제)의 작용을 감소시키는 물질이다. 그림 1-2는 완전 및 부분 작용제, 길항제, 역작용제의 상대적인 효과에 대한 그림이다.

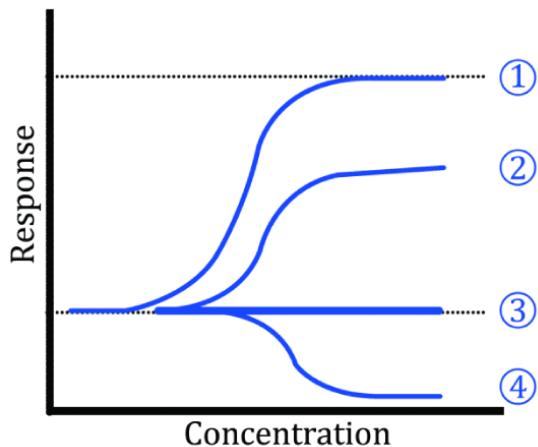


그림 1-2. ① 완전 작용제, ② 부분 작용제, ③ 길항제, ④ 역작용제의 작용에 대한 그림

역가는 약물의 활성을 말하는 용어로, 원하는 효과가 나오도록 하는 농도나 용량을 가리킨다. 그러나 덜 인정되기는 하지만, 최대효과를 얻을 수 있는 농도나 용량을 뜻하기도 한다. EC_{50} 은 주로 최대효과의 50%를 보이는 작용제의 몰농도(molar concentration)를 표현하는 용어이며, IC_{50} 은 특정 반응에 대하여 최대값의 50%만큼 감소시키는 길항제의 몰농도를 의미한다. 이와는 다르게, 약물과 생물학적 표적 간의 결합 정도(attraction)를 설득력 있게 표현한 것이 수용체에 대한 약물의 친화도(affinity)이다. 효능이라는 개념은, 원래 Stephenson [1956]이, 수용체 점유 비율이 같을 때라도 작용제들이 만들어 내는 반응이 서로 얼마나 다른지 표현하기 위하여 도입한 것이다. 어떤 조직에서는, 효능이 높은 작용제의 경우 수용체 점유 비율이 작다 하더라도 최대 효과를 낼 수 있다. 주어진 수준의 반응 정도에서, 작용제가 결합할 수 있는 여분(reserve)의 수용체가 많이 있을 때 조직은 잉여수용체(spare receptor)를 가지고 있다고 한다. 친화도(affinity, strength of attraction)와 효능(efficacy, degree of effect)은 투여 대상과 무관하게 약물의 활성을 측정하는 2가지 중요한 척도이다(Kenakin [2004]).¹

¹ 약이 되려면 두 가지 요소가 필요하다. 첫 번째는 수용체와의 결합 세기(**affinity**)이며, 두 번째는 수용체를 활성화시키는 능력 혹은 효과를 나타내게 하는 능력(**efficacy, intrinsic efficacy**,

탈감작(desensitization), 내성(tolerance) 및 속성내성(tachyphylaxis)은 작용제를 지속적으로 투여하거나, 반복적으로 투여하는 도중에 반응이 저절로 감소하는 것이다. 탈감작이라는 용어는, 수용체 자체가 관련되거나 수용체 활성화의 직접적 결과인 속성내성을 지칭할 때 사용하기 바란다.

1.3. 질량작용법칙(law of mass action)

체내에는 약물 결합의 표적이 되는 여러 종류의 단백질이 있다. 이러한 표적 중에는 효소, 운반체(transporter), 이온채널, 수용체가 있다. 수용체는 세포 기능을 조정해주는 화학적 신호전달 체계 내에서 감지 요소(sensing element)로 생각하면 된다. 여러 가지 수용체 모형이 정의될 수 있으나(Paton [1961]), 질량작용법칙에 근거한 수용체 점유모형(receptor occupancy model)이 가장 그럴 듯하다. 그림 1-3에 나와 있는 것처럼 약물의 수용체 결합은 대개 가역적이다.

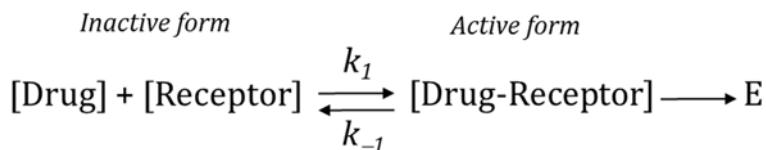


그림 1-3. 약물, 수용체 및 약물수용체복합체(drug-receptor complex)의 평형을 도식화한 것. 변환(transduction) 과정은 약물수용체복합체가 효과 E를 발생시키는 과정이다. [Drug]은 본문의 [C]에 해당한다.

그림 1-3에서 R은 결합 가능한 수용체의 농도를 의미하고, [C] 또는 [Drug]는 생체상(biophase)에서 약물의 농도, [RC]는 약물수용체복합체 [Drug-Receptor]의 농도를 뜻한다. 반응 E는 특정 시점에 점유된 수용체의 농도에 비례한다. 그러나, 수용체의 일부만 점유되어도 최대효과가 일어나는 경우가 있다. 이런 경우 잉여수용체가 존재할 것이다. 평형상태에서 약물수용체복합체의 생성속도(rate of formation)는 약물수용체복합체의 분해속도(rate of

intrinsic activity)이다. 작용제는 두 가지를 모두 가지나, 길항제는 affinity만 가진다.

degradation)와 동일하다. 즉, 결합속도상수(association rate constant) k_1 [$M^{-1}s^{-1}$]에 의하여 결정되는 결합속도는 해리속도상수(rate of dissociation) k_{-1} [s^{-1}]에 의하여 결정되는 해리속도와 동일하다. 여기서 M은 몰농도를 의미한다.

$$\frac{d[RC]}{dt} = k_1 \cdot [R] \cdot [C] - k_{-1} \cdot [RC] \quad (1-1)$$

평형상태에서 $d[RC]/dt = 0$ 이고,

$$k_1 \cdot [C] \cdot [R] = k_{-1} \cdot [RC] \quad (1-2)$$

다시 정리하면 다음과 같다.

$$\frac{[C] \cdot [R]}{[RC]} = \frac{k_{-1}}{k_1} = K_d \quad (1-3)$$

$$Affinity = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{1}{K_d} \text{이다.}$$

K_d 는 약물수용체복합체의 평형해리상수(equilibrium dissociation constant)이다. 즉, K_d 는 결합반응의 평형상수이다($K_d = k_{-1}/k_1$). K_d 가 작을수록 약물수용체 친화도는 커진다. 다시 말해서 K_d 가 작아질수록 수용체의 활성 형태인 오른쪽으로 평형상태가 더 이동한다(그림 1-3). 수용체의 총농도를 $[R_t]$ 라고 하면, $[R_t] = [RC] + [R]$ 이다. 이를 $[R]$ 에 대한 식으로 나타내면 다음과 같다.

$$\frac{[C] \cdot ([R_t] - [RC])}{[RC]} = \frac{k_{-1}}{k_1} = K_d \quad (1-4)$$

식 1-4를 정리하면

$$\frac{[C] \cdot ([R_t] - [RC])}{[RC]} = K_d$$

$$[C] \cdot [R_t] - [C] \cdot [RC] = K_d \cdot [RC]$$

$$[C] \cdot [R_t] = K_d \cdot [RC] + [C] \cdot [RC] = [RC] \cdot (K_d + [C])$$

$$[C] \cdot [R_t] = [RC] \cdot (K_d + [C])$$

$$\frac{[RC]}{[R_t]} = \frac{[C]}{K_d + [C]} \quad (1-5)$$

$[C] = K_d$ 일 때 $[RC] = [R_t]/20$ 이다.

Ariens [1954]는 반응이 전체 수용체의 점유 분율(fractional occupancy)에 직접 비례한다는 개념을 도입하였다. 다시 말하자면, 반응(E)은 약물수용체복합체의 농도($[RC]$)에 비례한다. 비례상수 $\left(\varepsilon = \frac{E}{[RC]} \right)$ 를 내인성 활성도(intrinsic activity)라고 하였다.²

약물에 의한 최대반응(E_{max})은 모든 수용체가 점유될 때 발생하므로 $E_{max} = \alpha[R_t]$ 이고 여기서 α 는 효능을 말한다.

$$\alpha = \frac{E}{[RC]} \quad (1-6)$$

$$E_{max} = \alpha \cdot [R_t] \quad (1-7)$$

식 1-6을 식 1-7에 대입하면 다음과 같다.

² Ariens의 내인성 활성도는 약한 작용제의 최대반응이 최대조직반응(maximal tissue response)보다 작아지도록 조절해주는 역할을 한다. 즉, $Response = \frac{\varepsilon \cdot [C]}{[C] + K_d}$. $\varepsilon = 1$ 이면 완전 작용제(full agonist)이고 $\varepsilon = 0$ 이면 길항제, $0 < \varepsilon < 1$ 이면 부분 작용제(partial agonist)이다.

$$E_{\max} = \frac{E}{[RC]} \cdot [R_t]$$

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[RC]}{[R_t]}$$

$$\frac{[RC]}{[R_t]} = \frac{[C]}{K_d + [C]} \quad (1-5)$$

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[C]}{[C] + K_d} \quad (1-8)$$

K_d 는 해리속도상수이다. 식 1-8을 정리하면 다음과 같다.

$$Occupancy \text{ or } Stimulus = \frac{E}{E_{\max}} = \frac{[C]}{[C] + K_d} \quad (1-9)$$

$$E = \frac{E_{\max} \cdot [C]}{[C] + K_d} \quad (1-10)$$

Stephenson [1956]은 효능을 하나의 약물수용체복합체가 유발하는 조직 반응의 강도(strength)라고 기술하였다.³ 뒤이어 조직의 특성(예, 수용체와 반응 간 연동의 속성과 해당 조직의 수용체 수)과 약물수용체복합체의 특성이 중요함을 이해하게 되었고, 내인성 효능(intrinsic efficacy)의 개념을 도입하게 되었다(Stecphenson [1956], Kenakin [1996]). 따라서, 수용체 점유와 반응(E) 간의 관계는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

³ Stephenson은 조직반응(tissue response)은 자극(stimulus)에 대한 monotonic function이라고 가정하고, 이를 stimulus-response relationship이라고 하였다. 그리고 효능(efficacy, e)의 개념을 이 관계 안에 다음과 같이 넣었다. $Response = f \cdot \left[\frac{e \cdot [C]}{[C] + K_d} \right]$. Stephenson은 muscarinic agonist의 조직반응 함수로 hyperbolic function ($response = stimulus / [stimulus + 1]$)을 사용하였는데, 여기서 $e > 0$ 이다. Furchtgott는 이를 더욱 발전시켰는데, 내인성 효능(intrinsic efficacy, ε)을 점유된 수용체 하나당 단위 stimulus로 정의하고, 그 관계를 $e = \varepsilon \times [R_t]$ 라고 함으로써, efficacy의 조직성분과 작용제, 수용체 복합체 성분을 분리시켰다. 따라서 $Response = f \cdot \left[\frac{\varepsilon \cdot [C] \cdot [R_t]}{[C] + K_d} \right]$.

$$E = \frac{\varepsilon \cdot N_{tot}[C]}{[C] + K_d} \quad (1-11)$$

ε , N_{tot} , K_d 와 C 는 각각 내인성 효능(intrinsic efficacy), 전체 수용체의 수, 최대반응의 50%일 때의 농도, 수용체 부위에서의 약물 농도이다. 식 1-12b는 신호전달함수(transduction function)를 나타내는데, 이 식은 반응 시스템의 특성을 기술하고 있다. 신호전달은 기본적으로 리간드와 수용체 간 결합이라는 화학적 자극이 혈압 하강과 같은 신체적 작용으로 전환되는 것을 뜻한다. 다음에서는 식 1-10과 유사하게 1-11의 한 형태를 사용할 것이다. $\varepsilon \cdot N_{tot}$ 와 K_d 를 각각 E_{max} 와 EC_{50} 로 표기하도록 한다. 흔히 수용체 점유가 반응과 직접적인 관련이 없고, 수용체 점유, 신호전달기(transducer), 효과기(effect), 이차 메신저 활성화(secondary messenger activation), 마지막으로 반응 사이에 신호증폭(signal amplification)이 발생하기 때문에, 농도반응곡선이 그림 1-4에 나타난 바와 같이, 수용체 점유 곡선(리간드 자극 양상, 우측곡선)의 왼쪽으로 떨어진다. 일반적으로 EC_{50} 이 K_d 보다 훨씬 작지만 예외도 있다.

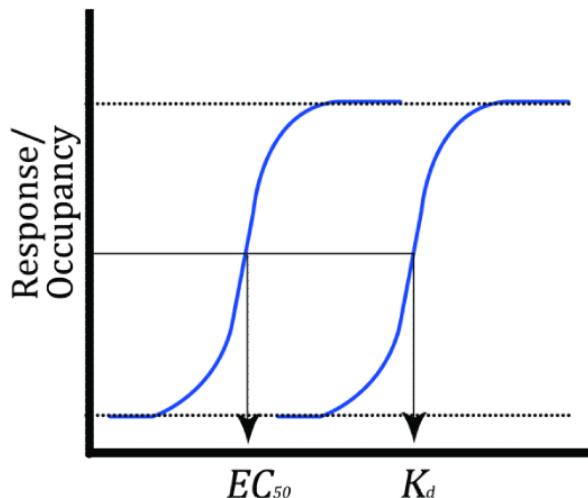


그림 1-4. 리간드 자극 양상(우측곡선) 및 리간드 반응 양상(좌측곡선) 그리고 K_d 와 EC_{50} 의 관계. 반응은 수용체 결합(K_d)과 기능적 반응(functional response, EC_{50}) 모두를 반영한다.

두 개 이상의 복합 쌍곡선 프로세스(hyperbolic process)에 의한 전체 반응은 그 감수성이 어느 한 프로세스의 감수성보다 크다는 것을 수학적으로 보여줄 수 있다.

그림 1-5에서는 수용체에 약물이 결합한 후에 초기자극이 유발되는 캐스케이드를 보여주고 있다. 이 초기자극이 캐스케이드의 다음 단계를 유도한다. 수용체 집단(receptor population)의 작은 분율이 활성화되어도 강력한 생리적 신호인 기능적 반응이 일어난다(식 1-12, Kenakin, [1996]).

$$Stimulus_i = \frac{[C]}{K_d + [C]} \quad (1-12a)$$

$$Response = \frac{Stimulus_i}{\beta + Stimulus_i} \quad (1-12b)$$

식 1-12b에서 β 모수는 최대 반응의 50%를 나타내는 자극을 의미한다.

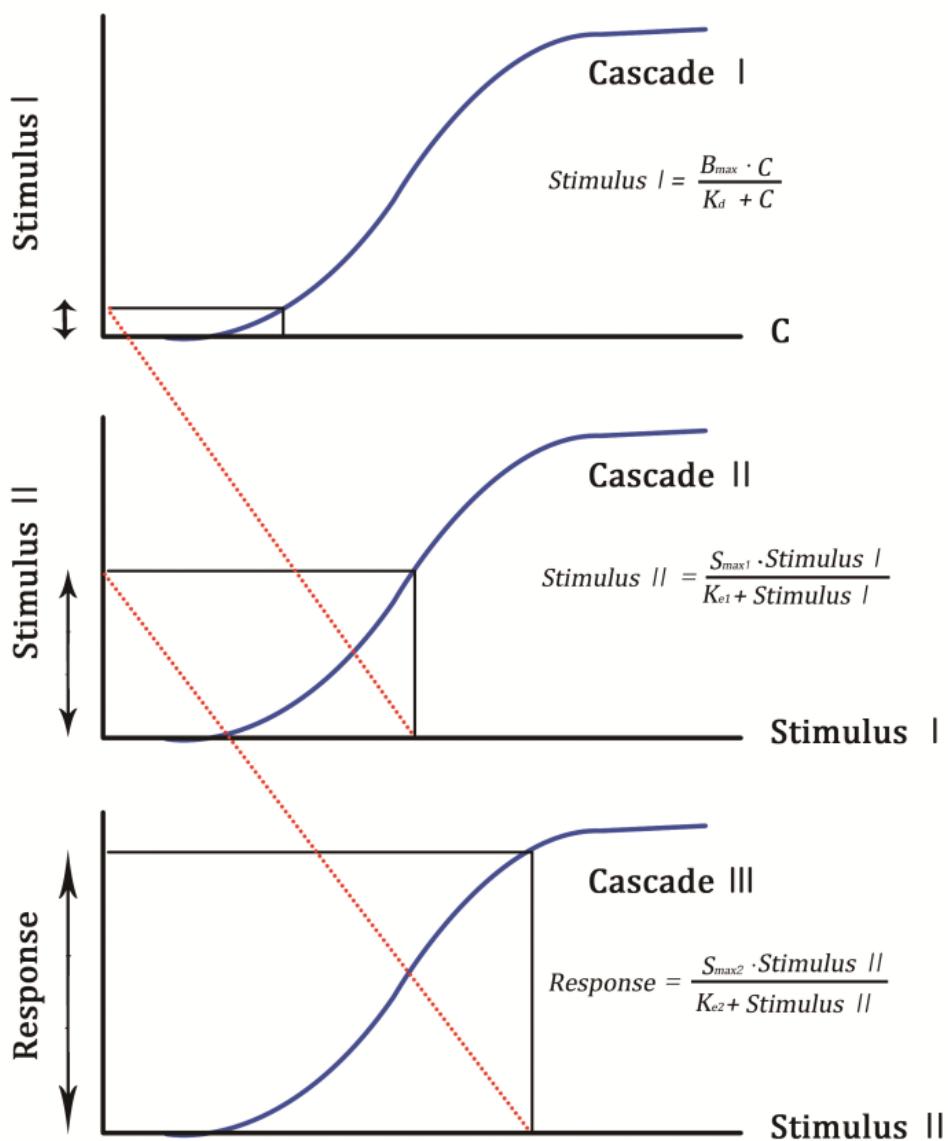


그림 1-5. 캐스케이드 효과(cascade effect). 약물은 가용한 수용체 집단의 일부를 자극하고, 이것이 stimulus I을 유발한다. Stimulus I은 다시 stimulus II를 유발하고, stimulus II에 의하여 기능적 반응이 일어난다. 캐스케이드가 완전히 전개되면, 원래 점유되었던 수용체 중 일부(예를 들어, 10%)에 의하여 결국 거의 완전한 반응(예를 들어, 90%)이 일어날 것이다. B_{max} 와 K_d 는 리간드와 수용체 사이의 최대 결합능(maximum binding capacity)과 해리상수이다. K_{e1} 와 K_{e2} 는 각각 stimulus I과 II에서 최대 자극의 50% (half-maximal stimuli)를 의미한다.

잉여수용체 개념은, 리간드가 완전한 최대효과를 유발하는데 있어서 모든 수용체가 점유될 필요는 없다는 것을 뜻한다. 잉여수용체는 약리에서 흔하게 볼 수 있으며, 이 때문에 수용체가 좀 없어져도 관측 가능한 최대반응은 감소하지 않을 수 있다. 그림 1-6의 1번 곡선을 보면, 3번 곡선에 비교하여 많은 잉여수용체가 있다.

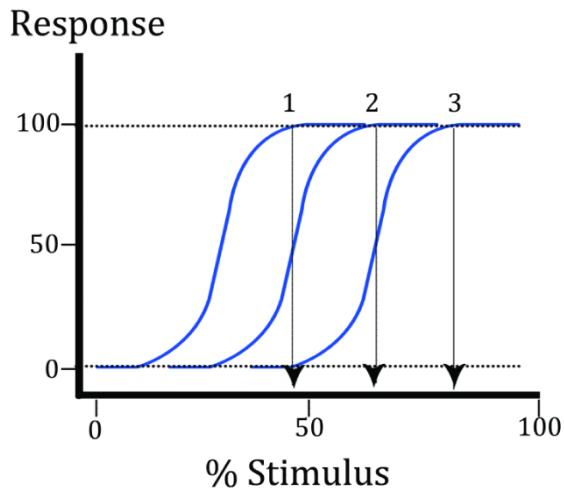


그림 1-6. 잉여수용체 수가 다른 3가지 상황에서 자극에 대한 반응 곡선(stimulus-response curve). 1번 곡선에 잉여수용체가 가장 많다.

동일한 효과가 시스템에서 완전한 효과를 얻기 위하여, 1번 곡선에서는 수용체 중 일부(45%)만 점유되어도 되나, 3번 곡선에서는 약 85%의 수용체가 점유되어야 한다.

1.4. 수용체 결합 모형(receptor binding models)

1.4.1. 포화 연구(saturation studies)

약리학에서 결합에 대한 연구를 할 때, 단백질에 결합한 방사성 리간드(radioactive ligand)의 양을 측정한다. 리간드는 특정 수용체 집단에 결합한다고 가정하나, 실제로는 다른 부위에도 결합한다. 이와 같은 비수용체결합부위(non-receptor binding site)의 전체 개수를 통칭하여 비특이결합(non-specific binding, NSB, Kenakin [1996])이라고 한다. 그러므로, 결합에는 특이결합(specific binding)과 비특이결합 두 종류가 있다(그림 1-7). 이 두 가지의 합을 총결합(total binding)이라 하는데, 식 1-

13으로 설명할 수 있다. B_{max} 는 최대 리간드결합 농도능(maximum ligand binding concentration capacity), K_d 는 해리상수, n 은 S자곡선인자, a 는 비특이결합에 대한 비례상수이다.

$$Total\ binding = \frac{B_{max} \cdot [C]^n}{[C]^n + K_d^n} + a \cdot [C] \quad (1-13)$$

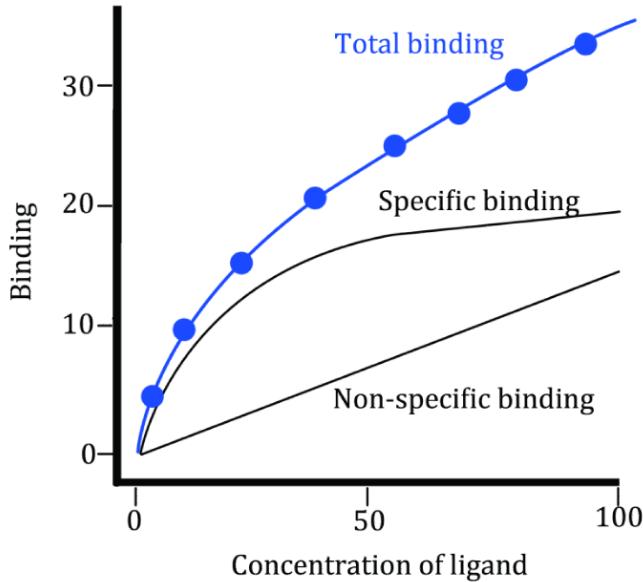


그림 1-7. 유리 리간드 농도에 대한 특이 및 비특이 결합(선형 스케일). 식 1-13은 파란색 실선이며, 특이 및 비특이 결합의 합을 의미한다.

총결합보다는 특이결합이 분석의 대상임을 기억하는 것이 중요하다. 특이결합은 총결합에서 비특이결합을 빼면 된다. 식 1-13은 특이결합이 포화가능하고 비특이결합은 리간드 농도에 대하여 선형함수이면서 포화되지 않는 것으로 가정한다. 이 경우 막표본(membrane preparation)에 결합하는 리간드의 총결합 곡선은 수용체 결합과 비특이부위 결합 두 부분으로 쪼갤 수 있다(Kenakin [1996]). 식 1-13을 총결합 자료에 동시 곡선적합하여 B_{max} , n , K_d , a 의 추정값을 얻을 수 있다. 단순화하기 위하여 비특이결합은 어떤 농도 범위에서는 선형함수로 기술할 수 있다고 가정하나, 항상 그런 것은 아니다. 농도 범위를 보다 더 넓게 할 경우 비특이결합을 포화가능한 식으로 기술할 수도 있다.

1.4.2. 치환 연구(displacement studies)

치환 실험은 리간드의 친화도를 측정하기 위하여 수행된다. 치환 실험에서는 일정 양의 방사성 리간드(radioactive ligand)가 수용체 표본과 평형을 이룬 다음, 같은 수용체에 결합하는 다른 비방사성 리간드를 다양한 농도로 배지에 추가한다. 비방사성 리간드(non-radioactive ligand)가 방사성 리간드를 치환하게 되면 방사능이 감소한다(그림 1-8).

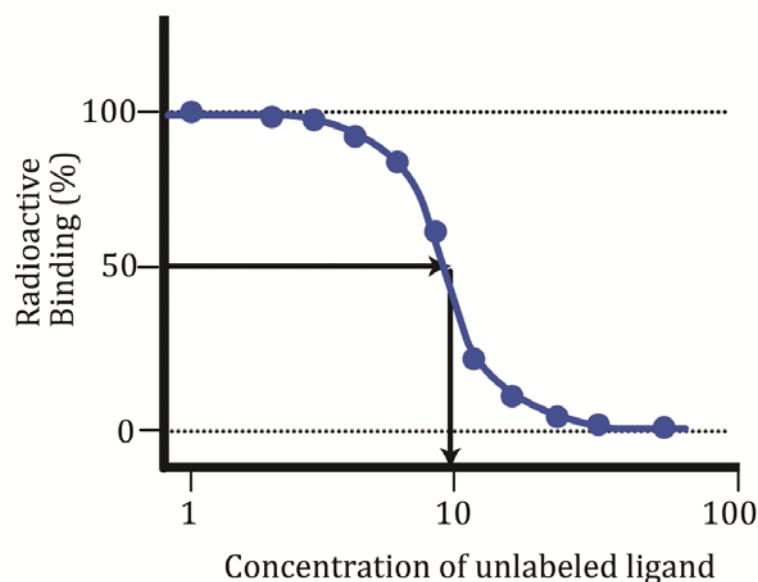


그림 1-8. 비방사성 리간드(non-radioactive ligand, displacer) 농도 대비 방사성 리간드 결합 정도의 반로그 그래프. 농도축에 수직인 화살표가 가리키는 곳이 IC_{50} 값이다. 식 1-14를 보면 파란색 실선과 같은 모양으로 나타난다.

이 관계를 수학적으로 표현하면 다음과 같다.

$$\% \text{Binding} = \text{Baseline} - \frac{B_{\max} \cdot [C]}{[C] + IC_{50}} \quad (1-14)$$

[C]는 비방사성 리간드의 농도이다.

방사성 리간드의 수용체 결합을 50%로 만드는 비방사성 리간드의 IC_{50} 은 다음과 같다.

$$IC_{50} = K_i \cdot \left(1 + \frac{[L]}{K_d} \right) \quad (1-15)$$

K_i 는 비방사성 리간드의 평형해리상수인데, 경쟁자인 방사성 리간드가 없는 평형상태에서 수용체의 50%에 결합하는 비방사성 리간드의 농도이다. $[L]$ 은 방사성 리간드의 농도이다. K_d 는 방사성 리간드의 평형해리상수이다.

식 1-15는 Cheng-Prusoff 식으로서, 정리하면 다음과 같다(부록 6 참조).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}} \quad (1-16)$$

비방사성 리간드 $[B]$ 가 방사성 리간드 $[A^*]$ 와 경쟁하는 것을 아래 식으로 나타내었다(부록 6 참조).

$$[A^*R] = \frac{R_t \cdot [A^*]}{[A^*] + K_{dA} \left(1 + \frac{[B]}{K_{dB}} \right)} \quad (1-17)$$

K_{dA} 와 K_{dB} 는 각각 방사선 리간드 A^* 와 비방사성 리간드 B 의 평형해리상수이다.

단일부위모형(single site model)과 이중부위모형(two-site model)은 화합물이 뇌의 특정 구조와 결합하는 것을 설명할 때 이용된다. 비표지 리간드가 증가함에 따라 수용체에 결합한 방사성 리간드를 대체하게 된다. 그림 1-9는 치환 관측값과, 단일 및 이중부위모형 예측값을 모두 보여주고 있다. 굵은 실선은 이중부위모형을 나타내고, 가는 점선은 단일부위모형을 나타낸다. 리간드 농도가 높을 때, 실험 자료와 단일부위모형 사이에 계통적인 편차(systemic deviation)가 있음을 볼 수 있다. 이와 같은 편차는 이중부위모형을 적용할 때는 나타나지 않는다.

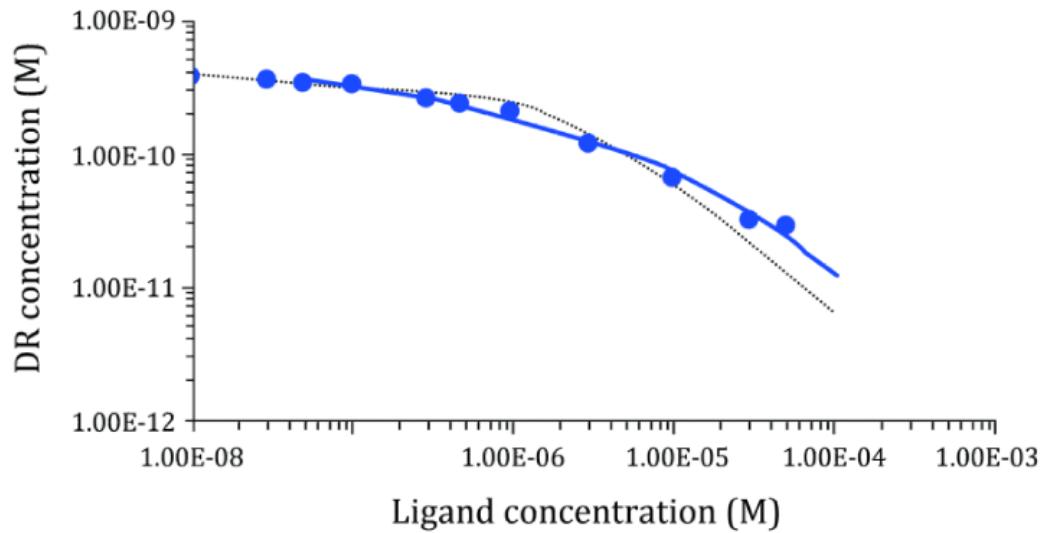


그림 1-9. 비표지 리간드 농도 대비 표지된 약물수용체결합복합체 농도(labeled drug-receptor binding complex, [DR]). 실험값은 파란색 동그라미, 파란색 실선은 이중부위모형, 검정색 점선은 단일부위모형을 가리킨다.

일정량의 방사성 표지약물(D_{radio})이 수용체 표본(R)과 평형을 이루었다고 하자. 비표지 리간드(*Unlabelled*)는 방사성 표지약물(D_{radio})을 수용체(R)로부터 전위시키고 대신 결합한다. 방사성 표지약물(D_{radio})에 의하여 방사성 표지약물수용체 복합체(DR)이 생성되고, 비표지 리간드(*Unlabelled*)에 의하여 수용체에서 떨어져 나간 방사성 표지약물($Radio_s$)이 발생한다. 비표지 리간드 농도 [*Unlabelled*]와 수용체로부터 전위된 방사성표지약물 농도 [$Radio_s$]의 관계는 다음과 같다.

$$[Radio_s] = \frac{[Unlabelled]}{1 + K_a \cdot [D_{radio}]} \quad (1-18)$$

K_a 는 방사성표지약물의 친화도 상수이다.

단일부위결합모형(one-site binding model)은 다음과 같다.

$$[DR] = R_T \cdot \left[1 - \frac{K_1 \cdot [Radio_s]}{1 + K_1 \cdot [Radio_s]} \right] \quad (1-19)$$

단일부위모형의 경우 $K_1=K_i$ 이다.

이중부위모형은 다음과 같다.

$$[DR] = R_T \cdot \left[1 - \frac{F_1 \cdot K_1 \cdot [Radio_s]}{1 + K_1 \cdot [Radio_s]} - \frac{(1-F_1) \cdot K_2 \cdot [Radio_s]}{1 + K_2 \cdot [Radio_s]} \right] \quad (1-20)$$

R_T 는 수용체 농도, F_1 은 첫 번째 부위에 결합하는 분율, K_1 은 첫 번째 결합부위에 대한 친화도상수, K_2 는 두 번째 결합부위에 대한 친화도상수이다. 식 1-19와 1-20의 행태를 그림 1-9에 각각 검정색 점선과 파란색 실선으로 표시하였다. 실제 모델링 때 $[D_{radio}]$, R_T , K_a 는 고정값이며 *[Unlabelled]*는 증가시켜 나간다. K_1 , K_2 , F_1 은 모형 모수로 추정한다.

포화연구와 치환연구가 흔히 수행되는 리간드 결합 실험이기는 하나, 혼합형 실험이나 다중 리간드(multiligand) 실험이 평형 실험에 비하여 우수할 수 있다. 연구 설계를 주의깊게 선택하고 컴퓨터로 자료 분석을 시행하면, 기존의 그래프 선형화 방법(graphical linearization approaches)에 비하여 모수의 정밀도가 상당히 개선될 수 있다.

1.5. 분석예제

1.5.1. 수용체결합모형

○ 배경

일정 양의 방사성 리간드(hot ligand)가 수용체 표본과 복합체를 만들어 평형상태에 이른 다음, 같은 수용체에 결합하는 다른 비방사성 리간드(cold ligand)를 다양한 농도로 배지에 추가하여 방사성 리간드복합체 농도 자료를 얻었다.

○ 실습목표

치환 연구에서 단일부위결합모형과 이중부위결합모형을 각각 적합하여 비교한다.

○ 모형화 과정

- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형1: 단일부위결합모형으로 적합
- 모형2: 이중부위결합모형으로 적합

○ 자료 확인 및 불러오기

PD1.csv를 확인 후 불러온다. Ligand는 비방사성 리간드(cold ligand)의 몰농도, DR (Drug-Receptor)은 방사성 리간드(hot ligand)와 수용체 복합체의 몰농도이다. RT는 수용체 농도, Ka는 방사성 리간드의 친화도 상수, D는 방사성 리간드의 농도이다.

Subject	Ligand	DR	RT	Ka	D
	M	M			
1	1E-08	3.74E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	3E-08	3.53E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	5E-08	3.39E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	1E-07	3.24E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	3E-07	2.62E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	5E-07	2.37E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	0.000001	2.06E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	0.000003	1.18E-10	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	0.00001	6.50E-11	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	0.00003	3.30E-11	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	0.00005	2.90E-11	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09
1	0.0001	1.50E-11	3.96E-10	3.13E+10	2.01E-09

○ 자료 탐색: 도표작성

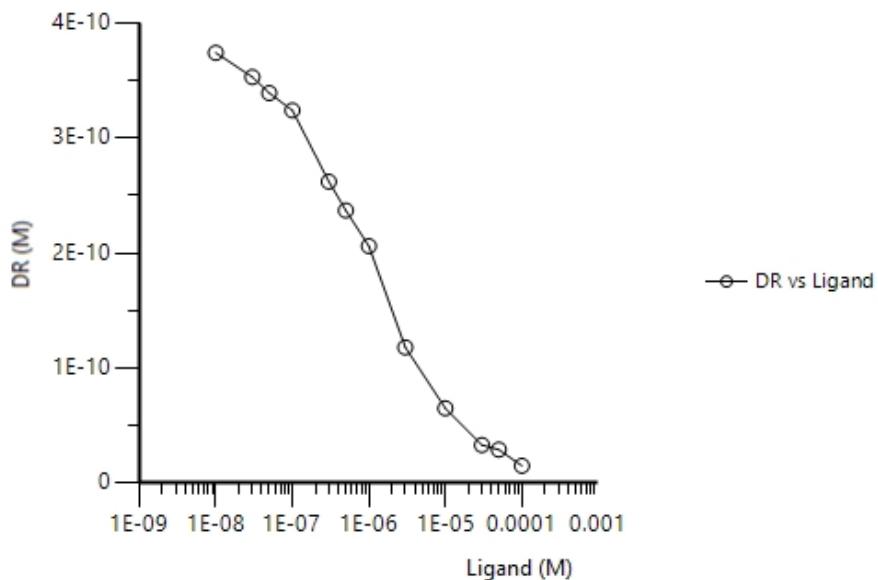
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Ligand를 X축, DR을 Y축에 맵핑하고, Option의 X축 스케일을

Logarithmic으로 선택한다.

- Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하거나 F7 키를 눌러 실행 후 결과를 확인한다.

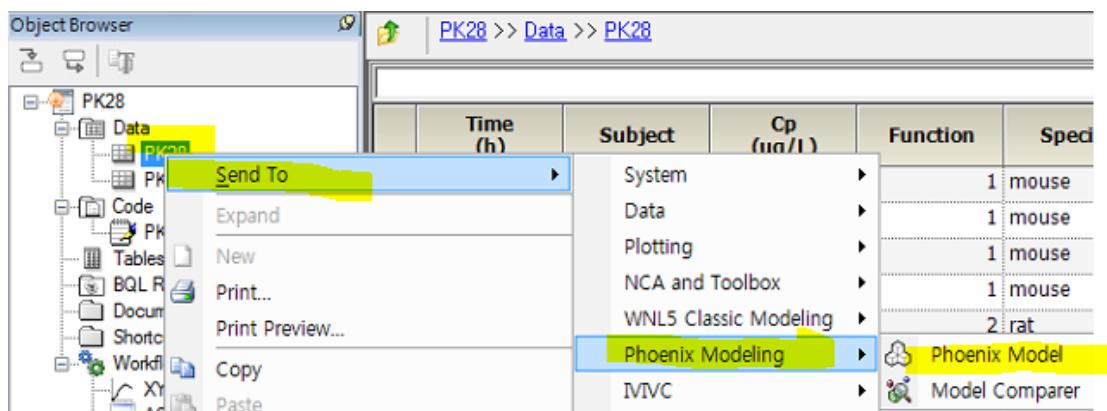


○ 모형1: 단일부위결합모형

- 기본 모형 구축

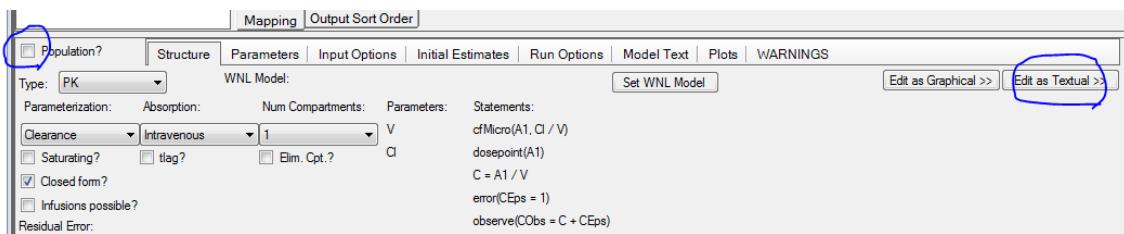
• 모형화 방법 확인

PD1 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population의 체크가 해제된 상태를 확인하고, Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD1_1.txt).

```
test() {
    AC=Ligand/(1 + Ka*D)
```

$$[Radio_s] = \frac{[Unlabelled]}{1 + K_a \cdot [D_{radio}]} \quad (1-18)$$

$$k_i = K_i * 1E7 \\ F=RT*(1 - k_i * AC/(1 + k_i * AC))$$

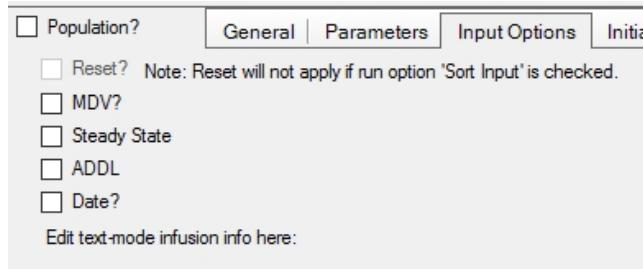
$$[DR] = R_T \cdot \left[1 - \frac{K_1 \cdot [Radio_s]}{1 + K_1 \cdot [Radio_s]} \right] \quad (1-19)$$

```

error(LEps=1)
observe(DRObs(Ligand) = F + sqrt(F) * LEps)
fixef(KI=c(, 7, ))
covariate(Ligand)
covariate(Ka)
covariate(RT)
covariate(D)
}
```

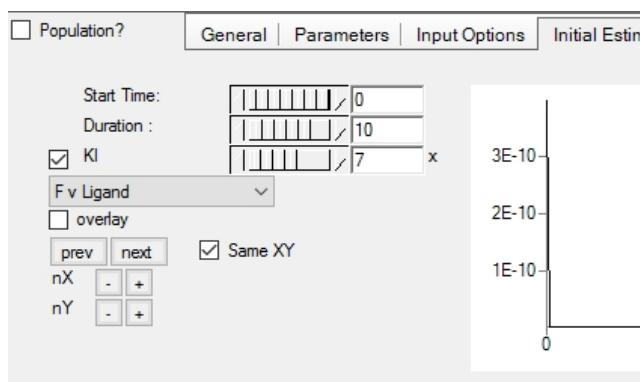
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정

Run Option 탭을 확인하면 다음과 같이 디폴트로 입력되어 있다. Population 체크를 해제하여 단순합동분석(naïve-pooled analysis)을 하도록 설정되어 있는데, 단순합동분석에서는 모든 자료를 단일 개체로부터 유래된 것으로 간주한다.

Method: Naïve-pooled
N Iter: 1000
 Sort Input?
Max ODE: matrix expone
Stderr: Central Diff
Confidence Level %: 95
Partial Deriv dP : 0.00001
P. D. Time Steps: 20
Run Mode:
 Simple
 Simulation
Advanced >>

Workflow → Model → Setup → Main (PD1)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	DRObs	Ligand	Ka	RT	D
Subject	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ligand	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
RT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ka	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인

Results → Output Data → Theta에서 KI, stdev0값을 확인한다.

	Subject	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	1	KI	4.14439	1/M	0.85115216	20.537453	2.2479031	6.0408769	8.6443E+10
2	1	stdev0	2.89496E-06		5.9093147E-07	20.412423	1.5782815E-06	4.2116385E-06	

○ 모형2: 이중부위결합모형으로 적합

- 기본 모형 구축

앞에서 이미 시행한 model에서 text만 바꿔 진행하면 간편하므로, 먼저 model의 복사본을 만든다. Workflow → Model을 우클릭, Copy 후 Paste한다.



- Model 선택

Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD1_2.txt).

```
test() {
    AC=Ligand/(1 + Ka*D);
```

$$[Radio_s] = \frac{[Unlabelled]}{1 + K_a \cdot [D_{radio}]} \quad (1-18)$$

```
k1 = K1 * 1.E7
k2 = K2 * 1.E6
```

```
I = F1 * k1 * AC/(1 + k1 * AC) + (1 - F1) * k2 * AC / (1 + K2 *
1E6 * AC);
```

$$[DR] = R_T \cdot \left[1 - \frac{F_1 \cdot K_1 \cdot [Radio_s]}{1 + K_1 \cdot [Radio_s]} - \frac{(1 - F_1) \cdot K_2 \cdot [Radio_s]}{1 + K_2 \cdot [Radio_s]} \right] \quad (1-20)$$

```
F = RT * (1 - I)
error(LEps=1)
observe(DRObs(Ligand) = F + sqrt(F) * LEps)
fixef(F1=c(0, .8, 1))
fixef(K1=c(1, 9.5, 300 ))
fixef(K2=c(0.1, 1.2, 100 ))
covariate(Ligand)
covariate(Ka)
covariate(RT)
covariate(D)
}
```

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

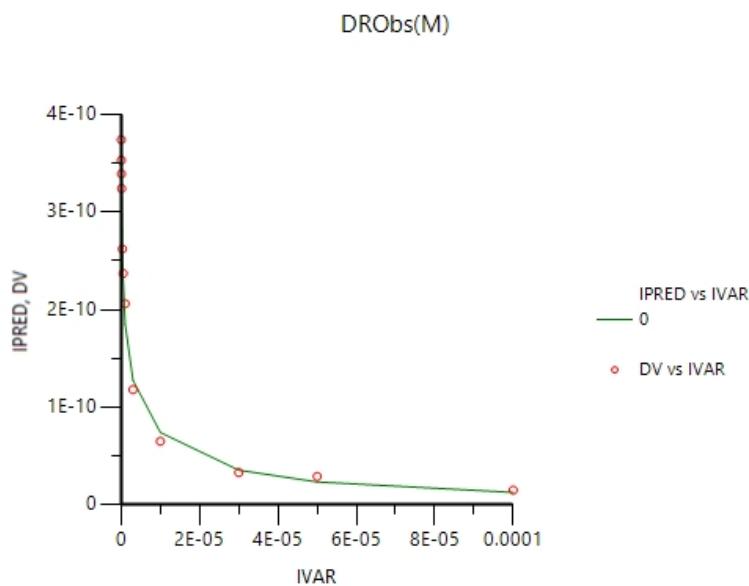
- 최종 모수 확인

Results → Output Data → Theta에서 KI, stdev0값을 확인한다.

Subject	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	F1	0.661117		0.070187606	10.616518	0.49926547	0.82296853	6.271E+09
1	K1	19.9654	1/M	5.1921094	26.005537	7.9924762	31.938324	3.4317E+13
1	K2	6.6024	1/M	1.979116	29.975705	2.0385893	11.166211	4.9861E+12
1	stdev0	8.86318E-07		1.8091987E-07	20.412524	4.6911958E-07	1.3035164E-06	

Results → Plots → Ind DV. IPRED vs IVAR에서 예측 그래프와 관측값을 비교한다.

단순합동분석에서는 모든 자료가 단일 개체에서 유래된 것으로 간주하므로 Ind DV (individual dependent variables, 개체별 종속변수, 여기서는 개체별 농도), IPRED (individual predictions, 개체별 모형 예측값)가 개체별 값은 아니고 자료 전체에 대한 관측값과 모형 예측값이다. IVAR (independent variable, 여기서는 시간).



1.5.2. 단일부위 및 이중부위수용체결합모형

○ 배경

시험물질의 뇌조직 *in vitro* 결합실험을 하였다.

○ 실습목표

- 네 종류의 자료세트에 단일부위모형과 이중부위모형을 각각 동시적합하여 비교한다.
- Unstacked data와 stacked data의 차이를 안다.

○ 모형화 과정

- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형1, 2: stacked data에 단일 및 이중부위결합모형을 각각 적합
- 모형3, 4: unstacked data에 단일 및 이중부위결합모형을 각각 적합

○ 자료 확인 및 불러오기

PD2.csv를 확인 후 불러온다. Ligand는 비방사성 리간드(cold ligand)의 농도, Binding은 결합 정도, Dataset은 방사성 리간드(hot ligand)의 네 용량에서 평형을 이룬 상태를 의미한다. 앞의 예제와는 달리 방사성 리간드의 농도자료는 없다. 아래 자료는 stacked data이다. Ligand는 상용로그값으로 정리되어 있다.

Ligand	Binding	Dataset	Study
-4.347	8085	1	1
-3.347	7749	1	1
-2.847	7838	1	1
-2.347	7170	1	1
-1.847	6296	1	1
-1.347	4847	1	1
-0.8471	4186	1	1
-0.3468	3573	1	1
0.1529	3097	1	1
0.6532	2640	1	1
1.153	2143	1	1
1.653	1638	1	1

-4.347	6522	2	1
-3.347	6456	2	1
-2.847	6427	2	1
-2.347	5829	2	1
-1.847	4881	2	1
-1.347	3883	2	1
-0.8471	3336	2	1
-0.3468	2857	2	1
0.1529	2328	2	1
0.6532	2112	2	1
1.153	1837	2	1
1.653	1281	2	1
-4.347	3756	3	1
-3.347	3492	3	1
-2.847	3423	3	1
-2.347	3309	3	1
-1.847	2827	3	1
-1.347	1933	3	1
-0.8471	1715	3	1
-0.3468	1385	3	1
0.1529	1206	3	1
0.6532	946.5	3	1
1.153	848.2	3	1
1.653	601.4	3	1
-4.347	1767	4	1
-3.347	1588	4	1
-2.847	1693	4	1
-2.347	1445	4	1
-1.847	1182	4	1
-1.347	845.9	4	1
-0.8471	699.7	4	1
-0.3468	617.8	4	1
0.1529	416.5	4	1
0.6532	377.9	4	1
1.153	348.7	4	1
1.653	245.7	4	1

○ 자료 탐색: 도표작성

- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Ligand를 X축, Binding을 Y축, Dataset을 Group으로 지정하고 Option의 X축 스케일을 Logarithmic으로 선택한다

The screenshot shows the ChEMBL software interface with two main panels:

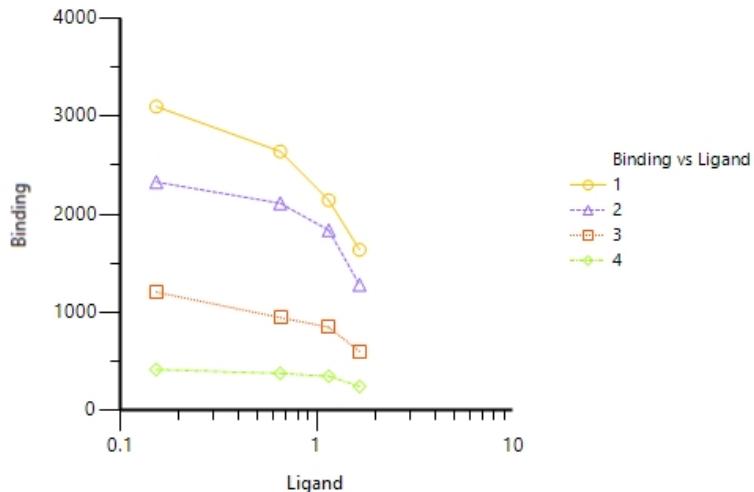
Mappings Tab: This tab displays a table mapping four categories (Ligand, Binding, Dataset, Study) to X, Y, Y2, Group, and Data Label. The 'X' column is highlighted in orange. The 'Group' column for 'Dataset' is also highlighted.

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Ligand	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Binding	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dataset	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Study	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Options Tab: This tab has a sidebar with 'Plot', 'Axes' (selected), and 'Graphs' sections. The 'Axes' section is expanded, showing 'X', 'Y', and 'Y2' options. The 'Content' tab is selected, showing 'Scale' and 'Range' settings. Under 'Scale', 'Logarithmic' is selected. Under 'Range', 'AutoScale Uniform' is selected with a value of 10.

– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하거나 F7 키를 눌러 실행 후 결과를 확인한다.

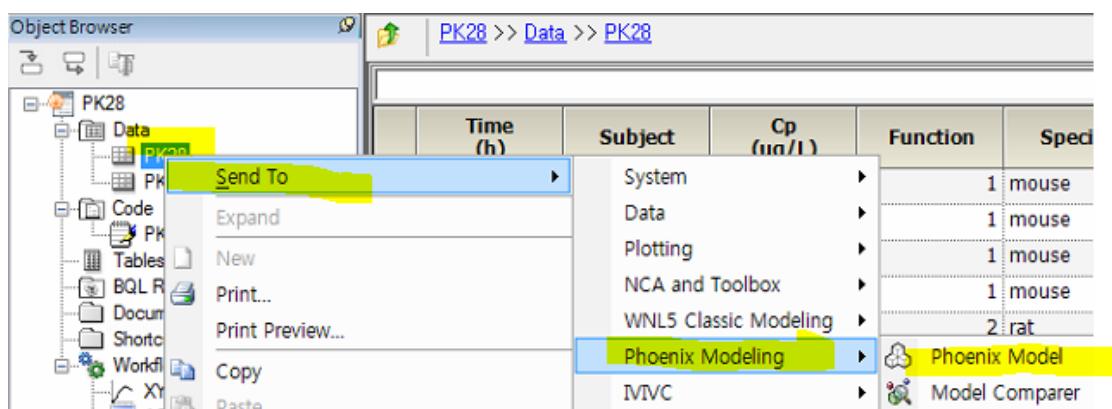


○ 모형1: 단일부위결합모형(stacked data)

– 기본 모형 구축

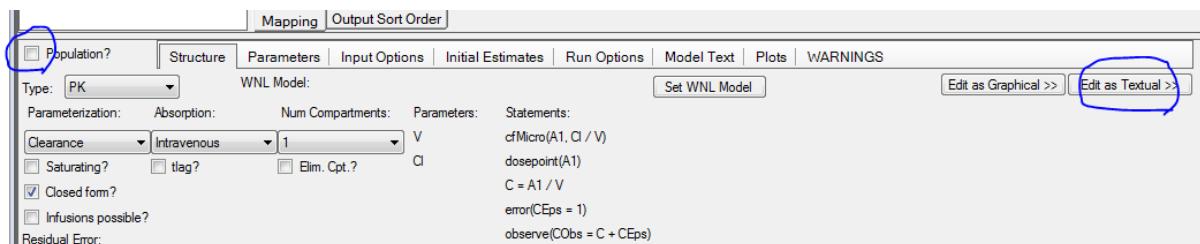
• 모형화 방법 확인

PD2 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population의 체크가 해제된 상태를 확인하고, Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD2_Stacked one.txt).

자료에서 Ligand가 상용로그값으로 정리되어 있기 때문에 이를 원래의 값으로 돌리기 위하여 10^{Ligand} 로 적었다.

```
test() {
    AC=10^Ligand
    I = AC / (IC51 + AC); 
$$\frac{C_d}{IC_{50} + C_d}$$

    F = B * (1 - I); [DR] = B0 · 
$$1 - \frac{C_d}{IC_{50} + C_d}$$

    error(BindingEps=1)
    observe(BindingObs(Ligand) = F + BindingEps)

    fixef(IC51=c(, 1, ))
    fixef(B1=c(, 7000, ))
    fixef(B2=c(, 5500, ))
    fixef(B3=c(, 3000, ))
    fixef(B4=c(, 1500, ))
    stparm(B=B1*(Dataset==1)+B2*(Dataset==2)+B3*(Dataset==3)+B4*(Dataset==4))

    covariate(Ligand, Dataset)
}
```

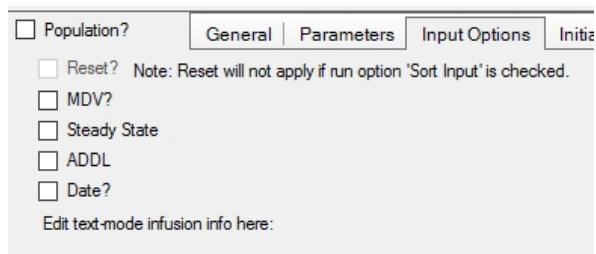
단일부위모형은 다음과 같다.

$$[DR] = B_0 \cdot \left(1 - \frac{C_d}{IC_{50} + C_d} \right)$$

C_d : 비방사성 리간드 농도, IC_{50} : 결합부위에 대한 걸보기 친화도 상수, B_0 : 수용체 복합체의 초기농도.

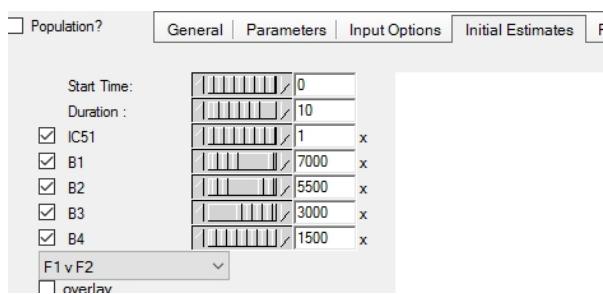
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정

Run Option 탭을 확인하면 다음과 같이 디폴트로 입력되어 있다.

Method: Naive-pooled
N Iter: 1000
 Sort Input?
Max ODE: matrix expone
Stderr: Central Diff
Confidence Level %: 95
Run Mode:
 Simple
 Simulation
Partial Deriv dP : 0.00001
P. D. Time Steps: 20
Advanced >>

Workflow → Model → Setup → Main (PD2)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	BindingObs	Ligand	Dataset
Ligand	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Binding	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dataset	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Study	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인

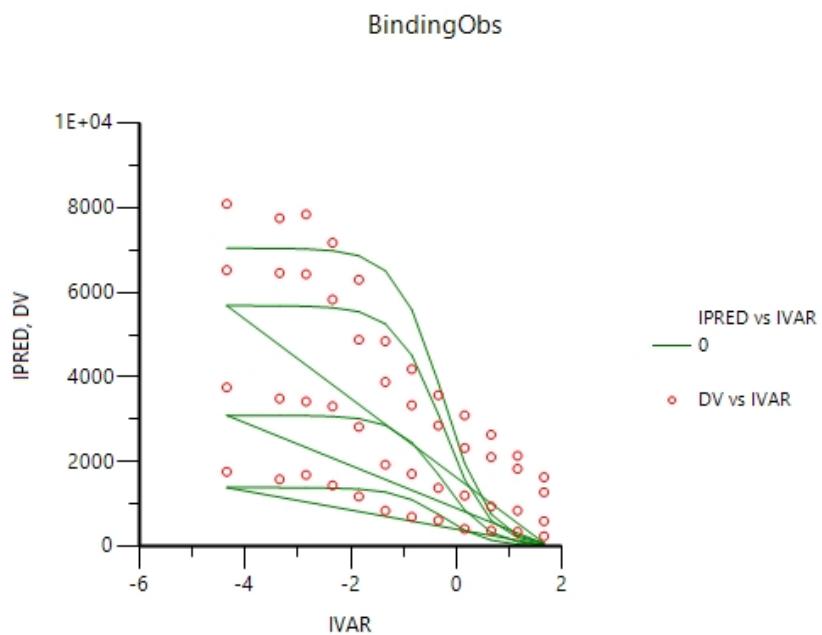
Results → Output Data → Theta에서 IC51, B1, B2, B3, B4를 확인한다.

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
IC51	0.549915		0.25667684	46.67573	0.031916994	1.067913
B1	7039.76		387.49194	5.5043345	6257.7648	7821.7552
B2	5685.25		369.85132	6.505454	4938.8552	6431.6448
B3	3097.89		343.58405	11.090905	2404.5051	3791.2749
B4	1392.52		332.34019	23.866098	721.82624	2063.2138
stdev0	857.968		87.565975	10.206205	681.25163	1034.6844

Results → Output Data → ThetaCorrelation에서 결과값을 확인한다.

IC51	B1	B2	B3	B4	stdev0
1					
-0.52889495	1				
-0.4575578	0.2419994	1			
-0.28956775	0.15315161	0.13249654	1		
-0.14443632	0.076393582	0.066090418	0.041825329	1	
-6.9322347E-05	5.1271533E-05	4.8730344E-05	-2.003206E-05	-2.2519996E-0	1

Results → Plots → Ind DV. IPRED vs IVAR에서 예측 그래프와 관측값을 비교한다.

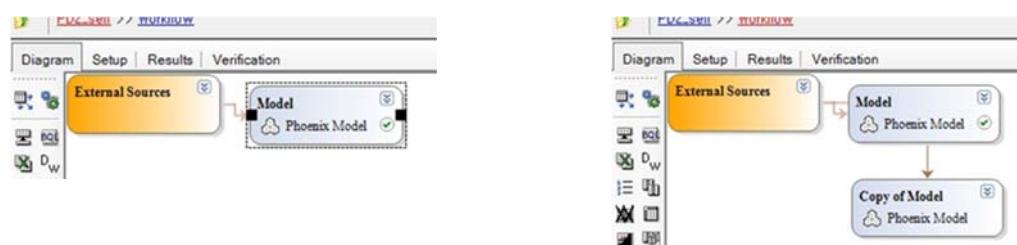


○ 모형2: 이중부위결합모형(stacked data)

- 기본 모형 구축

앞에서 이미 시행한 model에서 text만 바꿔 진행하면 간편하므로 먼저 model을 복사한다.

Workflow → Model을 우클릭, Copy 후 Paste한다.



– Model 선택

Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD2_Stacked two.txt).

```
test() {
    AC=10^Ligand
    I = F1 * (AC / (IC51 + AC)) + (1 - F1) * (AC / (IC52 + AC))

    
$$\frac{F_1 \cdot C_d}{IC_{51} + C_d} - \frac{(1-F_1) \cdot C_d}{IC_{52} + C_d}$$


    error(BindingEps=100)
    observe(BindingObs(Ligand) = B * (1 - I) + BindingEps)

    [DR]=B0·
$$1 - \frac{F_1 \cdot C_d}{IC_{51} + C_d} - \frac{(1-F_1) \cdot C_d}{IC_{52} + C_d}$$


    fixef(F1=c(, .5, ))
    fixef(IC51=c(, .1, ))
    fixef(IC52=c(, 10, ))
    fixef(B1=c(, 7000, ))
    fixef(B2=c(, 5500, ))
    fixef(B3=c(, 3000, ))
    fixef(B4=c(, 1500, ))
    stparm(B=B1*(Dataset==1)+B2*(Dataset==2)+B3*(Dataset==3)+B4*(Dataset==4))
    covariate(Ligand, Dataset)
}
```

이중부위모형은 다음과 같다.

$$[DR]=B_0\cdot\left(1 - \frac{F_1 \cdot C_d}{IC_{51} + C_d} - \frac{(1-F_1) \cdot C_d}{IC_{52} + C_d}\right)$$

C_d : 비방사성 리간드 농도, IC_{51} : 첫 번째 결합부위에 대한 겉보기 친화도 상수, IC_{52} : 두 번째 결합부위에 대한 겉보기 친화도 상수, B_0 : 수용체 복합체의 초기농도, F_1 : 첫 번째 부위 결합분율.

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인

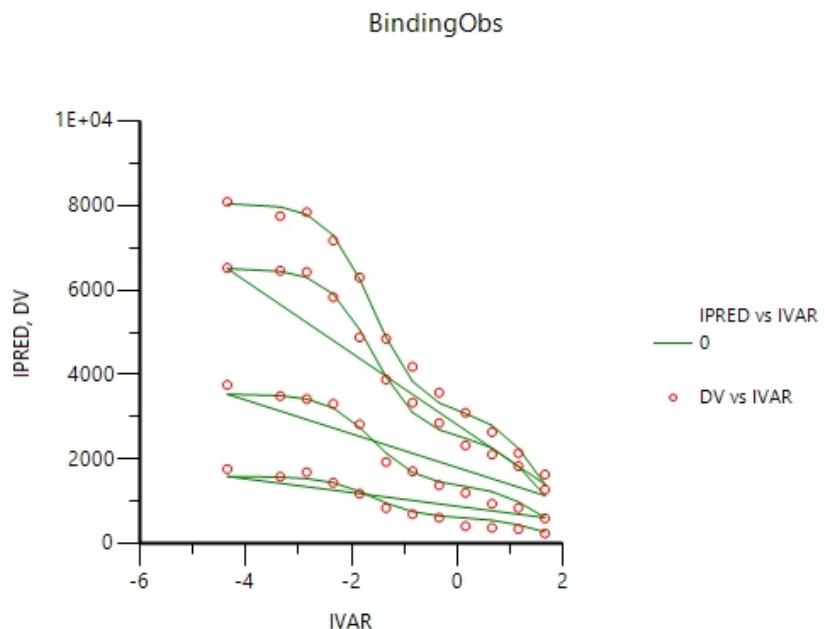
Results → Output Data → Theta에서 F1, IC51, IC52, B1, B2, B3, B4를 확인한다.

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
F1	0.613738		0.0095148305	1.5503082	0.59450782	0.63296818
IC51	0.0250625		0.0021833919	8.711788	0.020649703	0.029475297
IC52	37.0353		5.1375091	13.871925	26.652012	47.418588
B1	8050.94		74.223985	0.92192943	7900.9278	8200.9522
B2	6512.13		69.879181	1.0730618	6370.899	6653.361
B3	3542.06		63.169613	1.7834145	3414.3895	3669.7305
B4	1594.11		60.6663	3.8056533	1471.4989	1716.7211
stdev0	140.303		14.319567	10.206173	111.36209	169.24391

Results → Output Data → Theta Correlation에서 결과값을 확인한다.

F1	IC51	IC52	B1	B2	B3	B4	stdev0
1							
0.46976107	1						
0.64116978	0.41006684	1					
0.088209393	-0.46207565	-0.10604826	1				
0.079420827	-0.40148483	-0.089594869	0.30323646	1			
0.057551129	-0.23959569	-0.054946399	0.18612194	0.16223401	1		
0.030809233	-0.1153646	-0.02603781	0.091050321	0.079369022	0.04882489	1	
-3.2754915E-05	-3.2668883E-0	-3.7269475E-0	7.0064098E-06	-2.5573643E-0	2.0606669E-05	1.0500335E-05	1

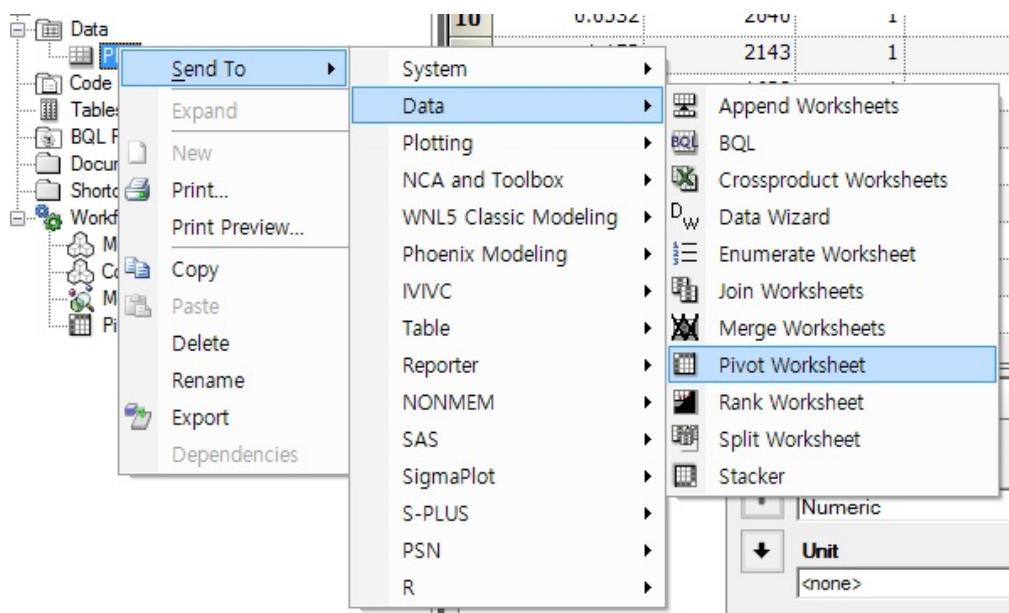
Results → Plots → Ind DV. IPRED vs IVAR에서 예측 그래프와 관측값을 비교한다.



○ 모형3, 4 (unstacked data)

- 자료 처리(Pivot Worksheet)

Unstacked data를 사용하기 위해서는 먼저 PD2.csv의 자료 처리가 필요하다. 먼저 다음과 같이 Pivot Worksheet을 시행한다. PD1 우클릭 → Send to → Data → Pivot Worksheet → 실행



Pivot Worksheet → Setup → Main (PD2)에서 다음과 같이 맵핑한다.

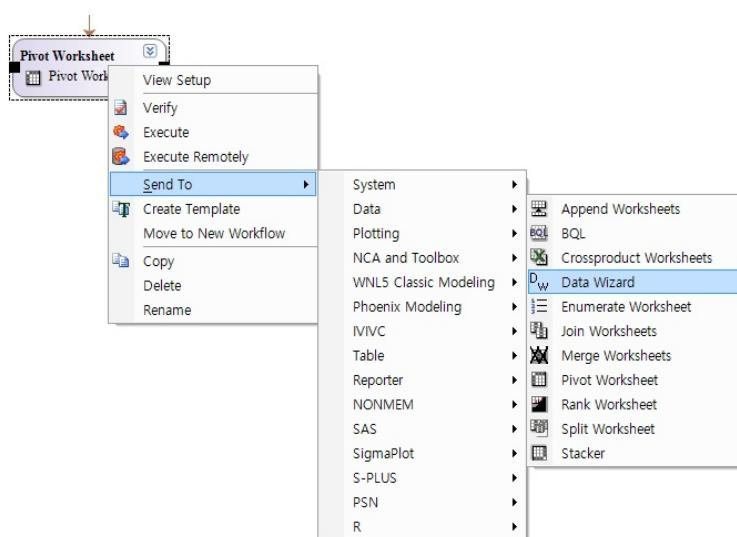
	None	Column Header	Values	Row Header	Unit	Carry	Attribute
Ligand	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Binding	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dataset	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Study	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

정리된 자료는 unstacked data이다.

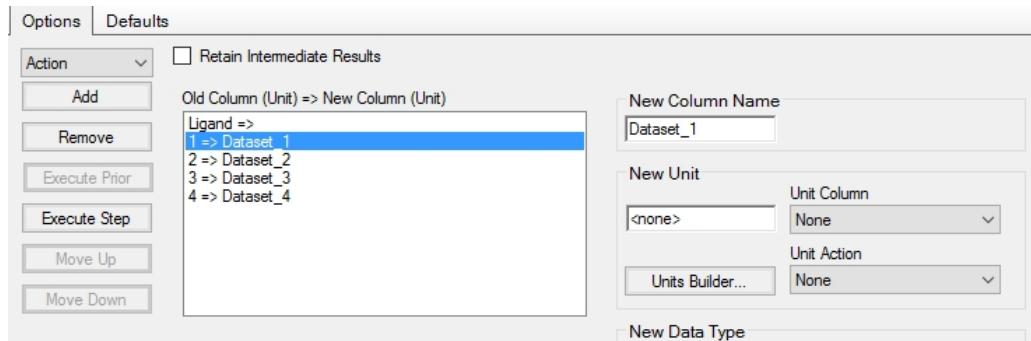
	Ligand	1	2	3	4
1	-4.347	8085	6522	3756	1767
2	-3.347	7749	6456	3492	1588
3	-2.847	7838	6427	3423	1693
4	-2.347	7170	5829	3309	1445
5	-1.847	6296	4881	2827	1182
6	-1.347	4847	3883	1933	845.9
7	-0.8471	4186	3336	1715	699.7
8	-0.3468	3573	2857	1385	617.8
9	0.1529	3097	2328	1206	416.5
10	0.6532	2640	2112	946.5	377.9
11	1.153	2143	1837	848.2	348.7
12	1.653	1638	1281	601.4	245.7

– 자료 처리(Data Wizard)

위와 같이 처리한 자료는 Data Wizard에서 properties를 지정하고 열마다 이름을 지어줘야 나중에 에러가 나지 않는다. 다음과 같이 Data Wizard를 시행한다. Pivot Worksheet 우클릭 → Send to → Data → Data Wizard → 실행



Data Wizard → Setup → Options → Action → Properties → Add 실행하여 다음과 같이 열마다 이름을 지어준다.

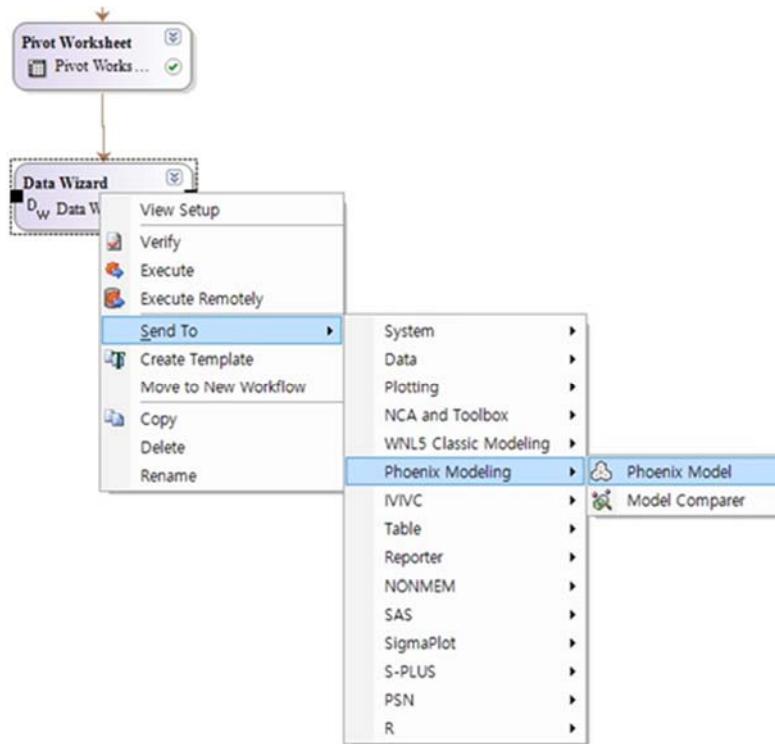


정리된 자료 결과를 확인한다.

Ligand	Dataset_1	Dataset_2	Dataset_3	Dataset_4
1	-4.347	8085	6522	3756
2	-3.347	7749	6456	3492
3	-2.847	7838	6427	3423
4	-2.347	7170	5829	3309
5	-1.847	6296	4881	2827
6	-1.347	4847	3883	1933
7	-0.8471	4186	3336	1715
8	-0.3468	3573	2857	1385
9	0.1529	3097	2328	1206
10	0.6532	2640	2112	946.5
11	1.153	2143	1837	848.2
12	1.653	1638	1281	601.4

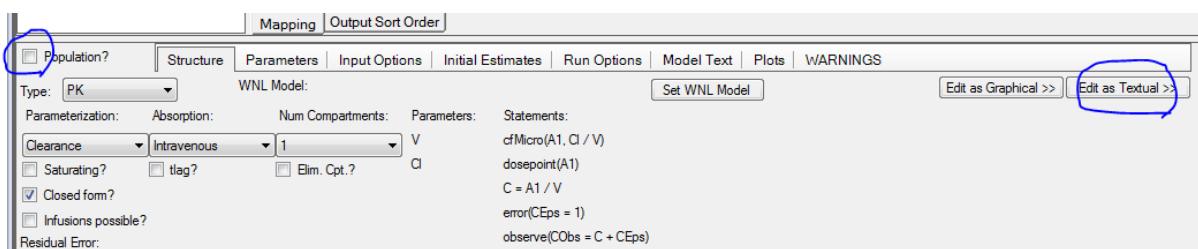
- 기본 모형 구축

Workflow → Data Worksheet 우클릭 → Send to → Pheonix modeling → Phenix model



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population의 체크가 해제된 상태를 확인하고, Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다. 중복되는 작업이므로 바로 각각의 코드와 결과를 한번에 제시하였음. 아래는 모형3(단일부위결합모형, PD2_Unstacked one.txt).

```
test(){
    AC=10^Ligand
    I = AC / (IC51 + AC)
    F1 = B1 * (1 - I)
    F2 = B2 * (1 - I)
    F3 = B3 * (1 - I)
    F4 = B4 * (1 - I)
    error(BindingEps=1)
    observe(BindingObs1(Ligand) = F1 + BindingEps)
    observe(BindingObs2(Ligand) = F2 + BindingEps)
    observe(BindingObs3(Ligand) = F3 + BindingEps)
    observe(BindingObs4(Ligand) = F4 + BindingEps)
    fixef(IC51=c(, 1, ))
    fixef(B1=c(, 7000, ))
    fixef(B2=c(, 5500, ))
    fixef(B3=c(, 3000, ))
    fixef(B4=c(, 1500, ))
    covariate(Ligand)
}
```

모형4(이중부위결합모형, PD2_Unstacked two.txt).

```
test(){
    AC=10^Ligand
    I1 = AC / (IC51 + AC)
    I2 = AC / (IC52 + AC)
    F = F1 * I1 + (1 - F1) * I2
    error(BindingEps=1)
    observe(BindingObs1(Ligand) = B1 * (1 - F) + BindingEps)
    observe(BindingObs2(Ligand) = B2 * (1 - F) + BindingEps)
    observe(BindingObs3(Ligand) = B3 * (1 - F) + BindingEps)
    observe(BindingObs4(Ligand) = B4 * (1 - F) + BindingEps)
    fixef(F1=c(, 1, ))
    fixef(IC51=c(, 1, ))
    fixef(IC52=c(, 1, ))
```

```

fixef(B1=c(, 7000, ))
fixef(B2=c(, 5500, ))
fixef(B3=c(, 3000, ))
fixef(B4=c(, 1500, ))
covariate(Ligand)
}

```

Workflow → Model → Setup → Main (Data Wizard)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	BindingObs1	BindingObs2	BindingObs3	BindingObs4	Ligand
Ligand	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Dataset_1	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dataset_2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dataset_3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dataset_4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

이 후 나머지 과정은 앞의 예제와 동일하며 디폴트 값으로 잘 지정되어있다.

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인

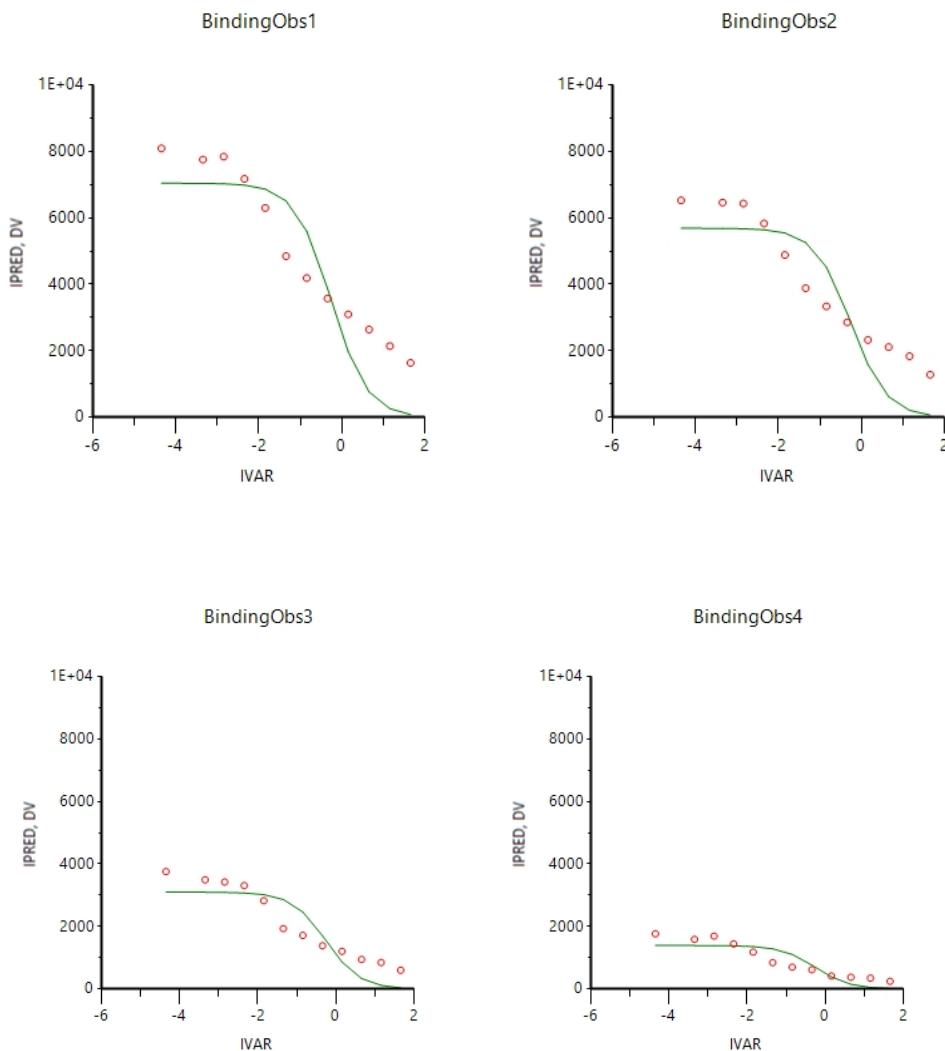
모형3(단일부위결합모형), Results → Output Data → Theta에서 IC51, B1, B2, B3, B4를 확인한다.

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
IC51	0.549915		0.25667684	46.67573	0.031916994	1.067913
B1	7039.76		387.49194	5.5043345	6257.7648	7821.7552
B2	5685.25		369.85132	6.505454	4938.8552	6431.6448
B3	3097.89		343.58405	11.090905	2404.5051	3791.2749
B4	1392.52		332.34019	23.866098	721.82624	2063.2138
stdev0	857.968		87.565975	10.206205	681.25163	1034.6844

Results → Output Data → ThetaCorrelation에서 결과값을 확인한다.

IC51	B1	B2	B3	B4	stdev0
1					
-0.52889495	1				
-0.4575578	0.2419994	1			
-0.28956775	0.15315161	0.13249654	1		
-0.14443632	0.076393582	0.066090418	0.041825329	1	
-6.9322347E-05	5.1271533E-05	4.8730344E-05	-2.003206E-05	-2.2519996E-0	1

Results → Plots → Ind DV. IPRED vs IVAR에서 예측 그래프와 관측값을 비교한다.



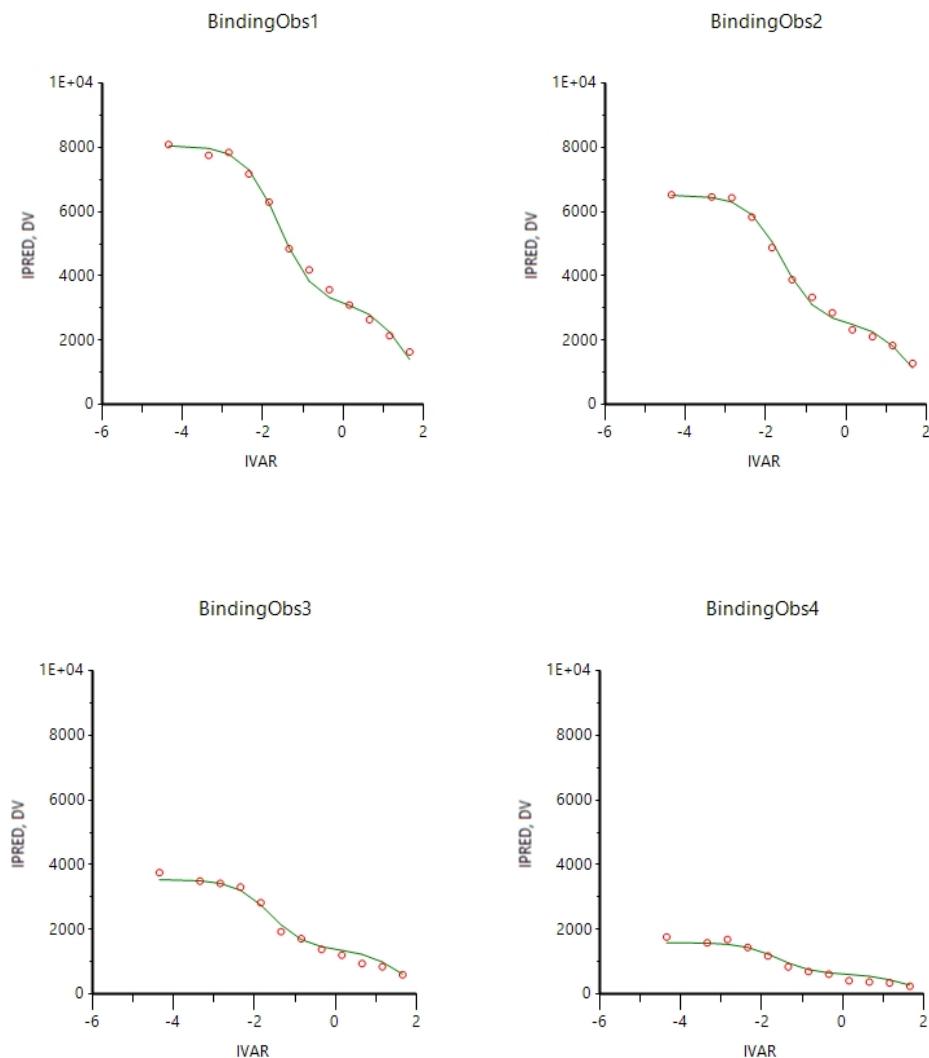
모형4(이중부위결합모형), Results → Output Data → Theta에서 F1, IC51, IC52, B1, B2, B3, B4를 확인한다.

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
F1	0.613738		0.0095149882	1.5503339	0.5945075	0.6329685
IC51	0.0250626		0.0021834377	8.7119359	0.02064971	0.02947549
IC52	37.0355		5.1377038	13.872376	26.651819	47.419181
B1	8050.94		74.225333	0.92194617	7900.9251	8200.9549
B2	6512.13		69.879897	1.0730728	6370.8975	6653.3625
B3	3542.05		63.170404	1.7834419	3414.3779	3669.7221
B4	1594.11		60.667125	3.805705	1471.4972	1716.7228
stdev0	140.305		14.319916	10.206276	111.36339	169.24661

Results → Output Data → ThetaCorrelation에서 결과값을 확인한다.

F1	IC51	IC52	B1	B2	B3	B4	stdev0
1							
0.46976269	1						
0.64115532	0.41006054	1					
0.088207747	-0.46207608	-0.10604494	1				
0.079420202	-0.40149196	-0.089596128	0.30324713	1			
0.057551118	-0.23959491	-0.05494671	0.18612262	0.16223485	1		
0.030808304	-0.11536062	-0.026037754	0.091049653	0.07936949	0.048826224	1	
-3.1208663E-05	-1.8181676E-0	-3.0623276E-0	-4.3791491E-0	-9.3261117E-0	-1.5006717E-0	-3.5612163E-0	1

Results → Plots → Ind DV. IPRED vs IVAR에서 예측 그래프와 관측값을 비교한다.



2. 약력학 모형(pharmacodynamic models)

2.1. 배경(background)

이제 *in vitro* 결합모형에서 *in vivo* 기능적 반응모형 단계로 넘어간다. 약동학 자료를 약리학 반응과 통합할 때 *in vivo* 약력학 모형을 주로 이용한다. 이 모형은 일반적으로 급성 투약 또는 항정상태를 기반으로 한다. 당분간은 급성투약 후 즉시 농도와 반응 간에 평형이 이루어진다고 가정하거나 이미 항정상태에 도달하였다고 가정하자. 또한, 약물과 표적 간의 작용은 가역적이고, 활성대사체는 없다고 가정하자. 이후의 절에서 약물 노출과 반응 간의 불평형이 발생한 실험적인 상황에 대하여 다룰 것이다. 이 절에서는 선형모형(linear model), 로그선형(log-linear model), 최대효과모형(E_{max} model), S자형최대효과모형(sigmoid E_{max} model), 복합최대효과모형(composite E_{max} model)에 대하여 다루기로 한다.

2.2. 선형효과 농도모형(linear effect-concentration model)

농도(C)와 약리 효과(E)의 가장 단순한 관계를 선형 함수로 기술할 수 있다.

$$E = S \cdot C \quad (2-1)$$

S 는 기울기 모수이다. 선형모형에서 약물농도와 효과 간에 선형의 정비례를 가정한다. 그러나, 일부 제한된 농도 범위에서만 적용 가능하다. 약물이 없는 상태에서 측정한 효과가 임의의 기저값(E_0 , 예를 들면 질병경과모형에서 기저질환 상태)를 가진다면, 모형을 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$E = E_0 + S \cdot C \quad (2-2)$$

이 모형에서 모수 S 와 E_0 는 그림 2-10의 선형회귀로 쉽게 추정할 수 있다. 기저값을 상수로 가정하지만, 경우에 따라서는 기저값(E_0)이 시간에 따라 변할 수 있다.

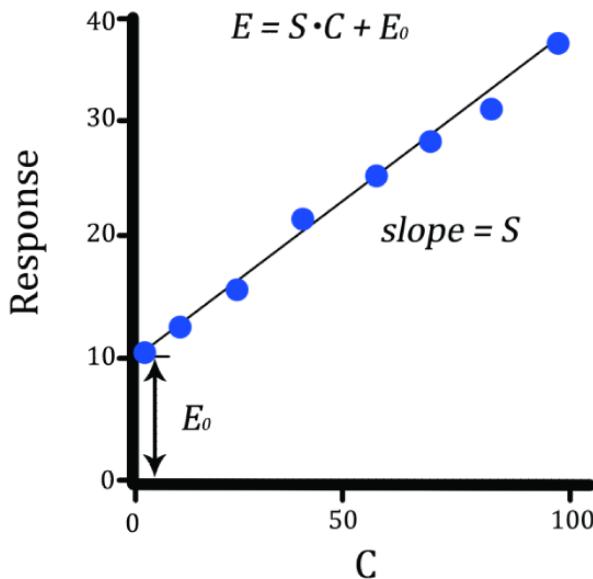


그림 2-10. 농도 C 에 대한 효과 E 의 관측값(파란색 동그라미)과 예측값(검정색 실선). 제한된 농도 범위 내에서 기울기가 S 이고 Y절편이 E_0 인 직선이 효과를 잘 근사한다.

기저효과(E_0)의 정밀도가 약리효과(E)의 정밀도와 유사하다면, 다음 식을 사용하여 S 를 추정할 수 있다.

$$(E - E_0) = S \cdot C \quad (2-3)$$

그러나, 이 모형은 효과 농도 곡선의 선형 범위 내에서만 유효하다. 관찰된 농도 범위를 벗어나는 부분에 대하여 외삽(extrapolation)할 경우에는 주의가 필요하다.

2.3. 로그선형 효과농도모형(log-linear effect-concentration model)

넓은 농도 범위에서 효과를 측정한다면, 효과와 농도 간의 관계는 곡선으로 보일 수 있다. 그러나 최대효과의 20–80% 범위에서는 로그 농도에 대한 효과의 그래프가 선형인 경우가 많기 때문에 로그농도 대 효과의 그래프를 그리는 것이 편리하다. 농도 축을 로그 변환하면 곡선 중 직선으로 보이는 부분의 기울기(m)를 다음과 같이 추정할 수 있다.

$$E = m \cdot \ln(C + C_0) \quad (2-4)$$

약물농도(C)가 0일 때 기저효과는 다음과 같다.

$$E_0 = m \cdot \ln(C_0) \quad (2-5)$$

내인성 작용제(endogenous agonist)라고도 불리는 가상의 내인성 농도(hypothetical endogenous concentration, C_0)는 E_0 와 m 으로부터 추정 가능하다. 식 2-5는 2.4절에서 보여줄 E_{max} 농도효과 관계의 하단부에서 유효하다. 우리가 제시한 로그선형 효과모형(식 2-4)은 기저효과(식 2-5)도 기술할 수 있으나, 다른 로그선형 모형은 반드시 그렇지도 않다. 기저효과(E_0)를 유발하는 가상 농도 C_0 는 다음과 같다.

$$C_0 = e^{\frac{E_0}{m}} \quad (2-6)$$

E , m , C_0 는 이미 앞서 정의했다. 그림 2-11에서 기저효과(E_0)과 함께, 로그농도 대비 효과 그래프를 제시하였는데, C_0 는 내인성 작용제의 농도를 나타낸다. $E = m \cdot \ln(C) + b$ 라는 식보다는 식 2-4를 사용할 것을 권장하는데, C 가 1보다 작을 때 $\ln(C)$ 가 음수가 되고 따라서 $m \cdot \ln(C) + b$ 도 음수가 될 수 있기 때문이다.

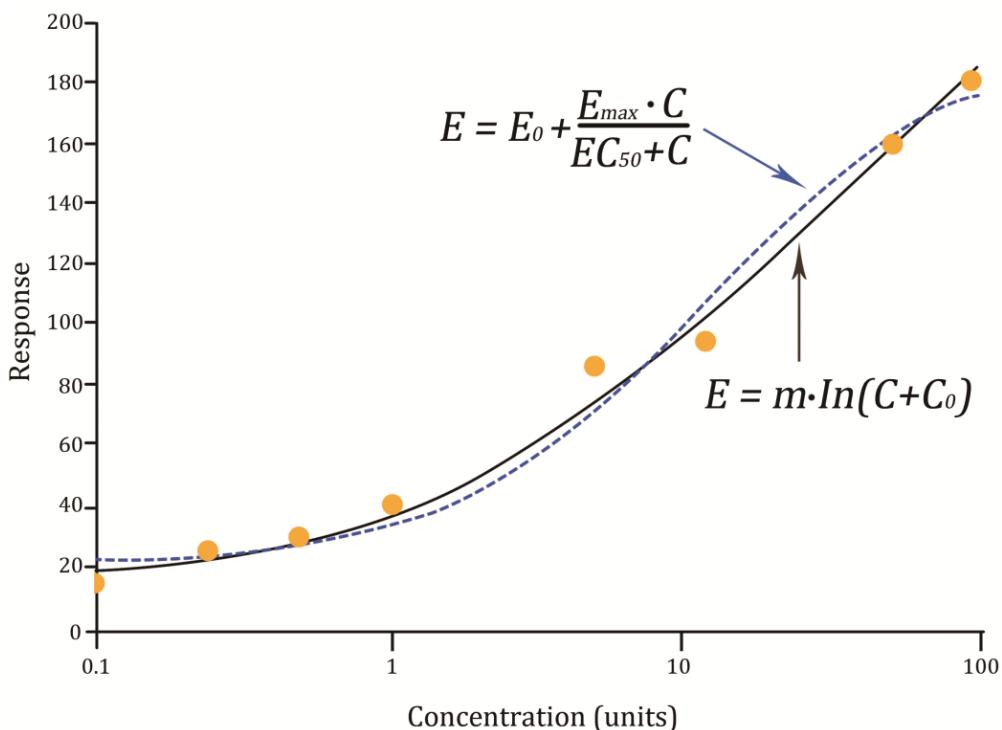


그림 2-11. 로그농도 대비 반응 관측값(노란색 동그라미) 및 예측값(검은색 실선). 반응이 지수적으로 증가하나 고원부(plateau)에는 도달하지 않음을 주목하라. 기저효과를 기술할 수 있는 식 2-4가 아마도 이 자료를 설명하기 좋은 것 같다. 파란 대시선은 식 2-8인데, 100단위 이상의 농도부터는 효과의 변화가 없다.

C_0 모수를 추가하지 않으면, 로그함수의 특성 상 농도가 0일 때의 약리효과를 추정할 수 없으며 최대효과도 추정할 수 없다. 이러한 한계 때문에 경쟁적 억제제(competitive inhibitor)와 비경쟁적 억제제(noncompetitive inhibitor)의 구분을, 최대 반응에 대한 이들의 효과로 한다는 원리를 적용할 수 없다. 또한 이 모형은 생물학적인 의미가 결여되어 있는데, 그럼에도 불구하고 성공적으로 적용되는 경우가 많았다. 농도 범위 때문에 최대효과(E_{max})를 예측할 수 없는 경우에는 선형 및 로그선형 모형을 사용하여도 비교적 무리가 없음을 기억하라. 두 모형은 주로 내삽(interpolation) 때에만 사용하도록 하고, 최대효과(E_{max})가 없으므로 외삽(extrapolation)에는 추천되지 않는다.

2.4. 보통최대효과모형(ordinary E_{max} model)

리간드와 수용체가 함께 붙어 있으려고 하거나 서로에게 친화력(affinity)이 있는 경향의 정도를 리간드의 역가(potency)라고 한다(수용체 결합 연구에서 K_d 로 표기). 혈장 또는 조직에서의 농도 측정값과 기능적 효과(functional response) 간의 관계를 가지고 논할 때, 우리는 역가를 흔히 EC_{50} 으로 표기한다. 그림 2-12에서처럼, EC_{50} 은 기저반응(E_0)과 최대반응(R_{max}) 간 차이의 절반을 유발하는 혈장농도를 의미한다. 이와 유사하게, EC_{20} 과 EC_{80} 는 각각 최대반응(E_{max})의 20% 및 80%를 유발하는 혈장농도이다. 농도와 효과 간의 관계를 그림 2-12에서 선형척도(왼쪽)와 로그척도(오른쪽)로 나타내었다. 농도를 자연로그로 변환하면, EC_{50} 에서의 농도를 구하기가 쉽다. 또한 낮은 기저값도 쉽게 구분할 수 있고, 그래프로 수월하게 추정할 수 있다.

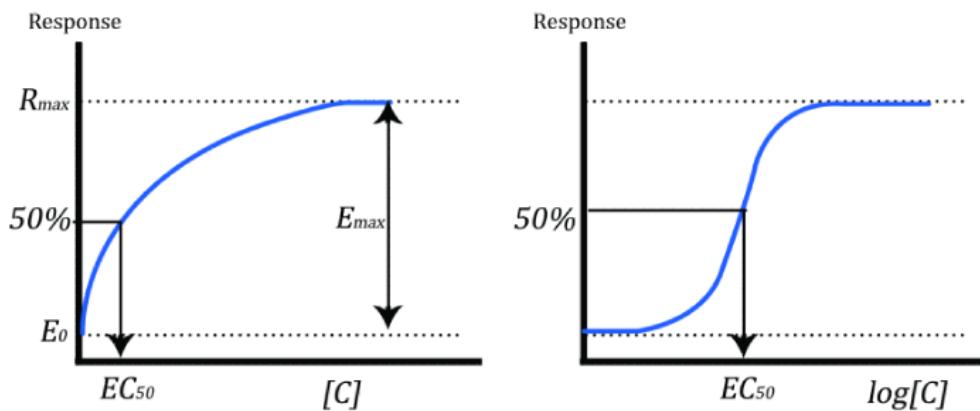


그림 2-12. 항정상태농도 대비 기저값 포함 작용제 효과 그래프. EC_{50} 은 기저값(E_0)과 최대반응(R_{max}) 간의 간격으로부터 구할 수 있다. 여기에서 $R_{max} = E_0 + E_{max}$ 이다.

두 약물의 역가(potency)를 비교한다면, EC_{50} 이 작은 약물이 역자가 높다고 말할 수 있다. 식 2-7에서 E_{max} 는 효능모수(efficacy parameter)라고 불리며, 관찰된 최대효과(R_{max})와 기저값(E_0) 간의 차이에 해당한다.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} = \frac{E_{max} \cdot C}{10^{pEC_{50}} + C} \quad (2-7)$$

역가는 일반적으로 로그정규분포를 따르기 때문에 통계적인 검정에는 반드시 p 스케일($pEC_{50} = -\log EC_{50}$)의 값만 사용하여야 한다. 기저값이 0이라면 관찰된 최대효과(R_{max})는 약물에 의하여 유도된 최대효과(E_{max})와 동일하다. 기저값이 0이 아니라면, R_{max} 는 E_{max} 와 E_0 의 합이다(그림 2-12). 역가(EC_{50})와 효능(E_{max}) 모수는 작용제 모형의 측면에서 표현할 수도 있음을 명심하라. 역가와 효능은 작용제해리평형상수(agonist dissociation equilibrium constant, K_A), 수용체점유효과관계(occupancy-effect relationship)의 지수(exponent) n 과 효능모수(τ)로 보다 세분화할 수 있다. 아래에서 [A]는 작용제 농도이다.

$$E = \frac{E_m \cdot \tau^n \cdot [A]^n}{(K_A + [A])^n + \tau^n \cdot [A]^n} \quad (2-8)$$

효능모수(τ)는 최대효과 때의 총수용체농도(R_0) 대비 최대효과의 50%에 도달하는데 필요한 작용제수용체복합체농도(K_E)의 비로 정의한다. 기저효과(E_0)를 포함하는, 작용제 효과(agonistic effect)의 E_{max} 함수(식 2-9)와 억제형 효과인 길항제 효과(antagonistic effect)의 E_{max} 함수(식 2-10)는 형태가 다양하다.

$$\begin{cases} E = E_0 + \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \\ E = \frac{E_{max} \cdot [C + C_0]}{EC_{50} + [C + C_0]} \end{cases} \quad (2-9)$$

식 2-9 하단식에서, C_0 는 기저효과를 생성하는데 필요한 농도이고, E 는 기저효과를 포함한다. 실제 상황에서 C_0 는 내인성 물질의 기저농도일 수 있다. 식 2-9에서, 약물은 작용제 효과를 가지는데, 이때 효과는 기저값에서 시작하여 증가한다.

기저효과를 포함하는, 길항제의 농도효과관계는 식 2-10에서 수학적으로 설명하였고, 그림 2-13에서 파란선으로 나타내었다.

$$E = E_0 - \frac{I_{max} \cdot C}{IC_{50} + C} \quad (2-10)$$

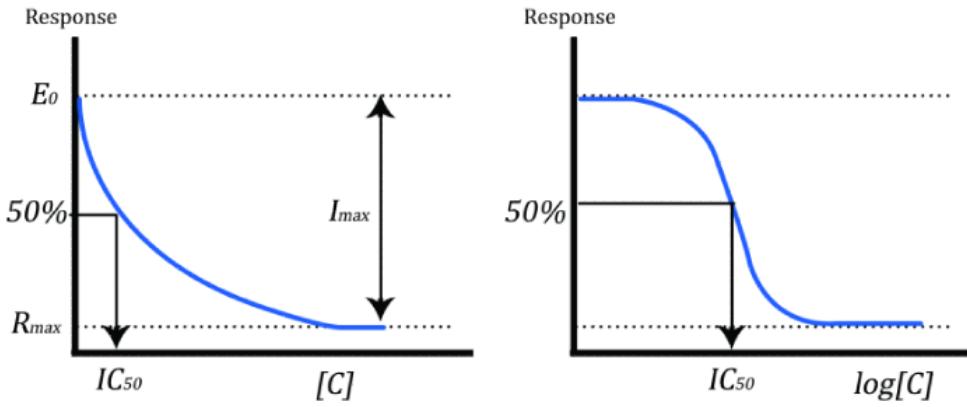


그림 2-13. 항정상태농도 대비 기저효과를 포함한 길항제 효과. IC_{50} 은 기저효과(E_0)와 최대반응(R_{max}) 사이의 간격 I_{max} 을 가지고 구함을 주목하자. IC_{50} 은 E_0 부터 영(zero)까지의 간격에서 계산된 것이 아니고, E_0 와 R_{max} 의 간격(I_{max})을 가지고 계산된다.

약물에 의한 최대효과(maximum drug induced effect, E_{max})와 최대관측효과(maximum observed effect, R_{max})를 구분하여야 한다. 역가인 EC_{50} 이나 IC_{50} 은 약리학적으로 E_{max} 또는 I_{max} 와 관련이 있으므로, 이와 다르게 모수화할 것이라면 아주 주의하여야 한다. 우리는 전체 반응 중 질병 또는 생리적 현상에 의한 시스템 효과(system effect)와 약물에 의한 효과(drug effect)를 구별하고 싶다. 또한 k_{in} 과 k_{out} 같은 스케일링 전환모수(시스템 모수)와, 결합(K_d , 식 1-8)이나 효능(α , 식 1-7)같은 약물 특이적 모수를 구별하고 싶을 때도 있다. E_{max} 와 EC_{50} 은 시스템적인 속성과 약물 특이적인 속성을 모두 가진다. 그러나 기저효과(E_0)와는 대조적으로, E_{max} 와 EC_{50} 은 약물유도성모수로 간주할 것이다. 따라서 약력학 모형의 일반적인 형식은 다음과 같다.

$$E = \begin{Bmatrix} \text{Baseline} \\ \text{Disease} \end{Bmatrix} \pm f(C, K_d, \alpha)$$

예를 들면, 기저효과모형은 질병의 상태나 일반 생리적 변동을 기술하는 함수가 될 수 있다. 9장에서 기저효과 모형과 기저효과 변이를 자세하게 다룰 것이다. 식 2-11과 같이 모형을 모수화하면,

$$E = E_0 \cdot \left(1 + \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \quad (2-11)$$

E_{max} 는 기저효과와 최대반응(R_{max})의 절대차가 아니라, 기저효과(E_0)에 대한 반응의 분율증가(fractional increase)를 뜻한다(그림 2-14, 오른쪽).

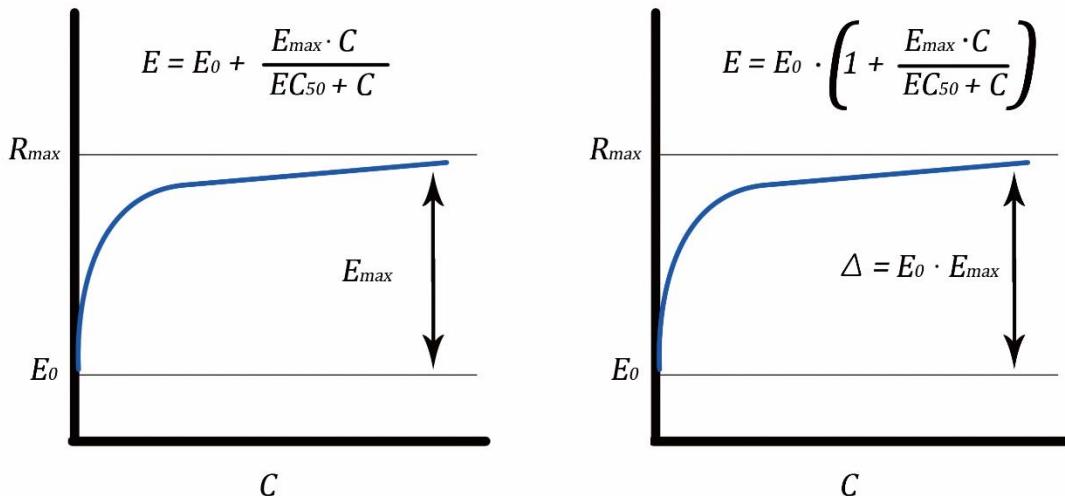


그림 2-14. 기저효과(E_0)를 가지는 보통 E_{max} 모형(왼쪽, 식 2-9 상단식)과 식 2-11에서 설명한 E_{max} 모형의 변형된 형태(오른쪽). 왼쪽 그림의 E_{max} 는 E_0 와 R_{max} 의 절대차이고, 오른쪽 그림의 E_{max} 는 E_0 에 대한 분율증가이므로, 두 모형의 E_{max} 는 의미하는 바가 다르다.

2.5. S자곡선최대효과모형(sigmoid E_{max} model)

식 2-7의 보통 최대효과모형에 모수 n 을 하나 추가하여 식 2-12와 같이 나타낼 수 있다. 식 2-12는 농도반응곡선의 경사도(steepleness) 혹은 굴곡(curvature)을 조정할 수 있게 되어, 기울기가 완만해지거나 급격해지는 것을 설명할 수 있다. 그림 2-15의 여러 곡선에서 볼 수 있는, 지수 n 과 경사도 관계를 설명하는 식의 일반적 형태를 Hill 공식 또는 S자곡선최대효과모형이라고 한다.

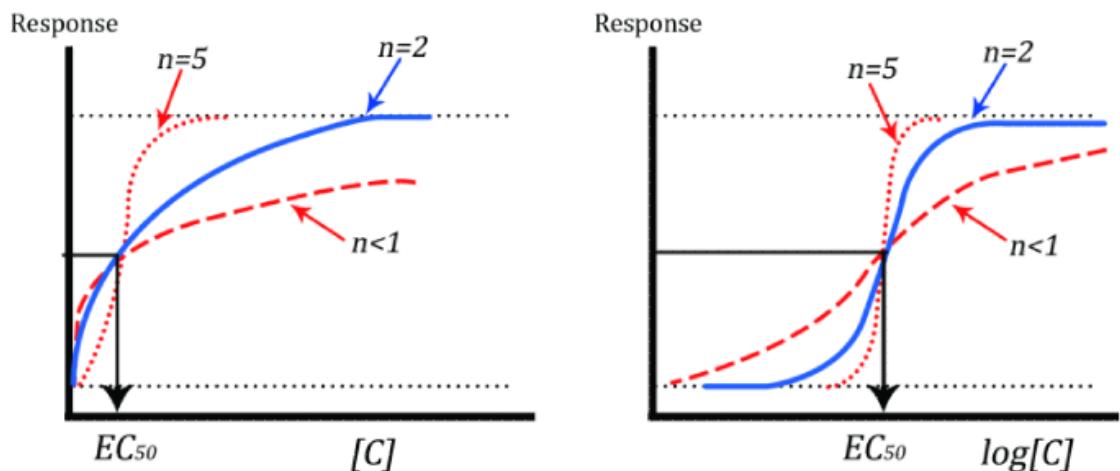


그림 2-15. 세 가지 지수(n) 값($n < 1$, $n = 2$, $n = 5$)에 대한 S자곡선최대효과모형의 모식도. 원쪽은 선형 척도, 오른쪽은 반로그 척도이다. 지수가 증가할 때, EC_{50} 지점 접선의 경사도도 증가한다. EC_{50} 은 세 곡선에서 동일하다.

식 2-12의 S자곡선최대효과모형에서 농도(C)와 EC_{50} 위에 n 제곱이 붙는다. 보통최대효과모형(식 2-7)에서 $n=1$ 이다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \quad (2-12)$$

Hill 공식은 산소와 혈색소의 결합 관계를 설명하기 위한 것이었다(Hill [1910]). 제곱 모수(power parameter) n 은 반드시 생물학적인 의미를 가지지는 않으며, 곡선을 설명하기 위하여 보통최대효과모형을 확장한 개념으로 보아야 한다. 이는 농도반응 관계의 예민도(sensitivity)를 좀

더 유연하게 표현할 수 있게 해준다. 지수가 커질수록 EC_{50} 값 근처 접선의 경사는 더 급해진다. 그림 2-15의 파란색 실선은 지수가 2이고, 빨간색 점선은 지수가 5이다. 두 함수는 같은 EC_{50} 값을 가진다. 지수가 커지면 실무율형(all or nothing) 효과를 보이는데 좁은 농도 범위 내에서, 관측되는 효과가 있다, 없다의 두 가지 반응만 보인다. 지수가 1보다 작으면(예를 들어, 0.4), 활성대사체나 다중 수용체 부위(multiple receptor sites), 혹은 두 조건 모두를 의미할 수 있다. 곡선의 지수가 변해도 역가와 효능은 변하지 않음에 유의하자. 다시 말하면, 지수는 곡선의 기울기만 결정한다.

식 2-13처럼, 식 2-12를 유리약물농도(unbound concentration, C_u)와 유리약물농도의 역가(EC_{u50})에 대하여 정리할 수 있다. 식 2-12에서 총약물농도(C)는 C_u/f_u 로, EC_{50} 은 EC_{u50}/f_u 로 바꿀 수 있다. 이 식에서 유리 분율 f_u 를 소거하면, 식 2-13이 된다. E_{max} 와 n 은 여전히 변함이 없다. $EC_{u50} < EC_{50}$ 이기 때문에 새 함수는 원쪽으로 이동된다. 총약물농도 대비 효과관계로 지수 n 을 추정하였다면, 혈장 단백결합이 변화함에 따라 지수 n 도 영향을 받을 수 있다.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} = \frac{E_{max} \cdot \left(\frac{C_u}{f_u}\right)^n}{\left(\frac{EC_{u50}}{f_u}\right)^n + \left(\frac{C_u}{f_u}\right)^n} = \frac{E_{max} \cdot C_u^n}{EC_{u50}^n + C_u^n} \quad (2-13)$$

그림 2-16에서 왼쪽은 총약물농도, 오른쪽은 유리약물농도에 대한 효과를 보여준다.

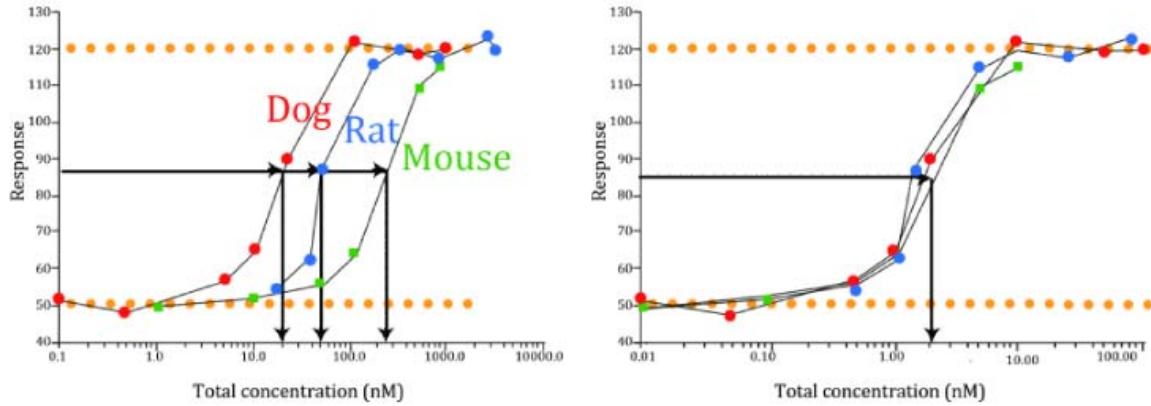


그림 2-16. 생쥐, 쥐, 개에서, 총약물농도(왼쪽)와 유리약물농도(오른쪽) 대비 반응.

유리약물농도로 그리면 세 곡선이 겹치는 것을 알 수 있다.

생쥐, 쥐, 개에서 혈장단백결합의 차이 때문에 세 곡선이 수평으로 이동되어 있으며, 총약물농도를 가로축으로 할 경우 서로 겹치지 않는다. 총약물농도만 높고 보면, 세 종 모두 다른 역가를 갖는 것처럼 보인다. f_u 의 차이를 감안하면 즉, 가로축을 유리약물농도로하면, 세 곡선은 중첩된다. 다시 말해, 유리약물혈장농도로 판단한다면 약물의 역가는 세 종에서 동일하다.

식 2-14와 그림 2-17은 억제형 S자곡선최대효과모형(inhibitory sigmoid E_{max} model)이다. 식 2-14와 식 2-15는 기저효과(E_0)를 포함한다.

$$E = E_0 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \quad (2-14)$$

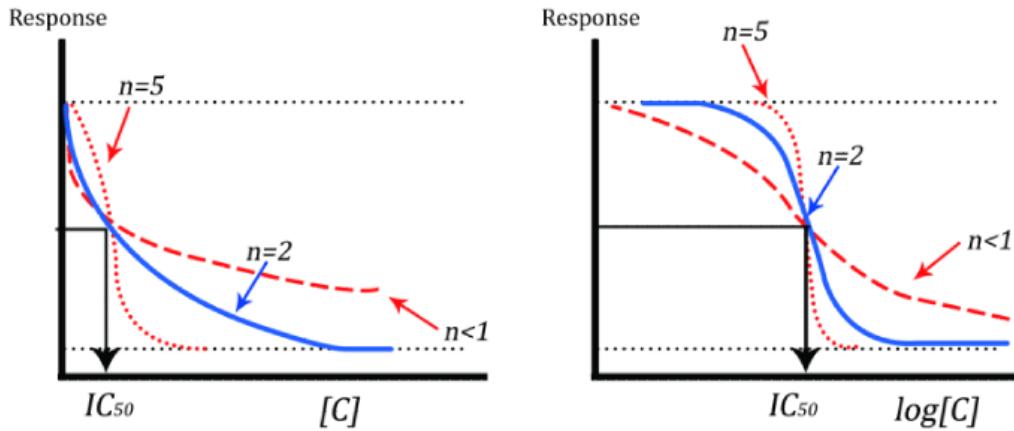


그림 2-17. 서로 다른 세 가지 n 값을 가지는 억제형 S자곡선최대효과모형. 좌측은 선형 농도척도이고 우측은 반로그 농도척도이다.

자극형 S자곡선최대효과모형(excitatory sigmoid E_{max} model, 식 2-15)에서도, 지수의 변화는 곡선의 기울기에만 영향을 미친다.

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \quad (2-15)$$

그림 2-18은 자극모형의 로그농도효과관계를 보여 준다. 이 그래프는 S자곡선최대효과모형(sigmoid E_{max} model)에서 모수의 초기추정값을 얻는데 사용할 수 있다. 대개 로그농도효과곡선은 EC_{50} 값을 결정하기가 쉽다. EC_{50} 값 주변 곡선 중앙의 기울기 m 은 S자곡선인자(sigmoidicity factor) 또는 Hill 계수(Hill coefficient) n 을 추정하는데 이용할 수 있다. 그림 2-18의 곡선은 EC_{50} 를 기준으로 대칭이다.

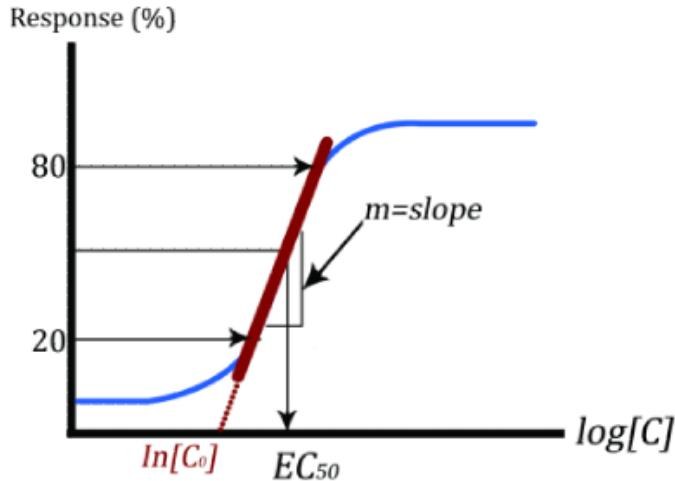


그림 2-18. 로그농도반응곡선. 최대효과(maximal effect)의 20-80% 범위에서 곡선의 기울기(m)는 EC_{50} 지점의 접선이다(Levy [1995]).

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} = \frac{E_{\max} \cdot e^{n \cdot \ln(C)}}{EC_{50}^n + e^{n \cdot \ln(C)}} \quad (2-16)$$

$\ln(C)$ 에 대하여 E 를 미분하자. 먼저 $\ln(C)$ 를 x , E_{\max} 를 M , EC_{50} 을 H 로 치환하면 식 2-16은 아래와 같다.

$$E = \frac{M \cdot e^{n \cdot x}}{H^n + e^{n \cdot x}}$$

Wolfram 위젯으로 위 식을 x 에 대하여 미분하면

$$\frac{dE}{dx} = \frac{M \cdot n \cdot H^n \cdot e^{nx}}{(H^n + e^{nx})^2} = \frac{E_{\max} \cdot n \cdot EC_{50}^n \cdot e^{n \cdot \ln(C)}}{(EC_{50}^n + e^{n \cdot \ln(C)})^2}$$

$$u = e^{n \cdot \ln(C)}$$

$$\ln(u) = n \cdot \ln(C) = \ln(C^n)$$

$$u = C^n$$

$$e^{n \cdot \ln(C)} = C^n$$

$$\frac{E_{\max} \cdot n \cdot EC_{50}^n \cdot e^{n \cdot \ln(C)}}{\left(EC_{50}^n + e^{n \cdot \ln(C)} \right)^2} = \frac{E_{\max} \cdot n \cdot EC_{50}^n \cdot C^n}{\left(EC_{50}^n + C^n \right)^2}$$

$$\frac{dE}{d \ln(C)} = \frac{n \cdot E_{\max} \cdot EC_{50}^n \cdot C^n}{\left(EC_{50}^n + C^n \right)^2} \quad (2-17)$$

0|고, $C=EC_{50}0$ 에서 기울기 m 은 다음과 같다.

$$m = \frac{dE}{d \ln(C)} = \frac{n \cdot E_{\max} EC_{50}^{2n}}{\left[2 \cdot EC_{50}^n \right]^2} = \frac{n \cdot E_{\max}}{4} \quad (2-18)$$

모수 m 은 다음 식에 따라, 로그농도반응곡선에서 EC_{50} 지점의 접선이다.

$$m = \frac{E_2 - E_1}{\ln(C_2) - \ln(C_1)} = \frac{n \cdot E_{\max}}{4} \quad (2-19)$$

S자곡선인자 모수 n 은 다음과 같이 구해진다.

$$n = \frac{4m}{E_{\max}} \quad (2-20)$$

외삽된 직선이 농도축과 만나는 절편에서 유도된 관계식으로부터 $\ln(C_0)$ 에 대해 정리하면 다음과 같다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \quad (2-16)$$

$$m = \frac{E_2 - E_1}{\ln(C_2) - \ln(C_1)} = \frac{n \cdot E_{\max}}{4} \quad (2-19)$$

$$C = 0$$

$$E_0 = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} = 0$$

$$C = EC_{50}$$

$$E_{EC_{50}} = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} = \frac{E_{\max} \cdot EC_{50}^n}{EC_{50}^n + EC_{50}^n} = \frac{E_{\max}}{2}$$

$$m = \frac{E_{EC_{50}} - E_0}{\ln(EC_{50}) - \ln(C_0)} = \frac{n \cdot E_{\max}}{4}$$

$$\frac{\frac{E_{\max}}{2} - 0}{\ln(EC_{50}) - \ln(C_0)} = \frac{n \cdot E_{\max}}{4}$$

$$\ln(EC_{50}) - \ln(C_0) = \frac{\frac{2}{n \cdot E_{\max}}}{\frac{4}{n}} = \frac{2}{n}$$

$$\ln(C_0) = \ln(EC_{50}) - \frac{2}{n} \quad (2-21)$$

$$C_0 = EC_{50} \cdot e^{-2/n} \quad (2-22)$$

식 2-19와 식 2-20은 S자곡선최대효과모형에서 n 의 초기추정값을 계산하는데 유용하다. 자료의 잡음이 작고, 넓은 범위의 반응에서 수집되었다면, 대부분의 비선형회귀 소프트웨어 패키지는 n 값을 적절하게 추정한다. 그림 2-19는 억제형 보통최대효과모형(ordinary inhibitory I_{max} model, $n = 1$)과 억제형 S자곡선최대효과모형(sigmoid inhibitory I_{max} model, $n > 1$)에서 농도효과 관측자료와 예측자료를 보여준다. 모두 n 을 추가함으로써, 모형은 좀 더 유연해지고, 관측값에 더 근접하게 된다. n 값이 크다는 것은 협력결합(binding cooperativity), 신호전달조절(transduction adjustments), 수용체효과기 이질성(receptor-effector heterogeneity)을 의미할 수 있다. 두 모형 모두 E_0 모수를 사용하였다.

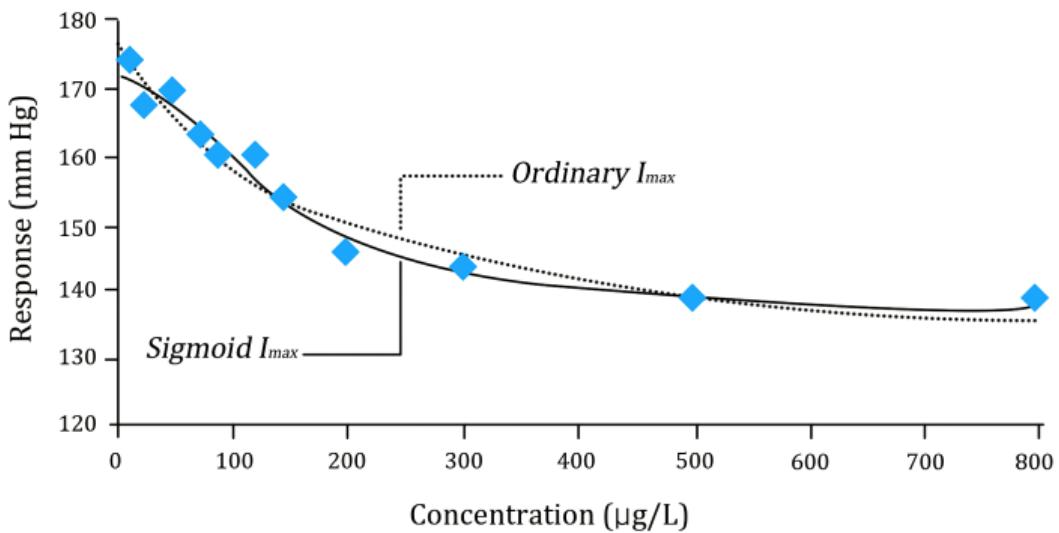


그림 2-19. 농도반응 곡선. 적합된 선은 각각 억제형 보통최대효과모형(ordinary I_{max} model, 파선)과 억제형 S자곡선최대효과모형(sigmoid I_{max} model, 실선)을 나타낸다.

2.6. 복합최대효과모형(composite E_{max} model)

복합약물작용(combined drug action)은, 두 가지 이상의 활성 화합물이 특정 생물학적 시스템에 같이 작용할 때 혹은 한 가지 약물이 동시에 두 가지 다른 수용체에 작용할 때 나타난다. 첫 번째 예는 Lundström 등 [1992]의 복합최대효과모형이다. 그림 2-20의 자료는 고정변동계수 오차모형(constant coefficient of variation error model)을 이용하여 Lundström이 제시한 모수추정값의 평균(식 2-23)으로 시뮬레이션한 것이다.

$$E = E_0 - \frac{I_{max_1} \cdot C^{n_1}}{IC_{51}^{n_1} + C^{n_1}} - \frac{I_{max_2} \cdot C^{n_2}}{IC_{52}^{n_2} + C^{n_2}}$$

$$E = E_0 \cdot \left(1 - \frac{I_{max_1} \cdot C^{n_1}}{IC_{51}^{n_1} + C^{n_1}}\right) \cdot \left(1 - \frac{I_{max_2} \cdot C^{n_2}}{IC_{52}^{n_2} + C^{n_2}}\right) \quad (2-23)$$

IC_{50} 은 각각 $1.8, 23 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 로 추정되었고, 잘 구분되었다: I_{max1} 과 I_{max2} 는 각각 4와 3.2이었고 해당 지수는 각각 1.4와 3.7이었다. 짐작하건대, A 시기는 자가수용체 매개 효과(autoreceptor mediated

effect)가 두드러진 때이고, B 시기는 연접후 수용체 차단(postsynaptic receptor blockade)을 반영한다. 식 2-23의 상단식은 방향이 반대인 가법모형, 하단식은 곱하기 형태의 억제형 혹은 자극형 복합최대효과모형이다. 혼합형 약력학(mixture dynamics)에 대한 내용은 Gabrielsson and Peletier [2013]을 참고하라.

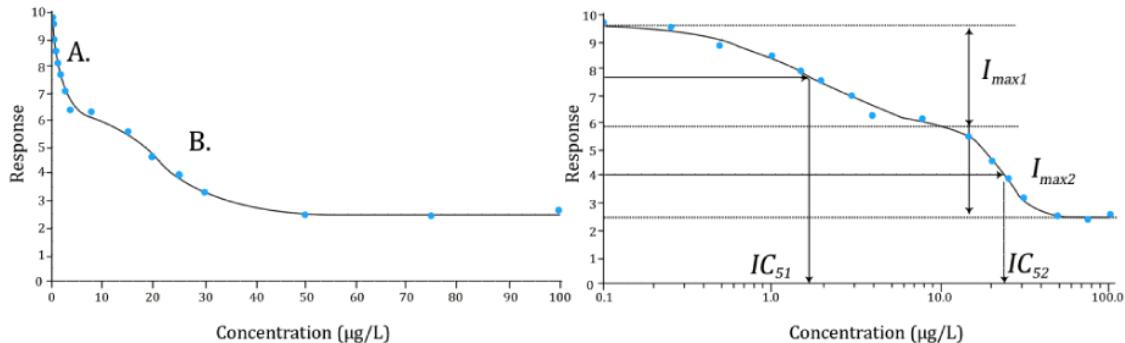


그림 2-20. 주에서 신약의 항정상태농도에 대한 효과 관측값의 곡선. 왼쪽은 선형농도척도, 오른쪽은 반로그 농도척도이다. A 시기는 식 2-23의 I_{max1} 으로, B 시기는 I_{max2} 로 설명하였다(Lundström 등 [1992]).

복합최대효과모형의 두 번째 예를 그림 2-21과 식 2-24에 나타내었다. 식 2-24는 종모양(bell-shaped) 또는 U자형(u-shaped) 약력학 효과 관계라 부르기도 한다. 이런 관계가 약리학에서는 드물지 않다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^{n_1}}{EC_{50}^{n_1} + C^{n_1}} - \frac{I_{\max} \cdot C^{n_2}}{IC_{50}^{n_2} + C^{n_2}}$$

$$E = 100 \cdot \left(1 + \frac{E_{\max} \cdot C^{n_1}}{EC_{50}^{n_1} + C^{n_1}} \right) \cdot \left(1 - \frac{I_{\max} \cdot C^{n_2}}{IC_{50}^{n_2} + C^{n_2}} \right) \quad (2-24)$$

식 2-24 상단식은 가법모형, 하단식은 곱하기 형태의 억제형 혹은 자극형 복합최대효과모형이다.

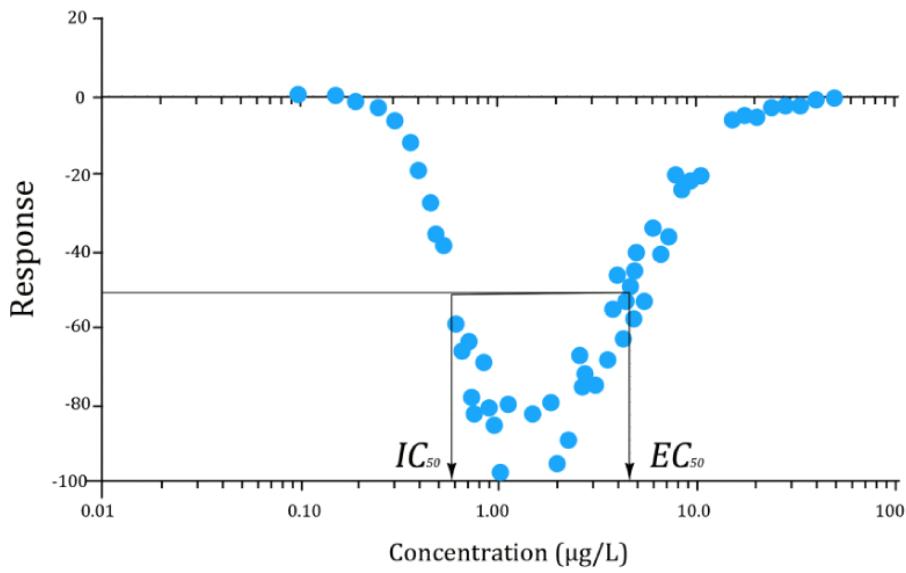


그림 2-21. 새 실험용 약물의 농도 대비 항정상태효과의 관측값 및 예측값. 농도반응관계는 뚜렷한 U자 형태이고, I_{max} 와 E_{max} 는 동일하다.

이 모형은 효과의 관측값을 혈장 또는 효과구획의 농도와 연결시켜준다. E_{max} 와 I_{max} 는 최대상반효과(maximum opposite effect), EC_{50} 과 IC_{50} 은 역가, n_1 과 n_2 는 S자곡선인자에 해당한다. 그림 2-21의 자료와 복합 I_{max}/E_{max} 모형의 모식도를 그리면 그림 2-22와 같다.

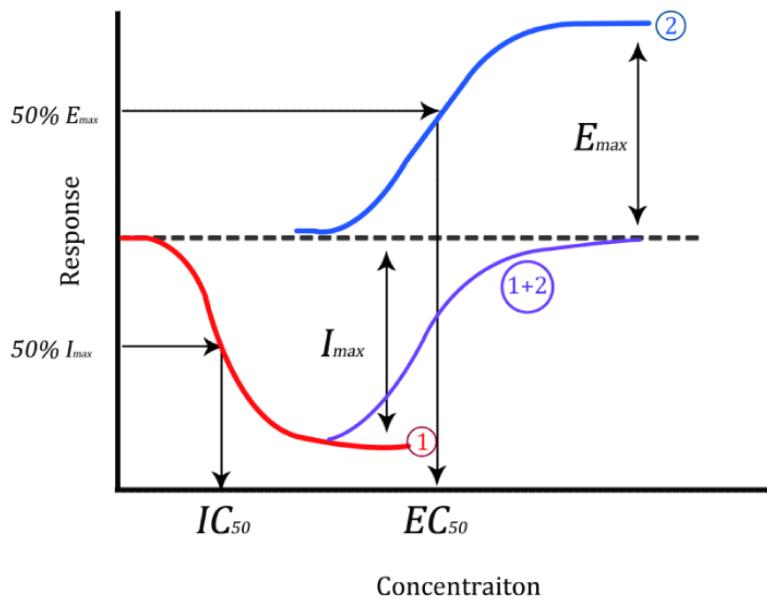


그림 2-22. 복합 E_{\max}/I_{\max} 모형의 모식도. 빨간색 실선 ①은 I_{\max} 와 IC_{50} 으로, 파란색 실선 ②는 E_{\max} 와 EC_{50} 으로 특성화한다. 복합모형 ①+②는 보라색 실선이다.

효과 자료의 변이가 크거나, EC_{50} 값이 잘 분리되지 않는다면, 상반되는 효과를 가진 이 모형에 근본적인 결함이 있는 것이다. 식 2-23과 식 2-24의 유용성은 EC_{50} 과 IC_{50} 값을 얼마나 분리할 수 있는지에 달려있다. 높은 농도($C \gg EC_{50}, IC_{50}$)에서는

$$E \approx E_{\max} - I_{\max} \quad (2-25)$$

이고, 낮은 농도($C \ll EC_{50}, IC_{50}$)에서는

$$E \approx \frac{E_{\max} \cdot C^{n_1}}{EC_{50}^{n_1}} - \frac{I_{\max} \cdot C^{n_2}}{IC_{50}^{n_2}} \quad (2-26)$$

IC_{50} 와 EC_{50} 사이의 중간 농도($IC_{50} \ll C \ll EC_{50}$)에서는

$$E \approx E_{\max} - \frac{I_{\max} \cdot C^{n_2}}{IC_{50}^{n_2}} \quad (2-27)$$

둘 이상의 모수(대개 E_{max} 와 I_{max} 모수)가 대개 높은 상관관계를 보일 것이며, 이는 E_{max} 와 I_{max} 가 합쳐져서 효과로 나타나기 때문이다. 다른 방법으로, 좀 더 경험적인 모형(empirical model)을 이용하여 자료를 설명할 수 있으나, 이 모형들은 생리학적인 의미(physiological significance)가 결여된 경우가 종종 있다. 그러므로, 복합최대효과모형(composite E_{max} model)은 기저에 깔려 있는 수용체 모형(Lundström 등 [1992])을 알고 있는 상황의 자료뿐만 아니라, 보다 더 경험적인 상황의 자료도 유연하게 기술한다고 결론을 내릴 수 있다.

2.7. 다중결합처모형(multiple binding site model)

다중결합처(multiple binding site)를 가정하자.

$$E = \frac{R_T \cdot C}{K_d + C + K_2 \cdot C^2} \quad (2-28)$$

여기서 R_T , K_d , K_2 , C 는 각각 총수용체함량(total receptor content), 리간드 수용체 복합체(ligand and receptor complex) 1의 해리상수(dissociation constant, k_{-1}/k_1), 리간드 수용체 복합체 2의 결합상수(association constant, k_2/k_{-2}), 뇌농도(brain concentration)이다(그림 2-23). 최대효과 이후에, 농도는 더 높은데도 효과가 감소하는 것을 볼 수 있다.

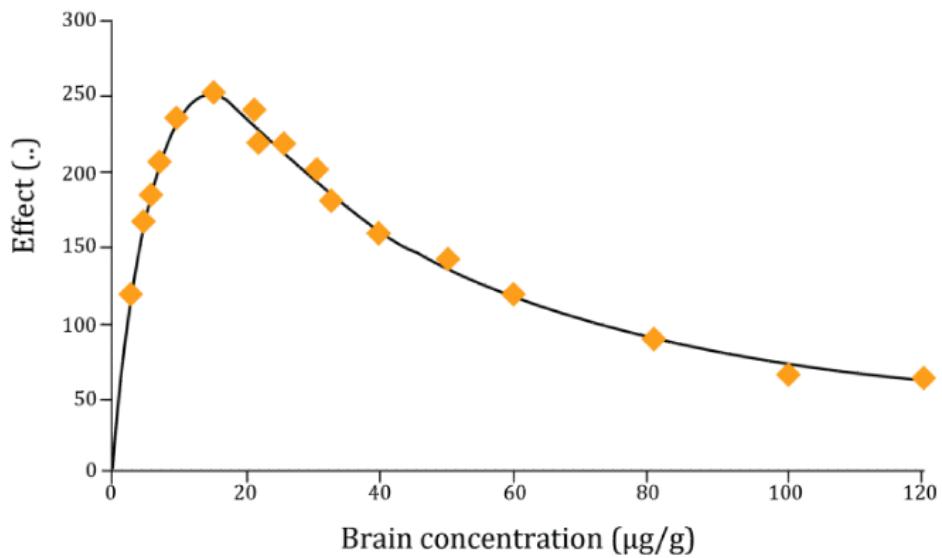


그림 2-23. 카페인의 뇌농도 대비 반응곡선. Adair [1925], Mannervik [1981], Kaplan 등 [1990]에서 얻은 모형과 자료. Kaplan 등의 자료보다 넓은 농도 범위를 포함하기 위하여 자료를 조절하였다.

2.8. 분석 예제

2.8.1. 억제형 최대효과모형(inhibitory I_{max} model)

○ 배경

약물 X를 투여한 후 혈압 강하 효과를 관측한 자료를 이용하여 억제형 최대효과모형을 적합하고자 한다. 관측된 자료는 항정상태에 도달한 상태에서 측정된 것이라고 가정한다.

○ 실습목표

- 억제효과 양상의 자료를 분석한다.
- 억제형 보통최대효과모형과 억제형 S자곡선최대효과모형을 비교한다.
- 고용량 투여에 의해 확인된 추가 자료가 있을 때 억제형 보통최대효과모형과 억제형 S자곡선최대효과모형을 비교한다.
- 델타함수를 이용하여 두 모델간의 차이를 가장 잘 확인할 수 있는 정보를 제공하는 농도

범위를 탐색한다.

- Variance Inflation Factor (VIF)를 계산하여 고용량 투여 때 추가자료의 가치를 평가해본다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기 1
- 자료 확인 및 불러오기 2(고용량 투여 추가자료)
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형1 설정
- 분석 실행 및 결과 확인
- 모형2 설정
- 분석 실행 및 결과 확인
- 모형1과 모형2 결과 비교
- 모형3 설정
- 분석 실행 및 결과 확인
- 모형4 설정
- 분석 실행 및 결과 확인
- 모형3과 모형 4 결과 비교
- Delta function 계산을 위한 시뮬레이션 모델 설정
- 분석 실행 및 결과 확인
- Variance Inflation Factor (VIF) 계산을 위한 시뮬레이션 I
- 분석 실행 및 결과확인
- Variance Inflation Factor (VIF) 계산을 위한 시뮬레이션 II
- 분석 실행 및 결과확인
- VIF 결과 비교

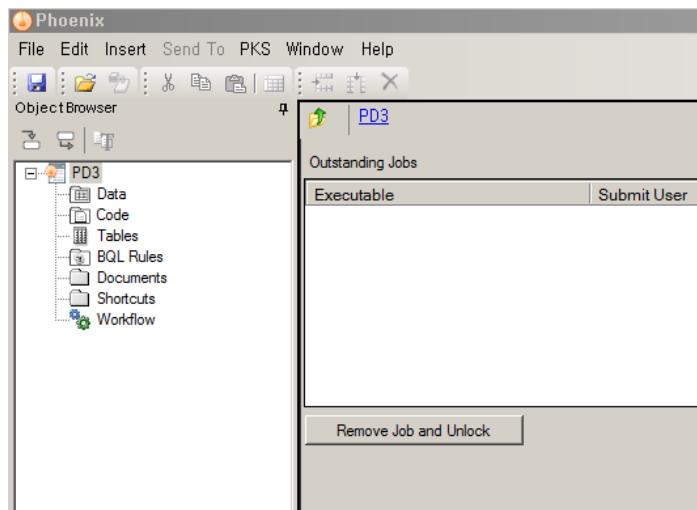
○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD3A.csv)를 확인한다.

10	173
25	168
50	169
75	162
90	160
120	160
150	153
200	146
300	143
500	139

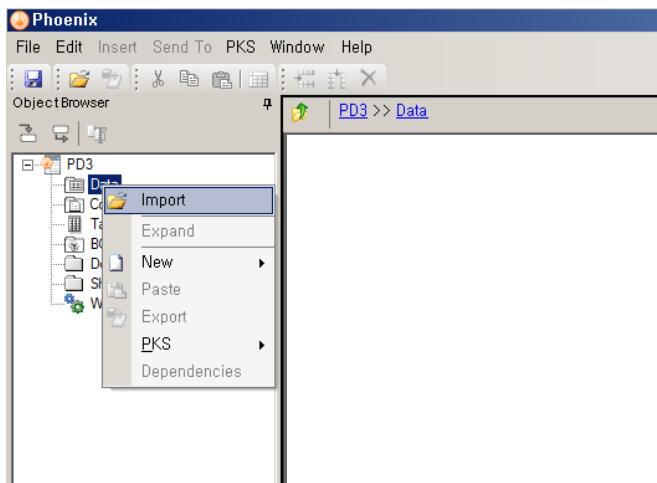
– 새 프로젝트를 열고 PD3이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD3 입력

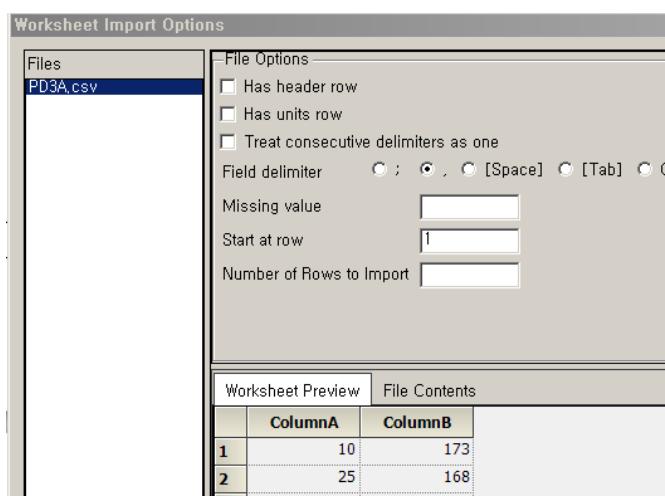


– PD3A.csv를 불러 온다.

PD3→Data 우클릭 → Import → PD3A.csv 선택 → 열기



이후 Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제



불러온 자료를 확인한다. ColumnA는 약물 X의 항정상태농도($\mu\text{g}/\text{L}$)이며, ColumnB는 혈압(mmHg)이다.

The screenshot shows the Phoenix software interface. The Object Browser on the left displays a project structure under 'PD3' with 'Data' expanded, showing 'PD3A'. The Data viewer on the right shows a table titled 'PD3 >> Data >> PD3A' with two columns: 'ColumnA' and 'ColumnB'. The data rows are numbered 1 to 10, with row 10 being the last one. The values are as follows:

	ColumnA	ColumnB
1	10	173
2	25	168
3	50	169
4	75	162
5	90	160
6	120	160
7	150	153
8	200	146
9	300	143
10	500	139
*		

○ 자료 확인 및 불러오기 2

- 새 자료 파일(PD3B.csv)를 확인한다. 10번째 행에 $800 \mu\text{g}/\text{L}$ 에서 측정된 혈압 138 mmHg 자료가 추가되었음을 확인한다.

10	173
25	168
50	169
75	162
90	160
120	160
150	153
200	146
300	143
500	139
800	138

– 프로젝트 PD3에 새로운 자료(PD3B.csv)를 추가하고 PD3B이라 명명한다.

1) PD3→Data 우클릭 → Import → PD3B.csv 선택 → 열기

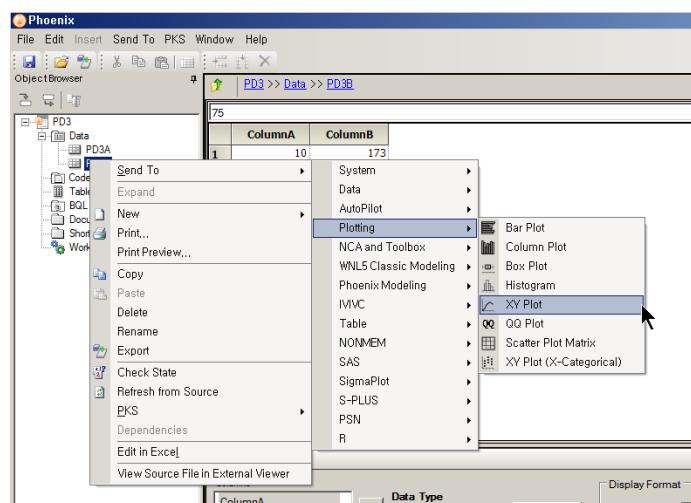
2) Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제

	ColumnA	ColumnB
1	10	173
2	25	168
3	50	169
4	75	162
5	90	160
6	120	160
7	150	153
8	200	146
9	300	143
10	500	139
11	800	138

○ 자료 탐색: 도표작성

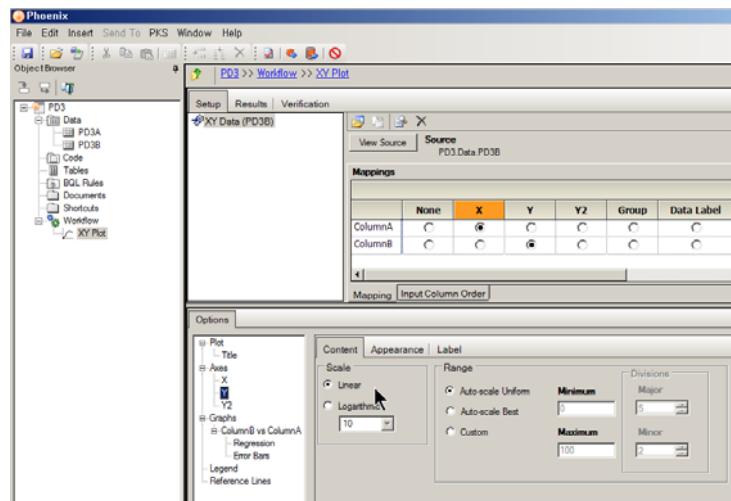
– XY Plot 실행

데이터 시트(PD3B)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



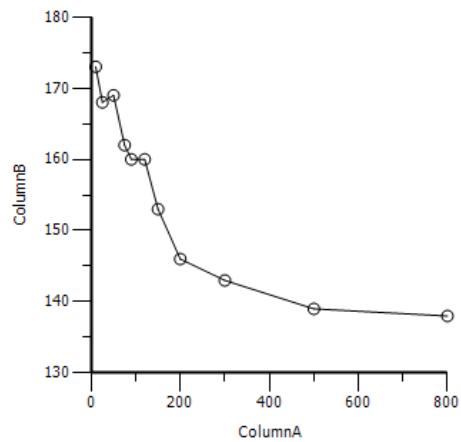
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Column A를 X, Column B를 Y에 맵핑하고, Option의 Y축 스케일을 Linear (기본값)으로 선택한다.



- Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하거나 F7 키를 눌러 실행 후 결과를 확인한다.



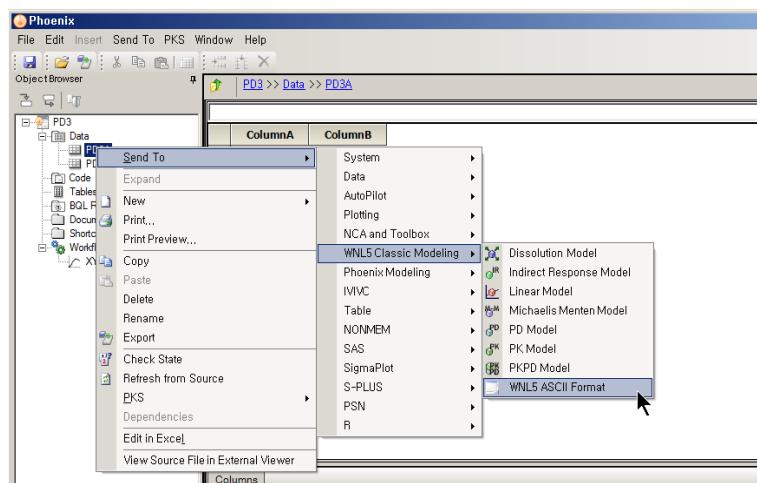
○ 모형1 설정 및 실행

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user defined model)

User-defined model을 사용하기 위하여 ASCII format을 선택한다.

데이터 PD3A를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

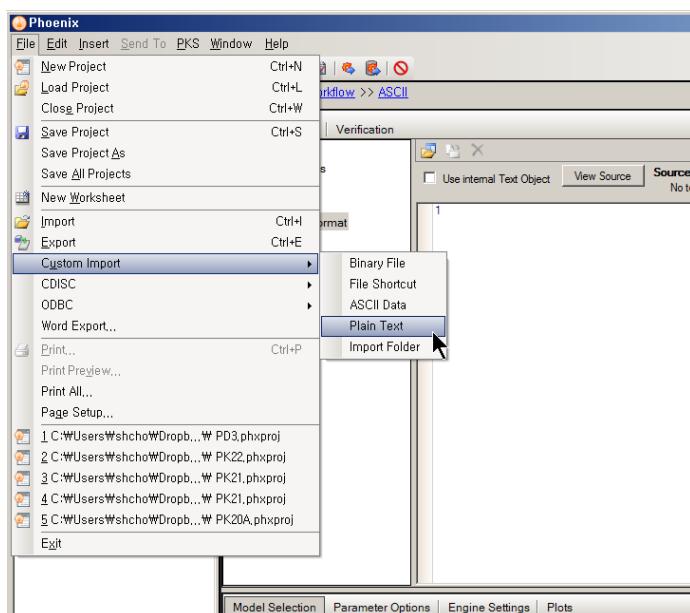


- ASCII format으로 코드 작성

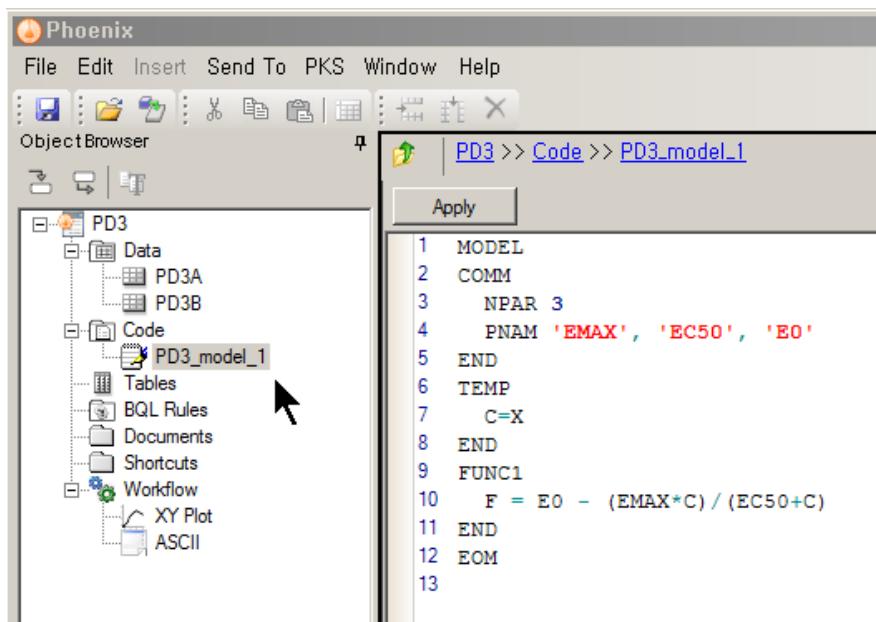
작성된 다음의 코드(PD3_model_1.txt)를 불러온다. 이 모형은 억제형 보통최대효과모형이다.

```
MODEL  
COMM  
NPAR 3  
PNAM 'EMAX', 'EC50', 'E0'  
END  
TEMP  
C=X  
END  
FUNC1  
F = E0 - (EMAX*C)/(EC50+C)  
END  
EOM
```

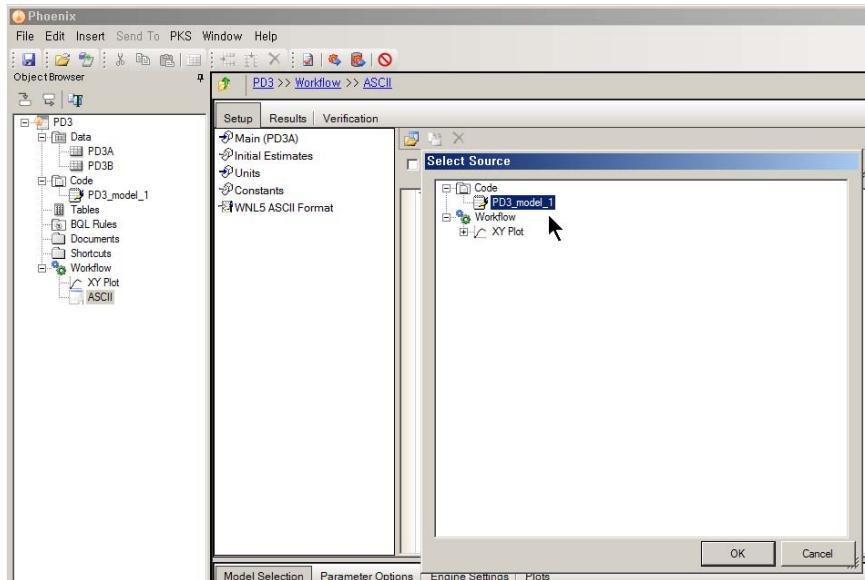
File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD_model_1.txt를 불러온다.



다음과 같이 Code 아래에 PD3_model_1이 생성되었다.



Workflow → ASCII → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD3_model_1 코드를 지정한다(OK 클릭).

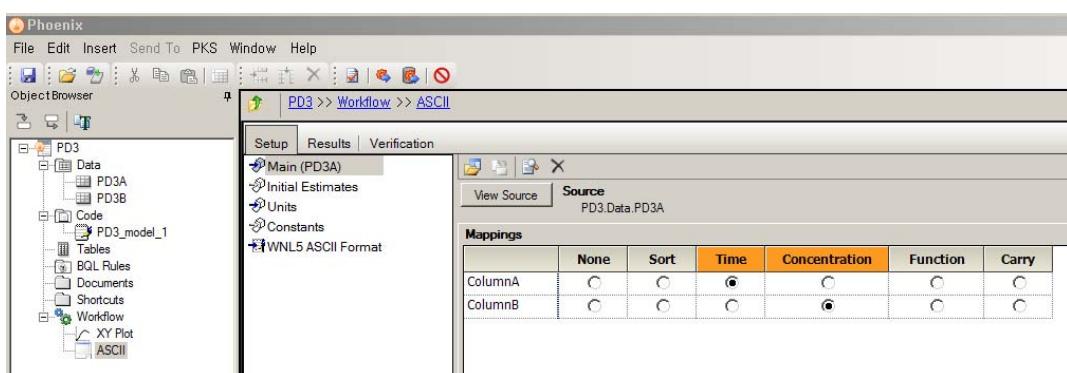


– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time에 ColumnA를 지정하고 Concentration에 ColumnB를 지정한다.

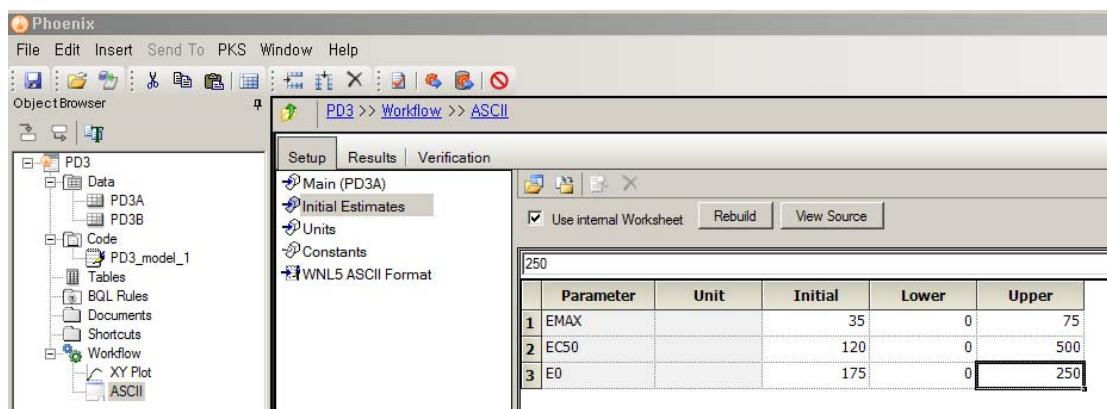


- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력, Parameter Options 탭의

Parameter Boundaries에서 User Supplied Bounds 선택 → Lower/Upper Bounds 입력



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

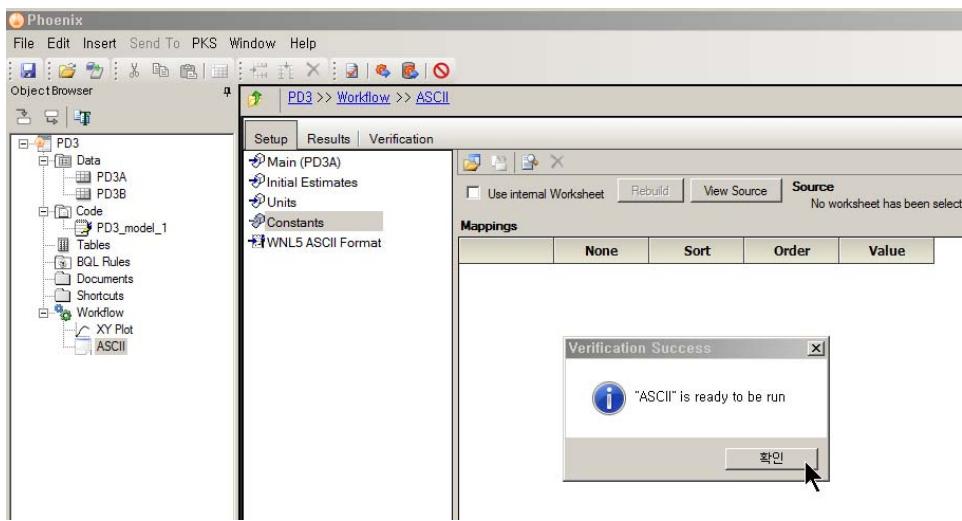
- Constants

ASCII 코드에서 지정한 상수가 없으므로 입력할 필요가 없다.

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.



– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

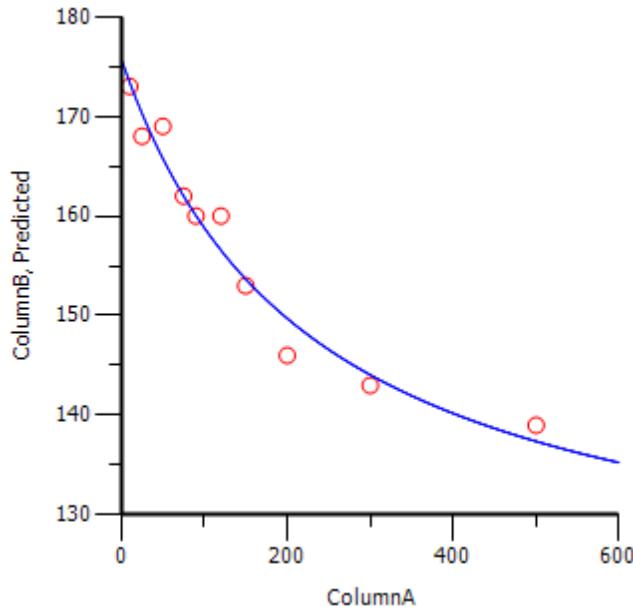
– Final Parameter 확인

Emax, EC50, E0의 추정값을 확인한다.

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%	UnivarCI_Lower
1	EMAX		56.095345	7.3679317	13.134658	38.67281
2	EC50		230.86312	86.900291	37.641479	25.37493
3	E0		175.7644	2.4615724	1.4004954	169.9436

– Plot 확인

Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다.



지금까지 수행한 모델은 WNL5 Classic Modeling → PD Model 선택 후 104번 모형으로 똑같이 구현이 가능하다.

○ 모형2 설정 및 실행

모형 1과 동일한 방법으로 억제형 S자곡선최대효과모형을 적용 및 분석한다.

– 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

데이터 PD3A를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD3_model_2.txt)를 불러온다. 이 모형은 억제형 S자곡선최대효과모형이다.

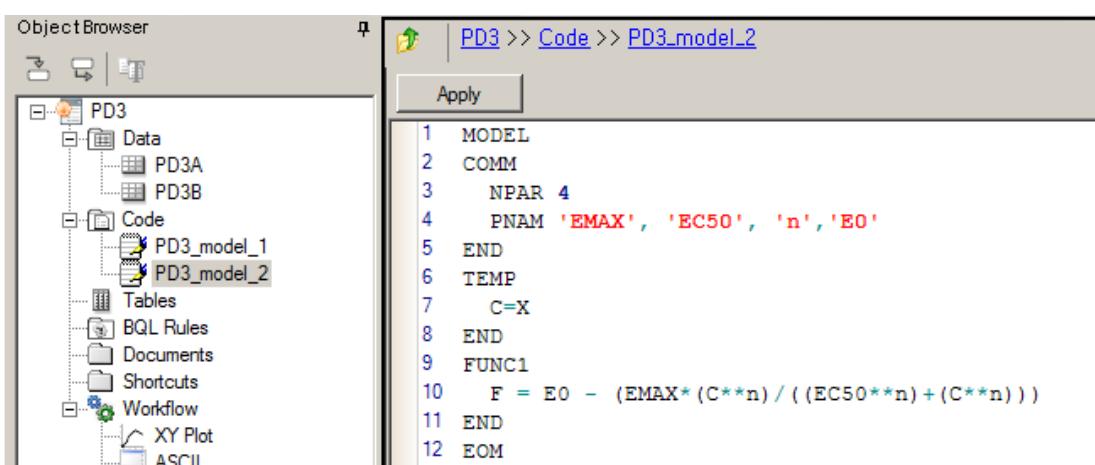
```
MODEL  
COMM  
NPAR 4
```

```

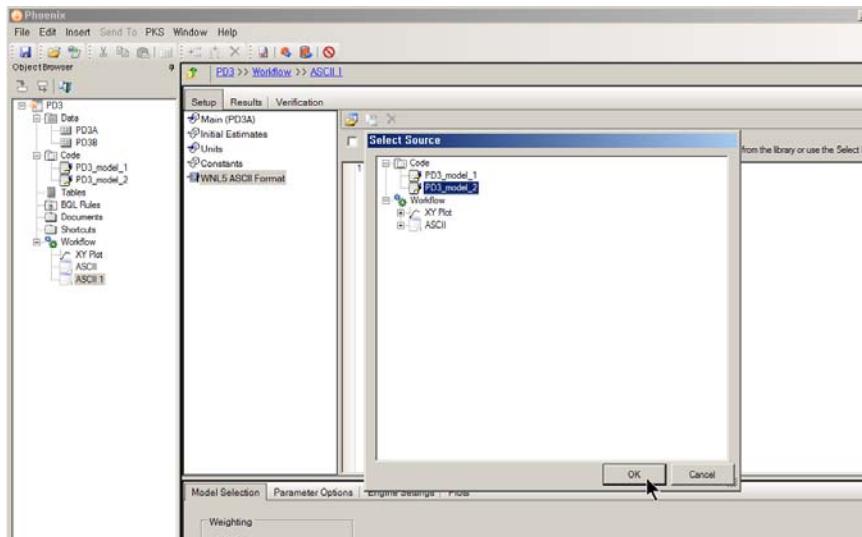
PNAM 'EMAX', 'EC50', 'n', 'E0'
END
TEMP
C=X
END
FUNC1
F = E0 - (EMAX*(C**n)/((EC50**n)+(C**n)))
END
EOM

```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD_model_2.txt를 불러온다. 다음과 같이 Code 아래에 PD3_model_2이 생성되었다.



Workflow → ASCII 1 → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD3_model_2 코드를 지정한다(OK 클릭).



- Setup 설정

- Main

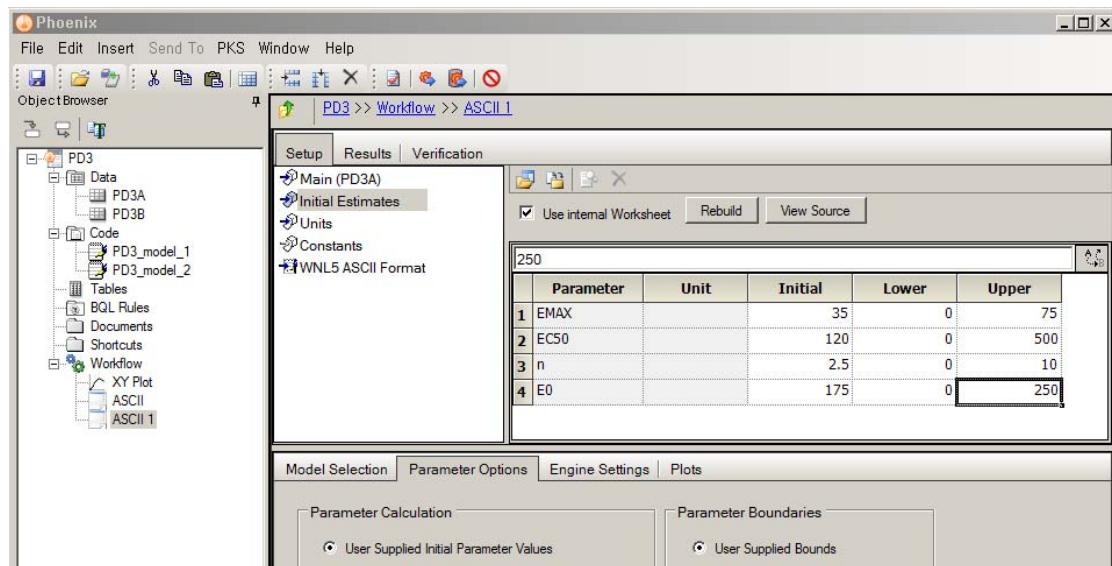
자료를 맵핑한다. Time에 ColumnA를 지정하고 Concentration에 ColumnB를 지정한다.

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력, Parameter Options 탭의

Parameter Boundaries에서 User Supplied Bounds 선택 → Lower/Upper Bounds 입력



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

ASCII 코드에서 지정한 상수가 없으므로 입력할 필요가 없다.

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

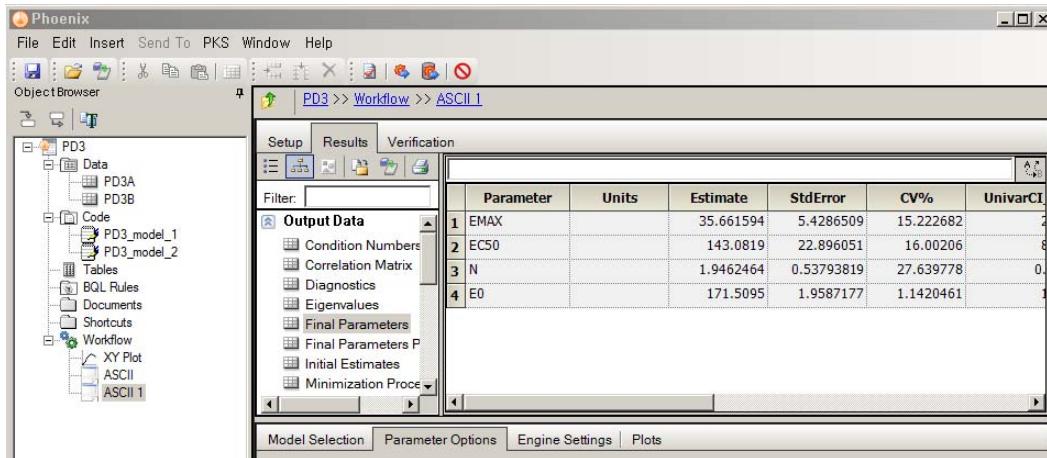
실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

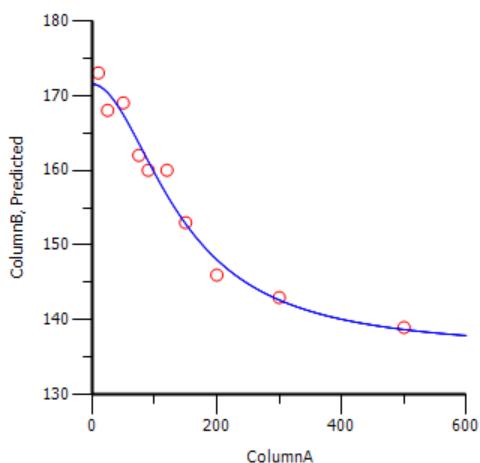
– Final Parameter 확인

Emax, EC50, N, E0의 추정값을 확인한다.



– Plot 확인

Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다.



지금까지 수행한 모델은 WNL5 Classic Modeling → PD Model 선택 후 108번 모형으로 똑같이 구현이 가능하다.

○ 모형1과 모형2 결과 비교

모수 추정값, SD 및 CV%

모형1

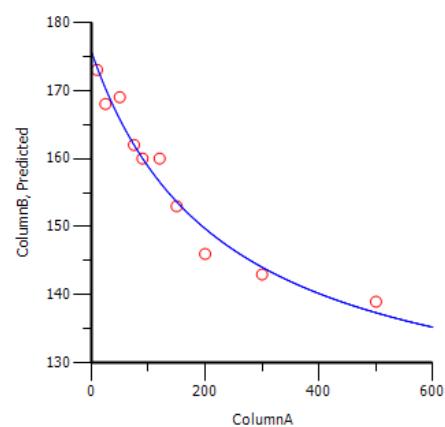
	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	EMAX		56.095345	7.3679317	13.134658
2	EC50		230.86312	86.900291	37.641479
3	E0		175.7644	2.4615724	1.4004954

모형2

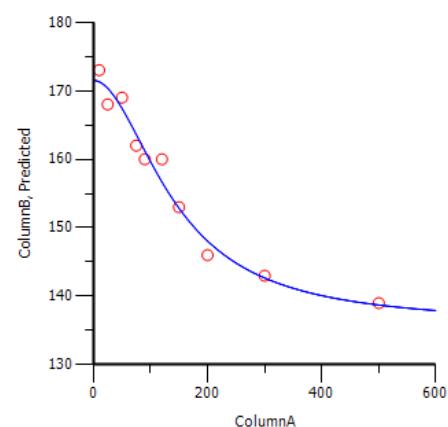
	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	EMAX		35.661594	5.4286509	15.222682
2	EC50		143.0819	22.896051	16.00206
3	N		1.9462464	0.53793819	27.639778
4	E0		171.5095	1.9587177	1.1420461

Observed Y and Predicted Y vs X

모형1

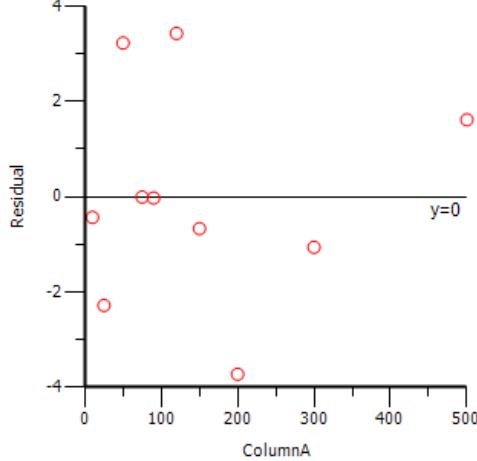


모형2

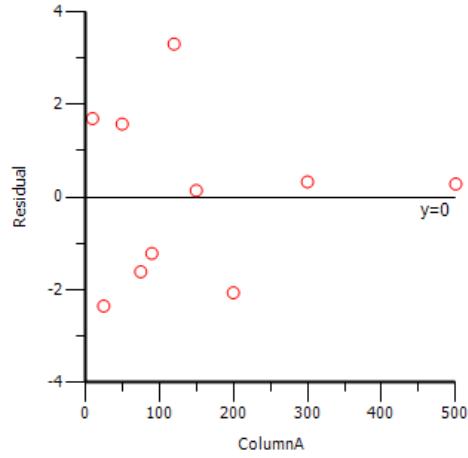


Residual Y vs X

모형1



모형2



모형1(보통최대효과모형)과 모형2(S자곡선최대효과모형)를 비교하였을 때, 모형 2는 모형 1에서 S자곡선인자 n 이 모수로 추가된 완전모형(full model)이고, 모형 1은 모형2의 S자곡선인자 n 을 1로 고정하여, 추정하여야 할 모수를 하나 제거한 축소모형(reduced model)으로 볼 수 있다. 이처럼 모형끼리 내포관계가 있을 때, 축소모형에 비하여 완전모형이 얼마나 유의하게 개선되었는지 통계적으로 평가하기 위하여 F 검증을 실시할 수 있다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \quad (\text{full model})$$

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^1}{EC_{50}^1 + C^1} \quad (\text{reduced model})$$

$$F^* = \frac{\frac{WRSS_{\text{reduced}} - WRSS_{\text{full}}}{|df_{\text{reduced}} - df_{\text{full}}|}}{\frac{WRSS_{\text{full}}}{df_{\text{full}}}}$$

WRSS (weighted residual sum of squares): WinNonLin의 목적함수

$$WRSS = \sum_{i=1}^n (Y - \hat{Y})^2 \cdot W_i$$

Y : 관측값, \hat{Y} : 예측값, W_i : 가중값

df (degree of freedom): 관측값 수 - 모수 수

Results → Output Data → Diagnostics

모형1(보통최대효과모형, 축소모형)

모형2(S자곡선최대효과모형, 완전모형)

	Function	Item	Value
1	1	CSS	1220.1
2	1	WCSS	1220.1
3	1	SSR	45.5503
4	1	WSSR	45.5503
5	1	S	2.55092
6	1	DF	7
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9812
8	1	WT_CORR_(O	0.9812
9	1	AIC	44.18817
10	1	SBC	45.09592

	Function	Item	Value
1	1	CSS	1220.1
2	1	WCSS	1220.1
3	1	SSR	30.2892
4	1	WSSR	30.2892
5	1	S	2.24682
6	1	DF	6
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9875
8	1	WT_CORR_(O	0.9875
9	1	AIC	42.10791
10	1	SBC	43.31825

SSR: sum of squared residual, $RSS = \sum_{i=1}^n (Y - \hat{Y})^2$

WSSR: weighted sum of squared residual (=weighted residual sum of squares, WRSS)

$$WRSS = \sum_{i=1}^n (Y - \hat{Y})^2 \cdot W_i$$

The F distribution v_1, v_2 Degrees of Freedom $P = 0.05$

v_1	Δdf	1	2	3	4
v_2	1	161.45	199.50	215.71	224.58
	2	18.513	19.000	19.164	19.247
	3	10.128	9.5521	9.2766	9.1172
	4	7.7086	6.9443	6.5914	6.3882
	5	6.6079	5.7861	5.4095	5.1922
	6	a) 5.9874	5.1433	4.7571	4.5337
	7	b) 5.5914	4.7374	4.3868	4.1203
	8	5.3177	4.4590	4.0662	3.8379
	9	5.1174	4.2565	3.8626	3.6331

a) is the F-test for n in the 0–500 µg/L dataset

b) is the F-test for n in the 0–800 µg/L dataset

$$F^* = \frac{\frac{45.5503 - 30.2892}{|7-6|}}{\frac{30.2892}{6}} = 3.023 < 5.9874$$

F 검증으로 평가하였을 때 F^* 가 F 표의 해당값인 5.9874보다 작으므로, 두 모형은 통계적으로

구분이 되지 않았다. 즉, F 검증으로는 모형2(S자곡선최대효과모형, 완전모형)가

모형1(보통최대효과모형, 축소모형)에 비하여 유의하게 개선되었다고 볼 수 없었다.

반면 AIC (Akaike Information Criteria), SBC (Schwarz's Bayesian Criterion)은 모형간 내포관계가 아니어도 모형이 주어진 자료를 잘 적합하는지 평가할 수 있다. AIC, SBC는 그 값이 작을수록 모형이 자료를 잘 적합한다고 평가한다. 모형 1의 AIC, SBC는 각각 44.18, 45.09이며, 모형2의 AIC, SBC는 각각 42.10, 43.31이므로 모형 2가 주어진 자료를 더 잘 적합한다고 볼 수 있다. 주의할 점은 AIC, SBC가 서로 내포관계가 아닌 모형간 비교가 가능하지만, 각 모형의 가중값 체계가 동일해야만 비교가 가능하다.

○ 모형3 설정 및 실행

모형 1과 동일한 방법으로 보통최대효과모형을 자료 PD3B에 적용 및 분석한다.

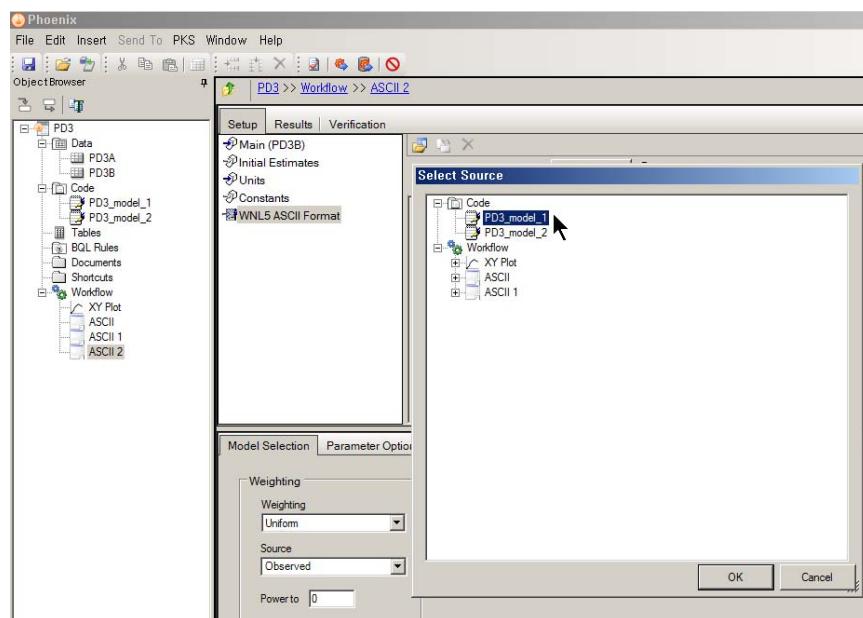
- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

데이터 PD3B를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

- 보통최대효과모형 적용

Workflow → ASCII 1 → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD3_model_1 코드를 지정한다(OK 클릭).



– Setup 설정

- Main

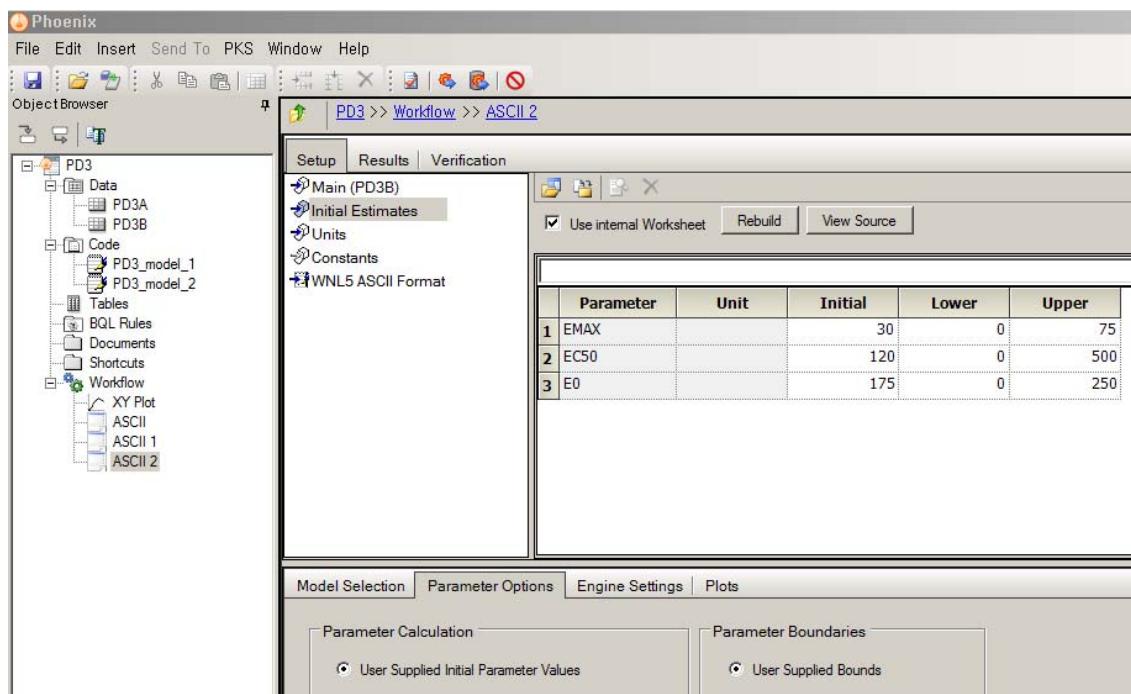
자료를 맵핑한다. Time에 ColumnA를 지정하고 Concentration에 ColumnB를 지정한다.

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력, Parameter Options 탭의

Parameter Boundaries에서 User Supplied Bounds 선택 → Lower/Upper Bounds 입력



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

ASCII 코드에서 지정한 상수가 있으므로 입력할 필요가 없다.

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

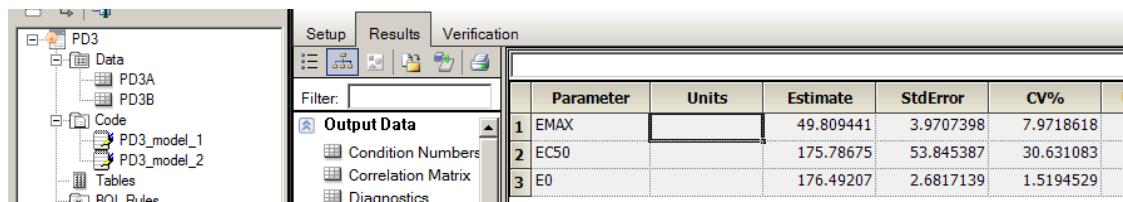
실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

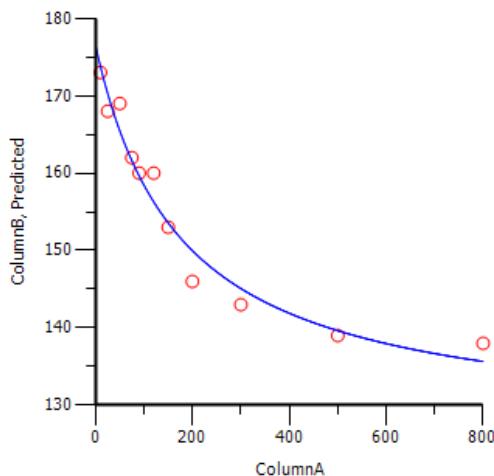
– Final Parameter 확인

E_{max}, EC₅₀, E₀의 추정값을 확인한다.



– Plot 확인

Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다.



○ 모형4 설정 및 실행

모형 2와 동일한 방법으로 S자곡선최대효과모형을 자료 PD3B에 적용 및 분석한다.

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

데이터 PD3B를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

- S자곡선최대효과모형 적용

Workflow → ASCII 1 → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD3_model_2 코드를 지정한다(OK 클릭).

- Setup 설정

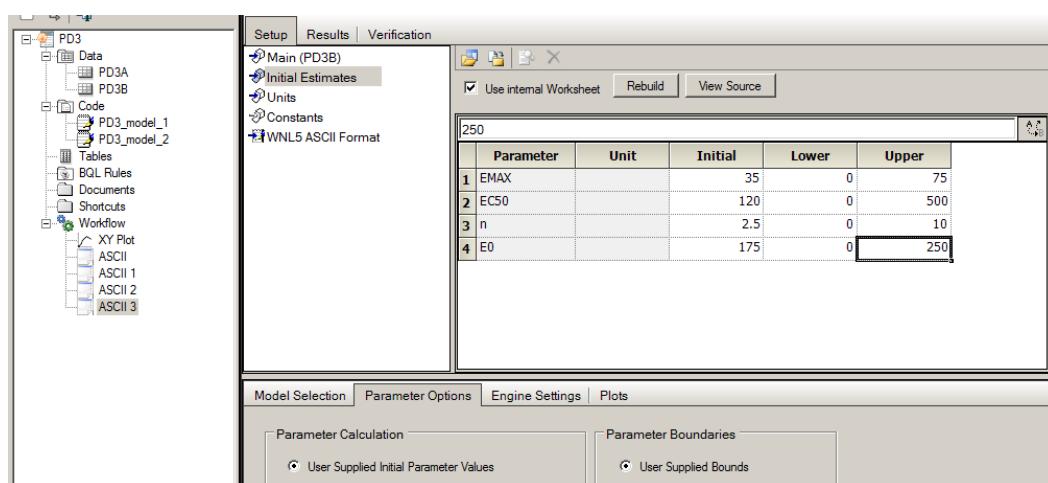
- Main

자료를 맵핑한다. Time에 ColumnA를 지정하고 Concentration에 ColumnB를 지정한다.

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력, Parameter Options 탭의 Parameter Boundaries에서 User Supplied Bounds 선택 → Lower/Upper Bounds 입력



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

ASCII 코드에서 지정한 상수가 없으므로 입력할 필요가 없다.

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

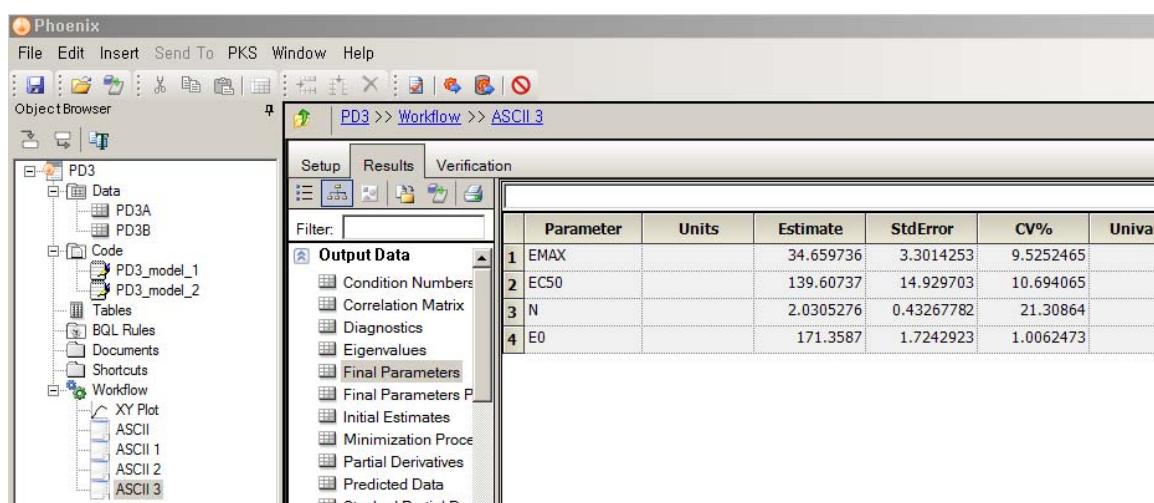
실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

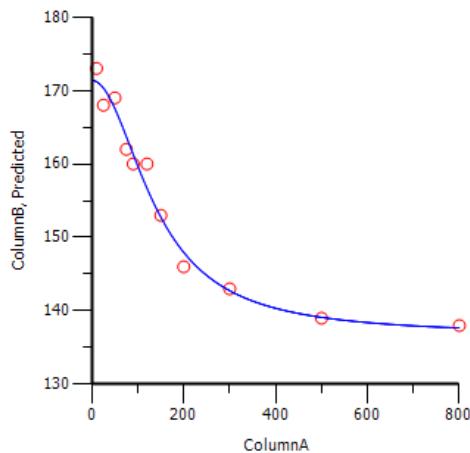
- Final Parameter 확인

Emax, EC50, N, E0의 추정값을 확인한다.



– Plot 확인

Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다.



○ 모형3과 모형4 결과 비교

모수 추정값, SD 및 CV%

모형3

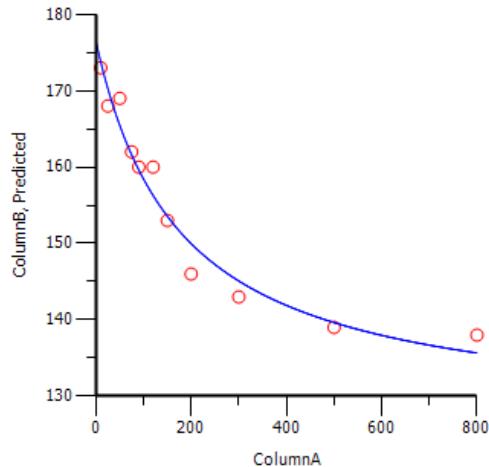
	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	EMAX		49.809441	3.9707398	7.9718618
2	EC50		175.78675	53.845387	30.631083
3	E0		176.49207	2.6817139	1.5194529

모형4

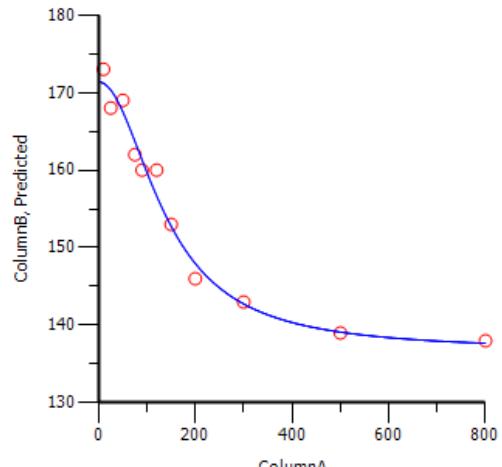
	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	EMAX		34.659736	3.3014253	9.5252465
2	EC50		139.60737	14.929703	10.694065
3	N		2.0305276	0.43267782	21.30864
4	E0		171.3587	1.7242923	1.0062473

Observed Y and Predicted Y vs X

모형3

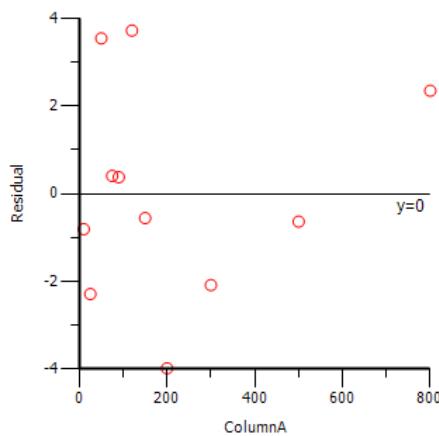


모형4

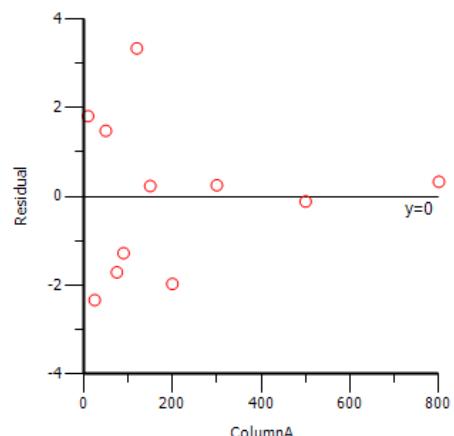


Residual Y vs X

모형3



모형4



고농도에서의 결과값이 추가된 새로운 자료에서 모형3(보통최대효과모형)과 모형4(S자곡선최대효과모형)를 비교하였을 때, 모형 간 내포관계가 있으므로 완전모형이

축소모형에 비하여 통계적으로 유의하게 개선되었는지 평가하기 위하여 F 검증을 실시할 수 있다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \quad (\text{full model})$$

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^1}{EC_{50}^1 + C^1} \quad (\text{reduced model})$$

$$F^* = \frac{\frac{WRSS_{\text{reduced}} - WRSS_{\text{full}}}{|df_{\text{reduced}} - df_{\text{full}}|}}{\frac{WRSS_{\text{full}}}{df_{\text{full}}}}$$

Results → Output Data → Diagnostics

모형3(보통최대효과모형, 축소모형)

모형4(S자곡선최대효과모형, 완전모형)

	Function	Item	Value
1	1	CSS	1558.73
2	1	WCSS	1558.73
3	1	SSR	58.9567
4	1	WSSR	58.9567
5	1	S	2.7147
6	1	DF	8
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9809
8	1	WT_CORR_(O)	0.9809
9	1	AIC	50.84483
10	1	SBC	52.03852

	Function	Item	Value
1	1	CSS	1558.73
2	1	WCSS	1558.73
3	1	SSR	30.6446
4	1	WSSR	30.6446
5	1	S	2.09232
6	1	DF	7
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9901
8	1	WT_CORR_(O)	0.9901
9	1	AIC	45.64701
10	1	SBC	47.23859

The F distribution v_1, v_2 Degrees of Freedom $P = 0.05$

v_1	Δdf	1	2	3	4
v_2	1	161.45	199.50	215.71	224.58
	2	18.513	19.000	19.164	19.247
	3	10.128	9.5521	9.2766	9.1172
	4	7.7086	6.9443	6.5914	6.3882
	5	6.6079	5.7861	5.4095	5.1922
	6	a) 5.9874	5.1433	4.7571	4.5337
	7	b) 5.5914	4.7374	4.3868	4.1203
	8	5.3177	4.4590	4.0662	3.8379
	9	5.1174	4.2565	3.8626	3.6331

a) is the F-test for n in the 0–500 µg/L dataset

b) is the F-test for n in the 0–800 µg/L dataset

$$F^* = \frac{\frac{58.9567 - 30.6446}{|8-7|}}{\frac{30.6446}{7}} = 6.4671 > 5.5914$$

F 검증으로 평가하였을 때 F^* 가 F 표의 해당값인 5.5914보다 크므로, 두 모형은 통계적으로 구분되었다. 즉, 모형4(S자곡선최대효과모형, 완전모형)가 모형3(보통최대효과모형, 축소모형)에 비하여 유의하게 개선되었다.

모형3의 AIC, SBC는 각각 50.84, 52.03이며, 모형4의 AIC, SBC는 각각 45.64, 47.230으로 모형 4가 주어진 자료를 더 잘 적합한다고 볼 수 있다.

○ Delta (Δ) 함수 계산을 위한 시뮬레이션 모델 설정

모형3, 모형4에서 추정된 약력학 모형 모수를 이용하여 약물의 해당 농도값에서 예측되는 효과를 시뮬레이션하고, 모형3과 모형4의 효과 예측값 차이의 제곱(delta, Δ)을 계산하여 어떤 농도 범위에서 Δ 의 크기가 가장 큰지 평가한다.

– 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다. 데이터 PD3B(농도 800 µg/L 포함)를

우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

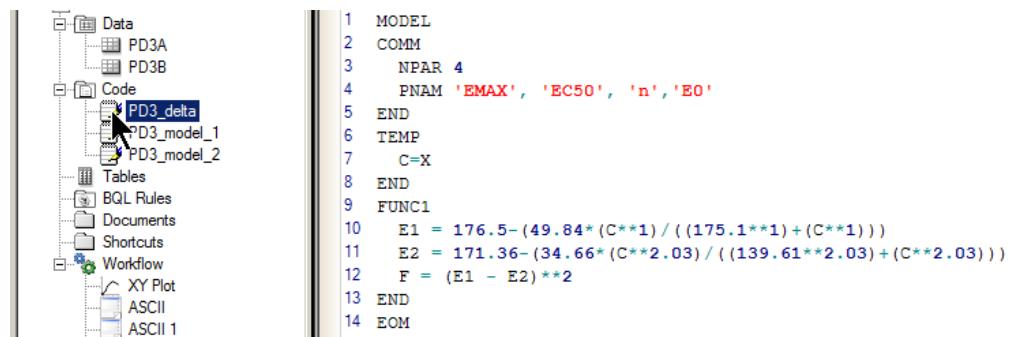
- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD3_delta.txt)를 불러온다.

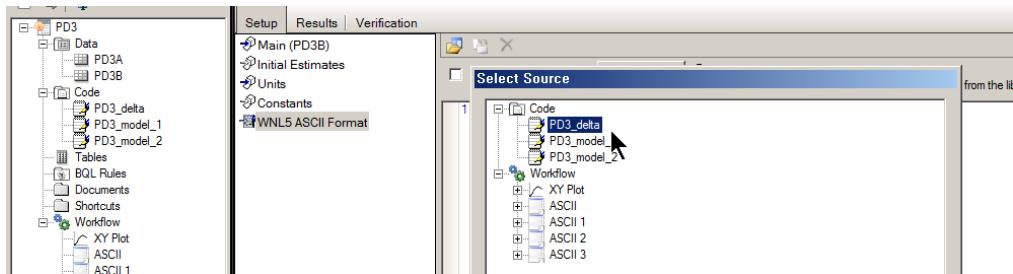
```
MODEL  
COMM  
NPAR 4  
PNAM 'EMAX', 'EC50', 'n', 'E0'  
END  
TEMP  
C=X  
END  
FUNC1  
E1 = 176.5-(49.84*(C**1)/((175.1**1)+(C**1))); reduced model  
E2 = 171.36-(34.66*(C**2.03)/((139.61**2.03)+(C**2.03))): full model  
F = (E1 - E2)**2; Δ(델타)  
END  
EOM
```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD3_delta.txt를 불러온다. 다음과 같이 Code

아래에 PD3_delta가 생성되었다.



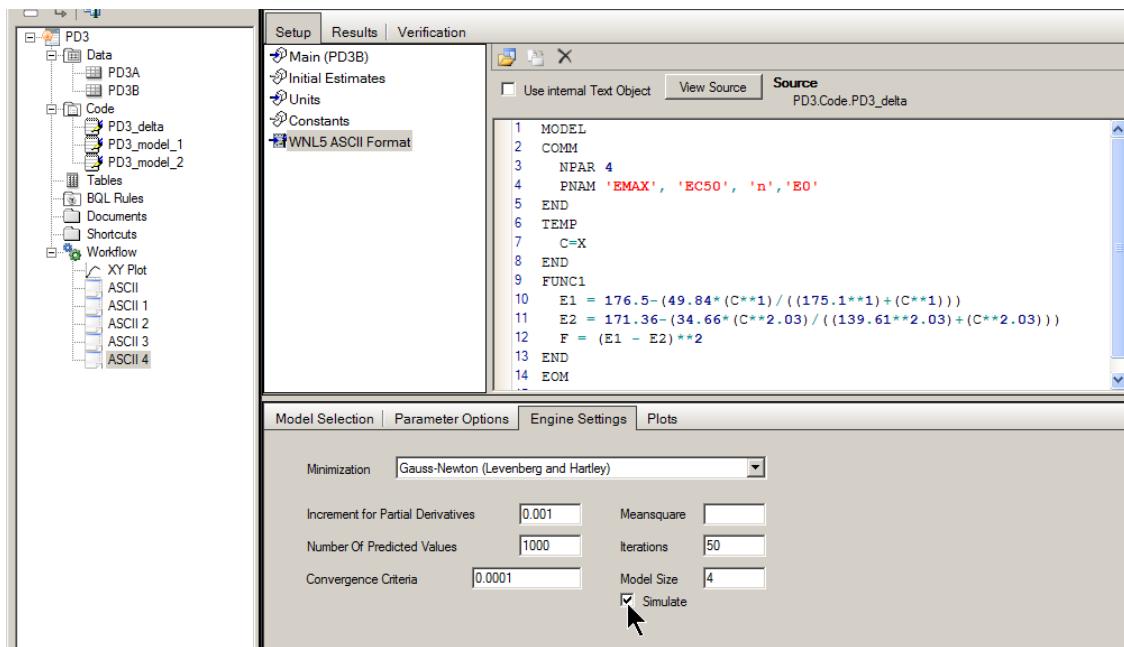
Workflow → ASCII → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD3_delta 코드를 지정한다(OK 클릭).



– Engine Settings 설정(화면하단)

- Simulation 설정

Simulate에 체크한다.

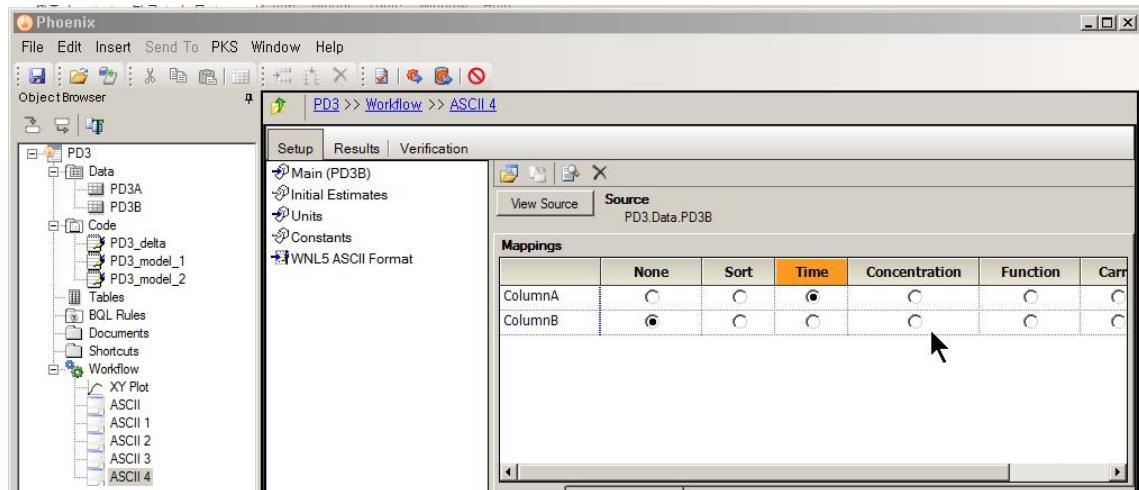


– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time에 ColumnA를 지정한다(Concentration은 활성화되어 있지 않음에 유의). PD3B 자료의 농도마다 헐압을 시뮬레이션 하는 것이므로 ColumnB(혈압)는 필요가 없다.



- Initial Estimates

각 모델의 추정 값이 약력학 모형 안에 포함되어 있으므로 초기 추정값 입력은 필요 없다.

- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

ASCII 코드에서 지정한 상수가 없으므로 입력할 필요가 없다.

- 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

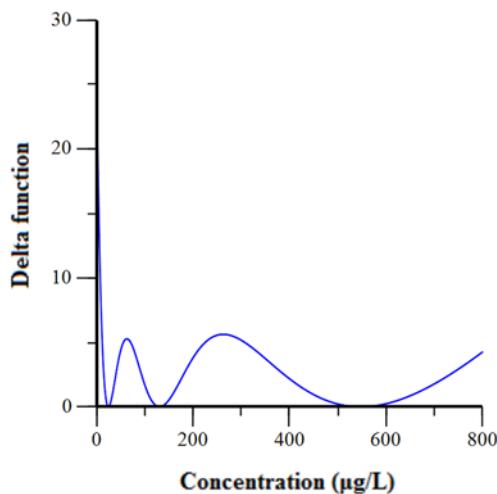
실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

– Plot 확인

Predicted Y vs X 그림을 확인한다.



농도가 0, 70, 275, 800 $\mu\text{g}/\text{L}$ 일 때 Δ 가 큰 것을 확인할 수 있다. 따라서 모델3과 모델4를 구분하려면 이 농도들을 포함하도록 하여야 한다.

○ Variance Inflation Factor (VIF) 계산을 위한 시뮬레이션 I

PD3B는 PD3A에 비하여 고농도(800 $\mu\text{g}/\text{L}$)에서의 혈압 관측값이 하나 더 추가된 자료이다. 고농도의 관측값을 얻으려면 이상반응의 위험성을 감수하여야 하기 때문에, 고농도 자료를 포함하였을 경우 얼마나 모형 모수 예측이 개선되었는지 평가하는 것이 바람직하다.

$$WRSS = \sum_{i=1}^n (Y - \hat{Y})^2 \cdot W_i$$

Y : 관측값, \hat{Y} : 예측값, W_i : 가중값

df (degree of freedom): 관측값 수(N_{obs}) – 모수 수(N_{par})

$$(\hat{\sigma})^2 = \frac{WRSS}{df} = \frac{\sum_{i=1}^n (Y - \hat{Y})^2 \cdot W_i}{N_{obs} - N_{par}}$$

모형 모수(P)의 분산(variance, var)은 다음과 같은 관계가 있다.

$$\text{var}(\hat{P}) = (\hat{\sigma})^2 \cdot VIF$$

\hat{P} : 모수 추정값, $\hat{\sigma}$: 잔차분산

같은 모형에서 특정 모수 추정값의 분산팽창인자(variance inflation factor, VIF) 값이 자료 A에서는 1.0이고 자료 B에서는 0.6이었다면, 자료 B를 사용할 경우 해당 모수의 분산이 자료 A보다 40% 감소함을 의미한다. 즉 자료 B를 사용하면 모수 추정값의 정밀도를 개선할 수 있다고 볼 수 있다.

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 PD3A를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD3_VIF.txt)를 불러온다.

```

MODEL
COMM
NPAR 4
PNAM 'EMAX', 'EC50', 'n', 'E0'
END
TEMP
EMAX=P(1)
EC50=P(2)
N=P(3)
E0=P(4)
C=X
END

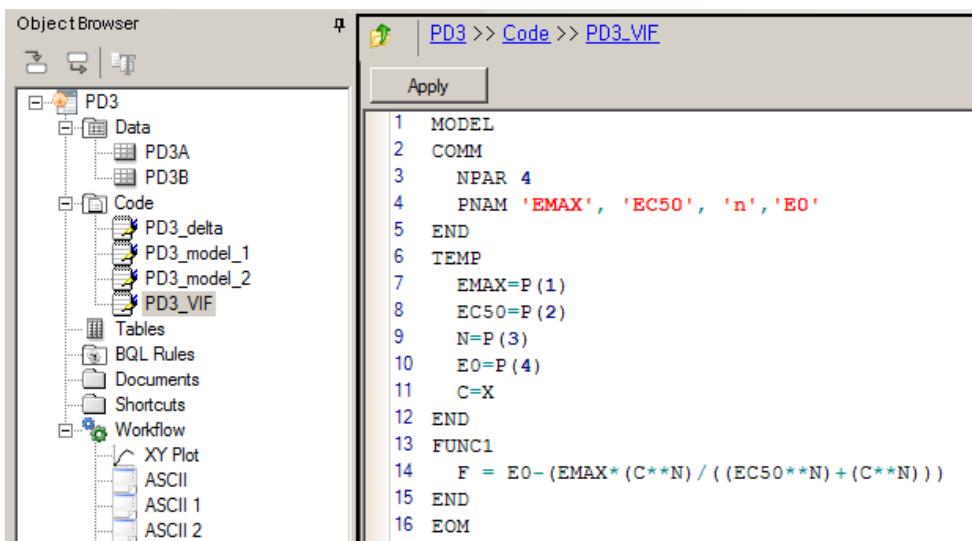
```

```

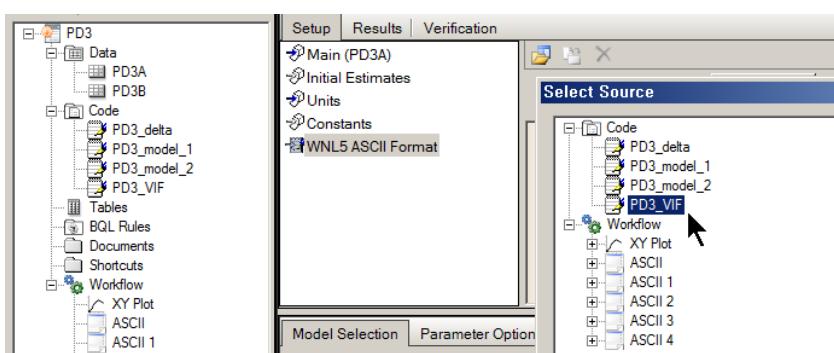
FUNC1
F = E0 - (EMAX * (C**N) / ((EC50**N) + (C**N)))
END
EOM

```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD3_VIF.txt를 불러온다. 다음과 같이 Code 아래에 PD3_VIFO가 생성되었다.



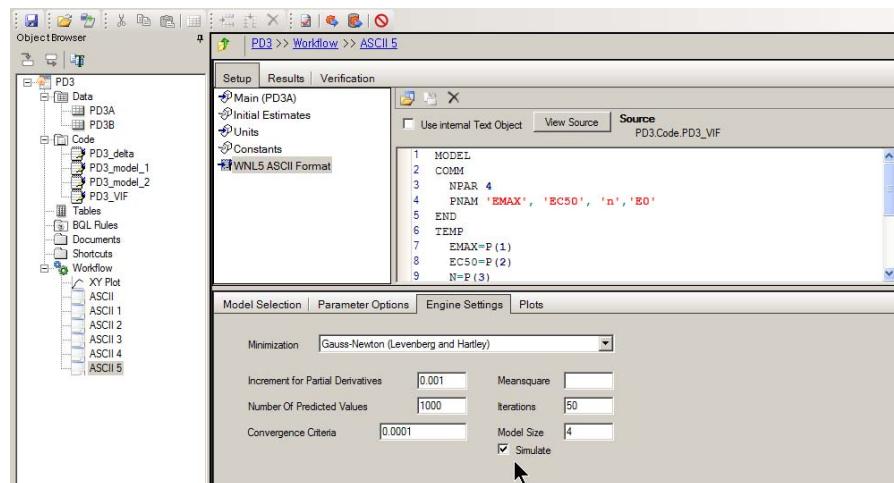
Workflow → ASCII → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD3_VIF 코드를 지정한다(OK 클릭).



– Engine Settings 설정(화면하단)

- Simulation 설정

Simulate0|| 체크한다.

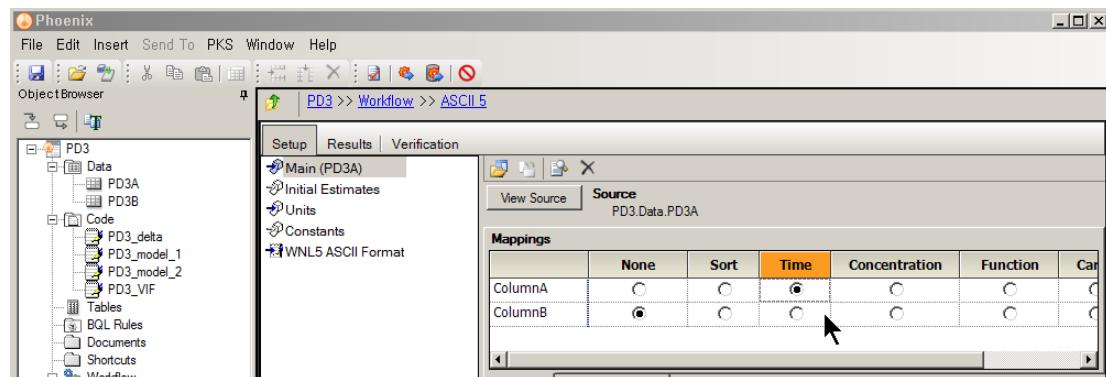


– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

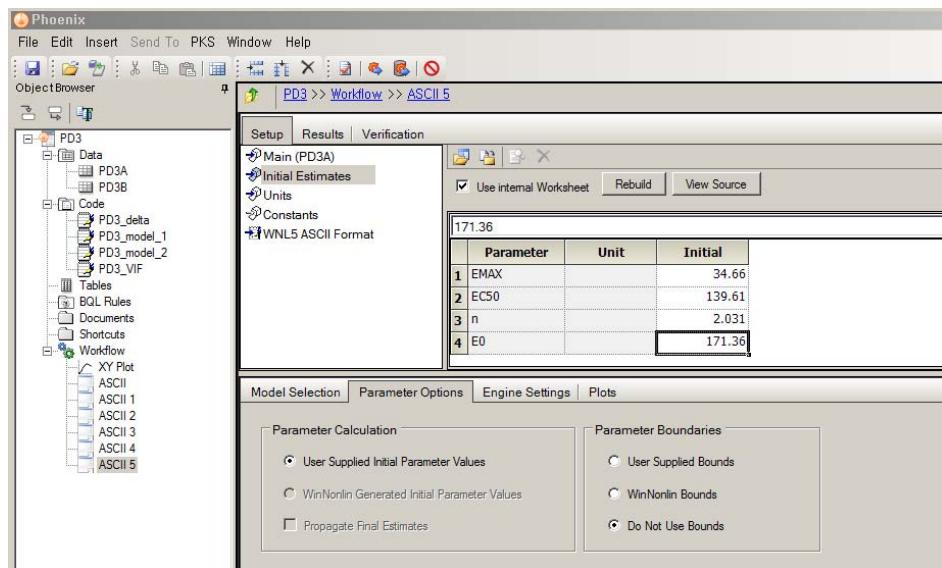
Time에 ColumnA를 지정한다(Concentration은 활성화되어 있지 않음에 유의). ColumnA의 농도마다 혈액을 시뮬레이션 하는 것으로, ColumnB의 혈액 자료는 불필요하다.



- Initial Estimates

모형4의 파라미터 추정값을 초기값으로 입력한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

ASCII 코드에서 지정한 상수가 있으므로 입력할 필요가 없다.

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- VIF 값 확인

	Parameter	Units	Estimate	VIF
1	EMAX		34.66	4.9559746
2	EC50		139.61	85.775751
3	N		2.031	0.060664352
4	E0		171.36	0.71823264

○ Variance Inflation Factor (VIF) 계산을 위한 시뮬레이션 II

- 기본 모형 구축

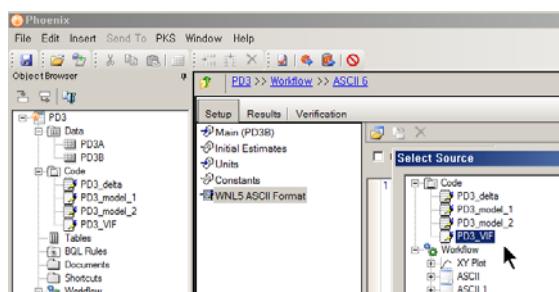
- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다. 데이터 PD3B를 우클릭, Send to →

WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

- PD3_VIF.txt 코드 설정

Workflow → ASCII → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD3_VIF 코드를 지정한다(OK 클릭).



- Engine Settings 설정(화면하단)

- Simulation 설정

Simulate에 체크한다.

– Setup 설정

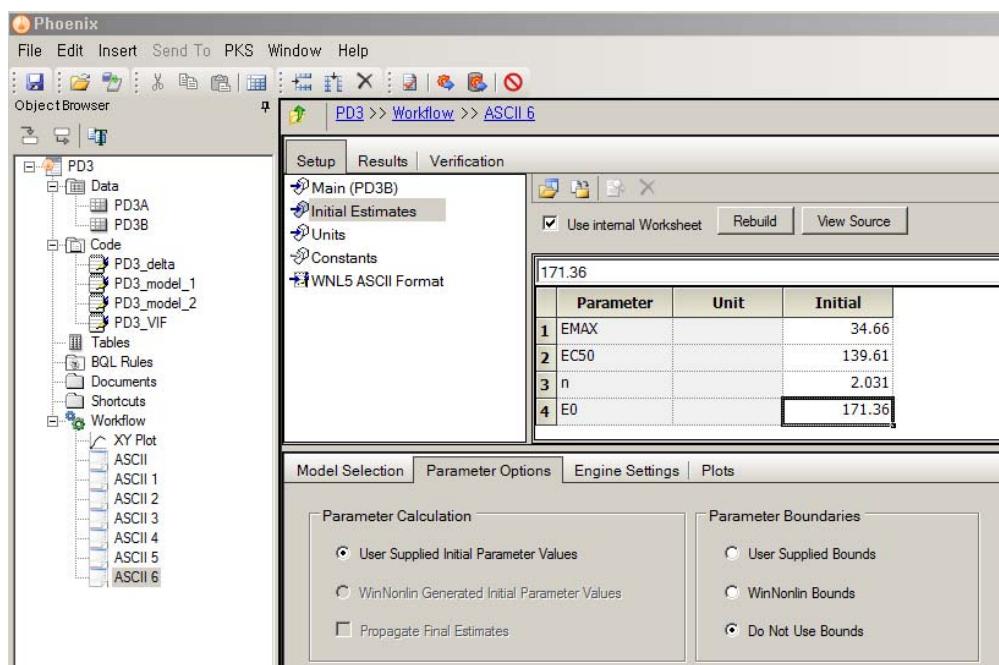
- Main

자료를 맵핑한다. Time에 ColumnA를 지정한다(Concentration은 활성화되어 있지 않음에 유의).

- Initial Estimates

모형4의 모수 추정값을 초기값으로 입력한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

ASCII 코드에서 지정한 상수가 없으므로 입력할 필요가 없다.

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

– VIF 값 확인

	Parameter	Units	Estimate	VIF
1	EMAX		34.66	2.4883489
2	EC50		139.61	50.884576
3	N		2.031	0.042770766
4	E0		171.36	0.67890733

○ Variance Inflation Factor(VIF) 결과 비교

Parameter	Variance Inflation Factor (VIF)		
	Estimate	PD3A.csv	PD3B.csv
E _{max}	34.7	4.95	2.49
EC ₅₀	140	85.8	50.9
n	2.03	0.0607	0.0428
E ₀	171	0.718	0.679

PD3A를 사용하면 E_{max} 추정값의 분산은, PD3B를 사용하였을 때보다 99% 증가, EC₅₀은 69% 증가, n 은 42% 증가, E₀는 6% 증가한다.

3. 상호작용 모형(interaction models)

3.1. 경쟁적 길항(competitive antagonism)

1.2절에서 요약한 대로, 작용제(agonist)는 활성화된 수용체 형태를 안정화시킨다. 단순 경쟁적 길항제(simple competitive antagonist)는 작용제가 결합하는 수용체 부위와 동일한 곳에 결합하면서도 수용체를 자극할 수 없는 리간드이다. 따라서, 단순 경쟁적 길항제는 내인성 활성이 없다. 보통 최대효과모형(식 3-1)에 따르면, A 약은 C 약의 유효성(effectiveness)을 감소시킬 수 있다. A 와 EA_{50} 는 리간드 A의 농도와 역가를 의미한다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{\left[1 + \frac{A}{EA_{50}}\right] \cdot EC_{50} + C} \quad (3-1)$$

이 관계로부터 EA_{50} 에 대한 A의 비가 C의 효과에 미치는 영향을 파악할 수 있다. 경쟁적 길항제는 곡선의 변곡점 위치를 $[1+A/EA_{50}] \cdot EC_{50}$ 로 이동시킬 수 있지만 E_{\max} 와 EC_{50} 를 변화시키지는 않는다. 식 3-1의 EC_{50} 값은 식 2-7의 것과 동일하다. 그러나, 약물 A가 존재할 때는, 동일한 효과에 대하여 A가 존재하지 않을 때보다 약물 농도가 더 높아야 한다.

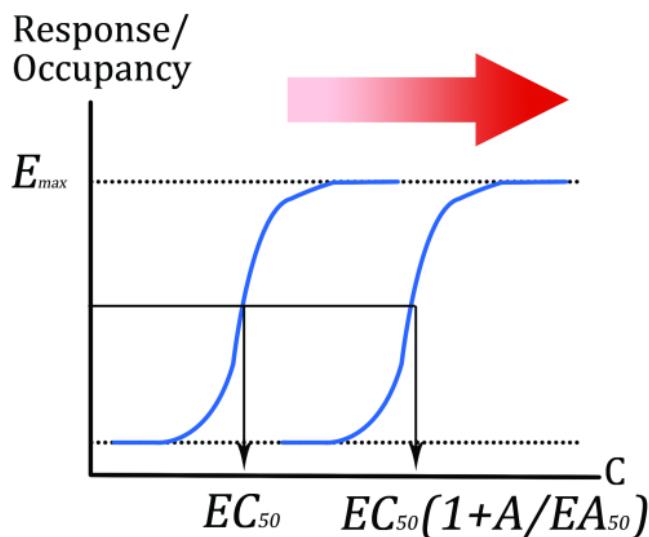


그림 3-1. 경쟁적 길항은 관찰 가능한 최대효과를 이동시킨다(Kenakin [1993]).

3.2. 비경쟁적 길항(noncompetitive antagonism)

다음과 같이 E_{max} 모형을 변형하면 A 약은 C 약의 E_{max} 를 감소시킬 수 있다.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{\left[1 + \frac{A}{EA_{50}}\right] \cdot [EC_{50} + C]} \quad (3-2)$$

이 관계로부터, 다양한 A 값이 C에 의한 효과에 미치는 영향을 알 수 있다. 비경쟁적 길항제(noncompetitive antagonist)는 $1/[1+A/EA_{50}]$ 의 나누기로 E_{max} 를 변화시키지만, EC_{50} 을 변화시키지는 않는다. 식 3-2의 E_{max} 값은 식 2-9 상단식의 값과 동일하다. 그러나, A가 존재할 때는 C의 최대 효과가 나타나지 않는다(그림 3-2). 곁보기 E_{max} 는 감소한 것처럼 보인다.

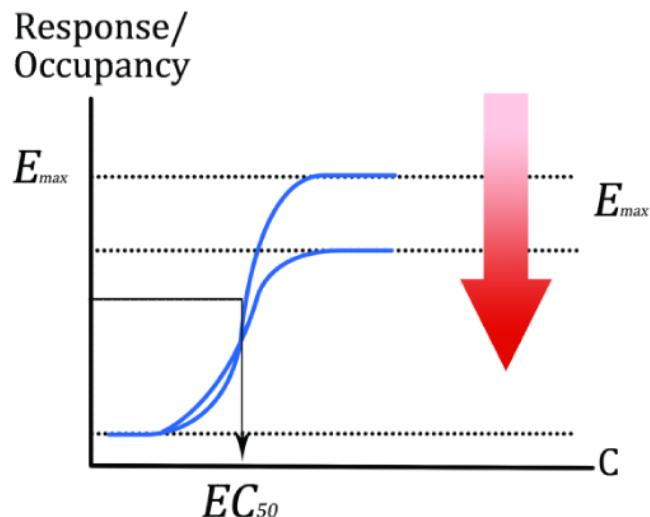


그림 3-2. 비경쟁적 길항제는 관찰 가능한 최대효과를 이동시킨다(Kenakin [1993]).

3.3. 두 약물 간 상호작용에 대한 범용성 경험적 약력학 모형(general empirical dynamic model for two drugs)

경쟁적 상호작용과 비경쟁적 상호작용 모두를 포함하면서, 상승작용 및 길항작용의 설명도 가능한 범용성 모형은 경쟁 및 비경쟁적 상호작용 모형 모두에 공통되는 일반적인 형태를

변형하여 얻을 수 있다.

$$E = E_{\max} \cdot \left[\frac{\frac{C}{EC_{50}} + \alpha \cdot \frac{A}{EA_{50}} + \beta \cdot \frac{C}{EC_{50}} \cdot \frac{A}{EA_{50}}}{1 + \frac{C}{EC_{50}} + \delta \cdot \frac{A}{EA_{50}} + \gamma \cdot \frac{C}{EC_{50}} \cdot \frac{A}{EA_{50}}} \right] \quad (3-3)$$

제한 조건은 $0 \leq \alpha\beta \leq 1$ 이면서, $\delta=0$ 일 때 $\beta=0$ 이고, $\delta > 0$ 일 때 $\beta \geq 0$ 이다(표 3-1).

표 3-1. 일반 경험적 약력학모형 정리(summary of general empirical dynamic model)

β	δ	Model
$1+\alpha$	1	Two separate E_{\max} models, effects add Maximum effect = $E_{\max} \cdot (1+\alpha)$
1	1	Noncompetitive interaction
0	0	Competitive interaction
$0 < \beta < 1$	β	Competitive and noncompetitive
$> \delta$	>0	Synergism Maximum effect = $E_{\max} \cdot (\beta/\delta)$
$< \delta$	>0	Antagonism Maximum effect = $E_{\max} \cdot (\beta/\delta)$

Kenakin [1996] and Matthews [1993]

3.4. 광학이성질체 상호작용모형(enantiomer interaction models)

R(-)-ketamine과 S(+)-ketamine의 라세미 혼합물(racemic mixture)처럼, 같은 수용체에 작용하는 두 물질의 경쟁적인 약력학적 상호작용을 특성화하기 위하여, 억제형 S자곡선최대효과모형(inhibitory sigmoid I_{max} model)이 제안되었는데, 이 모형에서 ketamine의 라세미 혼합물(식 3-4)과 광학이성질체(enantiometric form, 식 3-5)의 I_{max} , IC_{50} 값을 추정할 수 있다. 이 모형은 S(+)-형의 I_{max} , IC_{51} , n_1 과 R(-)-형의 I_{max} , IC_{52} , n_2 에도 기저효과(baseline effect, E_0)를 포함한다.

$$E = E_0 - \left[\frac{I_{\max 1} \cdot \left[\frac{C}{IC_{51}} \right]^{n_1} + I_{\max 2} \cdot \left[\frac{C}{IC_{52}} \right]^{n_2}}{1 + \left[\frac{C}{IC_{51}} \right]^{n_1} + \left[\frac{C}{IC_{52}} \right]^{n_2}} \right] \quad (3-4)$$

광학이성질체의 농도에 따른 효과는 다음과 같다

$$E\{R(-)-\text{or } S(+)-\text{ketamine}\} = E_0 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \quad (3-5)$$

식 3-5를 이용하여 광학이성질체 자료를 적합할 수 있는데, S(+)-ketamine과 R(-)-ketamine 모두 별도의 함수가 있다(그림 3-3, 오른쪽).

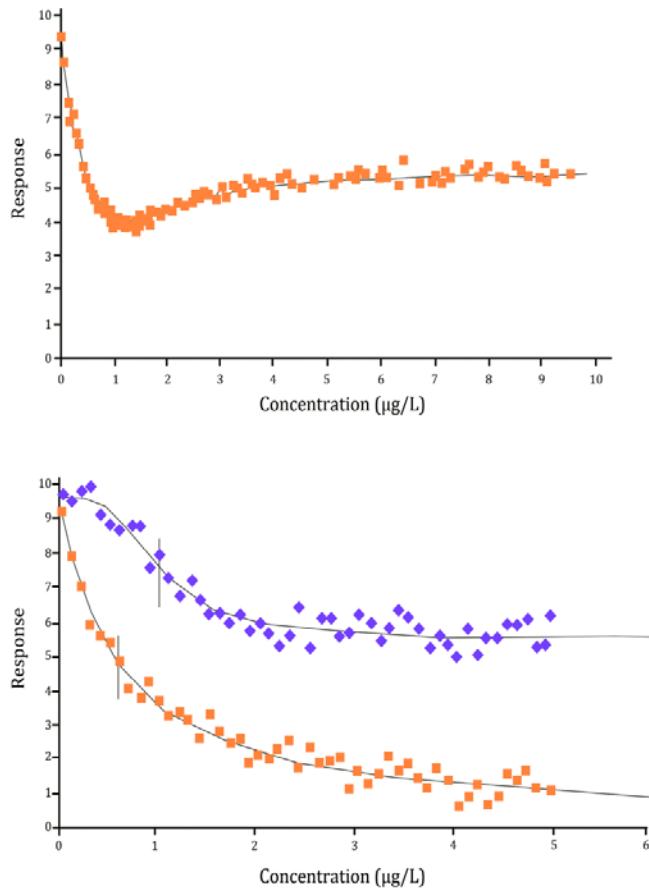


그림 3-3. Ketamine 라세미 혼합물의 농도에 따른 효과의 관측값과 예측값(상단 그림). 효과의 예측 곡선은 식 3-4에서 얻은 값으로 그렸다. 하단 그림 농도에 따른 개별 광학이성질체(enantiomer) 효과의 관측값과 예측값이다. 하단 그림에서 보라색 사각형은 R(-)-ketamine이고, 주황색 사각형은 S(+)-ketamine이다. 수직선은 각 이성질체의 IC_{50} 값이다. 예측 곡선은 식 3-5를 이용하여 그렸다. 모수값은 Schüttler 등 [1987]의 자료에서 인용하였고, CV를 10%로 고정하여 자료를 생성하였다.

그림 3-3의 두 그림을 비교하면, R(-)-ketamine은 수용체에 대한 S(+)-ketamine의 효과를 희석시킨다. R(-)-ketamine은 S(+)-ketamine보다 내인성 활성도와 역가가 낮다. 상단 그림에서 초기에 반응이 큰 것은 내인성 활성도와 역가가 높은 S(+)-ketamine 때문이다. 라세미 혼합물의 농도가 증가하면서 R(-)-ketamine이 S(+)-ketamine의 효과를 희석시키므로 초기의 큰 반응이 서서히 줄어 들어서 결국 고원부에 도달한다. R(-)-ketamine은 내인성 활성도가 작지만 수용체결합부위에서 S(+)-ketamine과 경쟁한다.

3.5. 다른 S자 모형(additional sigmoid models)

S자곡선을 모형화하기 위하여 여러 가지 식이 추가로 소개되었다. Hill 함수에 추가적으로 Gompertz, 로지스틱(logistic), Richards, Morgan-Mercer-Flodin, Weibull 함수 등이 있다. 모수가 세 개인 Gompertz 함수는 다음과 같다.

$$Y = \alpha \cdot e^{-e^{\beta-\gamma \cdot x}} \quad (3-6)$$

로지스틱(logistic) 함수는 모수가 세 개인 모든 수학적인 함수를 망라한다(식 3-7에서 3-10). X 는 농도와 같은 독립변수이고 Y 는 효과이다.

$$Y = \frac{\alpha}{1 + e^{\beta-\gamma \cdot x}} \quad (3-7)$$

$$Y = \frac{1}{\alpha + e^{\beta-\gamma \cdot x}} \quad (3-8)$$

$$Y = \frac{\alpha}{1 + \beta \cdot e^{-\gamma \cdot x}} \quad (3-9)$$

$$Y = \frac{1}{\alpha + \beta \cdot e^{-\gamma \cdot x}} \quad (3-10)$$

모수가 4개인 Richards 함수는 다음과 같다.

$$Y = \frac{\alpha}{\left[1 + e^{\beta - \gamma \cdot x}\right]^{\delta}} \quad (3-11)$$

모수가 4개인 Morgan-Mercer-Flodin 함수는 다음과 같다.

$$Y = \frac{\beta \cdot \gamma + \alpha \cdot x^\delta}{\gamma + x^\delta} \quad (3-12)$$

모수가 4개인 Weibull 함수는 다음과 같다.

$$Y = \alpha - \beta \cdot e^{-\gamma \cdot x^\delta} \quad (3-13)$$

3.6. 약리 효과의 동태학(kinetics of pharmacological responses)

지금까지는 평형상태의 농도반응모형을 다루었다. 그러나 급성 투약 후 약력학적 특성을 기술하여야 하는 경우가 있는데, 이 경우 모형은 시간의 영향을 반드시 고려하여야 한다. 따라서 비항정상태 분석에서는 반드시 시간을 변수로 추가해야 한다. 그림 3-4는 평형상태 농도반응관계, 시간비항정상태농도관계, 그리고 농도를 고려하였을 때의 시간반응곡선의 상호관계(interrelationship)를 보여준다.

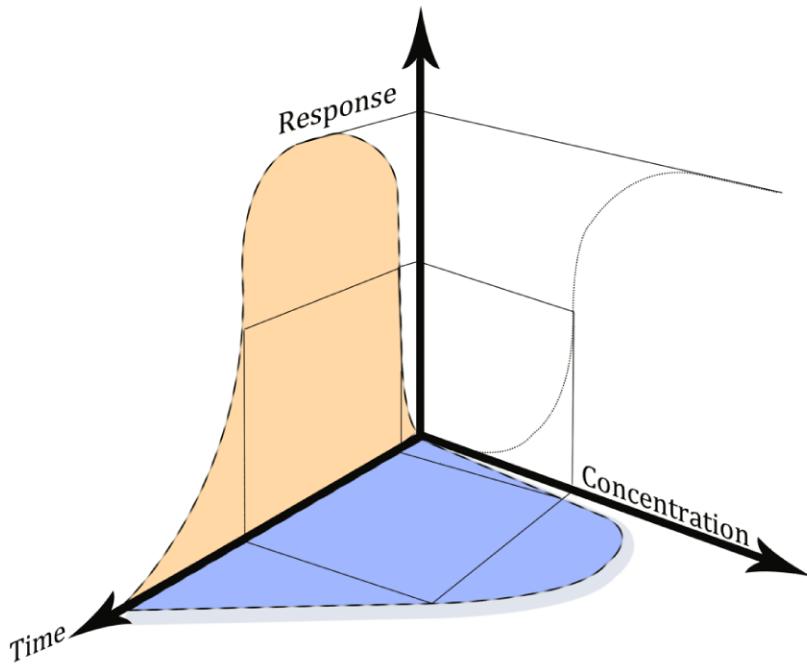


그림 3-4. 농도와 반응(평형상태 가정, 검정색 실선), 농도와 시간(약동학, 반로그 척도, 파란색 곡선), 반응과 시간(비항정상태 약력학, 황토색 곡선) 사이의 상호관계에 대한 도해. 최대반응의 50%가 세 그래프 모두에 표시되어 있고, 이것이 농도나 시간과 어떤 관계인지도 나와 있다.

약력학의 주된 목적은 EC_{50} , E_{max} 와 같은 역가, 효능 인자와 실무율형 시간반응 양상을 결정짓는 k_{in} , k_{out} 과 같은 시스템 특이 인자를 추정하는 것이다. 대개 약물의 효과는, 약물 수용체 상호작용(일차 효과), 생리적 시스템의 반응, 일차 효과로 발생되는 변화(disturbance)를 조절하는 생리적 시스템의 기전에 따라서 달라진다(Strycker-Boudier 등 [1990]). 약물 작용은 다양한 생리적 반응을 유발하는데, 반응마다 고유의 작동시간척도를 가진다. 압수용체 활성(baroreceptor activation)은 수 초 내에 일어나지만, 압수용체 적응(baroreceptor adaptation)은 수 시간 혹은 수 일이 걸린다. 혈관 재형성(vascular remodeling)은 수 주 혹은 수 개월이 걸릴 수도 있다. 실무율형 반응에서 반응(on)과는 상당히 비대칭적인 무반응(off)을 무시할 경우, 약력학 모형의 중요한 요건, 즉 반응과 무반응 모두를 시뮬레이션할 수 있어야 한다는 점을 놓치게 된다.

첫 번째 예로, 단회정주 후 일구획 약동학을 따르는 약물의 배치를 생각해 보자(식 3-14, 3-15와

그림 3-5).

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (3-14)$$

$$\ln(C) = \ln(C_0) - k \cdot t \quad (3-15)$$

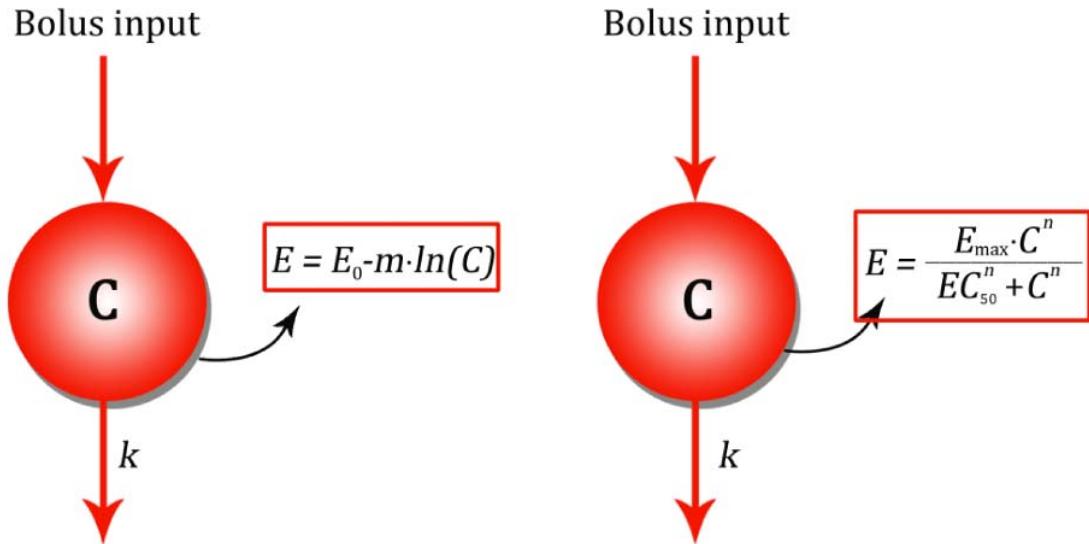


그림 3-5. 일구획 모형(식 3-14)과 반응의 관계. 반응은 로그선형 모형(왼쪽, 식 3-16)과 S자곡선최대효과모형(sigmoid E_{max} model; 오른쪽, 식 3-17)으로 기술. 농도와 반응은 순간적으로 평형에 도달하였다고 가정한다. 이런 종류의 모형을 직접반응모형(direct response model)이라고 한다.

혈장농도반응관계는 $\ln(C)$ 와 E 간의 선형회귀(linear regression)를 이용하여 경험적으로 모형화한다.

$$E = m \cdot \ln(C) = m \cdot (\ln C_0 - k \cdot t) \quad (3-16)$$

$$E_0 = m \cdot \ln(C_0) \quad (3-17)$$

m 은 효과와 $\ln(C)$ 관계의 기울기이다. 식 3-16와 식 3-17을 합치면 다음과 같다.

$$E = E_0 - m \cdot k \cdot t \quad (3-18)$$

이것은 혈장의 약물 농도 감소는 일차역학이어도, 반응은 영차역학에 따라서 감소함을 의미한다.

그러나, 반응의 영차 감소는 특정 농도 범위에서만 유효하다. 특정 기저값(반응 또는 농도)

이상에서 반응의 지속시간(t_d)은 다음과 같다.

$$E = E_0 - m \cdot k \cdot t \quad (3-18)$$

$$E_{\min} = E_0 - m \cdot k \cdot t_{\min}$$

$$t_d = t_{\min} - t = \frac{E_0 - E_{\min}}{m \cdot k} - \frac{E_0 - E}{m \cdot k} = \frac{E - E_{\min}}{m \cdot k}$$

$$E = m \cdot \ln(C) \quad (3-16)$$

$$t_d = \frac{m \cdot \ln(C) - m \cdot \ln(C_{\min})}{m \cdot k} = \frac{\ln(C) - \ln(C_{\min})}{k}$$

$$\begin{cases} t_d = \frac{\ln(C) - \ln(C_{\min})}{k} \\ t_d = \frac{1}{k} \cdot [\ln(A) - \ln(A_{\min})] \end{cases} \quad (3-19)$$

여기에서 A 는 체내(system) 약물의 양(amount)이고 A_{\min} 은 약효를 보이는 약물의 최소량(minimum effective amount)이다. C 는 농도를 의미한다. 식 3-19에서 용량을 두 배로 증가시키면 식 3-20에 따라 약효의 지속시간이 증가함을 보여준다.

$$Dose_1 > Dose_2, C_1 > C_2$$

$$t_{d_1} = \frac{\ln(C_1) - \ln(C_{\min})}{k}$$

$$t_{d_2} = \frac{\ln(C_2) - \ln(C_{\min})}{k}$$

$$t_{d_2} > t_{d_1}$$

$$\Delta t_d = t_{d_2} - t_{d_1} = \frac{\ln(C_2) - \ln(C_{\min})}{k} - \frac{\ln(C_1) - \ln(C_{\min})}{k} = \frac{\ln(C_2) - \ln(C_1)}{k}$$

$$if C_2 = 2 \cdot C_1 (Dose_2 = 2 \cdot Dose_1)$$

$$\Delta t_d = \frac{\ln(2 \cdot C_1) - \ln(C_1)}{k} = \frac{\ln(2)}{k} \quad (3-20)$$

약력학 모형의 두 번째 예제로, 혈장농도가 일구획 일차약동학을 따르고 농도반응관계는 그림 2-15처럼 Hill 함수로 기술할 수 있다고 가정하였다. 시간에 따른 농도와 효과를 그림 3-6에

제시하였다.

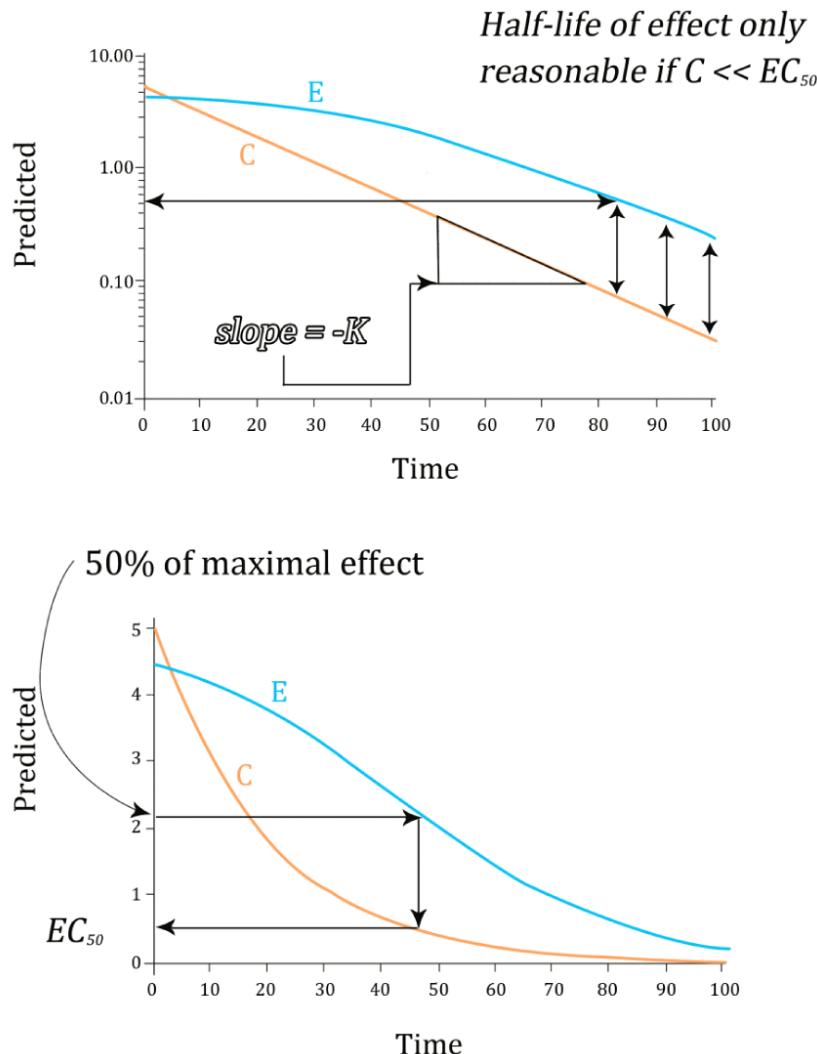


그림 3-6. 시간농도(C, 주황색 실선) 및 효과(E, 하늘색 실선) 곡선. 반로그척도(상단)와 선형척도(하단)로 나타내었다. 두 그래프의 단위는 임의적이다. 농도가 EC_{50} 이하로 감소하게 되면 반로그척도의 그래프에서 효과는 선형으로 감소함을 알 수 있다. 효과 감소 반감기는 농도가 EC_{50} 이하일 때만 유효하다.

특정 조건에서 내성(tolerance)이 없어도 혈장농도의 감소보다 반응의 감소가 더 빠른 경우를 관찰할 수 있는데, 식 3-21를 보면 이런 현상의 원인을 알 수 있다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} = \frac{E_{\max} \cdot A \cdot e^{-k \cdot n \cdot t}}{EC_{50}^n + A \cdot e^{-k \cdot n \cdot t}} \quad (3-21)$$

여기에서 $C^n \ll EC_{50}^n$ 일 때, 식을 단순화하면 다음과 같다.

$$E \approx \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n} \approx \text{constant} \cdot C^n = \text{constant} \cdot A \cdot e^{-k \cdot n \cdot t} \quad (3-22)$$

위의 식에서 반응의 말단 기울기는 반로그 척도에서 $-n \cdot k$ 와 같다. 이것을 설명한 것이 아래의 그림 3-7이고, $n=1$ 일 때, 시간반응곡선의 말단 기울기는 말단 시간혈장농도곡선의 기울기 $-k$ 와 평행하다. 지수 n 은 총혈장농도효과관계로부터 계산할 수 있는데, 혈장단백결합의 영향도 받을 수 있음을 기억하라.

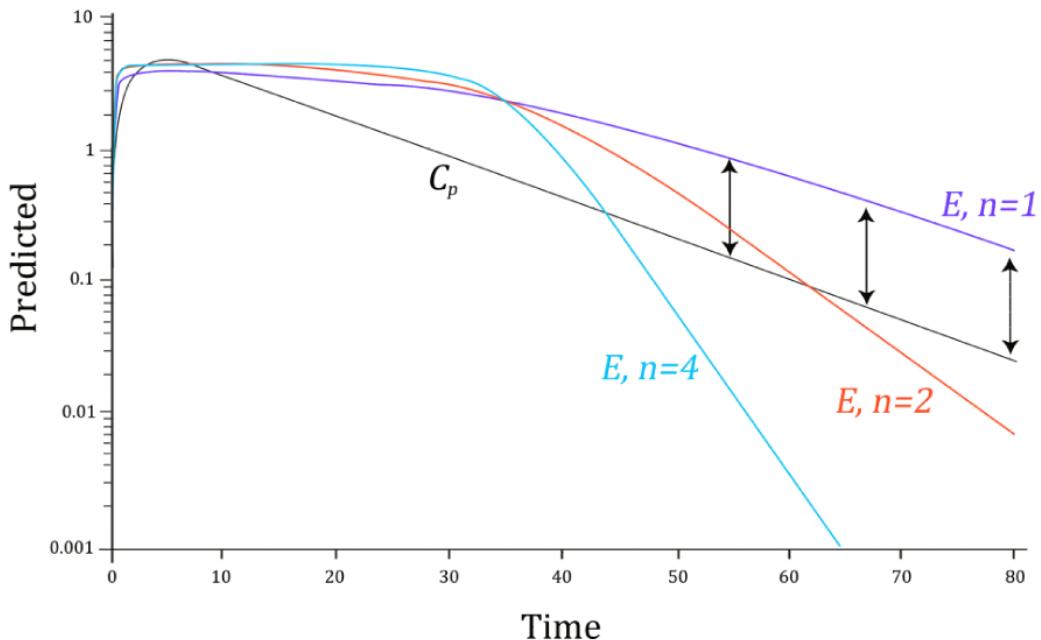


그림 3-7. 시간 경과에 따른 농도(C_p)의 반로그 그래프와 세 종류의 시간반응곡선. n 값에 따라($n = 1, 2, 4$) 식 3-21과 3-22의 행태가 변한다.

시간반응곡선이 시간농도곡선보다 빨리 떨어지는 2가지 예($n = 2, 4$)가 그림 3-7에 있다. 이러한 감소를 보이는 예는 문헌에 잘 기록되지 않았는데, 시간반응자료는 변이가 크고, 반응이 기저값을

향하여 점근적 감소를 보이기 때문이다.

약물작용 역학의 세 번째 예는 신경이완제(neuroleptic)이다(그림 3-8). 그림 3-8은 환자 집단에서 매일 remoxipride를 반복 투여한 후 BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)로 측정한 급성항정신병효과(acute antipsychotic effect)의 시간반응곡선이다. 최대효과의 50%에 도달하는 시간은 약물의 용량 또는 약동학과 무관하다. 사람에서 remoxipride의 혈장 반감기는 5-10시간이다. 속도제한단계는 약물보다는 반응에 관여하는 내인성 매개자(endogenous mediator)의 반감기이다(1-2주).

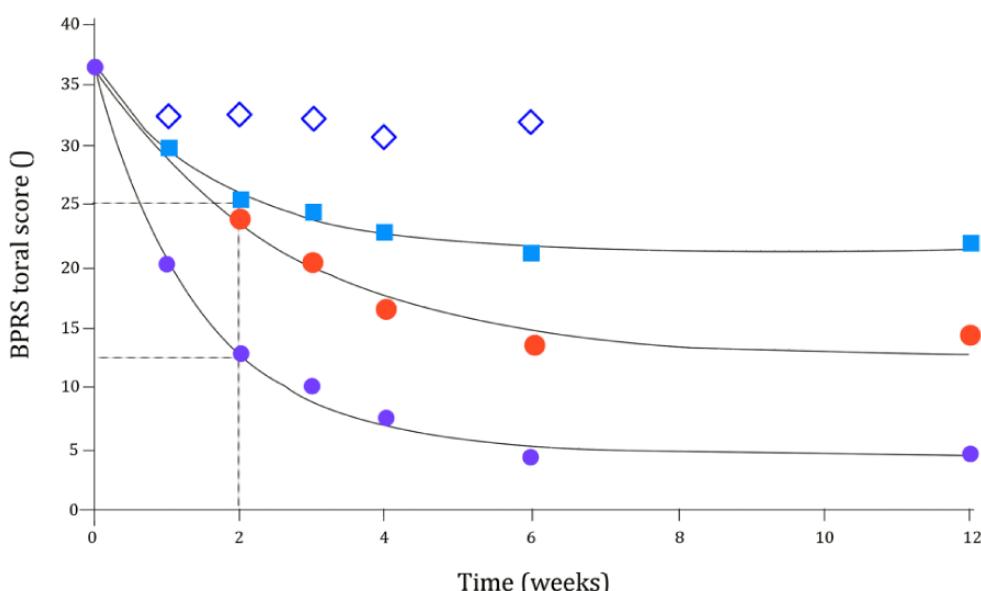


그림 3-8. 시간 경과에 따른 반응의 관측값과 예측값. 모든 환자에게 remoxipride 600 mg을 매일 투여하였다. 무반응군의 예측 곡선은 생략하였다(무반응군의 반응 관측값은 상단 파란색 마름모 기호임). 고반응군과 저반응군으로 구분하였을 때, 수직 대시선은 최대반응의 50%에 도달한 시간을 나타낸다. 자료는 Lewander 등 [1993]에서 인용하였다.

그림 3-8의 네 환자군 자료에 식 3-23을 적합하였다.

$$R = R_0 - R_0 \cdot I_{\max} \cdot \left[1 - e^{-k_{out} \cdot t} \right] \quad (3-23)$$

R_0 은 기저값이고, k_{out} 은 질병 경과(disease progress)의 속도상수이다. I_{max} 는 환자의 범주인데, 무반응군(non-responder)부터 최대반응군(full responder)까지 있다.

3.7. 시간반응곡선하면적(area under the response-time curve)

단회정주 용량 D 를 투여한 후 E_{max} 모형이 농도에 따른 효과의 관측값을 기술할 수 있다면, 일구획 약물의 시간효과곡선하면적(area under the effect *versus* time curve, AUC_E)은 식 3-24로부터 유도할 수 있다.

$$E = \frac{E_{max} \cdot \frac{D}{V} \cdot e^{-k \cdot t}}{EC_{50} + \frac{D}{V} \cdot e^{-k \cdot t}} \quad (3-24)$$

식 3-24를 적분하면 AUC_E 를 구할 수 있다.

$$\begin{aligned} AUC_E &= \int_0^{\infty} Edt = \frac{E_{max}}{k} \cdot \ln \left(1 + \frac{C_0}{EC_{50}} \right) \\ &= \frac{E_{max}}{k} \cdot \ln \left(1 + \frac{D}{EC_{50} \cdot V} \right) \end{aligned} \quad (3-25)$$

식 3-25를 보면, 용량을 두 배로 늘렸을 때 AUC_E 도 두 배로 증가하는 것이 아니고, 로그 용량 증가량의 곱하기로 증가한다. 그림 3-9에서, 혈장농도를 기준으로 보면 두 약물이 동일한 역가와 내인성 활성을 보이면서 약동학 특성이 다른데, 이 경우 두 약물의 용량 대 AUC_E 자료로부터 제거속도상수를 추정하는 방법을 보여준다.

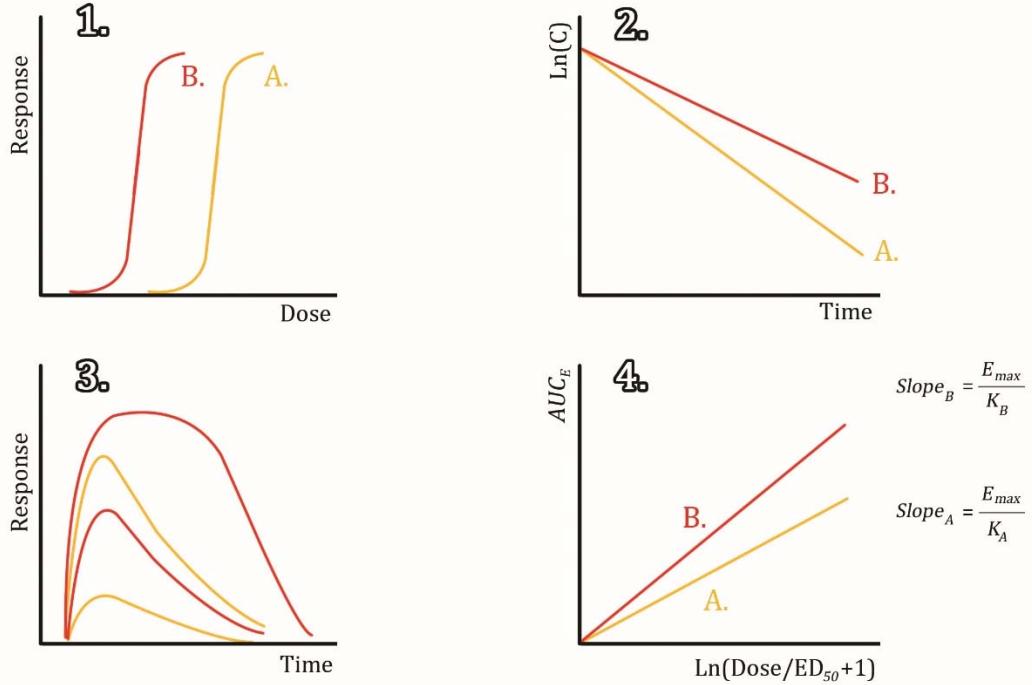


그림 3-9. 동일한 역가(EC₅₀)를 가지나 제거속도상수가 다른($K_A > K_B$) A, B 약물의 용량효과관계(1), 시간농도곡선(2), 시간효과곡선(3, A, B 각 세 용량), 로그변환용량에 대한 시간효과곡선하면적(4). 그림 1에서 두 약물의 ED₅₀은 다르다. $ED_{50} = EC_{50} \times V_0$ 이다. 그림 1을 농도효과곡선으로 그렸더라면 역가(EC₅₀)가 같았을 것이다.

실험을 마치면, 시간 대 농도, 시간 대 효과, 농도 대 효과 그림 등 다양한 방법으로 자료를 살펴보자. 최대 효과에 도달하였는지, 최대 효과의 50%를 얻는데 필요한 농도의 추정값을 얻을 수 있는지, 약동학에 대한 정보가 있는지, 어떤 모형을 이용하고 싶은지와 같은 질문을 스스로에게 던져보자. 자료를 검토하고 손으로 예비분석을 해보자. 그런 후에 적절한 모형을 자료에 적합하고, 관측값과 적합한 값 사이에 일관성(consistency)이 있는지, 없는지 살펴보자. 그런 다음, 어떤 결정을 내려야 할지 스스로에게 질문해 보자. 연구의 설계를 면밀하게 따져보고, 추후 연구에서는 어떤 자료를 모아야 할지 고민해 보자. 용량을 증가시키거나 더 간단한 모형으로 약력학을 기술하여야 할 수도 있다. 적절한 연구 설계, 모형에 대한 전문지식, 논리적

사고를 모두 갖추어야 과학적으로 접근할 수 있다.

3.8. 분석 예제

3.8.1. 동시 비선형 회귀분석을 이용한 억제 상수 k_i 의 추정(estimation of inhibitory constant k_i by means of SNLR, simultaneous nonlinear regression)

○ 배경

In vitro 약물 대사 연구에서, 억제제 0, 10, 24, 50, 75, 100 μM 에 노출시켰을 때의 기질 농도별 대사율 자료를 활용하여 상호작용 모형을 구축하고자 한다.

○ 실습목표

- 동시적 비선형 회귀 방법으로 약물 대사 속도 자료를 분석한다.
- 경쟁 모형과 비경쟁 모형에서의 초기 모수 추정값을 얻는다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 경쟁 모형
- 비경쟁 모형

○ 자료 확인 및 불러오기

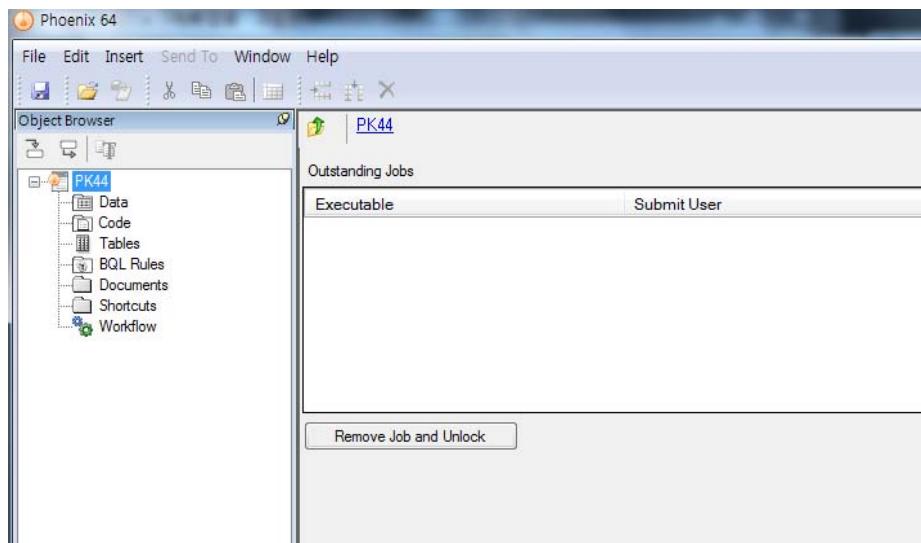
- 자료(PK44.csv)를 확인한다.

Inhibitor	Substrate	Rate
0	5.236	21.1
0	5.237	35.6
0	10.47	52.09
0	26.18	67.91
0	47.12	90.99
0	73.3	87.03
10	15.71	25.05
10	26.18	36.26

10	104.7	78.46
10	251.3	78.46
10	502.6	98.24
10	1000	89.67
24	15.71	15.16
24	26.18	32.97
24	104.7	59.34
24	251.3	85.71
24	502.6	83.74
24	1000	95.6
50	15.71	7.912
50	26.18	19.78
50	104.7	46.81
50	251.3	66.59
50	502.6	77.14
50	1000	89.67
75	15.71	4.615
75	26.18	13.85
75	104.7	35.6
75	251.3	60
75	502.6	79.12
75	1000	83.74
100	15.71	3.956
100	26.18	11.21
100	104.7	32.31
100	251.3	56.04
100	502.6	68.57
100	1000	77.14

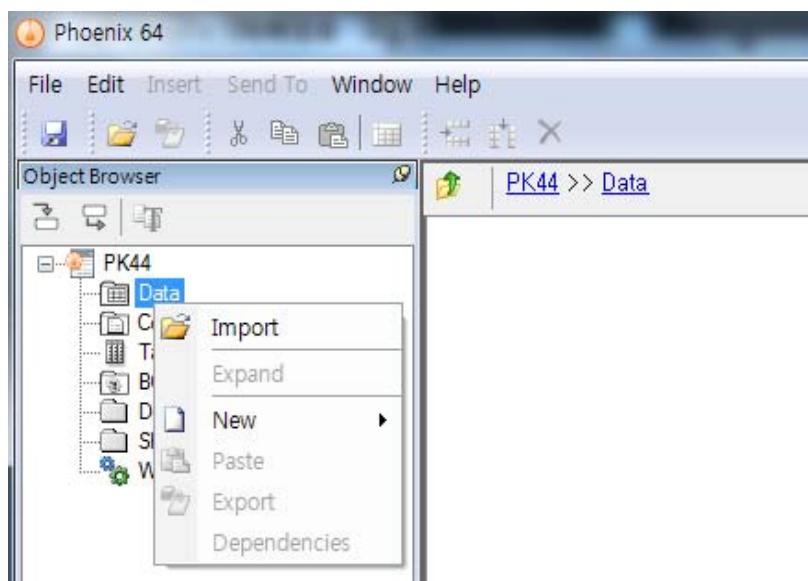
– 새 프로젝트를 열고 PK44이라 명명한다.

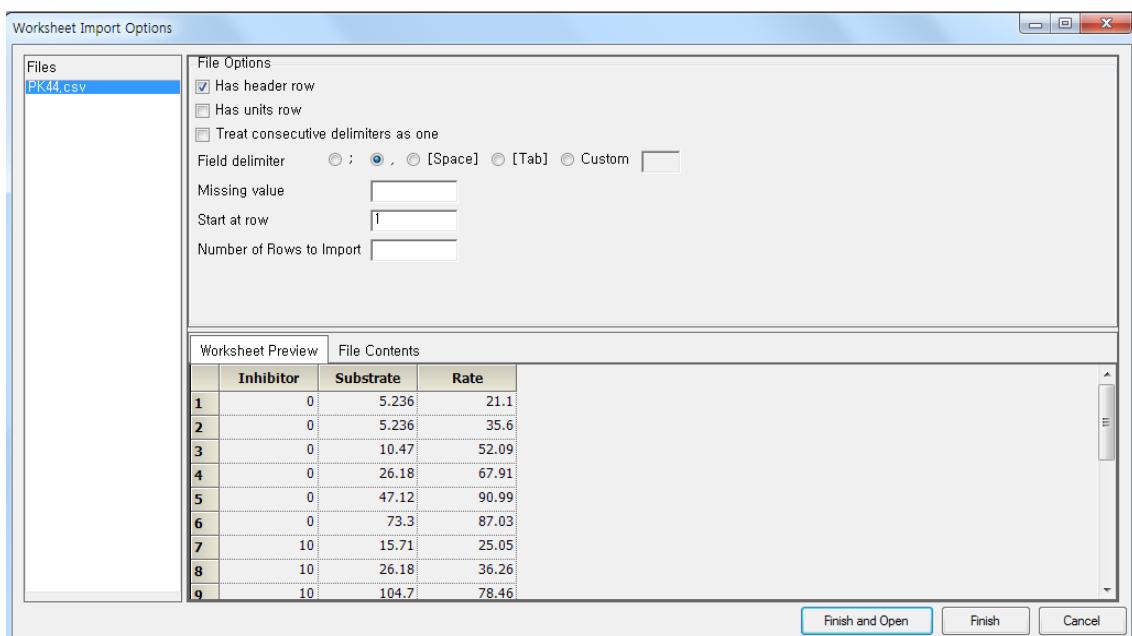
File → New Project → 프로젝트명에 PK44 입력



– PK44.csv를 불러 온다

PK44 → Data 우클릭 → Import → PK44.csv 선택 → 열기





– 데이터 타입과 단위를 설정한다(생략 가능).

데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 직접 입력하거나 unit builder를 사용할 수 있다.

Object Browser

PK44 >> Data >> PK44

10

	Inhibitor (μM)	Substrate (μM)	Rate ($\{\text{nmol/min} \cdot \text{mg protein}\}$)
1	0	5.236	21.1
2	0	5.236	35.6
3	0	10.47	52.09
4	0	26.18	67.91
5	0	47.12	90.99
6	0	73.3	87.03
7	10	15.71	25.05
8	10	26.18	36.26
9	10	104.7	78.46
10	10	251.3	78.46
11	10	502.6	98.24
12	10	1000	89.67
13	24	15.71	15.16
14	24	26.18	32.97
15	24	104.7	59.34

Columns

Columns

Inhibitor	Data Type Numeric	Change
Substrate	Unit <input type="text" value="uM"/>	Unit Builder
Rate		

Display Format

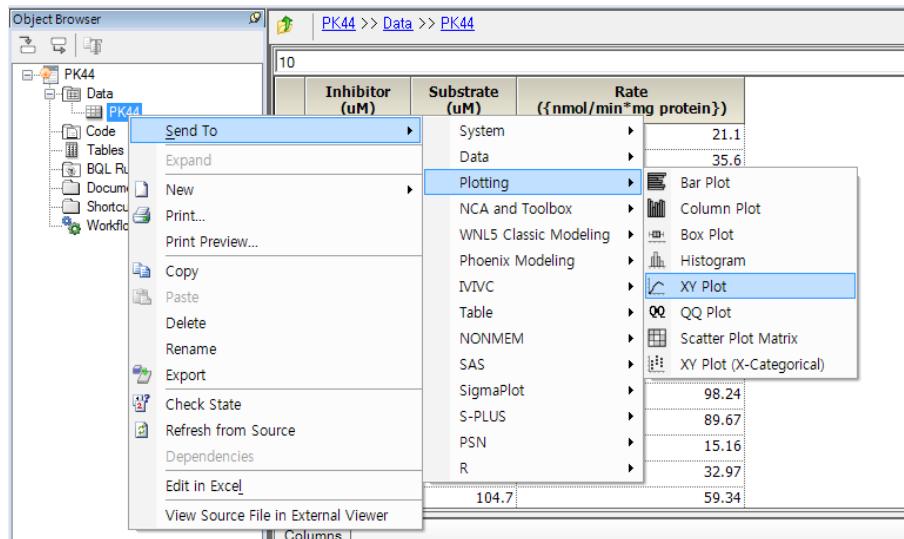
- Custom
- Numeric Required Decimals Optional Decimals

Use Thousands Separator

○ 자료 탐색: 도표작성

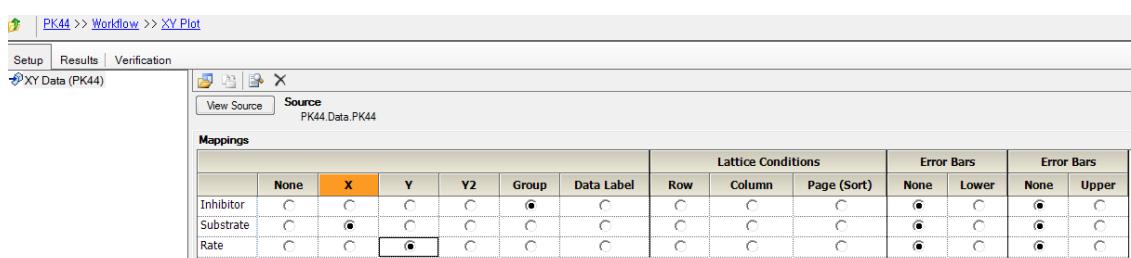
- XY Plot 실행

PK44를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



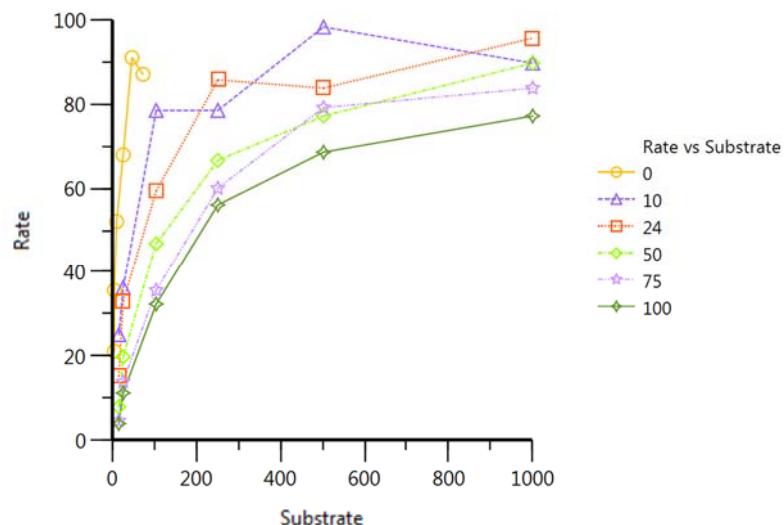
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Substrate를 X축, Rate를 Y축, Inhibitor를 Group에 매팅한다.

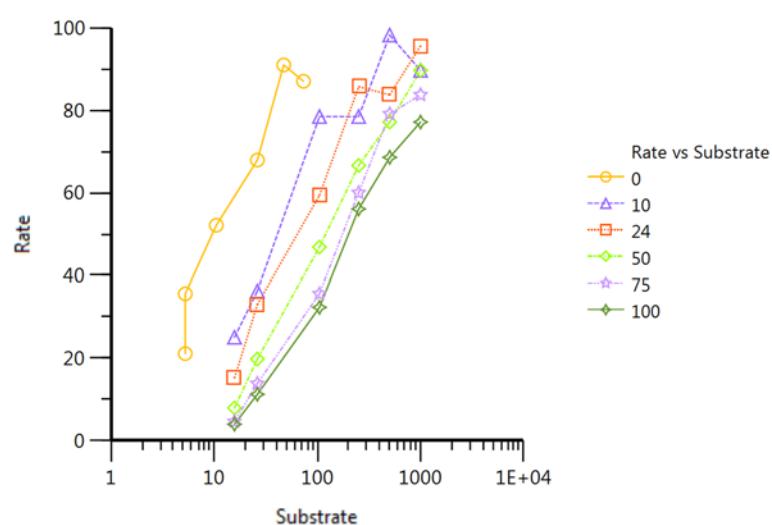


– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다.



Option에서 X축의 스케일을 Logarithmic으로 변경하여 한번 더 Execute를 클릭한 결과도 확인한다.



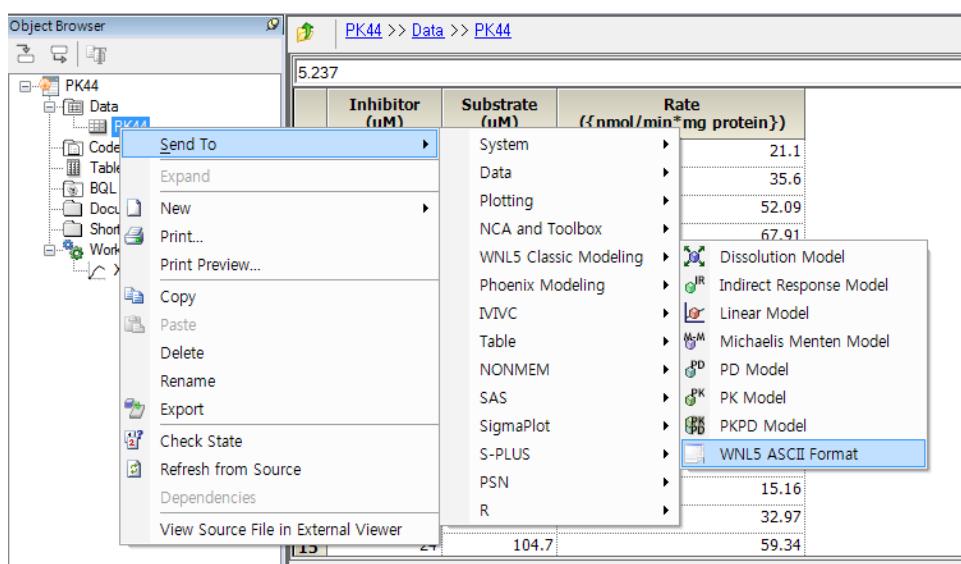
○ 경쟁 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

PK44를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행



- ASCII format으로 코드 작성(PK44A.txt)

```

MODEL
COMM
NFUN 6
NPAR 3
PNAM 'Vmax', 'Km', 'Ki'
NCON 6
END

```

```

TEMP
C = X
IN0 = CON(1)
IN10 = CON(2)
IN25 = CON(3)

```

```

IN50 = CON(4)
IN75 = CON(5)
IN100 = CON(6)
END

```

```

FUNC 1
F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN0*KI) + C)
END

```

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{\left[1 + \frac{A}{EA_{s0}}\right] \cdot EC_{s0} + C} \quad (3-1)$$

```

FUNC 2
F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN10*KI) + C)
END

```

```

FUNC 3
F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN25*KI) + C)
END

```

```

FUNC 4
F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN50*KI) + C)
END

```

```

FUNC 5
F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN75*KI) + C)
END

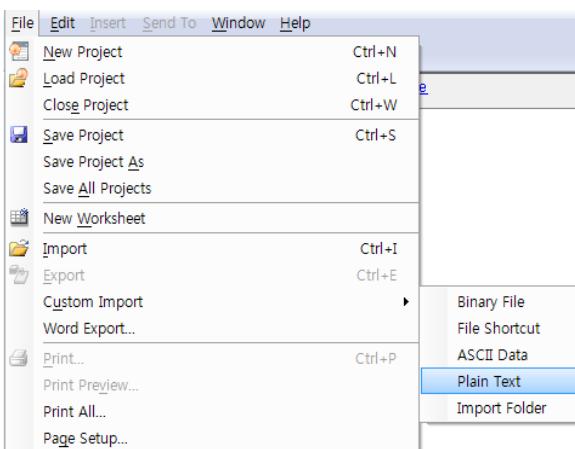
```

```

FUNC 6
F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN100*KI) + C)
END
EOM

```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PK44A.txt를 불러온다.

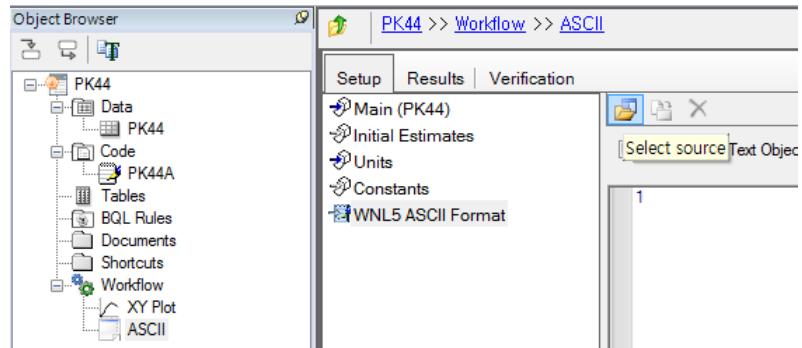


다음과 같이 Code 아래에 PK44A가 생성되었다.

The screenshot shows the software's interface with the 'Object Browser' on the left and a code editor on the right. The Object Browser shows a project structure with 'PK44' as the root, containing 'Data', 'Code', 'Tables', 'BQL Rules', 'Documents', 'Shortcuts', 'Workflow', 'XY Plot', and 'ASCII'. Under 'Code', there is a folder named 'PK44' which contains a file named 'PK44A'. The code editor window is titled 'PK44 >> Code >> PK44A' and displays the following code:

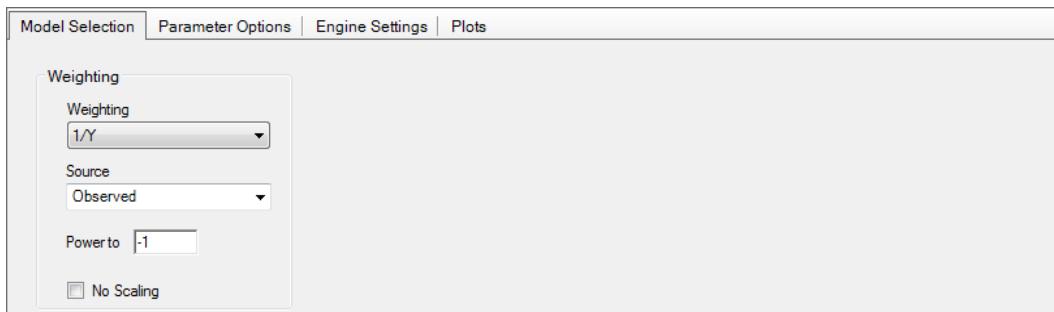
```
1 MODEL
2 COMM
3 NFUN 6
4 NPAR 3
5 PNAM 'Vmax', 'Km', 'Ki'
6 NCON 6
7 END
8
9 TEMP
10 C = X
11 IN0 = CON(1)
12 IN10 = CON(2)
13 IN25 = CON(3)
14 IN50 = CON(4)
15 IN75 = CON(5)
16 IN100 = CON(6)
17 END
18
19 FUNC 1
20 F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN0*KI) + C)
21 END
22
23 FUNC 2
24 F = (VMAX*C) / (KM*(1 + IN10*KI) + C)
25 END
--
```

ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format → Select source를 클릭한 후, 불러들인 PK44A 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정

가중값을 1/Y로 설정한다.



– Setup 설정

- Main

자료를 아래와 같이 매핑한다.

Mappings						
	None	Sort	Time	Concentration	Carry	Function
Inhibitor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Substrate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력, Parameter Options 탭의

Parameter Boundaries에서 User Supplied Bounds 선택 → Lower/Upper Bounds 입력

Vmax					
	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	Vmax		100	0	500
2	Km		10	0.001	250
3	Ki		10	0.001	250

- Units (생략)

- Constants

Inhibitor 농도값을 각각 기입한다.

Constants → Use internal worksheet 클릭 → Value 입력

	Order	Value
1	CON[1]	0
2	CON[2]	10
3	CON[3]	25
4	CON[4]	50
5	CON[5]	75
6	CON[6]	100

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

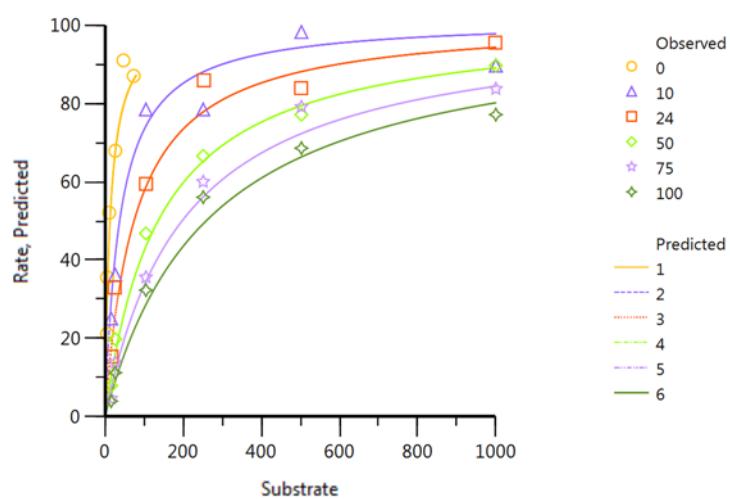
- 결과 확인

- Diagnostics 확인

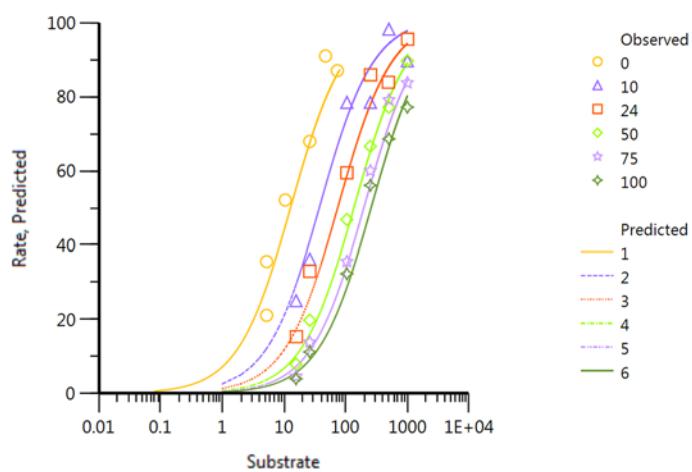
49	All	TSSR	859.289
50	All	TWSSR	736.378
51	All	TOT_S	4.72382
52	All	TOT_DF	33
53	All	AIC	243.66275
54	All	SBC	248.41331

- Plots 확인

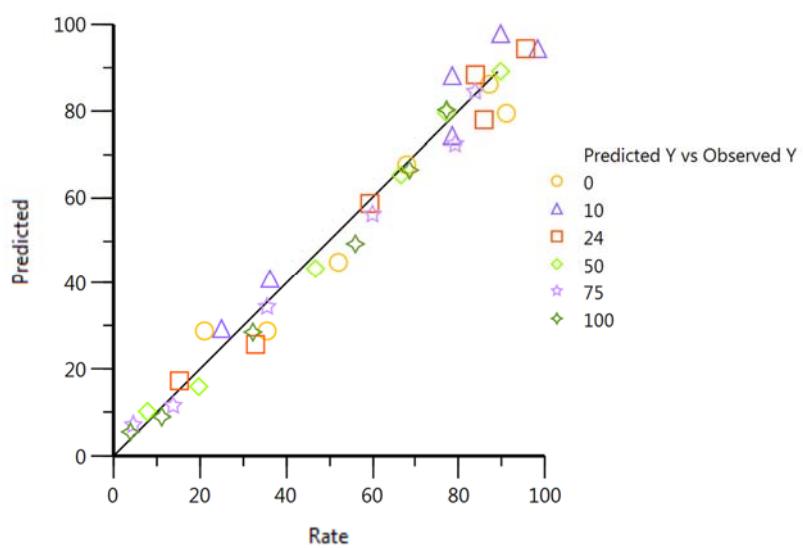
Observed Y and Predicted Y vs X



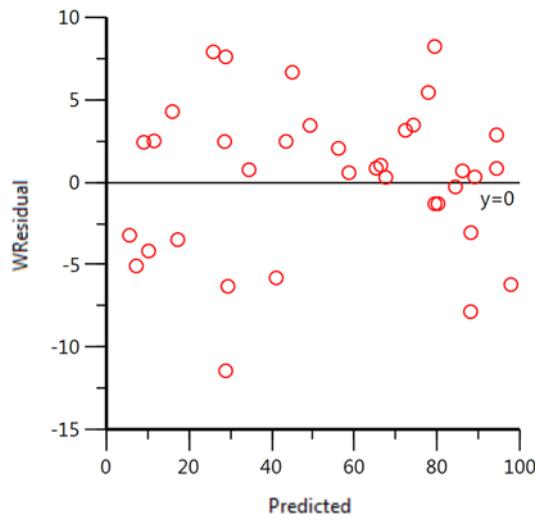
Observed Y and Predicted Y vs X(X축 상용로그 스케일)



Predicted Y vs Observed Y



Weighted Residual Y vs Predicted Y



- Final Parameters 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VMAX		101.55707	2.950212	2.9049793
2	KM		13.174684	1.4379088	10.91418
3	KI		0.19254437	0.025058061	13.014175

- 분산공분산행렬

아래 행렬의 대각요소는 분산, 비대각요소는 공분산이다. 대각요소의 제곱근이 각 모수의 표준오차이다. 공분산 두 모수의 관계를 나타내주는데, 하나의 값이 상승하는 경향을 보일 때, 다른 값도 상승하는 경향의 상관관계에 있다면, 공분산 값은 양수이다. 반대로 하나의 값이 상승하는 경향을 보일 때, 다른 값이 하강하는 경향을 보인다면 공분산 값은 음수가 된다. 공분산 값은 $-\infty$ 부터 ∞ 사이의 값이다. 아래에서 VMAX의 분산은 8.70375, 표준오차는 이 값의 제곱근인 2.950212이다. Final Parameters에서 VMAX의 표준오차를 확인할 수 있다.

	PARAMETER	VMAX	KM	KI
1	VMAX	8.70375		
2	KM	2.37303	2.06758	
3	KI	0.000704742	-0.0248381	0.000627906

- 상관행렬

상관계수는 공분산을 정규화한 것이라고 생각하면 되는데, -1과 1 사이의 값이다.

$$r_{XY} = \frac{COV(X, Y)}{\sqrt{Var_X} \cdot \sqrt{Var_Y}}$$

VMAX와 KM 간의 상관계수는 다음과 같다.

$$r_{V_{\max}, K_m} = \frac{COV(V_{\max}, K_m)}{\sqrt{Var_{V_{\max}}} \cdot \sqrt{Var_{K_m}}} = \frac{2.37303}{\sqrt{8.70375} \cdot \sqrt{2.06758}} = 0.559395$$

	PARAMETER	VMAX	KM	KI
1	VMAX	1		
2	KM	0.559396	1	
3	KI	0.009533	-0.689351	1

- 조건수

이 모형의 조건수는 225.1이었다.

○ 비경쟁 모형

동일한 방식으로 PK44B.txt를 불러 실행하고, 결과를 비교 평가한다.

```

MODEL
COMM
NFUN 6
NPAR 3
PNAM 'Vmax', 'Km', 'Ki'
NCON 6
END

TEMP
C = X
IN0 = CON(1)
IN10 = CON(2)
IN25 = CON(3)
IN50 = CON(4)
IN75 = CON(5)
IN100 = CON(6)
END

FUNC 1
F = ((VMAX*C) / (KM + C))*(KI/(KI + IN0))
END


$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{\left[1 + \frac{A}{EA_{50}}\right] \cdot [EC_{50} + C]} \quad (3-2)$$


FUNC 2
F = ((VMAX*C) / (KM + C))*(KI/(KI + IN10))
END

FUNC 3
F = ((VMAX*C) / (KM + C))*(KI/(KI + IN25))
END

FUNC 4
F = ((VMAX*C) / (KM + C))*(KI/(KI + IN50))

```

END

FUNC 5

F = ((VMAX*C) / (KM + C))*(KI/(KI + IN75))

END

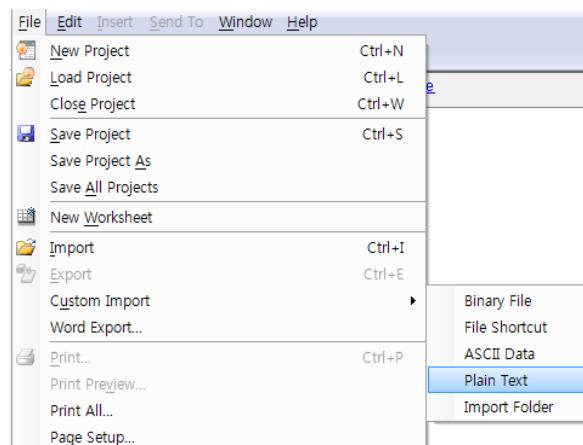
FUNC 6

F = ((VMAX*C) / (KM + C))*(KI/(KI + IN100))

END

EOM

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PK44B.txt를 불러온다.

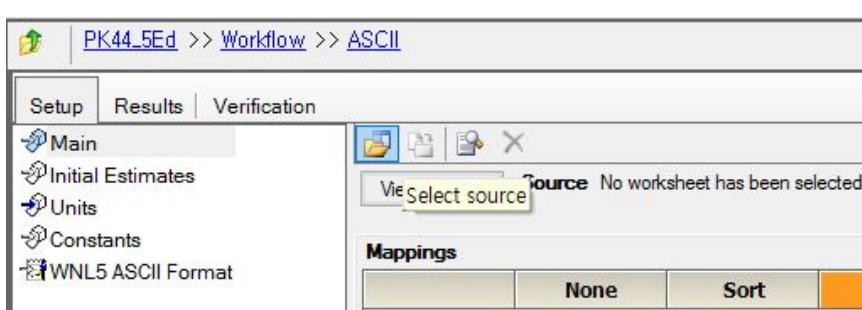


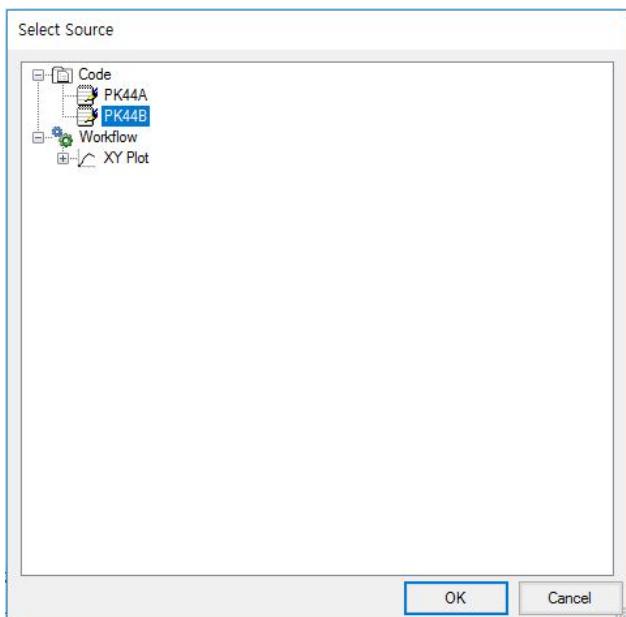
다음과 같이 Code 아래에 PK44B가 생성되었다.

The screenshot shows the PK44_5Ed software interface. In the Object Browser on the left, under the 'PK44_5Ed' project, there is a 'Code' folder which contains 'PK44A' and 'PK44B'. The 'PK44B' item is selected and highlighted in blue. On the right, the code editor displays the following text:

```
1 MODEL
2 COMM
3 NFUN 6
4 NPAR 3
5 PNAM 'Vmax', 'Km', 'Ki'
6 NCON 6
7 END
8
9 TEMP
10 C = x
11 In0 = con(1)
12 In10 = con(2)
13 In25 = con(3)
14 In50 = con(4)
15 In75 = con(5)
16 In100 = con(6)
17 END
18
19 remark - define model equation
20 FUNC 1
21 F = ((Vmax * C) / (Km + C)) * (Ki / (Ki + In0))
22 END
23
24 FUNC 2
25 F = ((Vmax * C) / (Km + C)) * (Ki / (Ki + In10))
26 END
27
```

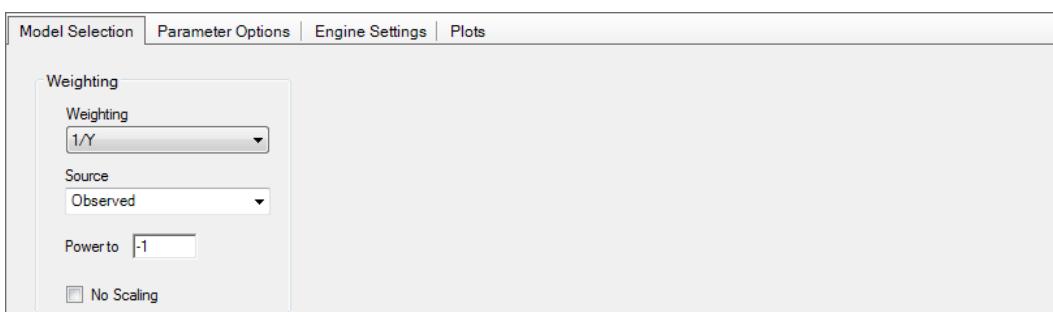
ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format → Select source를 클릭한 후, 불러들인 PK44B 코드를 지정한다.





– Model Selection 설정

가중값을 1/Y로 설정한다.



– Setup 설정

- Main

자료를 아래와 같이 매핑한다.

Mappings						
	None	Sort	Time	Concentration	Function	Carry
Inhibitor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Substrate	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력, Parameter Options 탭의 Parameter Boundaries에서 User Supplied Bounds 선택 → Lower/Upper Bounds 입력

Vmax					
	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	Vmax		100	0	500
2	Km		10	0.001	250
3	Ki		10	0.001	250

- Units (생략)

- Constants

Inhibitor 농도값을 각각 기입한다.

Constants → Use internal worksheet 클릭 → Value 입력

	Order	Value
1	CON[1]	0
2	CON[2]	10
3	CON[3]	25
4	CON[4]	50
5	CON[5]	75
6	CON[6]	100

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

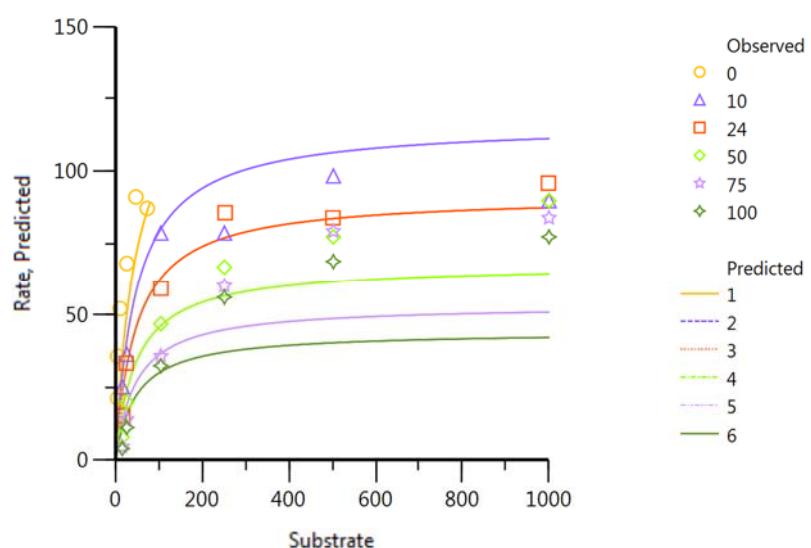
- 결과 확인

- Diagnostics 확인

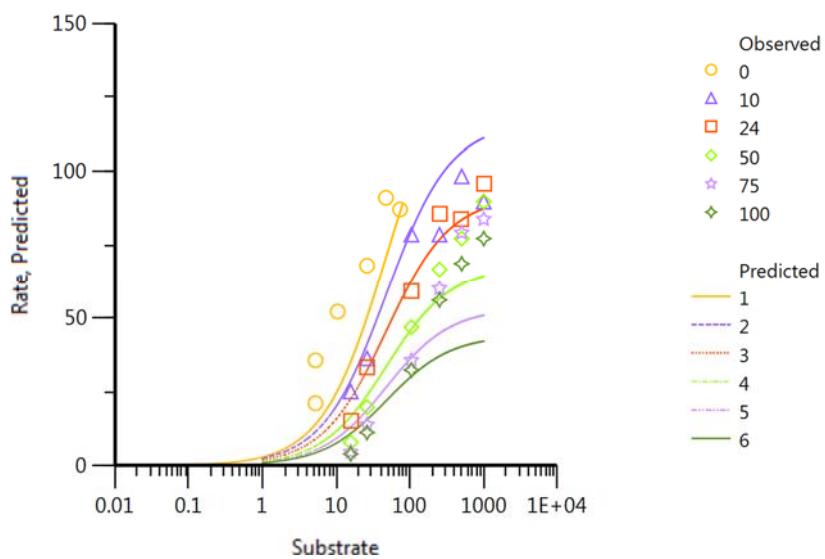
49	All	TSSR	9006.58
50	All	TWSSR	4602.13
51	All	TOT_S	11.8093
52	All	TOT_DF	33
53	All	AIC	309.63388
54	All	SBC	314.38444

• Plots 확인

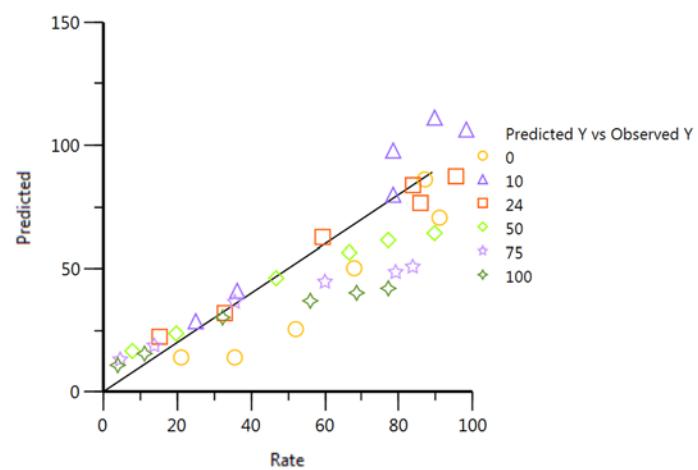
Observed Y and Predicted Y vs X



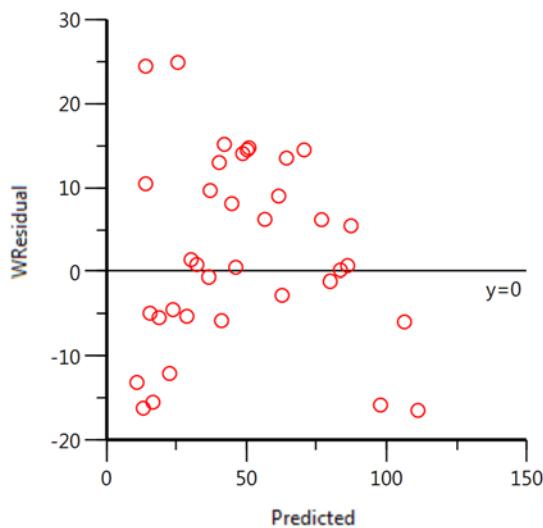
Observed Y and Predicted Y vs X(X축 상용로그 스케일)



Predicted Y vs Observed Y



Weighted Residual Y vs Predicted Y



- Final Parameters 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VMAX		142.55439	14.809589	10.388729
2	KM		48.113715	9.1365816	18.989558
3	KI		44.77057	11.310259	25.26271

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	VMAX	KM	KI
1	VMAX	219.324		
2	KM	82.5651	83.4771	
3	KI	-121.615	-13.4113	127.922

- 상관행렬

	PARAMETER	VMAX	KM	KI
1	VMAX	1		
2	KM	0.610196	1	
3	KI	-0.72606	-0.129782	1

- 조건수

이 모형의 조건수는 4.477이었다.

○ 경쟁모형과 비경쟁모형의 비교

아래의 여러가지 비교조건을 감안해 보았을 때, 경쟁모형이 자료를 더 잘 설명한다는 것을 알 수 있다.

Diagnostics: 경쟁모형의 목적함수값, AIC, SBC 값이 더 작다.

경쟁모형

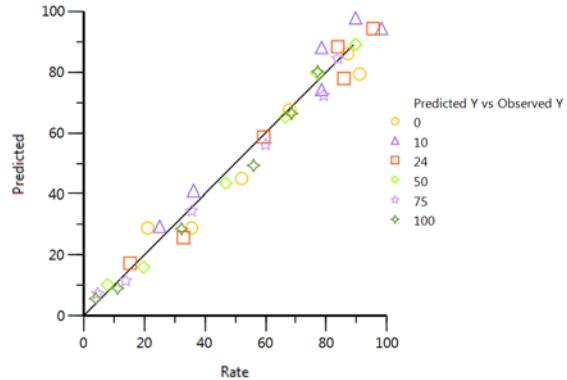
비경쟁모형

49	All	TSSR	859.289
50	All	TWSSR	736.378
51	All	TOT_S	4.72382
52	All	TOT_DF	33
53	All	AIC	243.66275
54	All	SBC	248.41331

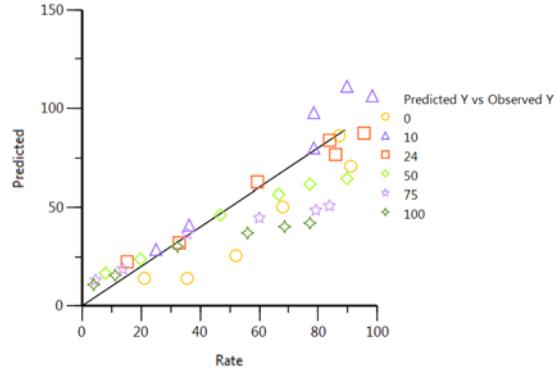
49	All	TSSR	9006.58
50	All	TWSSR	4602.13
51	All	TOT_S	11.8093
52	All	TOT_DF	33
53	All	AIC	309.63388
54	All	SBC	314.38444

Predicted Y vs Observed Y: 경쟁모형이 관측값을 더 잘 설명함을 알 수 있다.

경쟁모형

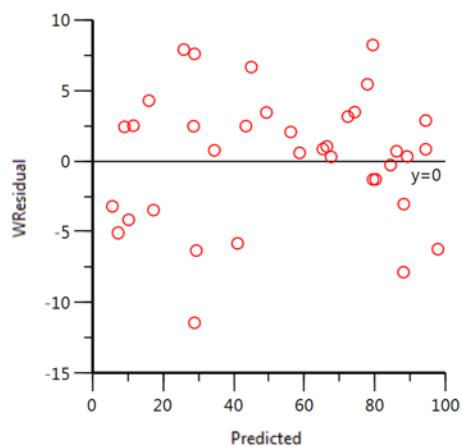


비경쟁모형

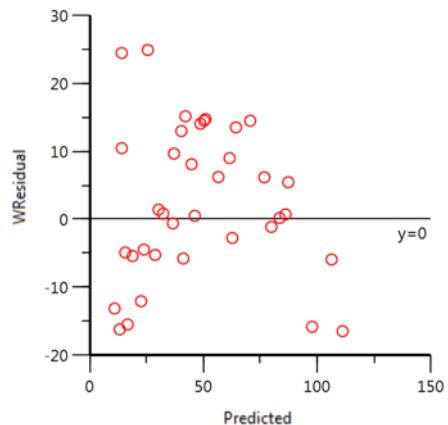


Weighted Residual Y vs Predicted Y: 경쟁모형의 가중잔차가 비경쟁모형에 비하여 작음을 알 수 있다.

경쟁모형



비경쟁모형



Final Parameters: 경쟁모형 모수가 더 정밀하게 추정되었다.

경쟁모형

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VMAX		101.55707	2.950212	2.9049793
2	KM		13.174684	1.4379088	10.91418
3	KI		0.19254437	0.025058061	13.014175

비경쟁모형

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VMAX		142.55439	14.809589	10.388729
2	KM		48.113715	9.1365816	18.989558
3	KI		44.77057	11.310259	25.26271

Correlation Matrix: 모수간 상관관계는 차이가 없다.

경쟁모형

	PARAMETER	VMAX	KM	KI
1	VMAX	1		
2	KM	0.559396	1	
3	KI	0.009533	-0.689351	1

비경쟁모형

	PARAMETER	VMAX	KM	KI
1	VMAX	1		
2	KM	0.610196	1	
3	KI	-0.72606	-0.129782	1

3.8.2. 작용제, 길항제 상호작용 모형(agonist/antagonist interaction model)

○ 배경

개를 대상으로 수행한 *in vivo* 약물(승압제) 대사 연구에서 경쟁적 길항모형(competitive antagonism model)을 이용하여 연속적인 작용, 길항 상호작용을 모형화한다. Group 1의 경우 작용제를 10, 40, 70, 100분에 각각 30, 100, 300, 1000 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 단회정주하였으며, group 2의 경우 먼저 길항제를 0분에 200 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 단회정주한 후 10, 40, 70, 100분에 작용제를 각각 30, 100, 300, 1000 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 단회정주하였다. 이 예제에서 효과는 혈압이다.

○ 실습목표

- 연속으로 노출된 작용, 길항 상호작용 모형을 적용한다.
- *In vivo* 약리 데이터를 모형화한다.
- E_{max}, EC_{50}, n 의 초기 추정값을 획득한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 경쟁적 길항 모형

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD34.csv)를 확인한다.

Time(min) Response Group

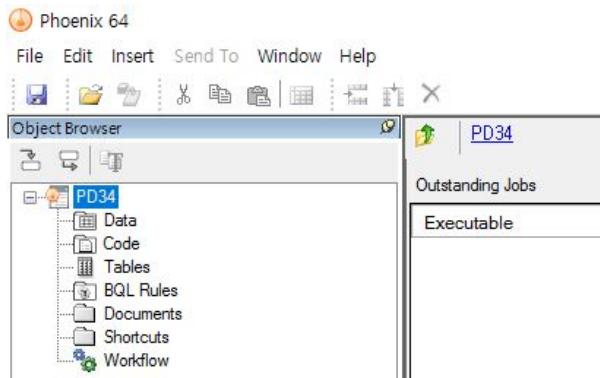
0	22	1
1.1	23	1
3	17	1
5.1	19	1
7.1	18	1
9	23	1
10.1	35	1
12	30	1
14.1	26	1
15	25	1

17	23	1
20.1	22	1
30	20	1
39.9	21	1
40.1	95	1
41	89	1
42	80	1
43.1	76	1
45	65	1
47.6	49	1
50	40	1
55.1	28	1
60.1	24	1
65	17	1
69.5	20	1
70.1 .		1
72.1	150	1
75.1	134	1
80	103	1
85.1	69	1
90.1	43	1
95	30	1
99.8	18	1
100	170	1
105.1	165	1
110.1	158	1
115	143	1
120.1	120	1
125.1	82	1
127.5	63	1
130	50	1
132.6	45	1
135.1	34	1
140.1	22	1
150	23	1
0	23	2
1.1	18	2
8.6	23	2
10.1	21	2
15	20	2
20.1	18	2

30	17	2
39.9	24	2
40.1	32	2
41.1	30	2
42	28	2
43.1	27	2
45	25	2
47.1	24	2
50	18	2
60.1	22	2
69.7	22	2
70.1	82	2
72.1	68	2
75.1	54	2
80	37	2
85	28	2
90.5	23	2
96.1	18	2
99.8	20	2
100	150	2
105.6	130	2
110.1	100	2
115	75	2
120.1	48	2
125.1	35	2
128.1	28	2
132.1	24	2
135.1	23	2
140.1	18	2
150	22	2

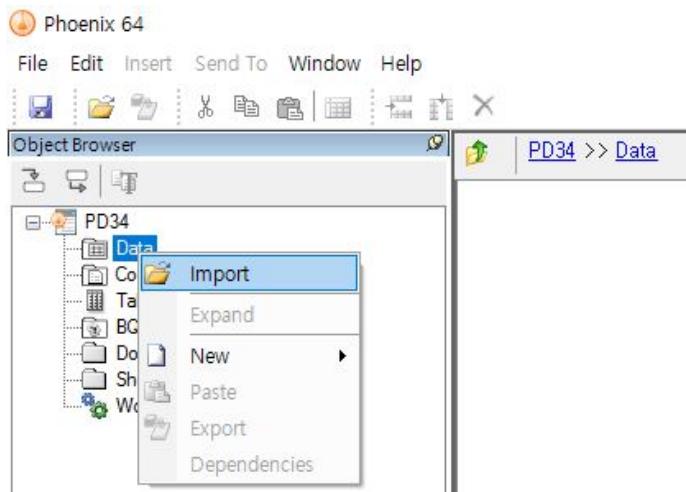
– 새 프로젝트를 열고 PD34이라 명명한다.

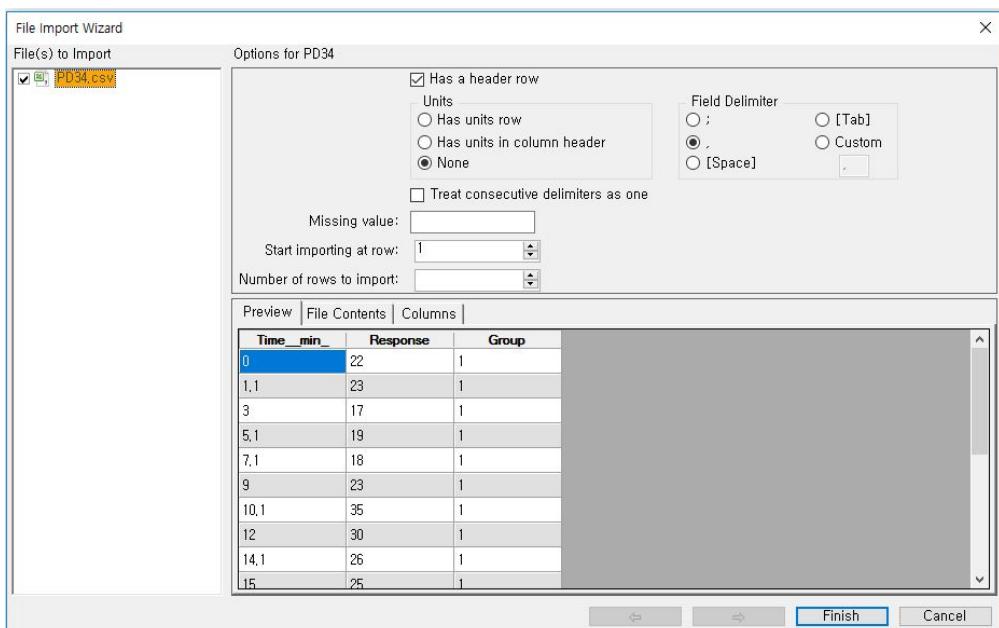
File → New Project → 프로젝트명에 PD34 입력



– PD34.csv를 불러 온다

Data 우클릭 → Import → PD34.csv 선택 → 열기

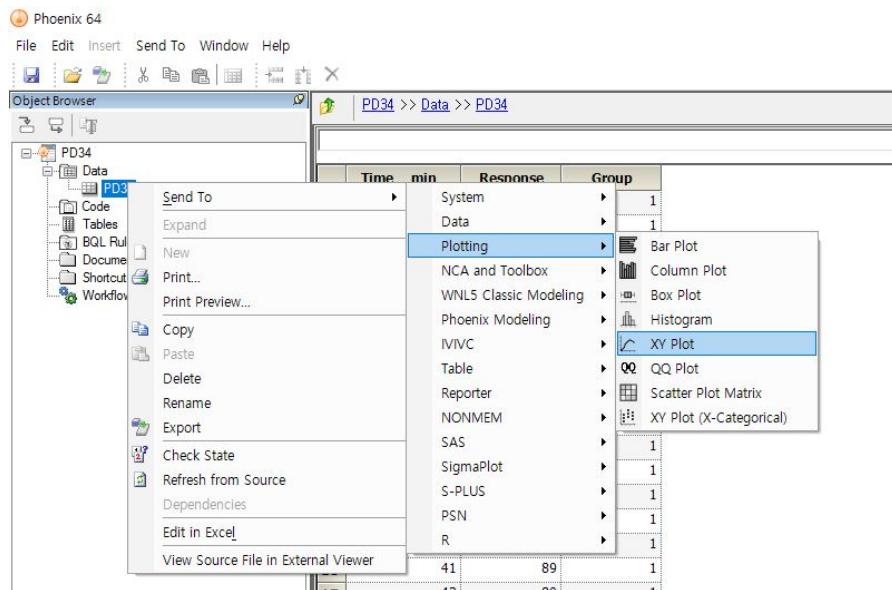




○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

PD34를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



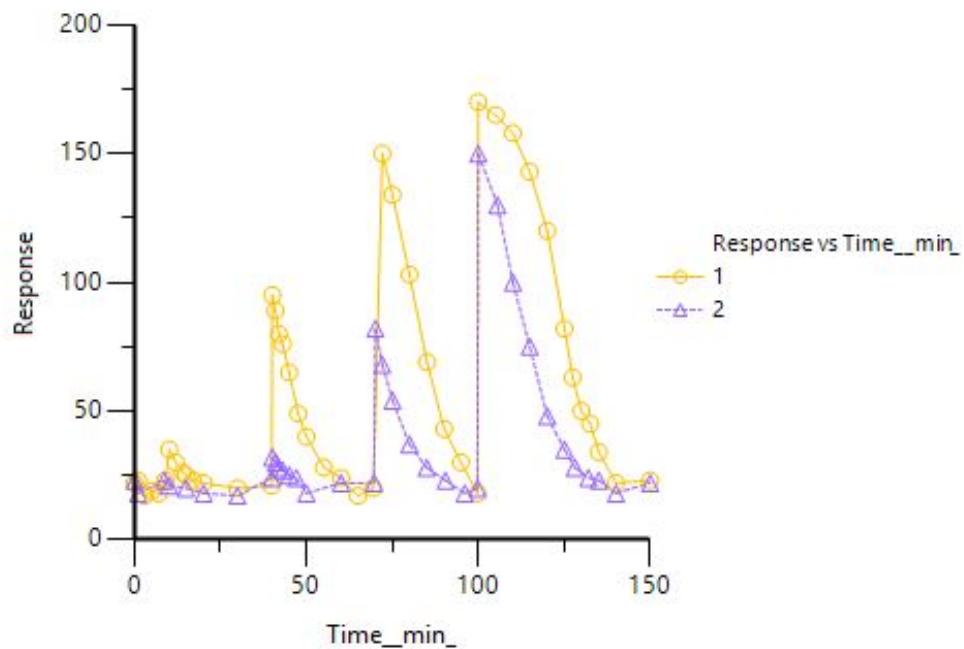
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 다음과 같이 매핑한다.

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time_min_	○	●	○	○	○	○
Response	○	○	●	○	○	○
Group	○	○	○	○	●	○

- Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다. 노란색 그래프는 Group 1(작용제만 투여), 보라색 그래프는 Group 2(길항제 투여 후 작용제 투여)이다.

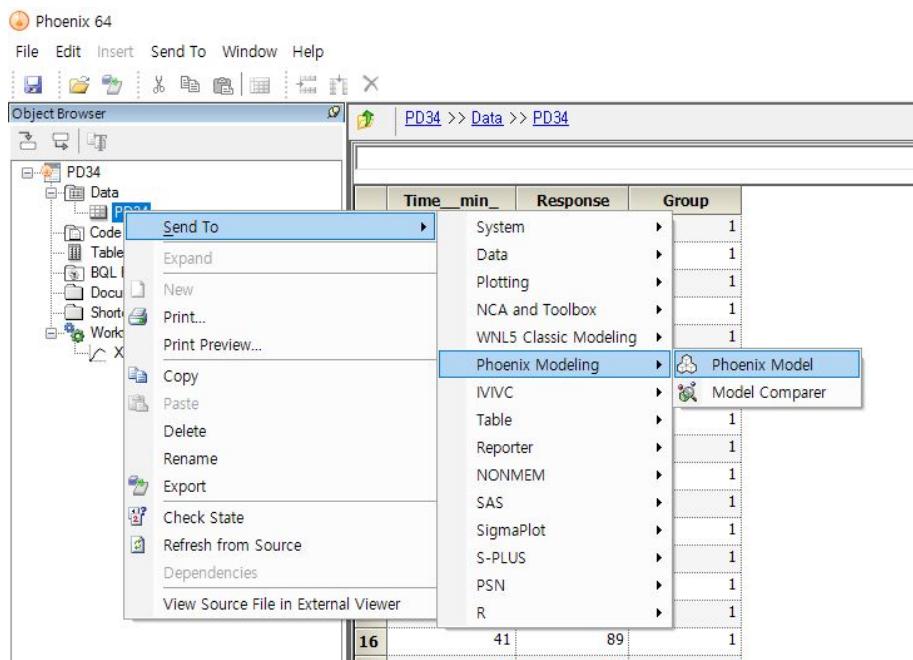


○ 경쟁적 길항 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD34 데이터 시트를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(PD34 model.txt)

```
test(){
    covariate(Group)
    deriv(A1 = - Ke1 * A1)
    ; Differential equation of agonist derived from 1comp. PK model
```

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_1 \cdot A_1(t)$$

```
deriv(A2 = - Ke2 * A2)
; Differential equation of antagonist derived from 1comp. PK model
```

$$\frac{dA_2(t)}{dt} = -k_2 \cdot A_2(t)$$

```

dosepoint(A1)
dosepoint(A2)
Cag = A1 / V1; concentration of agonist
Cant = A2 / V2; concentration of antagonist
E1 = E0 + Emax * Cag^n / (EC50^n + Cag^n)

```

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} \cdot C_{\text{agonist}}^n}{EC_{\text{agonist}50}^n + C_{\text{agonist}}^n} \quad (2-15)$$

```
E2 = E0 + Emax * Cag^n / (((EC50^n)*(1 + Cant/ECant)) + Cag^n)
```

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} \cdot C_{\text{agonist}}^n}{EC_{50}^n \cdot (1 + \frac{C_{\text{antagonist}}}{EC_{\text{antagonist}50}}) + C_{\text{agonist}}^n} \quad (3-1)$$

```

E = (((Group==1) * E1) + ((Group==2) * E2))
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps); Additive error model
fixef(V1(freeze) = c(, 1, ))
fixef(Kel(freeze) = c(, 0.1, ))
fixef(V2(freeze) = c(, 5, ))
fixef(Ke2(freeze) = c(, 0.029, ))

```

; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.

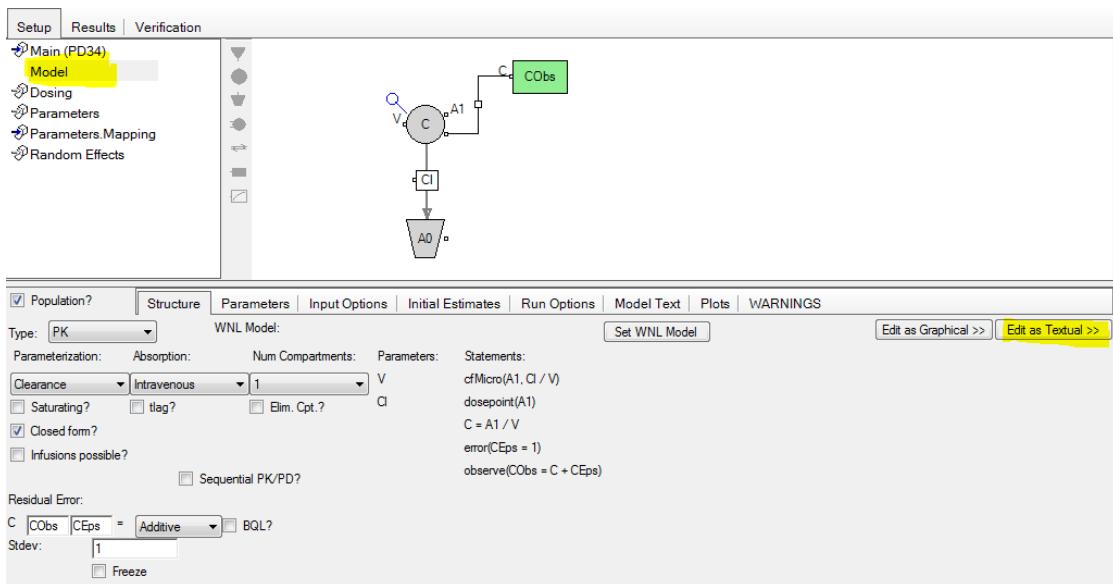
```

fixef(EC50 = c(, 90, ))
fixef(E0 = c(, 25, ))
fixef(Emax = c(, 200, ))
fixef(ECant = c(, 4, ))
fixef(n = c(, 2, ))
}

```

• 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



기존의 모형 코드를 지우고 PD34 model.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다.

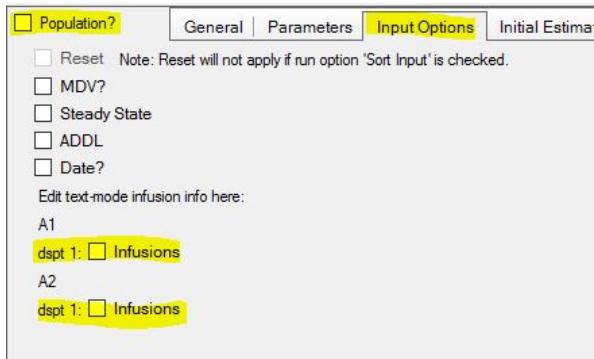
The screenshot shows the WinNonlin software interface with the 'Model Text' tab active. The left sidebar shows 'Main (PD34)', 'Model' (selected), 'Dosing', 'Parameters', 'Parameters.Mapping', and 'Random Effects'. The right pane displays an R script named 'test()' which defines parameters and equations for a pharmacokinetic model. The code includes derivations for compartments A1 and A2, dosepoints for A1 and A2, and various fixed effects (fixef) and error terms (error).

```

1 test()
2 covariate(Group)
3 deriv(A1 = - Ke1 * A1)
4 deriv(A2 = - Ke2 * A2)
5 dosepoint(A1)
6 dosepoint(A2)
7 Cag = A1 / V1
8 Cant = A2 / V2
9 E1 = E0 + Emax * Cag^n / (EC50^n + Cag^n)
10 E2 = E0 + Emax * Cag^n / (((EC50^n)*(1 + Cant/ECant)) + Cag^n)
11 E = ((Group==1) * E1) + ((Group==2) * E2))
12 error(EEps = 1)
13 observe(EObs = E + EEps)
14 fixef(V1(freeze) = c(, 1, ))
15 fixef(Ke1(freeze) = c(, 0.1, ))
16 fixef(V2(freeze) = c(, 5, ))
17 fixef(Ke2(freeze) = c(, 0.029, ))
18
19 fixef(EC50 = c(, 90, ))
20 fixef(E0 = c(, 25, ))
21 fixef(Emax = c(, 200, ))
22 fixef(ECant = c(, 4, ))
23 fixef(n = c(, 2, ))
24

```

하단에서 Population의 체크를 해제하고 Input Options 탭에서 Infusions의 체크를 해제한다.



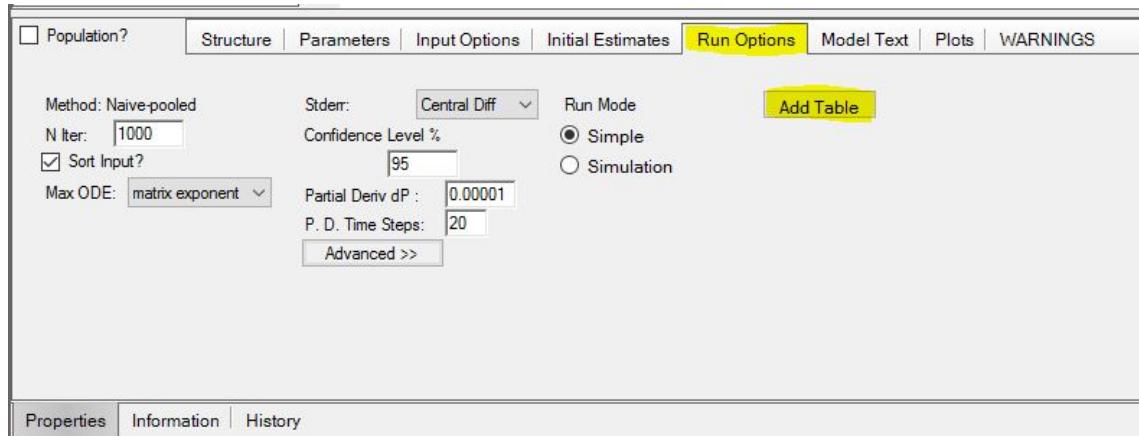
상단 Setup 탭에서 Dosing을 선택 후 Use Internal Worksheet을 체크하고 다음과 같이 수동으로 하나씩 타이핑해 넣는다. A1은 작용제, A2는 길항제이다.

The screenshot shows the 'Setup' tab selected in a software interface. On the left, there is a tree view with nodes like 'Main (PD34)', 'Model', 'Dosing' (which is expanded), 'Parameters', 'Parameters.Mapping', and 'Random Effects'. In the center, there is a section titled 'Use Internal Worksheet' with a checkbox checked, a 'Rebuild' button, and a 'View Source' button. Below this is a data table:

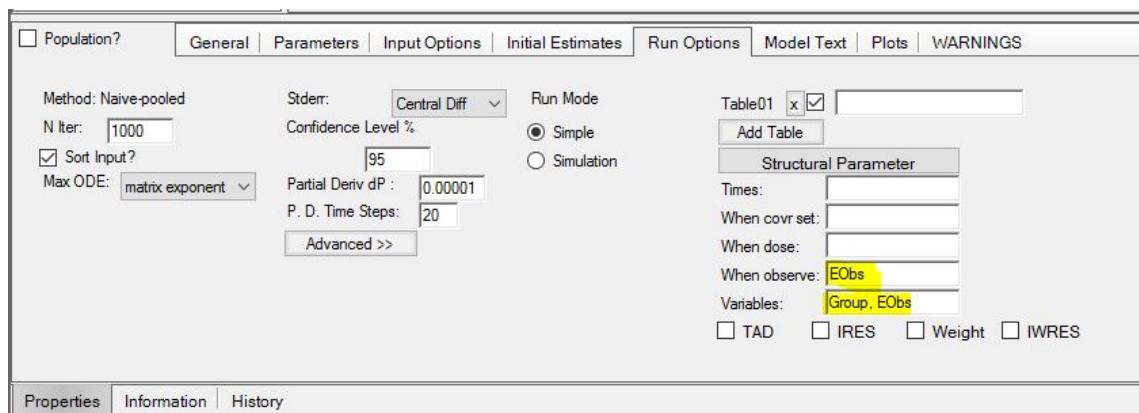
	A1	A2	Time
1	0	200	0
2	30	30	10
3	100	100	40
4	300	300	70
5	1000	1000	100

- Group별 모형 예측값을 테이블로 추가하기

하단의 Run options 탭에서 Add Table을 클릭한다.



코드에서 모형 예측값은 EObs이고 군은 Group이므로, 아래와 같이 적으면 Group별로 모형 예측값이 표로 출력된다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

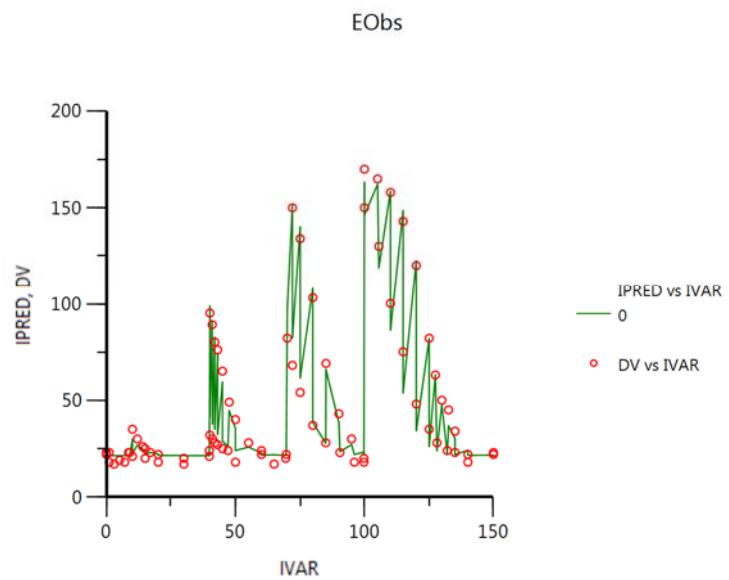
- 결과 확인

- Overall 확인

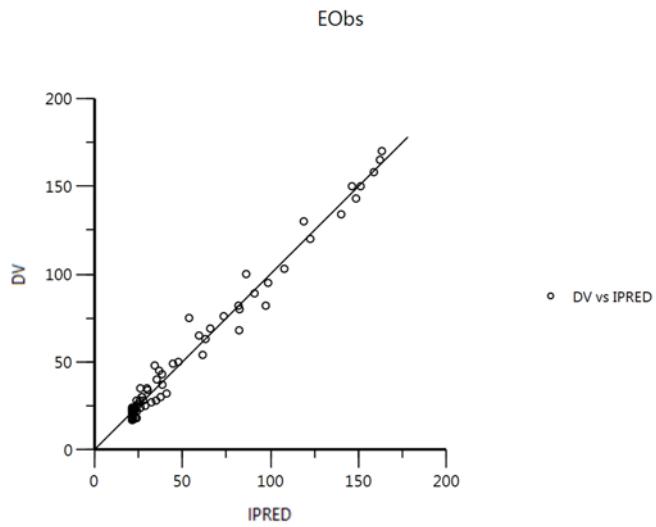
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-250.53885	501.0777	513.0777	527.36986	6	80	1	0	86.64779

- Plots 확인

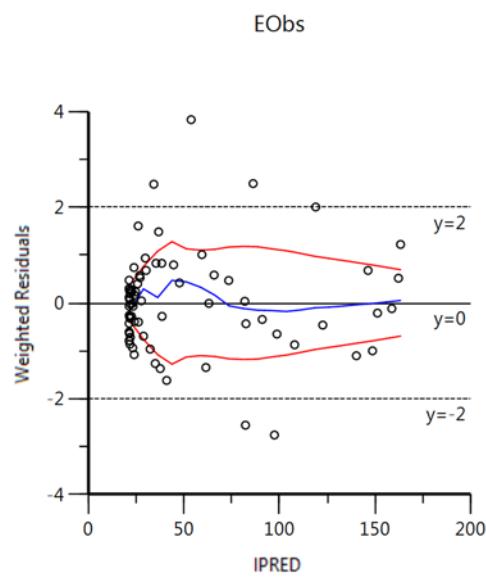
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED. Ind IWRES는 WinNonLin 프로그램에서만 편의적으로 사용하는 용어이지, 학술적으로 바른 표현은 아니다. Individual weighted residuals(개체별 가중잔차)를 원래 IWRES로 표현한다. 이 예제는 단순합동분석을 하였으므로 모든 자료가 단일개체에서 유래된 것으로 간주한다.



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	V1	1		0	0	1	1	0
2	Ke1	0.1		0	0	0.1	0.1	0
3	V2	5		0	0	5	5	0
4	Ke2	0.029		0	0	0.029	0.029	0
5	EC50	93.5793		3.0551596	3.2647814	87.491731	99.666869	0.27337
6	E0	21.3695		0.93808315	4.3898227	19.500319	23.238681	0.028421
7	Emax	142.309		3.4002941	2.3893739	135.53373	149.08427	0.36749
8	ECant	5.43879		0.93648812	17.218685	3.5727873	7.3047927	0.027396
9	n	2.4084		0.11330049	4.7043882	2.1826427	2.6341573	0.0004151
10	stdev0	5.54445		0.43832636	7.905678	4.6710613	6.4178387	

- 분산공분산행렬

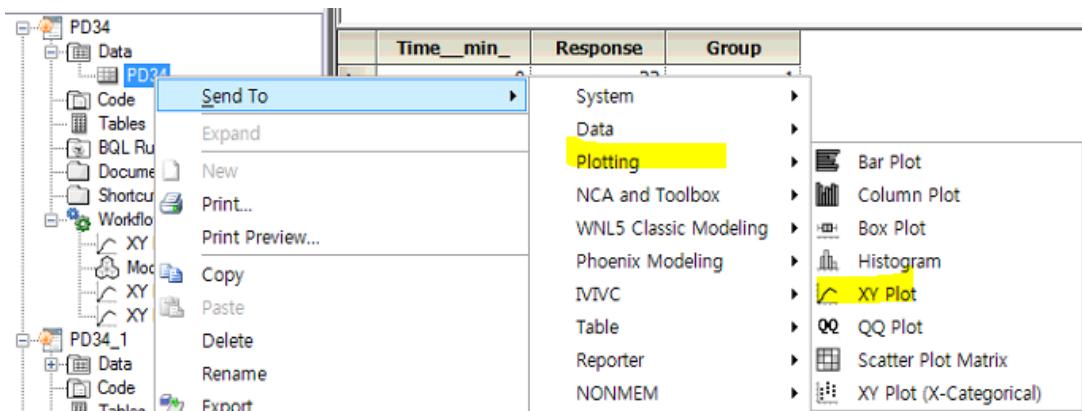
	V1	Ke1	V2	Ke2	EC50	E0	Emax	ECant	n	stdev0
1	0									
2	0	0								
3	0	0	0							
4	0	0	0	0						
5	0	0	0	0	9.334					
6	0	0	0	0	0.28409	0.88				
7	0	0	0	0	6.6279	-1.3386	11.562			
8	0	0	0	0	1.7034	-0.35735	1.8746	0.87701		
9	0	0	0	0	-0.15018	0.049624	-0.24977	-0.091475	0.012837	
10	0	0	0	0	-2.3138E-05	-3.2953E-06	-1.1629E-05	-2.9736E-06	2.6164E-07	0.19213

- 상관행렬 확인

	V1	Ke1	V2	Ke2	EC50	E0	Emax	ECant	n	stdev0
1	1									
2	0	1								
3	0	0	1							
4	0	0	0	1						
5	0	0	0	0	1					
6	0	0	0	0	0.099124432	1				
7	0	0	0	0	0.63800718	-0.41965558	1			
8	0	0	0	0	0.59536112	-0.40677118	0.58869434	1		
9	0	0	0	0	-0.43385682	0.4668944	-0.64832388	-0.8621213	1	
10	0	0	0	0	-1.7278034E-0	-8.0141235E-0	-7.8024015E-0	-7.2440708E-0	5.2683519E-06	1

- 그룹별 관측값 및 모형 예측값의 비교

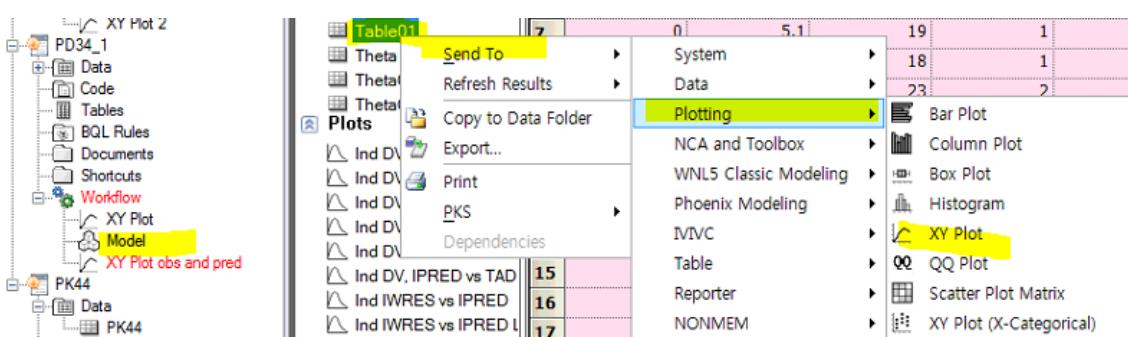
PD34 우클릭, Send To → Plotting → XY Plot를 선택한다.



다음과 같이 맵핑하고 XY Plotting을 실행한다.

Mappings							Lattice Conditions		
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)
Time_min_	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

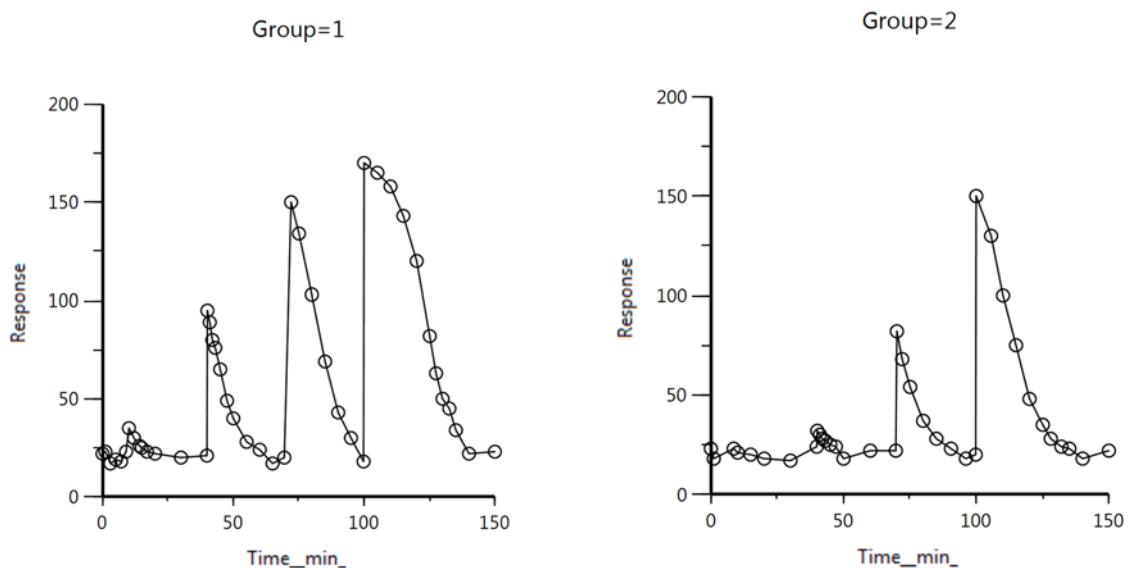
다음은 Table 01로 XY 그래프를 그린다. Table01 우클릭, Send To → Plotting → XY Plot



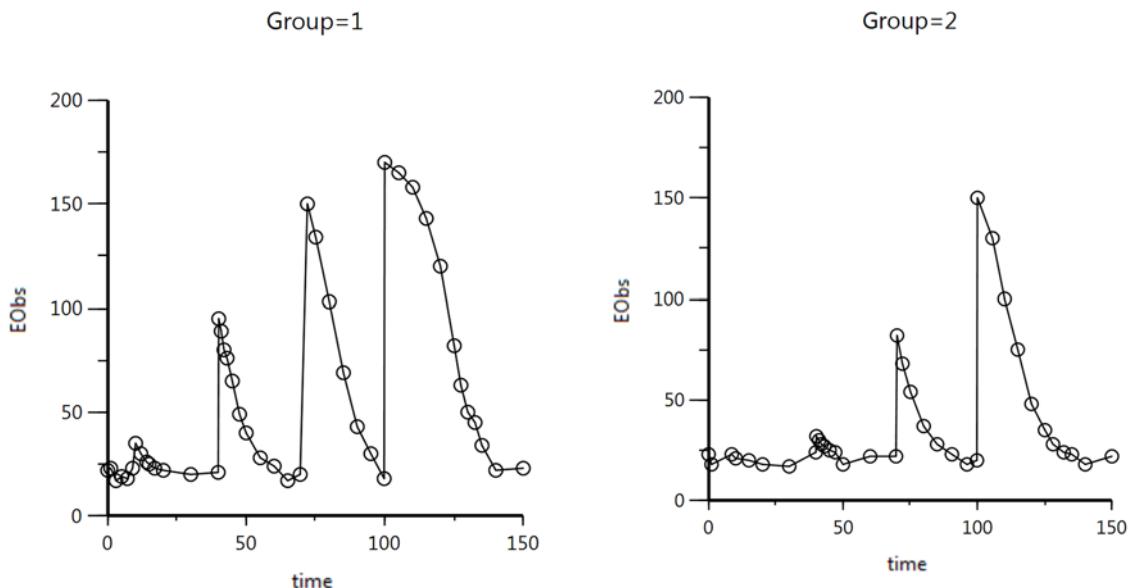
다음과 같이 맵핑하고 XY Plotting을 실행한다.

Mappings							Lattice Conditions		
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)
repl	●	○	○	○	○	○	○	○	○
time	○	●	○	○	○	○	○	○	○
EObs	○	○	●	○	○	○	○	○	○
Group	○	○	○	○	○	○	●	○	○
Eobs_1	●	○	○	○	○	○	○	○	○

출력되는 그래프는 다음과 같이 거의 일치한다. 다음은 군별 관측값이다.



다음은 군별 모형 예측값이다.



3.8.3. 광학이성질체 상호작용(enantiomer interaction)

○ 배경

억제형 S자곡선최대효과모형(inhibitory sigmoid I_{max} model)을 이용하여 R(-)-ketamine과 S(+)-ketamine의 라세미 혼합물(racemic mixture)에서 관찰되는 경쟁적인 약력학적 상호작용을 모형화한다. 5명의 자원자를 대상으로 R(-)-ketamine과 S(+)-ketamine의 라세미 혼합물을 주입하여 효과를 관찰하였다. 뇌파 파워스펙트럼의 중앙주파수를 측정하여 효과 지표로 사용하였다.

○ 실습목표

- R(-)-ketamine과 S(+)-ketamine 사이의 광학이성질체 상호작용을 모형화한다.
- Agonist/partial agonist 모형을 분석한다.
- 개별 억제형 S자곡선최대효과모형(inhibitory sigmoid I_{max} model)을 분석한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기

- 자료 탐색: 도표 작성
- Part 1: 제한된 농도 구간 데이터를 사용하여 라세미 혼합물 상호작용 모형화
- Part 2: 억제형 S자곡선최대효과모형을 이용하여 R(-)-ketamine과 S(+)-ketamine을 각각 모형화
- Part 3: 오차의 변동계수(coefficient of variation)를 3%로 하여, 확장된 농도 구간(0-10 µg/L) 자료를 생성한 후 라세미 혼합물의 상호작용 모형화

○ 자료 확인 및 불러오기

- PD19_part1.csv를 확인한다.

Conc(ug/L) Response

0	9.83346
0.05	8.30767
0.1	8.70971
0.15	7.87207
0.2	7.72392
0.25	7.12031
0.3	6.42507
0.35	6.64729
0.4	5.93108
0.45	5.29877
0.5	5.79723
0.55	5.44748
0.6	5.09744
0.65	4.6279
0.7	4.91162
0.75	4.32554
0.8	4.51626
0.85	4.76849
0.9	4.2268
0.95	3.92041
1	3.69108
1.05	4.17423
1.1	4.03311
1.15	3.64609
1.2	3.34712
1.25	4.61927
1.3	4.79143
1.35	4.1381

1.4	4.38231
1.45	4.20168
1.5	4.33762
1.55	4.10756
1.6	4.72046
1.65	4.34528
1.7	4.18273
1.75	4.53999
1.8	4.90869
1.85	4.19595
1.9	5.30852
1.95	4.49014
2	4.61191
2.05	4.46587
2.1	4.31168
2.15	5.27639
2.2	4.70741
2.25	4.97854
2.3	4.94913
2.35	4.52643
2.4	4.83097
2.45	4.31515
2.5	5.18488
2.55	5.27443
2.6	4.77433
2.65	5.41242
2.7	5.23805
2.75	5.45936
2.8	4.83374
2.85	5.76135
2.9	4.78182
2.95	4.57405
3	4.40916
3.05	5.45648
3.1	4.69283
3.15	5.06471
3.2	4.80384
3.25	4.74563
3.3	4.6009
3.35	5.33068
3.4	5.02415

3.45	5.42964
3.5	5.3389
3.55	4.97433
3.6	4.92943
3.65	5.61238
3.7	5.44268
3.75	5.50098
3.8	5.23203
3.85	4.95066
3.9	5.00105
3.95	5.76898
4	5.39726
4.05	5.35431
4.1	5.65583
4.15	5.8396
4.2	5.39342
4.25	5.38612
4.3	4.65182
4.35	5.22718
4.4	4.99181
4.45	5.16191
4.5	5.33684
4.55	5.69901
4.6	5.16678
4.65	5.3005
4.7	5.61172
4.75	5.67547
4.8	5.64568
4.85	5.5238
4.9	5.28038
4.95	5.82995
5	5.25895

– PD19_part2.csv를 확인한다.

Conc(ug/L)	Response	enantiomer
0.05	8.90279	1
0.15	7.6265	1
0.25	6.77034	1
0.35	5.65384	1

0.45	5.36353	1
0.55	5.17574	1
0.65	4.68647	1
0.75	3.84463	1
0.85	3.58708	1
0.95	4.07455	1
1.05	3.52824	1
1.15	3.06664	1
1.25	3.14258	1
1.35	2.98049	1
1.45	2.41365	1
1.55	3.12154	1
1.65	2.66723	1
1.75	2.3348	1
1.85	2.3668	1
1.95	1.70164	1
2.05	1.91114	1
2.15	1.8379	1
2.25	2.13289	1
2.35	2.29282	1
2.45	1.59772	1
2.55	2.14835	1
2.65	1.70374	1
2.75	1.81868	1
2.85	1.8812	1
2.95	0.950043	1
3.05	1.39221	1
3.15	1.12041	1
3.25	1.4306	1
3.35	1.93944	1
3.45	1.52182	1
3.55	1.64833	1
3.65	1.3228	1
3.75	1.01976	1
3.85	1.52195	1
3.95	1.25785	1
4.05	0.539108	1
4.15	0.698116	1
4.25	1.12546	1
4.35	0.50744	1
4.45	0.763564	1

4.55	1.38405	1
4.65	1.26731	1
4.75	1.45748	1
4.85	0.981899	1
5	0.933581	1
0.05	9.41075	2
0.15	9.20962	2
0.25	9.44266	2
0.35	9.62749	2
0.45	8.78848	2
0.55	8.5001	2
0.65	8.42765	2
0.75	8.46317	2
0.85	8.45661	2
0.95	7.34582	2
1.05	7.68908	2
1.15	7.00108	2
1.25	6.49168	2
1.35	6.90567	2
1.45	6.46231	2
1.55	5.99434	2
1.65	5.98641	2
1.75	5.71301	2
1.85	5.97614	2
1.95	5.54287	2
2.05	5.68277	2
2.15	5.40532	2
2.25	5.09736	2
2.35	5.36053	2
2.45	6.14866	2
2.55	5.00524	2
2.65	5.80088	2
2.75	5.8708	2
2.85	5.35225	2
2.95	5.42203	2
3.05	5.93397	2
3.15	5.75639	2
3.25	5.20963	2
3.35	5.5035	2
3.45	6.07479	2
3.55	5.8248	2

3.65	5.55675	2
3.75	5.01339	2
3.85	5.31438	2
3.95	5.09389	2
4.05	4.73802	2
4.15	5.52235	2
4.25	4.84941	2
4.35	5.28619	2
4.45	5.30165	2
4.55	5.6042	2
4.65	5.57919	2
4.75	5.72645	2
4.85	4.99776	2
4.95	5.03433	2
5	5.88813	2

– PD19_part3.csv를 확인한다.

Conc(ug/L) Response

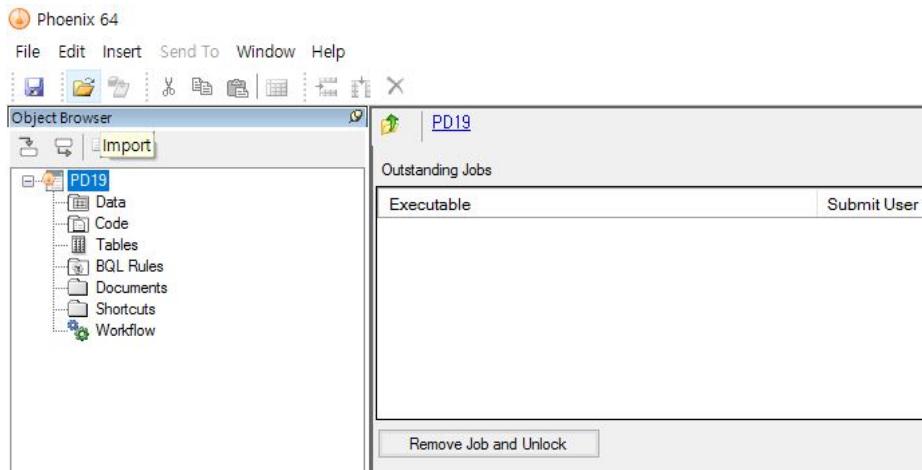
0	9.31
0.05	8.6429
0.15	7.409
0.2	6.8389
0.25	7.0422
0.3	6.5204
0.35	6.1904
0.4	5.5343
0.45	5.5355
0.5	5.2413
0.55	4.904
0.6	4.7941
0.65	4.5581
0.7	4.3404
0.75	4.2965
0.8	4.4008
0.85	4.086
0.9	4.1528
0.95	3.8075
1	4.0812
1.05	4.076

1.1	3.8024
1.15	4.0718
1.2	4.0322
1.25	3.7857
1.3	4.022
1.35	3.9411
1.4	3.6485
1.45	4.153
1.5	3.8695
1.55	3.9221
1.6	4.0661
1.65	4.0048
1.7	4.3004
1.75	3.9452
1.85	4.211
1.95	4.2998
2.05	4.2842
2.15	4.291
2.25	4.4723
2.35	4.4368
2.45	4.4863
2.55	4.6466
2.65	4.6757
2.75	4.8027
2.85	4.7661
2.95	4.5711
3.05	4.9659
3.15	4.6196
3.25	5.106
3.35	4.9722
3.45	4.7528
3.55	5.1387
3.65	5.0694
3.75	4.9832
3.85	5.1558
3.95	5.0508
4.05	4.7259
4.15	5.2415
4.25	5.2987
4.35	5.0399
4.55	4.8694

4.75	5.1546
5.15	5.0856
5.25	5.1988
5.45	5.2627
5.55	5.173
5.65	5.392
5.75	5.3659
6	5.227
6.05	5.4463
6.15	5.2313
6.35	4.9851
6.45	5.7451
6.75	5.0628
6.95	5.1411
7	5.1973
7.15	5.0366
7.25	5.3483
7.35	5.1598
7.55	5.4672
7.65	5.5115
7.85	5.2106
7.95	5.3999
8	5.5367
8.25	5.1901
8.35	5.1491
8.55	5.5663
8.65	5.335
8.75	5.2706
8.95	5.1399
9	5.1629
9.05	5.5909
9.15	5.1386
9.25	5.3708
9.55	5.3125

– 새 프로젝트를 열고 PD19라 명명한다.

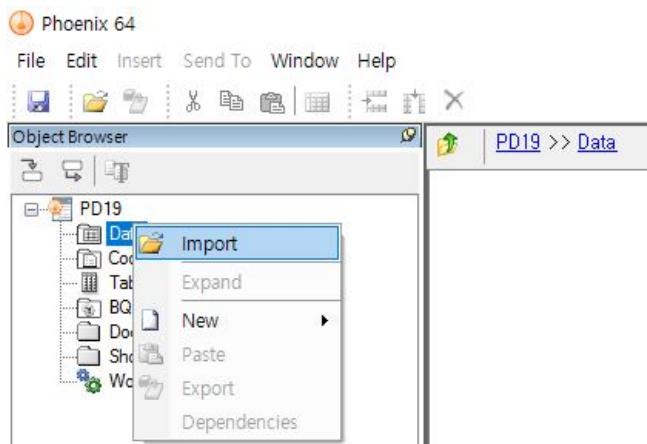
File → New Project → 프로젝트명에 PD19 입력

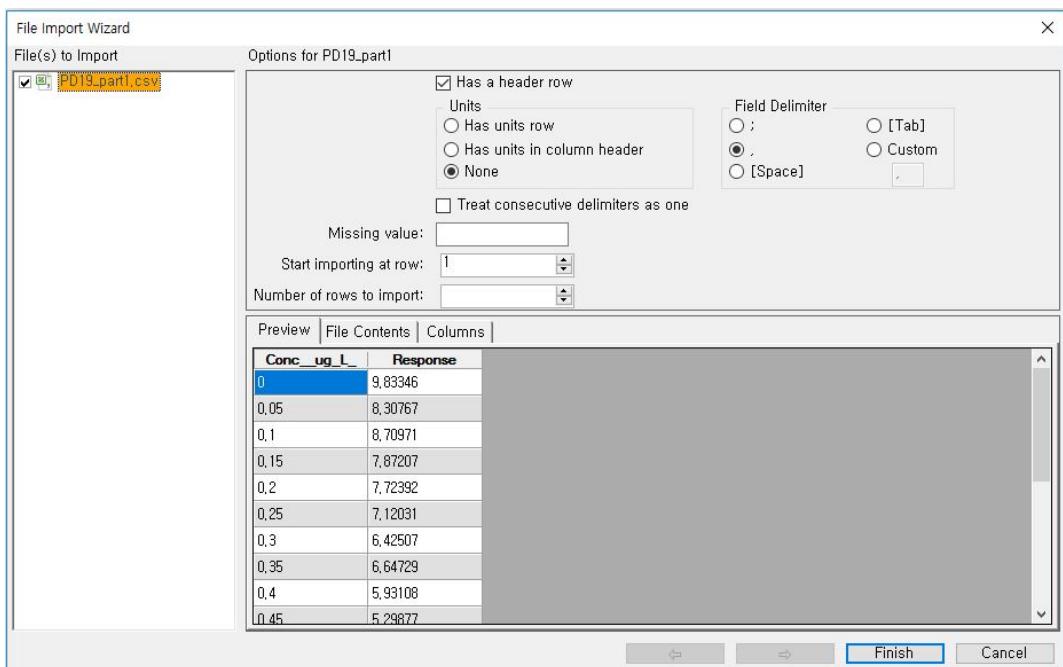


○ Part 1 자료 탐색: 도표작성

– PD19_part1.csv를 불러 온다

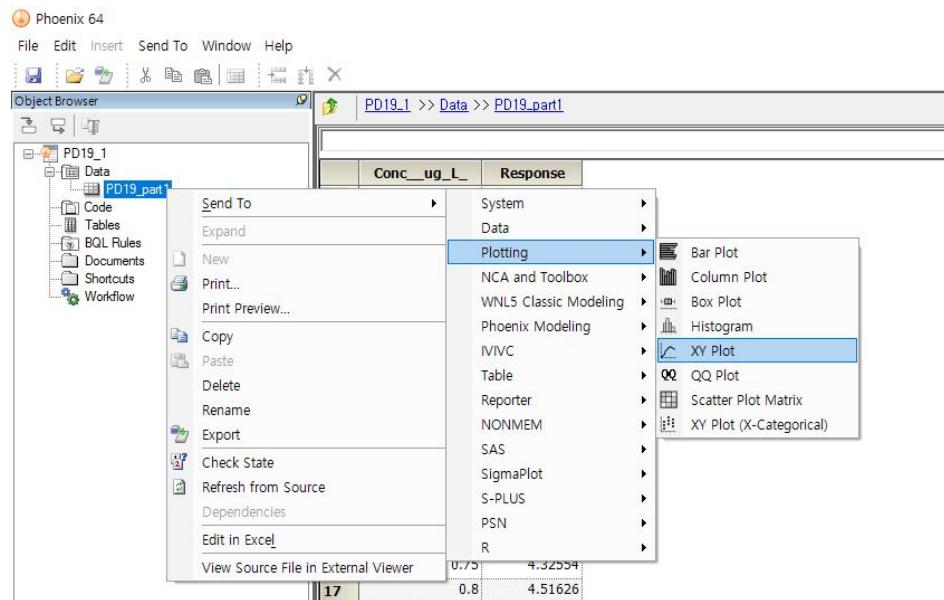
PD19 → Data 우클릭 → Import → PD19_part1.csv 선택 → 열기





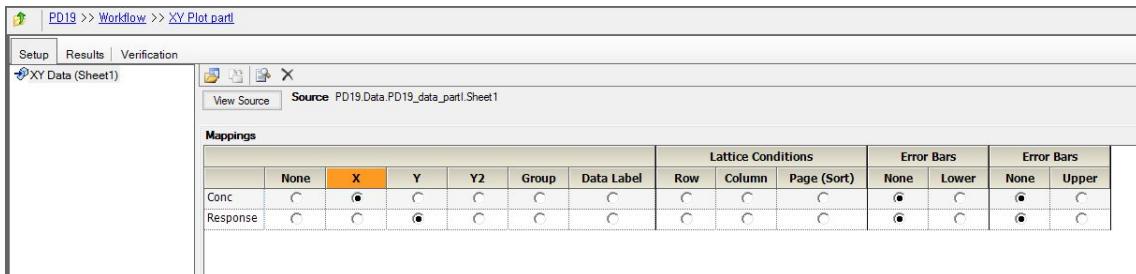
- XY Plot 실행

PD19_part1을 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



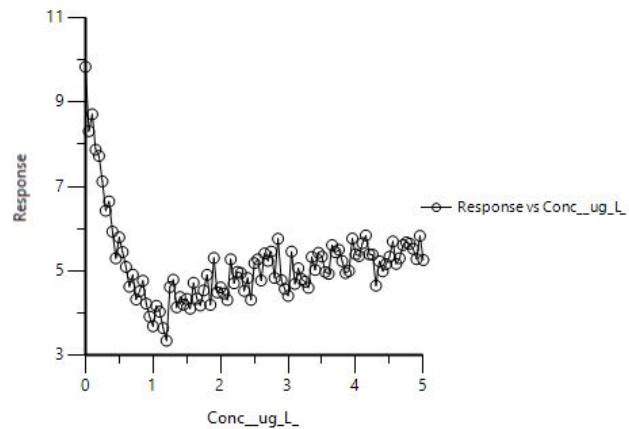
– XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Conc를 X축, Response를 Y축에 맵핑한다.



– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다.

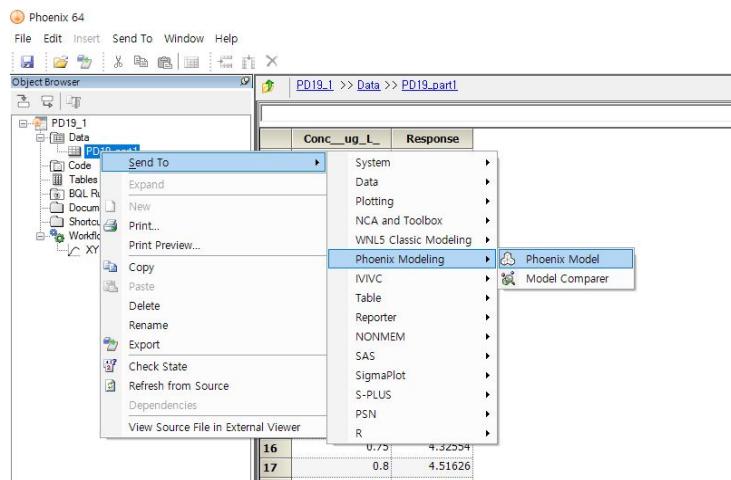


○ Part 1 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD19_part1를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(PD19_part1_model.txt)

```
test() {
    covariate(C)
    A = (C / IC501)^n1
    B = (C / IC502)^n2
    E = E0 - (Imax1 * A + Imax2 * B) / (1 + A + B)
```

$$E = E_0 - \frac{I_{max1} \cdot \left[\frac{C}{IC_{51}} \right]^{n_1} + I_{max2} \cdot \left[\frac{C}{IC_{52}} \right]^{n_2}}{1 + \left[\frac{C}{IC_{51}} \right]^{n_1} + \left[\frac{C}{IC_{52}} \right]^{n_2}} \quad (3-4)$$

```
error(EEps = 1)
observe(EObs(C) = E + EEps); Additive error model
fixef(IC501 = c(, 1, 5))
fixef(IC502 = c(, 1, 5))
fixef(n1 = c(, 2, 5))
fixef(n2 = c(, 2, 5))
```

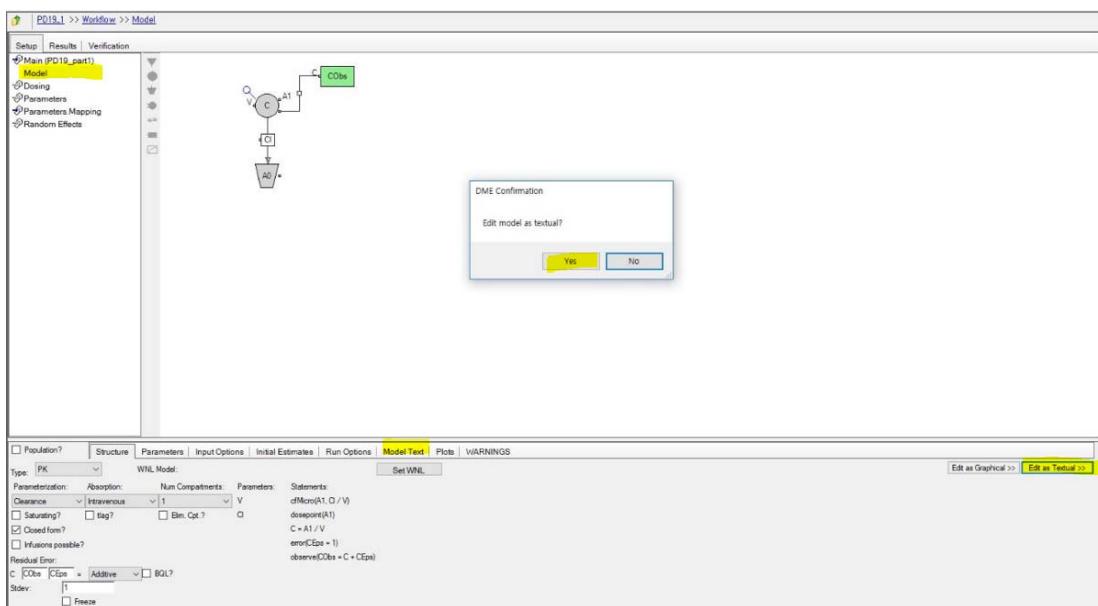
```

fixef(E0 = c(, 10, ))
fixef(Imax1 = c(, 10, 25))
fixef(Imax2 = c(, 5, 15))
}

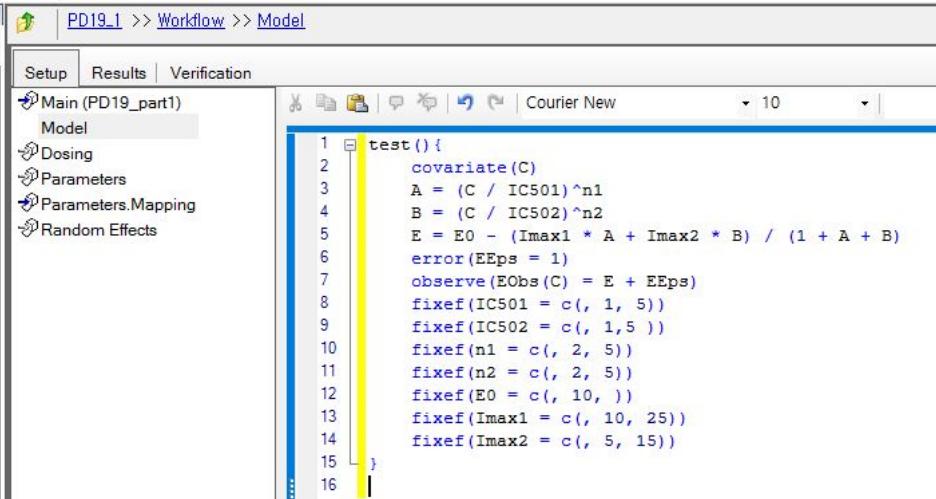
```

- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



기존의 모형 코드를 지우고 PD19_part1_model.txt의 코드를 기입한다.

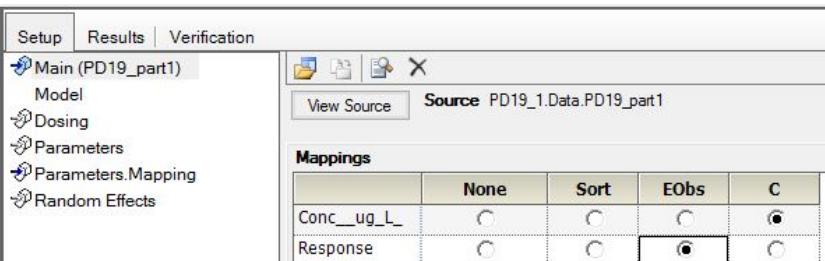


```
1 test() {
2   covariate(C)
3   A = (C / IC501)^n1
4   B = (C / IC502)^n2
5   E = E0 - (Imax1 * A + Imax2 * B) / (1 + A + B)
6   error(EEps = 1)
7   observe(EObs(C) = E + EEps)
8   fixef(IC501 = c(, 1, 5))
9   fixef(IC502 = c(, 1, 5))
10  fixef(n1 = c(, 2, 5))
11  fixef(n2 = c(, 2, 5))
12  fixef(E0 = c(, 10, ))
13  fixef(Imax1 = c(, 10, 25))
14  fixef(Imax2 = c(, 5, 15))
15 }
16 }
```

하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main (PD19_part1)에서 다음과 같이 매팅한다.



	None	Sort	EObs	C
Conc_ug_L_	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

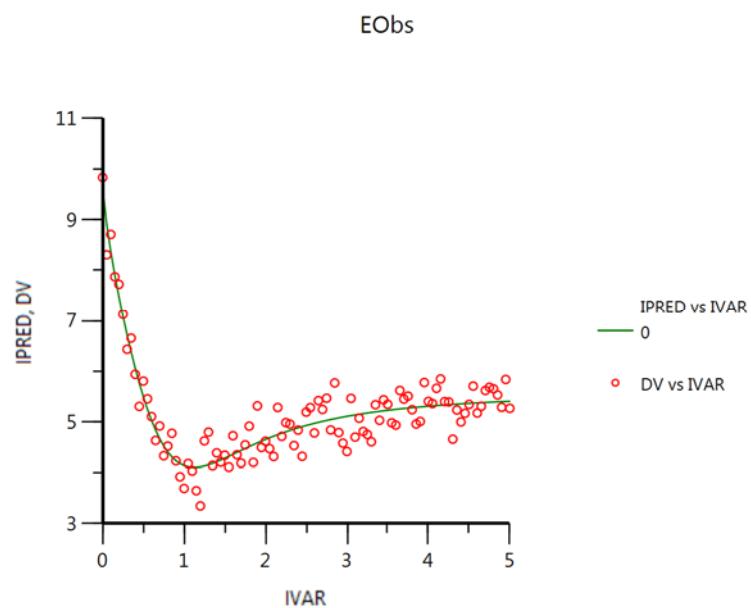
- 결과 확인

- Overall 확인

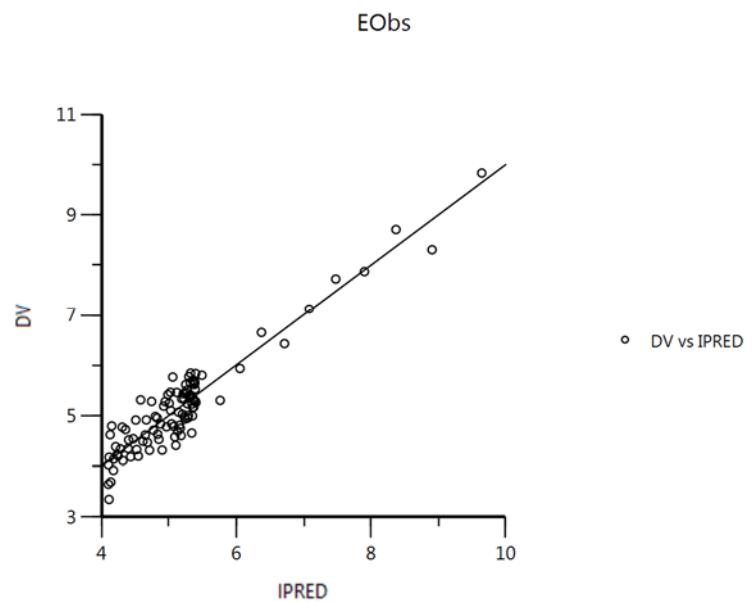
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	3	-30.5361	61.0722	77.0722	97.993164	8	101	1	0	7688.3754

- Plots 확인

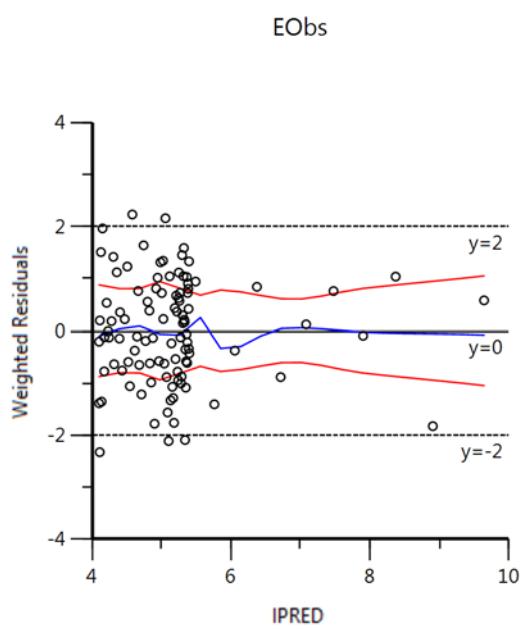
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	IC501	3.5866		21.766488	606.88362	-39.637038	46.810238	4420.2
2	IC502	1.01875		0.12629331	12.396889	0.76795822	1.2695418	0.14881
3	n1	0.817582		0.42528814	52.017796	-0.026950227	1.6621142	1.6875
4	n2	3.09315		1.1306193	36.552359	0.84797937	5.3383206	11.926
5	E0	9.64401		0.32348107	3.3542174	9.0016451	10.286375	0.9763
6	Imax1	25		87.214678	348.85871	-148.18989	198.18989	70965
7	Imax2	4.0773		0.37320236	9.1531739	3.3361991	4.8184009	1.2994
8	stdev0	0.327391		0.02303519	7.0359877	0.28164799	0.37313401	

- 분산공분산행렬

	IC501	IC502	n1	n2	E0	Imax1	Imax2	stdev0
1	473.78							
2	0.64275	0.01595						
3	-8.9721	-0.022309	0.18087					
4	-22.15	0.016403	0.39282	1.2783				
5	2.639	0.016848	-0.073679	-0.09692	0.10464			
6	1896.8	2.1759	-35.593	-89.857	10.13	7606.4		
7	-0.23321	0.024348	-0.027394	0.11411	0.098276	-1.7115	0.13928	
8	0	0	0	0	0	0	0	0.00053062

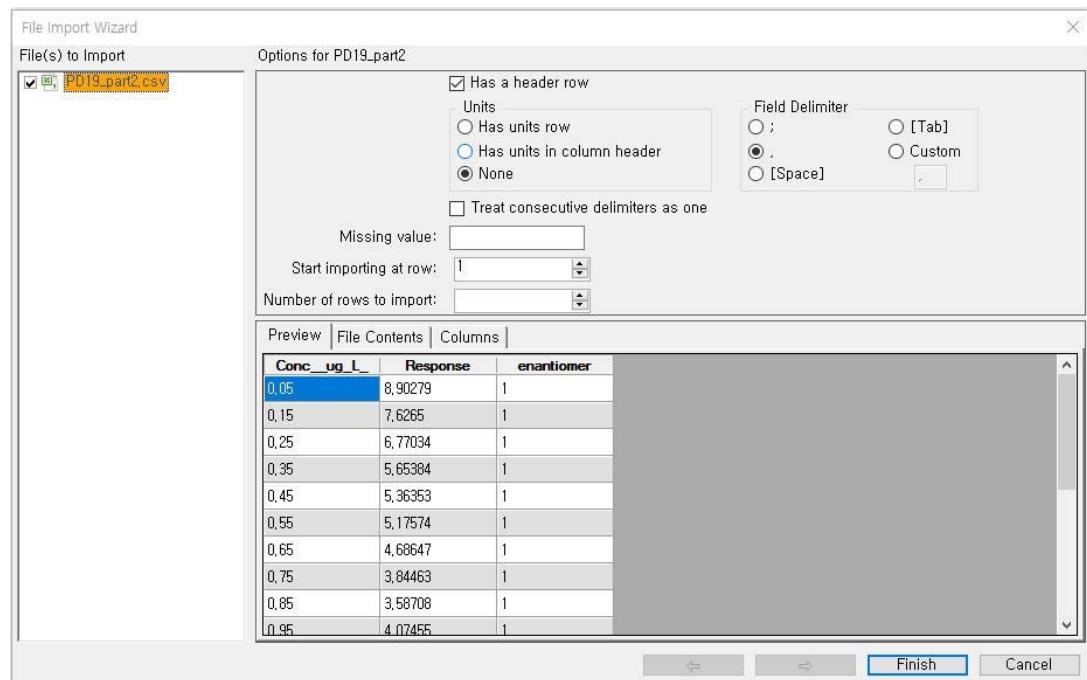
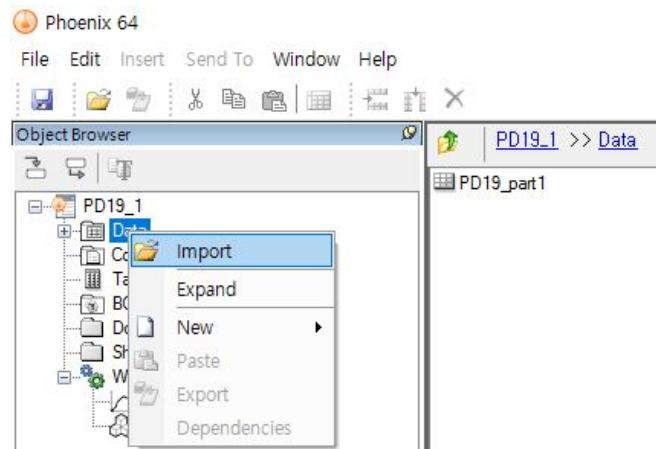
- 상관행렬 확인

	IC501	IC502	n1	n2	E0	Imax1	Imax2	stdev0
1	1							
2	0.23381554	1						
3	-0.96922024	-0.41535218	1					
4	-0.90005485	0.11487527	0.81694709	1				
5	0.37480223	0.41240046	-0.53556426	-0.26500139	1			
6	0.99917969	0.19754635	-0.95960333	-0.91126762	0.35906329	1		
7	-0.02870876	0.51658117	-0.17259484	0.27043502	0.8140559	-0.052582708	1	
8	0	0	0	0	0	0	0	1

○ Part 2 자료 탐색: 도표작성

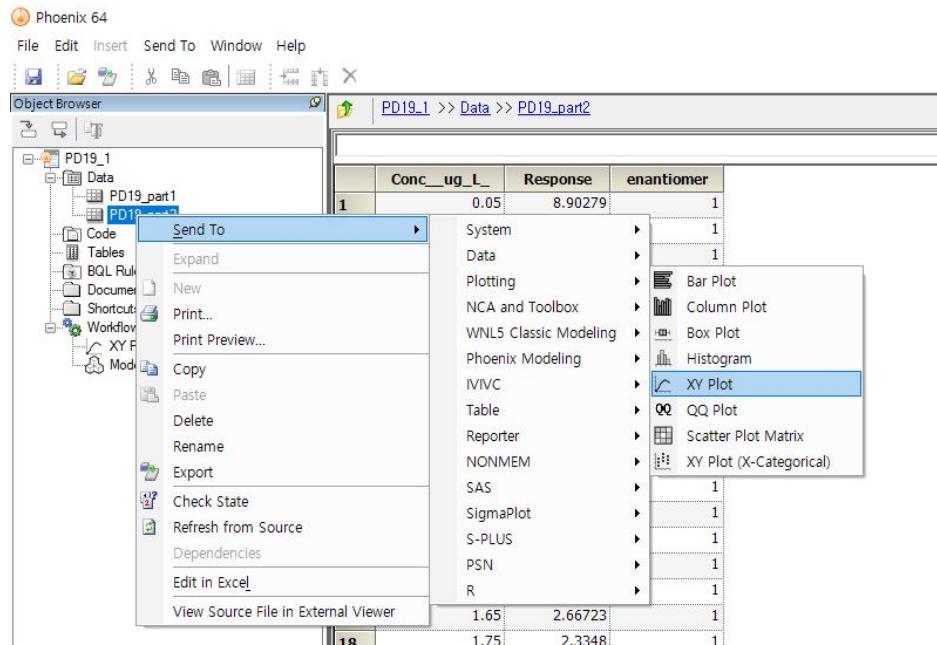
- PD19_part2.csv를 불러 온다

PD19 → Data 우클릭 → Import → PD19_part2.csv 선택 → 열기



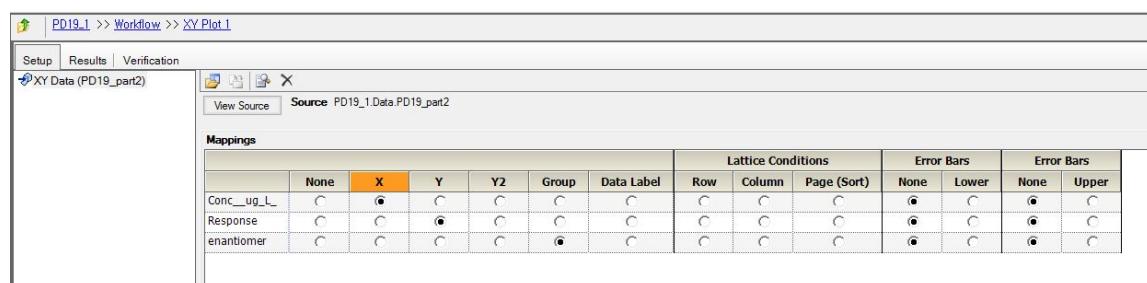
- XY Plot 실행

PD19_part2를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



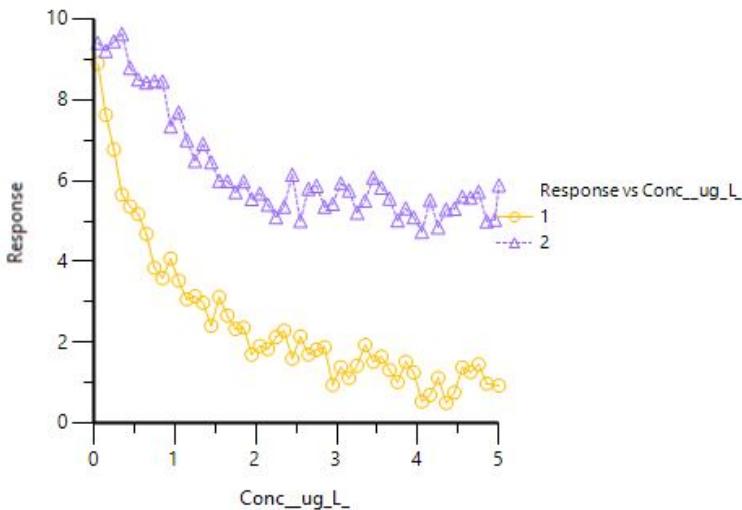
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 다음과 같이 매핑한다.



- Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다.

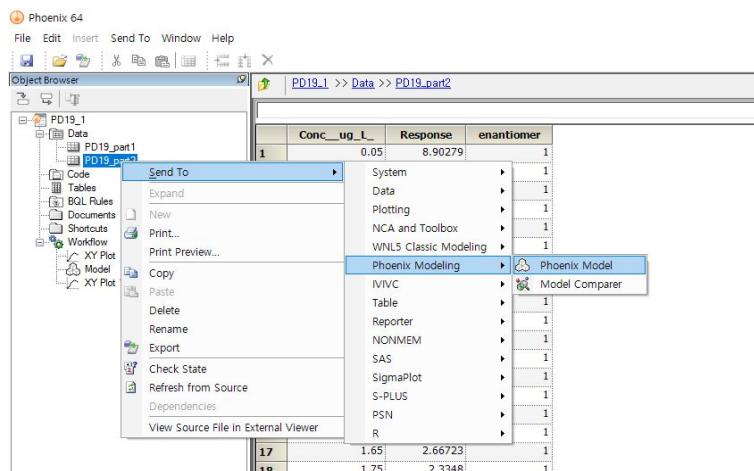


○ Part 2 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD19_part2를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(PD19_part2_model.txt)

```

test(){
  covariate(C,enantiomer)
  E1 = E0 - (Imax1 * C^n1) / (IC501^n1 + C^n1)
  E2 = E0 - (Imax2 * C^n2) / (IC502^n2 + C^n2)

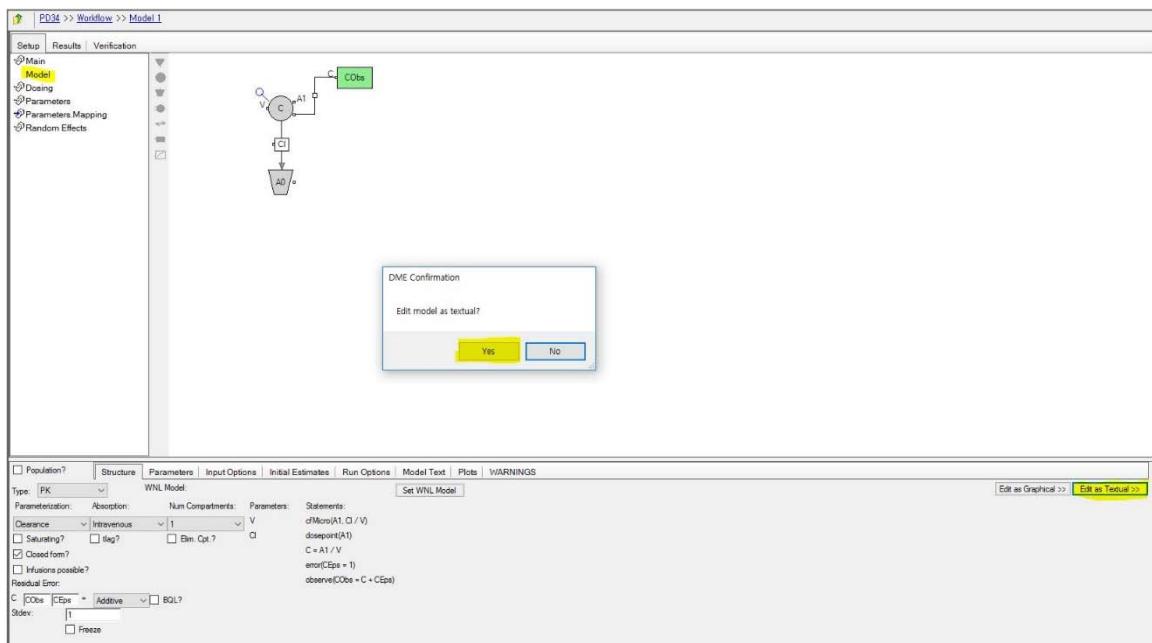
  E(R(−)or S(+) ketamine)=E0 −  $\frac{I_{max} \cdot C^n}{C_{50}^n + C^n}$  (3–5)

  E = E1 * (enantiomer ==1) + E2 * (enantiomer ==2)
  error(EEps = 1)
  observe(EObs(C) = E + EEps); Additive error model
  fixef(IC501 = c(, 1, ))
  fixef(IC502 = c(, 1, ))
  fixef(n1 = c(, 2, ))
  fixef(n2 = c(, 4, ))
  fixef(E0 = c(, 10, ))
  fixef(Imax1 = c(, 10, ))
  fixef(Imax2 = c(, 5, ))
}

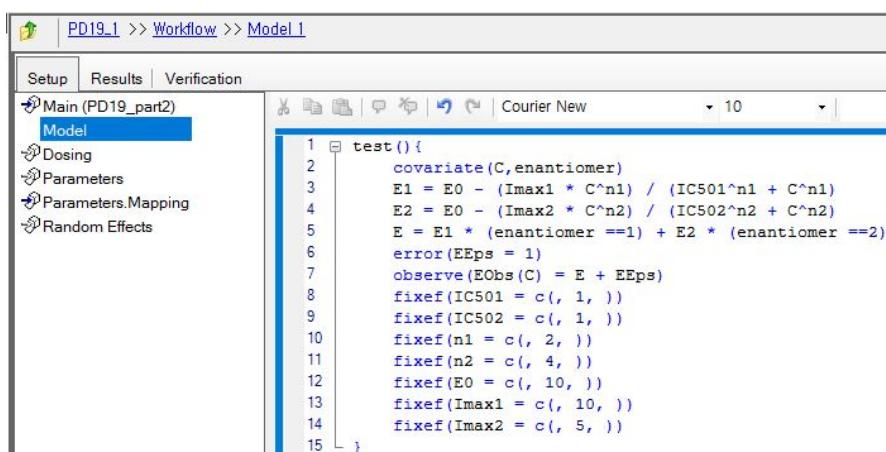
```

• 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



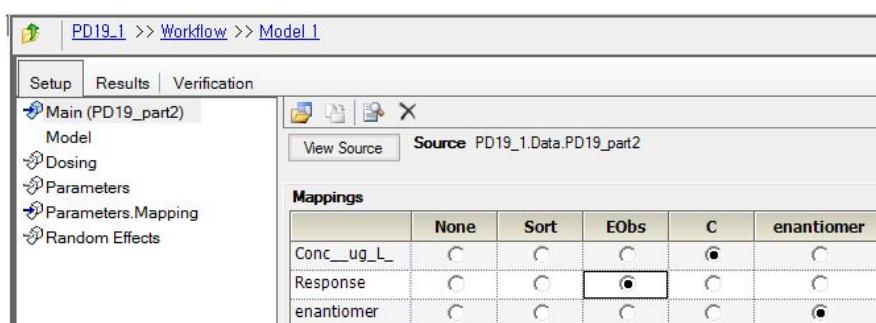
기존의 모형 코드를 지우고 PD19_part2_model.txt의 코드를 기입한다.



하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main (PD19_part2)에서 다음과 같이 매핑한다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

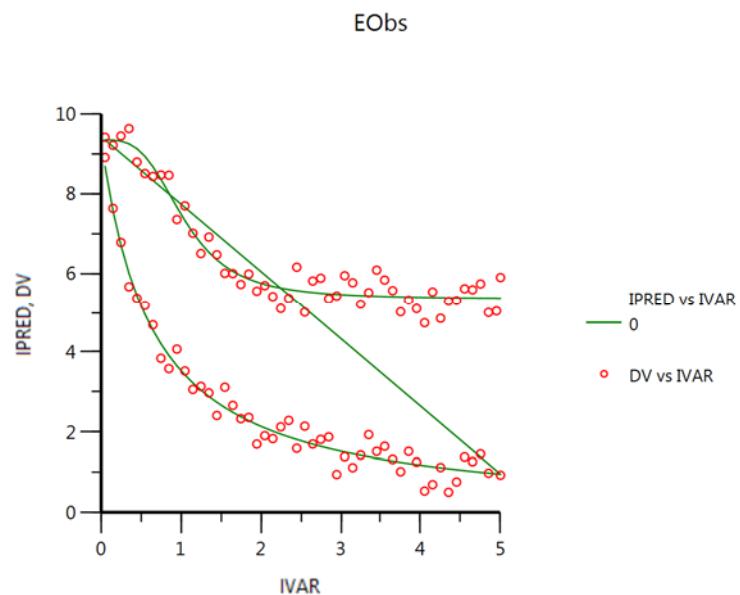
- 결과 확인

- Overall 확인

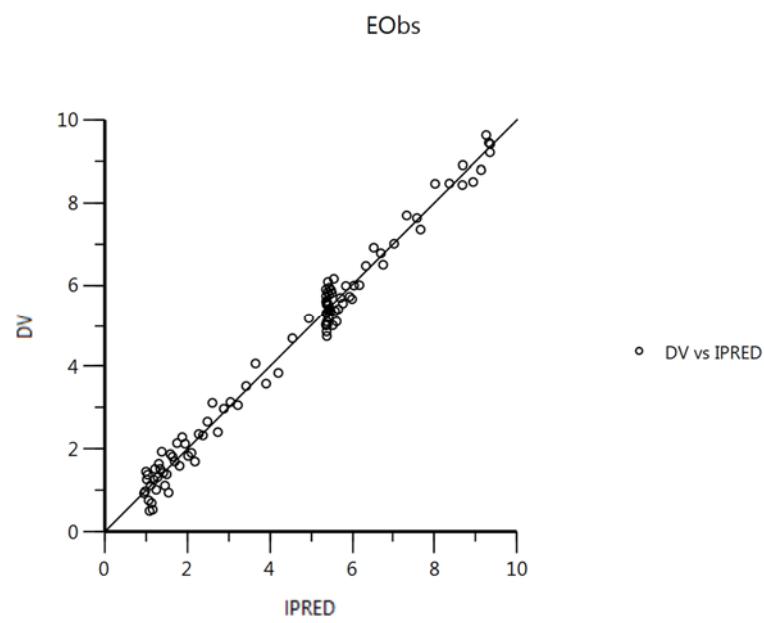
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-25.60986	51.21972	67.21972	88.140684	8	101	1	0	40.49925

- Plots 확인

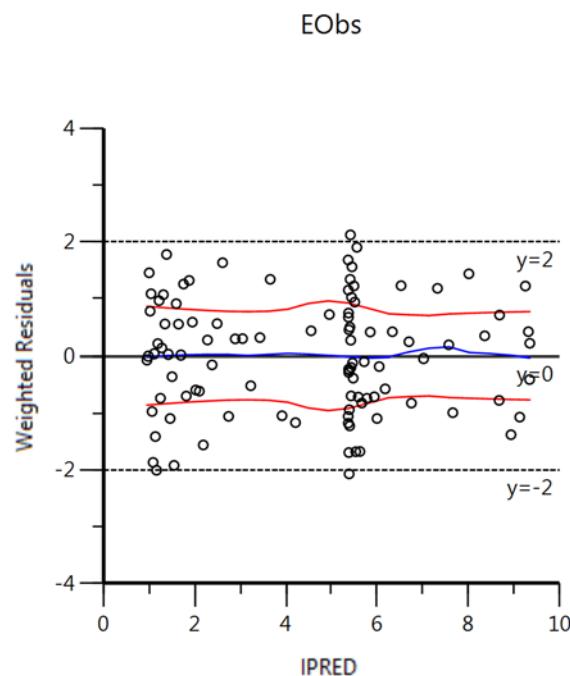
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	IC501	0.623992		0.051194726	8.2043882	0.52233011	0.72565389	0.026478
2	IC502	1.04274		0.049813653	4.7771882	0.94382063	1.1416594	0.023346
3	n1	1.02116		0.086101103	8.4316957	0.85018143	1.1921386	0.07912
4	n2	3.38032		0.49222962	14.561628	2.4028562	4.3577838	2.0905
5	E0	9.34414		0.15632018	1.6729221	9.0337212	9.6545588	0.22838
6	Imax1	9.38961		0.37782271	4.0238382	8.6393341	10.139886	1.4667
7	Imax2	3.99975		0.19348385	4.8373986	3.615532	4.383968	0.34429
8	stdev0	0.311806		0.021938551	7.0359616	0.26824068	0.35537132	

- 분산공분산행렬

	IC501	IC502	n1	n2	E0	Imax1	Imax2	stdev0
1	0.0026209							
2	0.00045203	0.0024814						
3	-0.0021969	0.0010394	0.0074134					
4	0.0038951	0.010064	0.0089566	0.24229				
5	-0.0021744	-0.00508	-0.0050001	-0.043773	0.024436			
6	0.0099648	-0.0073955	-0.029187	-0.063725	0.035575	0.14275		
7	-0.0024768	-0.0047449	-0.0056954	-0.068246	0.027835	0.040522	0.037436	
8	7.7314E-09	-3.9948E-09	-2.4657E-08	-2.8949E-09	1.4143E-08	9.5213E-08	1.2399E-08	0.0004813

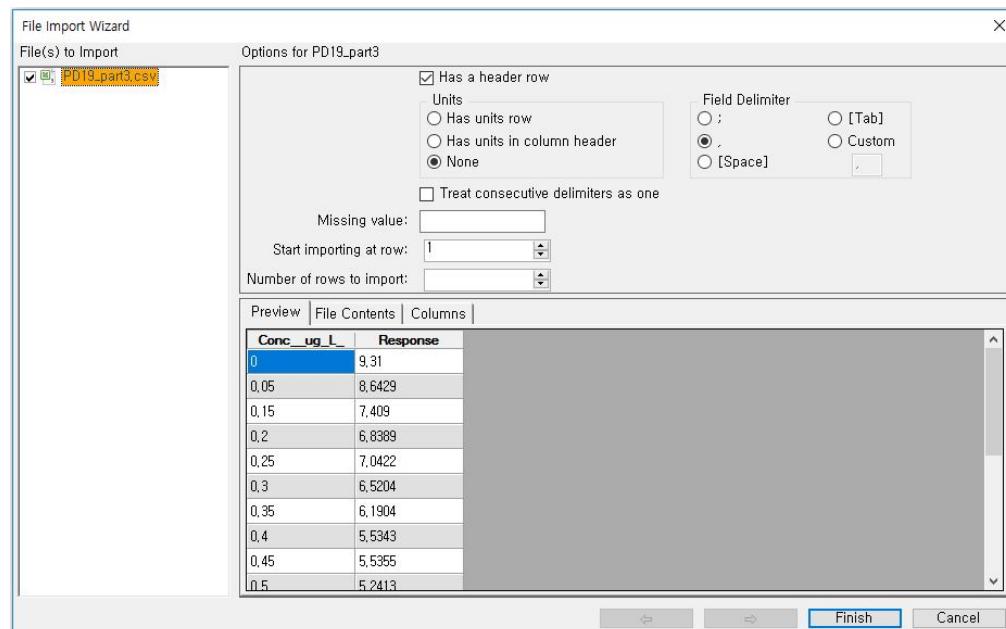
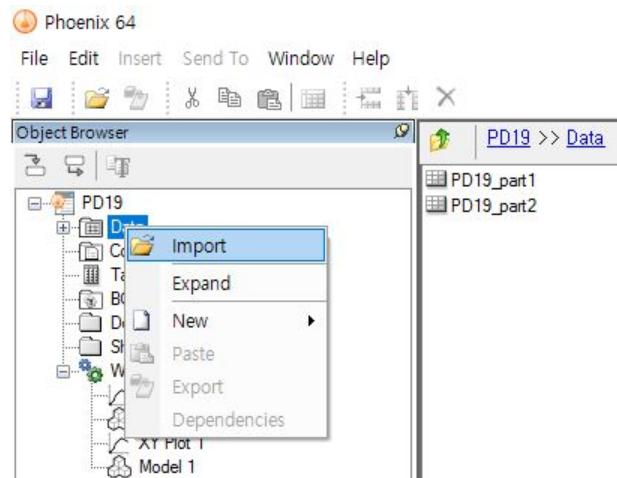
- 상관행렬 확인

	IC501	IC502	n1	n2	E0	Imax1	Imax2	stdev0
1	1							
2	0.17725302	1						
3	-0.49839806	0.24234028	1					
4	0.15457015	0.41044455	0.21133271	1				
5	-0.27170595	-0.65237944	-0.37149666	-0.56888372	1			
6	0.51517562	-0.39294439	-0.89720706	-0.34265261	0.60234012	1		
7	-0.25004662	-0.49230467	-0.34187772	-0.71658009	0.92030429	0.55431687	1	
8	6.8837484E-06	-3.6554321E-0	-1.3053398E-0	-2.6807597E-0	4.123999E-06	1.1486832E-05	2.9210165E-06	1

○ Part 3 자료 탐색: 도표작성

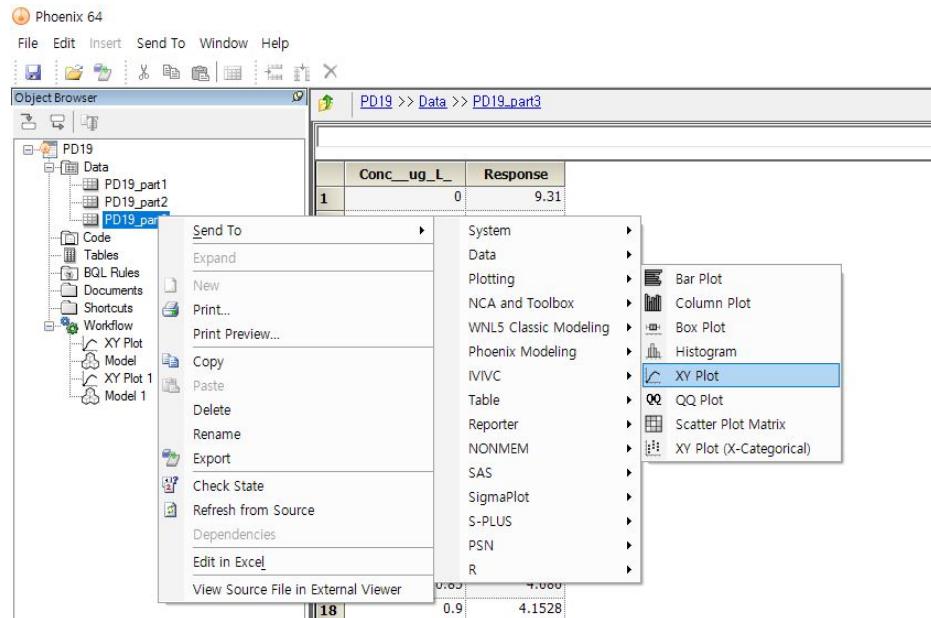
- PD19_part3.csv를 불러 온다

PD19 → Data 우클릭 → Import → PD19_part3.csv 선택 → 열기



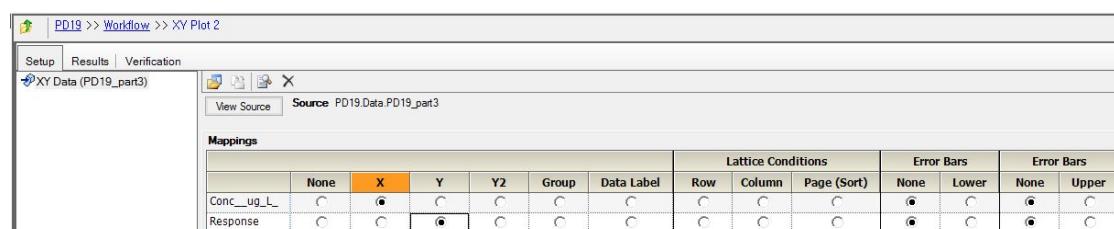
– XY Plot 실행

PD19_part3를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



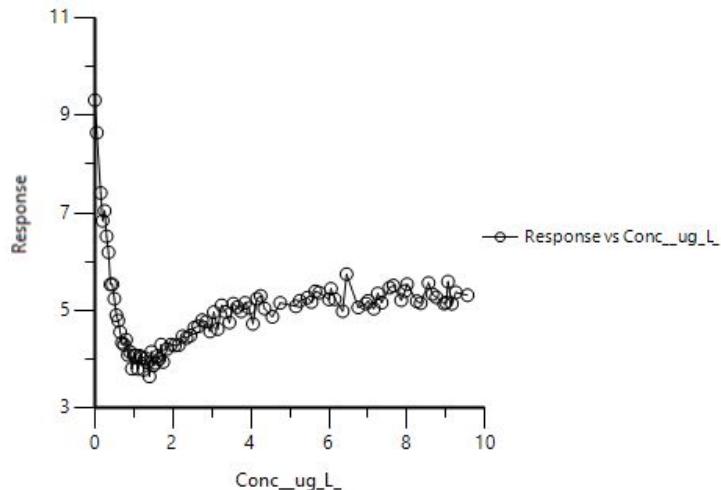
– XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 다음과 같이 매핑한다.



– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다.

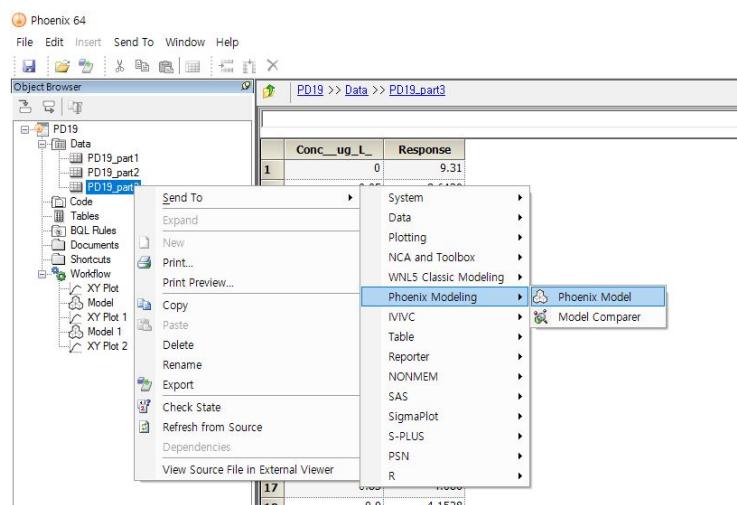


○ Part 3 모형

– 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD19_part3를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(PD19_part3_model.txt)

```

test(){
  covariate(C)
  A = (C / IC501)^n1
  B = (C / IC502)^n2
  E = E0 - (Imax1 * A + Imax2 * B) / (1 + A + B)

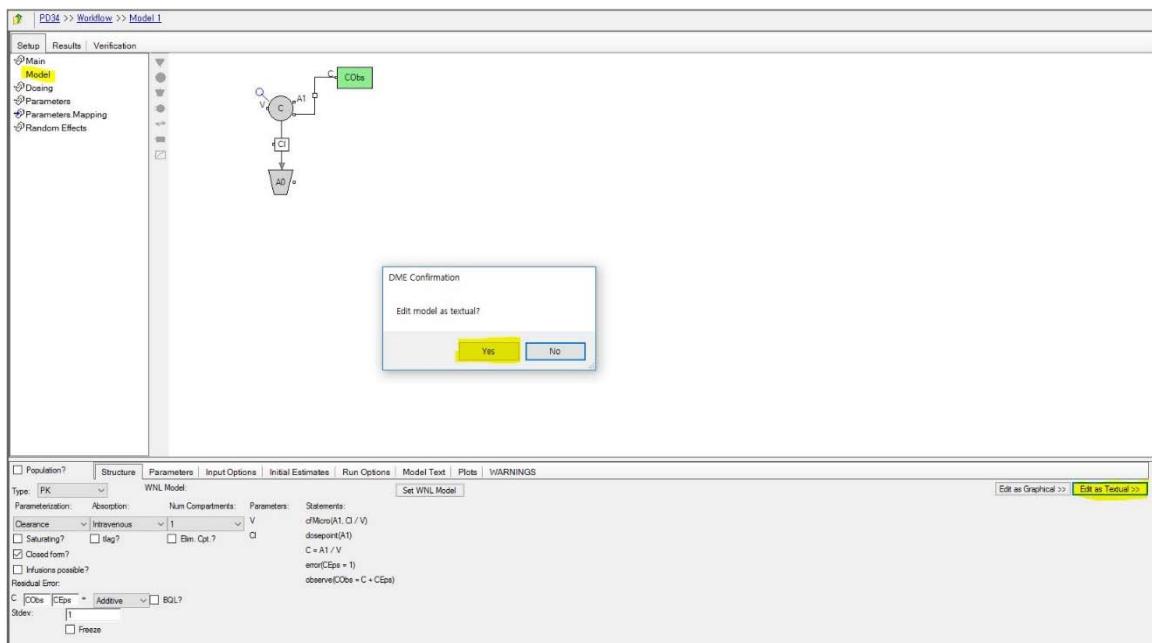
  E=E0 - 
$$\frac{I_{max1} \cdot \left[ \frac{C}{IC_{51}} \right]^{n_1} + I_{max2} \cdot \left[ \frac{C}{IC_{52}} \right]^{n_2}}{1 + \left[ \frac{C}{IC_{51}} \right]^{n_1} + \left[ \frac{C}{IC_{52}} \right]^{n_2}}$$
 (3-4)

  error(EEps = 1)
  observe(EObs(C) = E + EEps); Additive error model
  fixef(IC501 = c(, 1, ))
  fixef(IC502 = c(, 1, ))
  fixef(n1 = c(, 2, ))
  fixef(n2 = c(, 2, ))
  fixef(E0 = c(, 10, ))
  fixef(Imax1 = c(, 10, ))
  fixef(Imax2 = c(, 5, ))
}

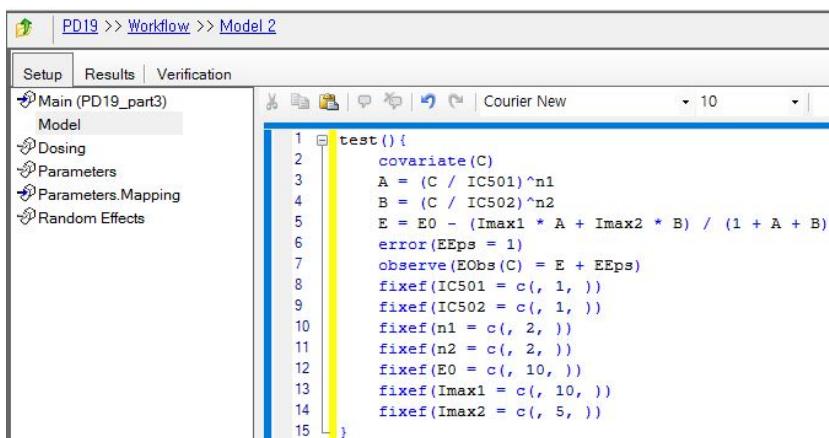
```

• 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



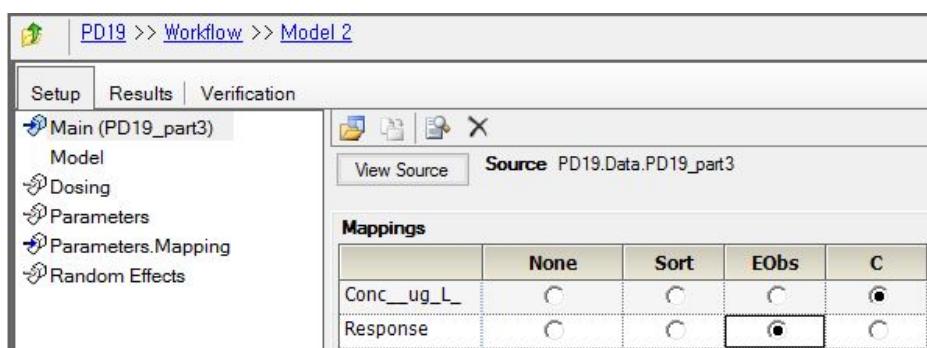
기존의 모형 코드를 지우고 PD19_part3_model.txt의 코드를 기입한다.



하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main (PD19_part3)에서 다음과 같이 매핑한다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

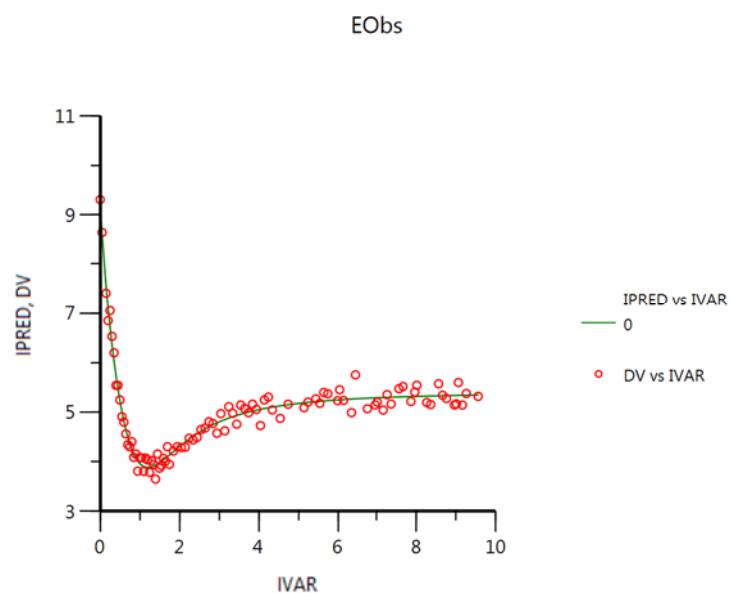
- 결과 확인

- Overall 확인

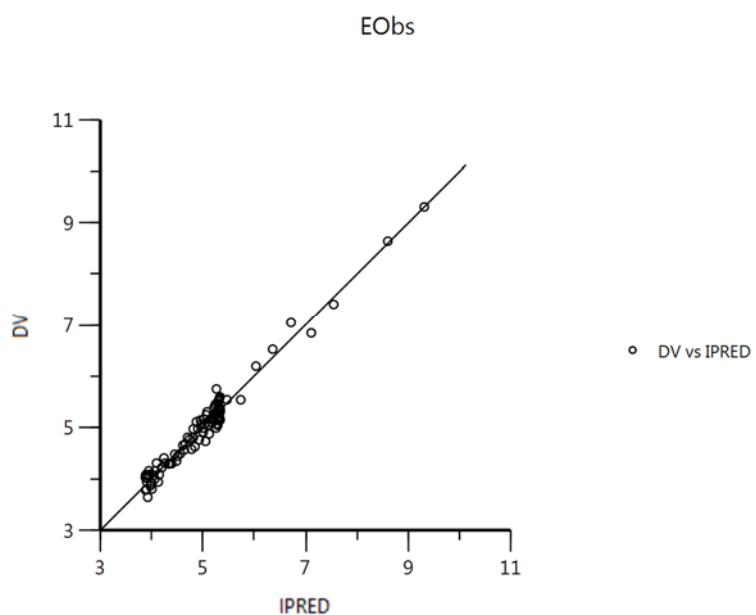
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	3	42.69855	-85.3971	-69.3971	-48.882314	8	96	1	0	827.65644

- Plots 확인

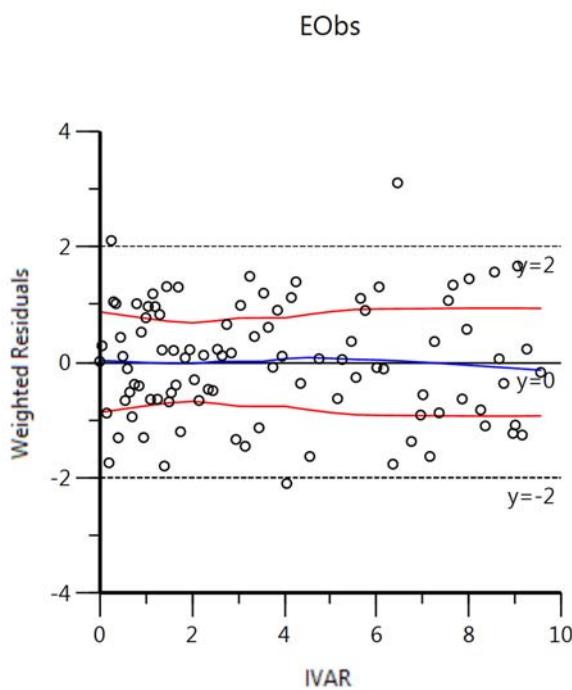
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	IC501	1.03537		1.1067972	106.89871	-1.1641442	3.2348842	45.647
2	IC502	1.07096		0.065630024	6.1281489	0.94053487	1.2013851	0.1723
3	n1	0.915106		0.20353624	22.241821	0.51062282	1.3195892	1.5984
4	n2	3.15154		0.49100916	15.579976	2.1757681	4.1273119	8.7509
5	E0	9.30803		0.15316331	1.6454965	9.0036518	9.6124082	0.96146
6	Imax1	12.0598		6.7843202	56.255661	-1.4225333	25.542133	1704
7	Imax2	3.90953		0.15771493	4.0341149	3.5961065	4.2229535	1.0317
8	stdev0	0.155095		0.011192855	7.2167735	0.13285168	0.17733832	

- 분산공분산행렬

	IC501	IC502	n1	n2	E0	Imax1	Imax2	stdev0
1	1.225							
2	-0.0052282	0.0043073						
3	-0.21726	-0.0016591	0.041427					
4	-0.50273	0.011696	0.085187	0.24109				
5	0.060681	0.002231	-0.016306	-0.023324	0.023459			
6	7.4985	-0.045599	-1.3285	-3.1126	0.4004	46.027		
7	0.024669	0.0038904	-0.010801	-0.001442	0.022485	0.1745	0.024874	
8	-6.4385E-06	6.2268E-09	1.1487E-06	2.5577E-06	-3.1668E-07	-3.9326E-05	-1.4475E-07	0.00012528

- 상관행렬 확인

	IC501	IC502	n1	n2	E0	Imax1	Imax2	stdev0
1	1							
2	-0.071974986	1						
3	-0.9644284	-0.12420191	1					
4	-0.92507546	0.36294866	0.85239714	1				
5	0.35795624	0.22194341	-0.52305932	-0.31014065	1			
6	0.99861944	-0.10241096	-0.96208509	-0.93438828	0.38533015	1		
7	0.1413223	0.37585374	-0.33647237	-0.018620993	0.93081919	0.16308585	1	
8	-0.0005197276	8.476596E-06	0.0005042245	0.0004653922	-0.0001847247	-0.0005178840	-8.1998307E-0	1

3.8.4. S자능도반응모형(sigmoidal concentration-response models)

○ 배경

비선형 회귀분석을 이용하여 관찰된 데이터를 적합하게 설명할 수 있는 모형을 찾는다. 식물의 잎에서 측정한 거리(distance)를 독립변수로 하고, 수분량(water content)을 종속변수로 갖는 자료에 6가지 모형을 적용하여 그 결과를 비교한다.

○ 실습목표

- Gompertz, Weibull, Richards, Morgan-Mercer-Flodin, Hill, Logistic 모형의 적용
- 도표를 이용하여 초기 모수 추정값을 얻는다.
- 각 경쟁 모형들을 비교한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- Gompertz 모형
- 로지스틱 모형
- Weibull 모형
- Richards 모형
- Morgan-Mercer-Flodin 모형
- Hill 모형
- 각 모형의 결과 정리
- 표 작성을 통한 모델 비교

○ 자료 확인 및 불러오기

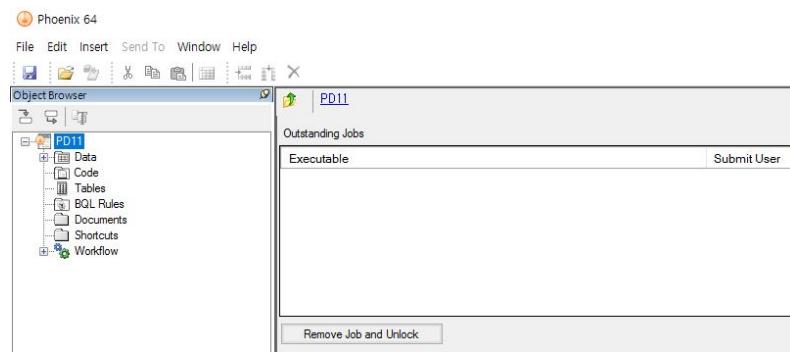
- 자료(PD11.csv)를 확인한다.

Distance	Water_content
0.5	1.3
1.5	1.3

2.5	1.9
3.5	3.4
4.5	5.3
5.5	7.1
6.5	10.6
7.5	16
8.5	16.4
9.5	18.3
10.5	20.9
11.5	20.5
12.5	21.3
13.5	21.2
14.5	20.9

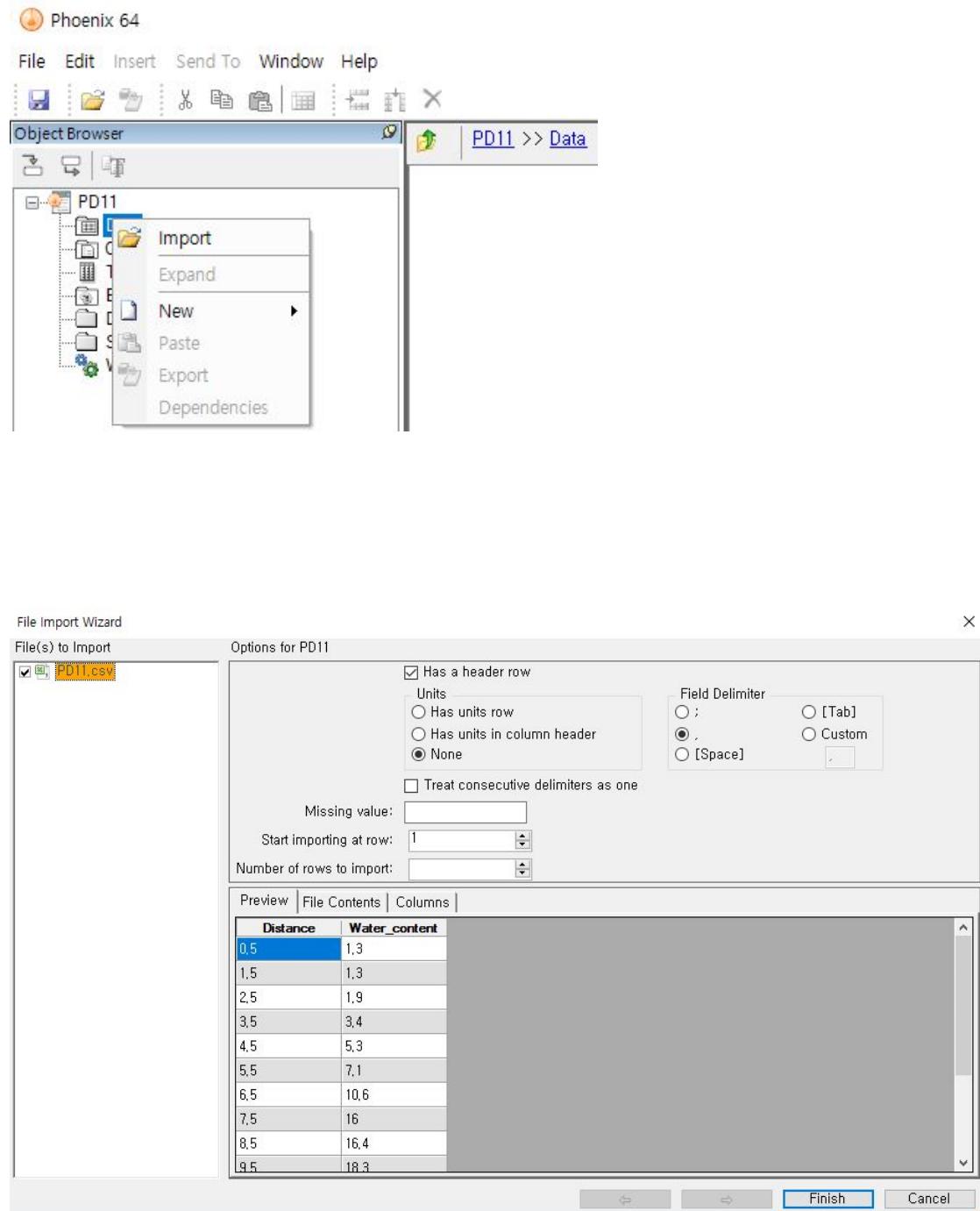
– 새 프로젝트를 열고 PD11이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD11 입력



– PD11.csv를 불러 온다

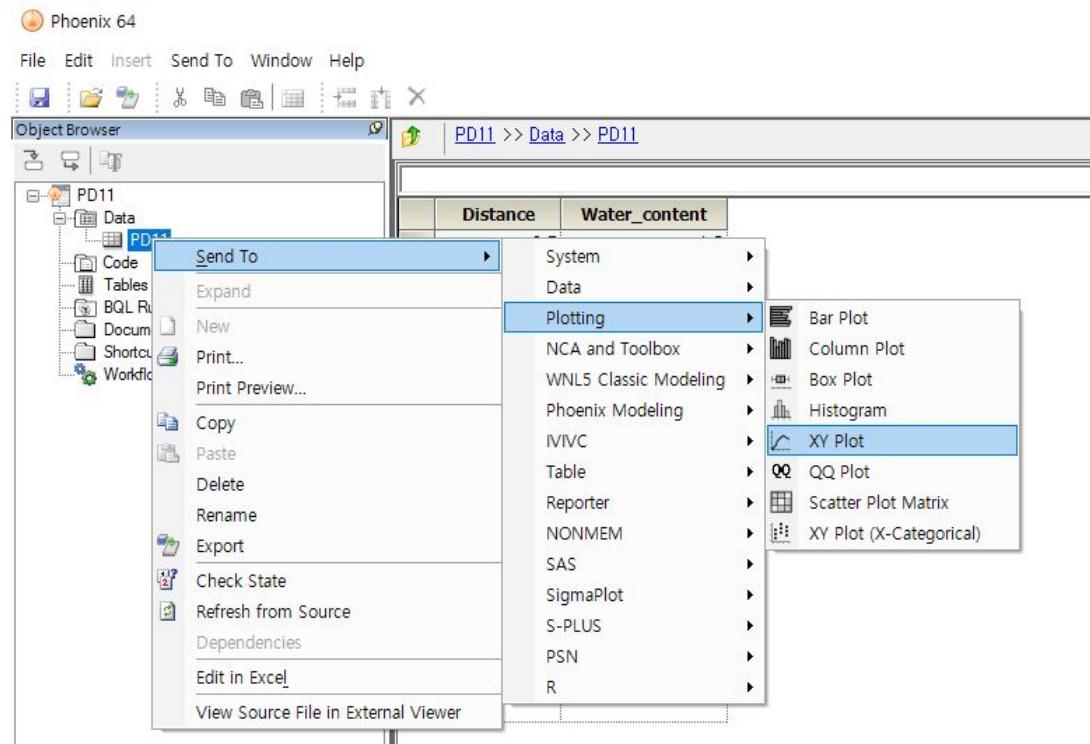
PD11 → Data 우클릭 → Import → PD11.csv 선택 → 열기



○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행

PD11을 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



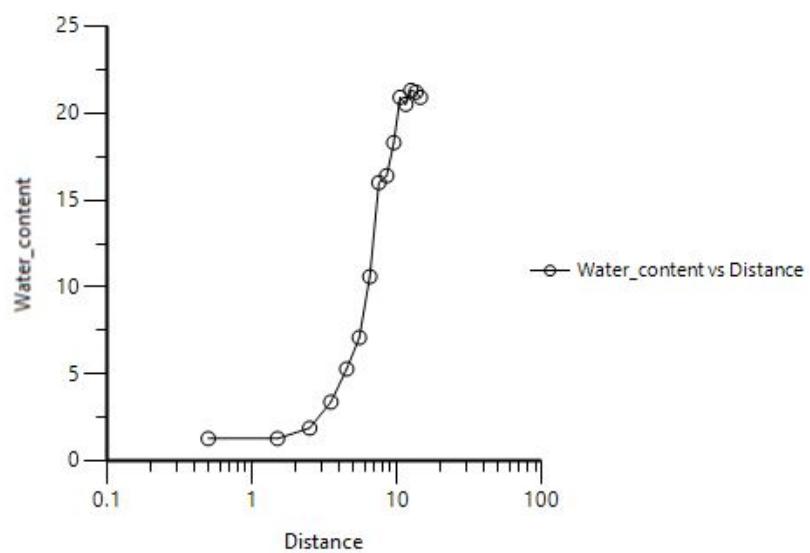
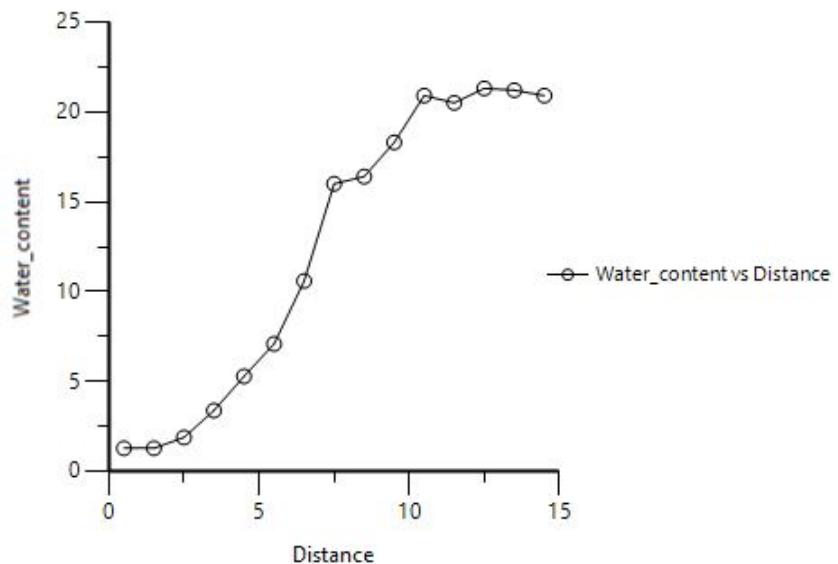
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Distance를 X축, Water_content를 Y축에 매팅한다.

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Distance	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Water_content	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>						

– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다. Option에서 X축의 스케일을 Logarithmic으로 변경하여 한번 더 Execute를 클릭한 결과도 확인한다.

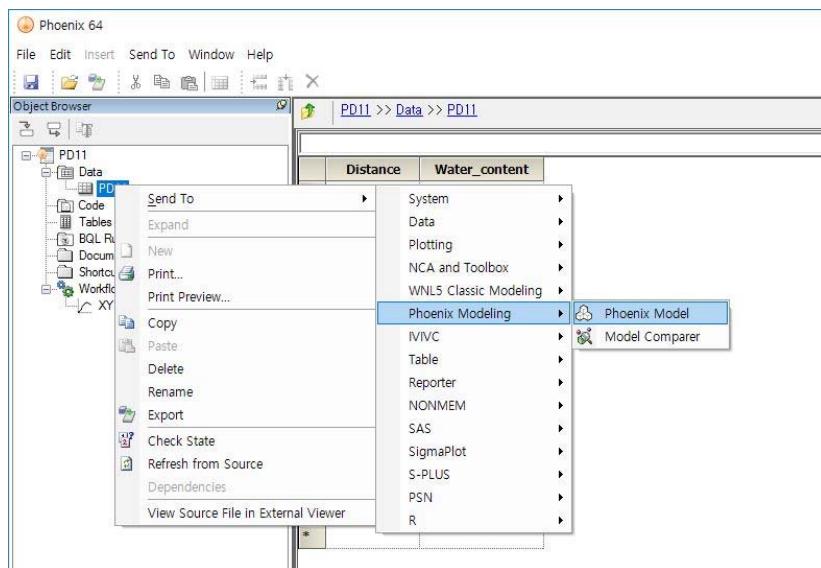


○ Gompertz 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD11을 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(Gompertz Model.txt)

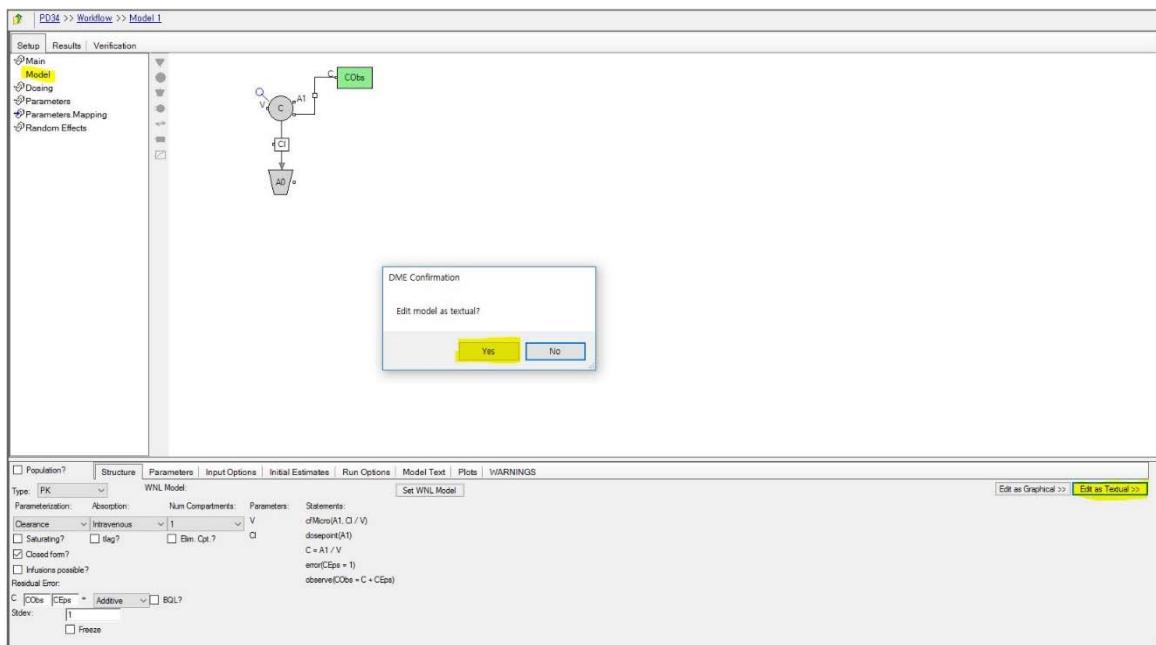
```
test(){
    covariate(X)
    Y = Alpha * exp(-exp(Beta-Gamma*X))


$$Y = \alpha \cdot e^{-e^{\beta - \gamma x}} \quad (3-6)$$

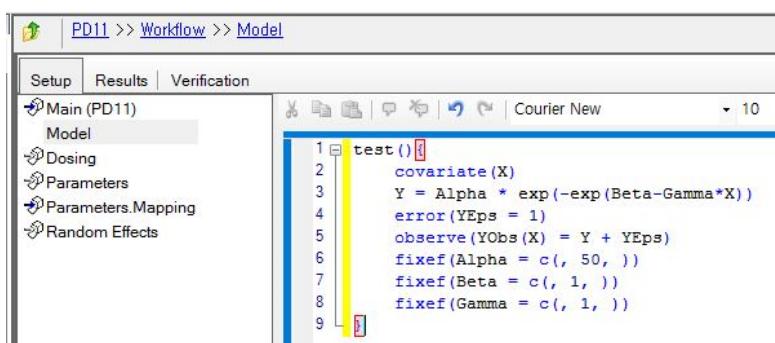

    error(YEps = 1)
    observe(YObs(X) = Y + YEps); Additive error model
    fixef(Alpha = c(, 50, ))
    fixef(Beta = c(, 1, ))
    fixef(Gamma = c(, 1, ))
}
```

• 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



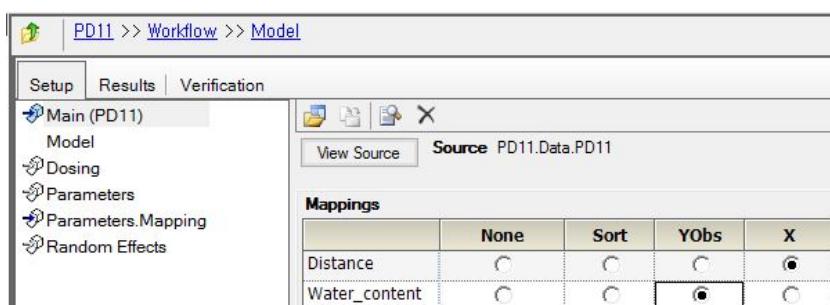
기존의 모형 코드를 지우고 Gompertz Model.txt의 코드를 기입한다.



하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main에서 다음과 같이 매핑한다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

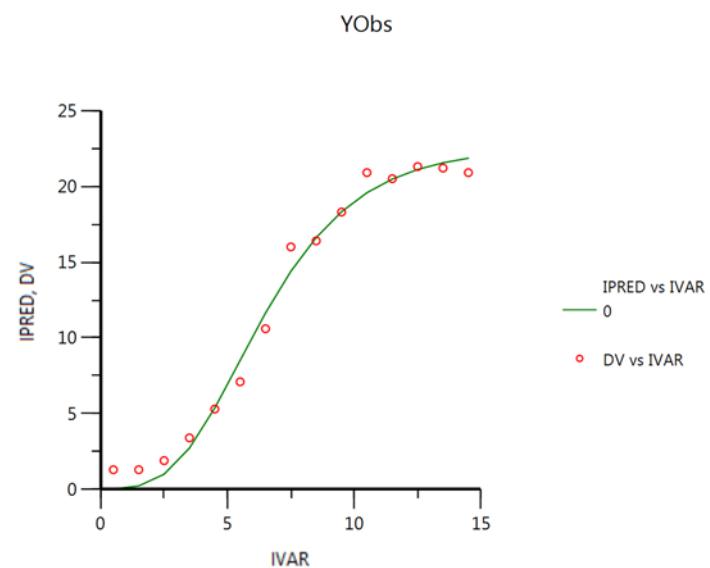
- 결과 확인

- Overall 확인

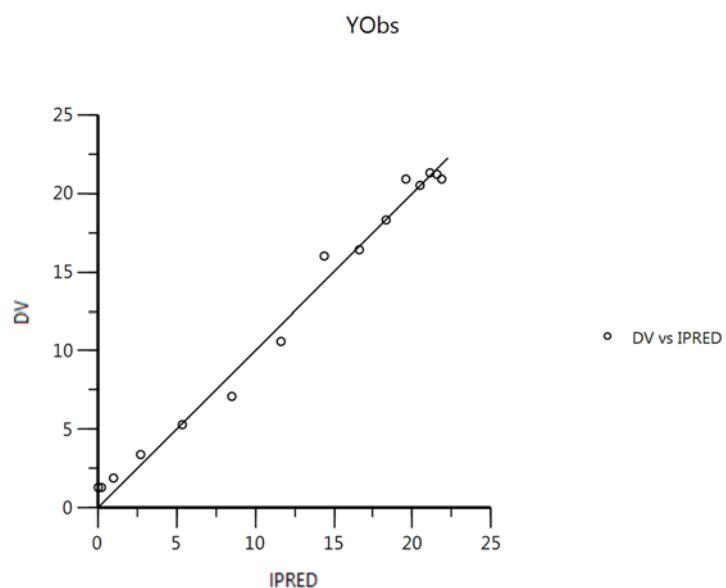
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-19.97077	39.94154	47.94154	50.773741	4	15	1	0	98.90797

- Plots 확인

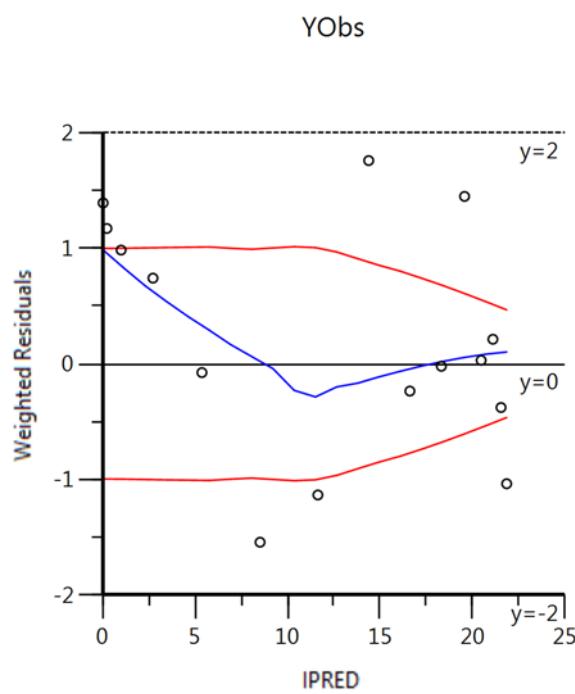
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Alpha	22.5066		0.74569431	3.313225	20.865334	24.147866	0.66811
2	Beta	2.10627		0.23911085	11.352336	1.5799892	2.6325508	0.052685
3	Gamma	0.388121		0.044425218	11.446229	0.2903415	0.4859005	0.0020082
4	stdev0	0.916169		0.16726924	18.257466	0.54801091	1.2843271	

- 분산공분산행렬

	Alpha	Beta	Gamma	stdev0
1	0.55606			
2	-0.11692	0.057174		
3	-0.02614	0.010217	0.0019736	
4	7.3378E-06	-2.985E-06	-5.7156E-07	0.027979

- 상관행렬 확인

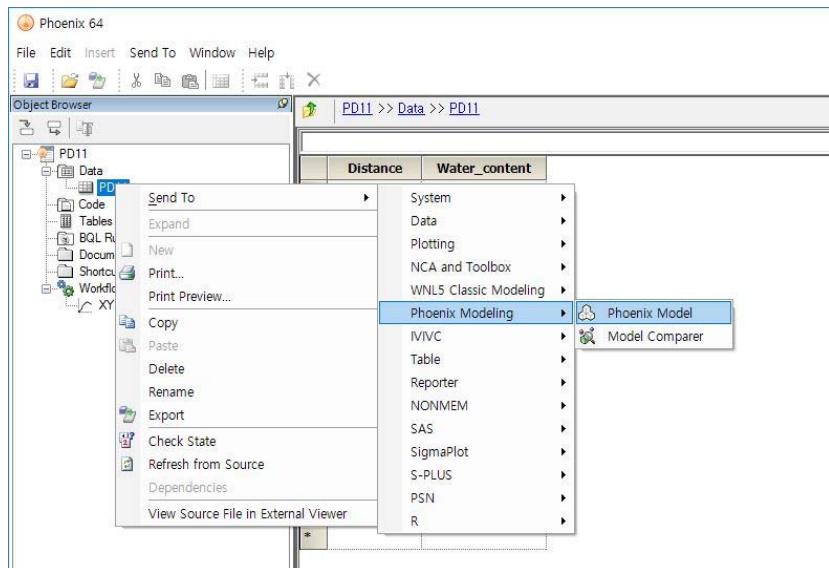
	Alpha	Beta	Gamma	stdev0
1	1			
2	-0.65573549	1		
3	-0.78906937	0.96182162	1	
4	5.8828659E-05	-7.4632665E-0	-7.6915907E-0	1

○ 로지스틱 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD11을 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(Logistic Model.txt)

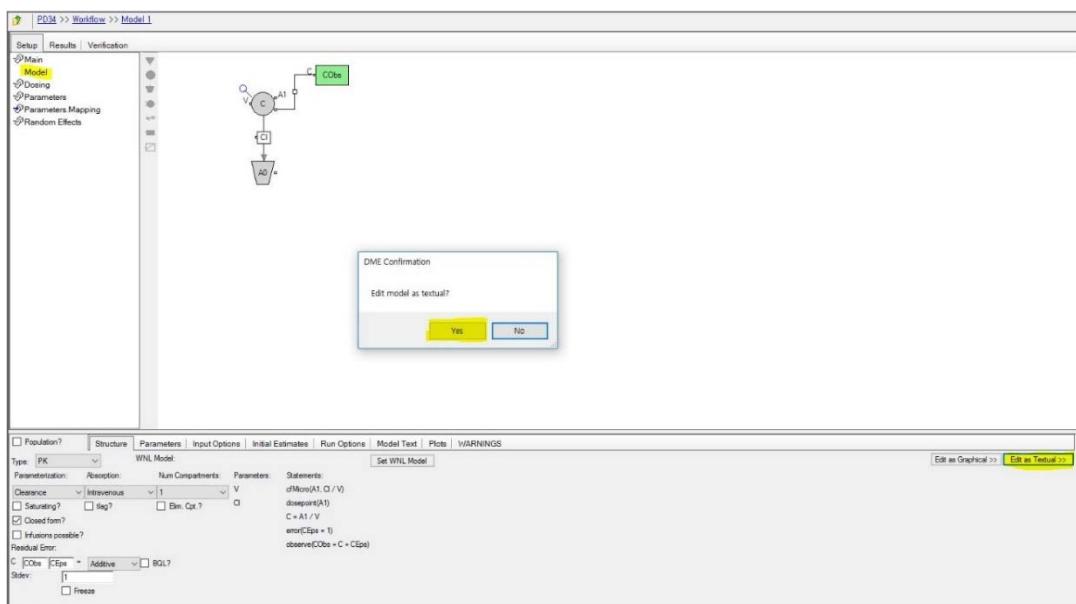
```
test(){
    covariate(X)
    Y = Alpha / (1 + exp(Beta-Gamma*X))


$$Y = \frac{\alpha}{1 + e^{\beta - \gamma x}} \quad (3-7)$$

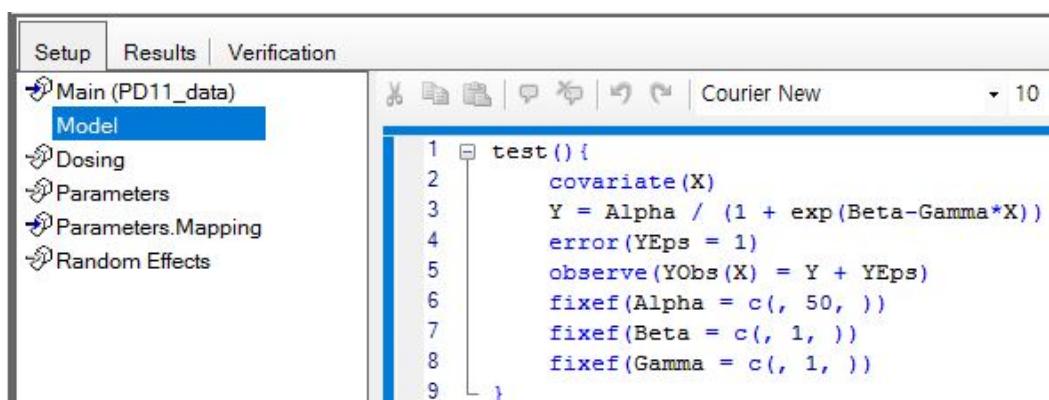

    error(YEps = 1)
    observe(YObs(X) = Y + YEps); Additive error model
    fixef(Alpha = c(, 50, ))
    fixef(Beta = c(, 1, ))
    fixef(Gamma = c(, 1, ))
}
```

- 코드 적용

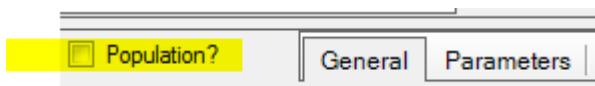
Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



기존의 모형 코드를 지우고 Logistic Model.txt의 코드를 기입한다.



하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main에서 다음과 같이 매핑한다.

	None	Sort	YObs	X
Distance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Water_content	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

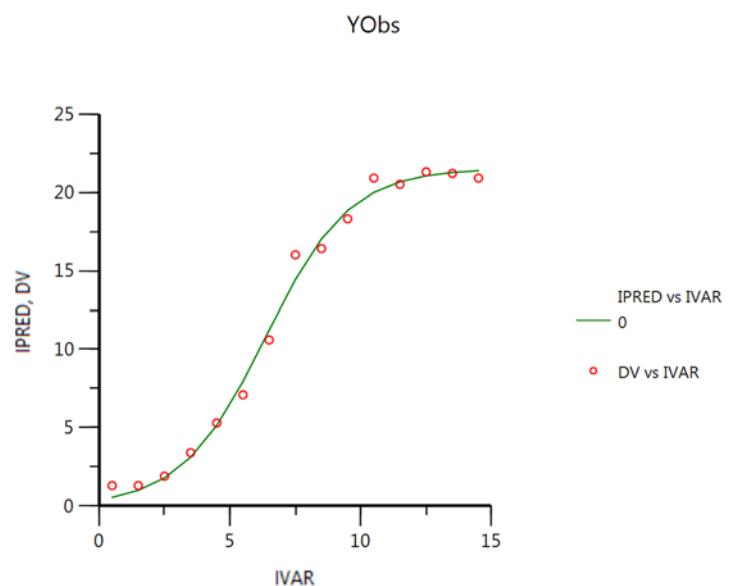
- 결과 확인

- Overall 확인

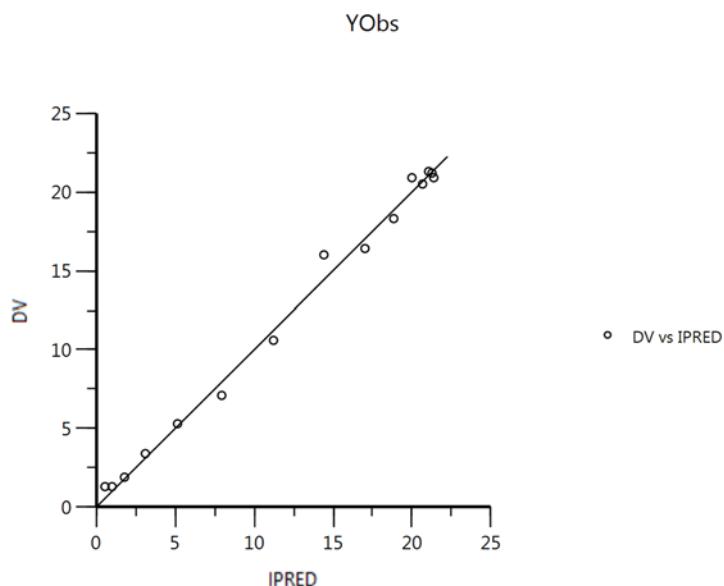
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-14.6702	29.3404	37.3404	40.172601	4	15	1	0	45.74762

- Plots 확인

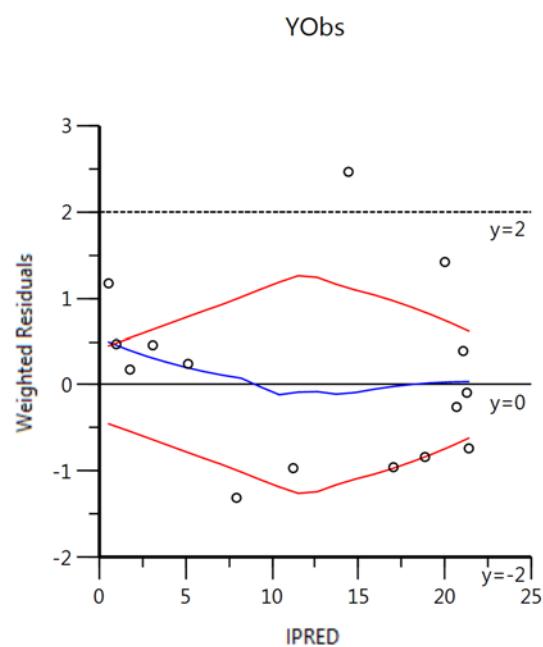
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Alpha	21.5089		0.36971611	1.7188983	20.695158	22.322642	0.33337
2	Beta	3.9573		0.24322418	6.1462153	3.4219658	4.4926342	0.13251
3	Gamma	0.622182		0.04096828	6.5846136	0.53201119	0.71235281	0.003844
4	stdev0	0.643441		0.1174734	18.257059	0.38488311	0.90199889	

- 분산공분산행렬

	Alpha	Beta	Gamma	stdev0
1	0.13669			
2	-0.039067	0.059158		
3	-0.0090152	0.0095342	0.0016784	
4	2.9564E-06	-3.5413E-06	-6.1066E-07	0.0138

- 상관행렬 확인

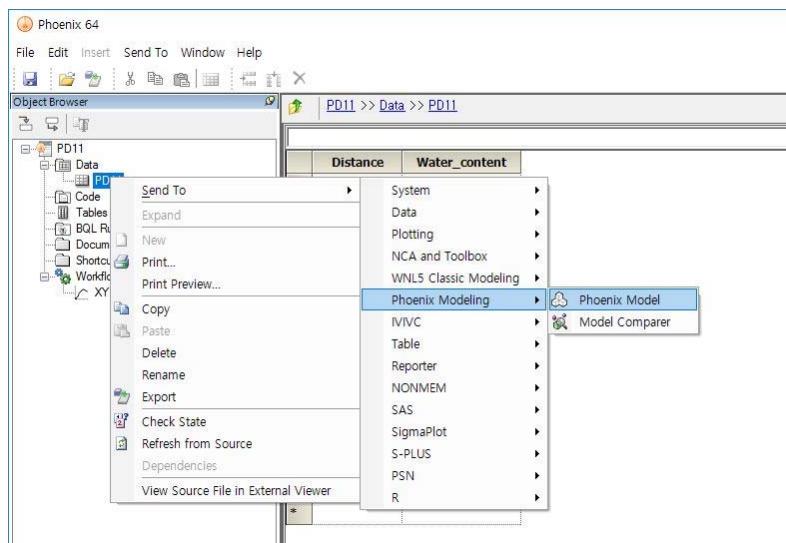
	Alpha	Beta	Gamma	stdev0
1	1			
2	-0.43444515	1		
3	-0.59519498	0.95681898	1	
4	6.8069926E-05	-0.0001239414	-0.0001268855	1

○ Weibull 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD11을 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



• 코드 작성

작성된 다음의 코드(Weibull Model.txt)를 불러온다.

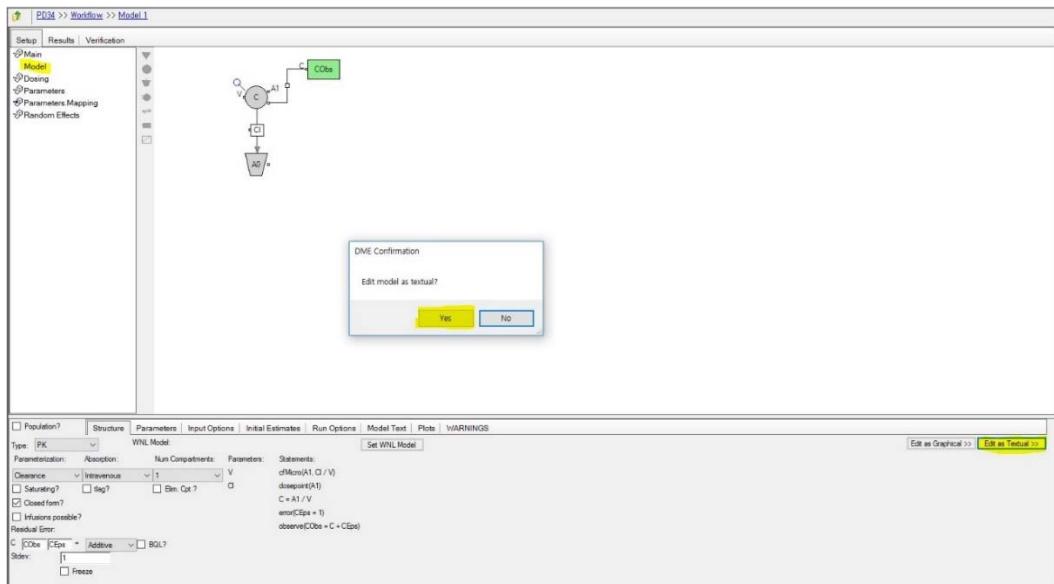
```
test(){
    covariate(X)
    Y = Alpha - Beta * exp(-Gamma * X^Delta)

    
$$Y = \alpha - \beta \cdot e^{-\gamma \cdot x^{\delta}} \quad (3-13)$$

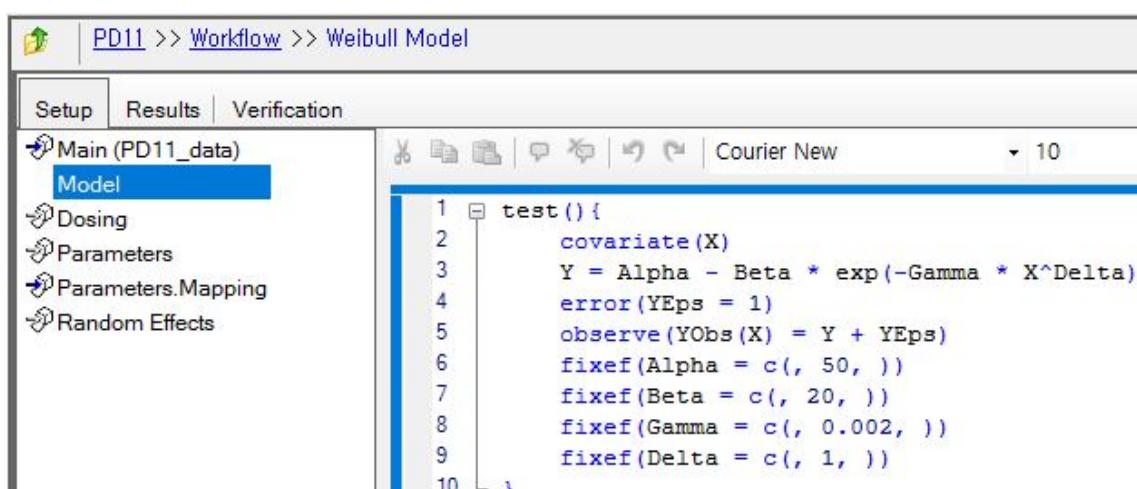

    error(YEps = 1)
    observe(YObs(X) = Y + YEps); Additive error model
    fixef(Alpha = c(, 50, ))
    fixef(Beta = c(, 20, ))
    fixef(Gamma = c(, 0.002, ))
    fixef(Delta = c(, 1, ))
}
```

• 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



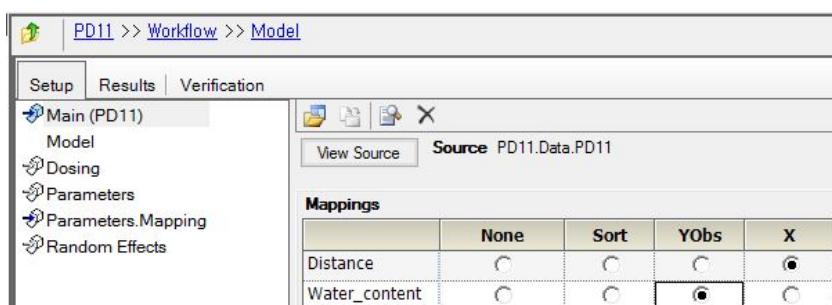
기존의 모형 코드를 지우고 Weibull Model.txt의 코드를 기입한다.



하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main에서 다음과 같이 매핑한다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

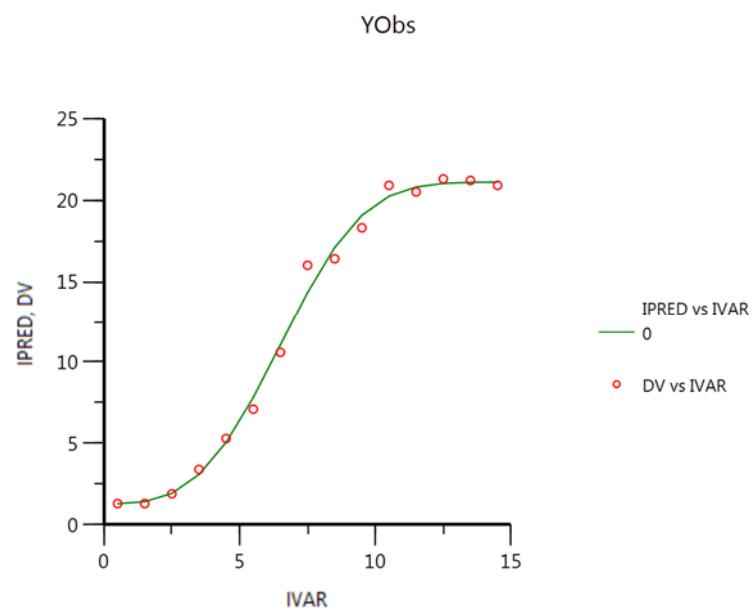
- 결과 확인

- Overall 확인

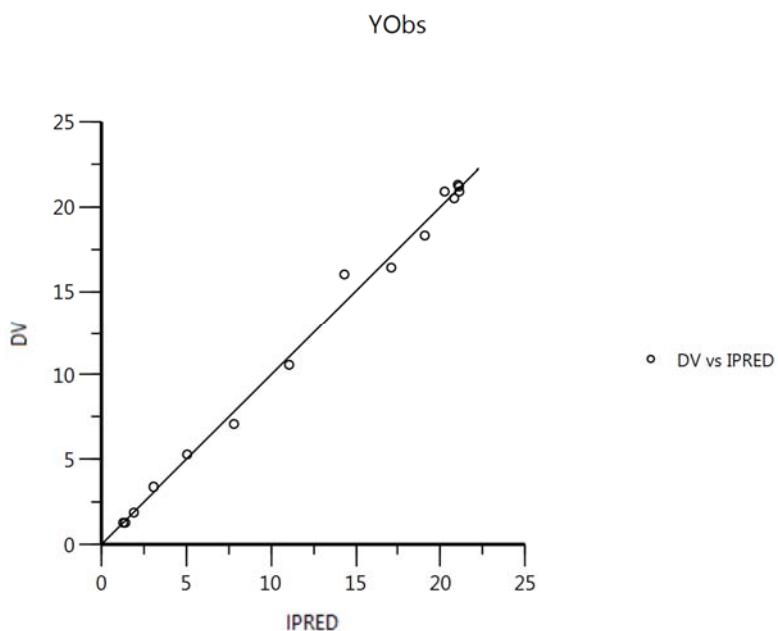
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-13.68642	27.37284	37.37284	40.913091	5	15	1	0	8436.8727

- Plots 확인

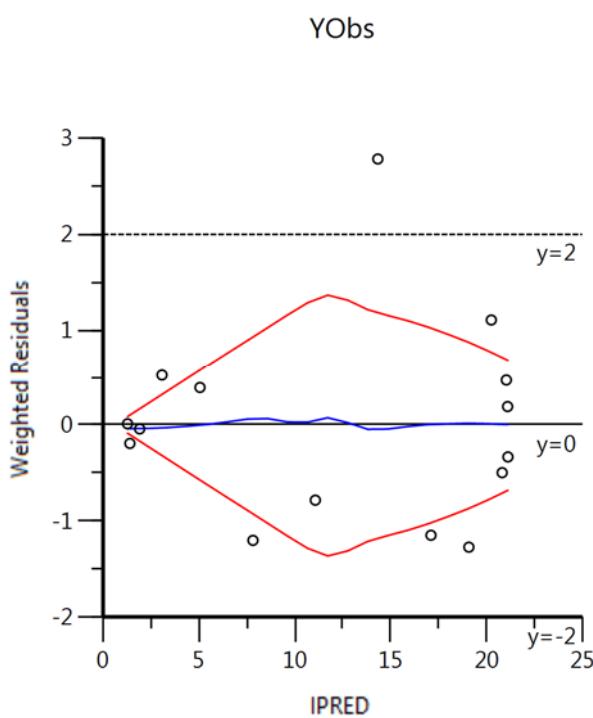
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Alpha	21.1036		0.32729192	1.5508819	20.374348	21.832852	0.29007
2	Beta	19.8147		0.53376961	2.6938062	18.625386	21.004014	0.77608
3	Gamma	0.00177095		0.0008620846	48.679222	-0.0001498960	0.0036917961	2.0192E-06
4	Delta	3.17955		0.24613005	7.741034	2.6311376	3.7279624	0.16368
5	stdev0	0.602595		0.11001818	18.2574	0.357459	0.847731	

- 분산공분산행렬

	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	0.10712				
2	0.12632	0.28491			
3	0.00010699	0.00030769	7.4319E-07		
4	-0.036266	-0.089636	-0.00021057	0.06058	
5	1.3249E-05	3.3069E-05	7.9156E-08	-2.2777E-05	0.012104

- 상관행렬 확인

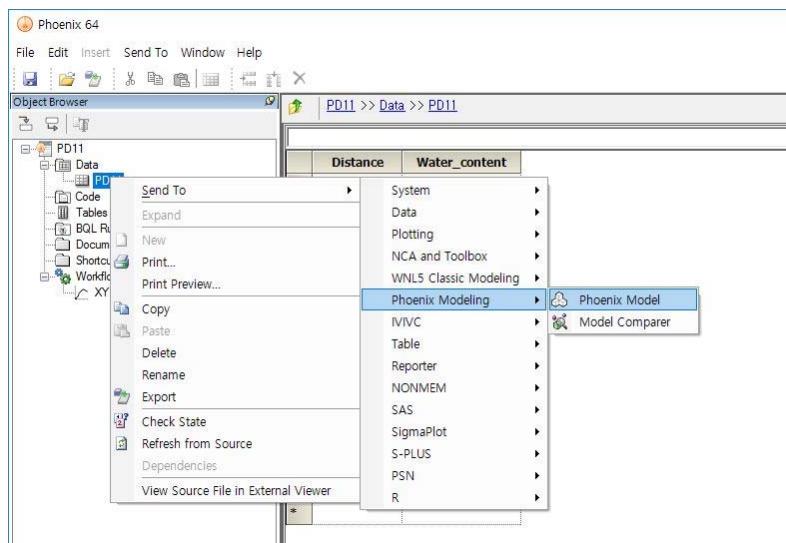
	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	1				
2	0.7230744	1			
3	0.37919096	0.66866656	1		
4	-0.45019404	-0.68228212	-0.99238898	1	
5	0.00036794539	0.0005631223	0.0008345828	-0.0008411383	1

○ Richards 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD11을 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(Richards Model.txt)

```
test(){
    covariate(X)
    Y = Alpha / ((1 + exp(Beta-Gamma*X))^(1/Delta))
```

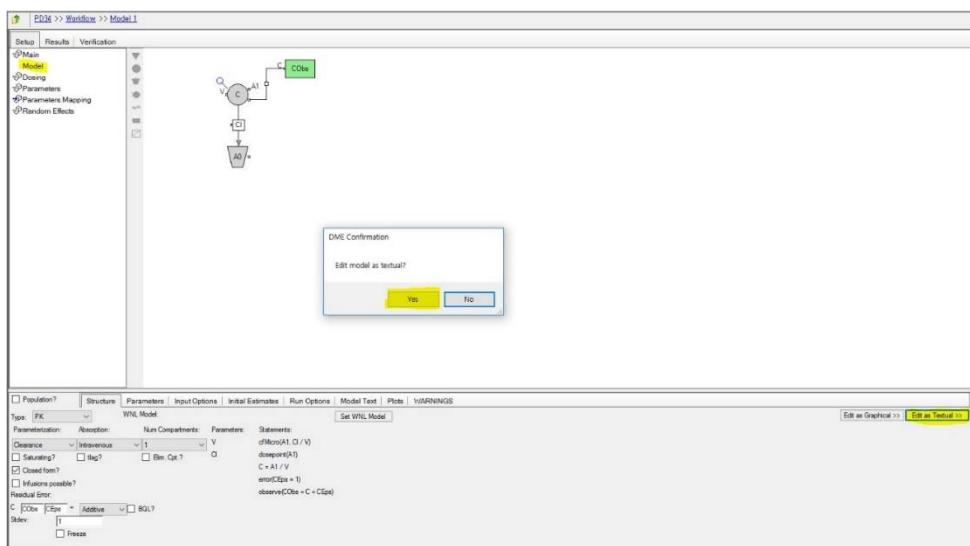
$$Y = \frac{\alpha}{[1 + e^{\beta - \gamma \cdot x}]^{\delta}} \quad (3-11)$$

```

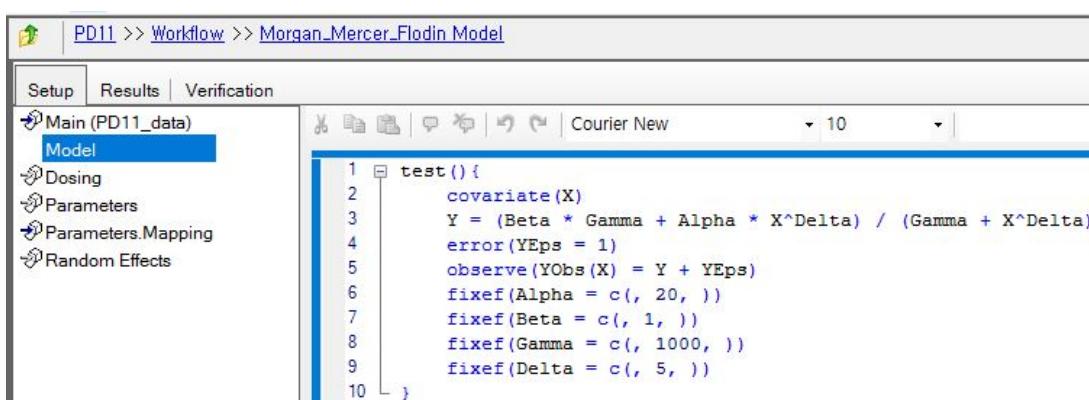
error(YEps = 1)
observe(YObs(X) = Y + YEps); Additive error model
fixef(Alpha = c(, 10, ))
fixef(Beta = c(, 3, ))
fixef(Gamma = c(, 1, ))
fixef(Delta = c(, 2, ))
}
```

- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



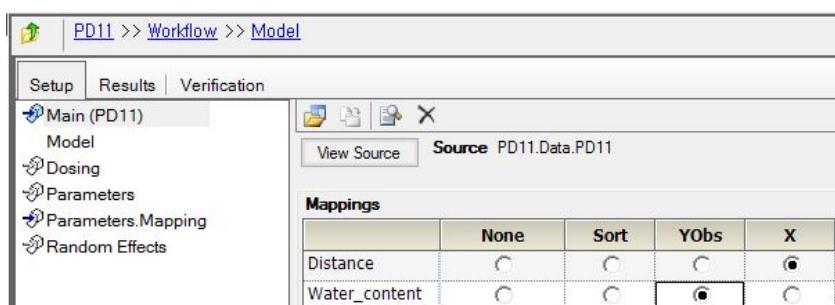
기존의 모형 코드를 지우고 Richards Model.txt의 코드를 기입한다.



하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main에서 다음과 같이 매핑한다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

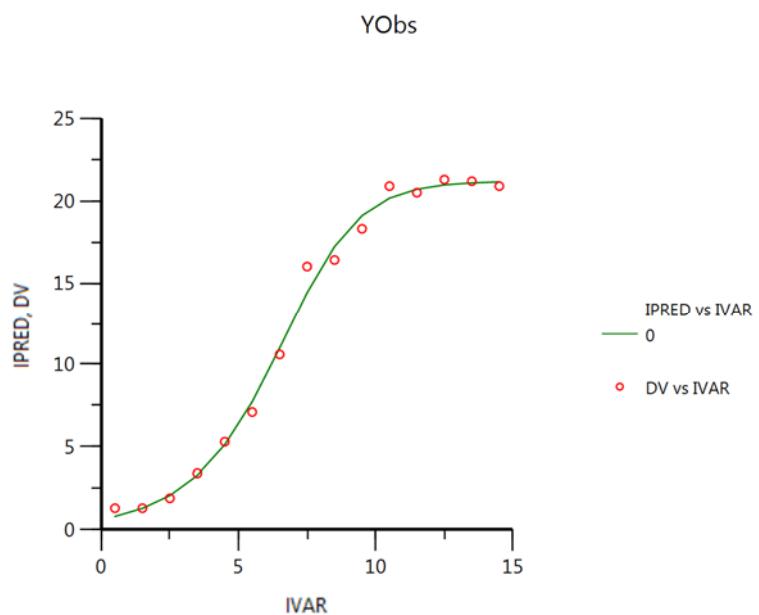
- 결과 확인

- Overall 확인

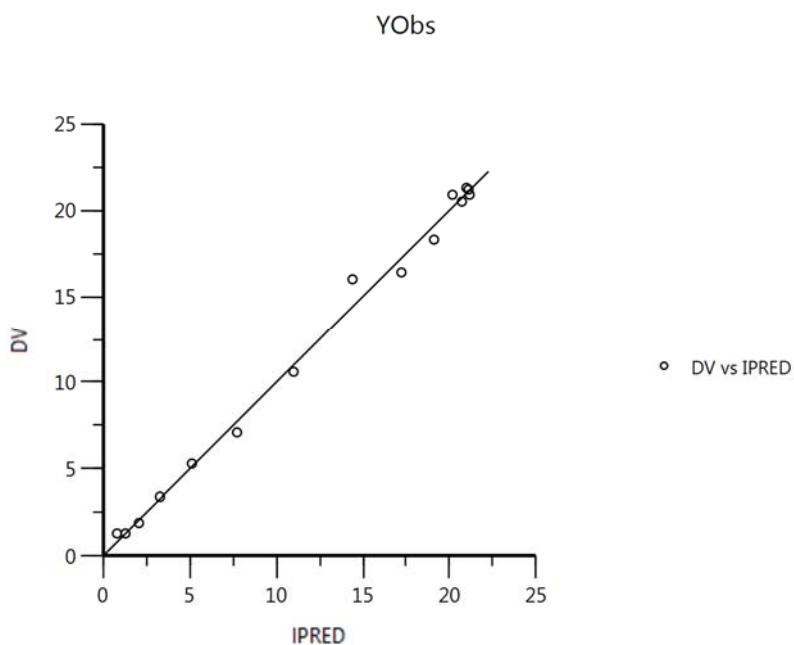
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	3	-13.79045	27.5809	37.5809	41.121151	5	15	1	0	153.08909

- Plots 확인

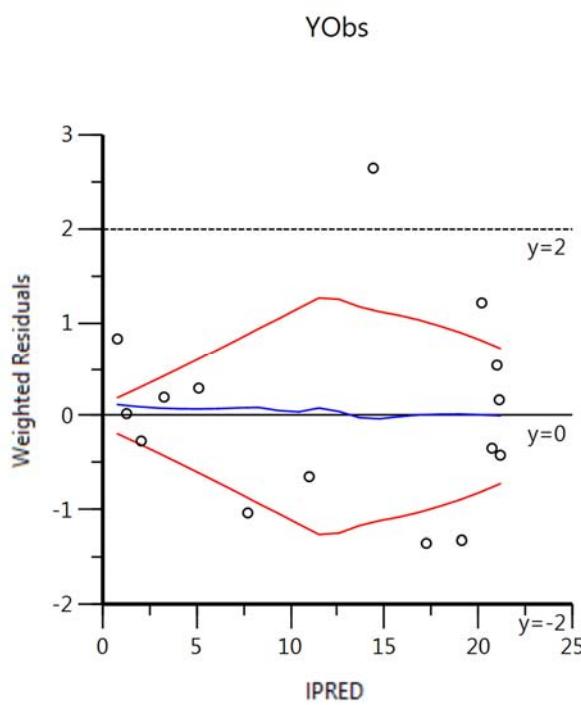
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Alpha	21.204		0.37481996	1.7676851	20.368848	22.039152	0.39194
2	Beta	5.69188		1.4122677	24.811972	2.5451487	8.8386113	6.6741
3	Gamma	0.777219		0.13902158	17.887054	0.46745934	1.0869787	0.063373
4	Delta	1.61891		0.51414978	31.75901	0.47331187	2.7645081	0.882
5	stdev0	0.606788		0.11078357	18.257377	0.3599466	0.8536294	

- 분산공분산행렬

	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	0.14049				
2	-0.30668	1.9945			
3	-0.033621	0.19389	0.019327		
4	-0.10208	0.71104	0.067316	0.26435	
5	8.4039E-06	-4.9479E-05	-4.903E-06	-1.7318E-05	0.012273

- 상관행렬 확인

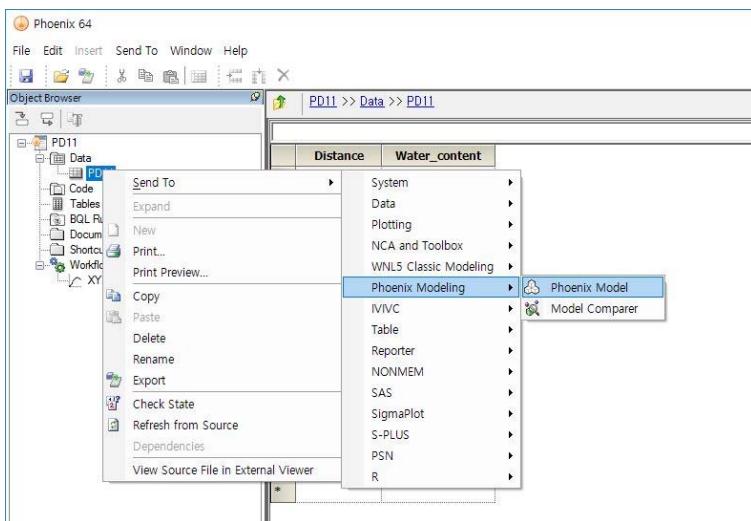
	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	1				
2	-0.57935629	1			
3	-0.64521684	0.98754335	1		
4	-0.52969796	0.97923596	0.9417734	1	
5	0.00020238709	-0.0003162485	-0.0003183496	-0.0003040413	1

○ Morgan_Mercer_Flodin 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD11을 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성

작성된 다음의 코드(Morgan_Mercer_Flodin Model.txt)를 불러온다.

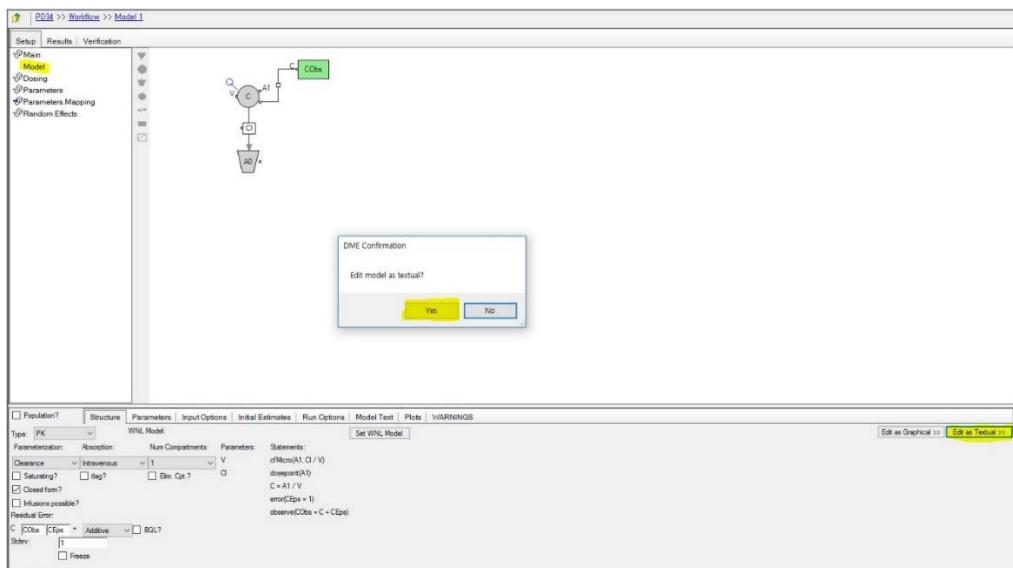
```
test(){
    covariate(X)
    Y = (Beta * Gamma + Alpha * X^Delta) / (Gamma + X^Delta)
```

$$Y = \frac{\beta \cdot \gamma + \alpha \cdot x^\delta}{\gamma + x^\delta} \quad (3-12)$$

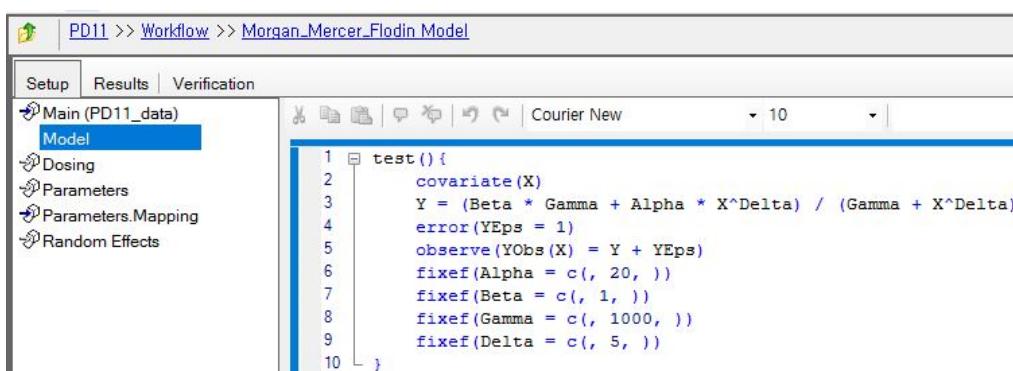
```
error(YEps = 1)
observe(YObs(X) = Y + YEps); Additive error model
fixef(Alpha = c(, 20, ))
fixef(Beta = c(, 1, ))
fixef(Gamma = c(, 1000, ))
fixef(Delta = c(, 5, ))
}
```

- 코드 적용

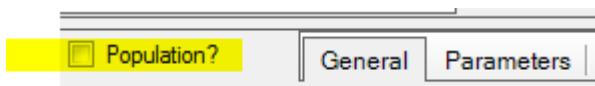
Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



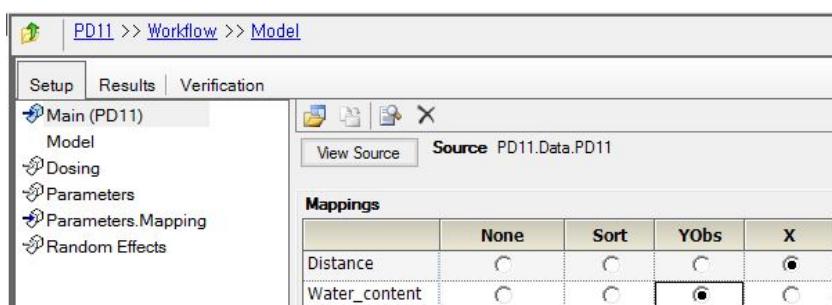
기존의 모형 코드를 지우고 Morgan_Mercer_Flordin Model.txt의 코드를 기입한다.



하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main에서 다음과 같이 매핑한다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

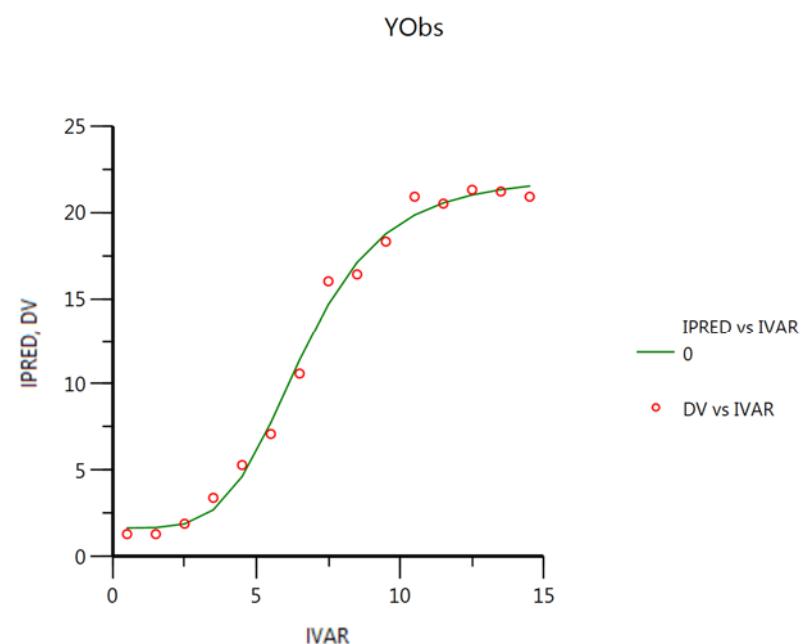
- 결과 확인

- Overall 확인

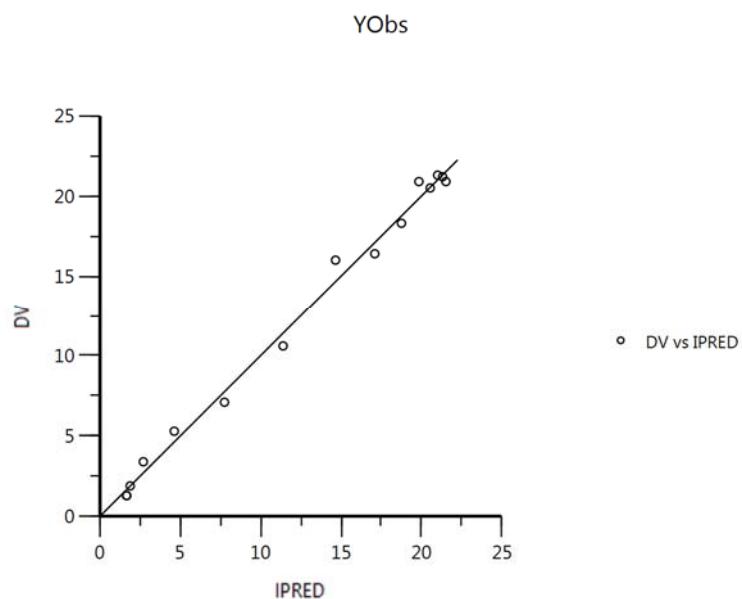
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	3	-14.86061	29.72122	39.72122	43.261471	5	15	1	0	155736.08

- Plots 확인

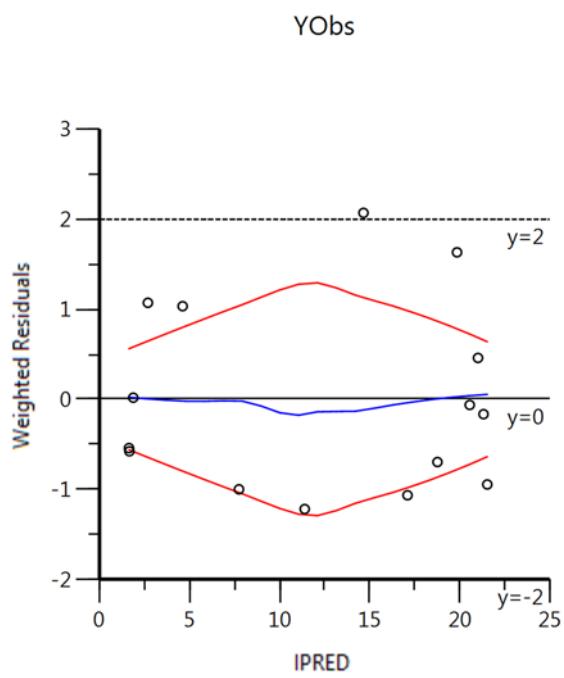
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Alpha	22.0772		0.5534528	2.5068976	20.844029	23.310371	0.71033
2	Beta	1.65308		0.38573307	23.334205	0.7936124	2.5125476	0.32608
3	Gamma	5586.1		5005.3971	89.604502	-5566.6296	16738.83	50603000
4	Delta	4.56014		0.47861258	10.495568	3.4937238	5.6265562	0.47169
5	stdev0	0.651661		0.11897479	18.257159	0.38656842	0.91675358	

- 분산공분산행렬

	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	0.30631				
2	-0.06752	0.14879			
3	-1978.7	1112.2	25054000		
4	-0.20311	0.098346	2380.7	0.22907	
5	4.8193E-05	-2.3462E-05	-0.56645	-5.4478E-05	0.014155

- 상관행렬 확인

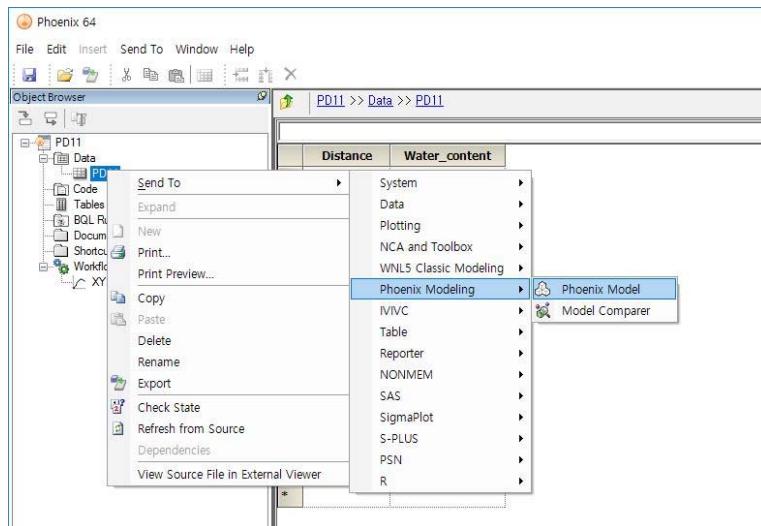
	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	1				
2	-0.31627508	1			
3	-0.7142674	0.57604642	1		
4	-0.76677264	0.53270371	0.99376118	1	
5	0.00073189442	-0.0005112381	-0.0009511918	-0.0009567139	1

○ Hill 모형

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD11을 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행



- 코드 작성(Hill Model.txt)

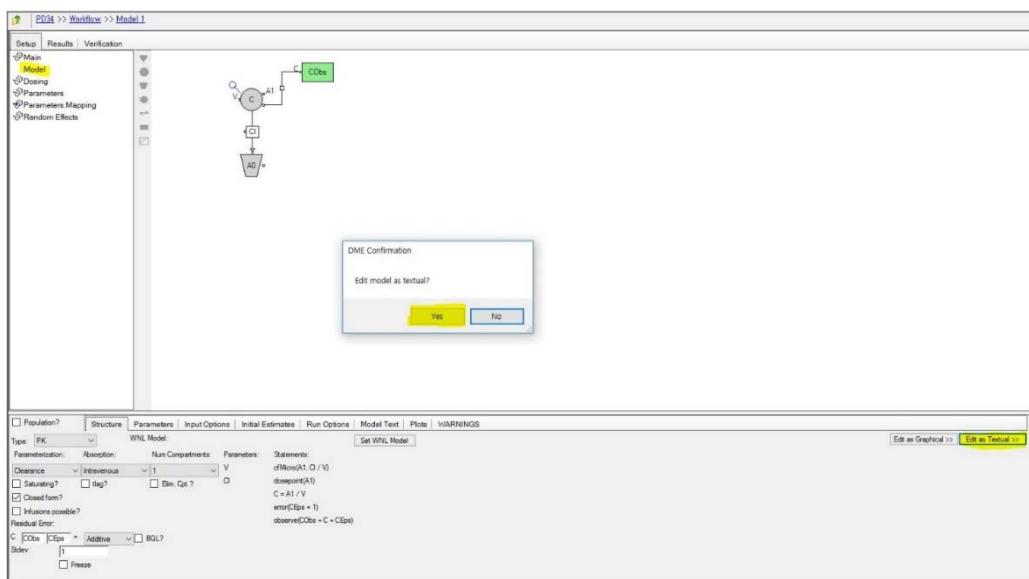
```
test(){
    covariate(X)
    Y = Alpha + ((Beta * X^Delta) / (Gamma^Delta + X^Delta))
```

$$Y = \alpha + \frac{\beta \cdot x^\delta}{\gamma^\delta + x^\delta} \quad (2-15)$$

```
error(YEps = 1)
observe(YObs(X) = Y + YEps); Additive error model
fixef(Alpha = c(, 50, ))
fixef(Beta = c(, 1, ))
fixef(Gamma = c(, 1, ))
fixef(Delta = c(, 1, ))
}
```

- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다.



기존의 모형 코드를 지우고 Hill Model.txt의 코드를 기입한다.

```

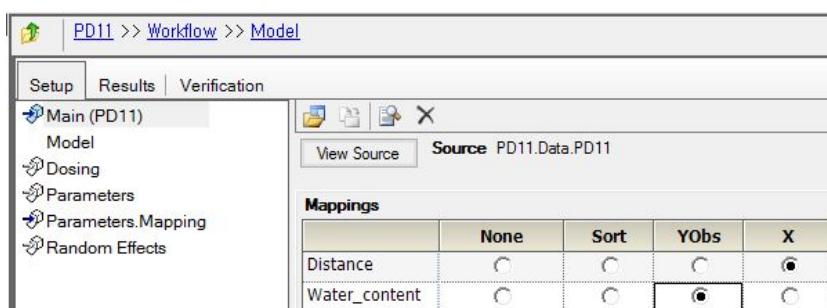
1  test() {
2    covariate(X)
3    Y = Alpha + ((Beta * X^Delta) / (Gamma^Delta + X^Delta))
4    error(YEps = 1)
5    observe(YObs(X) = Y + YEps)
6    fixef(Alpha = c(, 50, ))
7    fixef(Beta = c(, 1, ))
8    fixef(Gamma = c(, 1, ))
9    fixef(Delta = c(, 1, ))
10   }

```

하단에서 Population의 체크를 해제한다.



Setup 탭의 Main에서 다음과 같이 매핑한다.



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

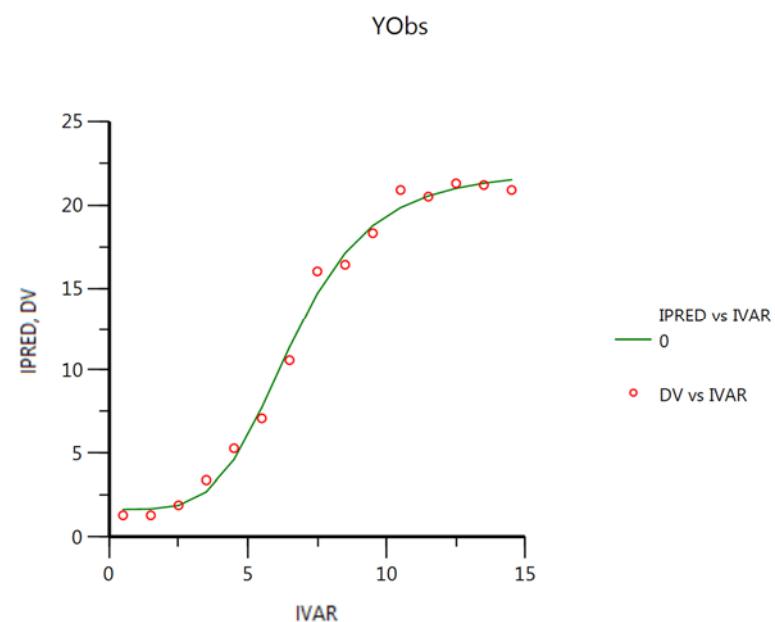
- 결과 확인

- Overall 확인

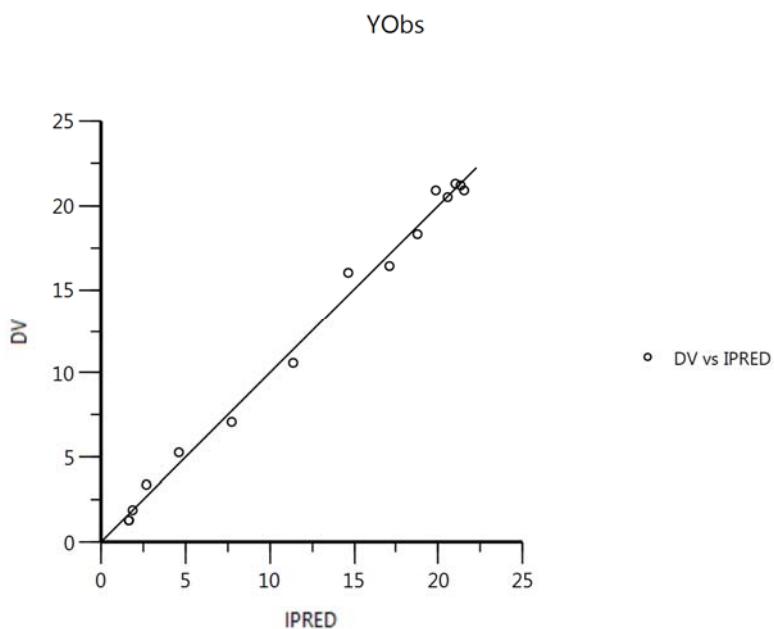
	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-14.86061	29.72122	39.72122	43.261471	5	15	1	0	11.22263

- Plots 확인

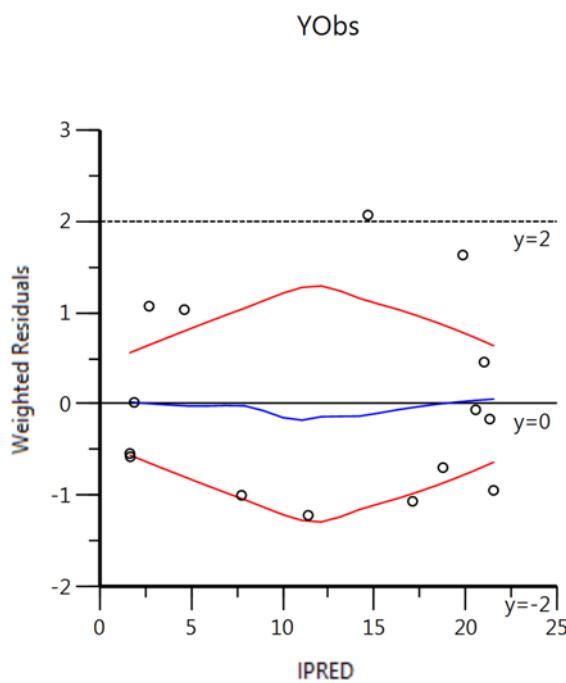
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Alpha	1.65308		0.38572011	23.33342	0.79364128	2.5125187	0.32608
2	Beta	20.4241		0.76819268	3.761207	18.712459	22.135741	1.2914
3	Gamma	6.63297		0.14707481	2.2173297	6.3052666	6.9606734	0.053055
4	Delta	4.56015		0.47857079	10.494628	3.4938269	5.6264731	0.47168
5	stdev0	0.65166		0.11897479	18.257187	0.38656742	0.91675258	

- 분산공분산행렬

	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	0.14878				
2	-0.2163	0.59012			
3	0.018941	0.024793	0.021631		
4	0.098337	-0.30143	-0.010514	0.22903	
5	-4.4557E-07	-2.2723E-07	-3.6646E-07	-8.1465E-08	0.014155

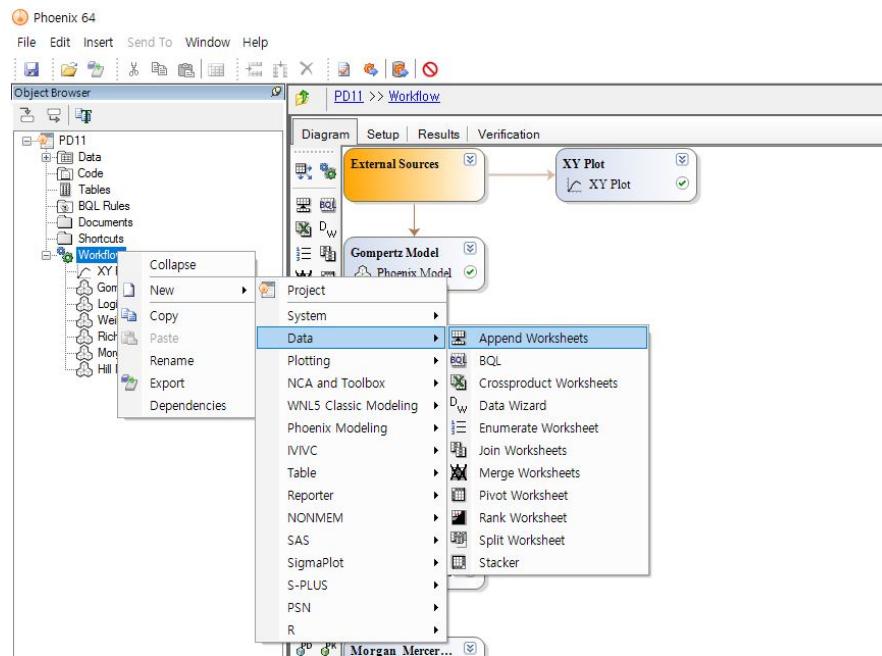
- 상관행렬 확인

	Alpha	Beta	Gamma	Delta	stdev0
1	1				
2	-0.72998523	1			
3	0.33388148	0.21944244	1		
4	0.53271937	-0.81991743	-0.14937692	1	
5	-9.7093181E-06	-2.4862258E-0	-2.0942732E-0	-1.4307704E-0	1

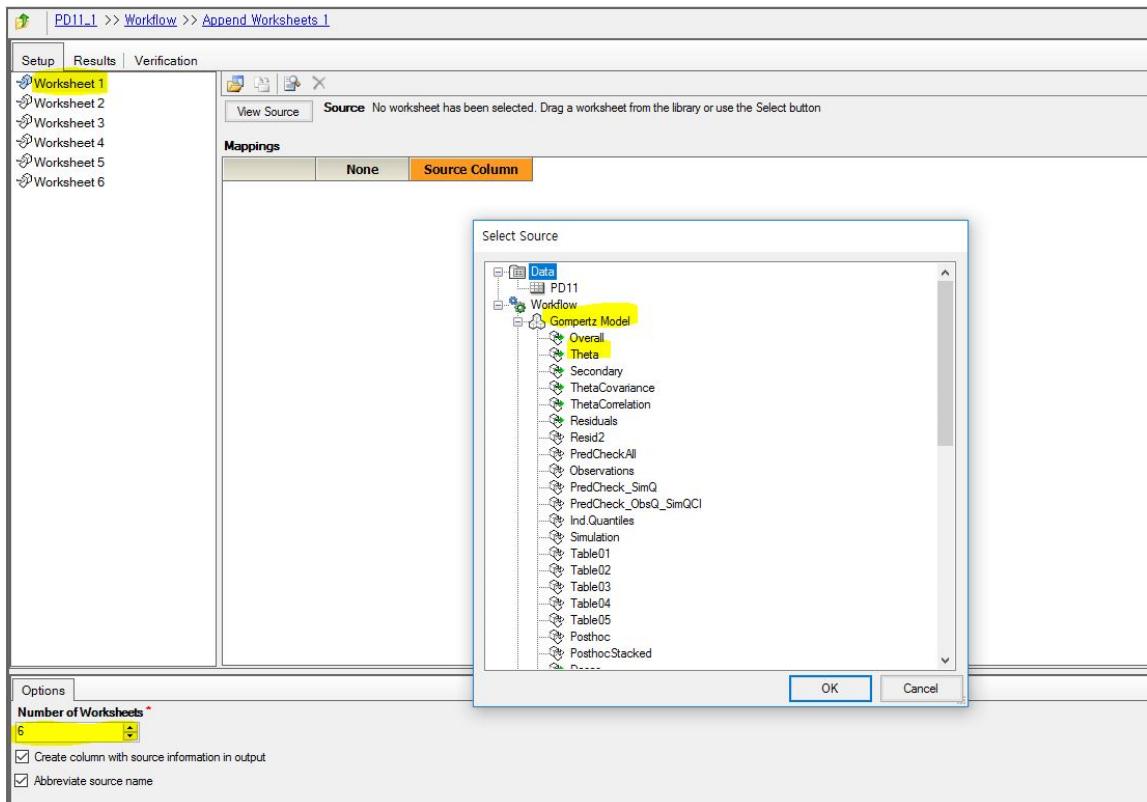
○ 각 모형의 결과 종합 정리 및 도표를 이용한 비교

- 결과 종합 정리

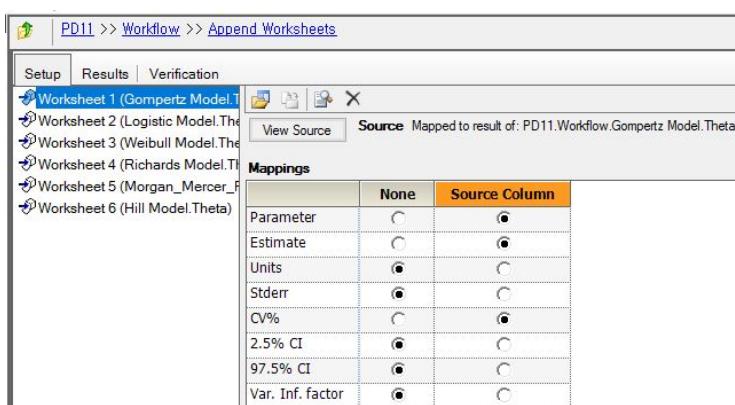
6가지 모형을 모두 실행한 후 Workflow 우클릭, New → Data → Append Worksheets를 선택한다.



하단의 Option 탭에서 Number of worksheets를 6으로 지정한 후 Worksheet 1-6에 각 모형 결과의 Theta를 지정해 준다.



이후 Worksheet 1-6을 모두 다음과 같이 매핑하고 실행하여 결과를 확인한다.



PD11 >> Workflow >> Append Worksheets

Setup Results Verification

Filter: []

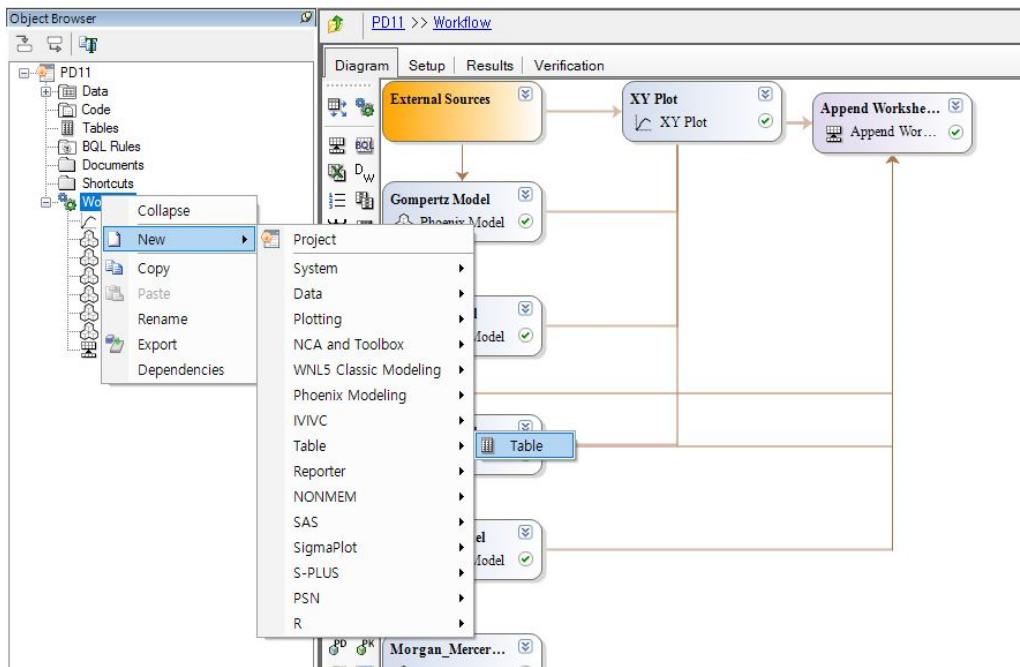
Output Data

- Result
- TextOutput**
- Settings

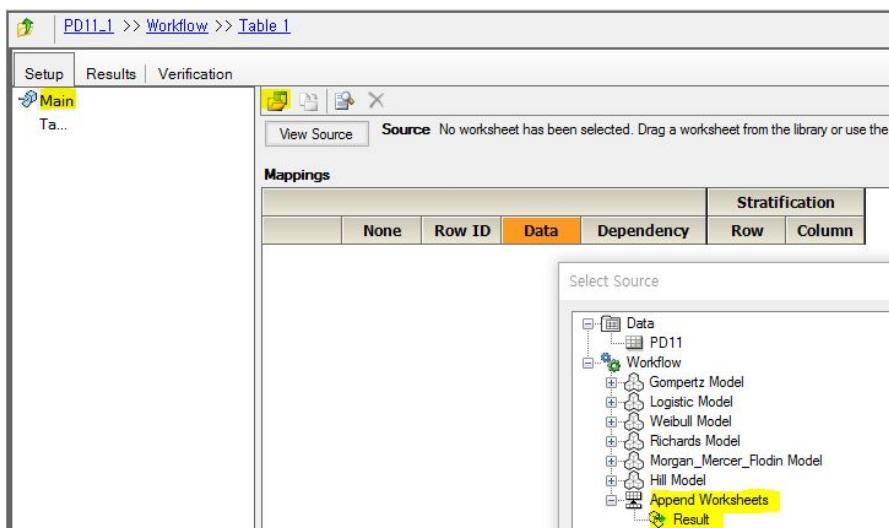
	Source	Parameter	Estimate	CV%
1	Gompertz Mod	Alpha	22.5066	3.313225
2	Gompertz Mod	Beta	2.10627	11.352336
3	Gompertz Mod	Gamma	0.388121	11.446229
4	Gompertz Mod	stdev0	0.916169	18.257466
5	Logistic Model	Alpha	21.5089	1.7188983
6	Logistic Model	Beta	3.9573	6.1462153
7	Logistic Model	Gamma	0.622182	6.5846136
8	Logistic Model	stdev0	0.643441	18.257059
9	Weibull Model	Alpha	21.1036	1.5508819
10	Weibull Model	Beta	19.8147	2.6938062
11	Weibull Model	Gamma	0.00177095	48.679222
12	Weibull Model	Delta	3.17955	7.741034
13	Weibull Model	stdev0	0.602595	18.2574
14	Richards Model	Alpha	21.204	1.7676851
15	Richards Model	Beta	5.69188	24.811972

- 표로 모델 비교

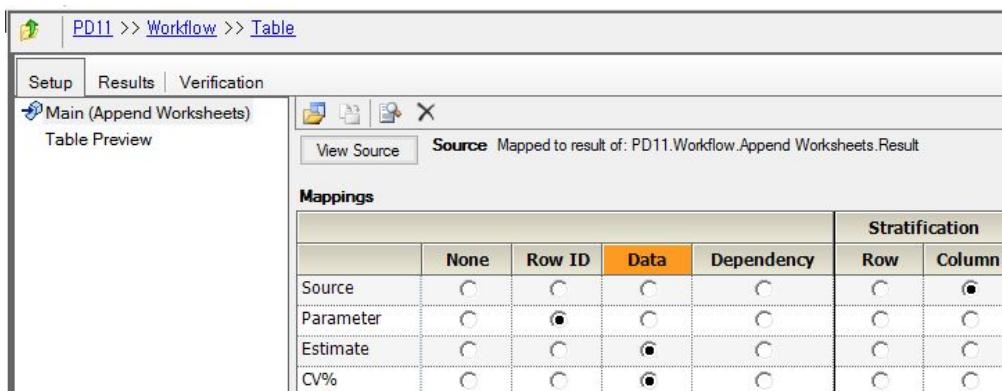
Workflow 우클릭, New → Table → Table을 선택한다.



Setup 탭의 Main을 선택하고 Append Worksheets의 Result를 지정해준다.



이후 다음과 같이 매핑하고 실행한다.



- 최종 결과 확인

The screenshot shows the PD11 software interface with the following details:

- Top bar: PD11 >> Workflow >> Table
- Left sidebar:
 - Setup (selected)
 - Results
 - Verification
 - Filter: [Search]
 - Result Tables
 - Table
 - TextOutput
 - Settings
- Main area: A table titled "Source" comparing parameter estimates across six different models.

Parameter	Gompertz Model				Hill Model		Logistic Model		Morgan_Mercer_Flodin Model		Richards Model		Weibull Model	
	Estimate	CV%	Estimate	CV%	Estimate	CV%	Estimate	CV%	Estimate	CV%	Estimate	CV%	Estimate	CV%
Alpha	22.51	3.31	1.65	23.33	21.51	1.72	22.08	2.51	21.20	1.77	21.10	1.55		
Beta	2.11	11.35	20.42	3.76	3.96	6.15	1.65	23.33	5.69	24.81	19.81	2.69		
Delta			4.56	10.49			4.56	10.50	1.62	31.76	3.18	7.74		
Gamma	0.39	11.45	6.63	2.22	0.62	6.58	5586.10	89.60	0.78	17.89	0.00	48.68		
stdev0	0.92	18.26	0.65	18.26	0.64	18.26	0.65	18.26	0.61	18.26	0.60	18.26		

4. 전환모형: 가역적 약물효과(turnover models-reversible drug effects)

4.1. 배경(background)

혈장농도와 반응이 신속하게 평형에 도달한다면, 약리 효과를 즉시 관찰할 수 있다. 이런 경우를 약물농도와 반응이 직접적 또는 즉각적으로 연결되었다고 한다. 그림 4-1 왼쪽 그림에서 이를 설명하였다. 반응과 농도의 측정 시간과 무관하게 개별 혈장농도마다 오직 하나의 반응만 있다. 반응이 나타나는데 시간이 걸리며, 관측된 반응이 약물의 혈장농도와 명확하게 연결되지 않을 경우, 이러한 시간지연을 설명할 모형이 필요하다. 그림 4-1 오른쪽 그림에서 이를 설명하였다.

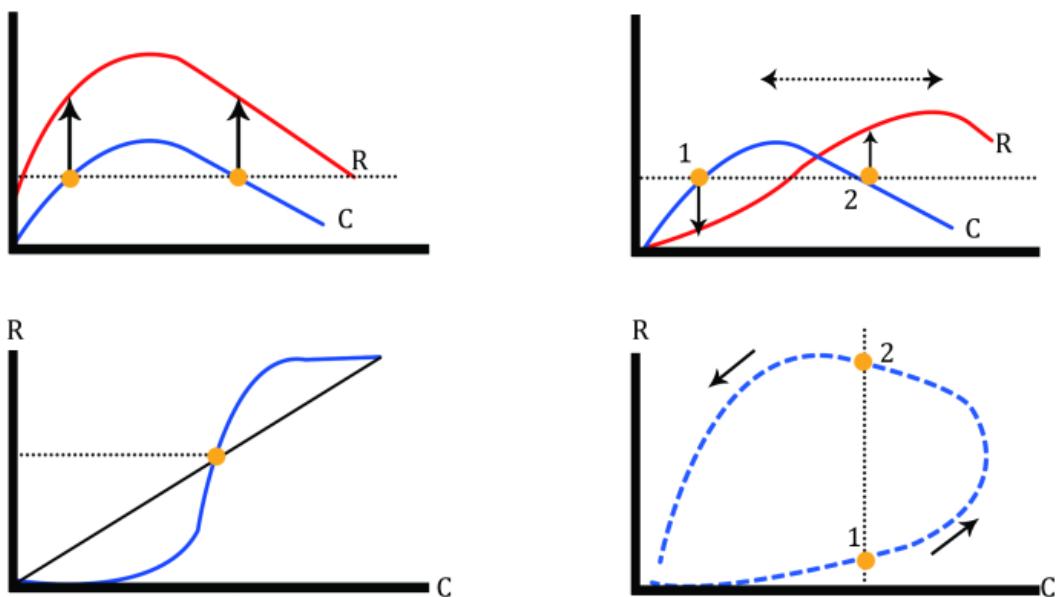
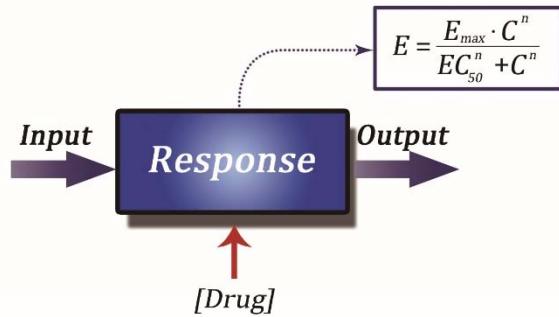


그림 4-1. 직접 반응(direct response, 좌상단)과 지연 반응(delayed response, 우상단)에서 시간에 대한 약물농도(C)와 반응(R) 그래프(상단의 두 그래프). 직접 반응(좌하단)과 지연 반응(우하단)에서 약물농도에 대한 반응 그래프(하단의 두 그래프). 우하단의 화살표는 시간 경과에 따른 반응의 변화를 나타낸다. 이와 같은 이력현상(hysteresis)은, 채혈구획(sample compartment)과 효과구획(effect compartment) 사이의 평형지연(equilibrium delay)을 포함한 몇 가지 요인 때문에 일어날 수 있다. 우측의 두 그래프에서 ①은 전반부(early time point), ②는 후반부(late time point)를 나타낸다.

농도와 반응 간의 시간지연을 기술할 수 있는 세 가지 개념이 다른 주요 방법으로, 전환주도형모형(turnover driven model), 분포속도제한형모형(distribution rate limited model), 수용체역학모형(receptor kinetic model)이 있다. 이번 절은 생물학적 혹은 기계적 방법에 대하여 설명하고 전환모형(indirect response model, 간접반응모형)을 어떻게 구축하는지, 전환모형의 행태를 어떻게 분석하는지, 그리고 이 모형의 제한점은 무엇인지 살펴보고자 한다. 전환 주도형 모형은 타당한 생물학적 원리와 약물작용기전에 대한 사전 지식을 바탕으로 하는 것이 보통이다. 따라서 이상적으로는 변수와 모수가 생리적 의미를 가지면서, 흔히 *in vitro* 혹은 다른 생리적 자료와 연계할 수 있다. 그러므로 이 방법은 약물 반응의 개체내, 개체간 변이 모두에 대한 이해를 높여줄 수 있는 잠재력이 있다. 그림 4-2에서는 직접반응과 간접반응의 실제적인 차이를 보여주고자 한다.

Instananeous equilibrium- 'Direct' response



Delayed equilibrium - 'Indirect' response

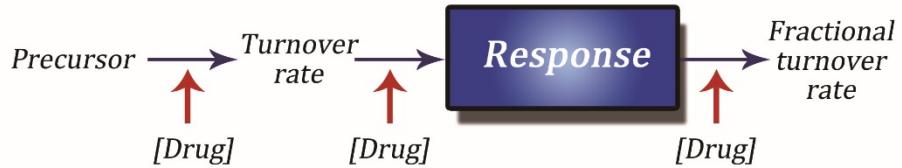


그림 4-2. 순간평형반응모형(instantaneous equilibrium response model)과 지연평형반응모형(delayed equilibrium response model) 간 차이를 보여주는 그림. [Drug]은 약물이 억제 또는 촉진할 수 있는 부위를 가리킨다. 직접반응모형(direct response model)에서는, 효과를 결정하는 모든 속도과정이 매우 빨라서, 약물이 농도측정구획(sampled compartment)에 도달하는 시간을 제외하면, 시간지연 없이 반응(E)을 일으킨다. 전환반응모형(turnover response model) 혹은 간접반응모형(indirect response model)에서는, 약물이 반응의 축적(buildup)과 소실(loss)에는 직접적으로 작용하지만, 반응의 크기를 조절할 수는 없다.

약물 투여 후, 약물 반응이 점점 커지게 되며, 약물 반응은 다양한 억제성 혹은 자극성 요인의 지배를 받는다. 자극이 주어지는 시간 틀의 길이와 자료의 해상도에 따라서 관측된 반응의 범주 즉, 순간반응(직접반응)인지 지연반응(간접반응)인지 결정되는 경우가 매우 흔하다. 그러나 나중에 4.2절에서 설명하겠지만, 우리는 모든 반응을 사실상 간접반응으로 간주한다. 분포속도제한형방법(distribution rate limited approach)은, 분포모형(distribution model) 혹은

연결모형(link model)이라고도 하는 효과구획모형(effect compartment model)을 기술한 6장에서 다룰 것이다. 전환주도형, 분포속도제한형, 수용체역학형 기전 모두가 본래 혈장 약동학과 약리적 반응 사이의 시간차를 유발하므로, 전환모형에만 간접작용(indirect action)이라는 표현을 사용하는 것은 혼동의 여지가 있다.

4.2. 전환모형의 분류(turnover model taxonomy)

가역적 전환모형(reversible turnover model)은 약물 반응의 생성(production) 혹은 소실(dissipation)을 통제하는 요인에 대한 약효(억제 혹은 자극)를 바탕으로 한다. 이러한 간접반응모형(indirect response model)은 분포모형(distribution model, 6장) 이상의 의미를 가진다. 사실 이 모형은, 꼭 분포 효과(distributional effects)에 기인하지만은 않으면서도 반응 개시와 소실에는 영향을 미치는 약력학 사건을 해석하고 예측하는데 유용하다. 이후부터는 약리적 반응을 R 로 표시하겠다.

약물반응 관측값 R 은, 반응의 전환속도 k_{in} (반응의 입력 혹은 생성)이나 분율전환속도 k_{out} (반응 소실)을 통제하는 요인에 의하여 결정될 수 있다. k_{in}, k_{out} 모두 억제되거나 자극될 수 있을 것이다. 약물이 없을 때 시간에 따른 반응의 변화속도는 다음과 같이 기술할 수 있다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \quad (4-1)$$

평형상태에서는

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R = 0 \quad (4-2)$$

위 식을 재배열하면

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \quad (4-3)$$

여기서 R_0 는 반응 기저값이다. k_{in} 모수는 반응 생성에 대한 영차상수(zero-order constant)이며,

k_{out} 은 반응소실에 대한 일차속도상수(first-order rate constant)이다. 반응변수 R 은 매개체(mediator)나 전달물질(transmitter substance)이 될 수도 있고, 심박수, 혈압 혹은 행복감(euphoria) 같은 기능적 반응일 수도 있다. R_0 는 시간불변(time-invariant) 즉, 시간이 지나도 일정하다고 가정한다.

표 4-1에서 알 수 있듯이, 네 가지 기본 전환모형이 있다. 모형 1과 2는 다음의 억제형 약물기전 함수 $I(C)$ 에 따라서 작동하는 억제형 과정이다.

$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \quad (4-4)$$

C 는 약물의 혈장농도, IC_{50} 은 효과처에서 최대 억제의 50%를 유발하는 약물 농도이며, $0 \leq I_{\max} \leq 1$ 이다. 흔히 약동학 모형은 시간에 대한 평활함수(smooth function)로 농도를 계산한다. 즉, 약력학 모형에 들어가는 농도는 실제 관측값이 아니고 계산된 농도인 경우가 흔하다.

표 4-1의 모형 3과 4는 다음의 자극형 약물기전 함수에 따라서 작동하는 자극성 과정이다.

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \quad (4-5)$$

여기서 E_{\max} 는 약물에 의한 최대효과, EC_{50} 은 효과처에서 최대 자극의 50%를 유발하는 약물농도이다. 그러나, $I(C)$ 와 $S(C)$ 는 식 4-4나 4-5와 다른 함수형태일 수도 있다. 이와 같은 형태의 예제는 표 4-2에 요약되어 있다.

표 4-1. 기본 전환반응 모형(간접 반응 모형)의 개요

모형	전환식(turnover equation)	약물작용
1: Inhibition of build-up (production)	$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left[1 - \frac{I_{max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \right] - k_{out} \cdot R$	Warfarin이 vitamin K를 억제함
2: Inhibition of loss	$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot \left[1 - \frac{I_{max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \right] \cdot R$	Furosemide가 소변에서 수분 reuptake를 억제함
3: Stimulation of build-up (production)	$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left[1 + \frac{E_{max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \right] - k_{out} \cdot R$	Erythropoietin이 적혈구 생성을 촉진함
4: Stimulation of loss	$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left[1 + \frac{E_{max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \right] - k_{out} \cdot R$	Cannabinoid CB ₁ 역작용제(inverse agonist)가 에너지 소모를 촉진함

모형 1(표 4-1와 그림 4-3)은 반응 입력이나 생성 억제(반응 축적 억제)로 인한 약물 반응을 기술하고 있다. 이 모형에서는, 반응 변화속도가 다음과 같이 기술된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-6)$$

약력학적 항정상태에 도달하는 시간(time to pharmacodynamic steady state)은 농도가 C_{ss} 로 일정하다고 가정하면, k_{out} 에 의하여 결정된다. 약력학적 항정상태 R_{ss} 의 반응 수준은 시간과는 무관하나 실제 약물 혈장농도 C_{ss} 에 의하여 결정된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C_{ss}) - k_{out} \cdot R_{ss} = 0 \quad (4-7)$$

식 4-6은 두 가지 항정상태 약물 농도에 대한 그림 4-3의 파란색 곡선이다. 식 4-7은 다음을 의미한다.

$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}$$

$$C = 0$$

$$I(0) = 1$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(0) - k_{out} \cdot R_0 = 0$$

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$$

$$\begin{cases} R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot I(C_{ss}) = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 - \frac{I_{\max} \cdot C_{ss}^n}{IC_{50}^n + C_{ss}^n} \right] \\ R_{ss} = R_0 \cdot I(C_{ss}) = R_0 \cdot \left[1 - \frac{I_{\max} \cdot C_{ss}^n}{IC_{50}^n + C_{ss}^n} \right] \end{cases} \quad (4-8)$$

그리고 $C_{ss} > IC_{50}$ 보다 매우 크다면, R_{min} 은 다음과 같다.

$$\begin{cases} R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 - I_{\max}] \\ R_{min} = R_0 \cdot [1 - I_{\max}] \end{cases} \quad (4-9)$$

여기서 R_{min} 은 최소항정상태반응이다. 관측된 최대반응변화 ΔR 은 R_0 와 R_{ss} (R_{min}) 간 차이이며 이는 식 4-10과 같다.

$$\begin{cases} \Delta R = R_0 - R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 - 1 + I_{\max}] = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot I_{\max} \\ \Delta R = R_0 - R_{min} = R_0 \cdot [1 - 1 + I_{\max}] = R_0 \cdot I_{\max} \end{cases} \quad (4-10)$$

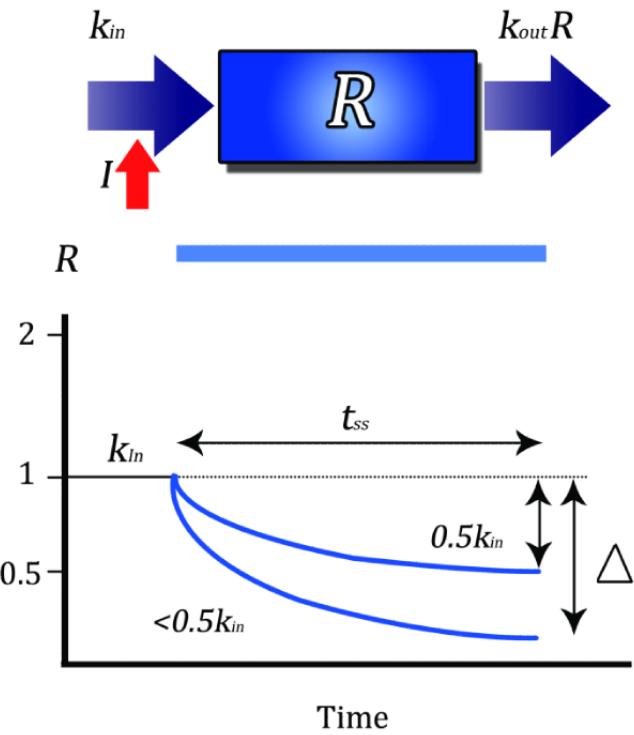


그림 4-3. 등속입력(constant rate input) 동안 모형 1의 시간에 따른 반응 양상. 파란 막대는 약물 노출기간을 나타낸다. 수직 화살표는 용량의 변화가 억제(I)의 수준에는 영향을 주나, 약력학적 항정 상태에 도달하는 시간 t_{ss} 에는 영향을 주지 않음을 보여준다. 식 4-10은 그래프에서 Δ 로 나타내었다. 여기서 I_{max} 는 Δ 와는 다르다. Δ 는 k_{in} , k_{out} 과 I_{max} 의 함수이다.

하강부 초기의 기울기는 식 4-11와 같다. $\ln(\text{slope})$ 는 자료를 로그변환하여 기울기를 계산하였다는 의미이다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-6)$$

$$\ln(\text{slope}) = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{\ln R_1 - \ln R_2}{t_1 - t_2} = I \cdot k_{in} - k_{out} \cdot R \approx -k_{out} \quad (4-11)$$

그림 4-4는 모형 1의 예를 보여 주고 있는데, warfarin의 반로그 척도 시간반응곡선이다. 입력

속도(input rate)가 완전히 막힌 것으로 하고 추론하였다. Warfarin의 직접적인 효과는 비타민 K의 존성 인자의 합성을 억제하는 것이다. 이와 같이 전환속도가 감소하면, warfarin에 대한 반응 즉, 프로트롬빈 복합체 활성은 간접적으로 달라진다.

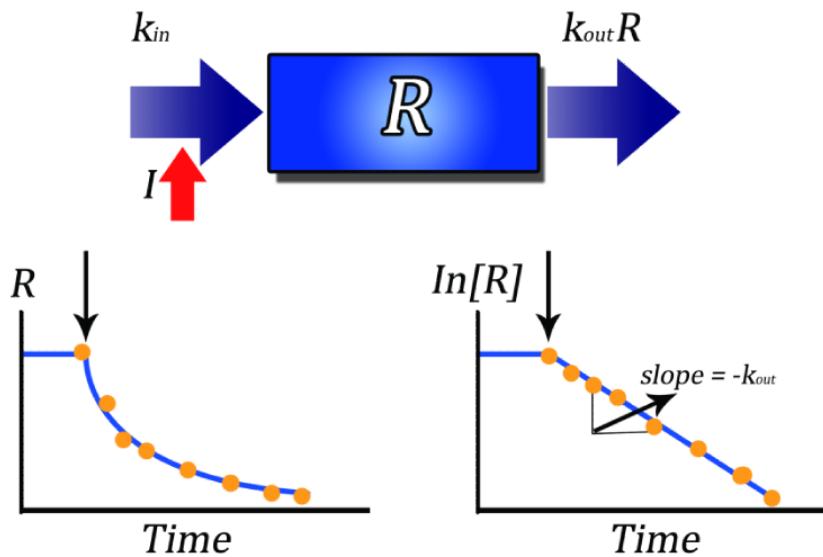


그림 4-4. 프로트롬빈(prothrombin) 복합체 활성(\$R\$)을 억제하는 warfarin 효과의 개괄적 도해. \$k_{in}\$이 완전하게 차단된 후, 시간경과에 따른 반응을 선형척도(좌측)와 반로그척도(우측)로 나타내었다. 수직화살표는 \$R\$이 완전 억제되기 시작하는 시점을 의미한다. 그래프 직선의 기울기는 \$-k_{out}\$에 해당한다. 이 그림은 Nagashima의 자료를 인용하였다(Nagashima et al [1969]).

모형 2(표 4-1와 그림 4-5)는 반응 소실(분율전환속도, fractional turnover rate) 조절 인자를 억제함으로써 발생하는 약물 반응을 기술하고 있다. 반응 소실이 억제되므로 반응 수준이 쌓이게 된다. 다음과 같은 관계식으로 이를 기술할 수 있다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R \quad (4-12)$$

식 4-12는 그림 4-5의 파란색 곡선이다. 혈장농도가 \$C_{ss}\$로 일정하다고 가정하면, 약력학적 항정상태에 도달하는 시간은 \$k_{out}\$ 뿐만 아니라 실제 약물농도와 억제 정도 \$I(C_{ss})\$에 의하여

결정된다.

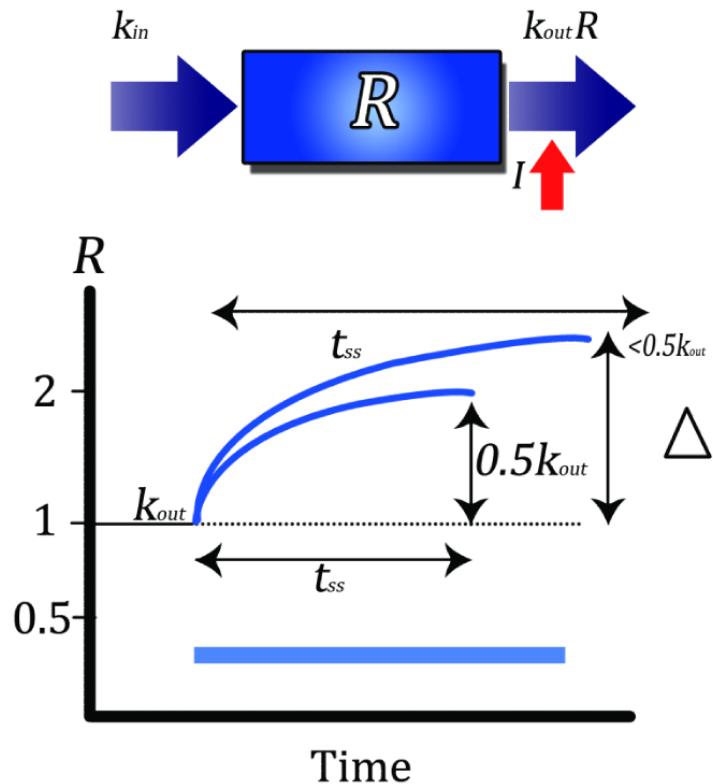


그림 4-5. 모형 2의 개괄적 그림으로, 등속입력 동안 반응(R) 소실 억제를 설명하고 있다. 청색 수평막대는 약물노출 기간을 나타낸다. 수직 화살표는 용량 변화가 억제수준(I)과 동적항정상태 도달시간(t_{ss})에 영향을 미치는 것을 보여준다. 식 4-16은 위 그래프에서 Δ 로 표시하였다. I_{max} 는 Δ 와 다른 의미를 갖는 것에 주목하라. 즉, Δ 는 k_{in}, k_{out}, I_{max} 의 함수이다.

약력학적 항정상태 R_{ss} 의 반응 수준은 시간과는 무관하나 약물의 실제 혈장농도 C_{ss} 에 의하여 결정된다. 따라서

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C_{ss}) \cdot R_{ss} = 0 \quad (4-13)$$

이를 재배열하면 다음과 같다.

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{I(C_{ss})} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 - \frac{I_{max} \cdot C_{ss}^n}{IC_{50}^n + C_{ss}^n}}$$

$$R_{ss} = R_0 \cdot \frac{1}{I(C_{ss})} = R_0 \cdot \frac{1}{1 - \frac{I_{max} \cdot C_{ss}^n}{IC_{50}^n + C_{ss}^n}} \quad (4-14)$$

그리고 C_{ss} 가 IC_{50} 보다 매우 크다면, R_{max} 는 다음과 같다.

$$R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 - I_{max}}$$

$$R_{max} = R_0 \cdot \frac{1}{1 - I_{max}} \quad (4-15)$$

관측된 최대반응변화 ΔR 은 R_0 와 R_{ss} (R_{max}) 간 차이이며, 이는 식 4-16과 같다.

$$\Delta R = R_0 - R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 - \frac{1}{1 - I_{max}} \right] = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{I_{max}}{1 - I_{max}}$$

$$\Delta R = R_0 - R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 - \frac{1}{1 - I_{max}} \right] = R_0 \cdot \frac{I_{max}}{1 - I_{max}} \quad (4-16)$$

여기서 R_{max} 는 최대 항정상태반응이다. 상승부 초기의 기울기는 식 4-17과 같으며, $k_{in} \gg I \cdot R \cdot k_{out} 0$ 이다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R \quad (4-12)$$

$$slope = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{R_1 - R_2}{t_1 - t_2} = k_{in} - I \cdot R \cdot k_{out} \approx k_{in} \quad (4-17)$$

모형 3(표 4-1와 그림 4-6)은 반응 입력 혹은 생성이 자극됨으로써 발생하는 약물 반응이다. 즉, 반응이 쌓이도록 자극된다. 그리고 이 모형은 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-18)$$

식 4-18은 그림 4-6의 두 파란색 곡선이다. 혈장농도가 C_{ss} 로 일정하다고 가정하면, 약력학적 항정상태에 도달하는 시간은 k_{out} 에 의하여 결정된다. 약력학적 항정상태 R_{ss} 의 반응 수준은 시간과는 무관하나 약물의 실제 혈장농도 C_{ss} 에 의하여 결정된다. 따라서

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C_{ss}) - k_{out} \cdot R_{ss} = 0 \quad (4-19)$$

그리고

$$\begin{cases} R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot S(C_{ss}) = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 + \frac{E_{max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n} \right] \\ R_{ss} = R_0 \cdot S(C_{ss}) = R_0 \cdot \left[1 + \frac{E_{max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n} \right] \end{cases} \quad (4-20)$$

그리고 C_{ss} 가 EC_{50} 보다 매우 크다면, R_{max} 는 다음과 같다.

$$\begin{cases} R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 + E_{max}] \\ R_{max} = R_0 \cdot [1 + E_{max}] \end{cases} \quad (4-21)$$

관측된 최대반응변화 ΔR 은 R_0 와 R_{ss} (R_{max}) 간 차이이며, 이는 식 4-22와 같다.

$$\begin{cases} \Delta R = R_{max} - R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot E_{max} \\ \Delta R = R_{max} - R_0 = R_0 \cdot E_{max} \end{cases} \quad (4-22)$$

여기서 R_{max} 는 최대 항정상태반응이다. 상승부 초기의 기울기는 식 4-23과 같으며, $S \cdot k_{in} \gg R \cdot k_{out}$ 이다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-18)$$

$$slope = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{R_1 - R_2}{t_1 - t_2} = S \cdot k_{in} - k_{out} \cdot R \approx S \cdot k_{in} \quad (4-23)$$

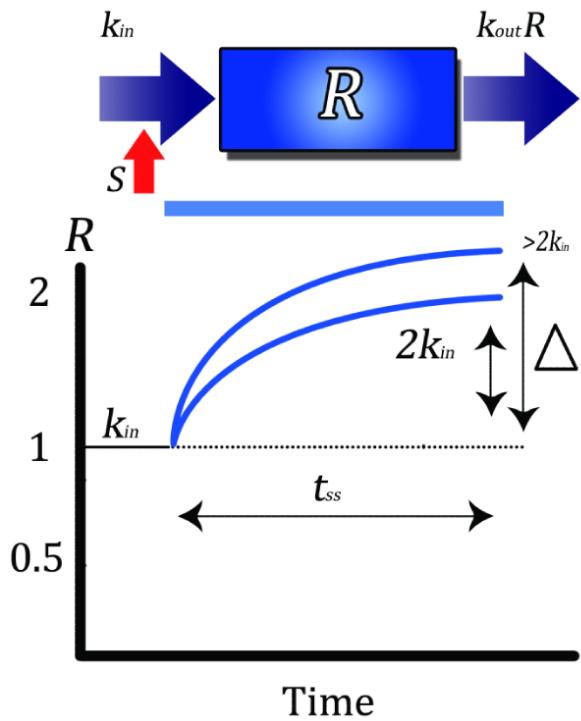


그림 4-6. 등속입력 동안 모형 3의 시간반응곡선. 파란색 수평막대는 약물노출 기간을 의미한다. 용량 변화가 자극(S)의 정도에는 영향을 미치지만, 동적 항정상태 도달시간(t_{ss})에는 영향을 주지 않음을 수직 화살표로 나타내었다. 모수 Δ 는 기저상태(baseline)로부터의 변화량이며, 수학적으로는 식 4-22로 설명할 수 있다. E_{max} 는 Δ 와는 다른 의미를 가진다는 점에 주목하라. 즉, Δ 는 k_{in}, k_{out}, E_{max} 의 함수이다.

모형 4(표 4-1와 그림 4-7)는 반응변수 소실 통제 인자를 자극함으로써 발생하는 약물 반응이다. 반응변화속도는 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R \quad (4-24)$$

식 4-24은 그림 4-7의 두 파란색 곡선이다. 농도가 C_{ss} 로 일정하다고 가정하면, 약력학적 항정상태 도달시간은 k_{out} 뿐만 아니라 실제 약물농도와 자극의 정도 $S(C_{ss})$ 에 의하여 결정된다.

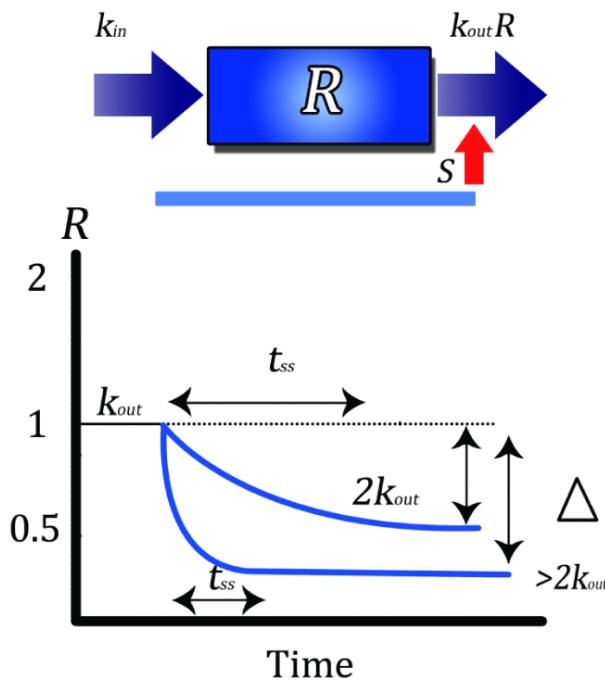


그림 4-7. 등속입력 동안 모형 4의 시간반응곡선. 파란색 수평막대는 약물노출 기간을 의미한다. 용량 변화가 반응 소실을 자극하는 정도와 동적 항정상태 도달시간(t_{ss})에 영향을 미칠 것이다. 모수 Δ 는 기저상태로부터의 변화량이며 식 4-28로 기술된다. E_{max} 는 Δ 와는 다른 의미를 가진다는 점을 주목하라. 즉, Δ 는 k_{in}, k_{out}, E_{max} 의 함수이다.

약력학적 항정상태 R_{ss} 의 반응 수준은 시간과는 무관하나 다음과 같이 실제 약물 혈장농도 C_{ss} 에 의하여 결정된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C_{ss}) \cdot R_{ss} = 0 \quad (4-25)$$

그러므로

$$\left\{ \begin{array}{l} R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{S(C_{ss})} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 + \frac{E_{max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n}} \\ R_{ss} = R_0 \cdot \frac{1}{S(C_{ss})} = R_0 \cdot \frac{1}{1 + \frac{E_{max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n}} \end{array} \right. \quad (4-26)$$

그리고 C_{ss} 가 EC_{50} 보다 매우 크다면, R_{min} 은 다음과 같다.

$$\left\{ \begin{array}{l} R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 + E_{max}} \\ R_{min} = R_0 \cdot \frac{1}{1 + E_{max}} \end{array} \right. \quad (4-27)$$

관측된 최대반응변화 ΔR 은 R_0 와 R_{ss} 혹은 R_{min} 간 차이이며, 이는 다음과 같다.

$$\left\{ \begin{array}{l} \Delta R = R_0 - R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{E_{max}}{1 + E_{max}} \\ \Delta R = R_0 - R_{min} = R_0 \cdot \frac{E_{max}}{1 + E_{max}} \end{array} \right. \quad (4-28)$$

하강부 초기의 기울기는 식 4-29와 같다. $\ln(\text{slope})$ 는 자료를 로그변환하여 기울기를 계산하였다는 의미이다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R \quad (4-24)$$

$$\ln(\text{slope}) = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{\ln R_1 - \ln R_2}{t_1 - t_2} = k_{in} - S \cdot k_{out} \cdot R \approx -S \cdot k_{out} \quad (4-29)$$

모든 모형에서 시간 상수 모수(time constant parameter)를 가정하므로, 반응 변수 R 은 이미 정해져 있는 기저값 R_0 에서 시작하여 투약 후 시간에 따라서 변하게 되고, 자극이 사라지면 결국에는 R_0 로 돌아가게 된다.

4.3. 모형 특성(model characteristics)

표 4-2은 몇 가지 형태의 억제성 또는 자극성함수 $H(C)$ 와 한계치(limit)를 요약하여 나타냈다.

표 4-2. $H(C)$ 의 여러 유형을 요약한 표

	$H(C)$	Comments	Limits
Stimulation	$1 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$	Full sigmoidicity	$1 \leq H(C) \leq 1 + E_{\max}$
Stimulation	$1 + (C / EC_{50})^n$	Infinite stimulation	$1 \leq H(C) \leq \infty$
Inhibition	$1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}$	Full/partial inhibition	$0 \leq H(C) \leq 1$
Inhibition	$1 / \left(1 + \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \right)$	Full sigmoidicity	$1 / (1 + I_{\max}) \leq H(C) \leq 1$
Stimulation	$1 + s \cdot C$	Linear	$1 \leq H(C) \leq \infty$
Stimulation	$1 + In(C^m + 1)$	Logarithmic	$1 \leq H(C) \leq \infty$

그림 4-8은 표 4-1에 있는 3번 모형을 사용하여 보통최대효과모형과 간접반응모형(전환모형)의 기저효과, 항정상태 효과, 최대 효과를 비교하고 있다. E_{\max} 는 보통직접반응모형(ordinary direct response model)이 적용될 경우, 약물의 최대효과를 말한다. 이처럼 특별한 상황에서, 아래의 왼쪽 그림이 보통최대효과모형을 나타낸다. 그러나 항정상태의 전환모형 3을 적용할 경우 약물의 최대효과는 ΔR 이라고 표현한다. ΔR 은 전환속도를 자극하는 약물의 최대능(maximum capacity)과 기저효과 k_{in}/k_{out} 의 곱을 포함하고 있다.

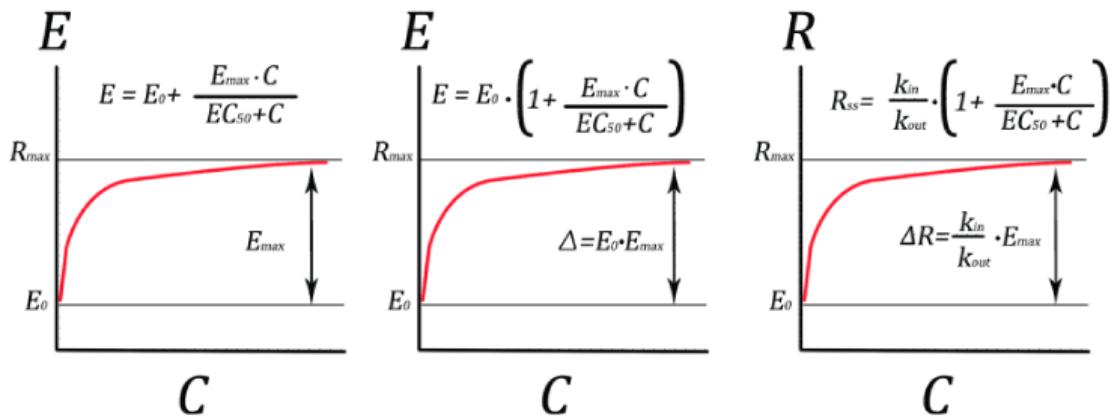


그림 4-8. 왼쪽 그림은 보통최대효과모형의 농도 대 반응 곡선이며, 가운데 그림은 보통최대효과모형을 변형하여 E_{max} 값을 기저값으로부터의 변화율(fractional change)로 모수화한 것이다. 오른쪽 그림은 간접반응(전환) 모형 3을 나타내고 있다. 세 그림 모두 기저효과를 표시하였다. 세 모형에서 E_{max} 가 가지는 의미는 모두 다르다는 점을 기억하라. 왼쪽 그림에서 E_{max} 는 R_{max} 와 E_0 차이의 절대값인 반면, 가운데와 오른쪽 그림에서 E_{max} 는 기저값(E_0 또는 k_{in}/k_{out})에 대한 비율이다.

E_{max} 는 세 모형에서 서로 다른 의미를 갖는다. 그림 4-8 왼쪽 모형의 E_{max} 는 약물 특이적 모수(친화도, 효능)와 시스템 특이적 모수(k_{in}, k_{out})의 합이다. 표 4-3는 억제 $I(C)$ 또는 자극 함수 $S(C)$, 이들 함수가 동적 항정상태 도달 시간 t_{ss} , 항정상태 반응 R_{ss} , 최대 반응 R_{max} 또는 최소 반응 R_{min} , $\Delta R, R$ 의 한계치, 기저값으로의 복귀에 미치는 영향을 요약하여 보여주고 있다.

표 4-3. t_{ss} 와 R 에 대한 $I(C)$ 또는 $S(C)$ 의 영향을 요약한 표

Model	$H(C)$	t_{ss}	Effect governed by	Effect on $t_{1/2kout}$	Effect on t_{ss}	Effect on R_{ss}	R_{max} or R_{min}	ΔR	Limit of R	Return to R_0
1	Inhibition of k_{in}	k_{out}	\Leftrightarrow	\Leftrightarrow	\Downarrow		$R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 - I_{max}]$	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot I_{max}$	0	\Leftrightarrow
2	Inhibition of k_{out}	$k_{out} \cdot I(C)$	\Uparrow	\Uparrow	\Uparrow		$R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 - I_{max}}$	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{I_{max}}{1 - I_{max}}$	∞	\Downarrow
3	Stimulation of k_{in}	k_{out}	\Leftrightarrow	\Leftrightarrow	\Uparrow		$R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 + E_{max}]$	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot E_{max}$	∞	\Leftrightarrow
4	Stimulation of k_{out}	$k_{out} \cdot S(C)$	\Downarrow	\Downarrow	\Downarrow		$R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 + E_{max}}$	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{E_{max}}{1 + E_{max}}$	0	\Uparrow

$\Uparrow, \Downarrow, \Leftrightarrow$ 는 각각 증가, 감소, 변화 없음을 나타낸다.

4.4. 초기 모수 추정값(initial parameter estimates)

경우에 따라서 식 4-1의 k_{in} 과 k_{out} 보다는 R_0 와 k_{out} 으로 재모수화하고 싶을 것이다. 그 이유는 R_0 와 k_{out} 은 자료로부터 직접 추정할 수 있으나, k_{in} 은 R_0 와 k_{out} 을 통하여 간접적으로 추정되기 때문이다. 식 4-1의 k_{in} 과 k_{out} 은 상관관계가 매우 높으나, 식 4-30과 같이, R_0 와 k_{out} 을 1차 모형모수로 하여 회귀분석하면, 둘 간의 상관관계는 낮다.

새 모형은 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R = k_{out} \cdot R_0 - k_{out} \cdot R \quad (4-30)$$

여러 가지 유용한 공식들이 전환모형의 초기 모수 추정값을 추정하기 위하여 만들어져 있다(Krzyzanski와 Jusko [1998]).

$$\frac{(R_{ss1} - R_{ss2}) \cdot C_{ss1} \cdot C_{ss2}}{(R_0 - R_{ss1}) \cdot C_{ss2} - (R_0 - R_{ss2}) \cdot C_{ss1}} = \begin{cases} IC_{50} & \text{Models 1 and 2} \\ EC_{50} & \text{Models 3 and 4} \end{cases}$$

$$\frac{(R_0 - R_{ss1}) \cdot (R_0 - R_{ss2}) \cdot (C_{ss2} - C_{ss1})}{(R_0 - R_{ss1}) \cdot R_0 \cdot C_{ss2} - (R_0 - R_{ss2}) \cdot R_0 \cdot C_{ss1}} = \begin{cases} I_{max} & \text{Model 1} \\ -E_{max} & \text{Model 3} \end{cases}$$

$$\frac{(R_0 - R_{ss1}) \cdot (R_0 - R_{ss2}) \cdot (C_{ss2} - C_{ss1})}{(R_{ss1} - R_0) \cdot R_{ss2} \cdot C_{ss2} - (R_{ss2} - R_0) \cdot R_{ss1} \cdot C_{ss1}} = \begin{cases} I_{max} & \text{Model 2} \\ -E_{max} & \text{Model 4} \end{cases}$$

그림 4-9는 이전에 논의되었던 여러 전환 모형의 행태를 그림으로 보여주고 있다. 그림 4-9의

A와 C에서, 전환 속도에 작용하는 인자는 항정 상태 농도에만 영향을 주는 것을 알 수 있다. 이것은 일차 약동학을 따르는 약물에서 지속정주 속도를 변화시키는 것에 대응된다. 지속정주 속도를 바꾸면, 항정 상태 농도는 달라지지만, 항정 상태 도달 시간은 변하지 않는다.

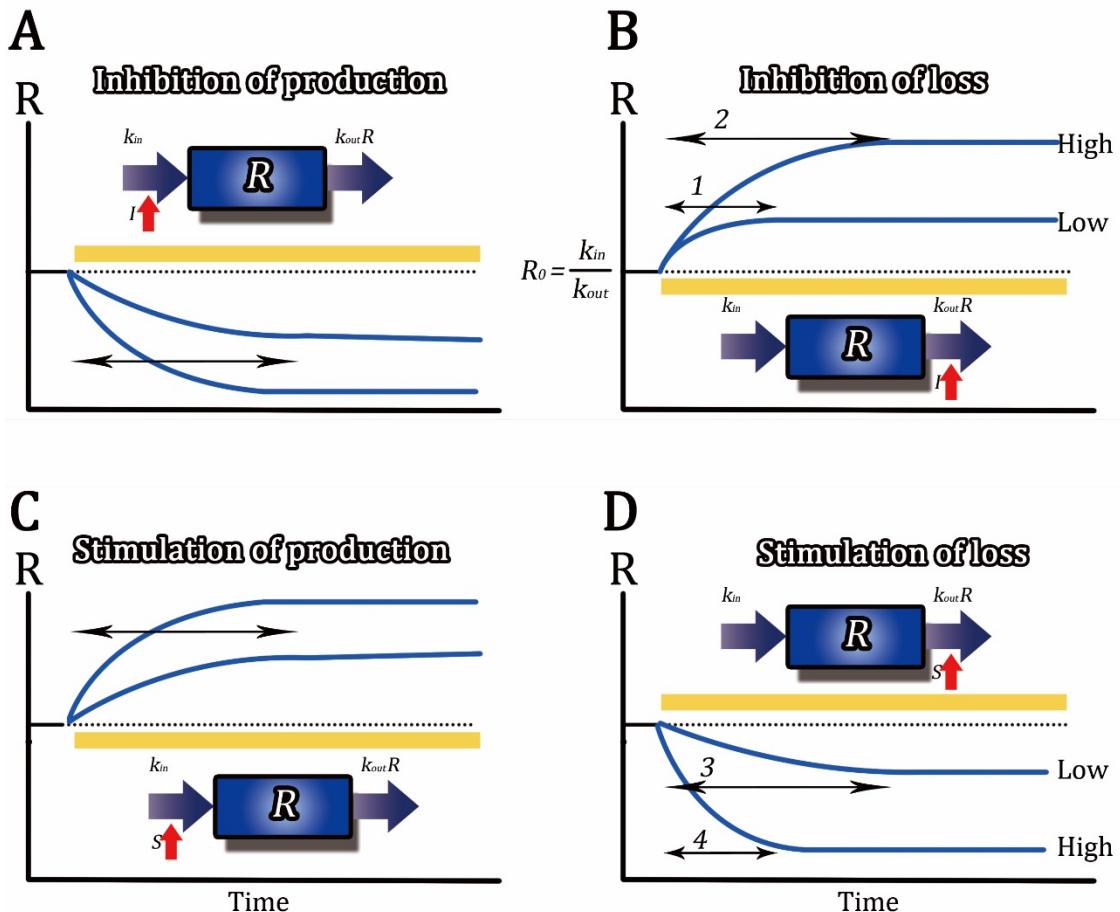


그림 4-9. 투여량이 동적 항정상태 도달시간(t_{ss})과 항정상태 반응(R_{ss})에 미치는 영향. 약물이 k_{in} 을 억제(A) 혹은 자극(C)하는 작용을 할 때, R_{ss} 는 영향을 받지만 t_{ss} 는 영향을 받지 않는다. 약물이 k_{out} 을 억제(B)하거나 자극(D)할 때는 R_{ss} 와 t_{ss} 모두 영향을 받는다. 전환 모형 아래 붉은 화살표는 억제(I) 약물 혹은 촉진(S) 약물의 투여량을 증가시킨 것을 나타내고 있다. 황토색 수평막대는 약물노출 기간을 나타낸다. 지속정주는 약동학이 속도제한단계(rate limiting step)가 되지 않도록 계단함수(step function)로 가정하였다.

또한 그림 4-9는 배치 모수(disposition parameter; 분율 전환 속도와 그것의 반감기)에 작용하는

인자가 항정상태 도달시간 t_{ss} 뿐만 아니라 항정상태 반응수준 R_{ss} 를 모두 변화시킨다는 것을 보여주고 있다(그래프 B와 D). 이는 지속정주되고 있는 물질의 청소율이 변화하는 것과 유사하다. 청소율이 약물의 반감기에 영향을 미쳐서 항정상태 도달시간과 항정상태 농도 모두를 결정한다는 것을 기억하라. 그래프 B를 보면, 용량 증가에 따라 새로운 동적 항정상태에 도달하는 시간이 길어지는 것을 볼 수 있는데, 이는 반응 소실의 반감기가 증가하기 때문이다. 그래프 D에서와 같이 약물이 반응 소실을 촉진하면, 반감기는 짧아지고 새로운 항정상태 도달 시간도 줄어든다. 약력학적 항정상태 도달시간으로 내재된 기전을 알 수도 있다. 그래프 A와 C에서 항정상태 도달시간은, k_{out} 이 영향을 받지 않기 때문에 용량과 무관하다는 것을 주목하자(Peletier et al [2005]). R_{max} 또는 R_{min} 과 기저반응 R_o 간의 차이를 ΔR 로 표시한다. 그림 4-10는 작용기전에 따라서 ΔR 을 모수화하는 여러가지 방법을 보여주고 있다.

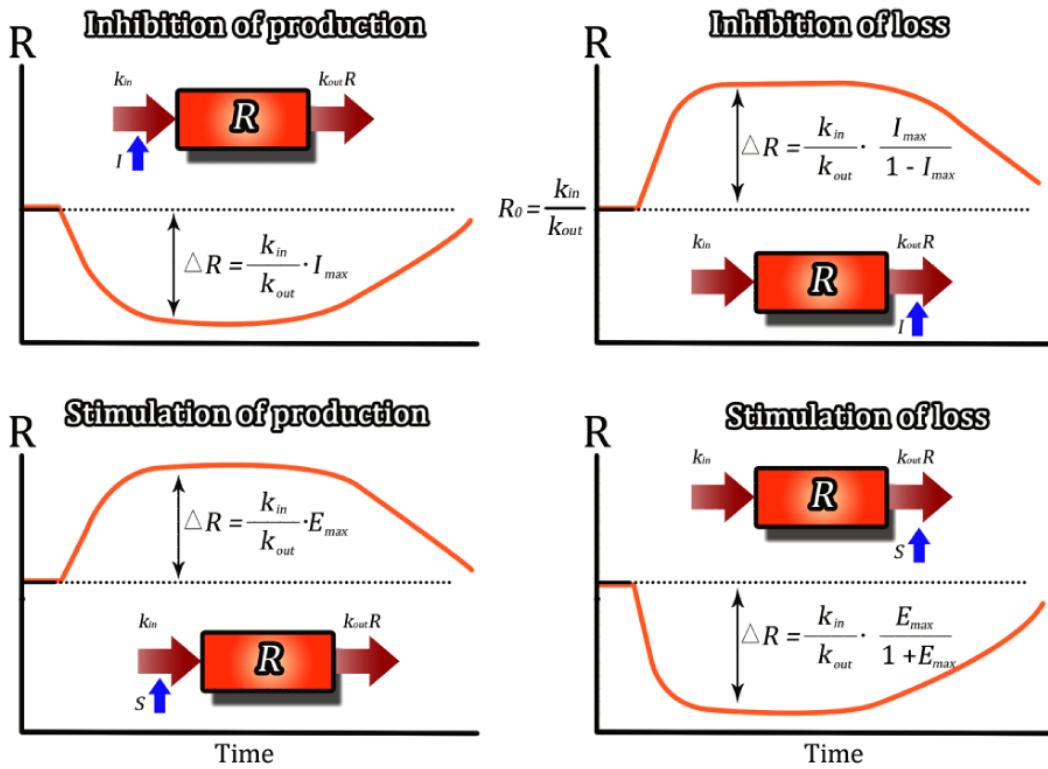


그림 4-10. 전환모형1-4(각각 A-D에 해당)의 시간반응곡선과 약력학적 항정상태에서 기저값과 최대반응 관측값 간의 차이를 결정하는 모수의 평가. 모형 아래 파란색 화살표는 약물 작용 부위를 나타낸다. 상단 좌측: $\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R$, 상단 우측: $\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R$, 하단 좌측:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R, \text{ 하단 우측: } \frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R$$

시간반응곡선의 초기 기울기 $\Delta R/\Delta t$ 는 몇몇 모수의 추정에 사용할 수 있다. 식 4-31은 이런 목적으로 이용된다.

$$\frac{\Delta R}{\Delta t} = k_{in} - k_{out} \cdot R = k_{out} \cdot R_0 - k_{out} \cdot R \quad (4-31)$$

이 식으로부터 생성 k_{in} 또는 소실 $-k_{out}$ 중 어느 것이 표 4-1에 제시된 네 가지 모형의 초기 기울기(initial slope)에 가장 많이 기여하는지를 결정한다.

$$\frac{\Delta R}{\Delta t} = \begin{cases} -k_{out} & Model 1 \\ k_{in} & Model 2 \\ S \cdot k_{in} & Model 3 \\ -S \cdot k_{out} & Model 4 \end{cases}$$

여기에서 S 는 $1 + E_{max}$ 와 동일하다. 모형 1과 4의 초기 기울기는 식 4-11과 식 4-29에 나타난 바와 같이 로그선형척도인 $\ln(R_1/R_2)/(t_1-t_2)$ 로 계산한다. $\Delta R/\Delta t$ 를 그림 4-11에 도식화하여 나타내었다.

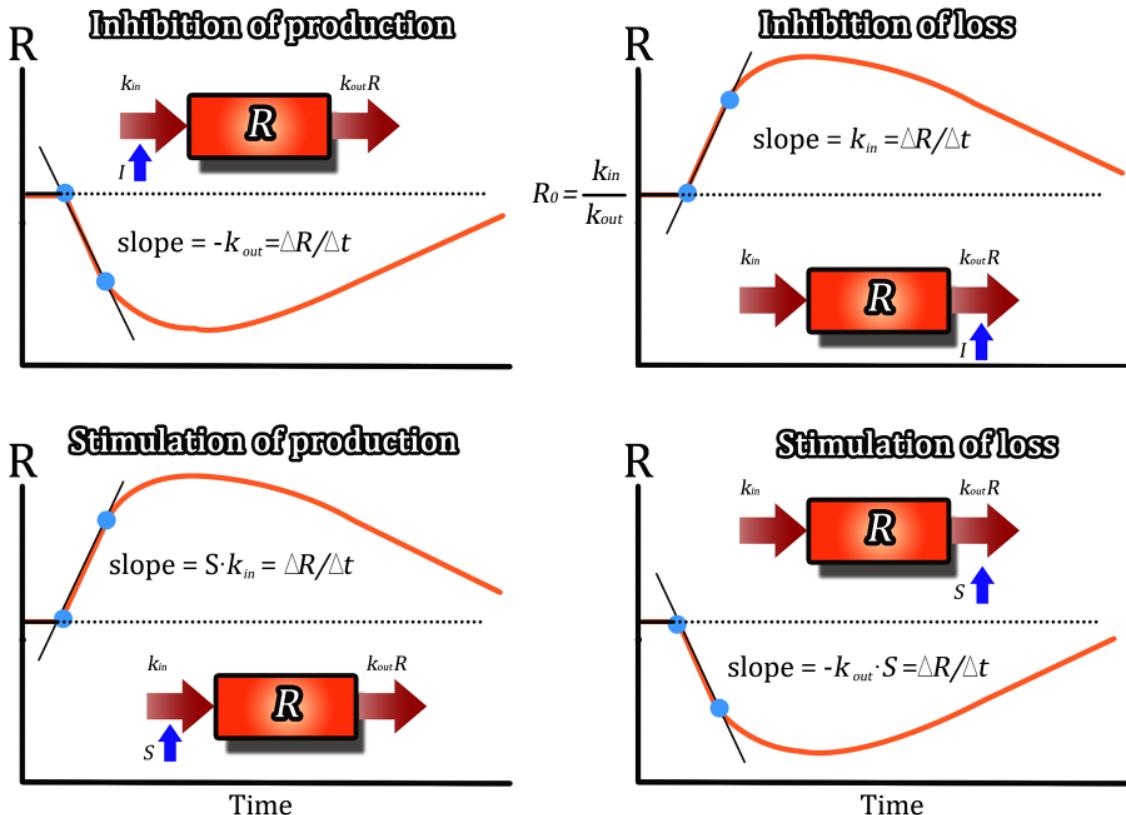


그림 4-11. 전환모형(turnover model) 1-4(각각 A-D에 해당)의 시간반응곡선과, 초기기율기의 결정인자(determinants). 전환모형 아래의 파란색 화살표는 약물 작용 부위를 의미한다.

상단 좌측: 일차소실, $\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot R - k_{out} \cdot R, \ln(slope) = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{\ln R_1 - \ln R_2}{t_1 - t_2} = I \cdot k_{in} - k_{out} \cdot R \approx -k_{out} \cdot R$

상단 우측: 영차 축적, $\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot R, slope = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{R_1 - R_2}{t_1 - t_2} = k_{in} - I \cdot R \cdot k_{out} \approx k_{in}$

하단 좌측: 영차축적, $\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \cdot R, slope = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{R_1 - R_2}{t_1 - t_2} = S \cdot k_{in} - k_{out} \cdot R \approx S \cdot k_{in}$

하단 우측: 일차소실, $\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R, \ln(slope) = \frac{\Delta R}{\Delta t} = \frac{\ln R_1 - \ln R_2}{t_1 - t_2} = k_{in} - S \cdot k_{out} \cdot R \approx -S \cdot k_{out} \cdot R$

왼쪽 위, 오른쪽 아래 그래프의 일차소실에서는 자료를 로그선형 변환하여 기율기를 구한다. 즉, $\ln(R_1/R_2)/(t_1-t_2)$. 나머지 두 그래프의 영차축적에서는 변환하지 않은 자료로부터 기율기를 구한다.

위와 달리, 시간에 대한 로그척도 잔차반응 $|R(t)-R_{ss}|$ 를 그려보는 방법도 있는데, 이 때 기울기 κ 는 다음과 같다.

$$\kappa = \begin{cases} k_{out} & \text{Model 1 and 3} \\ k_{out} \cdot (1 + I_{\max}) & \text{Model 2} \\ -k_{out} \cdot (1 + E_{\max}) & \text{Model 4} \end{cases}$$

표 4-4는 전환주도형모형 1-4의 초기 모수추정값 계산에 사용될 수 있는 수식이다.

표 4-4. 전환주도형모형(turnover driven model) 1-4의 초기 모수추정값(initial parameter estimates)

계산에 사용될 수 있는 수식

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
R_0	k_{in}/k_{out}	k_{in}/k_{out}	k_{in}/k_{out}	k_{in}/k_{out}
k_{in}	$k_{out} \cdot R_0$	$k_{out} \cdot R_0$	$k_{out} \cdot R_0$	$k_{out} \cdot R_0$
Initial $\Delta R/\Delta t$	$-k_{out}$	k_{in}	$(1 + E_{\max}) \cdot k_{in}$	$-k_{out} \cdot (1 + E_{\max})$
Residual κ	$-k_{out}$	$k_{out} \cdot (1 + I_{\max})$	k_{out}	$-k_{out} \cdot (1 + E_{\max})$
ΔR	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot I_{\max}$	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{I_{\max}}{1 - I_{\max}}$	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot E_{\max}$	$\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{E_{\max}}{1 + I_{\max}}$
R_{\max} or R_{\min}	$R_{\min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 - I_{\max}]$	$R_{\max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 - I_{\max}}$	$R_{\max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 + E_{\max}]$	$R_{\min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{1 + E_{\max}}$
I_{\max} or E_{\max}	$I_{\max} = 1 - \frac{R_{\max}}{R_0}$	$I_{\max} = 1 - \frac{R_0}{R_{\max}}$	$E_{\max} = \frac{R_{\max}}{R_0} - 1$	$E_{\max} = \frac{R_0}{R_{\max}} - 1$
IC_{50} or EC_{50}	초기 추정값 수식은 Krzyzanski와 Jusko [1998]의 논문을 참고하라.			

초기 모수추정값을 유도할 때, 우선 기저행태(baseline behavior)를 면밀히 조사하여야 한다. 즉, 기저값을 충분한 시간에 걸쳐서 획득하였는지, 기저값의 변이가 다른 곳의 변이에 비하여 어느 정도나 되는지를 확인하여야 한다. 이상적으로는, 적어도 하나 이상의 투여 용법으로 최대반응(maximum response) R_{\max} 를 얻어야 한다. 또한 어떤 모형(1-4)이 적합한지 식별하기 위하여 두, 세 가지 용량을 투여하는 것이 좋으며, 적절한 모형을 사용하면 이상적으로 R_{\max} 또는 R_{\min} 에 도달하여 정확하고 정밀한 모수 추정이 가능하다. 초기 모수 추정값을 기계적으로 정하지 말고, 자료의 특성을 하나하나 파악하여 공들여서 정하도록 한다. 이 방법은 약력학에서 흔히 볼

수 있는 매우 복잡한 비선형모형의 경우에 효과를 발휘할 것이다.

이러한 복잡성은 약물기전함수인 $H(C)$ 의 비선형적인 특성에서 기인하는데, 예를 들면, S자형태(sigmoidicity), 내인성 물질에 대한 역치 노출(threshold exposure), 기저값 변이(예를 들어, 진동성 oscillatory nature), 대사능 제한성 전환속도 및 소실(capacity-limited turnover rate and loss) 때문이다. 자료의 해상도가 충분히 좋다면, 약력학적 항정상태 도달시간을 통하여 기저 기전을 알아낼 수 있다(그림 4-1). 표 4-1의 모형 1과 3만 실제 항정상태 수준에 영향을 준다는 것을 주목하라. k_{out} 는 영향을 받지 않기 때문에 항정상태 도달시간은 용량과 무관하다. 네 가지 기본 전환모형의 수학적 특징을 자세하게 알고 싶다면 Krzyzanski와 Jusko [1998]를 참고하라.

4.5. 모형 행태(model behavior)

약물의 생체상(biophase) 혹은 효과구획(effect compartment)으로의 분포와 전환주도형간접반응을 조합할 수 있다(그림 4-12). 그러나, 예측값이 관측값과 일관되게 유사하면서, 모형 모두 추정이 합당하게 정밀한 예를 찾기는 쉽지 않다.

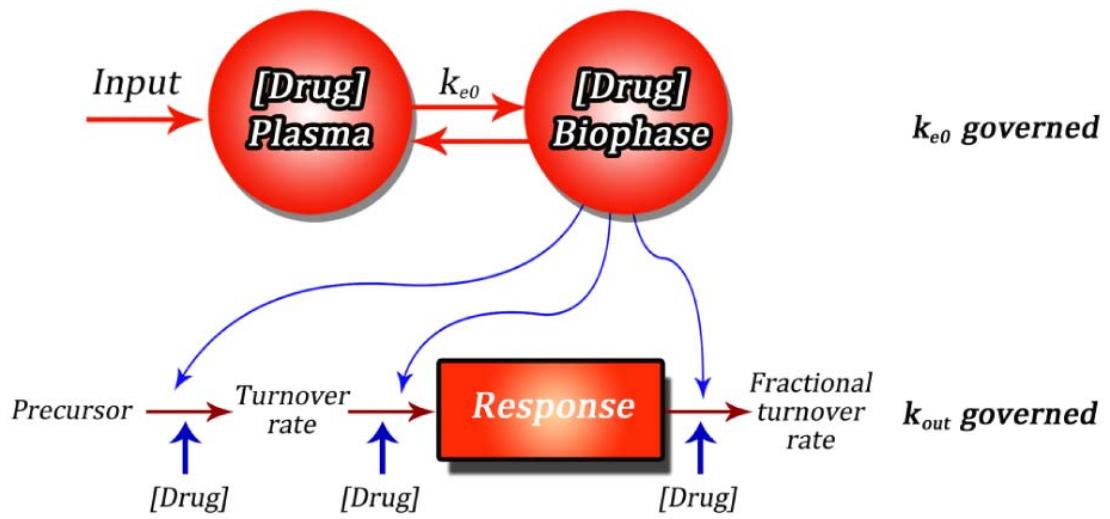


그림 4-12. 분포 모형(효과구획 모형)과 전환(간접반응) 모형의 이론적 조합. 그림에서 [Drug]은 약물이 자극하거나 억제하는 부위이다. 직접반응 모형(instantaneous or direct response model)에서는 약물이 농도측정 구획(sampled compartment)에 도달할 때까지 소요되는 시간을 제외하면, 시간 지연 없이 바로 반응(E)에 영향을 준다. 간접반응 모형(turnover driven or indirect response model)에서는 약물이 반응축적이나 소실에 직접 작용하나, 반응수준 자체에는 영향을 주지 않는다.

이전에도 언급한 것 같이, 기능적 반응과 관찰된 효과의 대부분은 사실상 전환 주도형 즉, 간접 반응이다. 약물이 자극을 유발하여 합성(synthesis)이나 이화(catabolism)와 같은 반응이 시작되고, 이로 인하여 측정 가능한 기능적 반응이 나오기까지는 시간이 소요된다. 어떤 반응은 신속하게 발생하여 직접 효과인 것처럼 보이기도 하지만, 반응의 범주를 결정하는 것은 시간과 자료 해상도이다. 약물 수용체 상호작용(drug receptor interaction)과 관측되는 반응까지의 시간 지연은 신호전달(transduction) 과정 때문일 수도 있다. 전환모형은 수많은 기전과 반응에 대하여 적용 가능한 유연한 모형으로 알려져 있다. 이 모형은 미분 방정식을 통하여 작동하고, 기전(자극, 억제)과 시스템(k_{in} , k_{out})을 움직이는 역학에 기반한다. 반응을 특성화하는데 필요한 모수의 수는, 적용된 용량 범위와 실험적으로 관찰한 반응의 정도 및 지속기간에 따라 달라진다. 표 4-1의

전환모형 1-4로부터 생성한 자료를 효과구획모형으로 적합하면 모수 추정값이 용량에 따라 달라진다. 즉, IC_{50}/EC_{50} (예민도, sensitivity), E_{max} (효능, capacity), n 이 용량에 따라 변하는데 이는 생물학적으로 타당하지 않다. 따라서, 효과구획모형은, 겉으로는 자료를 분석할 수 있는 것처럼 보일지라도, 전환주도형반응으로 기술되는 자료를 적합하기에는 한계가 있다.

앞에서 농도와 반응 간의 시간지연을 기술할 수 있는 세 가지 방법으로, 전환주도형모형, 분포속도제한형모형(효과구획모형), 수용체역학모형(수용체 on/off 속도모형)이 있다고 하였다. 이러한 시간지연이 분포 때문이라고 가정할 경우, 일차 효과구획모형(혹은 연결모형)을 적용한다. 혈장 약동학이 일차인 한, 최대반응 도달시간(time to peak effect, t_{peak})은 용량과 무관하게 일정하다. 다 그런 것은 아니지만 일반적으로 최대효과 도달시간이 용량에 따라 달라진다면 전환모형을 적용하여야 한다. 즉, 용량에 따라서 최대효과 도달시간이 변하지 않으면 효과구획모형을, 변하면 전환모형을 적용한다. 부록 7의 반응의 생성과 소실에 작용하는 서로 다른 $S(C)$ 와 $I(C)$ 함수에 의하여 최대점이 이동하는 현상에 대한 분석을 먼저 읽어 보고 아래 기술을 이해해 보기 바란다.

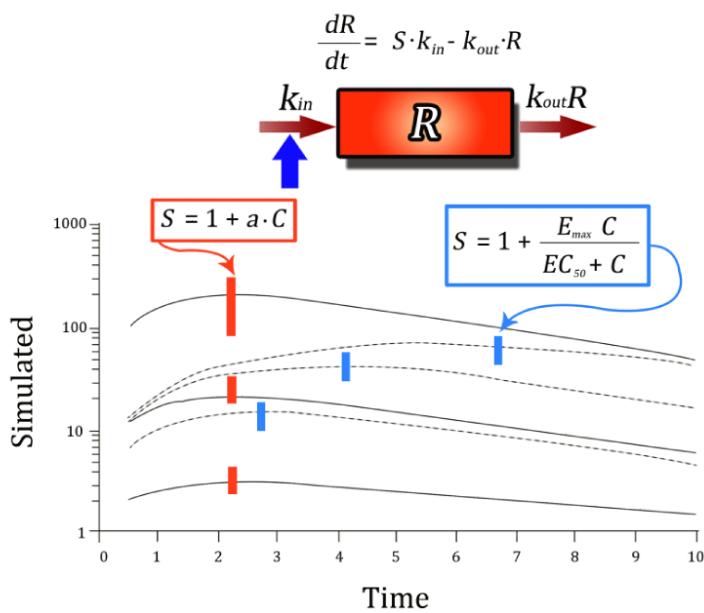
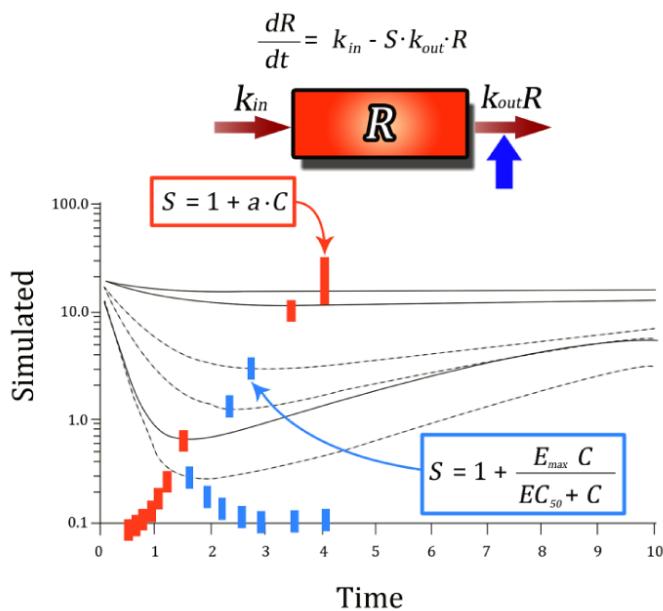


그림 4-13. 약물이 반응의 소실(상단)과 생성(하단)에 작용할 때, 다양한 용량 수준에서의 시간반응곡선. 반응은 선형(실선)과 비선형(대시선) 자극함수로 모형화되었다. 약물이 반응 소실(k_{out})에 작용할 때 두 자극함수 모두에서 용량이 증가함에 따라 반응 최저값이 이동한다. 용량의 증가는 시간반응곡선을 내리거나(상단), 높이는(하단) 결과를 초래한다.

그림 4-13은 단회 투여 후, 약물이 반응 소실과 생성에 각각 식 4-24와 4-18의 자극 함수를 통하여 작용한다고 할 때의 시뮬레이션을 보여주고 있다.

부록 7, 모형 4

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R \quad (4-24)$$

부록 7, 모형 3

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-18)$$

그림 4-13의 시뮬레이션에 사용된 비선형 자극 함수는

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \quad (4-32)$$

선형 자극 함수는

$$S(C) = 1 + a \cdot C \quad (4-33)$$

이다. 선형관계일 경우 기울기(a)는 용량에 따른 시간반응곡선하면적(AUC_R)으로부터 구한다.

억제형 약물기전함수로 다음의 선형, 비선형 수식을 가정하자. 먼저 비선형 억제함수는

$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C}{IC_{50} + C}$$

선형 억제함수는

$$I(C) = 1 - a \cdot C$$

이다. 선형 억제함수의 경우 a 와 C 가 작은 값이라야 $I(C)$ 가 음수가 되지 않는다는 점을 기억하자.

약물이 분율전환속도(fractional turnover rate, k_{out})에 작용할 때(그림 4-13 상단), 선형약물함수의 경우 최고점이 이동되는데, $I(C)$ 는 증가하고(부록 7, 상황 4, 모형 2, 선형억제형약물기전함수), $S(C)$ 는 감소한다(부록 7, 상황 4, 모형 4, 선형자극형약물기전함수). 비선형약물함수의 경우 최고, 최저반응이 $S(C)$ 의 경우 감소 및 증가하고(부록 7, 상황 2, 모형 4, 비선형자극형약물기전함수), $I(C)$ 의 경우 증가한다(부록 7, 상황 2, 모형 2, 비선형억제형약물기전함수).

전환모형이라 하더라도 최저반응이 용량과 상관없이 동일한 시간에 나타나는 경우도 있는데, 약물이 전환속도 k_{in} 에 작용하면서, 선형약물함수 $I(C)$, $S(C)$ 인 경우 최고점이 이동되지 않는다(부록 7, 상황 3, 모형 1은 선형억제형약물기전함수, 모형 3은 선형자극형약물기전함수). 반면에 약물이 전환속도 k_{in} 에 작용하면서, 비선형약물함수일 경우 최고반응 도달시간이 증가된다(부록 7, 상황 1, 모형 1은 비선형억제형약물기전함수, 모형 3은 비선형자극형약물기전함수, 그림 4-13 하단).

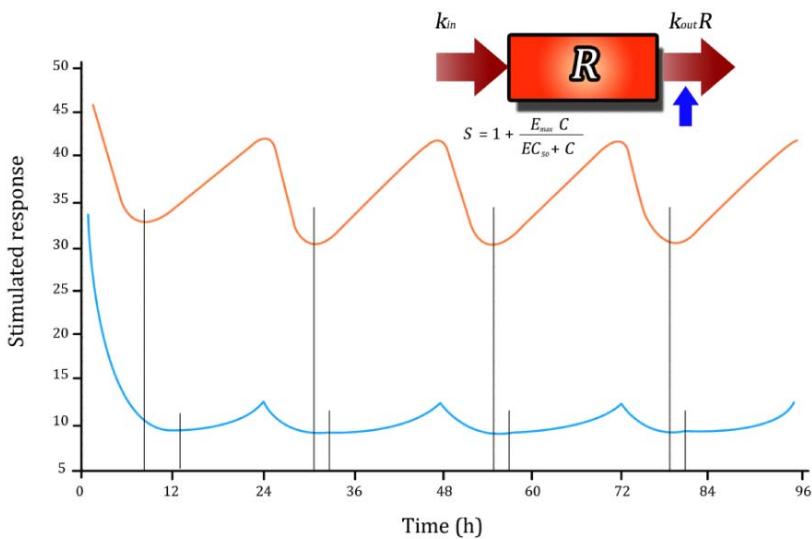
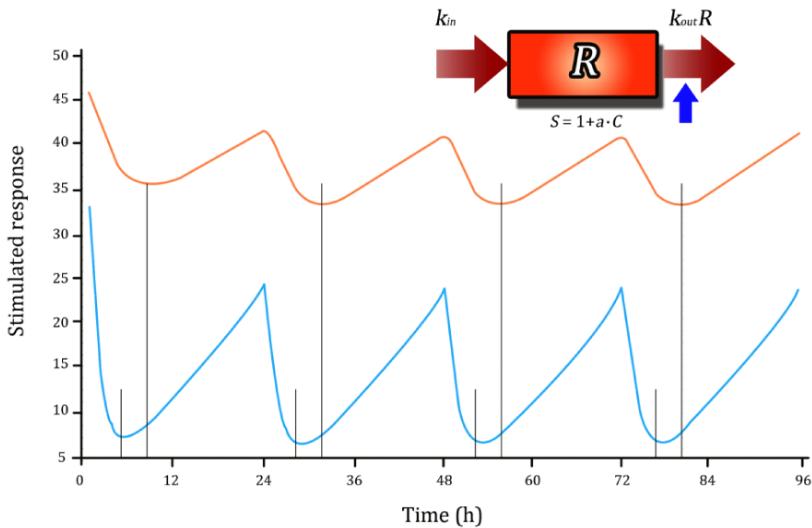


그림 4-14. 두 용량으로 반복 경구 투여하였을 때의 시간반응곡선 시뮬레이션. 주황색 곡선: 저용량, 하늘색 곡선: 고용량. 상단 그림에서 자극 함수 S 가 식 4-33의 선형을 따를 때, 최저 반응은 고용량에서 먼저 나타났다. 하단 그림에서 자극 함수가 식 4-32의 비선형을 따를 때, 최저 반응은 고용량에서 더 늦게 나타났다. 이것은 식 4-32가 비선형이기 때문이다. Peletier 등 [2005]을 참고하라.

그림 4-14는 반응소실을 자극하는(식 4-24) 약물을 두 용량으로 반복 투여할 때, 각각의 투여량에 대한 반응을 시뮬레이션 한 것이다.

부록 7, 모형 4

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R \quad (4-24)$$

선형 자극 함수는

$$S(C) = 1 + a \cdot C \quad (4-33)$$

비선형 자극 함수는

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \quad (4-32)$$

선형자극함수일 경우 용량(약물노출)이 클수록, 최저반응이 시간적으로 빨리 나타남을 유의하라(부록 7, 상황 4, 모형 4, 선형자극형약물기전함수, 그림 4-14 상단). 비선형 자극함수는 부록 7, 상황 2, 모형 4 비선형자극형약물기전함수를 보라(그림 4-14 하단).

4.6. 모형 확장(model extensions)

식 4-1를 확장하면 대사능 제한성 반응소실(capacity limited loss of response)을 기술할 수 있다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - \frac{V_{max}}{K_m + R} \cdot R \quad (4-34)$$

식 4-34를 0으로 두고, 기저반응 R_0 에 대하여 풀면 다음과 같다.

$$\begin{aligned} k_{in} - \frac{V_{max}}{K_m + R_0} \cdot R_0 &= 0 \\ \frac{k_{in}}{R_0} &= \frac{V_{max}}{K_m + R_0} \\ k_{in} \cdot K_m + k_{in} \cdot R_0 &= V_{max} \cdot R_0 \\ k_{in} \cdot K_m &= (V_{max} - k_{in}) \cdot R_0 \\ R_0 &= \frac{k_{in}}{V_{max} - k_{in}} \cdot K_m \end{aligned} \quad (4-35)$$

$R_0 | K_m$ 보다 아주 크면, 식 4-34은 다음과 같이 정리된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - V_{max} \quad (4-36)$$

항정상태에서 k_{in} 은 V_{max} 와 같다. 만약 $k_{in} | V_{max}$ 보다 아주 크면, 반응은 일정하게 증가하고, 아주 작으면 감소할 것이다. 식 4-36은 영차 입출력 모형(zero-order input and output model)이다. 이 경우 약물은 k_{in} 혹은 V_{max} 에 작용할 것이다. $R_0 | K_m$ 보다 매우 작다면, 식 4-34은 원래 전환모형인 식 4-1로 간소화 된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \quad (4-1)$$

표 4-5는 기본 전환모형에서 유도한 복잡하고 확장된 식을 나열하였다.

표 4-5. 전환 모형의 복잡하고 확장된 모형(complexities and extensions of turnover models)

Type of model	Equations	Comments
Stimulation	$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \frac{V_{max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} - k_{out} \cdot R$	
Baseline	$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot C_{BL}$	C_{BL} 은 기저 농도
Time dependent input	$k_{in} = f(t)$	
Capacity limited input	$\frac{dR}{dt} = \frac{V_{max}}{K_m + R_i} \cdot R_i - K_{out} \cdot R$	R_i 는 precursor level
Capacity limited output	$\frac{dR}{dt} = k_{in} - \frac{V_{max}}{K_m + R} \cdot R$	Full/partial inhibition
Feedback on input and output	$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot (1 - \frac{R}{R_{UL}}) - K_{out} \cdot R$ $\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot (1 - \frac{R_{LL}}{R})$	R_{UL} 과 R_{LL} 은 생리적 상한 및 하한값
Feedback	See moderator model	
Precursor/pool model	$\frac{dP}{dt} = k_{in} - k_1 \cdot P$ $\frac{dR}{dt} = k_1 \cdot P - k_{out} \cdot R$	
Synergy	$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot I(C) \cdot R$ $\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot S(C) \cdot R$	
Multiple compartment response model	$\frac{dR_1}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R_1 - k_1 \cdot R_1 + k_2 \cdot R_2$ $\frac{dR_2}{dt} = k_1 \cdot R_1 - k_2 \cdot R_2$	See Eriksson et al [1993]

4.7. 분석 예제

4.7.1. 전환모형 1

○ 배경

와파린은 비타민 K의 활성을 감소시키며 프로트롬빈 복합체(prothrombin complex, PC)의 생성을 억제한다. 이를 통해 프로트롬빈 복합체 활성(prothrombin complex activity, PCA)을 간접적으로 측정한다. 와파린을 단회성 주한 후 와파린 혈장농도와 PCA 간의 관계를 전환모형(간접반응모형)을 이용하여 탐색하고자 한다.

○ 실습목표

- 와파린과 프로트롬빈 복합체 활성의 상호작용을 지연시간을 포함한 경우와 포함하지 않은 경우로 나누어 모형을 구축해 본다.
- 지연시간 모형을 전구체(precursor) 모형으로 전환해 본다.

- 경쟁 관계에 있는 모형 사이의 비교

Inhibition of synthesis

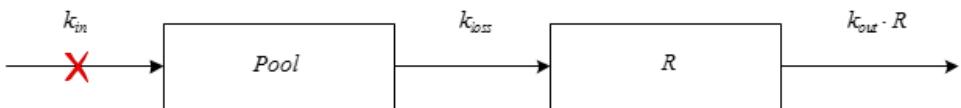
- Basic turnover without a lag time



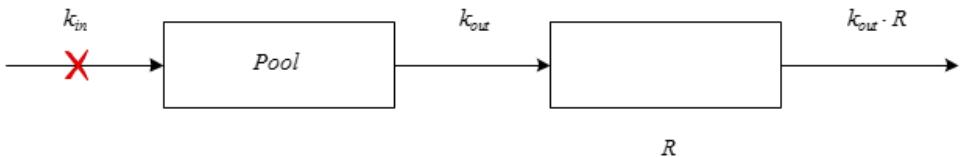
- Basic turnover with a lag time



- Precursor model replacing the lag-time with a first order constant k_{loss}



- Precursor model replacing the lag-time with a first order constant $k_{loss}=k_{out}$



○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형A: 지연시간이 없는 기본전환모형
- 분석 실행 및 결과 확인

- 모형B: 자연시간이 있는 기본전환모형
 - 분석 실행 및 결과 확인
- 모형A와 모형B 결과 비교
- 모형C: 자연시간을 k_{loss} 로 대체한 전구체 모형
 - 분석 실행 및 결과 확인
- 모형D: 자연시간을 k_{out} 으로 대체한 전구체 모형
 - 분석 실행 및 결과 확인
- 4개 모형 결과 전체 비교

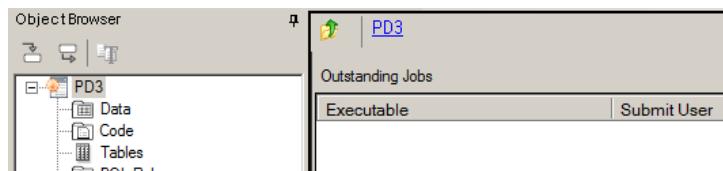
○ 자료 확인 및 불러오기

자료(PD4_data.csv)를 확인한다. 1열은 time (h), 2열은 프로트롬빈 복합체 활성(PCA, sec) 자료이다.

0	124.41
12	92
24	56.77
36	40.01
48	40.78
60	42.98
72	53
96	77.49
120	99.22
144	100.8

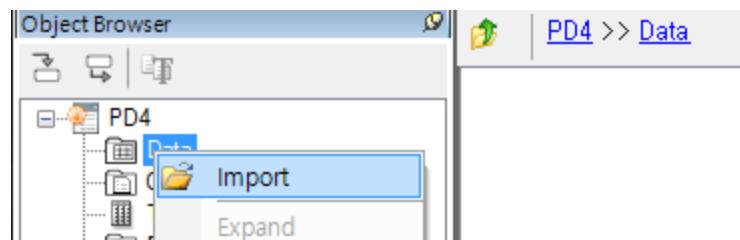
- 새 프로젝트를 열고 PD4로 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD4 입력

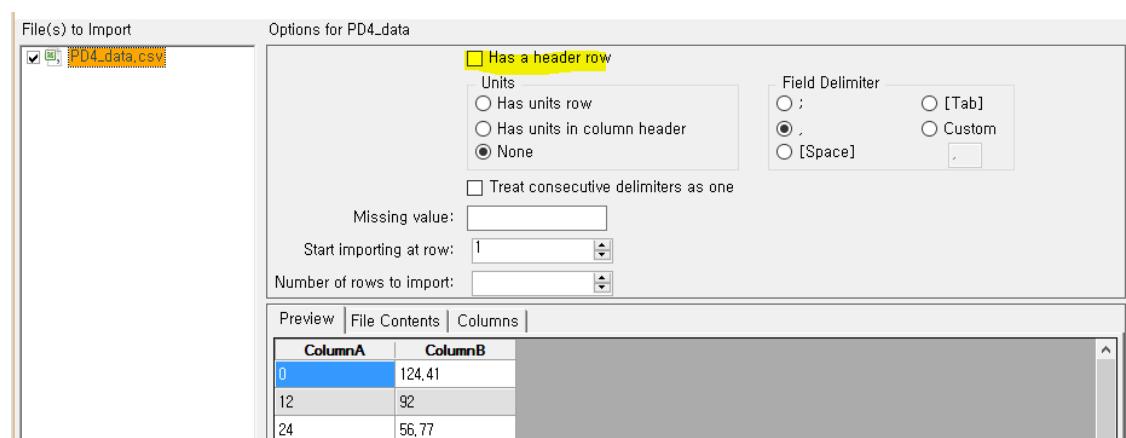


– PD4_data.csv를 불러 온다

PD4 → Data 우클릭 → Import → PD4_data.csv 선택 → 열기



이후 Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제



– 데이터 탑재와 단위를 설정한다(생략 가능).

데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 직접 입력하거나 unit builder를 사용할 수 있다.

ColumnA는 Time (h), ColumnB는 PCA (sec)로 입력한다.

The screenshot shows the Object Browser with the Data tab selected. A table named PD4_data is displayed with two columns: Time (h) and PCA (sec). The Time column contains values from 0 to 144. The PCA column contains values from 124.41 down to 100.8. Below the table, the Properties panel is open for the Time column. It shows 'Data Type' as 'Numeric' and 'Unit' as 'h'. There is also a 'Units Builder...' button.

	Time (h)	PCA (sec)
1	0	124.41
2	12	92
3	24	56.77
4	36	40.01
5	48	40.78
6	60	42.98
7	72	53
8	96	77.49
9	120	99.22
10	144	100.8
*		

○ 자료 탐색: 도표작성

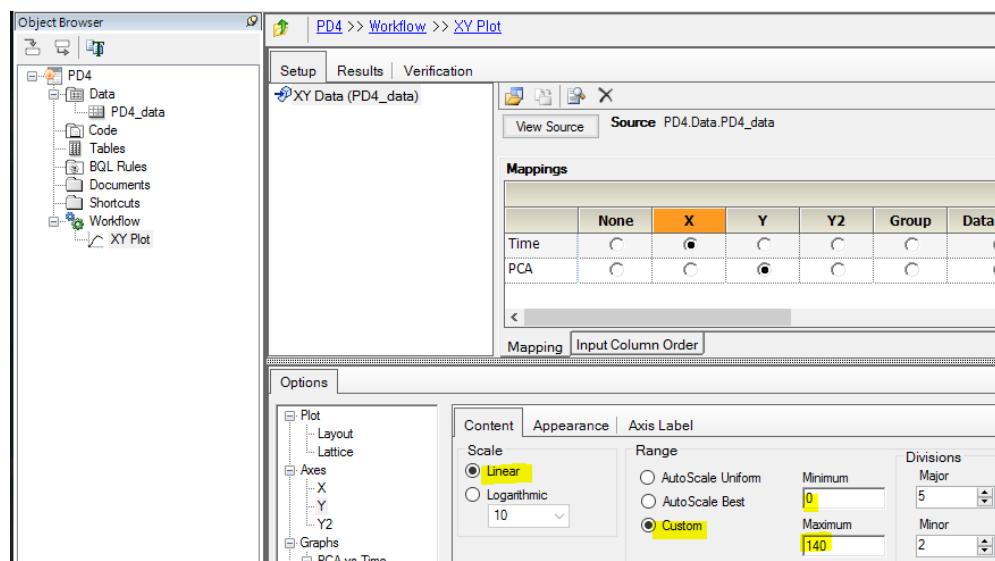
– XY Plot 실행

데이터 시트(PD4_data)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

The screenshot shows the Object Browser with the Data tab selected. A context menu is open over the PD4_data node. The 'Plotting' option is highlighted in the menu, and its submenu is displayed, showing 'XY Plot' as the selected item.

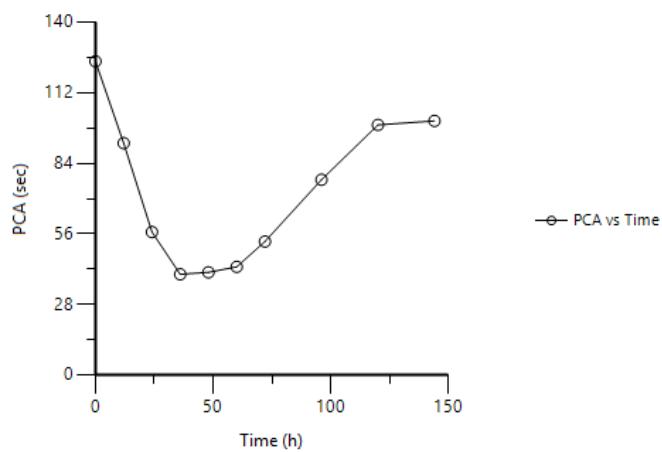
– XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X, PCA를 Y에 맵핑하고, Option의 Y축 스케일을 Linear(기본값)으로 선택한다. 이때 Y축의 범위를 custom으로 설정하고 최저값은 0, 최대값은 140으로 설정한다.



– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다.



○ 모형A 설정

지연시간이 없는 기본전환모형을 적합한다.

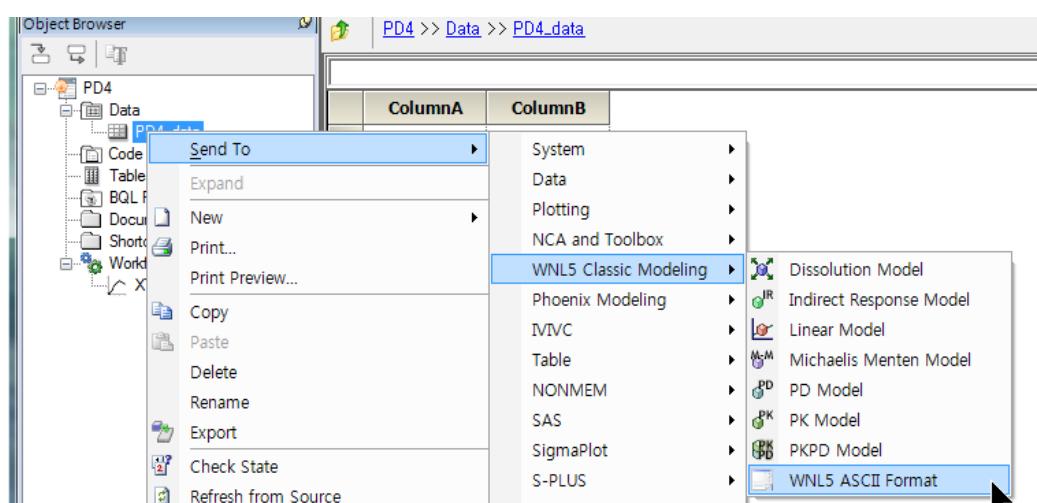
- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 PD4_data를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행

이후 이름을 ASCII에서 PD4A로 변경한다.



- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD4A.txt)를 불러온다.

```
MODEL  
COMM  
NDER 1  
NCON 2  
NPARM 4  
NSEC 1  
PNAMES 'IC50', 'kout', 'n', 'P0'  
S NAMES 'T12kd'  
END  
TEMP
```

```

Cw0 = CON(1); 1.05
K     = CON(2); 0.0228
t=X
END
START
Z(1)=P0
END
DIFF
Cw = Cw0*EXP(-K*t)
Inhib = 1/(1. + (Cw/IC50)**n)
DZ(1)=kout*(P0*Inhib - Z(1))
END

```

와파린의 약동학은 다음과 같은 단항지수함수로 표현할 수 있다.

$$C = 1.05 \cdot e^{-0.0228t}$$

CON[1]은 1.05, CON[2]는 0.0228이다.

프로트롬빈 복합체 활성에 대한 와파린의 경험적 억제형 약물기전함수 $I(C)$ 는 아래 식에서

$I_{max}=1$ 로 하여

$$I(C) = 1 - \frac{I_{max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \quad (4-4)$$

다음과 같이 된다.

$$I(C) = 1 - \frac{C^n}{IC_{50}^n + C^n} = \frac{IC_{50}^n}{IC_{50}^n + C^n} = \frac{1}{1 + \left(\frac{C}{IC_{50}}\right)^n}$$

전환 모형1(표 4-1와 그림 4-3)은 반응입력이나 생성 억제(반응축적 억제)로 인한 약물 반응을 기술하고 있다. 이 모형에서는, 반응 변화속도가 다음과 같이 기술된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-6)$$

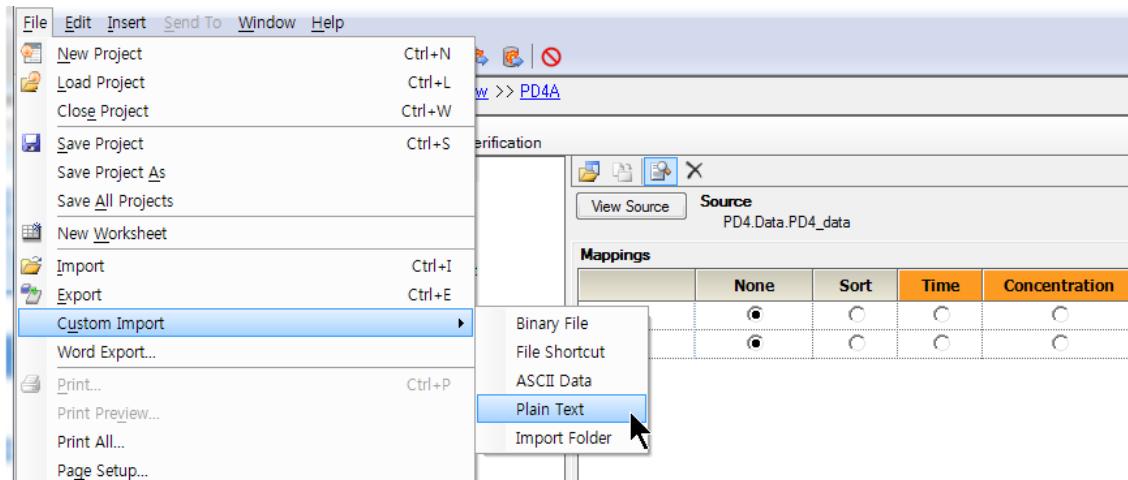
$$\frac{dR}{dt} = k_{out} \cdot (R_0 \cdot I(C) - R)$$

```

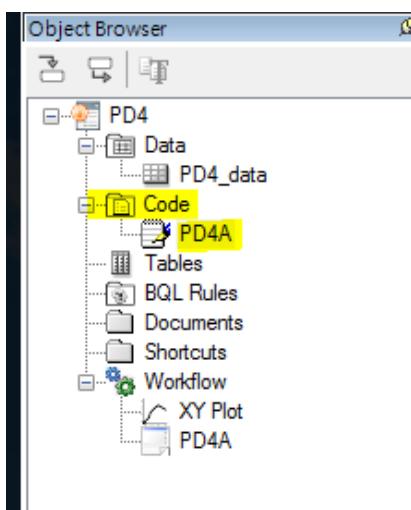
func 1
f  = z(1)
end
SECO
T12kd = 0.693/kout
END
EOM

```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD4A.txt를 불러온다.



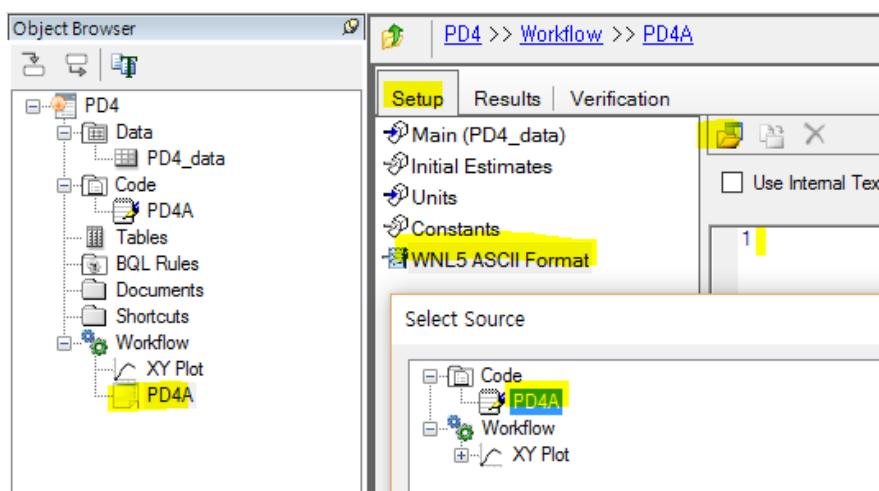
다음과 같이 Code 아래에 PD4A가 생성되었다.



The screenshot shows the Object Browser on the left with a tree view of the project structure. Under the 'PD4' node, there are 'Data', 'Code', 'Tables', 'BQL Rules', 'Documents', 'Shortcuts', 'Workflow', and 'XY Plot'. The 'Code' node is expanded, and under it, the 'PD4A' node is selected and highlighted with a yellow box. On the right, the 'Code' editor window is open with the title 'PD4 >> Code >> PD4A'. It contains the following PD4A code:

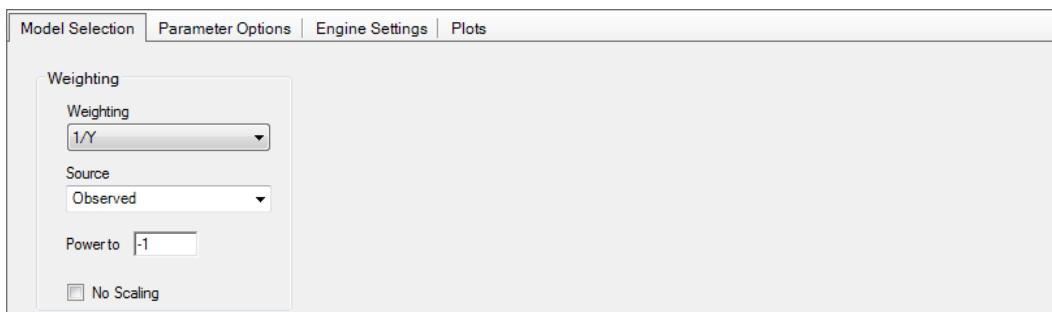
```
1 MODEL
2 COMM
3 NDER 1
4 NCON 2
5 NPARAM 4
6 NSEC 1
7 PNAME 'IC50', 'kout', 'n', 'PO'
8 SNAME 'T12kd'
9 END
10 TEMP
11 Cw0 = CON(1)
12 K = CON(2)
--
```

Workflow → ASCII → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD4A 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정

가중값을 1/Y로 설정한다.

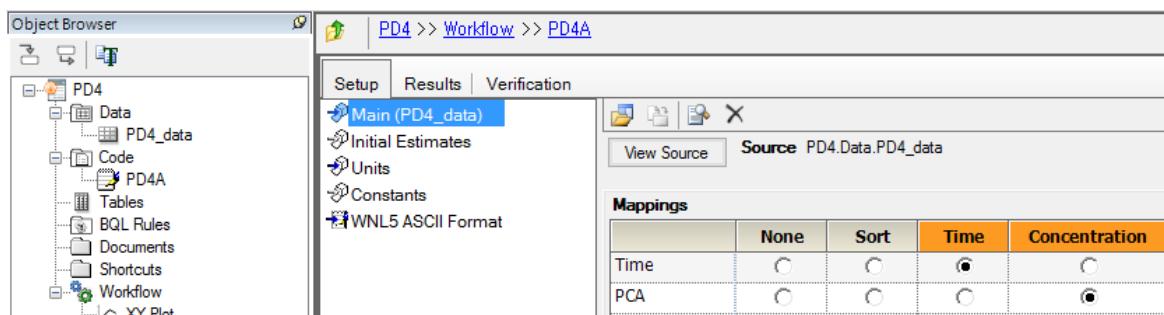


– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time에 Time을 지정하고 Concentration에 PCA를 지정한다.

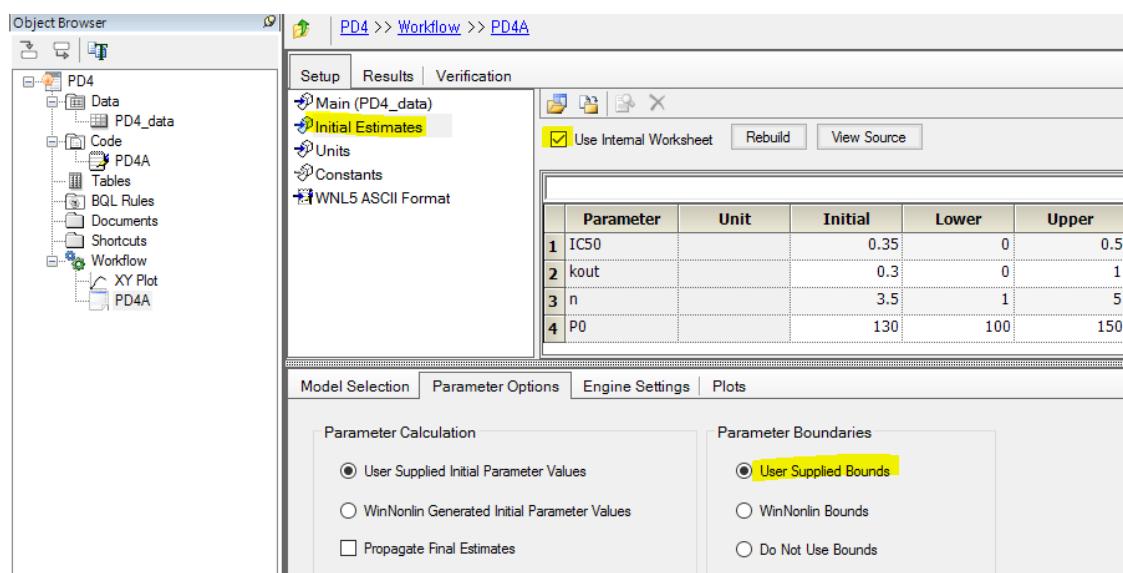


- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력, Parameter Options 탭의

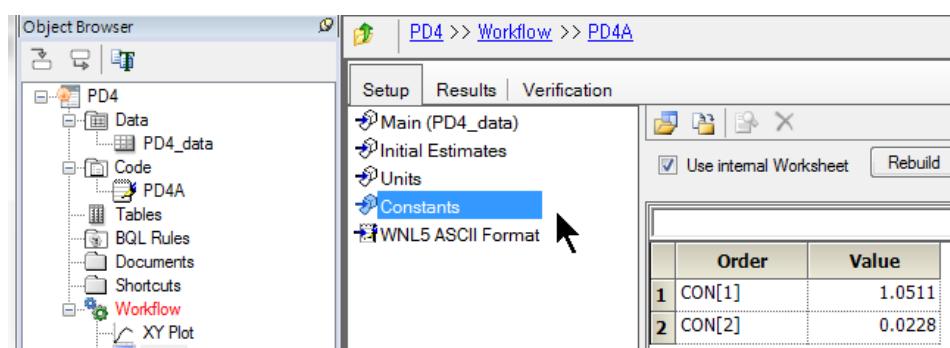
Parameter Boundaries에서 User Supplied Bounds 선택 → Lower/Upper Bounds 입력



- Units(생략)

- Constants

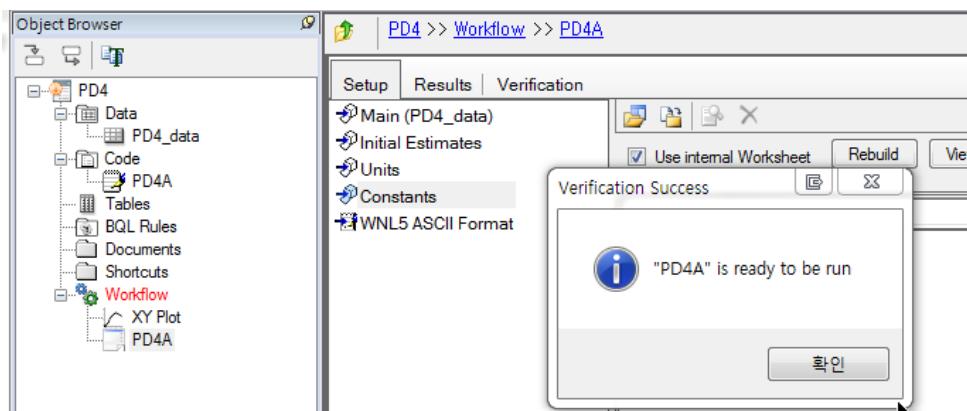
Constants → Use internal Worksheet 클릭 → Value 입력



○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.



- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

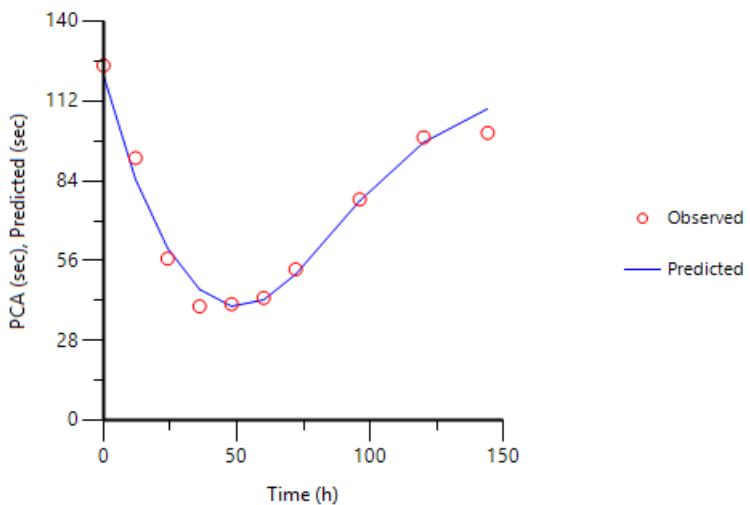
- 결과 확인

• Diagnostics 확인

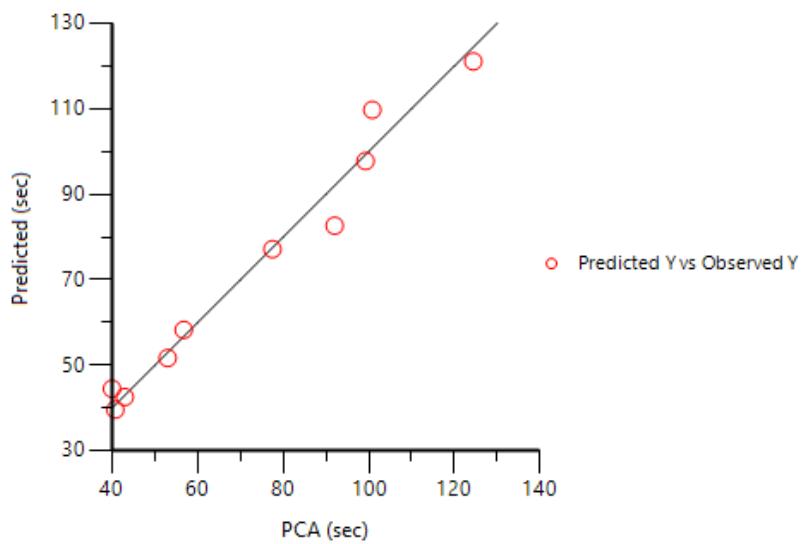
	Function	Item	Value
1	1	CSS	8174.91
2	1	WCSS	6620.31
3	1	SSR	205.881
4	1	WSSR	153.002
5	1	S	5.04978
6	1	DF	6
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9874
8	1	WT_CORR_(O)	0.9884
9	1	AIC	58.30451
10	1	SBC	59.51485

- Plot 확인

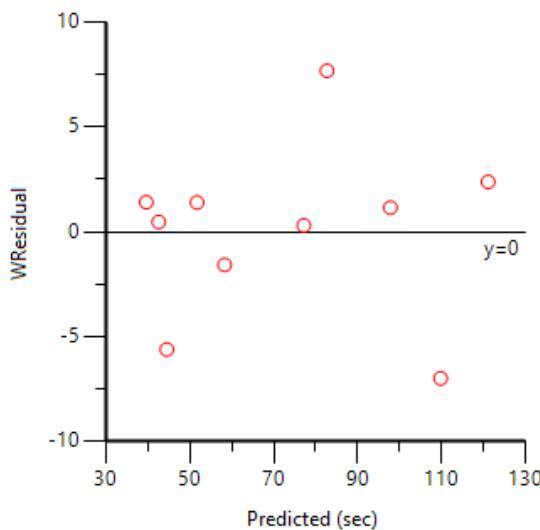
Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다. Y축의 최소값 0, 최대값 140으로 설정하여 다음과 같이 그림을 확인한다.



Predicted Y vs Observed Y



Weighted Residual Y vs Predicted Y



- Final Parameter 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	IC50		0.26167139	0.02475492	9.4603083
2	KOUT		0.033208001	0.0059454095	17.903545
3	N		2.6800206	1.0622532	39.636011
4	P0		121.0483	5.5473141	4.5827279

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0
1	IC50	0.000612806			
2	KOUT	-9.4637E-05	3.53479E-05		
3	N	0.0189813	-0.00589119	1.12838	
4	P0	-0.113225	0.0219151	-3.87191	30.7727

- 상관행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0
1	IC50	1			
2	KOUT	-0.64301	1		
3	N	0.721832	-0.932809	1	
4	P0	-0.824511	0.664475	-0.657074	1

- 조건수

이 모형의 조건수는 2834였다.

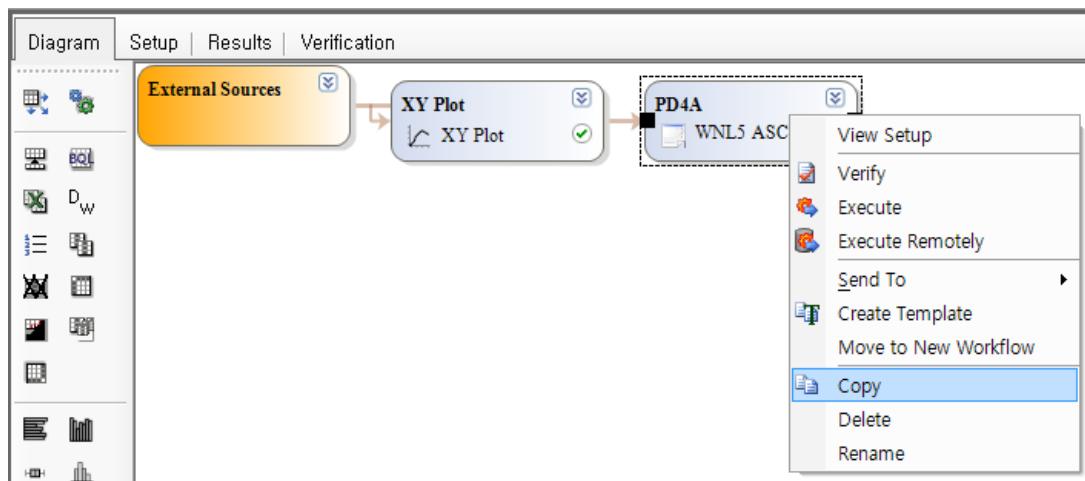
○ 모형B 설정 및 실행

시간지연(t_{lag})이 있는 기본전환모형을 적합한다. 모형A와 동일한 방법을 적용 및 분석한다.

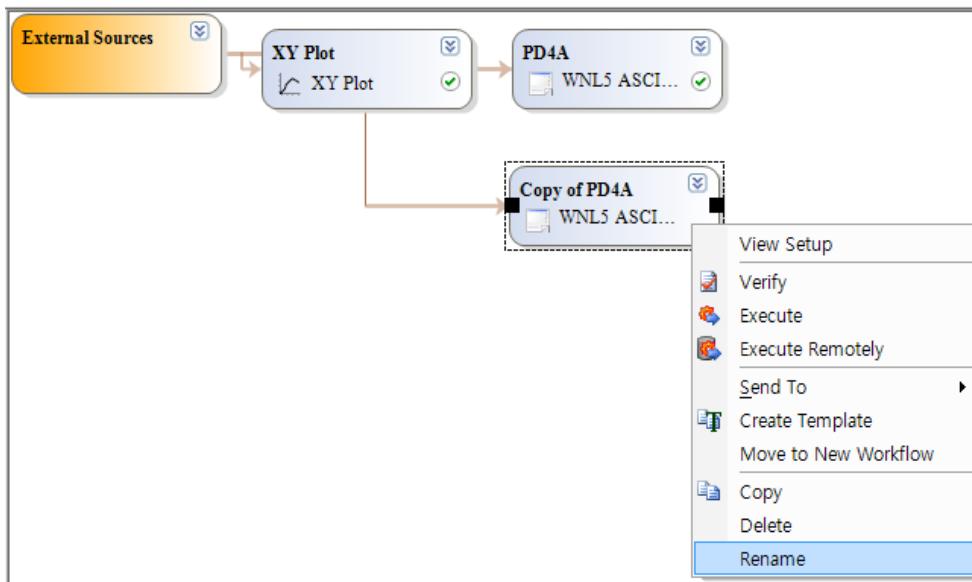
- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

Workflow를 더블 클릭 후 PD4A를 우클릭 → Copy, 다시 마우스 우클릭 → Paste



Copy of PD4A 우클릭 → Rename 눌러서 이름을 PD4B로 변경한다.



- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD4B.txt)를 불러온다.

```
MODEL  
COMM  
NDER 1  
NCON 2  
NPARM 5  
NSEC 1  
PNAMES 'IC50', 'kout', 'n', 'P0', 'Tlag'  
S NAMES 'T12kd'  
END
```

모수에 Tlag가 추가되었다.

```
TEMP  
Cw0 = CON(1); 1.05  
K = CON(2); 0.0228  
t=X  
END
```

```

START
Z(1)=P0
END
DIFF
Cw = Cw0*EXP(-K*t)
Inhib = 1/(1. + (Cw/IC50)**n)
IF T LE Tlag THEN
DZ(1) = 0.0
ELSE
DZ(1)=kout*(P0*Inhib - Z(1))
ENDIF
END

```

와파린의 약동학은 다음과 같은 단항지수함수로 표현할 수 있다.

$$C = 1.05 \cdot e^{-0.0228t}$$

CON[1]은 1.05, CON[2]는 0.0228이다.

프로트롬빈 복합체에 대한 와파린의 경험적 억제형 약물기전 함수 $I(C)$ 는 아래 식에서 $I_{max}=1$ 로 하여

$$I(C) = 1 - \frac{I_{max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \quad (4-4)$$

다음과 같이 된다.

$$I(C) = 1 - \frac{C^n}{IC_{50}^n + C^n} = \frac{IC_{50}^n}{IC_{50}^n + C^n} = \frac{1}{1 + \left(\frac{C}{IC_{50}}\right)^n}$$

Time ≤ Tlag일 때는 반응의 변화가 0이고, Tlag 이후 반응이 변화하는 것으로 설정하였다.

전환모형 1(표 4-1와 그림 4-3)은 반응 입력이나 생성 억제(반응축적 억제)로 인한 약물 반응을 기술하고 있다. 이 모형에서는, 반응 변화속도가 다음과 같이 기술된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-6)$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{out} \cdot (R_0 \cdot I(C) - R)$$

전환모형 1(표 4-1와 그림 4-3)은 반응변화 속도를 다음과 같이 기술한다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{out} \cdot (R_0 \cdot I(C) - R)$$

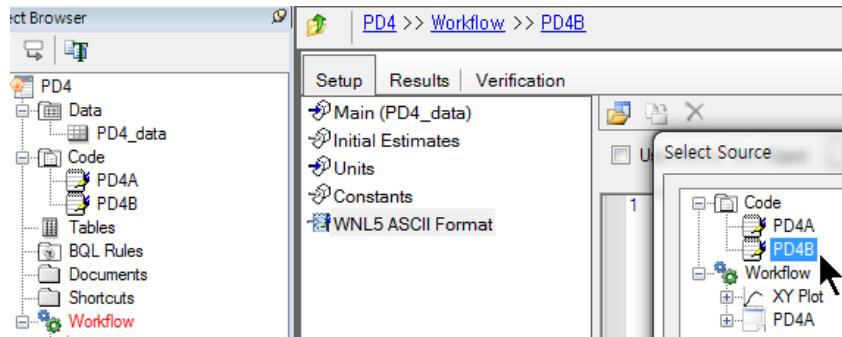
```
func 1
f = z(1)
end
SECO
T12kd = 0.693/kout
END
EOM
```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD4B.txt를 불러온다. 다음과 같이 Code 아래에 PD4B가 생성되었다.

The screenshot shows the WinEdt interface. On the left, the Project Browser displays a project structure under 'PD4': Data (PD4_data), Code (PD4A, PD4B), Tables, BQL Rules, Documents, Shortcuts, Workflow (XY Plot), and XY Plot (PD4A, PD4B). The 'Code' section contains two files: PD4A and PD4B. The right pane shows the code for PD4B:

```
1 MODEL
2 COMM
3 NDER 1
4 NCON 2
5 NPARM 5
6 NSEC 1
7 PNAME 'IC50', 'kout', 'n', 'P0', 'Tlag'
8 SNAME 'T12kd'
9 END
10 TEMP
11 Cw0 = CON(1)
12 K = CON(2)
13 t=X
14 END
15 START
16 Z(1)=P0
17 END
18 DIFF
19 Cw=Cw0*EXP(-K*t)
20 Inhib = 1/(1. + (Cw/IC50)**n)
21 IF T LE Tlag THEN
22 DZ(1) = 0.0
23 ELSE
24 DZ(1)=kout*(P0*Inhib - Z(1))
25 ENDIF
26 END
27 func 1
28 f = z(1)
29 end
30 SECO
31 T12kd = 0.693/kout
32 END
33 EOM
```

Workflow → ASCII 1 → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD4B 코드를 지정한다.



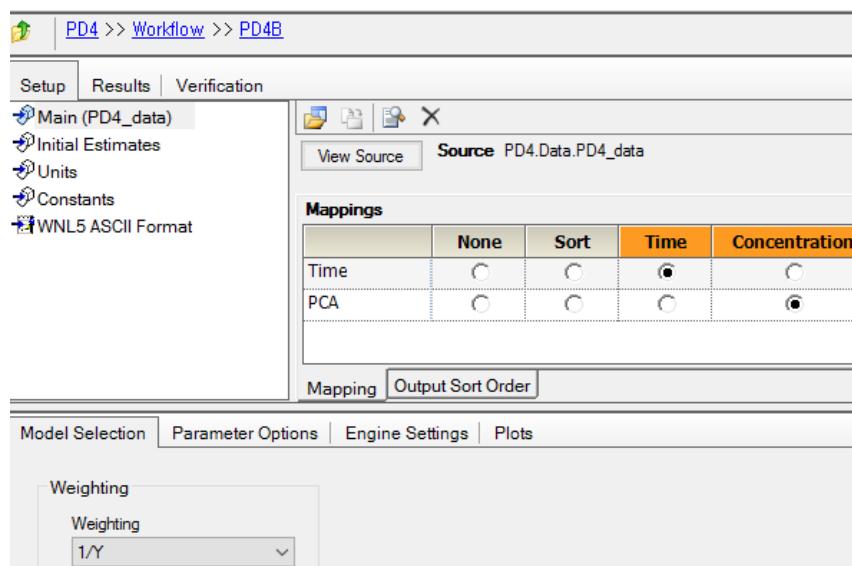
– Model Selection 설정

Workflow에서 PD4A를 복사하여 붙였으므로 가중값 설정(1/Y)을 그대로 사용할 수 있다.

– Setup 설정

맵핑 설정과 초기값을 그대로 사용할 수 있다.

- Main: 자료 맵핑(이전과 설정이 동일하므로 생략)



- Initial Estimates

Tlag의 초기값만 추가로 입력해주면 된다.

Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1 IC50		0.35	0	0.5
2 kout		0.3	0	1
3 n		3.5	1	5
4 P0		130	100	150
5 Tlag		1	0	10

- Units(생략)

- Constants(이전과 설정이 동일하므로 생략)

Constants → Use internal Worksheet 클릭 → Value 입력

Order	Value	
1	CON[1]	1.0511
2	CON[2]	0.0228

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

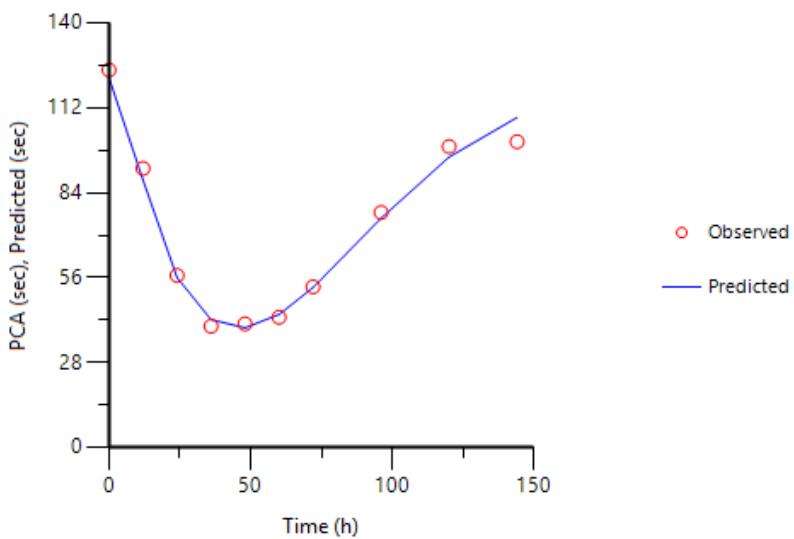
- 결과 확인

• Diagnostics 확인

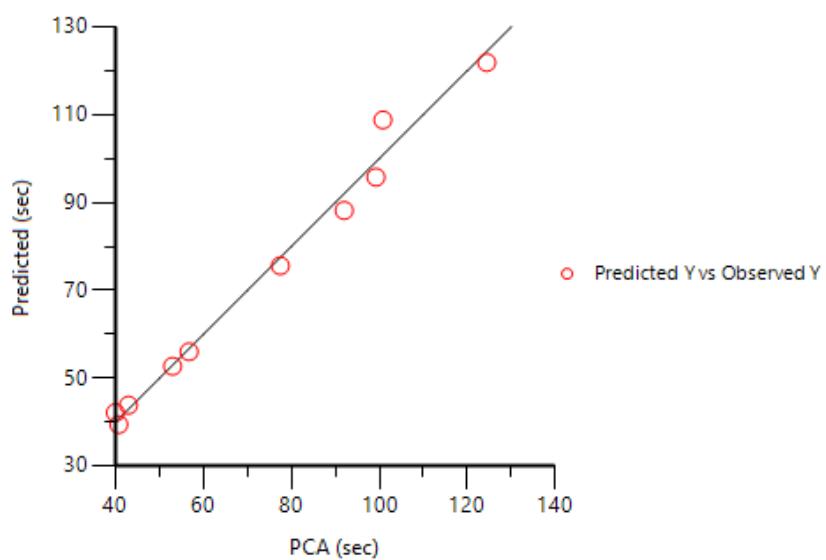
	Function	Item	Value
1	1	CSS	8174.91
2	1	WCSS	6620.31
3	1	SSR	108.462
4	1	WSSR	74.6015
5	1	S	3.86268
6	1	DF	5
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9934
8	1	WT_CORR_(O)	0.9944
9	1	AIC	53.12161
10	1	SBC	54.63454

- Plot 확인

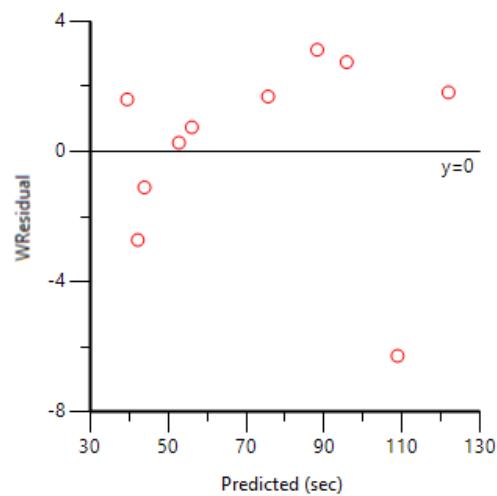
Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다. Y축의 최소값 0, 최대값 140으로 설정하여 다음과 같이 그림을 확인한다.



Predicted Y vs Observed Y



Weighted Residual Y vs Predicted Y



- Final Parameter 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	IC50		0.24166026	0.021566072	8.9241285
2	KOUT		0.050216955	0.010620289	21.148812
3	N		1.7330455	0.38655012	22.304673
4	P0		121.83775	5.0256965	4.1249091
5	TLAG		4.7093668	3.0593608	64.963314

- 부산공분산행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0	TLAG
1	IC50	0.000465095				
2	KOUT	-0.000115045	0.000112791			
3	N	0.00601382	-0.00350413	0.149421		
4	P0	-0.0890986	0.0146939	-1.0479	25.2576	
5	TLAG	-0.00646431	0.0245438	-0.483551	-3.41277	9.35969

- 상관행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0	TLAG
1	IC50	1				
2	KOUT	-0.502296	1			
3	N	0.721396	-0.853567	1		
4	P0	-0.82206	0.275298	-0.539406	1	
5	TLAG	-0.0979762	0.755397	-0.408889	-0.221963	1

- 조건수

이 모형의 조건수는 1909였다.

○ 모형A와 모형B 결과 비교

아래의 여러가지 비교조건을 감안해 보았을 때, 모형B가 자료를 더 잘 설명한다는 것을 알 수 있다.

Diagnostics: 모형B의 목적함수값(WSSR), AIC, SBC 값이 더 작다.

모형A

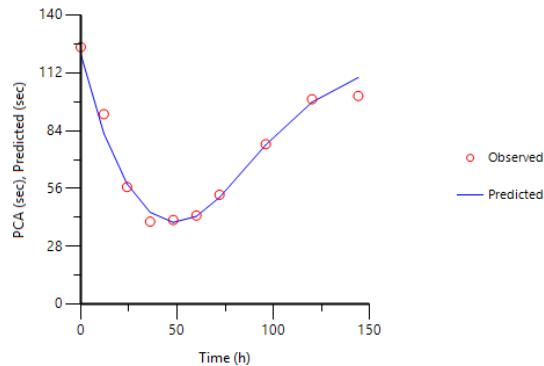
모형B

	Function	Item	Value
1	1	CSS	8174.91
2	1	WCSS	6620.31
3	1	SSR	205.881
4	1	WSSR	153.002
5	1	S	5.04978
6	1	DF	6
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9874
8	1	WT_CORR_(O	0.9884
9	1	AIC	58.30451
10	1	SBC	59.51485

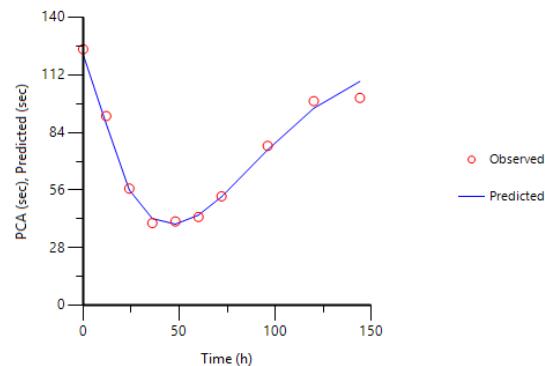
	Function	Item	Value
1	1	CSS	8174.91
2	1	WCSS	6620.31
3	1	SSR	108.462
4	1	WSSR	74.6015
5	1	S	3.86268
6	1	DF	5
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9934
8	1	WT_CORR_(O	0.9944
9	1	AIC	53.12161
10	1	SBC	54.63454

Predicted Y vs X

모형A

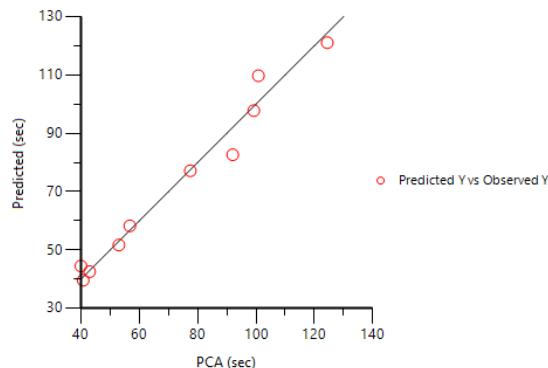


모형B

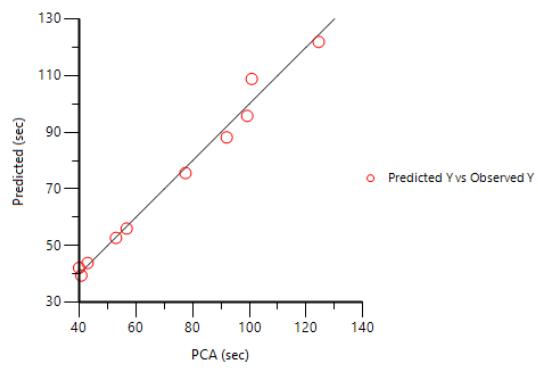


Predicted Y vs Observed Y

모형A

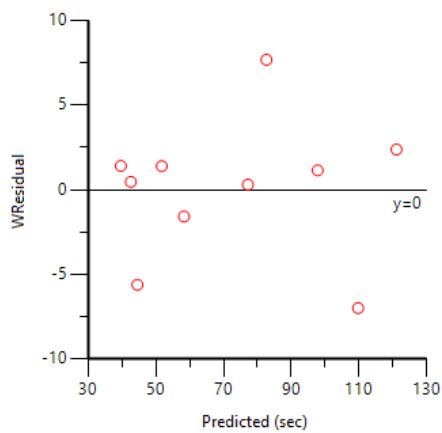


모형B

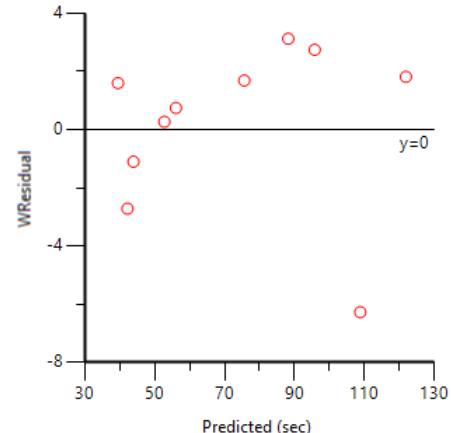


Weighted Residual Y vs Predicted Y: 모형B의 가중잔차가 모형A에 비하여 작음을 알 수 있다.

모형A



모형B



Final Parameters: 자연시간이 추가된 모형B에서 N의 CV%가 특히 감소한 것을 관찰할 수 있다.

모형A

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	IC50		0.26167139	0.02475492	9.4603083
2	KOUT		0.033208001	0.0059454095	17.903545
3	N		2.6800206	1.0622532	39.636011
4	P0		121.0483	5.5473141	4.5827279

모형B

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	IC50		0.24166026	0.021566072	8.9241285
2	KOUT		0.050216955	0.010620289	21.148812
3	N		1.7330455	0.38655012	22.304673
4	P0		121.83775	5.0256965	4.1249091
5	TLAG		4.7093668	3.0593608	64.963314

Correlation Matrix: 모수간 상관관계의 경우 큰 차이는 없다

모형A

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0
1	IC50	1			
2	KOUT	-0.64301	1		
3	N	0.721832	-0.932809	1	
4	P0	-0.824511	0.664475	-0.657074	1

모형B

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0	TLAG
1	IC50	1				
2	KOUT	-0.502296	1			
3	N	0.721396	-0.853567	1		
4	P0	-0.82206	0.275298	-0.539406	1	
5	TLAG	-0.0979762	0.755397	-0.408889	-0.221963	1

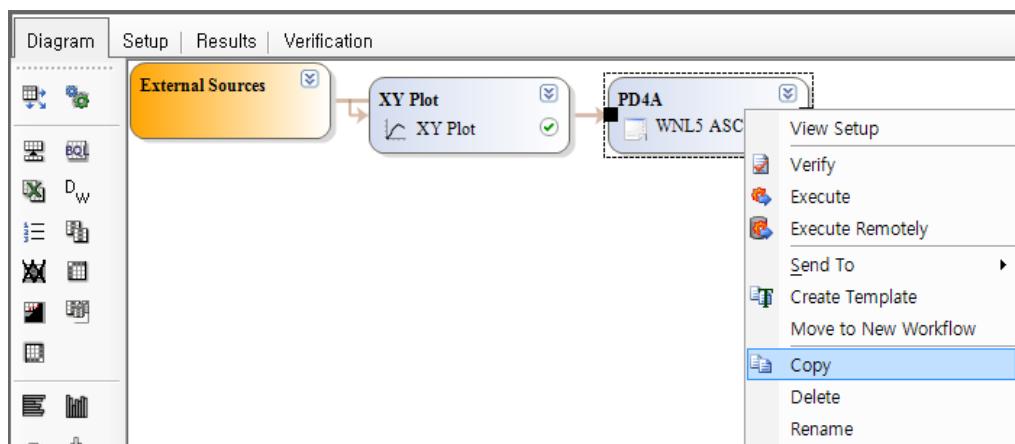
○ 모형C 설정 및 실행

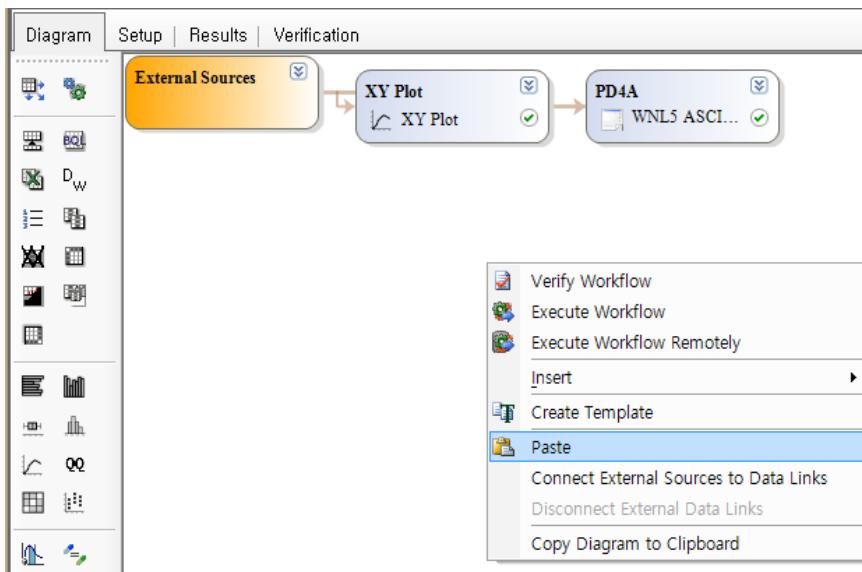
일차속도상수 k_{loss} 로 자연시간을 대체한 전구체 모형을 적합한다.

- 기본 모형 구축

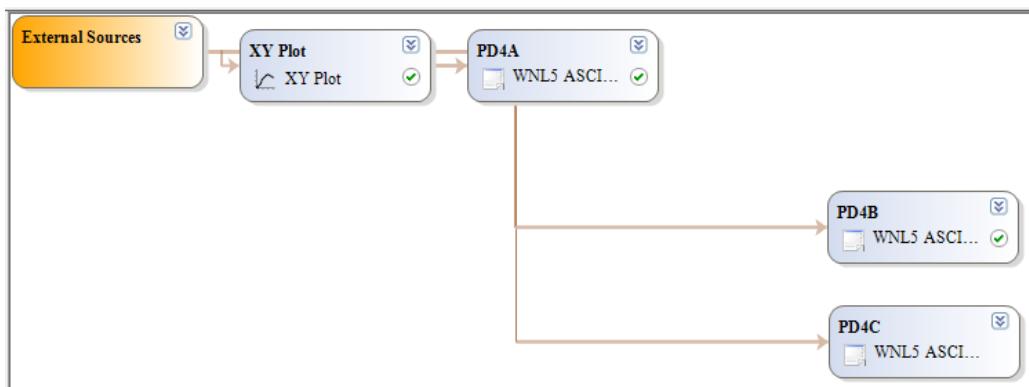
- 모형화 방법 확인(user-defined model)

Workflow를 더블 클릭 후 PD4A를 우클릭 → Copy, 다시 마우스 우클릭 → Paste





Copy of PD4A 우클릭 → Rename 눌러서 이름을 PD4C로 변경한다.



- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD4C.txt)를 불러온다.

Model

COMM

```
NDER 2
NCON 2
NPAR 5
```

```

NSEC 1
PNAM 'IC50', 'kout', 'n', 'P0', 'k1'
SNAM 'T12kd'
END

```

모형C는 모형B의 tlag를 전구체 구획의 일차속도상수인 k1으로 대체한 것이다. 모수에 tlag 대신에 k1이 추가되었다.

```

TEMP
Cw0 = CON(1)
K    = CON(2)
t=X
END
START
Z(1)=P0*(kout/k1)
Z(2)=P0
END

```

전구체 구획이 추가 되었다. z(1)이 전구체 구획, z(2)가 반응구획이다.

$$P_0 = \frac{k_{in}}{k_1} = R_0 \cdot \frac{k_{out}}{k_1}$$

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$$

```

DIFF
Cw = Cw0 * EXP(-K*t)
IC = 1/(1. + (Cw/IC50)**n)
DZ(1) = P0*kout*IC - k1*z(1)
DZ(2) = k1*z(1) - kout*z(2)
END

```

$$\frac{dP}{dt} = k_{in} \cdot I(C) - k_{out} \cdot P$$

$$\frac{dR}{dt} = k_1 \cdot P - k_{out} \cdot R$$

```

func 1
f = z(2)
end
SECO
T12kd = 0.693/kout
END
EOM

```

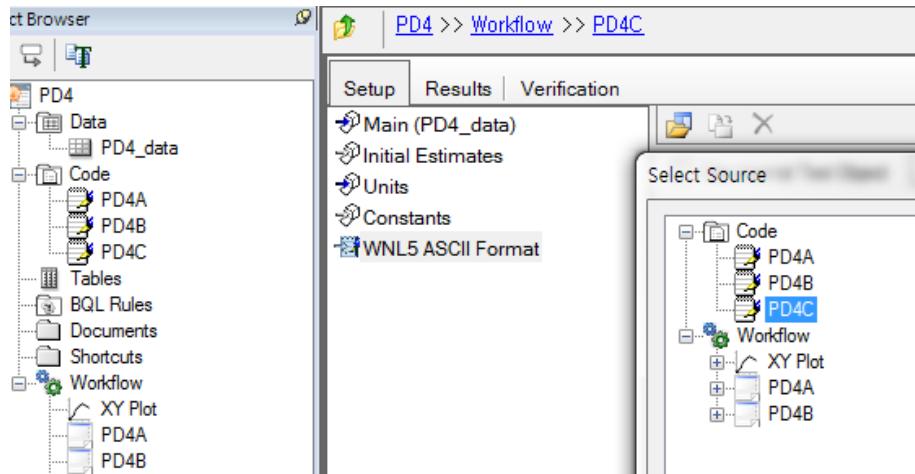
File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD4C.txt를 불러온다. 다음과 같이 Code 아래에 PD4C가 생성되었다.

```

1 Model
2 COMM
3 NDER 2
4 NCON 2
5 NPAR 5
6 NSEC 1
7 PNAM 'IC50', 'kout', 'n', 'P0', 'k1'
8 SNAM 'T12kd'
9 END
10 TEMP
11 Cw0 = CON(1)
12 K = CON(2)
13 t=X
14 END
15 START
16 Z(1)=P0*(kout/k1)
17 Z(2)=P0
18 END
19 DIFF
20 Cw=Cw0*EXP(-K*t)
21 IC = 1/(1. + (Cw/IC50)**n)
22 DZ(1) = P0*kout*IC - k1*Z(1)
23 DZ(2) = k1*z(1) - kout*z(2)
24 END
25 func 1
26 f = z(2)
27 end
28 SECO
29 T12kd = 0.693/kout
30 END
31 EOM

```

Workflow → ASCII 1 → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD4C 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정

Workflow에서 PD4A를 복사하여 붙였으므로 가중값 설정(1/Y)을 그대로 사용할 수 있다.

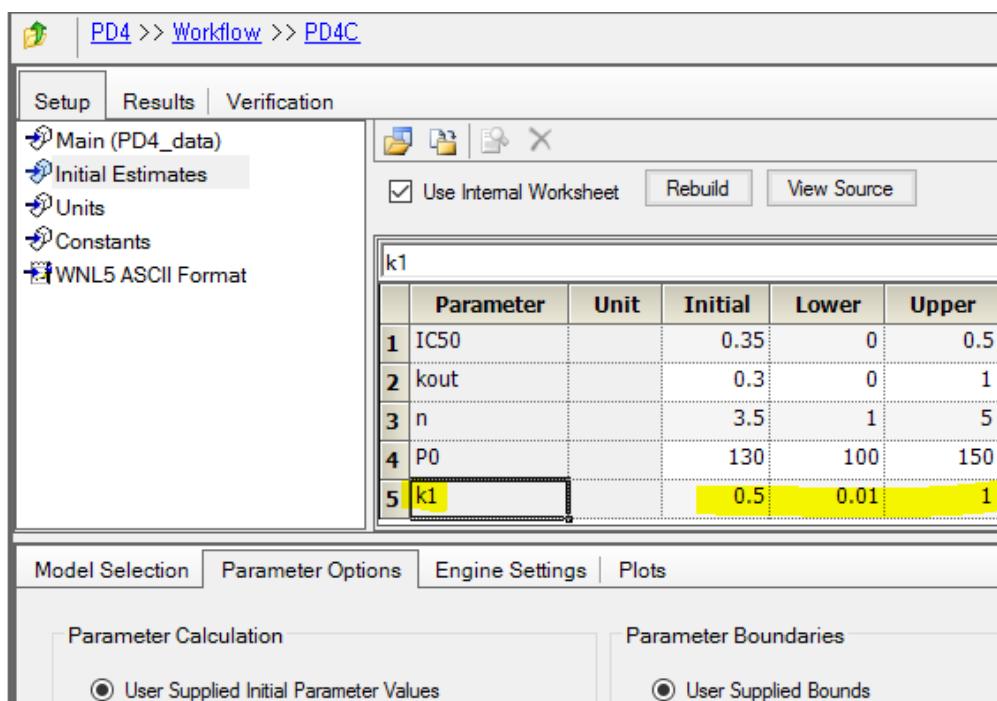
– Setup 설정

맵핑 설정과 초기값을 그대로 사용할 수 있다.

- Main: 자료 맵핑(이전과 설정이 동일하므로 생략)

- Initial Estimates

k1의 초기값만 추가로 입력해주면 된다.



- Units(생략)

- Constants(이전과 설정이 동일하므로 생략)

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

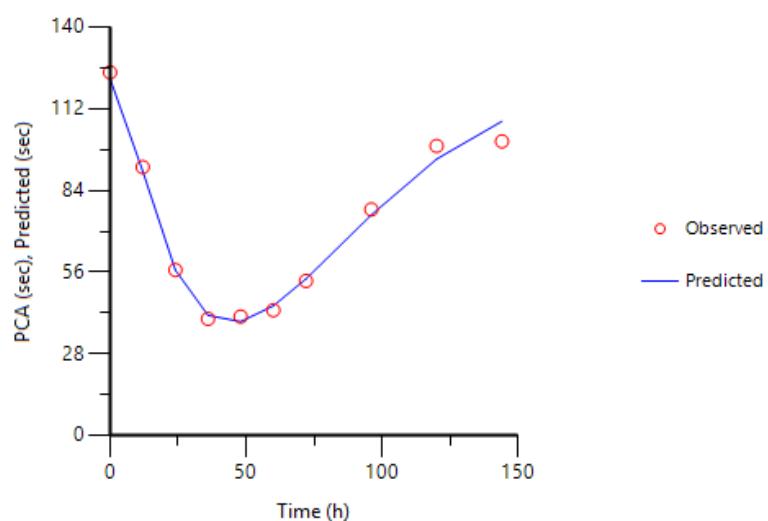
- 결과 확인

- Diagnostics 확인

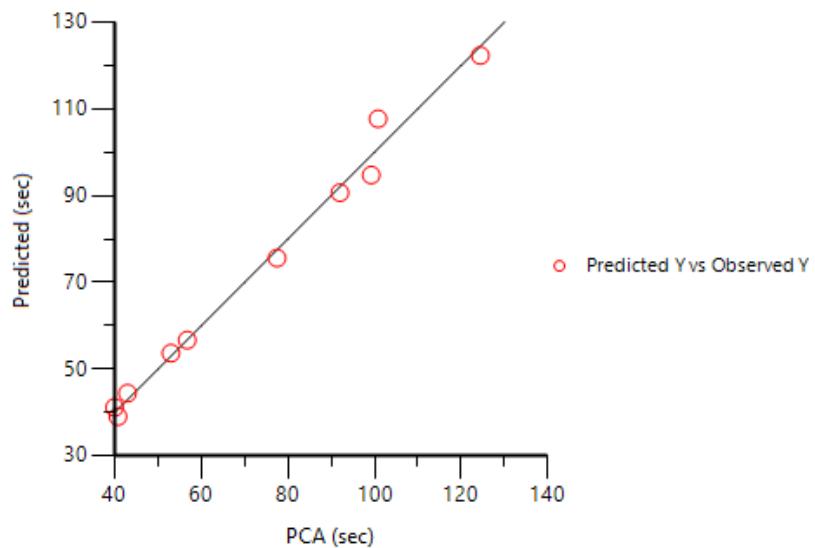
	Function	Item	Value
1	1	CSS	8174.91
2	1	WCSS	6620.31
3	1	SSR	84.3951
4	1	WSSR	58.464
5	1	S	3.41947
6	1	DF	5
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9948
8	1	WT_CORR_(O)	0.9956
9	1	AIC	50.68411
10	1	SBC	52.19703

- Plot 확인

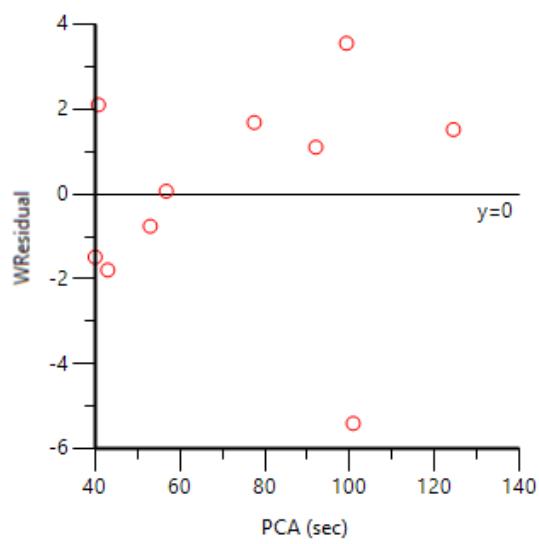
Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다. Y축의 최소값 0, 최대값 140으로 설정하여 다음과 같이 그림을 확인한다.



Predicted Y vs Observed Y



Weighted Residual Y vs Predicted Y



- Final Parameter 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	IC50		0.27118297	0.025859526	9.5358222
2	KOUT		0.090731758	2.4994164	2754.7316
3	N		1.4724123	0.28254527	19.189277
4	P0		122.26274	4.4085639	3.6058116
5	K1		0.092140433	2.5601383	2778.5178

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0	K1
1	IC50	0.000668715				
2	KOUT	0.0255016	6.24708			
3	N	0.00173091	-0.490264	0.0798318		
4	P0	-0.0982152	-1.69552	-0.482692	19.4354	
5	K1	-0.0263626	-6.39874	0.499597	1.78095	6.55431

- 상관행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0	K1
1	IC50	1				
2	KOUT	0.394556	1			
3	N	0.2369	-0.69423	1		
4	P0	-0.861511	-0.153875	-0.387512	1	
5	K1	-0.398203	-0.999983	0.690667	0.157794	1

- 조건수

이 모형의 조건수는 868.5였다.

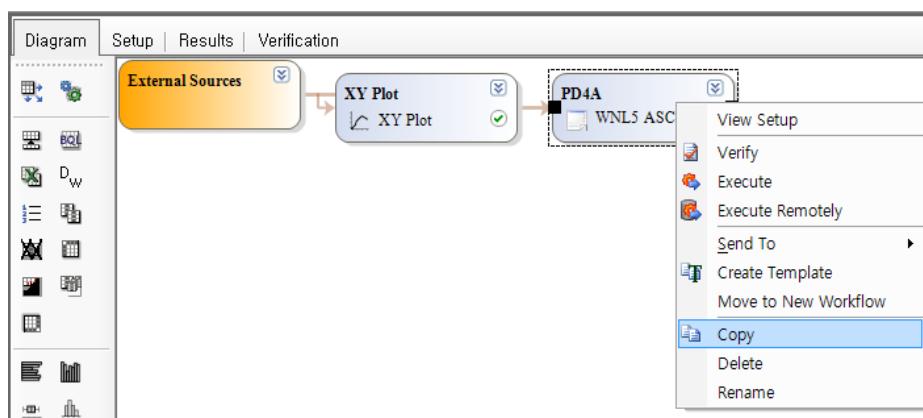
○ 모형D 설정 및 실행

일차속도상수 k_{out} 으로 자연시간을 대체한 전구체 모형을 적합한다.

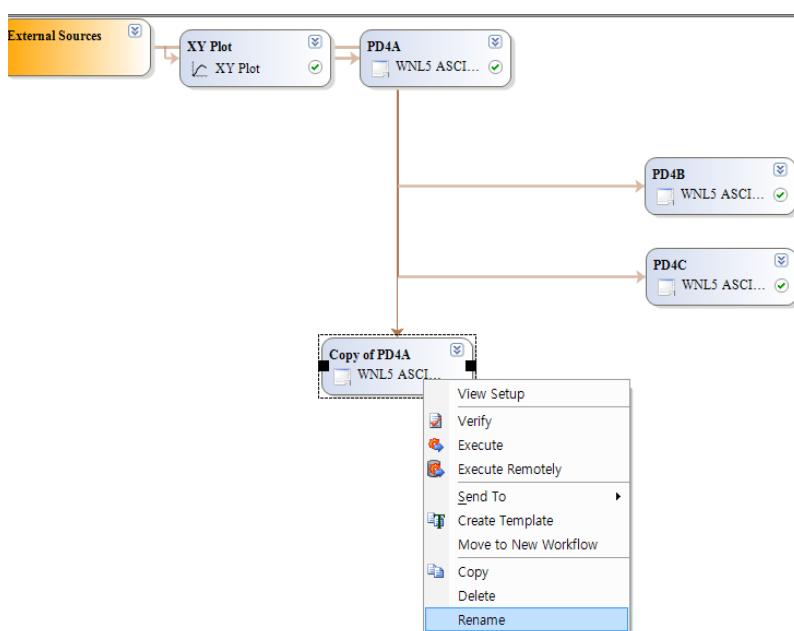
- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

Workflow를 더블 클릭 후 PD4A를 우클릭 → Copy, 다시 마우스 우클릭 → Paste



Copy of PD4A 우클릭 → Rename 눌러서 이름을 PD4D로 변경한다.



- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD4D.txt)를 불러온다.

```

Model
COMM
NDER 2
NPAR 4
NSEC 1
NCON 2
PNAM 'IC50', 'kout', 'n', 'P0'
SNAM 'T12kd'

END
TEMP
Cw0 = CON(1)
K     = CON(2)
t=X

END
START
Z(1)=P0
Z(2)=P0

END

```

$Z(1)$ 이 전구체 구획, $Z(2)$ 가 반응구획이다.

```

DIFF
Cw = Cw0 * EXP(-K*t)
IC=1/(1. + (Cw/IC50)**n)
DZ(1) = kout*P0*IC - kout*Z(1)
DZ(2) = kout*z(1) - kout*Z(2)

END

```

기본모형인 모형A에 전구체 구획이 추가되었고, $k1$ 을 $kout$ 으로 바꾼다.

$$\frac{dP}{dt} = k_{out} \cdot I(C) - k_{out} \cdot P$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{out} \cdot P - k_{out} \cdot R$$

```

func 1
f = z(2)
end
SECO
T12kd = 0.693/kout
END
EOM

```

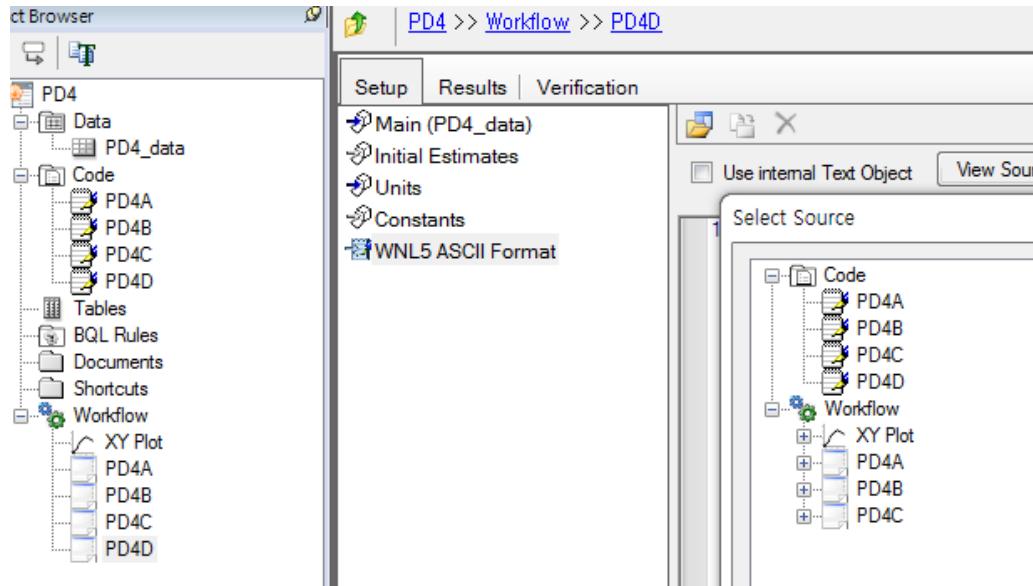
File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD4D.txt를 불러온다. 다음과 같이 Code 아래에 PD4D가 생성되었다.

```

1 Model
2 COMM
3 NDER 2
4 NPAR 4
5 NSEC 1
6 NCON 2
7 PNAM 'IC50', 'kout', 'n', 'P0'
8 SNAM 'T12kd'
9 END
10 TEMP
11 Cw0 = CON(1)
12 K = CON(2)
13 t=X
14 END
15 START
16 Z(1)=P0
17 Z(2)=P0
18 END
19 DIFF
20 Cw=Cw0*EXP(-K*t)
21 IC=1/(1. + (Cw/IC50)**n)
22 DZ(1) = kout*P0*IC - kout*Z(1)
23 DZ(2) = kout*z(1) - kout*Z(2)
24 END
25 func 1
26 f = z(2)
27 end
28 SECO
29 T12kd = 0.693/kout
30 END
31 EOM

```

Workflow → ASCII 1 → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD4D 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정

Workflow에서 PD4A를 복사하여 붙였으므로 가중값 설정(1/Y)을 그대로 사용할 수 있다.

– Setup 설정

맵핑 설정과 초기값을 그대로 사용할 수 있다.

- Main: 자료 맵핑(이전과 설정이 동일하므로 생략)
- Initial Estimates(모형A와 동일하므로 생략)
- Units(생략)
- Constants(이전과 설정이 동일하므로 생략)

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution (실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

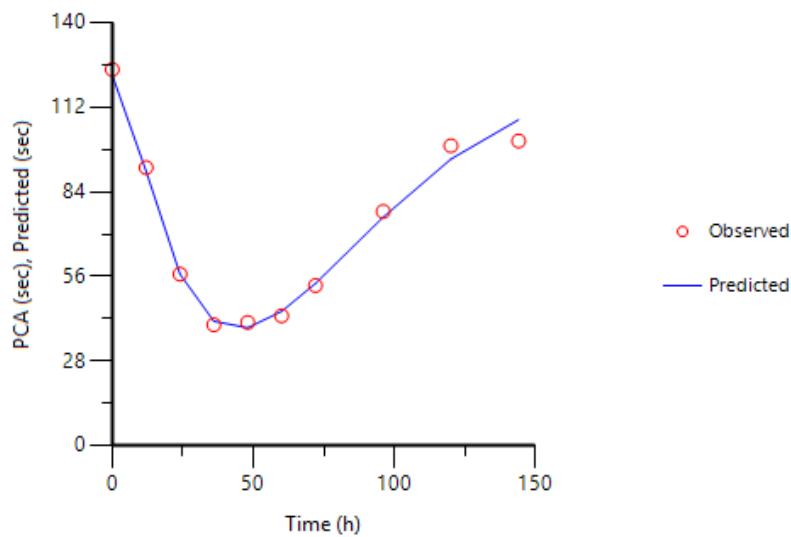
- 결과 확인

• Diagnostics 확인

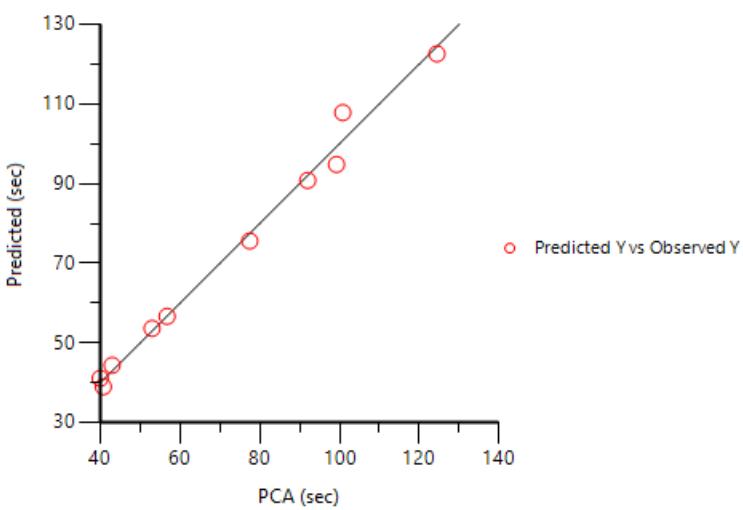
	Function	Item	Value
1	1	CSS	8174.91
2	1	WCSS	6620.31
3	1	SSR	84.2013
4	1	WSSR	58.3878
5	1	S	3.1195
6	1	DF	6
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9948
8	1	WT_CORR_(O)	0.9956
9	1	AIC	48.67108
10	1	SBC	49.88142

- Plot 확인

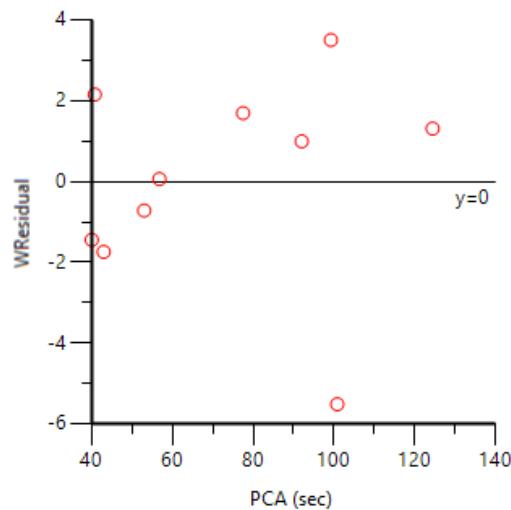
Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다. Y축의 최소값 0, 최대값 140으로 설정하여 다음과 같이 그림을 확인한다.



Predicted Y vs Observed Y



Weighted Residual Y vs Predicted Y



- Final Parameter 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	IC50		0.26986215	0.021554426	7.9871987
2	KOUT		0.091589086	0.0066688407	7.2812613
3	N		1.4691619	0.18422186	12.539248
4	P0		122.55891	3.9750034	3.2433409

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0
1	IC50	0.000464593			
2	KOUT	-9.8401E-05	4.44734E-05		
3	N	0.00306631	-0.00104442	0.0339377	
4	P0	-0.0755344	0.0181084	-0.50832	15.8007

- 상관행렬

	PARAMETER	IC50	KOUT	N	P0
1	IC50	1			
2	KOUT	-0.684562	1		
3	N	0.772214	-0.850128	1	
4	P0	-0.881599	0.683113	-0.694158	1

- 조건수

이 모형의 조건수는 1186였다.

○ 4개 모형 결과 전체 비교

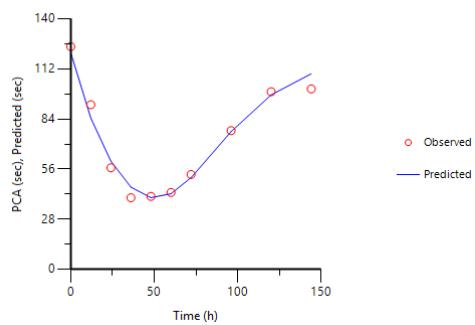
– Final parameter estimates ($\pm CV\%$), AIC and WSSR values of the tested models

Model	P_0 (sec)	k_{out} (h^{-1})	n	t_{lag} (h)	IC_{50} (mg/L)	k_l (h^{-1})	WSSR	AIC	SBC
No lag-time	121 \pm 5	0.03 \pm 18	3 \pm 40	–	0.26 \pm 9	–	153	58	60
Lag-time	122 \pm 4	0.05 \pm 21	1.7 \pm 22	4.7 \pm 65	0.24 \pm 9	–	75	53	55
Precursor I	122 \pm 4	0.09 \pm 2754	1.5 \pm 19	–	0.27 \pm 10	0.09 \pm 2779	58	51	52
Precursor II	123 \pm 3	0.09 \pm 7	1.5 \pm 13	–	0.27 \pm 8	–	58	49	50

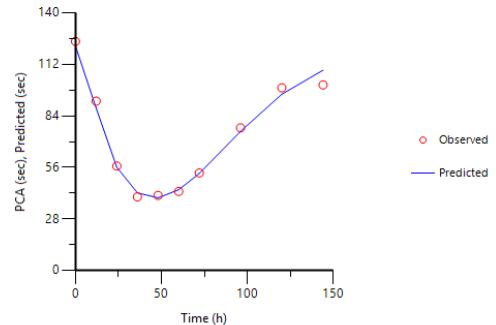
- 그래프

- Observed Y and Predicted Y vs X

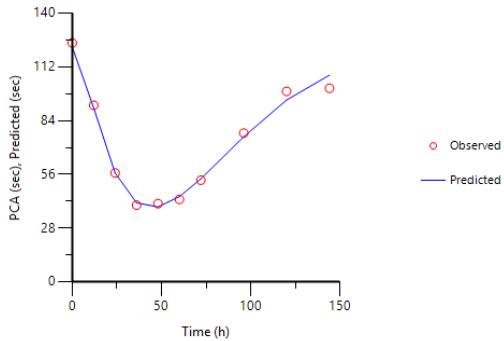
모형A



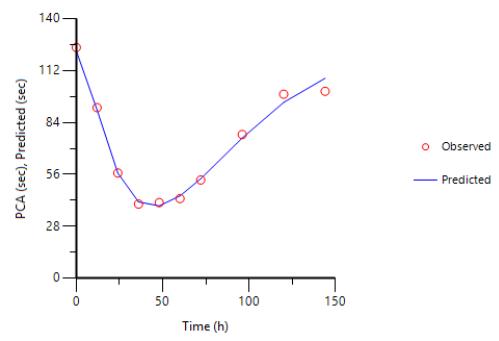
모형B



모형C

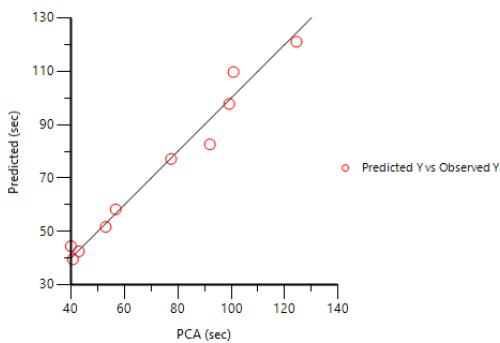


모형D

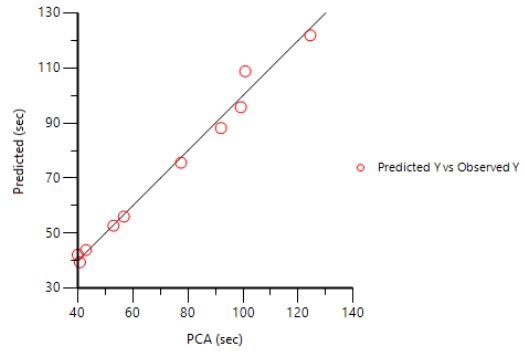


- Predicted Y vs Observed Y

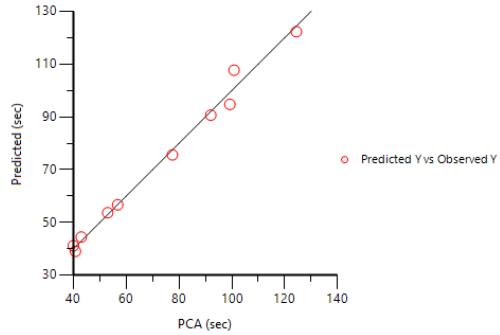
모형A



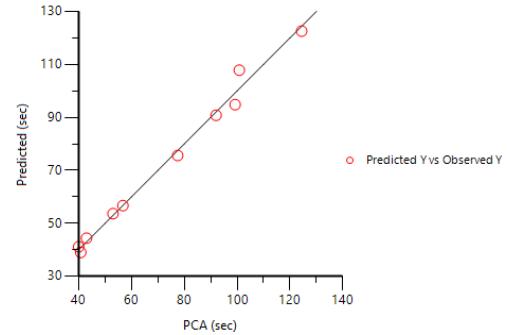
모형B



모형C

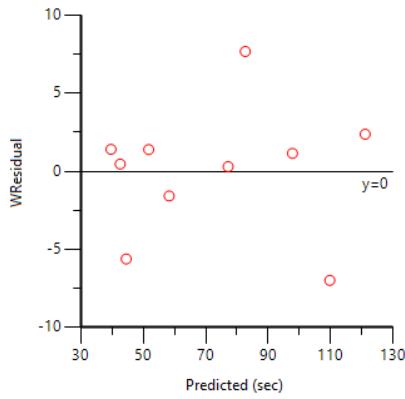


모형D

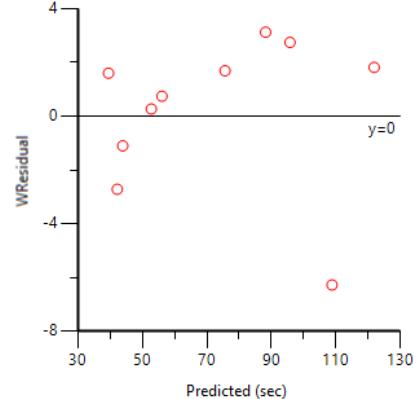


- Weighted Residual Y vs Predicted Y

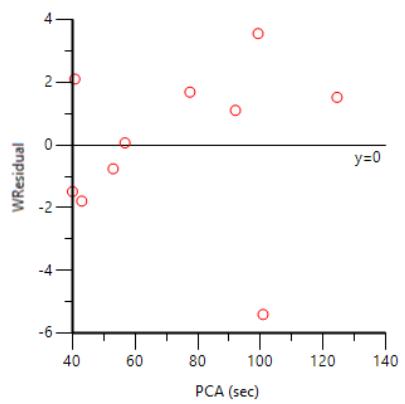
모형A



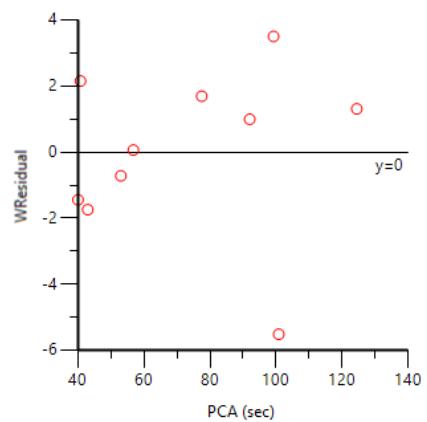
모형B



모형C



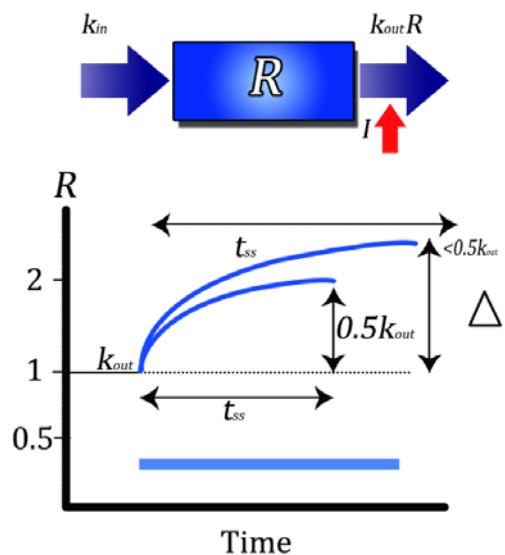
모형D



4.7.2. 전환모형 2

○ 배경

신약이 특정 반응에 미치는 영향을 모형으로 구축하고자 한다. 이 약물의 약동학 모수 중 분포용적(V)은 40 L, 제거속도상수(k)는 0.9 unit/h로 알려져 있다. 특정 환자군에서 세 가지 속도로 지속정주한 후, 시간농도자료와 반응자료를 측정하였다. 4000, 16000, 80000단위를 6시간에 걸쳐서 투여하였고, 평형상태 농도(C_{ss})와 반응(R_{ss})은 각각 20단위/50단위, 100단위/60단위, 500단위/80단위였다.



○ 실습 목표

- 지속정주 후 반응 자료에 전환모형을 적용해 본다.
- 억제형 약물기전함수가 분율전환속도에 적용되는 전환모형을 적용해 본다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성

- 전환모형: 반응 소실(분율전환속도, fractional turnover rate) 조절 인자를 억제함으로써 발생하는 약물 반응

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD5.csv)를 확인한다.

Time	Subject	Effect	Dose
hr			
0	1	40	4000
0.5	1		
0.8	1		
1	1	45	
1.5	1		
2	1	44	
2.5	1		
3	1	47.5	
3.5	1		
4	1	48	
4.5	1		
4.8	1		
5	1	50	
5.5	1		
6	1	49	
6.2	1		
6.4	1		
6.6	1		
6.8	1		
7	1	48	
7.2	1		
7.5	1		
8	1	47	
8.3	1		
8.5	1		
8.7	1		
9	1	47	
9.5	1		
10	1	46	
12	1	45.2	

0	2	45.1	16000
0.5	2		
0.8	2		
1	2	47.5	
1.5	2		
2	2	50	
2.5	2		
3	2	54	
3.5	2		
4	2	55	
4.5	2		
4.8	2		
5	2	54	
5.5	2		
6	2	59	
6.2	2		
6.4	2		
6.6	2		
6.8	2		
7	2	57	
7.2	2		
7.5	2		
8	2	56	
8.3	2		
8.5	2		
8.7	2		
9	2	51	
9.5	2		
10	2	50	
12	2	46	
0	3	44	80000
0.5	3		
0.8	3		
1	3	52	
1.5	3		
2	3	58	
2.5	3		
3	3	64	
3.5	3		

4	3	67	
4.5	3		
4.8	3		
5	3	74	
5.5	3		
6	3	76	
6.2	3		
6.4	3		
6.6	3		
6.8	3		
7	3	79	
7.2	3		
7.5	3		
8	3	74	
8.3	3		
8.5	3		
8.7	3		
9	3	68	
9.5	3		
10	3	63	
12	3	54	

– 새 프로젝트를 열고 PD5라 명명한다

File → New Project → 프로젝트명에 PD5 입력

– PD5.csv를 불러 온다

Data 우클릭 → Import → PD5.csv 선택 → 열기

○ 자료 탐색: 도표작성

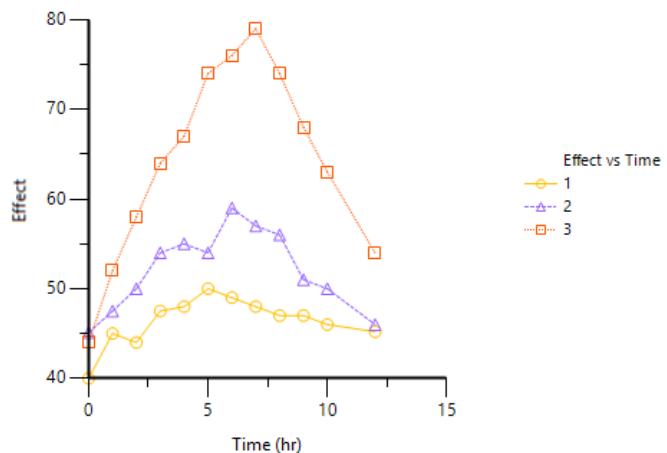
– XY Plot 실행

PD5를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

– XY축 맵핑

Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	○	●	○	○	○	○
Subject	○	○	○	○	●	○
Effect	○	○	●	○	○	○
Dose	●	○	○	○	○	○

– Plotting 실행 및 결과



– 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD5 데이터 시트를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행

- 코드 작성(PD5 model.txt)

```

test(){
    deriv(A1 = - Ke * A1)
; Differential equation of agonist derived from 1comp. PK model


$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_1 \cdot A_1(t)$$


    deriv(E = Kin - Kout * (1 - Imax * C / (C + IC50)) * E)
; Differential equation of effect derived from turnover model with
inhibition of loss

```

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R$$

$$I(C) = 1 - \frac{I_{max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \quad (4-4)$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot \left(1 - \frac{I_{max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}\right) \cdot R$$

```

dosepoint(A1)
C = A1 / V
sequence{E = Kin / Kout}
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps)
stparm(V = tvV)
stparm(Ke = tvKe)
stparm(Kin = tvKin * exp(nKin))
stparm(Kout = tvKout * exp(nKout))
stparm(Imax = tvImax * exp(nImax))
stparm(IC50 = tvIC50 * exp(nIC50))
fixef(tvKin(freeze) = c(, 40, ))
fixef(tvKe(freeze) = c(, 0.9, ))

; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.

fixef(tvKin = c(, 7, ))
fixef(tvKout = c(, 0.2, ))
fixef(tvImax = c(, 0.25, ))

```

```

fixef(tvIC50 = c(, 30, ))
ranef(diag(nKin, nKout, nImax, nIC50) = c(1, 1, 1, 1))
}

```

- Main(자료맵핑)

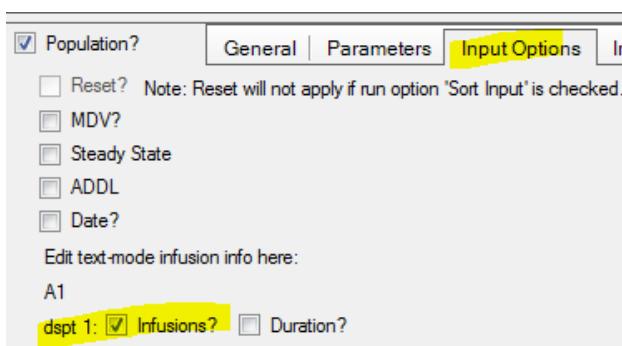
	None	Sort	ID	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	○	○	○	○	○	●	○
Subject	○	○	●	○	○	○	○
Effect	○	○	○	○	○	○	●
Dose	●	○	○	○	○	○	○

- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택한 후, 기존의 모형 코드를 지우고 PD5 model.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다. 하단 Properties에서 Population에 체크하도록 한다.

- Input Options

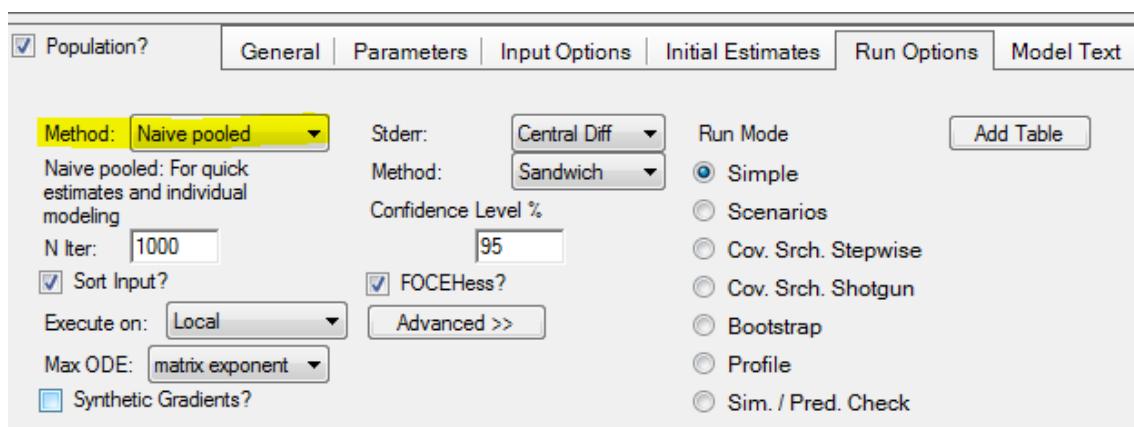
Infusions에 체크하도록 한다.



- Initial Estimates

코드에 적혀 있으므로 따로 설정할 필요는 없다.

- Run Options



- Dosing 입력

	Subject	A1	A1 Rate	Time
1	1	4000	666.667	0
2	2	16000	2666.667	0
3	3	80000	13333.333	0

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

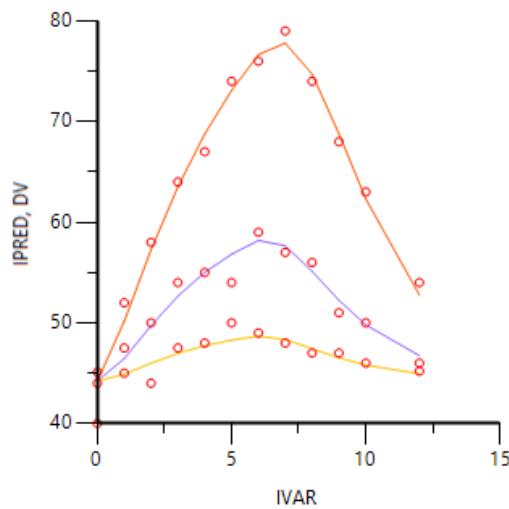
- 결과 확인

• Overall 확인

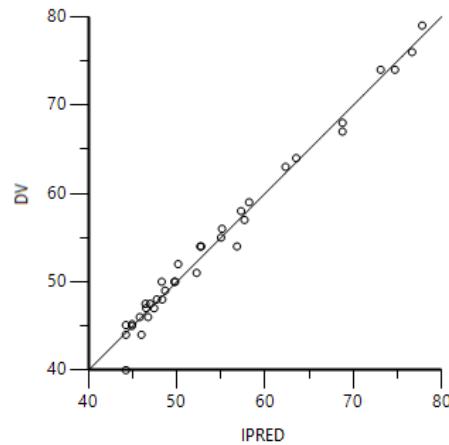
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-58.63724	117.27448	127.27448	135.19207	5	36	3	0	5297.671

• Plots 확인

Pop DV. IPRED vs IVAR: 집단분석이나 단순합동분석이므로 PRED=IPRED이다. Pop DV. PRED vs IVAR와 그래프가 동일함을 확인하라.



Pop DV vs IPRED: Pop DV vs PRED와 그래프가 동일함.



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
tvV	40		0	0	40	40	0
tvKe	0.9	1/hr	0	0	0.9	0.9	0
tvKin	19.0971		1.8406521	9.6383852	15.34305	22.85115	0.53605
tvKout	0.431795	1/hr	0.043878241	10.161822	0.34230437	0.52128563	0.00029157
tvImax	0.652617		0.031610916	4.8437163	0.58814584	0.71708816	0.00036438
tvIC50	94.1096		14.492757	15.399871	64.551305	123.6679	87.948
stdev0	1.23352		0.10184302	8.2562923	1.0258089	1.4412311	

- 분산공분산행렬

tvV	tvKe	tvKin	tvKout	tvImax	tvIC50	stdev0
0						
0	0					
0	0	3.388				
0	0	0.080383	0.0019253			
0	0	-0.053725	-0.0013204	0.00099925		
0	0	-16.343	-0.43464	0.39526	210.04	
0	0	0.011392	0.00069167	-0.0011068	-1.0675	0.010372

- 상관행렬

tvV	tvKe	tvKin	tvKout	tvImax	tvIC50	stdev0
1						
0	1					
0	0	1				
0	0	0.99527548	1			
0	0	-0.92335275	-0.95196116	1		
0	0	-0.61264526	-0.68348578	0.8627695	1	
0	0	0.060771089	0.1547813	-0.343796	-0.72324531	1

– Phoenix built-in model을 사용할 경우

Model setup → Main에서 Population을 체크하고, Type은 PK/Indirect, Micro/Intravenous/1 compartment로 설정한 후, Infusions possible과 Freeze PK를 체크해 준다. 그 다음 Inhib. Limited of Loss로 설정한다. Sequential PK/PD를 체크하는 경우도 PK 모수를 추정하지 않는데, 개체마다 각자의 개체별 약동학 모수 추정값을 약력학 모형에 넣는다. Freeze PK의 경우 모든 개체에 동일한 약동학 모수값이 입력된다.

- Structure

PD5 >> Workflow >> Model_1

Setup | Results | Verification

Main (PD5_data)

- Model
- Dosing
- Parameters
- Parameters.Mapping
- Random Effects

View Source | Source: PD5.Data.PD5_data

Mappings

	None	Sort	ID	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Subject	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Effect	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Dose	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Mapping | Output Sort Order

Population? | Structure | Parameters | Input Options | Initial Estimates | Run Options | Model Text | Plots | no warnings

Type: PK/Indirect | Set WNL | Edit as Graphical >>

Parameterization: Micro | Absorption: Intravenous | Num Compartments: 1

tlag? Elim. Cpt?

Closed form?

Infusions possible? Duration? Freeze PK? Sequential PK/PD?

Effect

Indirect: Inhib. Limited | OF Loss | no Exponent | Freeze Indirect?

Parameters:

- V: deriv(A1 = - Ke * A1)
- Ke: deriv(E = Kin - Kout * (1 - Imax * C / (C + IC50)) * E)
- Kin: dosepoint(A1)
- Kout: C = A1 / V
- Imax: sequence{E = Kin / Kout}
- IC50: error(EEps = 1)
- Observations: observe(EObs = E + EEps)

Residual Error:

E EOBS EEPS = Additive BQL?

Stdev: 1 | 1.23352 |

Freeze

- Parameters

SParm	Style	Fixef	Ran	Ranef	Code
V	Product*exp(eta)	tvV	<input checked="" type="checkbox"/>		V = tvV
Ke	Product*exp(eta)	tvKe	<input checked="" type="checkbox"/>		Ke = tvKe
Kin	Product*exp(eta)	tvKin	<input checked="" type="checkbox"/>	nKin	Kin = tvKin * exp(nKin)
Kout	Product*exp(eta)	tvKout	<input checked="" type="checkbox"/>	nKout	Kout = tvKout * exp(nKout)
Imax	Product*exp(et)	tvImax	<input checked="" type="checkbox"/>	nlmax	Imax = tvImax * exp(nImax)
IC50	Product*exp(et)	tvIC50	<input checked="" type="checkbox"/>	nIC50	IC50 = tvIC50 * exp(nIC50)

Covariate Center Pos? Direction

V Ke Kin Kout Imax

Add Covariate Add From Unused

- Input Options

Population?

Reset? Note: Reset will not apply if run option 'Sort Input' is checked.

MDV?

Steady State

ADDL

Date?

- Initial Estimates

Model setup → Main → Parameters에서 위에 코드 설명에서 언급한 초기값들을 입력하고, V , Ke 의 경우에는 사전에 추정한 모수들을 사용하는 것이므로 Freeze를 체크한다.

Population?		Structure	Parameters	Input Options	Initial Estimates	
Structural	Covar. Type	Fixed Effects	Random Effects	Secondary	Sc	
Fixef	Initial	Lower *	Upper *	Freeze	Estimate	Units *
tvV	40			<input checked="" type="checkbox"/>	40	
tvKe	0.9			<input checked="" type="checkbox"/>	0.9	
tvKin	7			<input type="checkbox"/>	19.0971	
tvKout	0.2			<input type="checkbox"/>	0.431795	
tvImax	0.25			<input type="checkbox"/>	0.652617	
tvIC50	30			<input type="checkbox"/>	94.1096	
<input type="button" value="Accept All Fixed+Random"/>						

- Run Options

Population?		Structure	Parameters	Input Options	Initial Estimates	Run Options	Model
Method:	Naive pooled	Stderr:	Central Diff	Run Mode	<input type="button" value="Add Table"/>		
Naive pooled: For quick estimates and individual modeling			Method:	Sandwich	<input checked="" type="radio"/> Simple		
N Iter:	1000	Confidence Level %	95		<input type="radio"/> Scenarios		
<input checked="" type="checkbox"/> Sort Input?		<input checked="" type="checkbox"/> FOCEHess?			<input type="radio"/> Cov. Srch. Stepwise		
Execute on:	Local	Advanced >>			<input type="radio"/> Cov. Srch. Shotgun		
Max ODE:	matrix exponent				<input type="radio"/> Bootstrap		
<input type="checkbox"/> Synthetic Gradients?							

- Dosing 입력

	Subject	A1	A1 Rate	Time
1	1	4000	666.667	0
2	2	16000	2666.667	0
3	3	80000	13333.333	0
*				

4.7.3. 전환모형 3

○ 배경

신약 임상연구를 진행하는데, 건강자원자 한 명에게 이 약물을 10.75, 43.0, 172 mg의 세 용량으로 단회정주하였다. 단회정주 후 8시간 동안 반응을 관찰하였다. 임상시험에 적용한 농도 범위에서는 단순 일구획 약동학 모형이 새 약물의 약동학을 가장 잘 설명하였고, 이렇게 구한 약동학 모형을 반응 모형에 사용하였다. 새 약물의 V , k 는 각각 5.205 L, 0.456 unit/h였다. 이 약물은 전환속도에 자극성 효과를 가지고 있다.

○ 실습 목표

- 단회정주 후 반응자료에 전환모형을 적용해 본다.
- 전환속도에 자극성 약물효과를 가진 전환모형을 적용해 본다.
- 전환모형과 효과구획 모형을 구분할 수 있다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 전환모형: 반응 생성(전환속도, turnover rate) 조절 인자를 자극함으로써 발생하는 약물 반응
- 효과구획모형

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD6.csv)를 확인한다.

Time	Resp	Group	Dose
hr			ng
0	42.43	1	10750
0.25	42.1624	1	
0.33	41.1318	1	
0.5	40.2037	1	
0.67	45.2931	1	
0.7	46.9811	1	
0.72	52.3514	1	
0.75	54.5352	1	
0.83	71.0632	1	
0.92	78.5499	1	
1	79.9931	1	
1.08	83.8217	1	
1.17	82.984	1	
1.25	81.0236	1	
1.33	82.4761	1	
1.42	86.9744	1	
1.5	80.0199	1	
1.58	82.5598	1	
1.67	73.6871	1	
1.83	79.5852	1	
1.92	78.9455	1	
2	71.403	1	
2.08	77.3384	1	
2.17	75.158	1	
2.25	68.0063	1	
2.33	72.4216	1	
2.42	69.0184	1	
2.5	60.9289	1	
2.67	63.0298	1	
2.83	68.1296	1	
3	62.7183	1	
3.5	56.4479	1	
4.17	52.7293	1	
8	47.0575	1	

8	41.4817	1	
0	42.2297	2	43000
0.25	42.4934	2	
0.33	41.4205	2	
0.5	40.7038	2	
0.67	42.2574	2	
0.7	51.6873	2	
0.72	71.0149	2	
0.75	99.286	2	
0.83	148.6513	2	
0.92	185.7256	2	
1	197.8174	2	
1.08	192.6395	2	
1.17	216.5909	2	
1.25	194.4549	2	
1.33	218.1122	2	
1.42	204.9662	2	
1.5	187.5619	2	
1.58	202.1466	2	
1.67	191.9401	2	
1.83	177.0931	2	
1.92	178.9466	2	
2	168.745	2	
2.08	149.5542	2	
2.17	166.1766	2	
2.25	163.5772	2	
2.33	148.6105	2	
2.42	136.9135	2	
2.5	143.3352	2	
2.67	132.2659	2	
2.83	129.3574	2	
3	124.4431	2	
3.5	105.2946	2	
4.17	93.5062	2	
8	52.514	2	
8	50.5629	2	
8	53.365	2	
8	50.5279	2	
0	39.6058	3	172000

0.25	47.7539	3	
0.33	40.2983	3	
0.5	41.0776	3	
0.67	41.671	3	
0.7	80.9559	3	
0.72	169.1779	3	
0.75	261.8084	3	
0.83	491.8692	3	
0.92	635.9229	3	
1	652.4178	3	
1.08	717.313	3	
1.17	754.7899	3	
1.25	690.0737	3	
1.33	673.4337	3	
1.42	729.1498	3	
1.5	671.9722	3	
1.58	642.3855	3	
1.67	600.0882	3	
1.83	566.3185	3	
1.92	606.779	3	
2	524.6223	3	
2.08	538.2638	3	
2.17	510.6882	3	
2.25	523.0056	3	
2.33	460.8906	3	
2.42	470.9989	3	
2.5	481.7722	3	
2.67	455.9708	3	
2.83	382.6574	3	
3	357.6027	3	
3.5	294.2787	3	
4.17	225.4163	3	
8	71.2327	3	
8	71.5861	3	

– 새 프로젝트를 열고 PD6이라 명명한다

File → New Project → 프로젝트명에 PD6 입력

– PD6.csv를 불러 온다

Data 우클릭 → Import → PD6.csv 선택 → 열기

○ 자료 탐색: 도표작성

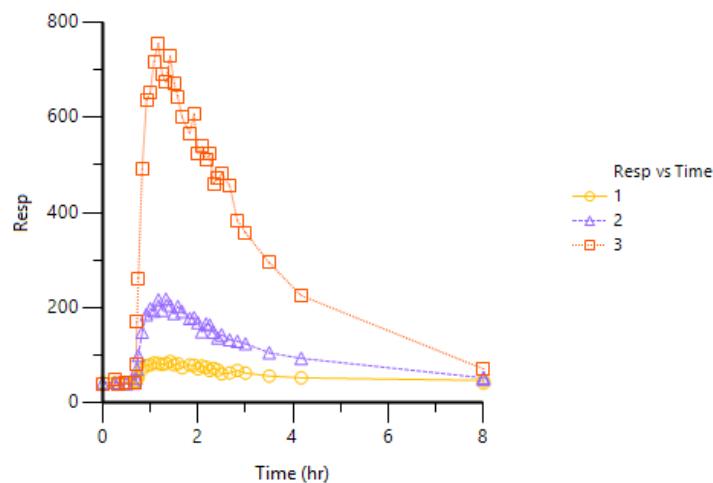
– XY Plot 실행: PD6를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

– XY축 매팅

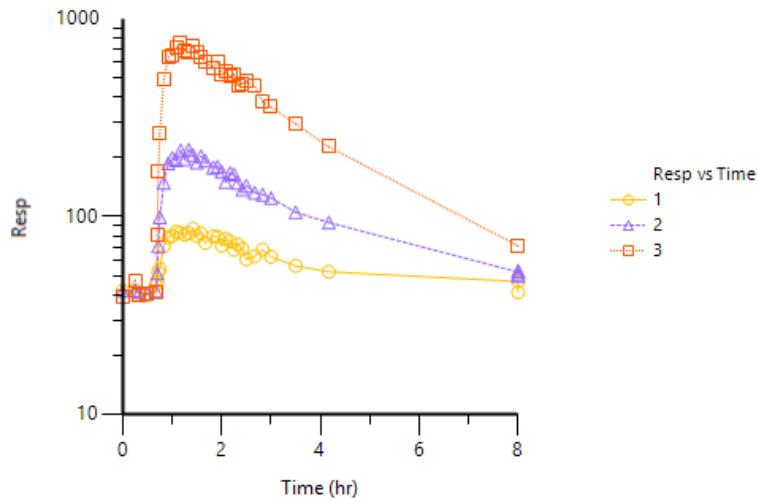
Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

– Plotting 실행 및 결과

XY축의 척도를 원래 값대로 했을 경우



X축을 로그척도로 했을 때



- 전환 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD6 데이터 시트를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행 → 이름을 PD6_turnvoer로 변경한다.

- 코드 작성(PD6_turnover_model.txt)

```
test() {
    double(flag)
    deriv(A1 = - Ke * A1)
; Differential equation of agonist derived from 1comp. PK model
```

$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_1 \cdot A_1(t)$$

```
deriv(E = Kin * (1 + C/EC50) - Kout * E)
; Differential equation of effect derived from turnover model with
stimulation of production
```

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \quad (4-18)$$

$$S(C) = 1 + \frac{C}{EC_{50}}$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left(1 + \frac{C}{EC_{50}} \right) - k_{out} \cdot R$$

```

dosepoint(A1, tlag=Tdose)
C = A1 / V
sequence{E = Kin / Kout;
    flag=0;
    sleep(Tdose);
    flag=1;
}
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps)
fixef(V(freeze) = c(, 5.205, ))
fixef(Ke(freeze) = c(, 0.456, ))
; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.

fixef(Kin = c(, 340, ))
fixef(Kout = c(, 5, ))
fixef(EC50 = c(, 2285, ))
fixef(Tdose = c(, 0.8, ))
}

```

- Main(자료맵핑)

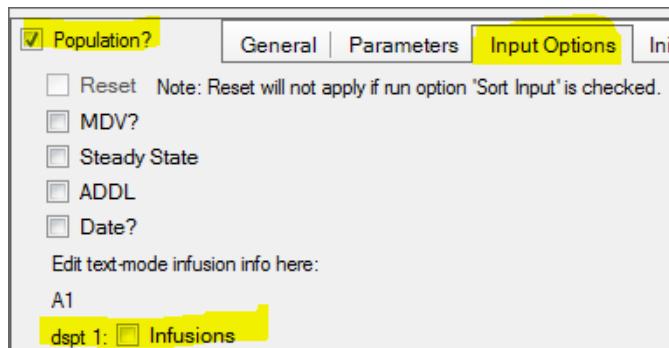
Mappings							
	None	Sort	ID	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다. 하단 Properties에서 Population에 체크하도록 한다.

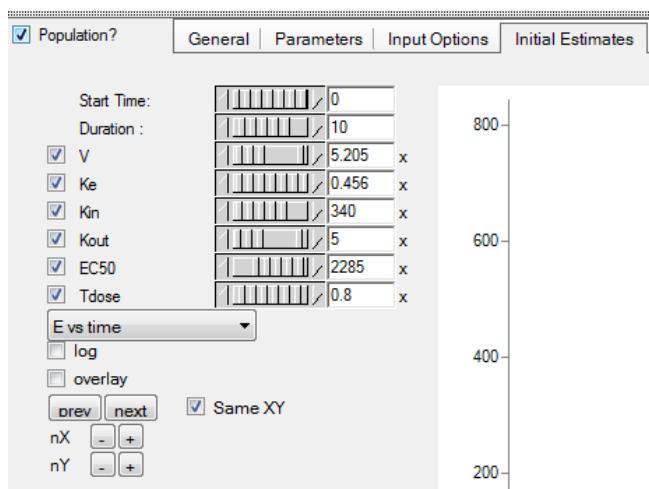
- Input Options

단회정주 자료이다.

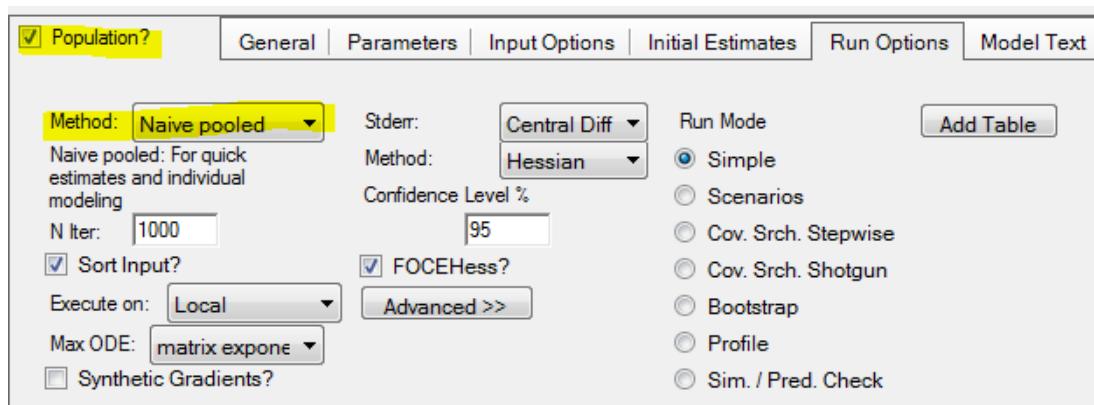


- Initial Estimates

코드에 이미 아래와 같이 적혀 있다.



- Run Options



- Dosing 입력(자료 파일인 PD6.csv에 dosing 자료가 포함되어 있고, 맵핑에서 Dose를 A1으로 지정해 주었으므로 생략)

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

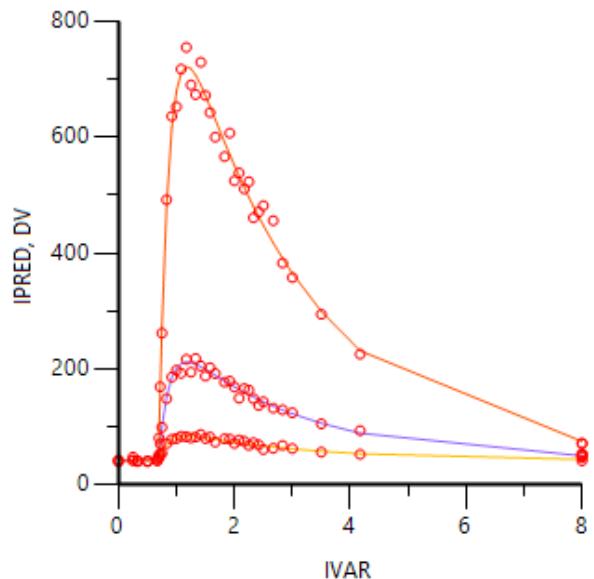
- 결과 확인

- Overall 확인

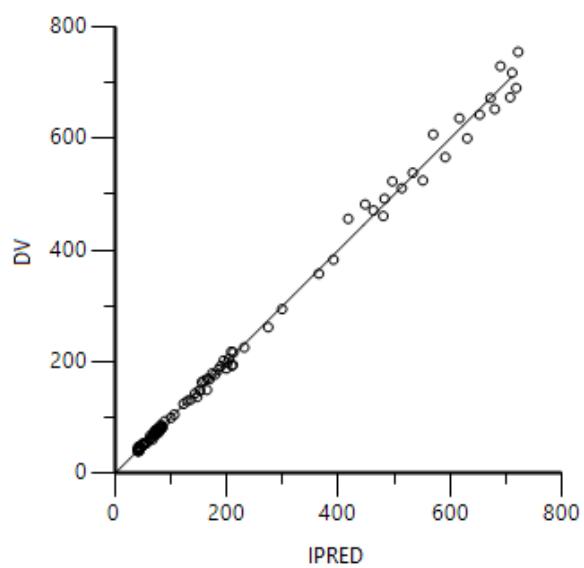
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-418.08206	836.16412	846.16412	859.52826	5	107	3	0	41830.678

- Plots 확인

Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
V	5.205		0	0
Ke	0.456	1/hr	0	0
Kin	233.018		11.269428	4.8362906
Kout	5.56636	1/hr	0.15030968	2.7003227
EC50	1627.99		66.097655	4.0600775
Tdose	0.691629	hr	0.0020295073	0.29343873
stdev0	12.0416		0.82347435	6.8385791

- 분산공분산행렬

V	Ke	Kin	Kout	EC50	Tdose	stdev0
0						
0	0					
0	0	127				
0	0	1.1229	0.022593			
0	0	633.88	1.784	4368.9		
0	0	0.011643	0.00018131	0.03353	4.1189E-06	
0	0	-0.26517	-0.0018493	-1.4973	-4.4084E-06	0.67811

- 상관행렬

V	Ke	Kin	Kout	EC50	Tdose	stdev0
1						
0	1					
0	0	1				
0	0	0.66290649	1			
0	0	0.85097958	0.17956506	1		
0	0	0.50906403	0.59435262	0.24995215	1	
0	0	-0.028574093	-0.014940679	-0.027508867	-0.0026377905	1

- 효과구획 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD6 데이터 시트를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행 → 이름을 PD6_link로 변경한다.

- 코드 작성(PD6_link_model.txt)

```
test() {
    double(flag)
    deriv(A1 = - Ke * A1)
; Differential equation of agonist derived from 1comp. PK model


$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_1 \cdot A_1(t)$$


deriv(Ce = Ke0*(C - Ce))
```

효과구획농도(C_e)의 수식은 다음과 같다. C 는 혈장농도를 의미한다.

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot C - k_{e0} \cdot C_e$$

이 수식으로 혈장농도와 효과구획농도를 연결(link)시켜준다.

```
dosepoint(A1, tlag=Tdose)
C = A1 / V
E = E0 + A * Ce
```

효과구획농도와 반응 사이의 관계식은 다음과 같다.

$$R = E_0 + a \cdot C_e$$

```
sequence{flag=0;
sleep(Tdose);
flag=1;
}
error(EEps = 1)
```

```

observe(EObs = E + EEps)
fixef(V(freeze) = c(, 5.205, ))
fixef(Ke(freeze) = c(, 0.456, ))
; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.

```

```

fixef(Ke0 = c(, 0.8, ))
fixef(A = c(, 0.019, ))
fixef(E0 = c(, 42.2, ))
fixef(Tdose = c(, 0.8, ))
}

```

- Main(자료맵핑)

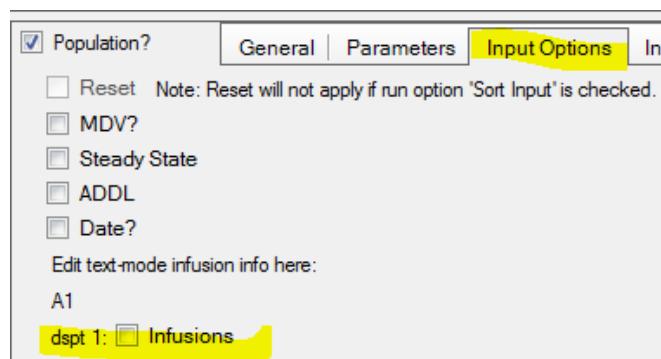
Mappings							
	None	Sort	ID	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택하고 실행한다. 하단 Properties에서 Population에 체크하도록 한다.

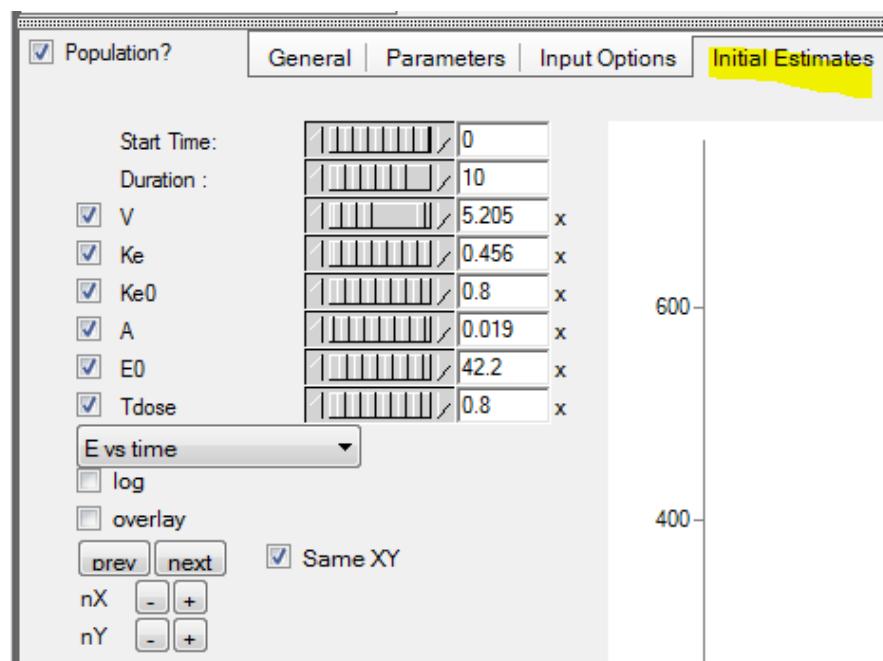
- Input Options

단회정주 자료이다.

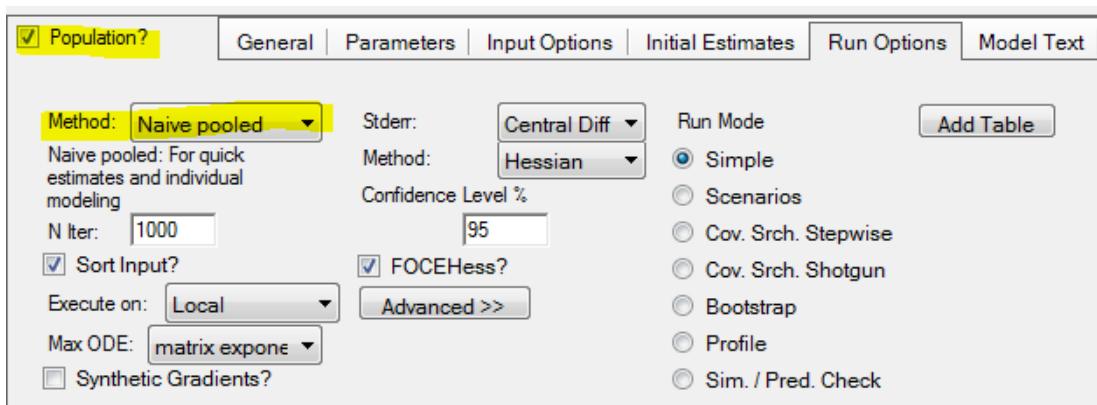


- Initial Estimates

코드에 아래와 같이 이미 적혀 있다.



- Run Options



- Dosing 입력(자료 파일인 PD6.csv에 dosing 자료가 포함되어 있고, 맵핑에서 Dose를 A1으로 지정해 주었으므로 생략)

– 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

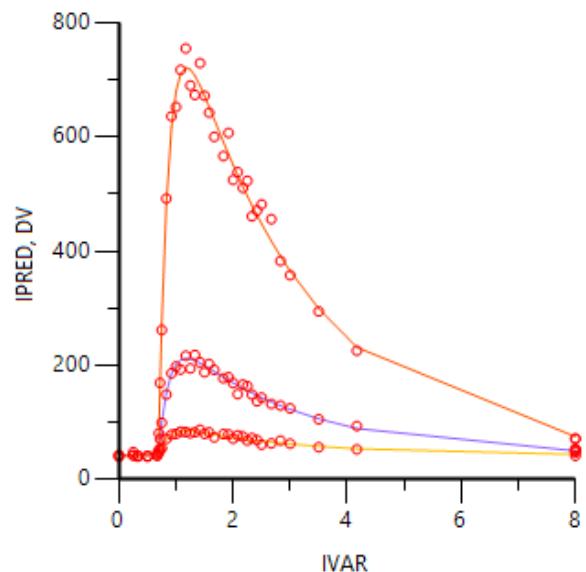
– 결과 확인

- Overall 확인

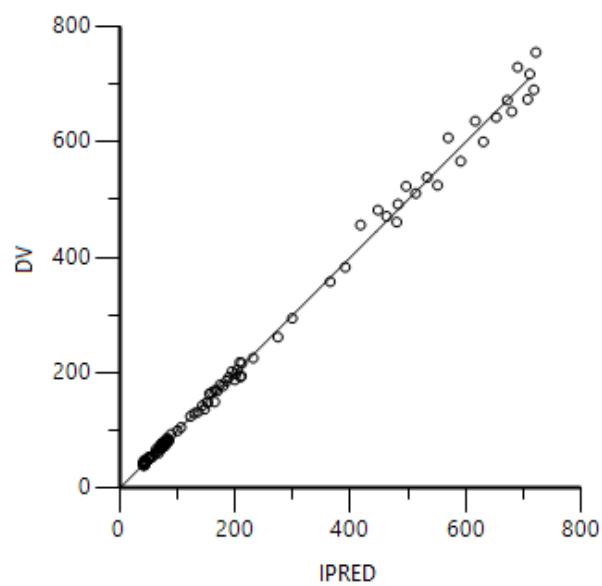
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-418.08206	836.16412	846.16412	859.52826	5	107	3	0	13222.459

- Plots 확인

Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
V	5.205		0	0
Ke	0.456	1/hr	0	0
Ke0	5.56635		0.14946572	2.6851656
A	0.0257139		0.0001557722	0.60579014
E0	41.8618		1.5135059	3.615482
Tdose	0.691629	hr	0.0020245246	0.2927183
stdev0	12.0416		0.82315248	6.8359062

- 분산공분산행렬

V	Ke	Ke0	A	E0	Tdose	stdev0
0						
0	0					
0	0	0.02234				
0	0	-8.5051E-06	2.4265E-08			
0	0	0.030439	-0.00014435	2.2907		
0	0	0.00017913	-8.0739E-08	0.0007082	4.0987E-06	
0	0	0.0010791	-4.9175E-07	0.0044535	2.5777E-05	0.67758

- 상관행렬

V	Ke	Ke0	A	E0	Tdose	stdev0
1						
0	1					
0	0	1				
0	0	-0.36529833	1			
0	0	0.1345565	-0.61226937	1		
0	0	0.59197542	-0.25601779	0.23112597	1	
0	0	0.0087708123	-0.0038350756	0.0035746791	0.015467817	1

○ 전환모형과 효과구획모형 결과 비교

아래의 여러가지 비교조건을 감안해 보았을 때, 두 모형 사이에 큰 차이는 없다.

Overall: 아래의 Pop DV. IPRED vs IVAR을 봐도 알 수 있지만 두 모형 모두 자료를 잘 설명하고 있고, 목적함수(-2LL)도 두 모형이 동일한 것을 확인할 수 있다.

전환모형

LogLik	-2LL	AIC
-418.08206	836.16412	846.16412

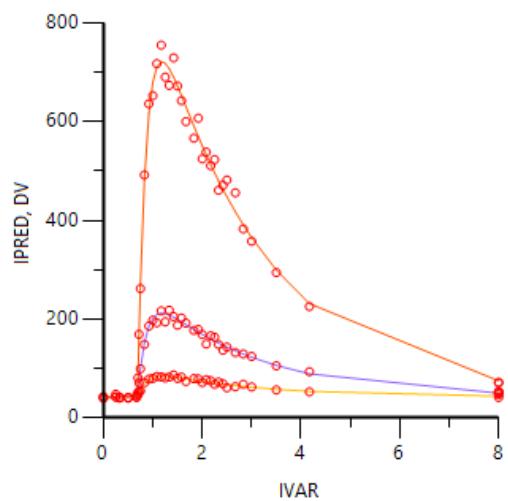
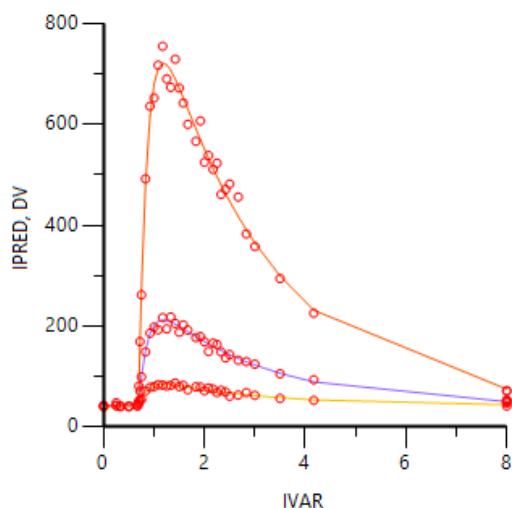
효과구획모형

LogLik	-2LL	AIC
-418.08206	836.16412	846.16412

Pop DV. IPRED vs IVAR

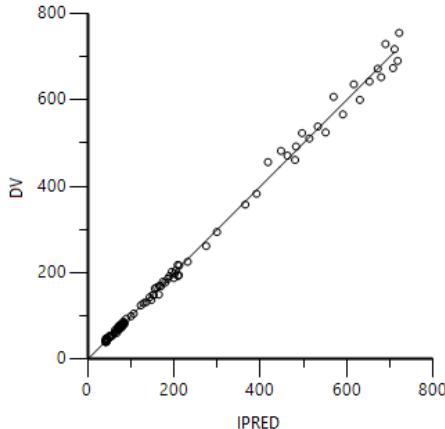
전환모형

효과구획모형

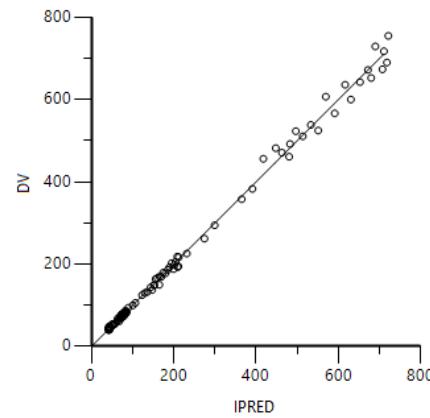


Pop DV vs IPRED

전환모형



효과구획모형



Final Parameters: 전환모형과 효과구획모형에서 time to peak response에 영향을 주는 것은 각각

k_{out} 과 k_{e0} 인데, 결과를 보면 두 값이 5.566으로 동일하다.

전환모형

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
V	5.205		0	0
Ke	0.456	1/hr	0	0
Kin	233.018		11.269428	4.8362906
Kout	5.56636	1/hr	0.15030968	2.7003227
EC50	1627.99		66.097655	4.0600775
Tdose	0.691629	hr	0.0020295073	0.29343873
stdev0	12.0416		0.82347435	6.8385791

효과구획모형

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
V	5.205		0	0
Ke	0.456	1/hr	0	0
Ke0	5.56635		0.14946572	2.6851656
A	0.0257139		0.0001557722	0.60579014
E0	41.8618		1.5135059	3.615482
Tdose	0.691629	hr	0.0020245246	0.2927183
stdev0	12.0416		0.82315248	6.8359062

Correlation Matrix: 모수간 상관관계의 경우 큰 차이는 없다.

전환모형

V	Ke	Kin	Kout	EC50	Tdose	stdev0
1						
0	1					
0	0	1				
0	0	0.66290649	1			
0	0	0.85097958	0.17956506	1		
0	0	0.50906403	0.59435262	0.24995215	1	
0	0	-0.028574093	-0.014940679	-0.027508867	-0.0026377905	1

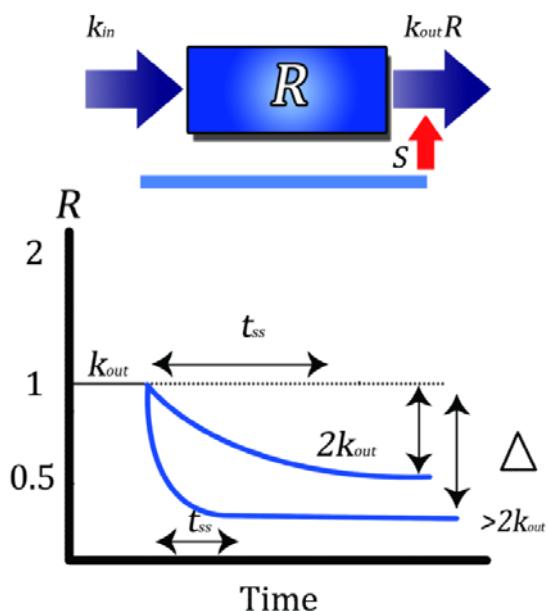
효과구획모형

V	Ke	Ke0	A	E0	Tdose	stdev0
1						
0	1					
0	0	1				
0	0	-0.36529833	1			
0	0	0.1345565	-0.61226937	1		
0	0	0.59197542	-0.25601779	0.23112597	1	
0	0	0.0087708123	-0.0038350756	0.0035746791	0.015467817	1

4.7.4. 전환모형 4

○ 배경

신약 임상시험에 참여한 특정 그룹의 환자들을 세 군으로 나누어, 각각 6400, 32000, 160000단위를 4시간에 걸쳐서 지속정주한 후 시간농도곡선 및 시간반응곡선을 얻었다. 시간농도곡선에서 평형상태 농도(C_{ss})는 6400, 32000, 160000단위를 투여하였을 때 각각 20, 100, 500이었다. 신약의 약동학은 단항지수함수를 따르고, $V 28.6 \text{ L}$, $k 2.8 /h$ 이다.



○ 실습 목표

- 지속정주 후 반응자료(intravenous dosing response data)에 전환모형을 적용해 본다.
- k_{out} 에 자극성 약물기전함수가 적용되는 전환모형을 적용해 본다.
- 여러가지 전환모형의 차이를 구분할 수 있다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성

- 전환모형: 반응소실(분율전환속도, fractional turnover rate) 조절 인자를 자극함으로써 발생하는 약물 반응

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD7.csv)를 확인한다.

Time	Response	Group	Dose
hr			units
0		1	6400
0.1	30	1	
0.5	21	1	
0.8	20	1	
1	16.5	1	
1.5	15	1	
2	13	1	
2.5	14	1	
3	13	1	
3.5	13.5	1	
4	13	1	
4.5	16	1	
4.8	17.5	1	
5	20	1	
5.5	22.5	1	
6	26	1	
8	29	1	
10	31	1	
12	29	1	
0		2	32000
0.1	27	2	
0.5	15	2	
0.8	11	2	
1	8	2	
1.5	8.5	2	
2	7	2	
2.5	7.5	2	
3	6.5	2	

3.5	7	2	
4	7.6	2	
4.5	9	2	
4.8	12	2	
5	13	2	
5.5	18	2	
6	21	2	
8	28.6	2	
10	30	2	
12	29	2	
0		3	160000
0.1	23	3	
0.5	10	3	
0.8	6.5	3	
1	6	3	
1.5	6	3	
2	5.8	3	
2.5	6	3	
3	5.5	3	
3.5	6	3	
4	6.1	3	
4.5	6	3	
4.8	8	3	
5	8	3	
5.5	13	3	
6	16	3	
8	28	3	
10	29	3	
12	30.5	3	

– 새 프로젝트를 열고 PD7이라 명명한다

File → New Project → 프로젝트명에 PD7 입력

– PD7.csv를 불러 온다

Data 우클릭 → Import → PD7.csv 선택 → 열기

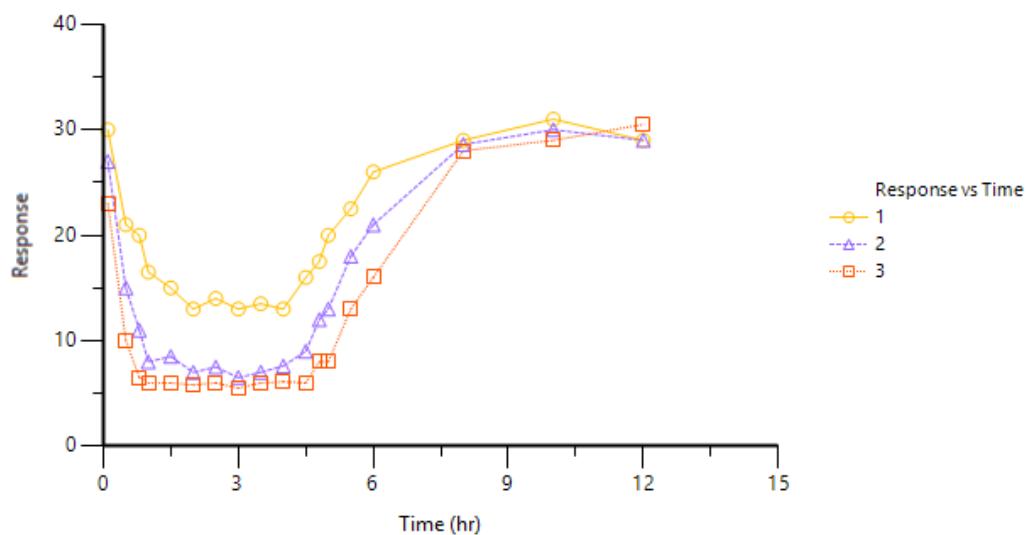
○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행: PD7을 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

– XY축을 매핑한다.

Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	○	●	○	○	○	○
Response	○	○	●	○	○	○
Group	○	○	○	○	●	○
Dose	●	○	○	○	○	○

– Plotting 실행 및 결과



– 전환 모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD7 데이터 시트를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행 → 이름을 PD7_turnvoer로 변경한다.

- 코드 작성(PD7_model.txt)

```
test(){
    deriv(A1 = - Ke * A1)
; Differential equation of agonist derived from 1comp. PK model


$$\frac{dA_1(t)}{dt} = -k_1 \cdot A_1(t)$$


    deriv(E = Kin - Kout * (1 + Emax * C / (C + EC50)) * E)
; Differential equation of effect derived from turnover model with
stimulation of loss
```

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot S(C) \cdot R \quad (4-24)$$

$$S(C) = 1 + \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \quad (4-32)$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot \left(1 + \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \right) \cdot R$$

```
dosepoint(A1)
C = A1 / V
sequence{E = Kin / Kout}
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps)
stparm(V = tvV)
stparm(Ke = tvKe)
stparm(Kin = tvKin * exp(nKin))
stparm(Kout = tvKout * exp(nKout))
stparm(Emax = tvEmax * exp(nEmax))
stparm(EC50 = tvEC50 * exp(nEC50))
fixef(tvV(freeze) = c(, 28.6, ))
fixef(tvKe(freeze) = c(, 2.8, ))
```

; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.

```

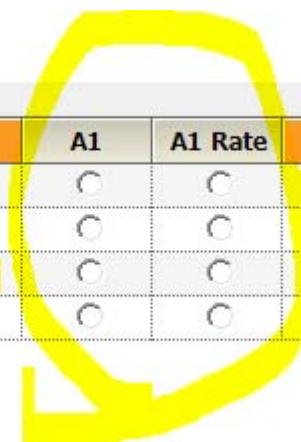
fixef(tvKin = c(, 30, ))
fixef(tvKout = c(, 1, ))
fixef(tvEmax = c(, 4, ))
fixef(tvEC50 = c(, 42, ))
ranef(diag(nKin, nKout, nEmax, nEC50) = c(1, 1, 1, 1))
}

```

- Main(자료맵핑)

Mappings

	None	Sort	ID	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

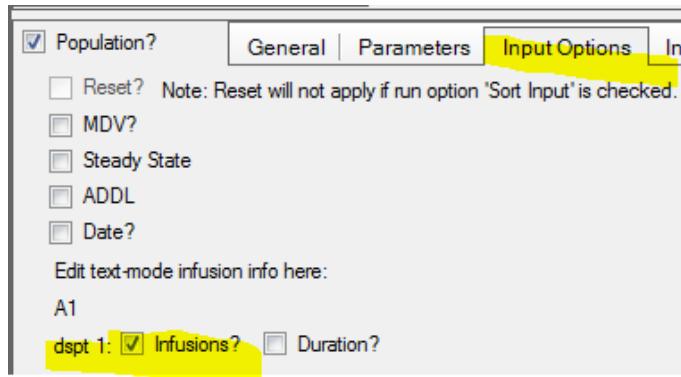


- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택한 후, 기존의 모형 코드를 지우고 PD7_model.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다. 하단 Properties에서 Population에 체크하도록 한다.

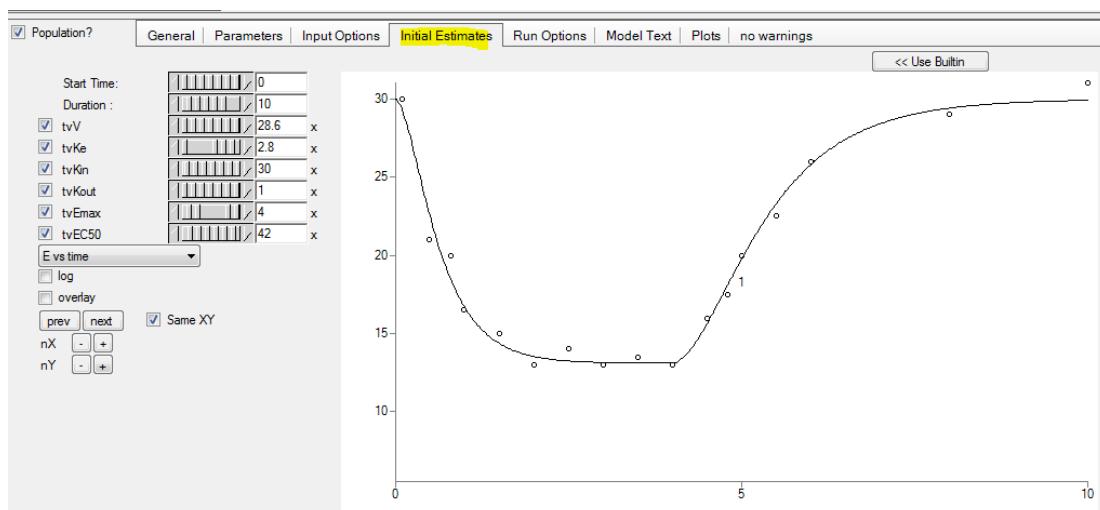
- Input Options

지속정주 자료이다.

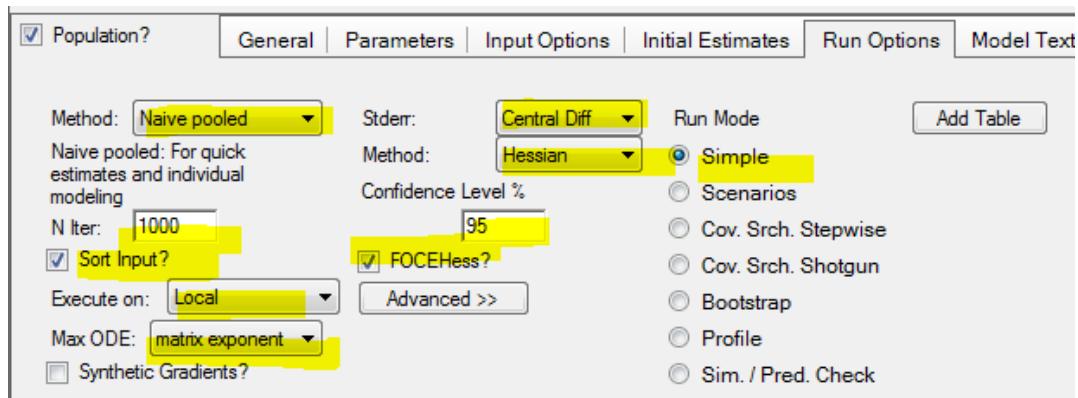


- Initial Estimates

코드에 아래와 같이 이미 적혀 있다.



- Run Options



- Dosing 입력

	Group	A1	A1 Rate	Time
1	1	6400	1600	0
2	2	32000	8000	0
3	3	160000	40000	0

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

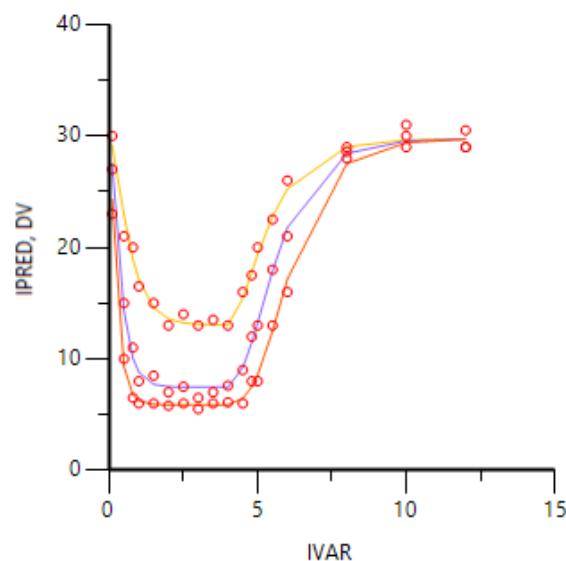
- 결과 확인

- Overall 확인

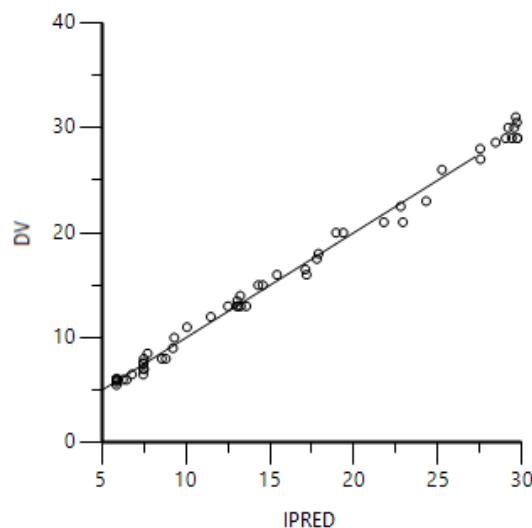
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-53.7674	107.5348	117.5348	127.47972	5	54	3	0	744.76968

- Plots 확인

Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
tvV	28.6		0	0
tvKe	2.8	1/hr	0	0
tvKin	27.4742		0.84613238	3.0797344
tvKout	0.923285	1/hr	0.029747941	3.2219673
tvEmax	4.48501		0.17649363	3.9351891
tvEC50	49.8007		3.4567326	6.9411325
stdev0	0.654918		0.063030152	9.6241287

- 분산공분산행렬

tvV	tvKe	tvKin	tvKout	tvEmax	tvEC50	stdev0
0						
0	0					
0	0	0.71594				
0	0	0.024594	0.00088494			
0	0	-0.045262	-0.001719	0.03115		
0	0	-0.55298	-0.013697	0.50559	11.949	
0	0	-0.0012351	-4.4451E-05	6.337E-05	0.00025358	0.0039728

- 상관행렬 확인

tvV	tvKe	tvKin	tvKout	tvEmax	tvEC50	stdev0
1						
0	1					
0	0	1				
0	0	0.97708859	1			
0	0	-0.30308637	-0.32740849	1		
0	0	-0.18906247	-0.13319955	0.82871208	1	
0	0	-0.023158768	-0.023706982	0.0056964768	0.0011638603	1

5. 전환모형: 비가역적 약물효과(turnover model: irreversible drug effect)

지금까지 반응의 생성 또는 소실에 영향을 주는 가역적 약물 효과를 알아보았다. 이 절에서는 비가역적 약물 작용에 대하여 자세히 살펴 보겠다. 비가역적 약물 작용에 대한 예로는 조직 사멸(tissue death)과 같은 독성학적 효과, 항균 치료(antimicrobial therapy), 세포 사멸(cell killing), 비가역적 효소 억제제(irreversible enzyme inhibitor), 반응성 대사체(reactive metabolite)를 들 수 있다.

그림 5-1은 반응소실에 대한 약물 노출의 가역적 작용과 비가역적 작용 사이의 차이를 도식적으로 보여주고 있다. 가역적 작용 모형에서는 반응 소실에 대한 약물의 영향이 1(약물이 없는 상태)과 $1+E_{max}$ 사이에서 변동한다. 비가역적 작용 모형에서는 반응 소실에 대한 약물의 영향이 0이거나(약물이 없는 상태), $-k_{out} \cdot R(t) \cdot C(t)$ 에 비례한다. $-k_{out} \cdot R(t) \cdot C(t)$ 에서 k_{out} 은 이차 속도 상수(second-order rate constant)이다.

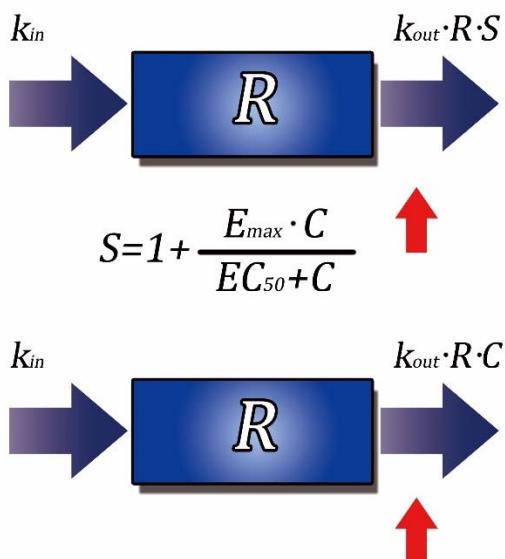


그림 5-1. 가역적 작용 모형(상단)과 비가역적 작용 모형(하단)의 비교. 약물 농도(C)가 0일 때 가역적 모형에서는 $S(C)=1$ 으로 제거 속도는 $-k_{out} \cdot R(t)$ 이고, 비가역적 모형에서는 제거 속도가 0이다.

5.1. 단순 비가역적 작용: 세포 사멸(simple irreversible action-cell killing)

세포 사멸을 예로 비가역적 약물 작용의 원리를 설명하겠다. 그림 5-2는 로지스틱 세포 성장(logistic cell growth)이 있거나 없는 모형이다.

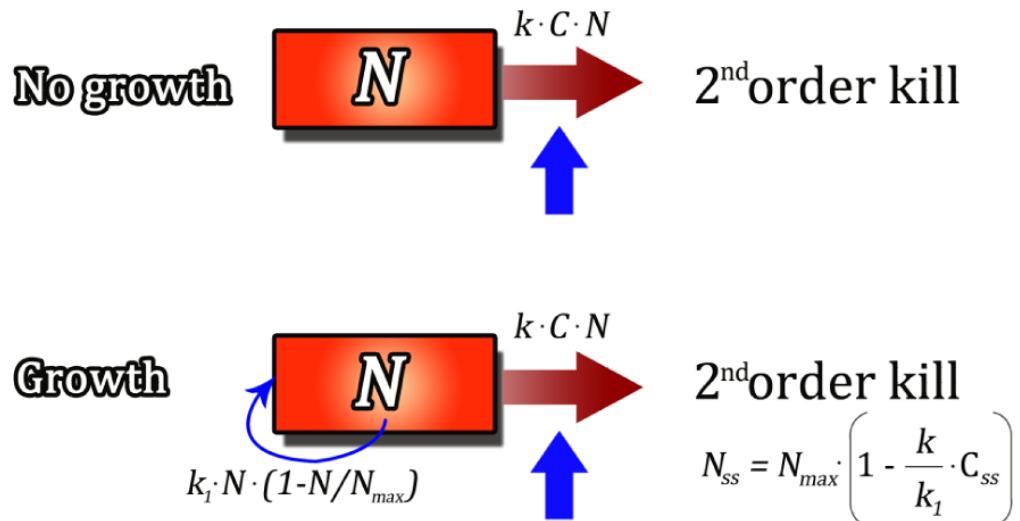


그림 5-2. 이차 소실(second-order loss)이 있는 비성장 모형(no growth models, 상단)과 성장 모형(growth models, 하단). 성장모형에서 성장은 일차과정이다. 상단의 모형은 Jusko [1971]가 제안한 것으로 Drecker 모형이라고도 한다. 붉은 화살표는 약물 작용 부위를 나타낸다.

식 5-1은 박테리아 사멸 등 반응 $N(t)$ 의 전환을 나타낸다. 이 식은 이차소실함수(second order loss function)이다.

$$\frac{dN(t)}{dt} = -k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-1)$$

$-k \cdot C(t) \cdot N(t)$ 은 비가역적 소실이고, 여기서 k 는 박테리아의 사멸속도상수이며, $C(t)$ 는 약물농도이다. 따라서 특정 시간 t 에서의 박테리아 수 $N(t)$ 은 다음과 같다.

$$N(t) = N(0) \cdot e^{-k \cdot AUC_0^t} \quad (5-2)$$

시간 t 에 살아남은 박테리아 세포의 분율 $S_F(t)$ 는 다음과 같다.

$$S_F(t) = \frac{N(t)}{N(0)} = e^{-k \cdot AUC_0^t} \quad (5-3)$$

AUC 는 약물의 용량과 청소율의 함수이다(Jusko [1971]).

5.2. 세포 사멸과 연동된 세포 성장(cell growth coupled with cell killing)

식 5-4는 예를 들어, 박테리아가 사멸되는 와중에 $[-k \cdot C(t) \cdot N(t)]$ 성장도 하는 $[\mu \cdot N(t)]$ 반응의 전환을 나타낸다.

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu \cdot N(t) - k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-4)$$

$-k \cdot C(t) \cdot N(t)$ 은 비가역적 소실이고, k 는 박테리아의 사멸속도상수이며, $C(t)$ 는 약물농도이다. μ 는 성장배지(medium)의 이용률(availability)을 나타내며 식 5-5를 따른다.

$$\mu = \mu_{\max} \cdot \frac{[S]}{K + [S]} \quad (5-5)$$

기질농도가 높을 때 ($[S] \gg K$), 식 5-5는 다음과 같이 간략하게 상수 일차항 μ_{\max} 가 된다.

$$\mu = \mu_{\max} \cdot \frac{[S]}{K \ll [S]} \approx \mu_{\max} \cdot \frac{[S]}{[S]} = \mu_{\max} \quad (5-6)$$

기질농도가 낮은 경우에는 식 5-7을 따른다.

$$\mu = \mu_{\max} \cdot \frac{[S]}{K \gg [S]} \approx \mu_{\max} \cdot \frac{[S]}{K} \approx \mu'[S] \quad (5-7)$$

시간세균수곡선 초반부 동안은 세균수가 감소하는 세포사멸, 마지막에는 세균증식이 일어나는 그림 5-3을 보자. 붉은 선의 기울기는 세균증식의 일차속도상수(first-order rate constant)를

나타낸다. 맨 위의 곡선은 vehicle 용량의 약물을 투여한 후 자연적인 세균 증식을 나타낸다. 세균 수 30000 근처에서 세균 증식이 얼마나 평평해지는지 주목하라. 이 자료는 여러 가지 용량에 따라 서로 다른 세포사멸과 증식 양상을 포함하고 있다는 점에서 풍부한 자료세트(rich dataset)에 해당한다. 자료는 기본적으로 동일한 수준에서 시작하고, 일부 용량에서는 최대 세균수 N_{max} 로의 일차복귀(first-order return) 또한 관찰된다.

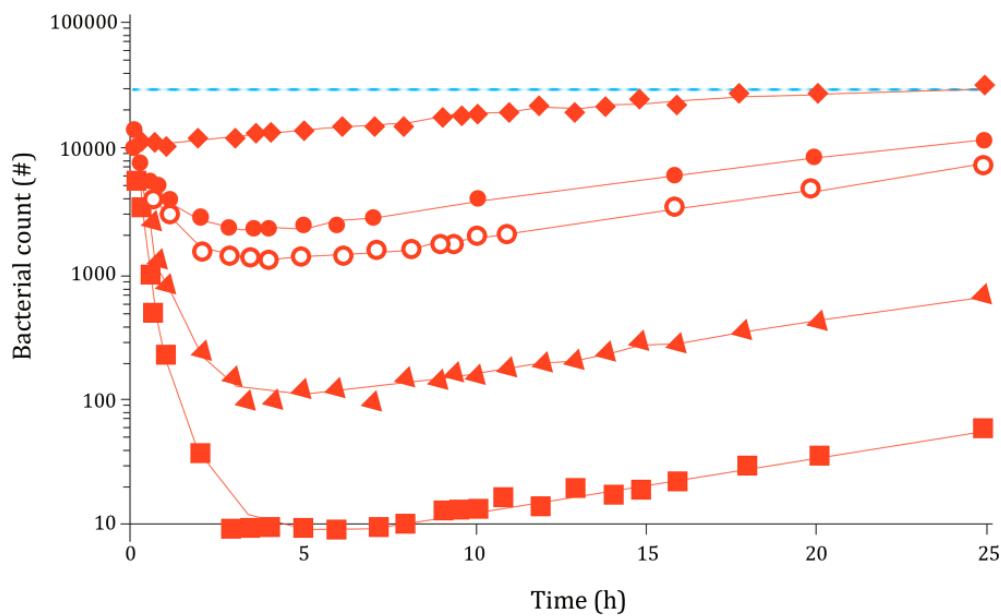


그림 5-3. Vehicle 군(맨 위 곡선)을 포함한 다섯 용량의 시간세균수곡선. 실선은 식 5-8을 적합하여 구하였다. 중후반부 직선은 일차 세균증식 속도(first-order growth rate)를 나타내고 있다.

성장 되먹임(growth feedback) $1-N(t)/N_{max}$ 를 포함하는 확장모형(extended model)은 식 5-8로 나타낼 수 있다.

$$\frac{dN(t)}{dt} = k_1 \cdot N(t) \cdot \left(1 - \frac{N(t)}{N_{max}}\right) - k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-8)$$

여기서 N_{max} 는 시스템에서 세균수의 최대값이다. 세균수 $N(t)$ 가 항정상태인 N_{max} 에 도달할 때,

요소 $1-N(t)/N_{max}$ 는 0에 근접하고 세균증식은 일시적으로 멈춘다. 약물이 없는 모형은 식 5-9로 나타난다.

$$\frac{dN(t)}{dt} = k_i \cdot N(t) \cdot \left(1 - \frac{N(t)}{N_{max}}\right) \quad (5-9)$$

약물이 없으면 $C(t)$ 는 0이 되고 세균증식은 N_{max} 에 가까워진다. 약물 노출 $C(t)$, 실제 세포수 $N(t)$, 2차 세포사멸속도상수(second-order cell kill rate constant) k 는 식 5-10에 따라 그림 5-3의 초기 세포 사멸 단계를 결정할 수 있다.

$$\frac{dN(t)}{dt} = -k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-10)$$

식 5-10을 풀면 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$N(t) = N(0) \cdot e^{-k \cdot AUC_0^t} \quad (5-11)$$

그림 5-4는 세포 성장사멸 모형(cell growth/kill model)의 주요 부분을 요약하는 것으로, 시스템이 일차 생성(first-order production)과 비가역적 소실(irreversible loss)을 보일 때 널리 적용할 수 있다.

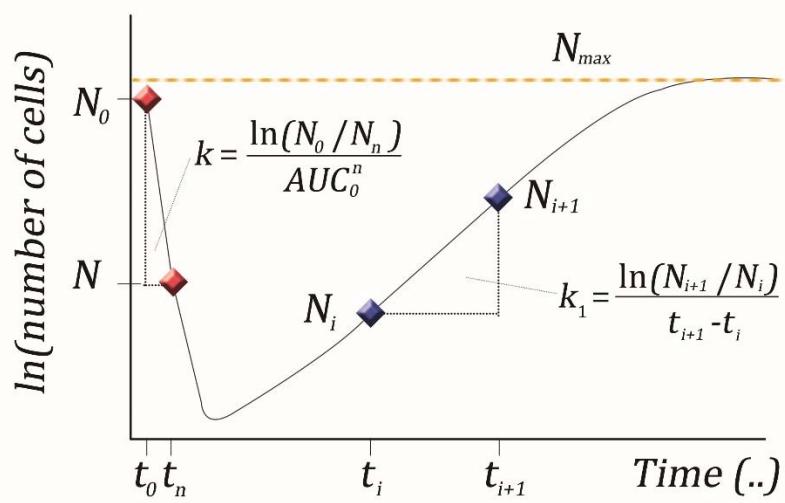


그림 5-4. 식 5-8에 대한 초기 모수 추정값을 구하는 법에 대한 그림. 식 5-8의 세포 성장에 대한 일차상수(first-order constant) k_1 은 식 5-4의 μ 에 해당한다.

$$\frac{dN(t)}{dt} = k_1 \cdot N(t) \cdot \left(1 - \frac{N(t)}{N_{\max}}\right) - k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-8)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu \cdot N(t) - k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-4)$$

그림 5-4의 세포 사멸 및 성장 곡선의 상승부에서 일차 세포성장속도상수(first-order cell growth rate constant, k_1)의 추정값을 구할 수 있다. 항정상태에서 식 5-8은 식 5-12로 표현할 수 있다.

$$\begin{aligned} k_1 \cdot N_{ss} \cdot \left(1 - \frac{N_{ss}}{N_{\max}}\right) - k \cdot C_{ss} \cdot N_{ss} &= 0 \\ k_1 \cdot \left(1 - \frac{N_{ss}}{N_{\max}}\right) &= k \cdot C_{ss} \\ 1 - \frac{N_{ss}}{N_{\max}} &= \frac{k}{k_1} \cdot C_{ss} \\ N_{ss} &= N_{\max} \cdot \left(1 - \frac{k}{k_1} \cdot C_{ss}\right) \end{aligned} \quad (5-12)$$

N_{ss} 는 항정상태에서의 세포수, N_{\max} 는 최대세포수, k 는 이차 사멸속도상수(second-order kill constant),

k_1 은 일차 세포성장속도상수(first-order cell growth constant)이다. 비가역전환 모형(irreversible turnover model)에 대한 개념 설명은 Jusko [1971], Jusko [1990], Krzyzanski [1999]를 참고하라. Yano 등은 *in vitro* 살균 역학(bactericidal kinetics)의 약력학 분석에 로지스틱 성장모형(logistic growth model)을 적용하였다[1998].

5.3. 최소억제농도(minimum inhibitory concentration)

살균[bacterial killing, $-k \cdot C(t) \cdot N(t)$]과 세균 증식[bacterial growth, 이 때, $\mu \cdot N(t)$]는 전환속도 k_{in} 과 같다]을 동시에 고려한 기본 모형을 생각해 보자.

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu \cdot N(t) - k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-13)$$

약물의 특정 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)에서는 세포증식과 사멸이 균형을 이루므로, 이 때 식 5-13은 0이 된다.

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu \cdot N(t) - k \cdot C(t) \cdot N(t) = 0 \quad (5-14)$$

식 5-14에서 양변을 $N(t)$ 로 나누고 정리하면 아래와 같다.

$$\mu = k \cdot C(t) = k \cdot MIC \quad (5-15)$$

MIC 는 최소 억제 농도(minimum inhibitory concentration)이다. MIC 에 대하여 재정리하면 다음과 같다.

$$MIC = \frac{\mu}{k} \quad (5-16)$$

급성으로 아픈 환자에서 박테리아 내성 발생과 관련된 인자의 약력학적 연구는 Thomas 등 [1998]을 참고하라. Legget 등 [1989]은 주의 간질성 폐렴과 넓적다리 감염 모형(thigh-infection models)에서, 약물 투여 간격 변화에 따른 항생제의 용량 효과 관계를 보여주고 있다.

5.4. 분석 예제

5.4.1. 비가역적 전환모형 1

○ 배경

비가역적 약물 효과를 보이는 새로운 항암제를 시험참여자 한명에게 다른 시기에 400 mg, 1600 mg씩 단회 경구투여하였다. 임상시험에 적용한 농도 범위에서는 이구획 모형을 따르고, 약 20분의 지연시간(time lag)을 가진다고 알려져 있다. 시험을 통해 얻은 시간반응 자료를 Drecker 모형에 적용하여 k_{in} , k_{out} , k_{irrev} 를 추정한다.

○ 실습목표

- 비가역적 약물 효과 자료를 분석한다.
- 미분 방정식의 형태로 비가역적 약물 효과 모형을 표현한다.
- k_{in} , k_{out} , k_{irrev} 를 추정한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 경쟁 모형
- 비경쟁 모형

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD16.csv)를 확인한다.

Time	Response	Dose_grp	Group
hr		mg	
0	11	400	1
0.15	10.9	400	1
0.25	11.1	400	1
0.35	11	400	1
0.45	10.8	400	1
0.5	10.6	400	1

1	8.4	400	1
1.15	7.7	400	1
1.25	7.3	400	1
1.5	6.5	400	1
1.75	5.9	400	1
1.85	5.7	400	1
2	5.6	400	1
2.5	5.2	400	1
2.75	5.2	400	1
3	5.3	400	1
3.25	5.3	400	1
3.5	5.4	400	1
3.75	5.4	400	1
4	5.7	400	1
4.25	5.9	400	1
4.5	6	400	1
4.75	6.2	400	1
5.5	6.7	400	1
6	7.1	400	1
6.25	7.2	400	1
6.5	7.4	400	1
6.75	7.6	400	1
7.5	8	400	1
7.5	8	400	1
8.5	8.5	400	1
9	8.8	400	1
9.5	9	400	1
10.5	9.4	400	1
11.5	9.7	400	1
12	9.8	400	1
12.5	9.9	400	1
13.5	10	400	1
14.5	10.2	400	1
15.5	10.3	400	1
16.5	10.4	400	1
17.5	10.5	400	1
18.5	10.5	400	1

19.5	10.6	400	1
20.5	10.6	400	1
21.5	10.6	400	1
22.5	10.7	400	1
23	10.6	400	1
24	10.7	400	1
0	11	1600	2
0.15	10.9	1600	2
0.25	11.1	1600	2
0.35	10.85	1600	2
0.45	10.3	1600	2
0.5	9.8	1600	2
1	3.9	1600	2
1.15	3	1600	2
1.25	2.5	1600	2
1.5	2	1600	2
1.75	1.8	1600	2
1.85	1.7	1600	2
2	1.65	1600	2
2.5	1.8	1600	2
2.75	1.9	1600	2
3	2	1600	2
3.25	2.1	1600	2
3.5	2.2	1600	2
3.75	2.4	1600	2
4	2.5	1600	2
4.24	2.7	1600	2
4.5	2.8	1600	2
4.75	3	1600	2
5.5	3.5	1600	2
6	3.9	1600	2
6.25	4	1600	2
6.5	4.2	1600	2
6.75	4.4	1600	2
7.5	5	1600	2
7.5	5	1600	2
8.5	5.8	1600	2

9	6	1600	2
9.5	6.4	1600	2
10.5	7	1600	2
11.5	7.5	1600	2
12	7.8	1600	2
12.5	8	1600	2
13.5	8.4	1600	2
14.5	8.7	1600	2
15.5	9	1600	2
16.5	9.1	1600	2
17.5	9.3	1600	2
18.5	9.5	1600	2
19.5	9.6	1600	2
20.5	9.7	1600	2
21.5	9.8	1600	2
22.5	9.8	1600	2
23	9.9	1600	2
24	10	1600	2

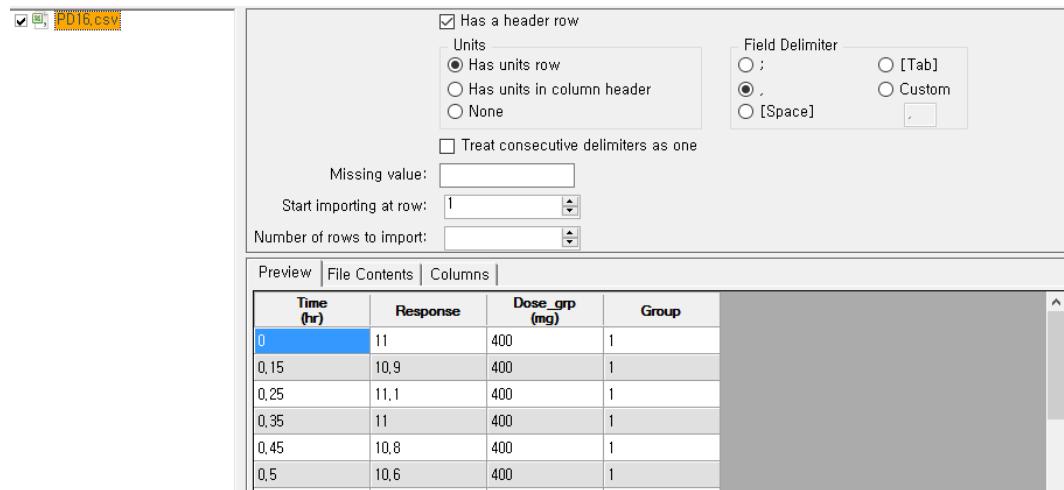
– 새 프로젝트를 열고 PD160이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD16 입력



– PD16.csv를 불러 온다

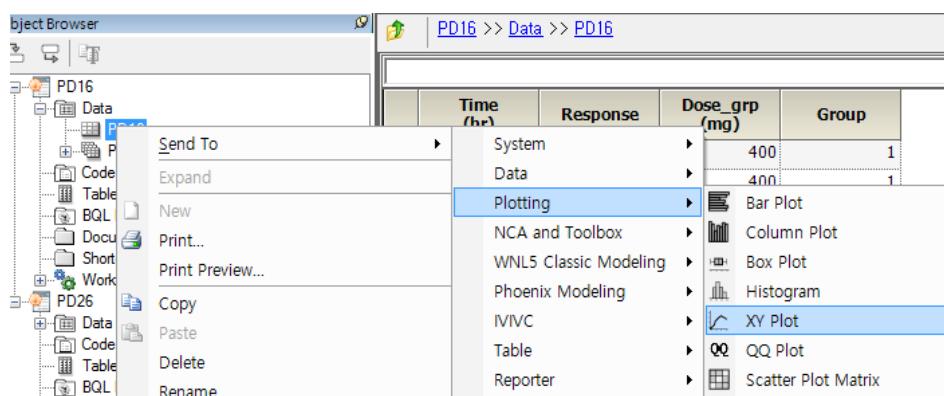
Data 우클릭 → Import → PD16.csv 선택 → 열기



○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

데이터 시트(PD16)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



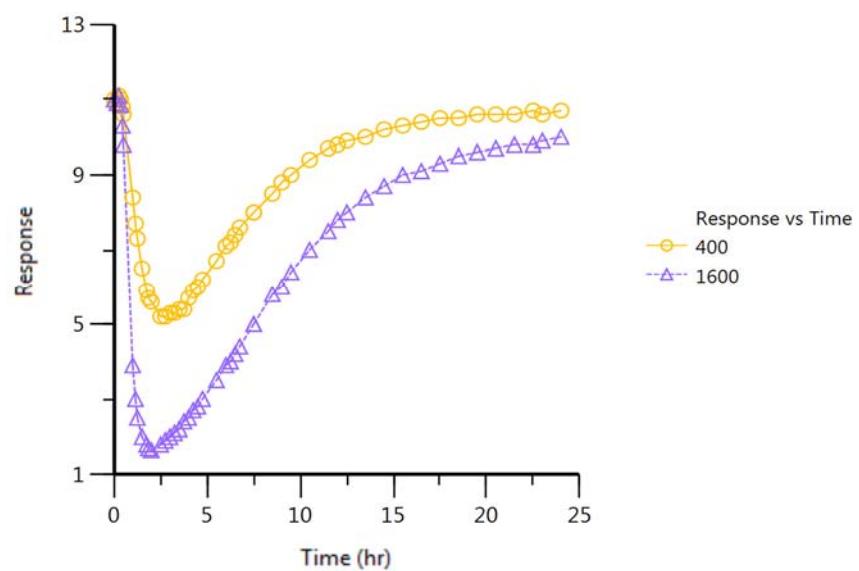
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Dose는 Group, Time은 X축, Response는 Y축에 맵핑한다.

Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	○	●	○	○	○	○
Response	○	○	●	○	○	○
Dose_grp	○	○	○	○	●	○
Group	●	○	○	○	○	○

- Plotting 실행 및 결과

고용량에서 그래프가 좌측이동되는 것을 확인할 수 있다.

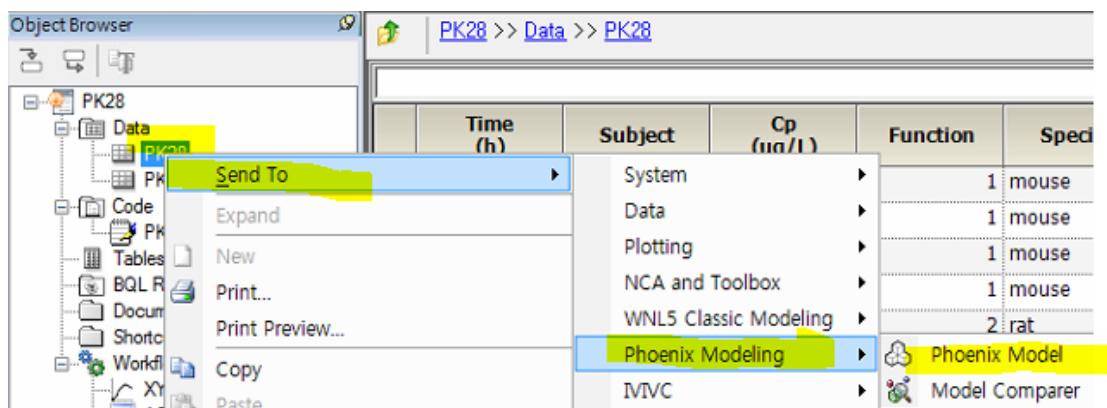


○ 비가역적 약물 효과 모형

- 기본 모형 구축

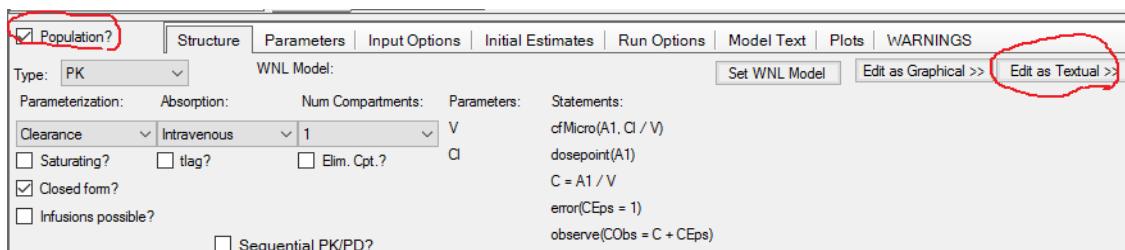
- 모형화 방법 확인

PD16 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD16.txt).

```
test(){
    covariate(dose_group)
    deriv(E = Kin - Kout * E - Ke * Cp * E)
```

$$\frac{dN}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot N(t) - k_{irrev} \cdot C(t) \cdot N(t)$$

약물이 없는 경우 k_{in} 과 k_{out} 으로만 조절되던 반응이 항암제의 비가역적 작용으로 인해 k_{irrev} 항이 추가되었다.

```

A1 = A / 400
B1 = B / 400
C1 = - (A1 + B1)
Cpl = max(0, A1 * exp(-alpha * (t-tlag)) + B1 * exp(-beta * (t-
tlag)) + C1 * exp(-Ka * (t-tlag)))

```

$$Cp1 = A_1 \cdot e^{-\alpha \cdot (t-t_{lag})} + B_1 \cdot e^{-\beta \cdot (t-t_{lag})} - C_1 \cdot e^{-k_a \cdot (t-t_{lag})}$$

이 항암제는 경구투여 후 이구획 모형을 따른다.

```

Cp = (Cpl * dose_group)
sequence{E = Kin / Kout}
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps)
fixef(Ka(freeze) = c(, 1.934, ))
fixef(A(freeze) = c(, 27.47, ))
fixef(alpha(freeze) = c(, 0.381, ))
fixef(B(freeze) = c(, 0.894, ))
fixef(beta(freeze) = c(, 0.0569, ))
fixef(tlag(freeze) = c(, 0.328, ))

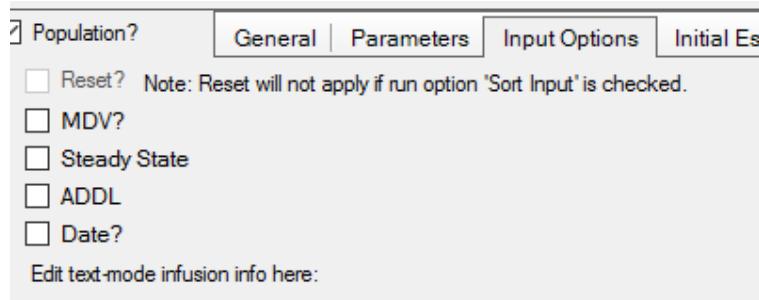
; 약동학 모수를 전부 고정하였다.

fixef(Kin = c(, 6, ))
fixef(Kout = c(, 1, ))
fixef(Ke = c(, 0.03, ))
}

```

– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



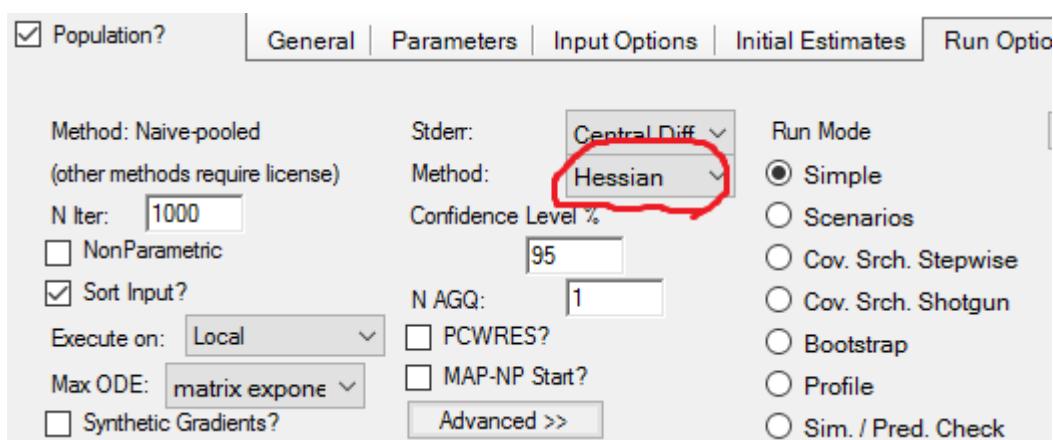
– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.

Start Time:	<input type="text" value="0"/>
Duration :	<input type="text" value="10"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Ka	<input type="text" value="1.934"/>
<input checked="" type="checkbox"/> A	<input type="text" value="27.47"/>
<input checked="" type="checkbox"/> alpha	<input type="text" value="0.381"/>
<input checked="" type="checkbox"/> B	<input type="text" value="0.894"/>
<input checked="" type="checkbox"/> beta	<input type="text" value="0.0569"/>
<input checked="" type="checkbox"/> tlag	<input type="text" value="0.328"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Kin	<input type="text" value="6"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Kout	<input type="text" value="1"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Ke	<input type="text" value="0.03"/>

– Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 Method를 Hessian으로 선택한다. 단순합동분석(naïve-pooled analysis)을 하도록 설정되어 있는데, 단순합동분석에서는 모든 자료를 단일 개체로부터 유래된 것으로 간주한다. 아래의 Hessian method는 피닉스 번들 소프트웨어의 원도우용 NONMEM인 NLME에서 모수 추정값의 분산공분산 행렬을 구하는 방법 중 하나를 의미한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD16)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Time	EObs	dose_group
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_grp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

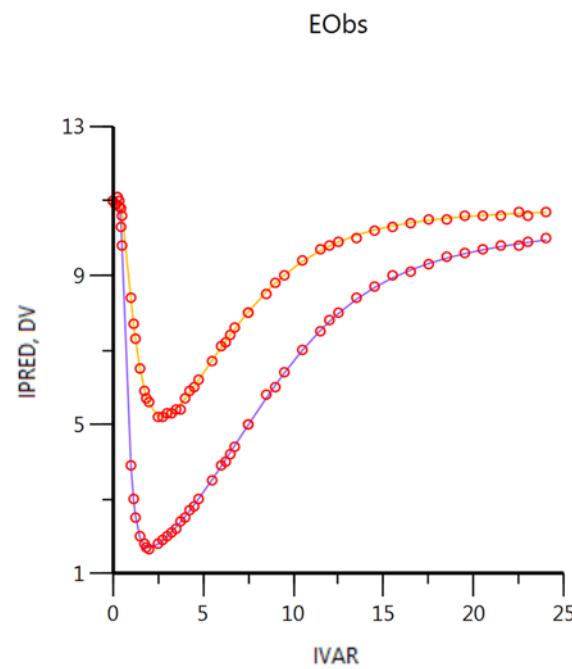
- 결과 확인

- Overall 확인

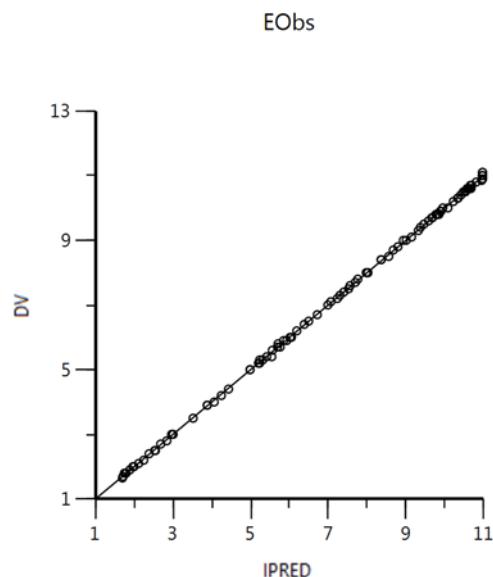
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
168.89372	-337.78744	-329.78744	-319.44757	4	98	2	0	267.12767

- Plots 확인

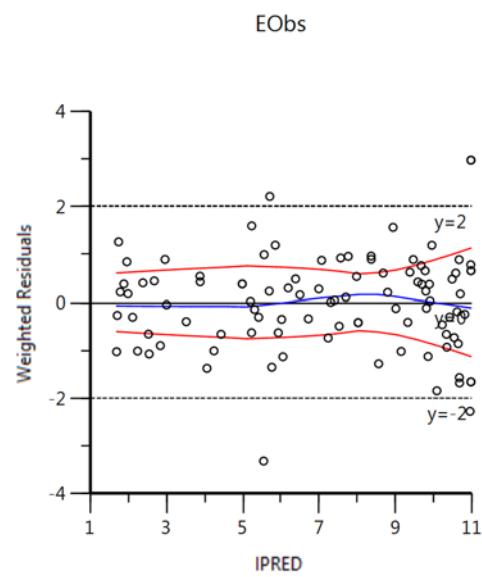
Pop DV. IPRED vs IVAR: 집단분석이나 단순합동분석이므로 PRED=IPREDO이다. Pop DV. PRED vs IVAR와 그래프가 동일함을 확인할 수 있다.



Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
Ka	1.934		0	0	1.934	1.934	0
A	27.47		0	0	27.47	27.47	0
alpha	0.381		0	0	0.381	0.381	0
B	0.894		0	0	0.894	0.894	0
beta	0.0569		0	0	0.0569	0.0569	0
tlag	0.328		0	0	0.328	0.328	0
Kin	5.72581		0.030099336	0.52567821	5.6660472	5.7855728	0.46775
Kout	0.521872	1/hr	0.0028355599	0.54334394	0.51624194	0.52750206	0.0041506
Ke	0.0503337		0.000260488	0.51752206	0.049816496	0.050850904	3.5461E-05
stdev0	0.0431815		0.0031262278	7.2397387	0.036974312	0.049388688	

- 분산공분산행렬

Ka	A	alpha	B	beta	tlag	Kin	Kout	Ke	stdev0
0									
0	0								
0	0	0							
0	0	0	0						
0	0	0	0	0					
0	0	0	0	0	0				
0	0	0	0	0	0	0.00090597			
0	0	0	0	0	0	8.4498E-05	8.0404E-06		
0	0	0	0	0	0	6.7184E-06	5.9896E-07	6.7854E-08	
0	0	0	0	0	0	-1.5282E-05	-1.4509E-06	-1.0999E-07	9.7733E-06

- 상관행렬

Ka	A	alpha	B	beta	tlag	Kin	Kout	Ke	stdev0
1									
0	1								
0	0	1							
0	0	0	1						
0	0	0	0	1					
0	0	0	0	0	1				
0	0	0	0	0	0	1			
0	0	0	0	0	0	0.99003533	1		
0	0	0	0	0	0	0.8568824	0.8109074	1	
0	0	0	0	0	0	-0.16240623	-0.16367338	-0.13506563	1

5.4.2. 비가역적 전환모형 2(기본모형)

○ 배경

일구획 약동학을 따르는 항생제의 역가를 확인하고자 한다. 네 군의 Wistar rat (250 g)에 10000단위의 박테리아를 혈관으로 주입 후, 1, 2, 3, 4군에 항생제 1, 2, 4, 8 μg 을 각각 투여하였다. 이후 시간대별로 혈액 10 μL 를 채혈하여 세균수를 측정하였다.

○ 실습목표

- 전환 모형을 이용하여 용량시간반응자료를 분석한다.
- 세포사멸과 연동된 세포성장의 전환 모형에서 모수를 추정한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD26.csv)를 확인한다.

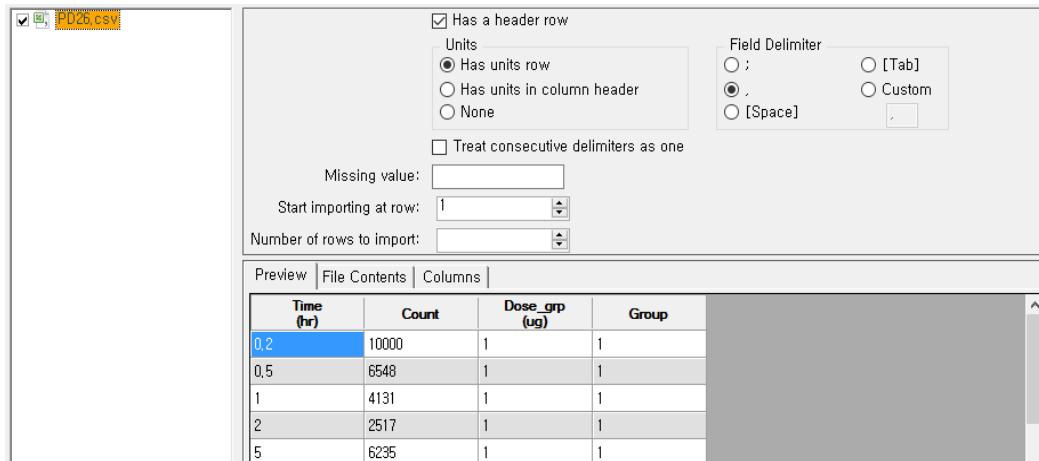
Time	Count	Dose_grp	Group
hr		ug	
0.2	10000	1	1
0.5	6548	1	1
1	4131	1	1
2	2517	1	1
5	6235	1	1
7	6394	1	1
10.1	8747	1	1
16	8701	1	1
20	21818	1	1
25	32534	1	1
0.2	8730	2	2
0.5	4662	2	2
1	2317	2	2

2	1024	2	2
5	940	2	2
7	1674	2	2
10	1378	2	2
16	3515	2	2
20	2184	2	2
25	9120	2	2
0.2	13766	4	3
0.5	1409	4	3
1	889	4	3
2	220	4	3
5	46	4	3
7	90	4	3
10	95	4	3
16.1	42	4	3
20.2	171	4	3
25	591	4	3
0.2	10273	8	4
0.5	262	8	4
1	26	8	4
2	3.1	8	4
5	0.12	8	4
7	0.23	8	4
10.1	0.3	8	4
16.15	0.45	8	4
20.2	0.57	8	4
25	1.28	8	4

- 새 프로젝트를 열고 PD260이라 명명한다.

– PD26.csv를 불러 온다

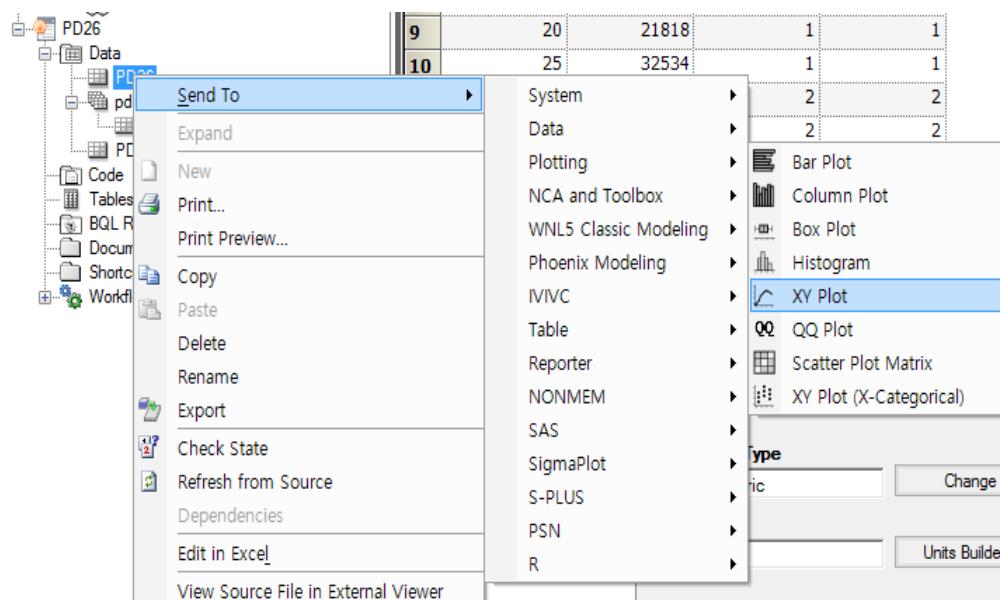
Data 우클릭 → Import → PD26.csv 선택 → 열기



○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

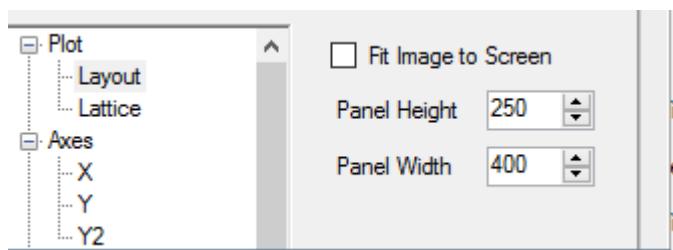
데이터 시트(PD26)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



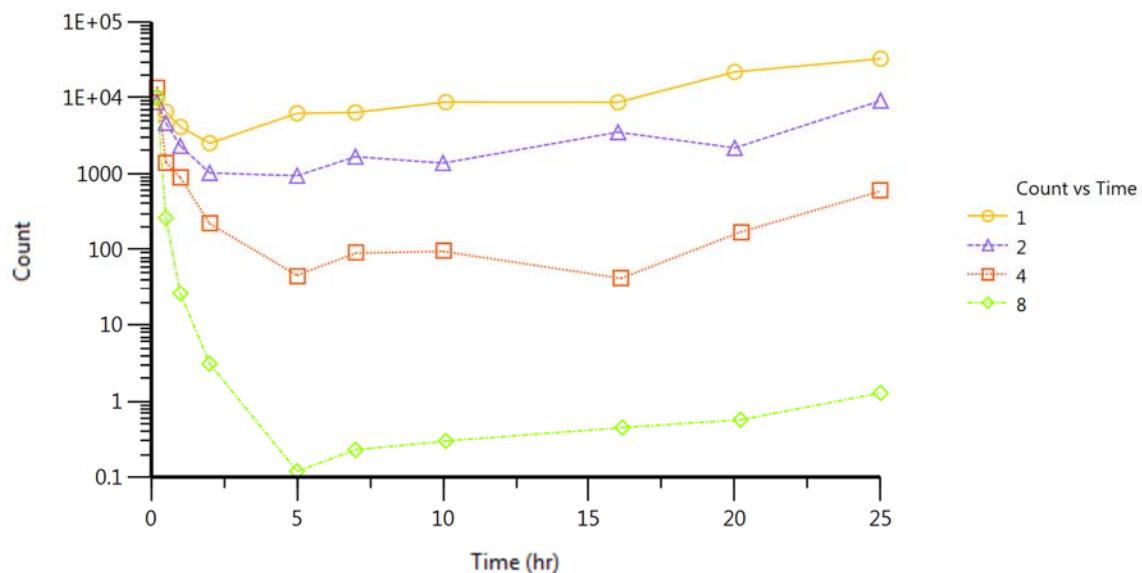
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Group은 Group, Time은 X축, Count는 Y축에 매핑한다. 하단 Option 탭의 Axes에서 Y는 logarithmic으로 지정하고 Layout의 Width는 400으로 지정하면 본문의 그림과 같은 모양의 그래프를 얻을 수 있다.

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Count	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_grp	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>



– Plotting 실행 및 결과

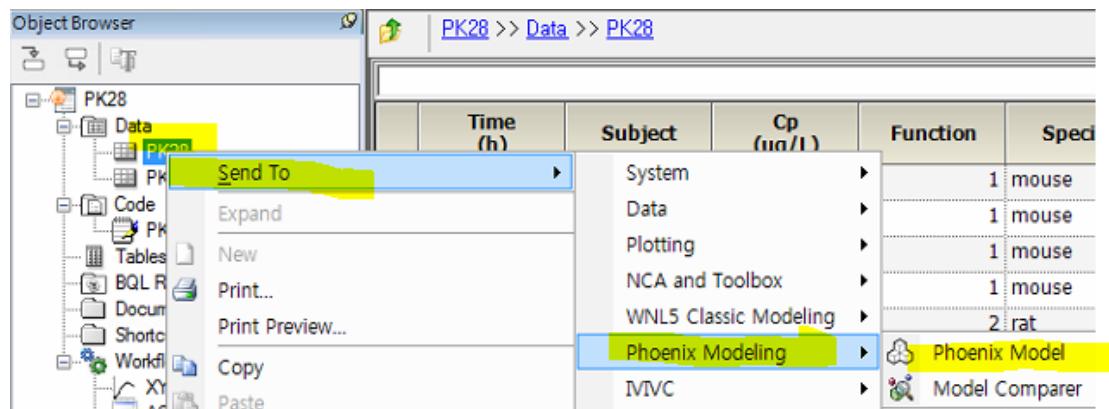


○ 비가역적 약물 효과 모형

– 기본 모형 구축

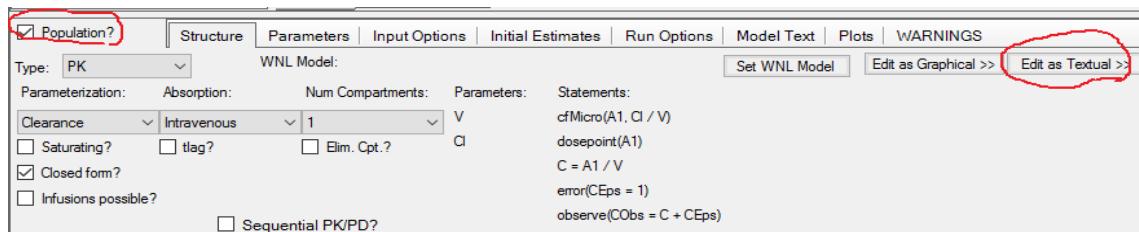
- 모형화 방법 확인

PD26 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD26.txt).

```

test() {
  covariate(dose_grp)
  D = dose_grp*exp(-Ke*t)
  deriv(N = K1 * N - D * Kout * N)
}

```

$$\frac{dN(t)}{dt} = \mu \cdot N(t) - k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-4)$$

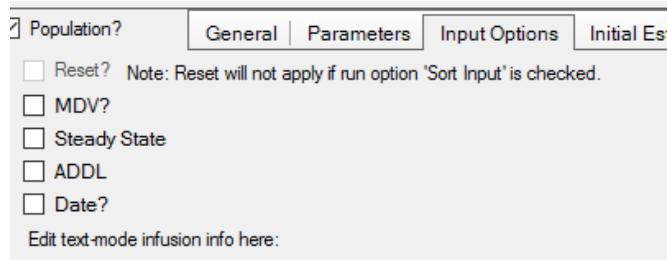
```

sequence{N = 10000}
error(NEps = 1)
observe(NObs = N + N*NEps)
fixef(Ke = c(, 1, ))
fixef(K1 = c(, 0.2, ))
fixef(Kout = c(, 1, ))
}

```

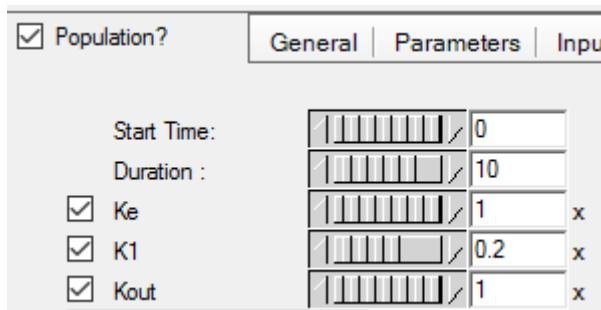
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



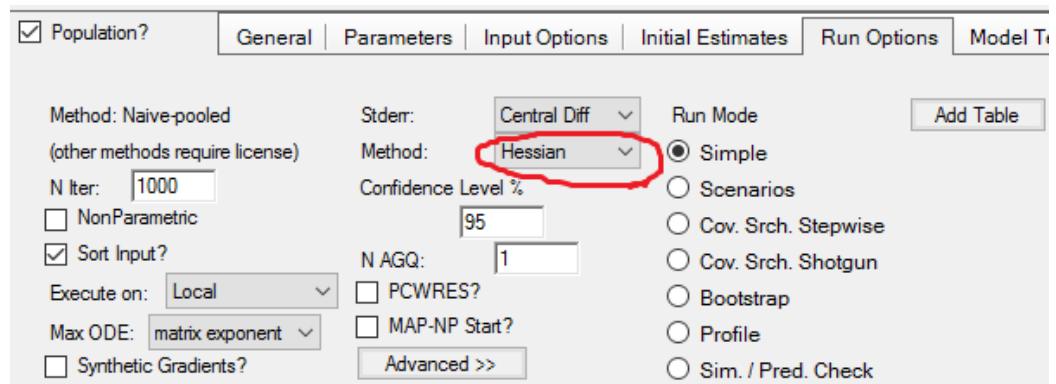
– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 Method를 Hessian으로 선택한다. 단순합동분석(naïve-pooled analysis)을 하도록 설정되어 있는데, 단순합동분석에서는 모든 자료를 단일 개체로부터 유래된 것으로 간주한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD26)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Time	NObs	dose_grp
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Count	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_grp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

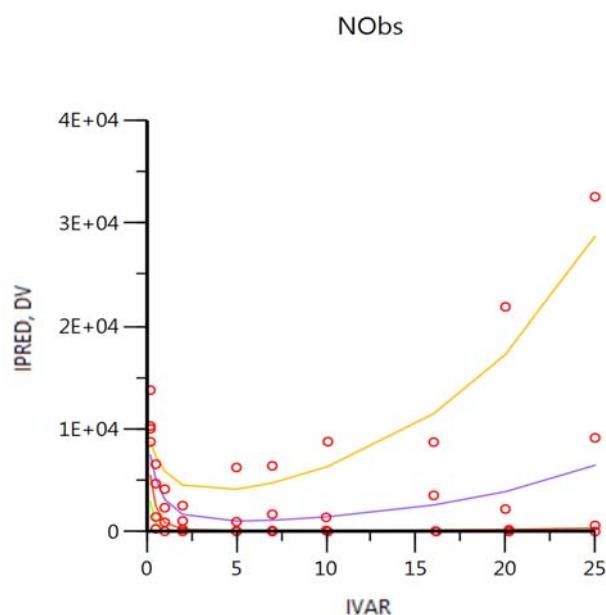
- 결과 확인

• Overall 확인

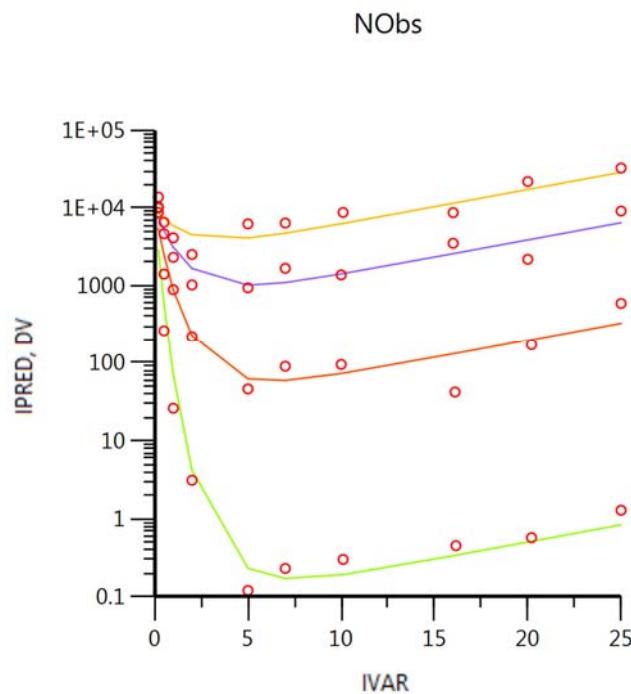
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-275.38362	550.76724	558.76724	565.52276	4	40	4	0	13.63506

• Plots 확인

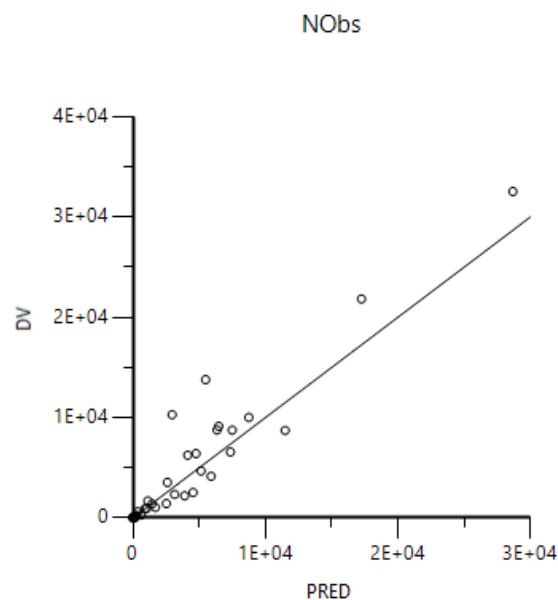
Pop DV. IPRED vs IVAR: 집단분석이나 단순합동분석이므로 PRED=IPRED이다. Pop DV. PRED vs IVAR와 그래프가 동일함을 확인할 수 있다.



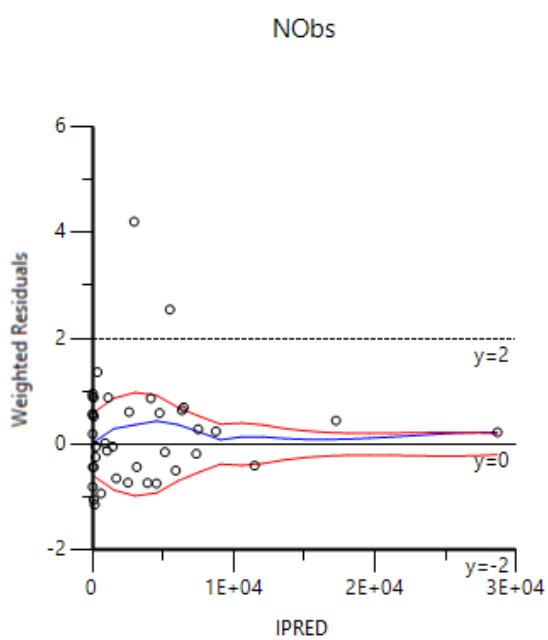
Y를 Logarithmic으로 지정하면 다음과 같은 그림을 볼 수 있다.



Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
Ke	0.552466		0.051803475	9.3767716	0.44740298	0.65752902	0.0075293
K1	0.101837	1/hr	0.011857909	11.644008	0.077787885	0.12588612	0.00039452
Kout	0.824477		0.066277447	8.038726	0.6900592	0.9588948	0.012325
stdev0	0.597005		0.066747285	11.180356	0.46163432	0.73237568	

- 분산공분산행렬

Ke	K1	Kout	stdev0
0.0026836			
-0.00023216	0.00014061		
0.0032777	-0.00013098	0.0043927	
0	0	0	0.0044552

- 상관행렬

Ke	K1	Kout	stdev0
1			
-0.37793786	1		
0.95465079	-0.1666599	1	
0	0	0	1

5.4.3. 비가역적 전환모형 2(확장모형)

○ 배경

앞의 예제와 같은 항생제로 다섯 군의 서로 다른 동물군에서 실험을 반복하였다. 각 군에서 10000단위의 박테리아를 혈관으로 주입 후, 1, 2, 3, 4, 5군에 항생제 1.5, 2, 4, 6 µg 및 vehicle 용량을 각각 투여하였다. 이후 시간대별로 혈액 10 µL를 채혈하여 세균수를 측정하였다.

○ 실습목표

- 전환 모형을 이용하여 용량시간반응자료를 분석한다.
- 세포사멸과 연동된 세포성장의 전환 모형에서 모수를 추정한다.
- 기저성장억제(baseline growth inhibition)를 포함하는 확장모형의 모수를 추정한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD26_extended.csv)를 확인한다.

Time	Dose_grp	Count	Group
0	1.5	9800	1
0.2	1.5	8000	1
0.5	1.5	5500	1
0.75	1.5	5000	1
1	1.5	4000	1
2	1.5	2900	1
3	1.5	2350	1
3.5	1.5	2400	1
4	1.5	2400	1
5	1.5	2500	1
6	1.5	2600	1
7	1.5	2900	1
10.1	1.5	4000	1
16	1.5	6500	1
20	1.5	9000	1
25	1.5	12000	1
0	2	11000	2
0.2	2	7000	2
0.5	2	5000	2
0.75	2	3500	2
1	2	3000	2

2	2	1500	2
3	2	1400	2
3.5	2	1400	2
4	2	1300	2
5	2	1350	2
6	2	1500	2
7	2	1600	2
8	2	1650	2
9	2	1900	2
9.5	2	1900	2
10	2	2100	2
11	2	2200	2
16	2	3600	2
20	2	5000	2
25	2	8000	2
0	4	13000	3
0.2	4	5000	3
0.5	4	2500	3
0.75	4	1200	3
1	4	900	3
2	4	250	3
3	4	150	3
3.5	4	100	3
4	4	100	3
5	4	120	3
6	4	130	3
7	4	100	3
8	4	150	3
9	4	150	3
9.5	4	170	3
10	4	170	3
11	4	190	3
12	4	200	3
13	4	220	3
14	4	250	3
15	4	300	3
16	4	290	3

18	4	380	3
20.2	4	450	3
25	4	700	3
0	6	15000	4
0.2	6	3500	4
0.5	6	1100	4
0.75	6	500	4
1	6	220	4
2	6	40	4
3	6	10	4
3.5	6	10	4
4	6	10	4
5	6	10	4
6	6	10	4
7	6	10	4
8	6	11	4
9	6	13	4
9.5	6	13	4
10	6	15	4
11	6	16	4
12	6	16	4
13	6	20	4
14	6	19	4
15	6	20	4
16	6	25	4
18	6	30	4
20.2	6	40	4
25	6	60	4
0	0	13000	5
0.2	0	11000	5
0.75	0	11500	5
1	0	11000	5
2	0	12000	5
3	0	12000	5
3.5	0	13000	5
4	0	13400	5
5	0	14000	5

6	0	15000	5
7	0	16000	5
8	0	16500	5
9	0	18500	5
9.5	0	19000	5
10	0	19000	5
11	0	20000	5
12	0	22000	5
13	0	21500	5
14	0	23000	5
15	0	24000	5
16	0	25000	5
18	0	27000	5
20.2	0	27500	5
25	0	33000	5

– 새 프로젝트를 열고 PD26_extended.csv라 명명한다.

– PD26_extended.csv를 불러 온다

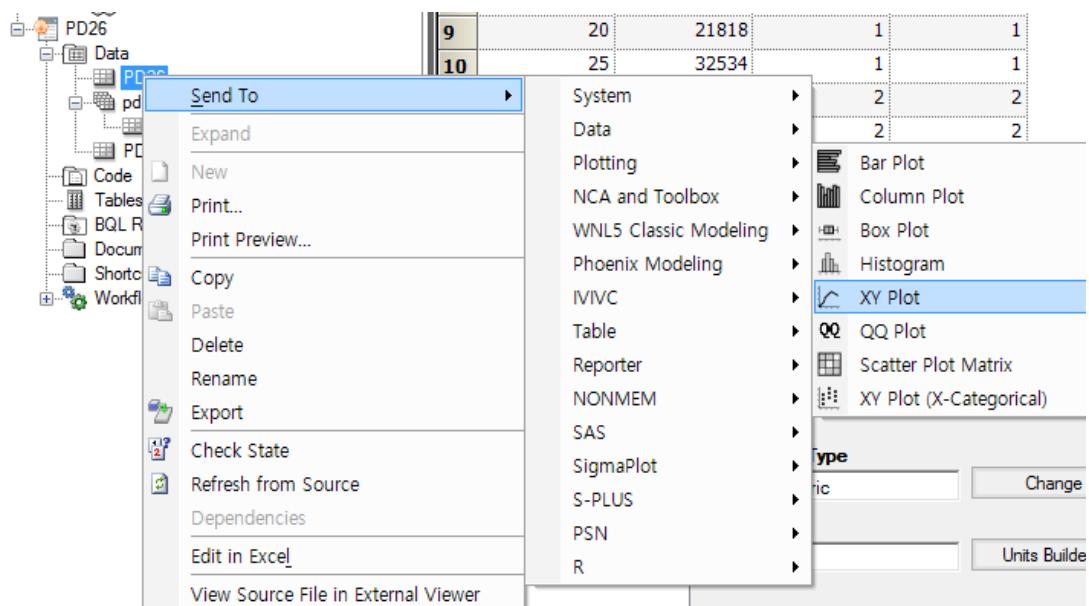
Data 우클릭 → Import → PD26_extended.csv 선택 → 열기

Time	Dose_grp	Count	Group
0	1.5	9800	1
0.2	1.5	8000	1
0.5	1.5	5500	1
0.75	1.5	5000	1

○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행

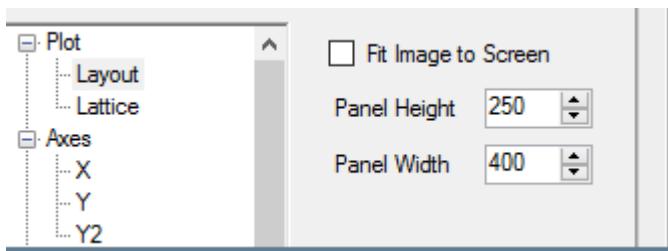
데이터 시트(PD26_extended)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



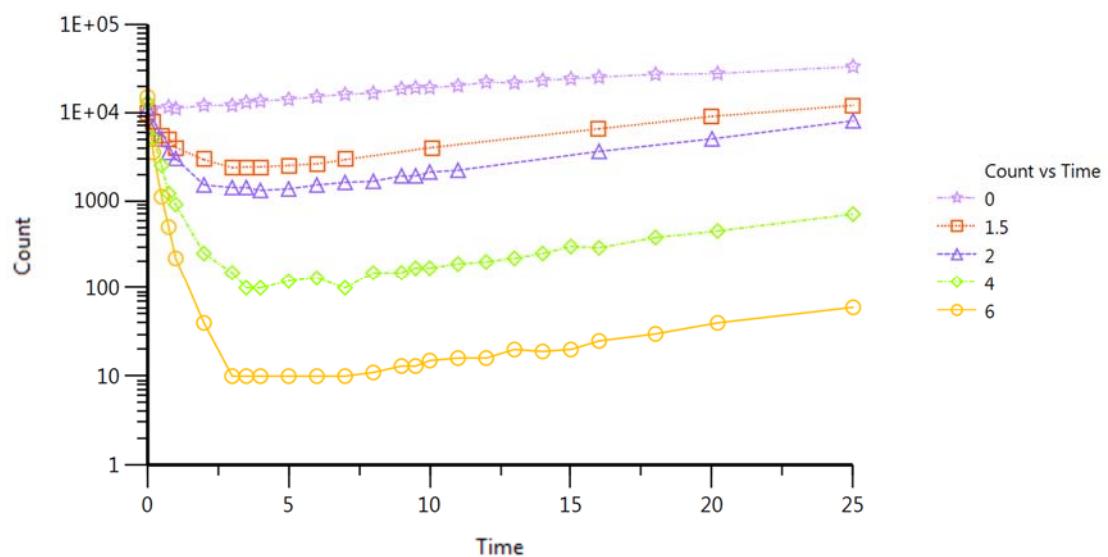
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Group은 Group, Time은 X축, Count는 Y축에 맵핑한다. 하단 Option 탭의 Axes에서 Y는 logarithmic으로 지정하고 Layout의 Width는 400으로 지정하면 본문의 그림과 같은 모양의 그래프를 얻을 수 있다.

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_grp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Count	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



– Plotting 실행 및 결과

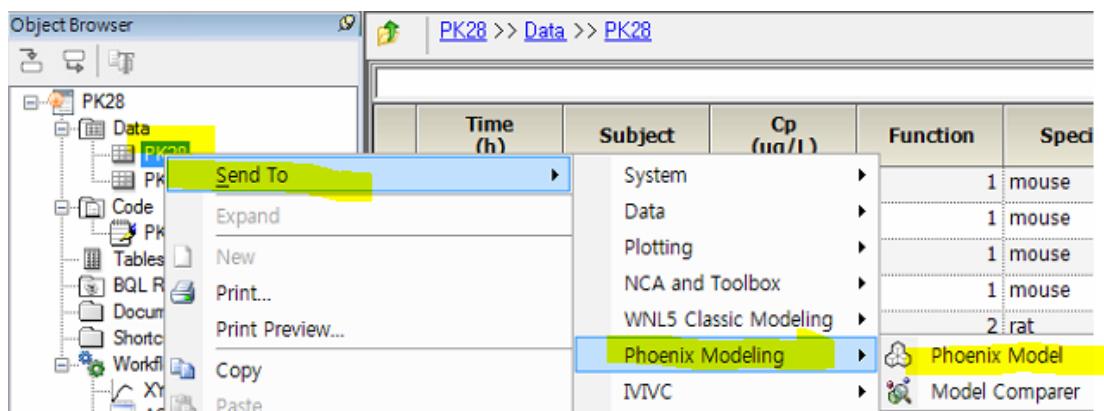


○ 확장모형(동일기저효과)

- 기본 모형 구축

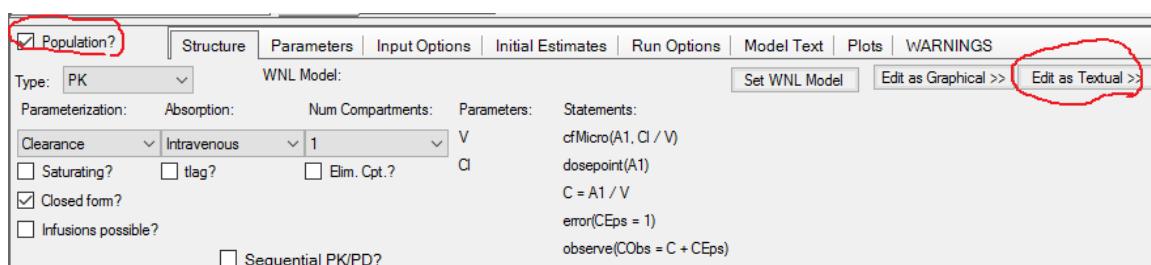
- 모형화 방법 확인

PD26_extended 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 템을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD26_common baseline.txt).

```
test(){
    covariate(dose_grp)
    D = dose_grp*exp(-Ke*t)
    deriv(N = K1 * N * (1 - N/Bmax) - D * Kout * N)
```

$$\frac{dN(t)}{dt} = k_1 \cdot N(t) \cdot \left(1 - \frac{N(t)}{N_{\max}}\right) - k \cdot C(t) \cdot N(t) \quad (5-8)$$

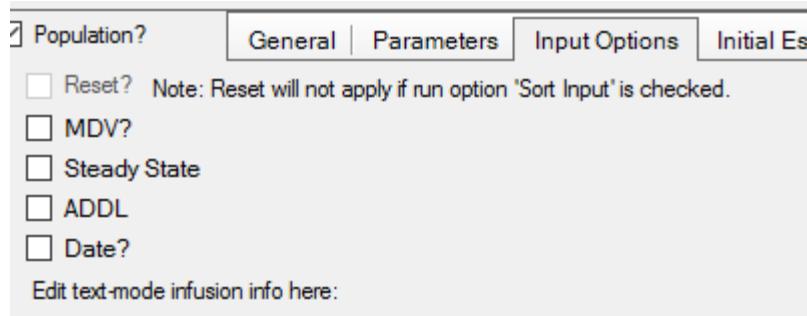
```
#Baseline=((dose_grp==1)*B1 + (dose_grp==2)*B2 + (dose_grp==3)*B3
+
#      (dose_grp==4)*B4 + (dose_grp==5)*B5
#sequence{N = Baseline})
; #이 붙어 있는, 위 세 줄의 코드와 아래 다섯 줄의 코드는 뒤에 나올 different
```

baselines에서 사용되는 코드이다. #을 붙여서 주석 처리하였다.

```
sequence{N=10000}
error(NEps = 1)
observe(NObs = N + N*NEps)
fixef(Ke = c(, 1, ))
fixef(K1 = c(, 0.2, ))
fixef(Kout = c(, 1, ))
fixef(Bmax = c(, 33000, ))
#fixef(B1 = c(5000, 10000, 30000 ))
#fixef(B2 = c(5000, 10000, 30000 ))
#fixef(B3 = c(5000, 10000, 30000 ))
#fixef(B4 = c(5000, 10000, 30000 ))
#fixef(B5 = c(5000, 10000, 30000 ))
}
```

– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



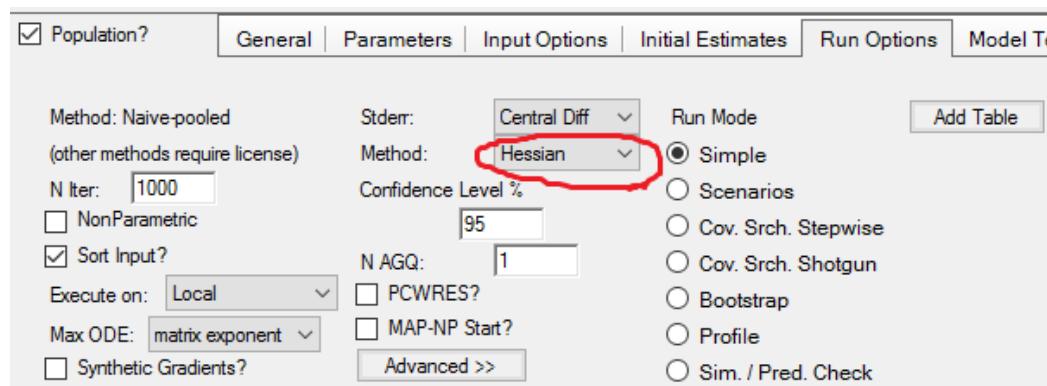
– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.

Start Time:	<input type="text" value="0"/>
Duration :	<input type="text" value="10"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Ke	<input type="text" value="1"/> x
<input checked="" type="checkbox"/> K1	<input type="text" value="0.2"/> x
<input checked="" type="checkbox"/> Kout	<input type="text" value="1"/> x
<input checked="" type="checkbox"/> Bmax	<input type="text" value="33000"/> x

– Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 Method를 Hessian으로 선택한다. 단순합동분석(naïve-pooled analysis)을 하도록 설정되어 있는데, 단순합동분석에서는 모든 자료를 단일 개체로부터 유래된 것으로 간주한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD26_extended)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Time	NObs	dose_grp
Time	○	○	○	●	○	○
Dose_grp	○	○	○	○	○	●
Count	○	○	○	○	●	○
Group	○	○	●	○	○	○

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

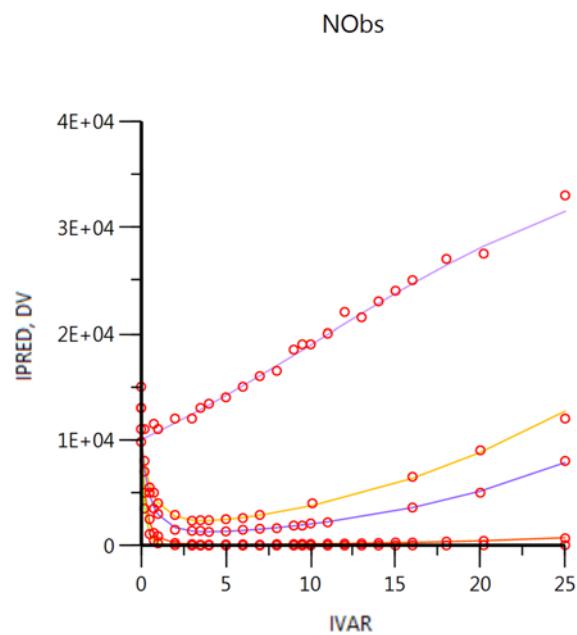
- 결과 확인

- Overall 확인

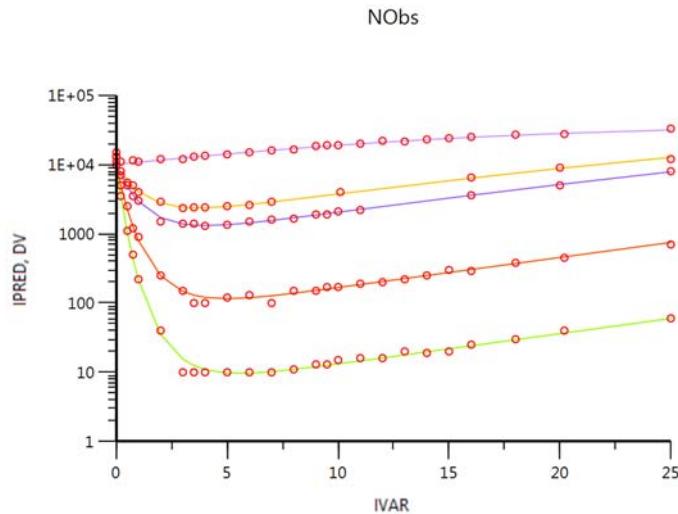
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-660.81636	1321.6327	1331.6327	1345.1351	5	110	5	0	3133558.9

- Plots 확인

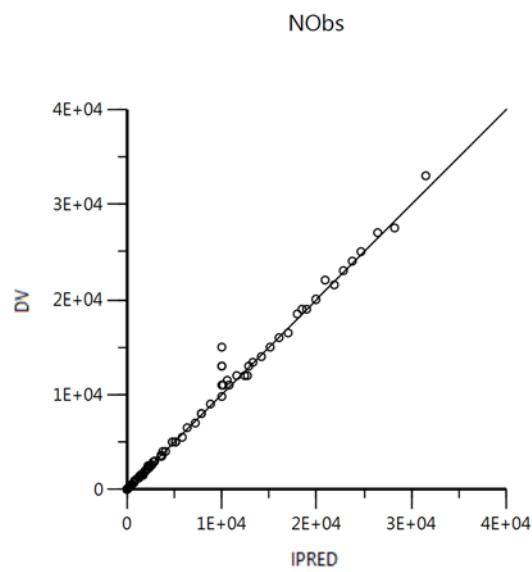
Pop DV. IPRED vs IVAR



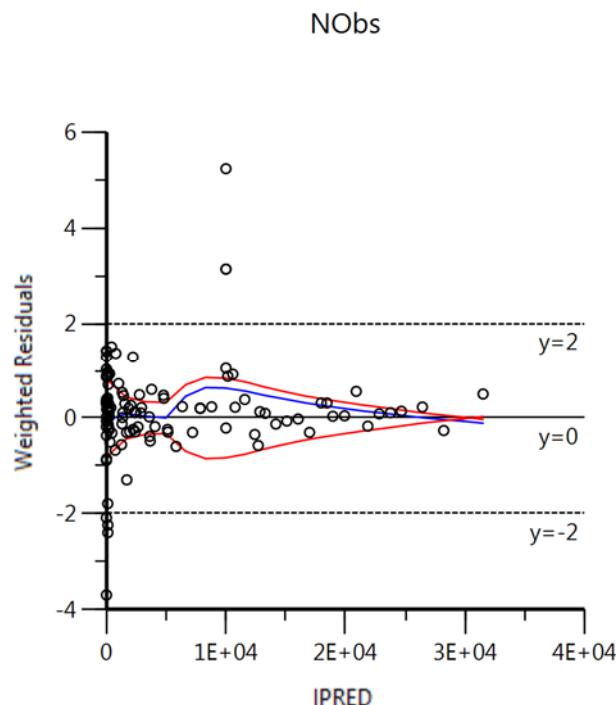
Y는 logarithmic으로, Layout에서 Panel width를 400으로 지정한다.



Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
Ke	0.723781		0.023789073	3.2867778	0.67661183	0.77095017	0.016523
K1	0.101133		0.0027763105	2.7452073	0.095628109	0.10663789	0.0005616
Kout	0.921664		0.025755194	2.7944233	0.87059639	0.97273161	0.019165
Bmax	38699.4		2672.7514	6.9064414	33399.847	43998.953	6.9458E+08
stdev0	0.0956318		0.00650323	6.8002798	0.082737143	0.10852646	

- 분산공분산행렬

Ke	K1	Kout	Bmax	stdev0
0.00056592				
-4.5183E-05	7.7079E-06			
0.00060586	-4.1871E-05	0.00066333		
27.547	-4.7149	25.816	7143600	
-3.5093E-08	2.8291E-07	1.943E-06	-0.92473	4.2292E-05

- 상관행렬

Ke	K1	Kout	Bmax	stdev0
1				
-0.68411562	1			
0.98884891	-0.58557224	1		
0.43324965	-0.63539806	0.37502962	1	
-0.0002268369	0.015669356	0.011600558	-0.053201916	1

○ 확장모형(군마다 기저효과가 다른 모형)

- 기본 모형 구축

앞에서 이미 시행한 model에서 text만 바꿔 진행하면 간편하므로 먼저 model을 복사한다.

Workflow → Model을 우클릭, Copy 후 Paste한다.



– Model 선택

Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD26_different baslines.txt).

```
test(){
    covariate(dose_grp)
    D = dose_grp*exp(-Ke*t)
    deriv(N = K1 * N * (1 - N/Bmax) - D * Kout * N)

    sequence{N = 0 + (dose_grp==1.5)*B1 +
              (dose_grp==2)*B2 +
              (dose_grp==4)*B3 +
              (dose_grp==6)*B4 +
              (dose_grp==0)*B5}

    error(NEps = 1)
    observe(NObs = N + N*NEps)
    fixef(Ke = c(, 1, ))
    fixef(K1 = c(, 0.2, ))
    fixef(Kout = c(, 1, ))
    fixef(Bmax = c(, 33000, ))
    fixef(B1 = c(, 10000, ))
    fixef(B2 = c(, 10000, ))
    fixef(B3 = c(, 10000, ))
    fixef(B4 = c(, 10000, ))
    fixef(B5 = c(, 10000, ))
}
```

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

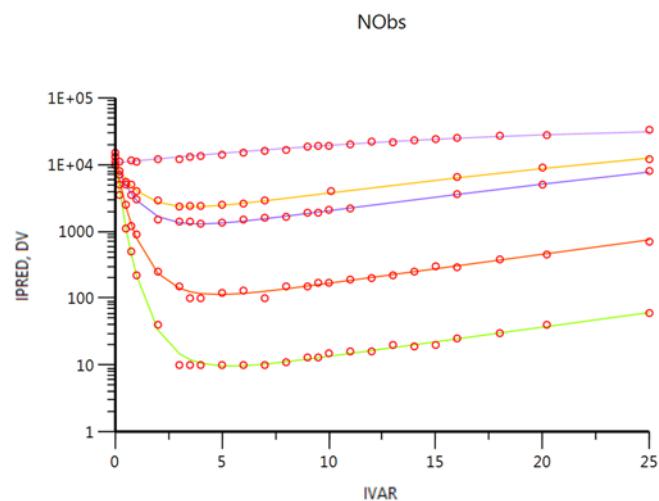
- 결과 확인

- Overall 확인

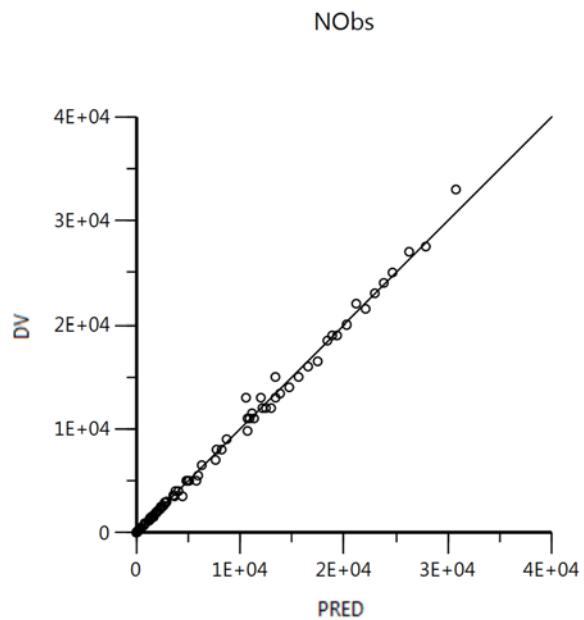
LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-638.98243	1277.9649	1297.9649	1324.9697	10	110	5	0	3050871.8

- Plots 확인

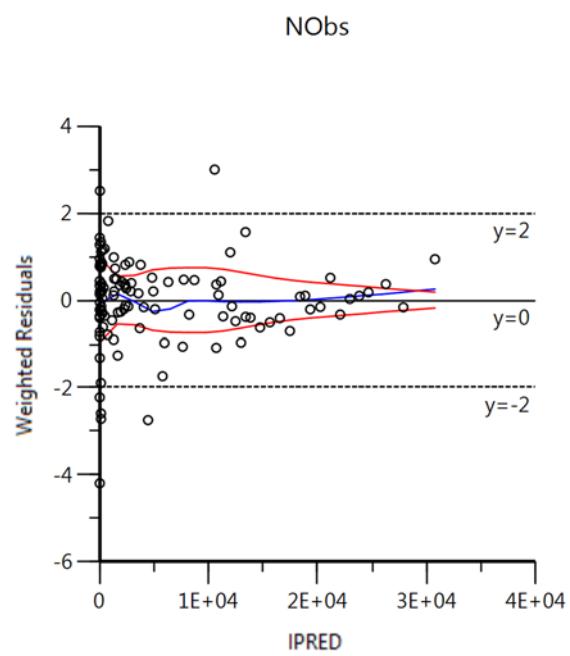
Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
Ke	0.762803		0.013018064	1.706609	0.73697555	0.78863045	0.028326
K1	0.100863		0.0020282751	2.0109209	0.096838962	0.10488704	0.00068761
Kout	1.00482		0.019041534	1.8950194	0.96704216	1.0425978	0.060602
Bmax	36942.5		2147.2773	5.8124852	32682.365	41202.635	7.7066E+08
B1	10697.7		262.32994	2.4522088	10177.245	11218.155	11502000
B2	10902.2		269.14123	2.4686873	10368.232	11436.168	12107000
B3	11983.6		412.85591	3.4451743	11164.506	12802.694	28489000
B4	13381.8		635.14565	4.7463395	12121.69	14641.91	67427000
B5	10551.2		274.454	2.6011639	10006.691	11095.709	12590000
stdev0	0.0773492		0.0052148825	6.7419993	0.067003027	0.087695373	

- 분산공분산행렬

Ke	K1	Kout	Bmax	B1	B2	B3	B4	B5	stdev0
0.00016947									
-1.3765E-05	4.1139E-06								
0.0002322	-1.1874E-05	0.00036258							
6.0752	-1.9561	5.4149	4610800						
1.4206	-0.14084	2.308	680.1	68817					
1.7632	-0.16969	2.9843	36875	25399	72437				
3.0452	-0.17472	5.829	84474	47461	64570	170450			
4.3681	-0.073441	9.134	54243	71705	98931	217130	403410		
0.064035	-0.007576	0.040872	-299570	5719.2	3921.1	206.67	-1456.3	75325	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.7195E-05

- 상관행렬

Ke	K1	Kout	Bmax	B1	B2	B3	B4	B5	stdev0
1									
-0.52131826	1								
0.93672881	-0.30744558	1							
0.21733317	-0.44913412	0.13243427	1						
0.41598486	-0.26469838	0.46204685	0.0012073599	1					
0.50323975	-0.31084877	0.58231815	0.063806314	0.35973983	1				
0.56659261	-0.20864945	0.74147008	0.095287606	0.4382183	0.58110158	1			
0.52829053	-0.057008339	0.75524134	0.039772439	0.43035638	0.57873379	0.82803368	1		
0.017922617	-0.013609543	0.0078208579	-0.50832399	0.079436088	0.053083325	0.001823935	-0.0083542593	1	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

○ 동일기저효과모형과 군별로 상이한 기저효과모형 결과 비교

아래의 여러가지 비교조건을 감안해 보았을 때, 기저효과를 군마다 다르게 추정한 모형이 동일기저효과모형보다 자료를 조금 더 잘 설명하고 있는 것을 알 수 있다.

Overall: 군마다 기저효과가 다른 모형이 동일기저효과모형보다 목적함수(-2LL)와 AIC, BIC의 수치가 조금 더 작다.

동일기저효과모형

LogLik	-2LL	AIC	BIC
-660.81636	1321.6327	1331.6327	1345.1351

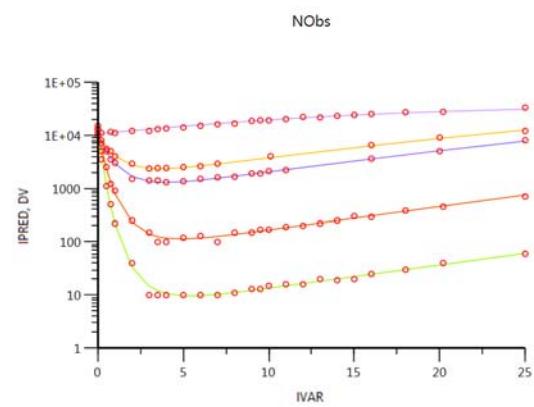
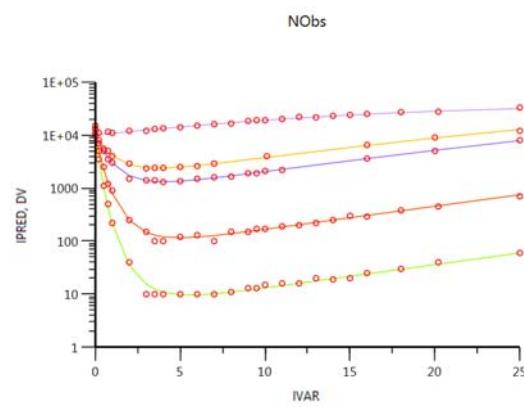
군마다 기저효과가 다른 모형

LogLik	-2LL	AIC	BIC
-638.98243	1277.9649	1297.9649	1324.9697

Pop DV. IPRED vs IVAR

동일기저효과모형

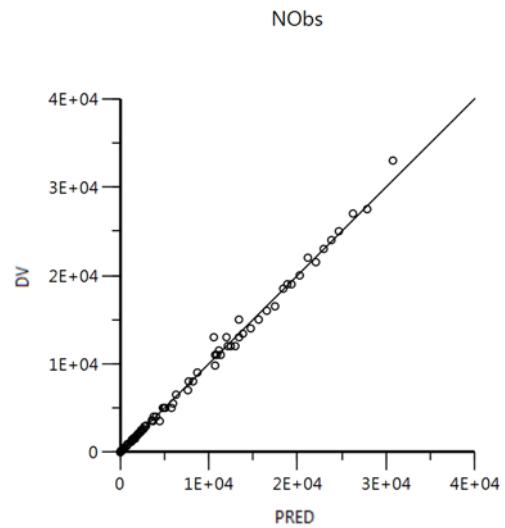
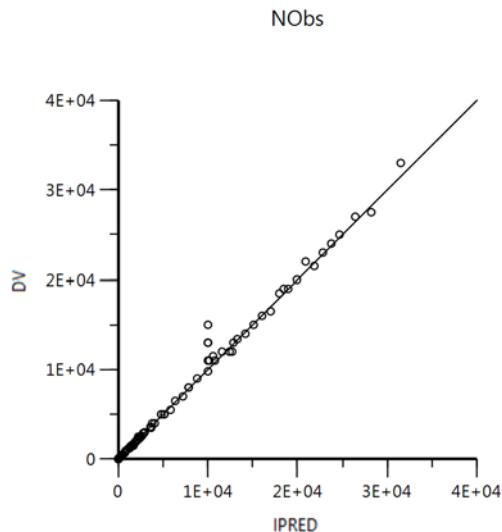
군마다 기저효과가 다른 모형



Pop DV vs IPRED

동일기저효과모형

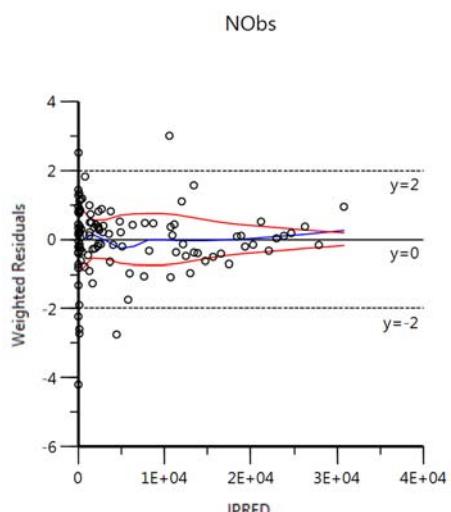
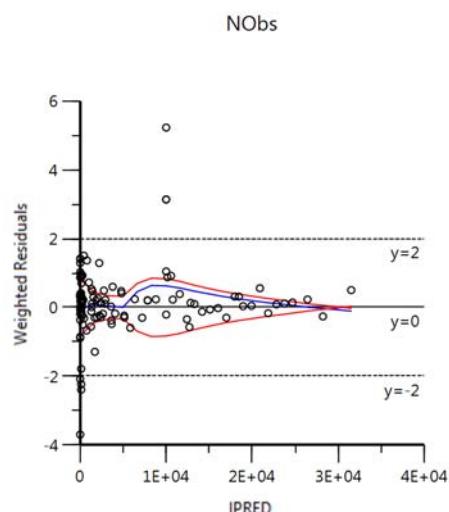
군마다 기저효과가 다른 모형



Pop IWRES vs IPRED: 군마다 기저효과가 다른 모형에서 가중잔차의 분포 범위가 조금 더 작다.

동일기저효과모형

군마다 기저효과가 다른 모형



Final Parameters: 동일기저효과모형에서는 모든 군에서 초기 박테리아 수가 10000단위로 고정되어 있었지만, 군마다 기저효과가 다른 모형에서 확인해보면, 초기 박테리아 추정수가 군마다 차이가 있음을 알 수 있다. 박테리아 생성과 사멸에 영향을 주는 K1, Kout의 추정값은 크게 차이 나지 않는다.

동일기저효과모형

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
Ke	0.723781		0.023789073	3.2867778
K1	0.101133		0.0027763105	2.7452073
Kout	0.921664		0.025755194	2.7944233
Bmax	38699.4		2672.7514	6.9064414
stdev0	0.0956318		0.00650323	6.8002798

군마다 기저효과가 다른

모형

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
Ke	0.762803		0.013018064	1.706609
K1	0.100863		0.0020282751	2.0109209
Kout	1.00482		0.019041534	1.8950194
Bmax	36942.5		2147.2773	5.8124852
B1	10697.7		262.32994	2.4522088
B2	10902.2		269.14123	2.4686873
B3	11983.6		412.85591	3.4451743
B4	13381.8		635.14565	4.7463395
B5	10551.2		274.454	2.6011639
stdev0	0.0773492		0.0052148825	6.7419993

6. 효과구획 연결 모형(effect compartment link models)

6.1. 배경(background)

관측된 약리효과나 독성효과와 약물 농도 사이에 시간 지연이 있다면, 농도반응 곡선은 이력고리(hysteresis loop)를 보인다(그림 6-1의 오른쪽 아래 그림). 그림 6-1 상단의 두 그래프는 혈관외 투여 후 시간농도곡선과 시간반응곡선이다. 좌측은 농도와 반응간 평형이 즉각 이루어지는 시스템이며, 우측은 지연반응이 일어나는 시스템이다. 그림 6-1 하단의 두 그래프는 즉각반응시스템과 지연반응시스템의 농도반응곡선이다. 즉각반응(instantaneous response)을 직접 효과(direct effect)라고도 한다.

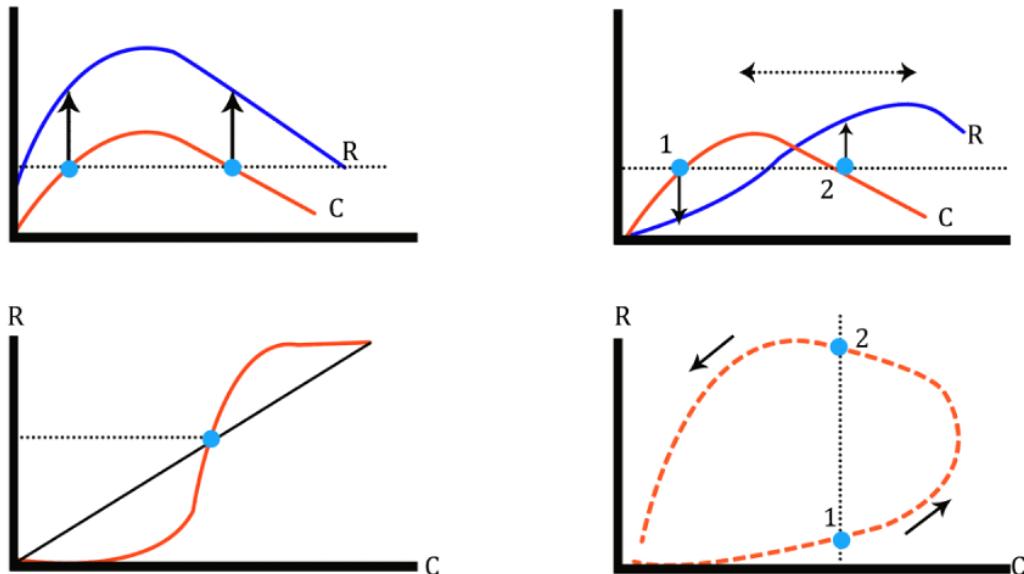


그림 6-1. 상단: 직접반응시스템(좌측)과 지연반응시스템(우측)에서 시간경과 t 에 따른 약물농도 C 와 반응 R 의 그래프. 하단: 즉각반응시스템(좌측)과 지연반응시스템(우측)에서 농도효과곡선. 하단 우측 그래프의 화살표는 반응 순서를 의미한다. ①은 초기, ②는 후기를 나타낸다.

농도와 효과간 시간 지연(temporal displacement)은 약물 조직 분포 현상(drug tissue distribution phenomena), 활성 대사산물(active metabolites), 동정맥 차이(arterio-venous differences), 수용체 수

증가(up-regulation)와 같은 감작(sensitization), 느린 리간드 수용체 on/off (ligand-receptor on/off) 등 때문일 수 있다. 이 절에서는 분포 지연(distributional delay) 즉, 혈장과 생체상(biophase) 사이의 이동이 일차속도 제한단계(first-order rate limiting step)인 경우를 다룰 것이다. 약동학 모형(k_{el})과 약력학 모형(EC_{50} , E_{max})을 연결시켜주는 효과구획모형(effect compartment model)을 사용하면 항정상태가 아닌 경우에도 약력학 연구가 가능하다. 약력학 모형에서 생체상 또는 효과구획의 약물 농도 C_e 를 반응과 연결시킬 수 있다(그림 6-2, Segre [1968], Wagner [1968], Wagner 등 [1968], Dahlström 등 [1978], Sheiner 등 [1979]).

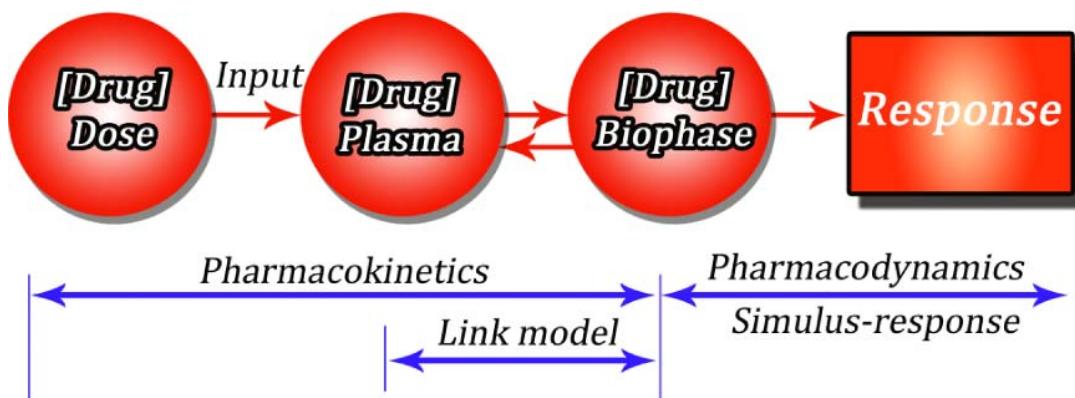


그림 6-2. 약동학, 효과구획모형(연결모형, 분포모형), 반응 사이의 관계

효과구획모형은 연결모형으로도 불리며, 혈장농도와 생체상 농도를 일차상수로 관계지어주는 가상의 일차분포모형(first-order distribution model)으로 볼 수 있다. 약물이 수용체에 결합하면(자극), 일련의 사건이 일어나서 결과적으로는 생화학적 또는 기능적 반응이 발생한다. 그림 6-3은 왼쪽에서 오른쪽 방향으로 가면서 시간에 따른 혈장농도, 시간에 따른 효과구획농도, 효과구획농도에 따른 반응, 시간에 따른 반응을 보여주고 있다. 효과구획모형을 시간반응자료에 적합하는 목적은, 혈장농도 C 와 효과구획농도 C_e 사이의 시간지연을 유발하는 k_{el} 과, 약력학 모수(E_{max} , EC_{50} , n)를 추정하기 위함이다.

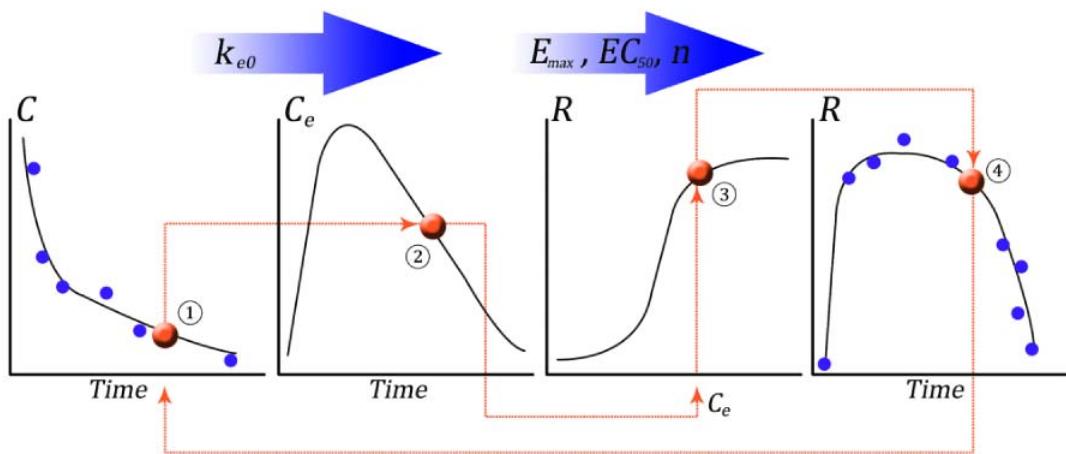


그림 6-3. 효과구획모형의 모식도. 약물을 단회정주하였다. 시간 ①에서의 혈장농도는 ②에서의 효과구획농도와 대응된다. 모수 k_{eo} 를 이용하여 시간에 따른 C_e 를 구할 수 있다. 모수 k_{eo} 는 C 와 C_e 사이의 시간지연을 알려준다. E_{max} , EC_{50} , n 을 추정하기 위한 ④의 시간반응자료가 있다면, ②에서 계산한 농도 C_e 에서 ③의 반응 R 을 예측할 수 있다.

$$R = \frac{E_{max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n}$$

효과구획농도 C_e 는 직접 측정할 수는 없으나, 시간반응자료로부터 간접적으로 계산할 수 있다. 항정상태 약력학 자료로는 이를 구할 수 없다. 시간 경과에 따른 반응 증감 자료와 약물의 혈장 약동학을 기술할 모형이 필요하며, 마지막으로 연결 모형(link model)이 필요하다. 이 연결 모형은 k_{eo} 모수를 가지고 있으며, 이것이 혈장 약동학과 연결되면 C_e 예측이 가능하다. 그러나 이것만으로는 약물의 반응을 명확히 알 수 없으므로, E_{max} , EC_{50} , 그리고 n 을 이용하여 C_e 에 따른 반응의 모양을 알아야 한다.

약동학이 선형적이라고 가정한다면, 효과구획모형은 용량을 증가시켜도 그때마다 최대효과도달시간(t_{peak})은 동일하다고 예측한다. 용량이 증가하여도 t_{peak} 가 동일하다는 성질은 연결모형과 전환주도형반응모형 중 하나를 선택할 때 사용할 수 있는 유용한 구분 도구이다. 전환주도형반응모형은 t_{peak} 가 변하거나 변하지 않는 상황 모두를 설명할 수 있는 모형이다.

6.2. 이력현상(hysteresis)

최대농도도달시간보다 최대효과도달시간이 더 늦을 때, 농도효과곡선을 그려보면, 자극형 반응의 경우 반시계 방향, 억제형 반응일 경우 시계방향의 이력고리(hysteresis loop)를 보인다(그림 6-1 하단 우측). 이력고리는 자극형 반응일 때는 반시계 방향으로, 억제형 반응일 때는 시계방향으로 나타난다. 이력고리가 나타나는 경우 농도마다 2개의 효과가 대응되므로, 하나의 효과만 대응되는 다른 개념의 농도(효과구획농도)가 필요하다. 효과구획농도와 효과 간의 관계에서는 이력고리가 사라진다. 즉, 효과구획농도마다 하나의 효과만 대응된다.

6.3. 효과구획

효과구획농도는 가상의 농도이다. Propofol을 예로 들면, 작용부위가 중추신경계의 GABA_A 수용체인데, 이 곳에서의 농도를 측정하는 것은 실제로 불가능하다. 구획유선약동학모형에 효과구획을 추가하여 효과구획농도를 계산하고, 이를 약력학 모형에 넣어서 효과와 연결짓는다(그림 6-4). 이 모형에 적합하는 자료는 약물 투여 후 시간에 따라서 측정한 혈장농도와 효과자료이다.

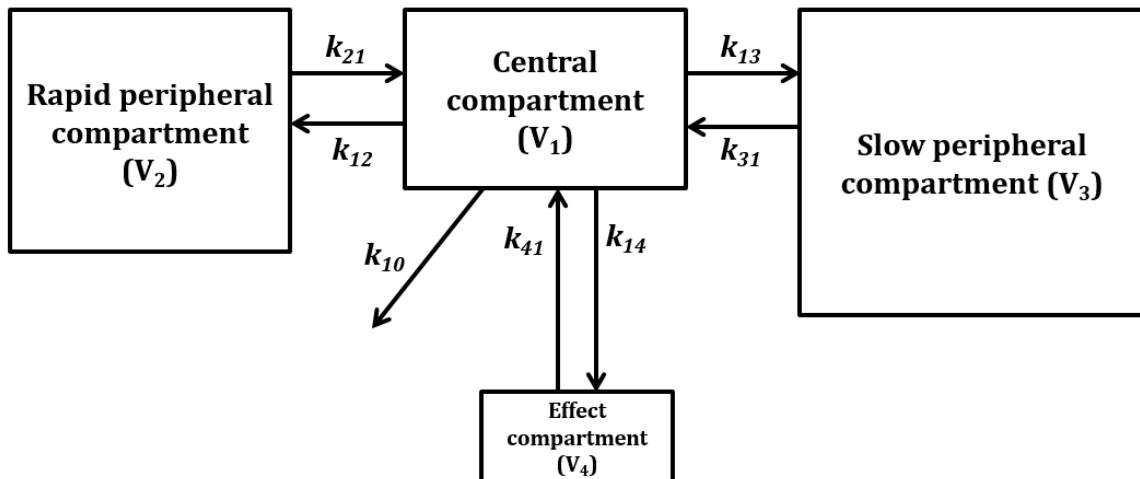


그림 6-4. 효과구획(effect compartment)이 일차역학(first-order kinetics)에 의해 중심구획(central compartment)으로 연결되어 있는 모형. k_{ij} : i 구획에서 j 구획으로의 미세속도상수(micro-rate constant). V_i : i 구획의 분포용적(volume of distribution).

그림 6-4는 이력고리를 허탈시키기 위하여 효과구획을 중심구획에 일차역학으로 연결시킨 모형이다. 구획수로 보면 4구획이 되는 셈이며, 이 모형에서 구획간 약물이동을 미분방정식으로 표시하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned}\frac{dA_1}{dt} &= A_2 \cdot k_{21} + A_3 \cdot k_{31} + A_e \cdot k_{e1} - A_1(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) + I \\ \frac{dA_2}{dt} &= A_1 \cdot k_{12} - A_2 \cdot k_{21} \\ \frac{dA_3}{dt} &= A_1 \cdot k_{13} - A_3 \cdot k_{31} \\ \frac{dA_e}{dt} &= A_1 \cdot k_{1e} - A_e \cdot k_{e1} \quad (6-1)\end{aligned}$$

위 식에서 A 는 약물량이며 숫자는 1, 2, 3, 4구획을 의미한다(삼구획 약동학 모형을 따르는 약물의 효과구획은 4구획이다).

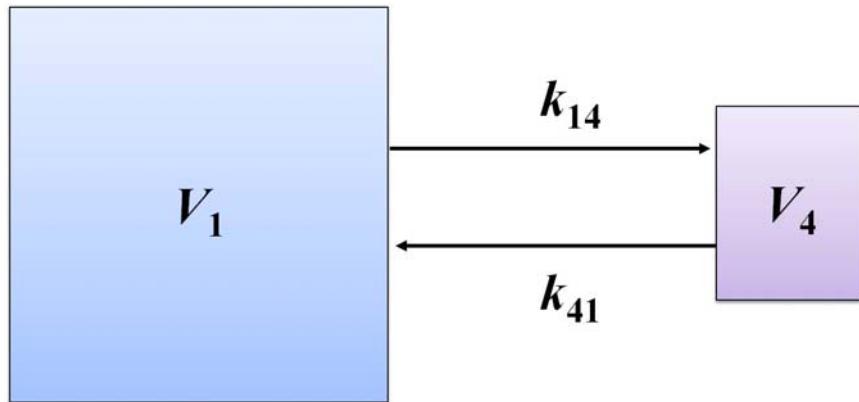


그림 6-5. 중심구획과 효과구획 간 연결(일차역학).

효과구획용적은 측정하기가 불가능하므로, 아주 작다는 의미로 중심구획용적의 만분의 1이라고 하자(혹은 천분의 1). 이것이 첫 번째 가정이다. 그림 6-5에서 중심구획과 효과구획 간 청소율은 아래와 같다.

$$V_1 \times k_{14} = V_4 \times k_{41}$$

$$V_4 = 0.0001 \times V_1$$

$$k_{14} = \frac{V_4 \times k_{41}}{V_1} = 0.0001 \times k_{41} : \text{very small number, negligible} \quad (6-2)$$

상식적으로 생각해보면, 혈장의 약물 중 아주 적은 양이 수용체에 결합하여 효과를 내게 될 것이다. 효과구획용적을 아주 작다고 가정하면, 식 6-2에서 k_{14} 는 무시할 정도로 작은 수이다. 따라서 k_{14} 라는 모수가 없다고 생각한다.

두 번째 가정은 효과구획의 약물이 자기 소임을 다하고 다시 중심구획으로 돌아가더라도 그 양이 너무 적기 때문에 혈장농도에는 영향을 미치지 않는다는 것이다. 이 또한 합리적임을 알 수 있다. 따라서 k_{41} 이 중심구획으로 향하지 않고 아예 체외로 향하도록 하여, 효과구획의 약물이 체외로 바로 빠져 나간다고 가정한다(그림 6-6). 물론 이렇게 하여도 혈장농도에는 영향을 미치지 않는다. 모형에서는 체외를 0으로 표시하므로 k_{41} 은 임상에서 k_{40} 로 사용한다. 구획수에 따라서 영향을 받지 않도록, 4를 e 로 바꾸면 k_{40} 은 k_{e0} 가 된다. 이것으로 k_{e0} 는 방향성을 잃게 되는 것이다.

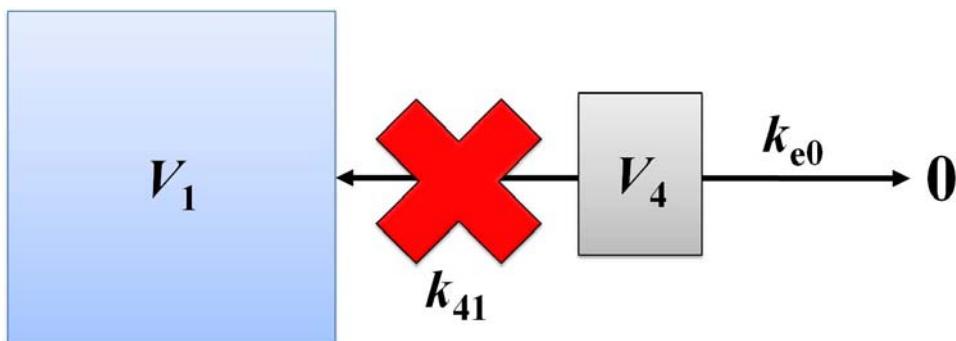


그림 6-6. 혈액뇌평형속도상수(blood-brain equilibration rate constant: $k_{e0}=k_{40}$).

임상적으로 k_{e0} 는 작용개시와 밀접한 관련이 있는데, 클수록 혈액과 효과처 간의 평형이 빨리 이루어지므로 작용개시가 빨라진다. 따라서 k_{e0} 를 혈액뇌평형속도상수(blood-brain equilibration rate constant)라고 하며, $t_{1/2}k_{e0}$ ($=0.693/k_{e0}$)를 혈액뇌평형반감기(blood-brain equilibration half-time)라고 한다.

효과구획농도 C_e 는 $A_4/V_4 = 10000 \times A_4/V_1$ 이다. 이것을 다음의 S자곡선최대효과모형에 넣어서

모수인 E_0 , E_{max} , C_{e50} , γ 를 추정한다. 이때 필요한 자료는 투여량과 약력학 자료이다. 효과구획은 S자곡선최대효과모형에 혈장농도 대신 들어가는 C_e 를 계산하는데 사용되므로, 약동학과 약력학을 연결시켜주는 직접연결모형(direct link model)이다.

$$Effect = E_0 + (E_{max} - E_0) \cdot \frac{C_e^r}{C_{e50}^r + C_e^r} \quad (6-3)$$

그림 6-7은 효과구획농도와 효과 간의 그림이며, 혈장농도효과곡선에서 보이던 이력고리가 허탈되어, 하나의 효과구획농도는 하나의 효과와 대응됨을 알 수 있다.

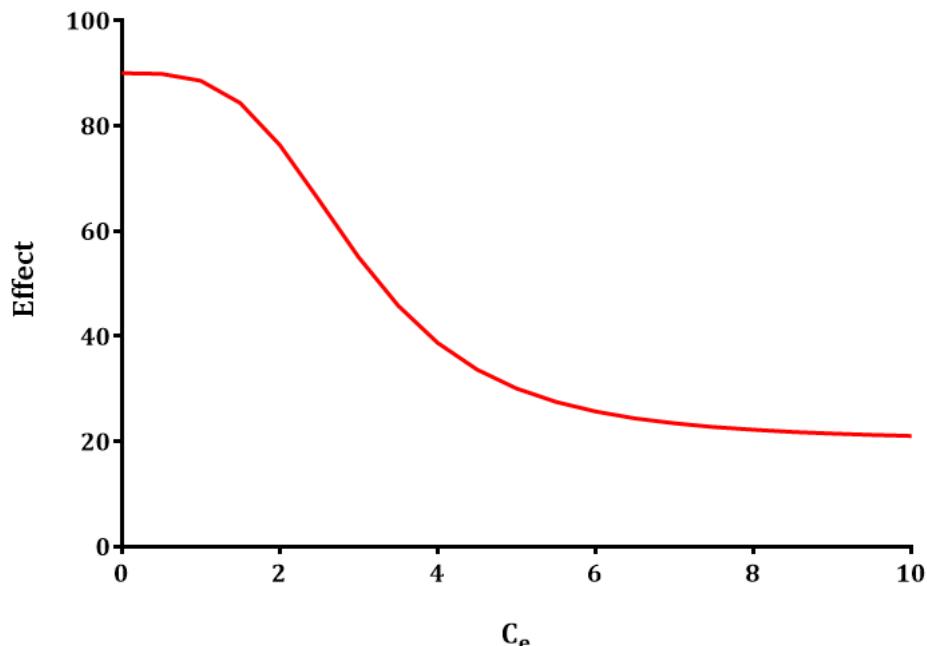


그림 6-7. 효과구획농도와 효과 간의 관계. C_e : 효과구획농도.

6.4. k_{eo} 및 최대 효과구획농도

약물을 단회정주하면 혈장농도는 순식간에 최대치에 도달하게 되고, 이후 감소한다. 효과구획농도는 0에서 시작하여 증가하여, 혈장농도와 같아지는 시점에서 최대치를 나타낸 후 감소한다. 단회정주 후 최대효과구획농도도달시간은 약동학 모수 및 k_{eo} 에 의하여 좌우된다. k_{eo} 가 작을수록($t_{1/2}k_{eo}$ 가 클수록) 최대효과구획농도도달시간이 느려진다($t_{1/2}k_{eo}=0.693/k_{eo}$). 즉, k_{eo} 가 작을수록 최대효과도달시간이 느려진다(그림 6-8). 최대효과구획농도도달시간이 늦어질수록 최대효과구획농도는 낮아지는데, 이는 시간이 지날수록 약물이 조직으로 분포하고 제거되기 때문에, 혈장농도와 같아지는 효과구획농도(이때가 최대효과구획농도임)가 낮아지기 때문이다.

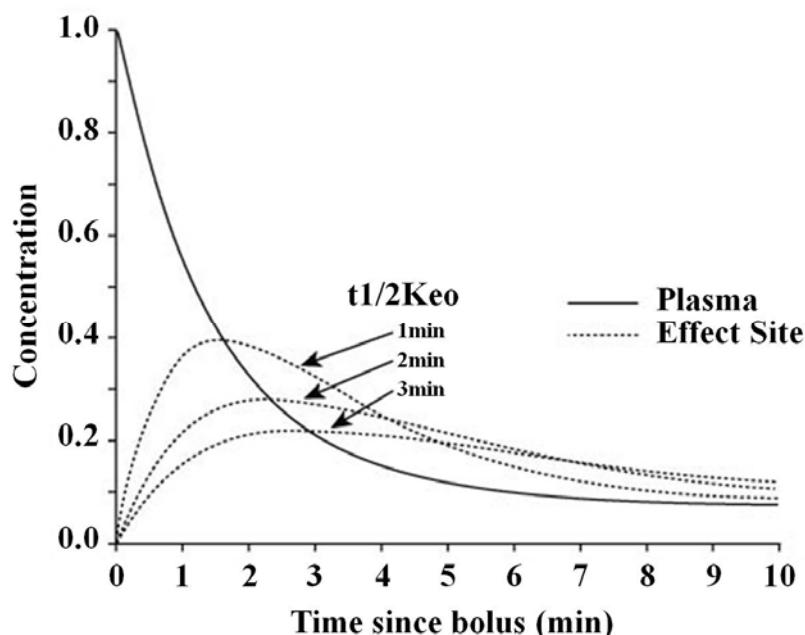


그림 6-8. 단회정주 후 혈장농도와 효과구획농도. 실선: 혈장농도, 점선: 효과구획농도. $t_{1/2}k_{eo}$ 가 클수록 최대효과구획농도도달시간이 느려짐.

아편유사제인 alfentanil과 sufentanil의 k_{eo} 가 각각 0.77 min^{-1} , 0.227 min^{-1} 일 때의 예를 들어보기로 한다(그림 6-9). Alfentanil의 경우 k_{eo} 가 크므로($t_{1/2k_{eo}}$ 가 작으므로), 최대효과구획농도도달시간은 1.4분으로 sufentanil보다 빠르며, 이때의 농도는 초기 혈장농도의 37%여서, 나머지 63%는 혈액에서 다른 조직(다른 구획)으로 이동하였거나, 제거되었음을 의미한다. Sufentanil의 최대효과구획농도도달시간은 5.6분으로 느리며, 이때의 효과구획농도는 초기 혈장농도의 20%에 해당하여, 80%가 다른 조직으로 이동하였거나 제거되었음을 보여준다.

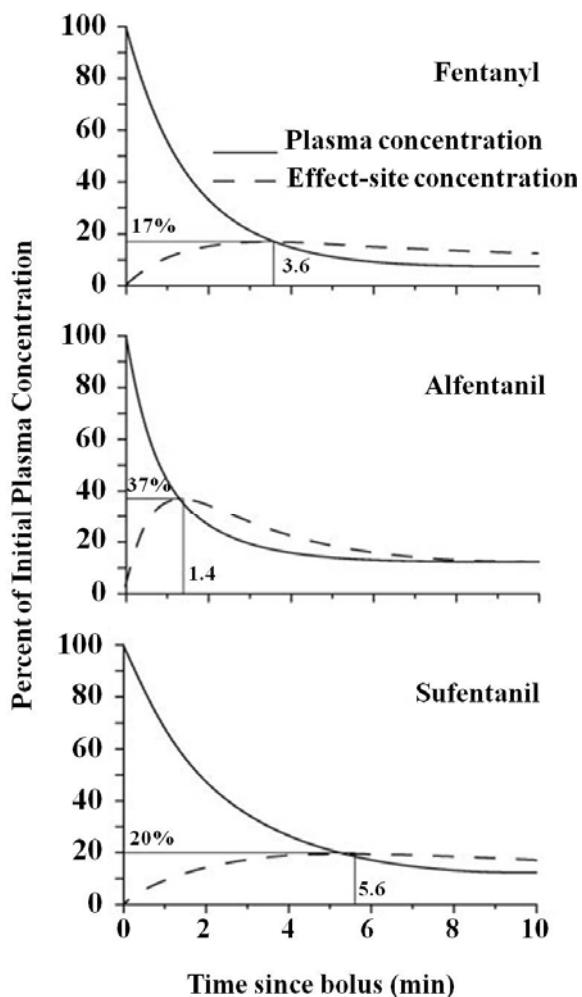


그림 6-9. Fentanyl, alfentanil, sufentanil 단회정주 후 혈장농도 및 효과구획농도. 실선: 혈장농도, 점선: 효과구획농도.

약동학 모수와 역가는 동일하고 k_{eo} 값은 다른 두 약물이 있다고 가정하자. k_{eo} 값이 작은 약물의 경우 단회정주 후 최대효과구획농도도달시간이 느리므로 효과구획농도가 낮다. 따라서 k_{eo} 값이 작은 약물의 역가가 낮다고 오해할 수도 있다(그림 6-10).

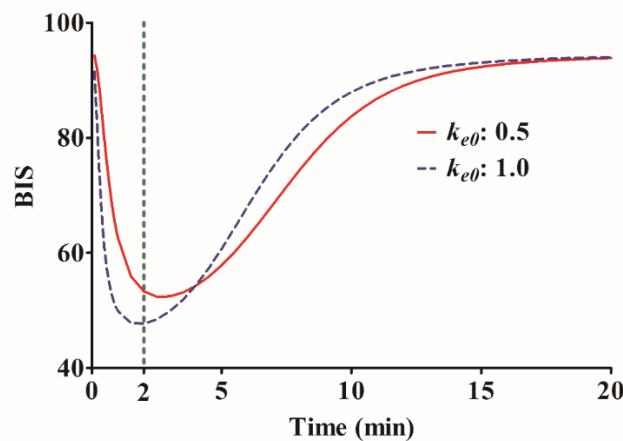
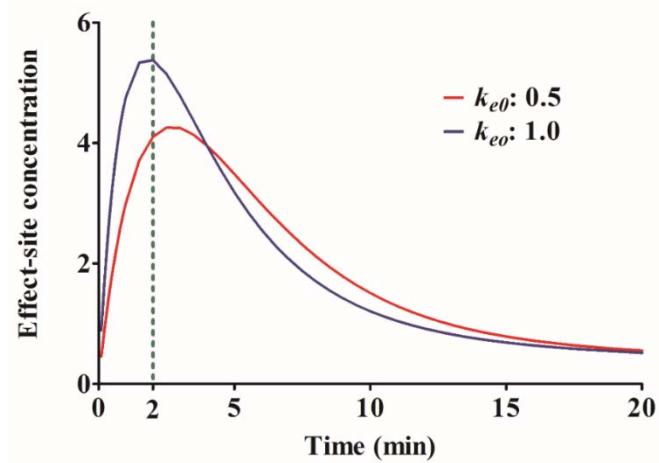


그림 6-10. 약동학 모수와 역가는 같고, k_{eo} 가 다른 두 수면제의 효과구획농도 및 BIS⁴ (bispectral index)의 시간 경과. k_{eo} 가 작을수록 동일 시간대의 효과구획농도가 작고, BIS 값은 높다.

⁴ BIS: 수면심도 지표 중의 하나로 0에 가까울수록 깊이 자는 것이며, 100에 가까울수록 깨어 있는 것을 의미한다.

6.5. 일구획 모형(one-compartment models)

혈장농도와 가상의 생체상 약물농도에 대한 수식을 일구획 혈장배치모형에서 유도하여 간략하게 요약하였다. 식 6-4는 단회정주 후 시간 경과에 따른 단항 지수함수적 혈장농도 감소를 나타낸 것이다.

$$A_p = D \cdot e^{-k \cdot t} \quad (6-4)$$

가상의 효과구획 내 약물량 A_e 의 변화속도는 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$\frac{dA_e}{dt} = k_{le} \cdot A_p - k_{eo} \cdot A_e \quad (6-5)$$

A_p 는 약동학 모형에서 중심구획(예: 혈장)의 약물량이고, 중심구획은 효과구획에 속도상수 k_{le} 와 k_{eo} 로 연결되어 있다. 단회정주 투여량이 D 인 일구획 모형에서, 효과구획 약물량에 대한 식은 다음과 같으며,

$$A_e = \frac{k_{le} \cdot D}{k_{eo} - k} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_{eo} \cdot t}] \quad (6-6)$$

여기서 k 는 제거속도상수이다. 효과구획농도 C_e 는 효과구획용적 V_e 로 A_e 를 나누면 구할 수 있다.

$$C_e = \frac{k_{le} \cdot D}{V_e \cdot (k_{eo} - k)} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_{eo} \cdot t}] \quad (6-7)$$

$$\begin{aligned} V_c \times k_{le} &= V_e \times k_{e1} \\ k_{e1} &= k_{eo} \\ V_e &= \frac{V_c \times k_{le}}{k_{eo}} \\ C_e &= \frac{k_{le} \cdot D}{V_e \cdot (k_{eo} - k)} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_{eo} \cdot t}] \\ &= \frac{k_{le} \cdot D}{\left(\frac{V_c \times k_{le}}{k_{eo}}\right) \cdot (k_{eo} - k)} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_{eo} \cdot t}] \\ &= \frac{k_{eo} \cdot D}{V_c \cdot (k_{eo} - k)} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_{eo} \cdot t}] \end{aligned} \quad (6-8)$$

단회정주, 일차 및 영차입력 때의 일구획 혈장농도식과 그에 해당하는 C_e 함수를 표 6-1에 정리하였다.

표 6-1. 효과구획이 추가된 일구획 모형에서 혈장농도와 효과구획농도

Input	Plasma equation ($C =$)	Effect compartment equation ($C_e =$)*
Bolus	$\frac{D_{iv}}{V} \cdot e^{-kt}$	$\frac{k_{e0} \cdot D_{iv}}{V_c \cdot (k_{e0} - k)} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_{e0} \cdot t}]$
First-order	$\frac{k_a \cdot F \cdot D_{po}}{V_c \cdot (k_a - k)} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}]$	$\frac{k_{e0} \cdot F \cdot D_{po}}{V_c} \cdot \left[\frac{e^{-k_a \cdot t}}{(k - k_a) \cdot (k_{e0} - k_a)} + \frac{e^{-k \cdot t}}{(k_a - k) \cdot (k_{e0} - k)} + \frac{e^{-k_{e0} \cdot t}}{(k_a - k_e) \cdot (k - k_{e0})} \right]$
Zero-order	$\frac{R_{in}}{V_c \cdot k} \cdot [1 - e^{-k \cdot t_{inf}}] \cdot e^{-k \cdot t'}$	$\frac{k_{e0} \cdot R_{in}}{V_c \cdot k \cdot (k_{e0} - k)} \cdot [1 - e^{-k \cdot t_{inf}}] \cdot e^{-k \cdot t'} + \frac{k_{e0} \cdot R_{in}}{V_c \cdot k \cdot (k - k_{e0})} \cdot [1 - e^{-k_{e0} \cdot t_{inf}}] \cdot e^{-k_{e0} \cdot t'}$

*Corrected with Equation 6-8.

그림 6-11은 혈장농도가 일정한 상태에서 k_{e0} 값을 달리 하였을 때, 효과구획의 시간농도곡선 세 가지를 시뮬레이션 한 것이다. C_e (실선)는 k_{e0} 값(0.05, 0.15, 0.50)에 따라 다른 속도로 항정상태에 도달한다. k_{e0} 가 클수록 평형상태 도달시간이 빠르다. 또한 조직혈장분획계수 K_p 가 1인 경우, 평형상태에서 C_e 는 C_p 와 같다. K_p 가 1이 아닌 경우, 평형상태에서 C_e 와 C_p 는 다르다.

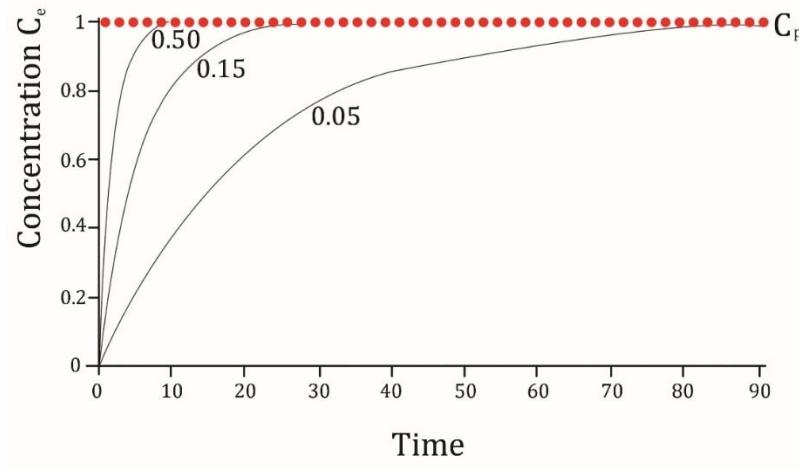


그림 6-11. 일정한 혈장 농도(C_p , 빨간색 점선)에서 k_{e0} 값을 0.05, 0.15, 0.50으로 하였을 경우의 시간효과구획농도곡선(검정색 실선, C_e). K_p 가 1일때, C_e 와 C_p 는 항정상태에서 같다.

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot (C_p - C_e)$$

$$C_p(ss) = C_e(ss)$$

6.6. 이구획 모형(two-compartment models)

이구획 혈장배치모형에서 혈장농도와 가상의 생체상 농도를 아래에 식으로 나타내었다. 단회 정주 후 혈장농도는 다음과 같다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \left\{ \frac{k_{21} - \alpha}{\beta - \alpha} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\beta \cdot t} \right\} \quad (6-13)$$

일차 입력에서의 혈장농도는 다음과 같다.

$$C = \frac{k_a \cdot F \cdot D_{po}}{V_c} \cdot \left\{ \begin{array}{l} \frac{(k_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{(k_a - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)} + \\ + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{(k_a - \beta) \cdot (\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - k_a) \cdot e^{-k_a \cdot t}}{(\alpha - k_a) \cdot (\beta - k_a)} \end{array} \right\} \quad (6-14)$$

영차입력(등속지속정주)에서의 혈장농도는 다음과 같다.

$$C = \frac{R_0}{V_c} \cdot \left\{ \begin{array}{l} \frac{(k_{21} - \alpha) \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot t_{inf}}) \cdot e^{-\alpha(t - t_{inf})}}{\alpha \cdot (\beta - \alpha)} + \\ + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot (1 - e^{-\beta \cdot t_{inf}}) \cdot e^{-\beta(t - t_{inf})}}{\beta \cdot (\alpha - \beta)} \end{array} \right\} \quad (6-15)$$

여기에서 t_{inf} 는 지속정주시간을 의미하고, $t - t_{inf}$ 는 정주 종료 이후의 시간을 의미한다. 단회정주 후 효과구획농도는 다음과 같다.

$$C_e = \frac{k_{e0} \cdot D_{IV}}{V_c} \cdot \left[\begin{array}{l} \frac{(k_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{(k_{e0} - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)} + \\ + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{(k_{e0} - \beta) \cdot (\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - k_{e0}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot t}}{(\alpha - k_{e0}) \cdot (\beta - k_{e0})} \end{array} \right] \quad (6-16)$$

일차 입력에서 효과구획농도는 다음과 같다.

$$C_e = \frac{k_{e0} \cdot k_a \cdot F \cdot D_{po}}{V_c} \cdot \left[\begin{array}{l} \frac{(k_{21} - k_a) \cdot e^{-k_a \cdot t}}{(\alpha - k_a) \cdot (\beta - k_a) \cdot (k_{e0} - k_a)} + \\ + \frac{(k_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{(k_a - \alpha) \cdot (\beta - \alpha) \cdot (k_{e0} - \alpha)} + \\ + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{(k_a - \beta) \cdot (\alpha - \beta) \cdot (k_{e0} - \beta)} + \\ + \frac{(k_{21} - k_{e0}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot t}}{(\alpha - k_{e0}) \cdot (\beta - k_{e0}) \cdot (k_a - k_{e0})} \end{array} \right] \quad (6-17)$$

영차 입력에서 효과구획농도는 다음과 같다.

$$C_e = \frac{k_{e0} \cdot R_0}{V_c} \cdot \left[\frac{\frac{(k_{21} - \alpha) \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot t_{inf}}) \cdot e^{-\alpha \cdot (t - t_{inf})}}{\alpha \cdot (\beta - \alpha) \cdot (k_{e0} - \alpha)} + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot (1 - e^{-\beta \cdot t_{inf}}) \cdot e^{-\beta \cdot (t - t_{inf})}}{\beta \cdot (\alpha - \beta) \cdot (k_{e0} - \beta)} + \frac{(k_{21} - k_{e0}) \cdot (1 - e^{-k_{e0} \cdot t_{inf}}) \cdot e^{-k_{e0} \cdot (t - t_{inf})}}{k_{e0} \cdot (\alpha - k_{e0}) \cdot (\beta - k_{e0})}} \right] \quad (6-18)$$

6.7. 시간을 Hill 공식으로 통합

효과구획모형으로 추정하는 모수는 k_{e0} 와 Hill 공식의 E_{max} , EC_{50} 과 n 이다. 앞에서 언급한 효과구획농도 수식을 효과공식(예: 보통 E_{max} 모형)의 C_e 에 대입한 후 반복과정으로 모수를 추정한다.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} \quad (6-19)$$

그림 6-12는 혈장약동학과 약물반응 사이에 시간지연이 있는 시스템에 단회정주 후 시간에 따른 효과의 변화를 보여준다.

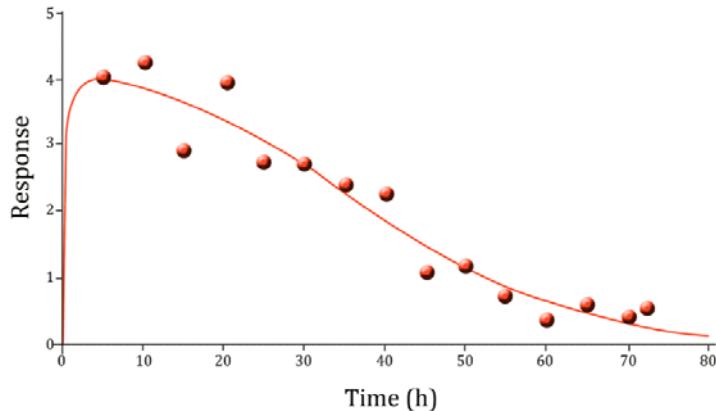


그림 6-12. 시간 경과에 따른 반응 관측값과 예측값. 혈장 약동학과 효과구획 약동학을 관계 지어주는 효과구획모형을 보통 E_{max} 모형과 같은 효과 수식과 함께 사용하여, E_{max} , EC_{50} , k_{e0} 를 추정할 수 있다.

6.8. 대체 모수화(alternative parameterizations)

만약 분획이 없다고 가정하면 즉, 항정상태에서 혈장과 효과구획 사이에 평균 농도의 차이가 없다면, 효과구획농도는 일차속도상수 k_{e0} 와 혈장 농도식을 컨볼루션한 것과 같다.

$$C_e = k_{e0} * C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (6-20)$$

*는 컨볼루션 연산자이다. 식 6-20은 단회정주 후 일구획 배치 약동학을 따르며, 효과구획으로 들어가고 나가는 속도(*rate in, rate out*)가 일차속도상수 k_{e0} 에 의하여 결정되는 것으로 가정한 것이다. 효과구획농도에 대한 미분방정식은 다음과 같다.

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot C - k_{e0} \cdot C_e \quad (6-21)$$

선형 혈장 약동학을 따른다면, 식 6-21을 적분하여 다음과 같이 C_e 를 구한다.

$$C_e = \frac{k_{e0} \cdot D}{V_c \cdot (k_{e0} - k)} \cdot [e^{-k \cdot t} - e^{-k_{e0} \cdot t}] \quad (6-22)$$

혈장 약동학이 일차 약동학을 따르지 않을 때도 식 6-21과 같은 미분방정식 모형이 유용하다. 식 6-21의 C 는 선형, 비선형 모두 가능하고, 테이블 함수(table function)로 정의할 수도 있다.

6.9. 논문 예제와 시뮬레이션(some literature examples and simulations)

약물 투여 즉시 혈장에 고르게 혼합된다면, k_{e0} 에 따라 결정되는 속도로 효과구획농도가 혈장농도에 근접한다. k_{e0} 가 클수록 혈장과 생체상 간 평형 도달시간은 짧아진다(그림 6-11). 혈장과 생체상 사이의 평형 반감기 $t_{1/2}k_{e0}$ 는 $\ln(2)/k_{e0}$ 로 계산된다(표 6-2). 효과구획의 $t_{1/2}k_{e0}$ 는 기관의 크기, 약물의 조직 결합, 관류 및 확산에 따라 결정되는 효과구획으로부터의 약물 소실이 결정한다.

표 6-2. 몇 가지 약물에서 약물 반응과 그 반응에 대한 혈장농도반응평형반감기(compilation of some responses and their corresponding plasma concentration-response equilibration half-lives for selected compounds)

Response	$t_{1/2}k_{eo}$ (min)	Compound	Reference
FEV-1	7.5	Terbutaline	Ooisterhuis et al [1986]
FEV-1	11	Theophylline	Whiting et al [1981]
Hypokalemia	11.5	Terbutaline	Jonkers et al [1987]
Muscle paralysis	4	d-Tubocurarine	Sheiner et al [1979]
Muscle paralysis	4	Vercuronium	Fisher et al [1985]
Pain	13	Dihydrocodeine	Webb et al [2001]
Spectral edge	1.2	Thiopental	Stanski et al [1984]
Spectral edge	6.4	Fentanyl	Scott et al [1985]
Spectral edge	1.1	Alfentanil	Scott et al [1985]
PR-prolongation	2	Verapamil	Schwartz et al [1989]
QT-prolongation	2	Disopyramide	Whiting et al [1980]
QT-prolongation	7	Dofetilide	Ollerstam et al [2005]
QT-prolongation	8	Quinidine	Holford et al [1981]
QT-prolongation	6.4	N-Acetylprocainamide	Piergies et al [1987]

분포속도 제한성 반응(distribution rate limited response)의 평형 반감기는 일반적으로 수 분 정도이다. 표 6-2의 약물은 대부분 단회 투여에 대해서만 시간반응경과를 연구하였다.

그림 6-13부터 6-15는 k_{eo} , n , EC_{50} , E_{max} 모수값을 달리 하여 시뮬레이션 한 시간혈장농도곡선과 그에 상응하는 시간반응곡선이다. 약물의 반감기는 1시간($k=0.693 \text{ h}^{-1}$)이고, 지속정주시간도 1시간이다. 등속지속정주($I=20 \text{ units} \cdot \text{h}^{-1}$) 후 혈장 약동학을 일구획 모형으로 모형화하였다. 이때 분포용적은 1로 하였다.

$$\frac{dC}{dt} = I - 0.693 \cdot C \quad (6-23)$$

$t \leq 1$ 시간이면, $I=20$ 이고, 그 외에는 $I=0$ 이다. 효과구획모형은 식 6-24와 같다.

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{eo} \cdot (C - C_e) \quad (6-24)$$

반응은 S자곡선 E_{max} 모형으로 기술하였다.

$$R = \frac{E_{max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} \quad (6-25)$$

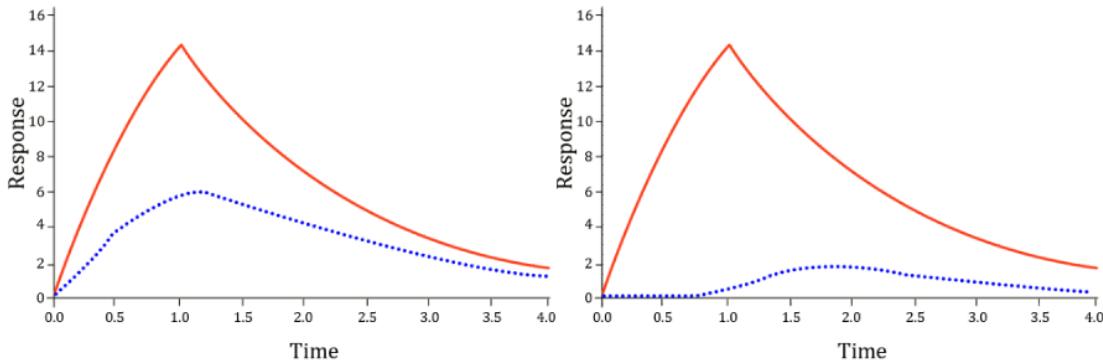


그림 6-13. 왼쪽 그림은 반감기가 1시간, $k_{e0}=6.93 \text{ h}^{-1}$, $n=1$, $EC_{50}=20\text{단위}$, $E_{max}=15\text{단위}$ 인 약물을 1시간 등속지속정주 후 혈장농도(위)와 반응(아래)을 시뮬레이션한 것이다. 오른쪽 그림은 $k_{e0}=0.693\text{h}^{-1}$, $n=3$, $EC_{50}=10\text{단위}$, $E_{max}=5\text{단위}$ 인 경우이다.

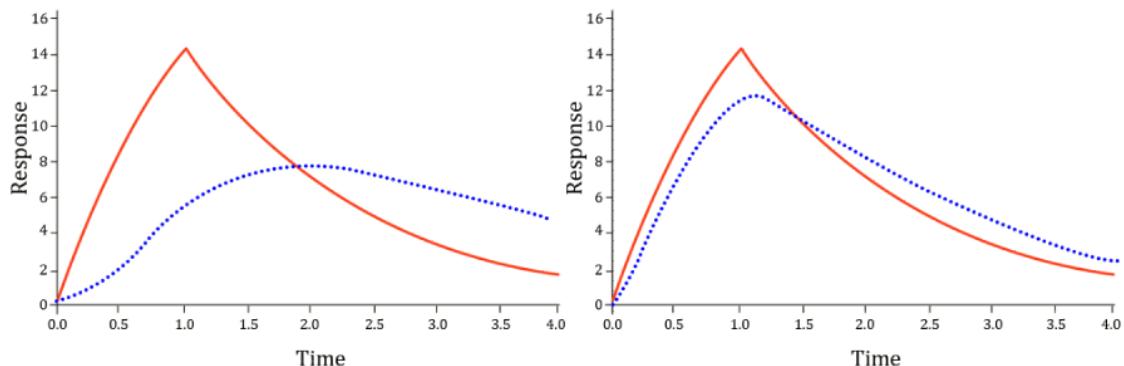


그림 6-14. 왼쪽 그림은 반감기가 1시간, $k_{e0}=0.693 \text{ h}^{-1}$, $n=1$, $EC_{50}=20\text{단위}$, $E_{max}=30\text{단위}$ 인 약물을 1시간 등속지속정주 후 혈장 농도(위)와 반응(아래)을 시뮬레이션한 것이다. 오른쪽 그림은 $k_{e0}=6.93\text{h}^{-1}$, $n=1$, $EC_{50}=20\text{단위}$, $E_{max}=30\text{단위}$ 인 경우이다.

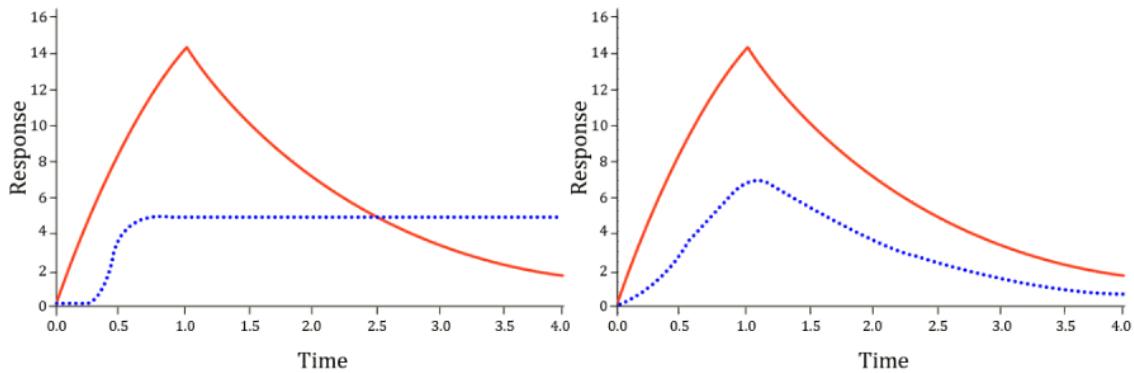


그림 6-15. 왼쪽 그림은 반감기가 1시간, $k_{el}=0.693 \text{ h}^{-1}$, $n=4$, $EC_{50}=1\text{단위}$, $E_{max}=5\text{단위}$ 인 약물을 1시간 등속지속정주 후 혈장 농도(위)와 반응(아래)을 시뮬레이션한 것이다. 오른쪽 그림은 $k_{el}=6.93\text{h}^{-1}$, $n=1.5$, $EC_{50}=30\text{단위}$, $E_{max}=30\text{단위}$ 인 경우이다.

6.10. 문제점과 함정(problems and pitfalls)

4.2절 표 4-1의 모형 3을 사용하여 세 용량 수준에서 시간효과자료를 생성하였다. 비선형 약물함수 $H(C)$ 를 사용하여 혈장 약동학과 반응의 전환을 결합하였다(표 6-3). 자료에 3%의 오차(3% 상대표준편차)를 적용하였다. 효과구획모형을 사용하여 자료별로 따로따로 그리고 한꺼번에도 적합하였다. 세 자료를 동시에 적합하면, 예측 곡선은 동일한 시점에 최대값을 보여주었고(분포 모형에서는 무조건적임), 반응의 관측값과 예측값 사이에 계통적인 편차를 볼 수 있었다(그림 6-16).

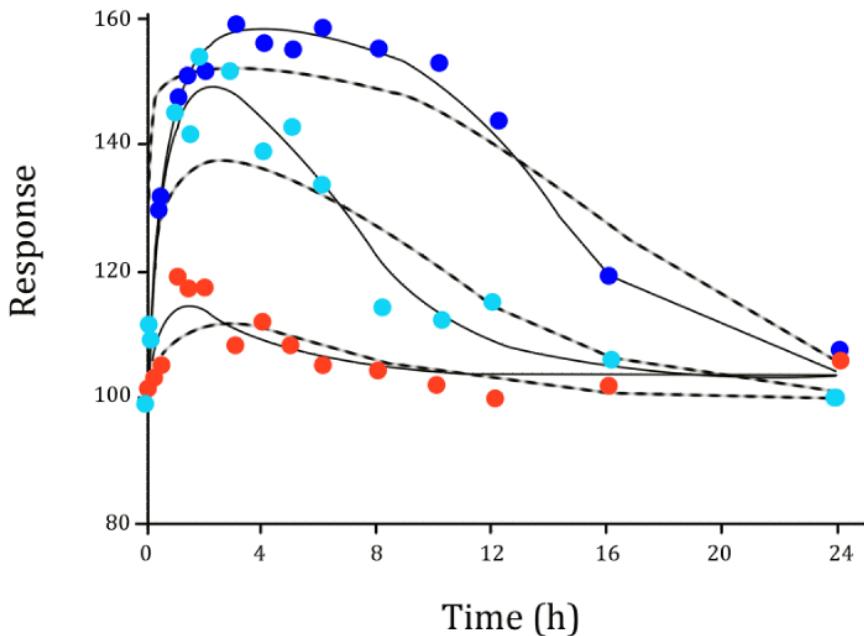


그림 6-16. 효과의 관측값(기호)과 예측값(대시선과 실선). 실선은 간접반응모형의 예측값이고 대시선은 효과구획모형의 예측값이다. 효과구획모형은 용량과 무관하게 최대값 도달시간이 동일하며, 간접반응모형은 용량이 증가할수록 최대값 도달시간이 늦어지는 것을 주목하라.

자료세트를 각각 적합하면, EC_{50} 의 추정값 3개가 나오는데(용량에 따라 값이 달라짐), 신뢰하기 어렵다. 최종 모수값을 표 6-3에 요약하였다.

표 6-3. 모수 추정값의 비교. 표의 맨 아래 줄 값을 간접반응모형(IRP, turnover)에 넣어서 자료(k_{in} 2.5)를 생성하였다.

Fitting	k_{e0}	E_{max}	EC_{50}	n
Simultaneous	0.0075	55.8	0.206	0.91
Dose 1	0.0166	447	0.681	1.33
Dose 10	0.0096	437	4.85	0.88
Dose 100	0.0031	68.1	0.941	1.62
Original IRP	k_{out} 0.024	0.532	0.164	1.47

비선형 함수 $H(C)$ 때문에, 용량이 증가할수록 최대값 도달시간이 늦어지는 점을 주목하라. 두

모형을 보다 자세하게 비교하려면, Dayneka 등 [1993]의 논문을 참고하라. 4.2절 모형 1-4에 의하여 생성된 자료에 전통적인 효과구획모형을 적합하면(예제 전체를 보려면 Gabrielsson과 Weiner [1997]을 참고), 효과구획모형의 모수 추정값이 용량에 의존적이어서 시스템의 IC_{50}/EC_{50} (sensitivity), E_{max} (capacity), n 값이 용량에 따라 변하는 생물학적으로 믿기 어려운 상황이 발생된다. 따라서 분포(효과구획 또는 연결) 모형은 자료를 특성화할 수 있는 것처럼 보이지만, 전환 과정(turnover process)으로 기술되는 자료를 적합할 때는 심각한 한계를 보인다.

6.11. 분석 예제

6.11.1. 효과구획(effect compartment): 단회정주(IV bolus)

- 배경

약물을 단회정주한 후 80시간까지 효과를 관찰한 자료를 바탕으로 혈액뇌평형속도상수인 k_{eo} 와 약력학 모수인 E_{max} , Ce_{50} 를 추정하여 진통제의 약력학 특성을 살펴본다.

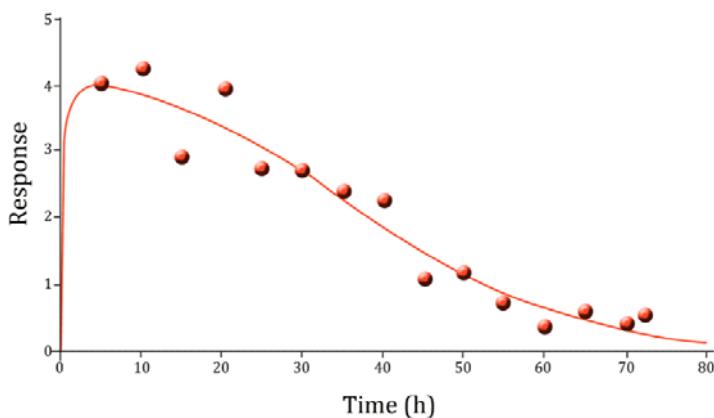


그림 1. 진통제 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 단회정주 후 일정시간 간격으로 효과를 관찰한 자료. 진통제의 혈장농도 배치함수는 다음과 같다.

$$C_p(t) = \frac{Dose_{iv}}{V} \cdot e^{-k \cdot t}$$

여기에서 $V=1 \text{ L/kg}$, $k=0.50 \text{ h}^{-1}$ 로 이미 알고 있으므로

$$C_p(t) = 45 \cdot e^{-0.5 \cdot t}$$

○ 실습목표

- 용량반응 자료를 약력학 모형에 연결된 효과구획 모형으로 적합 한다.
- 용량을 달리하였을 때 시간반응곡선의 변화를 시뮬레이션 한다.
- k_{eo} 를 달리하였을 때 시간반응곡선의 변화를 시뮬레이션 한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형구축
- 시뮬레이션

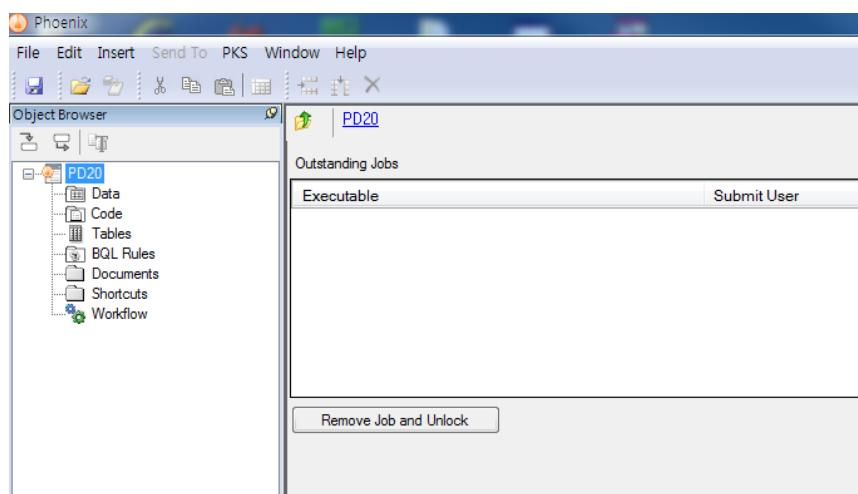
○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD20.csv)를 확인한다.

TIME	RESP
5	3.98
10	4.21
15	2.92
20	3.92
25	2.72
30	2.69
35	2.41
40	2.25
45	1.11
50	1.19
55	0.76
60	0.4
65	0.61
70	0.41
72	0.54

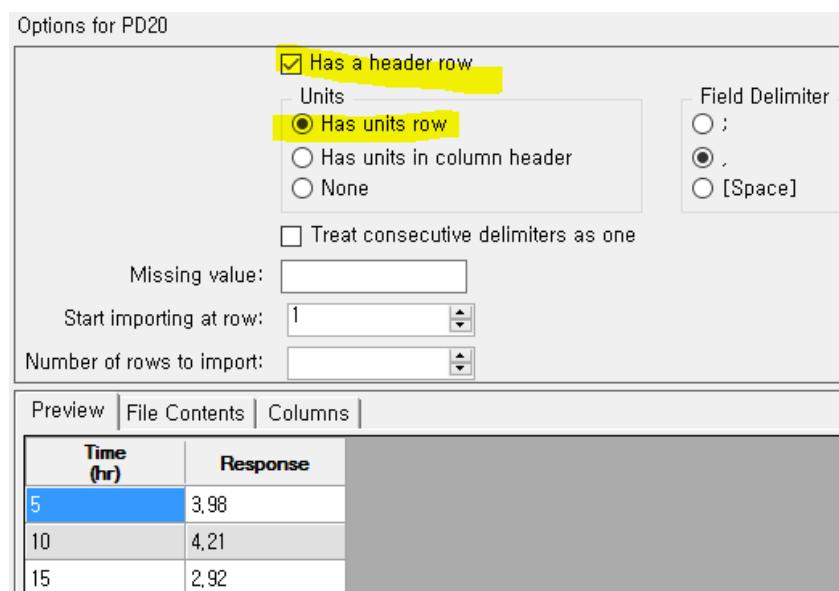
– 새 프로젝트를 열고 PD20이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD20 입력



– PD20.csv를 불러 온다

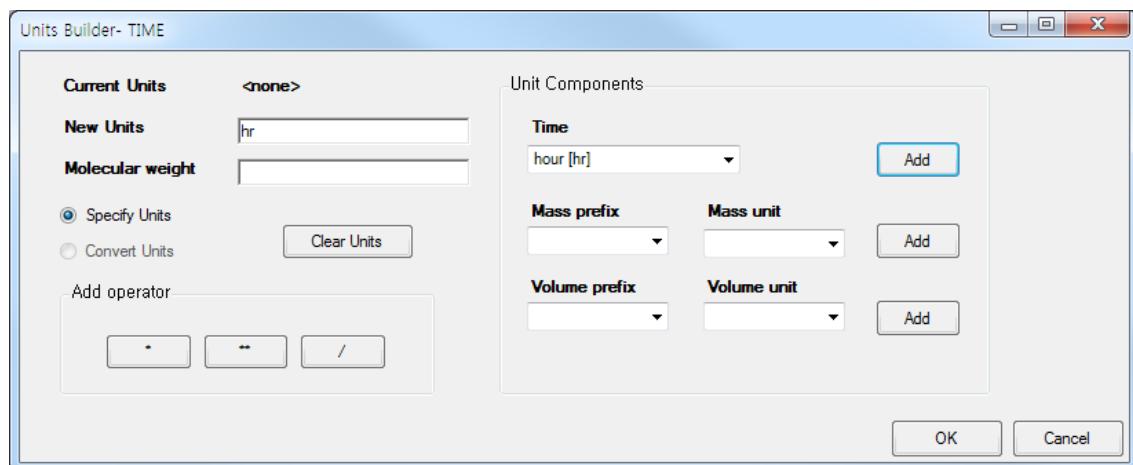
PD20 → Data 우클릭 → Import → PD20.csv 선택 → 열기



- 데이터 탑재와 단위를 설정한다

데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 직접 입력하거나 unit builder를 사용할 수 있다.

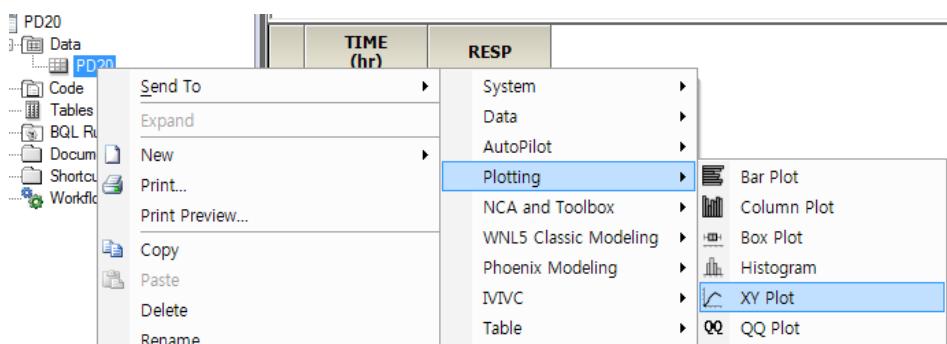
여기에서는 TIME의 단위는 hr이고, response의 단위는 원문현에 제시되어 있지 않아서 생략한다.



○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행

데이터 시트(PD20)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



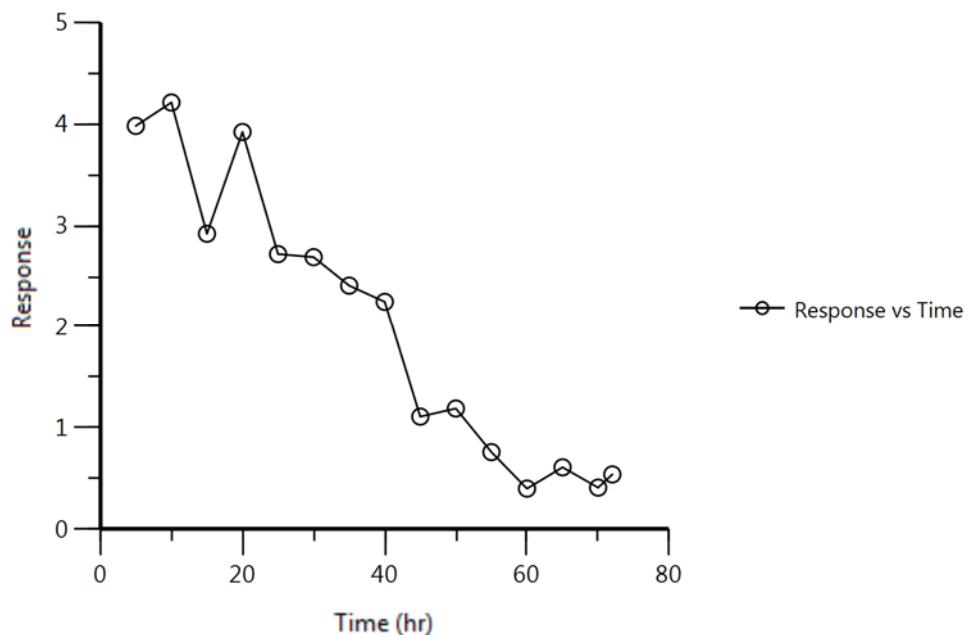
– XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 TIME을 X축, RESP을 Y축에 지정한다.

Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	○	●	○	○	○	○
Response	○	○	●	○	○	○

– Plotting 실행 및 결과

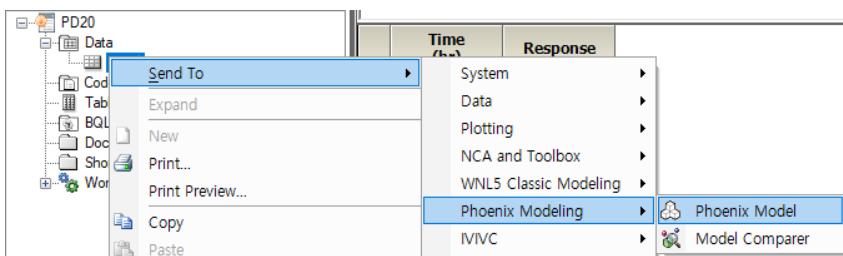
메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다. 시간이 경과함에 따라 response가 감소하는 것을 확인할 수 있다.



○ 모형구축

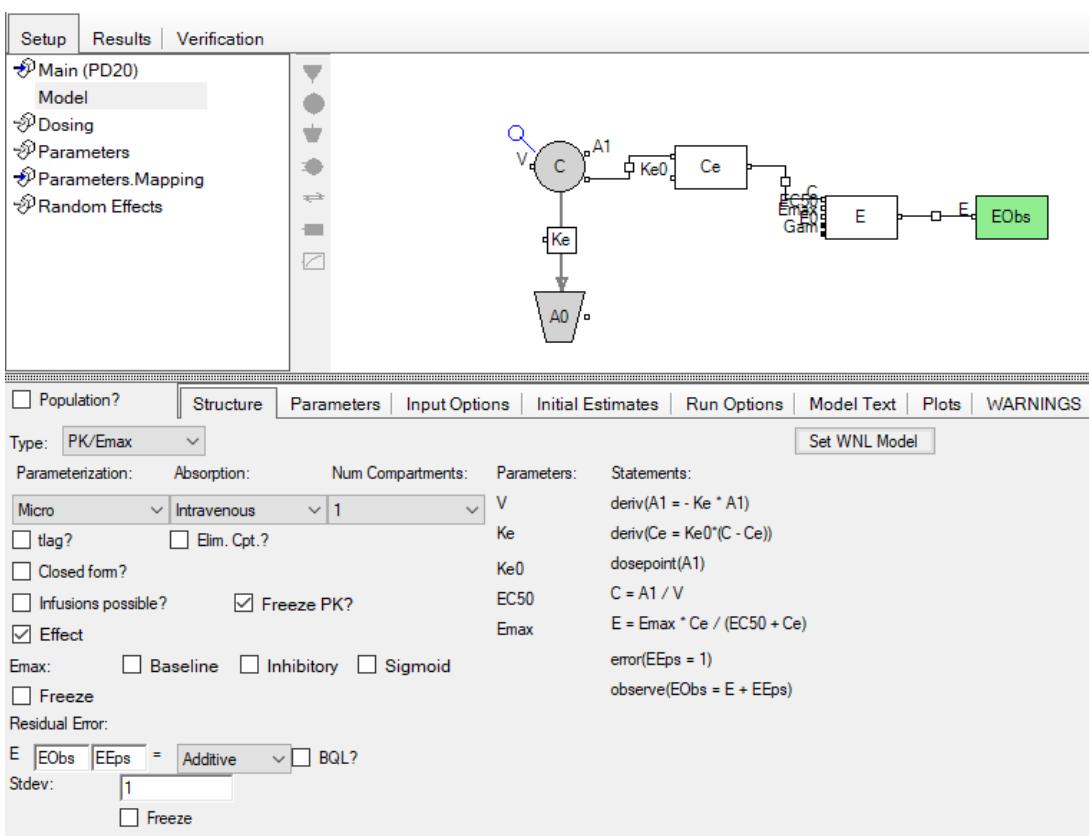
- PK/E_{max} Model 실행

데이터 시트(PD20)를 우클릭, Send to → Phoenix Modeling → Phoenix Model → 실행



- Model Selection

Setup 탭에서 Model 메뉴 선택 후 화면 하단 structure 탭에서 아래와 같이 설정한다.



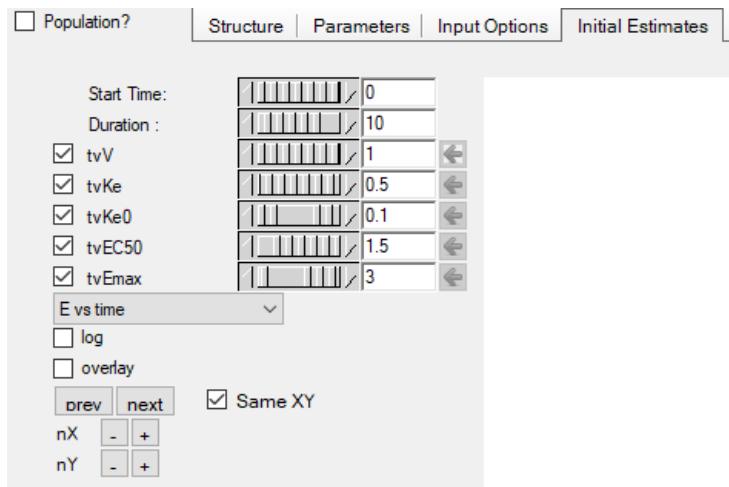
Parameters → Structural 탭과 Fixed Effects 탭은 아래와 같이 각각 설정한다.

	Structural	Covar. Type	Fixed Effects	Secondary					
SPam	Style	Fixef	Code						
V	Product*exp(et)	tvV	V = tvV						
Ke	Product*exp(et)	tvKe	Ke = tvKe						
Ke0	Product*exp(et)	tvKe0	Ke0 = tvKe0						
EC50	Product*exp(et)	tvEC50	EC50 = tvEC50						
Emax	Product*exp(et)	tvEmax	Emax = tvEmax						
Covariate Center Pos? Direction V Ke Ke0 EC50 Emax									
<input type="button" value="Add Covariate"/>					<input type="button" value="Add From Unused"/>				

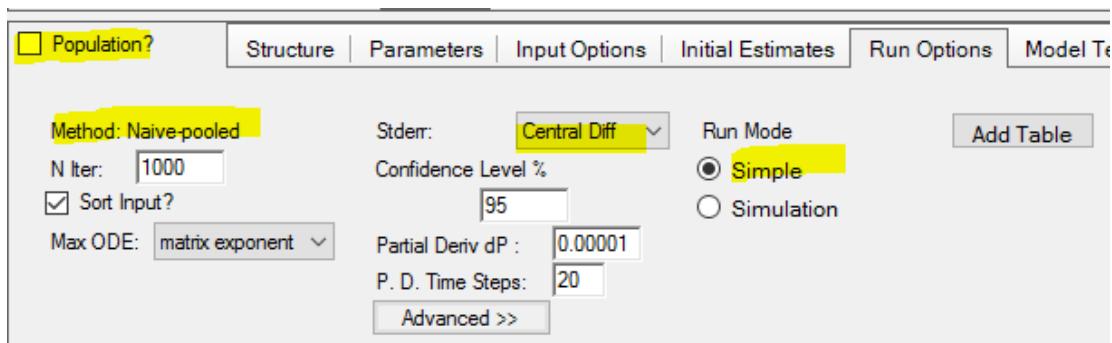
<input type="checkbox"/> Population?	Structure	Parameters	Input Options	Initial Estimates	Run Options	
Structural	Covar. Type	Fixed Effects	Secondary			
Fixef	Initial	Lower *	Upper *	Freeze	Estimate	Units *
tvV	1			<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
tvKe	0.5			<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
tvKe0	0.1			<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
tvEC50	1.5			<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
tvEmax	3			<input type="checkbox"/>		<input type="text"/>
<input type="button" value="Accept All Fixed+Random"/>						

– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭은 아래와 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Options 설정



– Dosing 입력

Dosing 메뉴를 선택한 후 Use Internal Worksheet에 체크하고 값을 입력한다.

	A1	Time
1	45	0
*		

– 맵핑

Setup 탭에서 Main을 선택 후 아래와 같이 맵핑한다.

	None	Sort	A1	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall

RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	-4.1303	8.2606	16.2606	19.092801	4	15	1	0	157.50744

- Parameter 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	tvV	1		0	0
2	tvKe	0.5	1/hr	0	0
3	tvKe0	0.0720186		0.015133076	21.012733
4	tvEC50	0.595559		0.36819832	61.823987
5	tvEmax	4.49208		0.58172158	12.949938
6	stdev0	0.318674		0.058181612	18.257408

- 분산공분산행렬

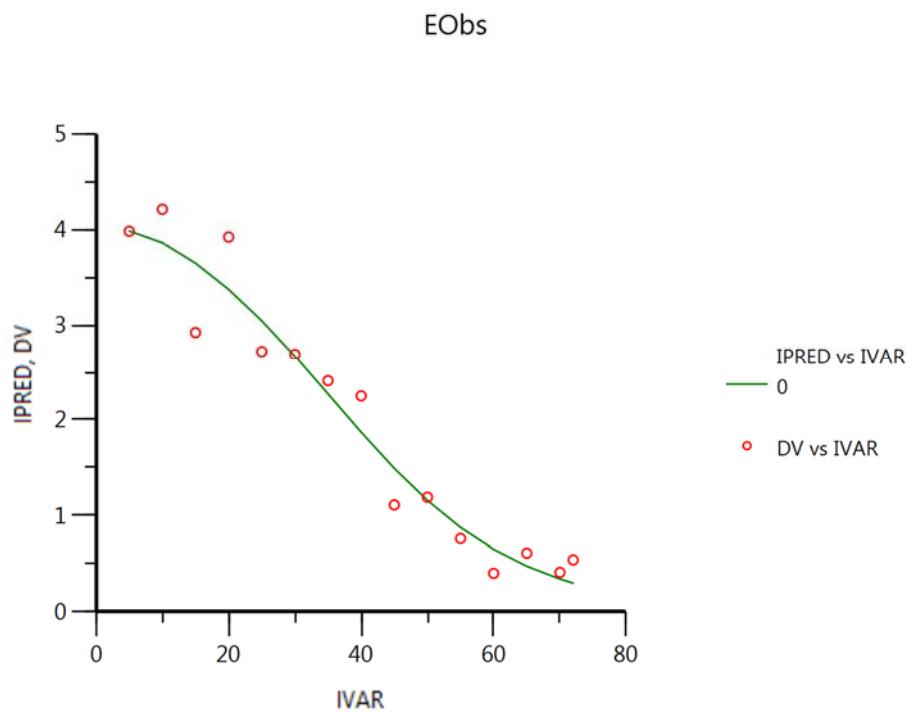
tvV	tvKe	tvKe0	tvEC50	tvEmax	stdev0
0					
0	0				
0	0	0.00022901			
0	0	-0.0052908	0.13557		
0	0	-0.0076735	0.20494	0.3384	
0	0	8.1375E-09	-2.4507E-07	-4.0527E-07	0.0033851

- 상관행렬

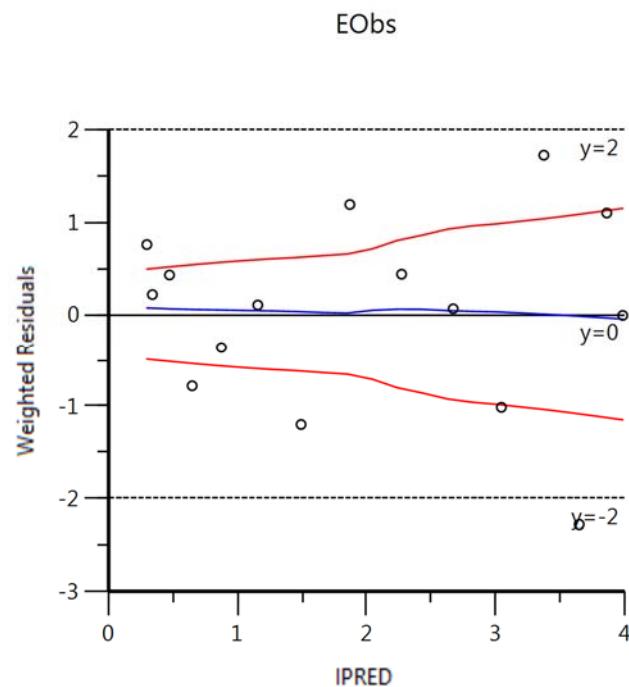
	tvV	tvKe	tvKe0	tvEC50	tvEmax	stdev0
1	1					
2	0	1				
3	0	0	1			
4	0	0	-0.94953794	1		
5	0	0	-0.87166799	0.95681892	1	
6	0	0	9.2422567E-06	-1.143991E-05	-1.1974118E-0	1

- 그래프 확인

Ind DV, IPRED vs IVAR



Ind IWRES vs IPRED



6.11.2. 효과구획(effect compartment): 지속정주(IV infusion)

○ 배경

중추신경 자극제 69 mg을 15분에 걸쳐 지속정주한 후 12시간까지 효과를 관찰한 자료를 바탕으로 혈액뇌평형속도상수인 k_{e0} 와 약력학 모수인 E_{max} , C_{e50} 를 추정하여 약물의 약력학 특성을 살펴본다.

○ 실습목표

- 용량반응 자료를 약력학 모형에 연결된 효과구획 모형으로 적합한다.
- 용량을 달리하였을 때 시간반응곡선의 변화를 시뮬레이션 한다.
- 초기 모수 추정값을 구한다.
- k_{e0} 를 달리하였을 때 시간반응곡선의 변화를 시뮬레이션 한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 시간농도 및 효과 그래프와 이력곡선
- 모형구축: NCA, semicompartamental modeling, sequential PKPD modeling, simultaneous PKPD modeling
- 시뮬레이션

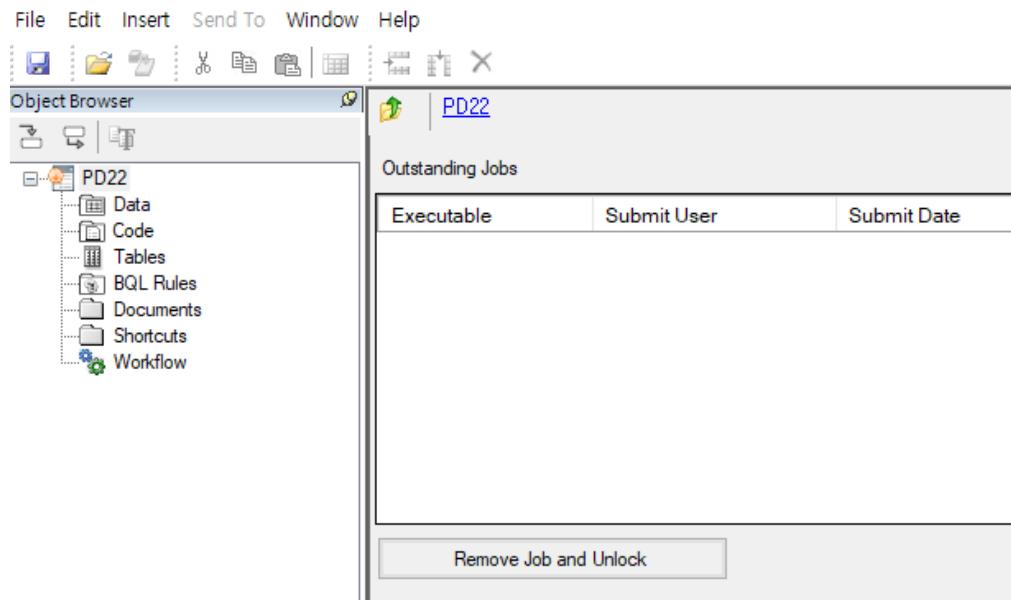
○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD22.csv)를 확인한다.

Time	Cp	Response
0.5	4885.2	1.12
1	10421.3	16
2	20743.7	72
3	25714	80
7	52210	96
15	81420	95.2
20	48300	96
30	21781	100
45	15460.6	96
75	11235.5	95.2
150	8017.8	98.4
180	7109.3	92
240	4505.7	88
300	3551.2	84
360	2295.17	80
420	1531.8	68
480	1269.6	54.4
540	816.5	39.2
600	713	24.8
660	455.4	14.4
720	305.9	8

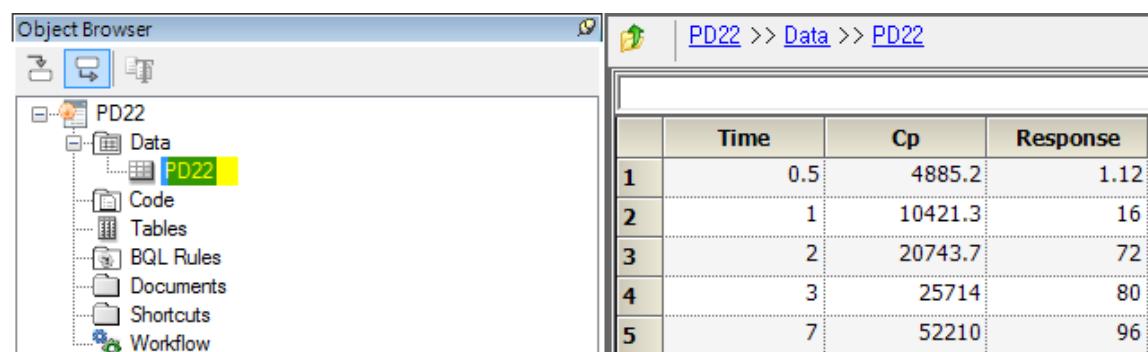
– 새 프로젝트를 열고 PD220이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD22 입력



– PD22.csv를 불러 온다

PD22 → Data 우클릭 → Import → PD22.csv 선택 → 열기



- 데이터 탑입과 단위를 설정한다

데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 직접 입력하거나 unit builder를 사용할 수 있다.

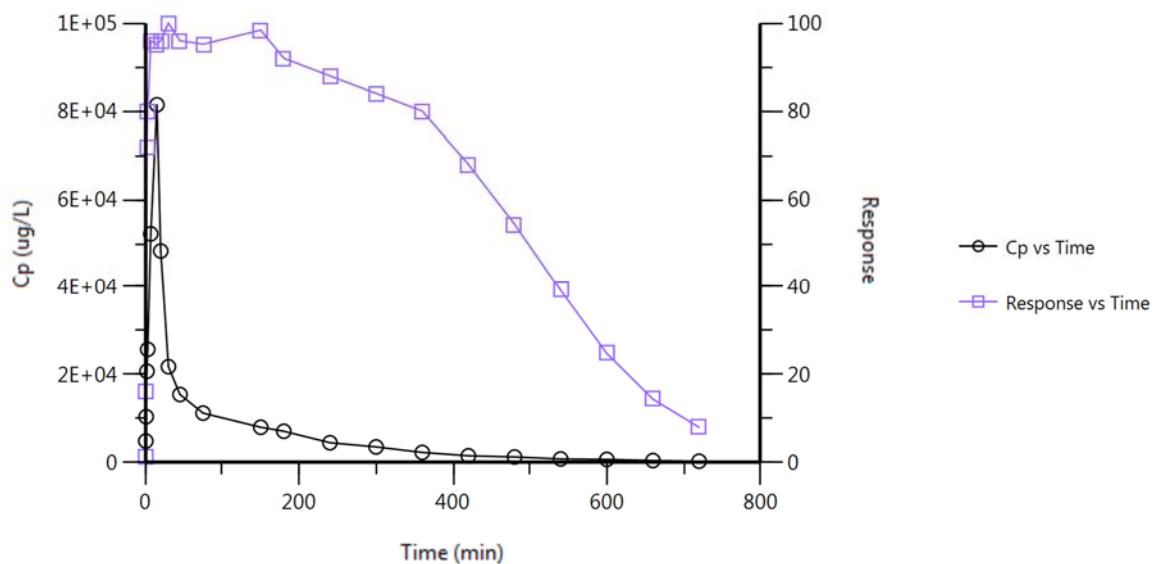
여기에서는 Time의 단위는 min, Cp는 ug/L, response의 단위는 원문현에 제시되어 있지 않아서 생략한다.

○ 자료 탐색

- 시간농도 및 효과 그래프

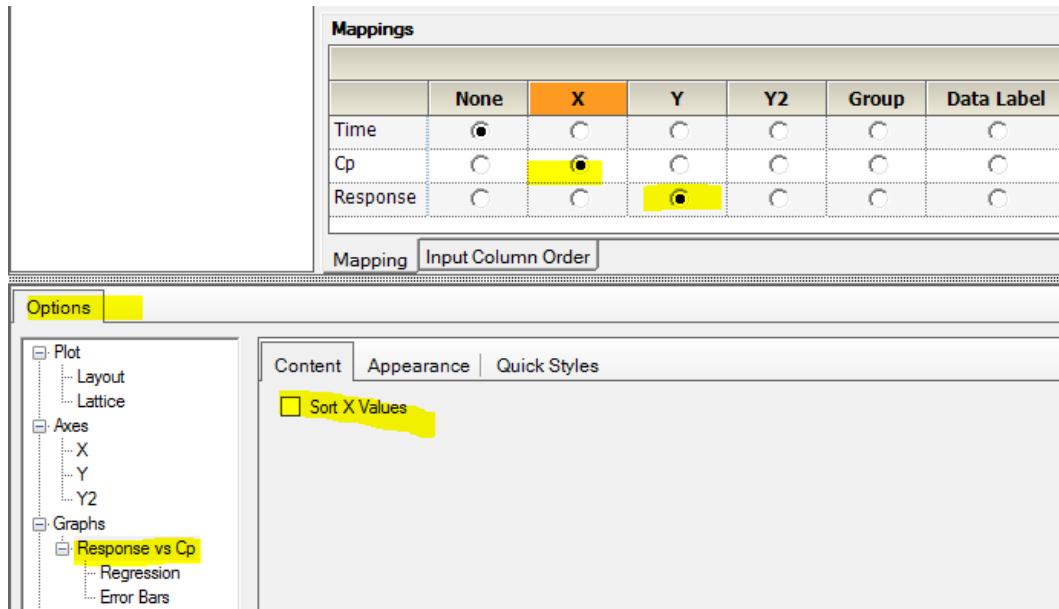
데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 후 아래와 같이 맵핑한다.

Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cp	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

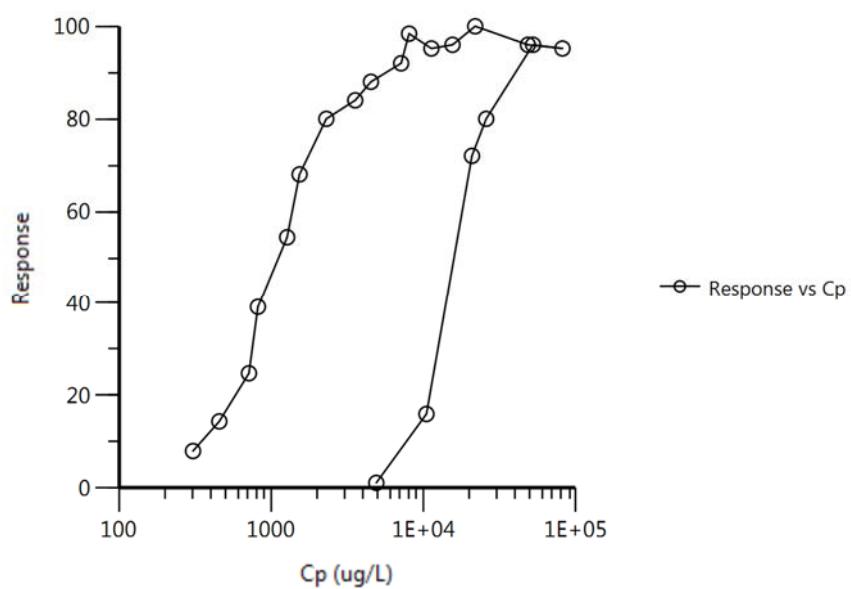


– 이력곡선

데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 후 아래와 같이 맵핑한다.



X축을 상용로그 스케일로 하면 아래와 같은 이력고리를 볼 수 있다.

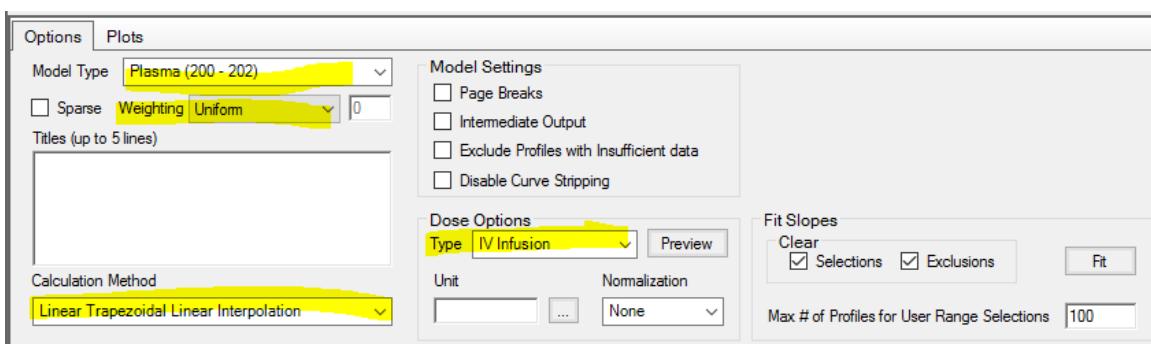


○ 비구획분석

데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → NCA and Toolbox → NCA 후 아래와 같이 맵핑한다.

	None	Sort	Carry	Time	Concentration
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Response	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Options 설정



Dosing 설정

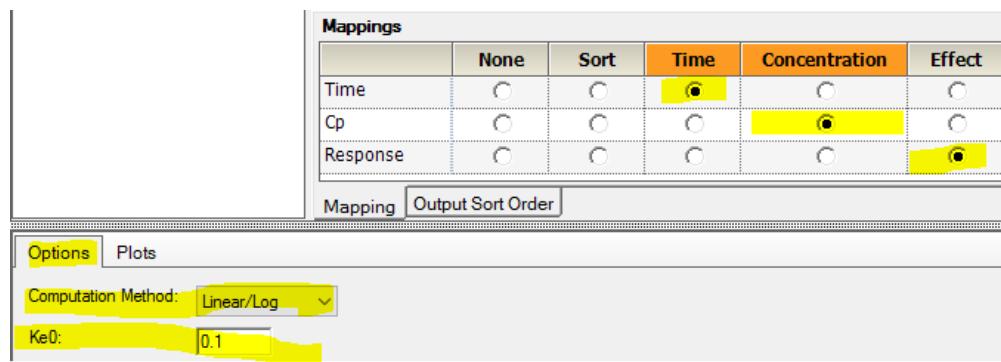
Dose	Time of Dose	Length of Infusion	Tau
1	69000	0	15

최종 모수

	Parameter	Units	Estimate
1	Rsq		0.99881957
2	Rsq_adjusted		0.99763915
3	Corr_XY		-0.99940961
4	No_points_lambda_z		3
5	Lambda_z		0.0070518597
6	Lambda_z_lower		600
7	Lambda_z_upper		720
8	HL_Lambda_z		98.29282
9	Tmax		15
10	Cmax		81420
11	Cmax_D		1.18
12	Tlast		720
13	Clast		305.9
14	AUClast		4168349.2
15	AUCall		4168349.2
16	AUCINF_obs		4211727.9
17	AUCINF_D_obs		61.039534
18	AUC_%Extrap_obs		1.0299485
19	Vz_obs		2.3231921
20	Cl_obs		0.016382825
21	AUCINF_pred		4211365.1
22	AUCINF_D_pred		61.034277
23	AUC_%Extrap_pred		1.0214233
24	Vz_pred		2.3233922
25	Cl_pred		0.016384236
26	AUMClast		5.3671574E+08
27	AUMCINF_obs		5.7409973E+08
28	AUMC_%Extrap_obs		6.5117582
29	AUMCINF_pred		5.7378709E+08
30	AUMC_%Extrap_pred		6.4608205
31	MRTlast		121.25978
32	MRTINF_obs		128.80979
33	MRTINF_pred		128.74729
34	Vss_obs		2.1102682
35	Vss_pred		2.1094261

○ 반구획성 모형(semicompartamental modeling, 부록 8 참조)

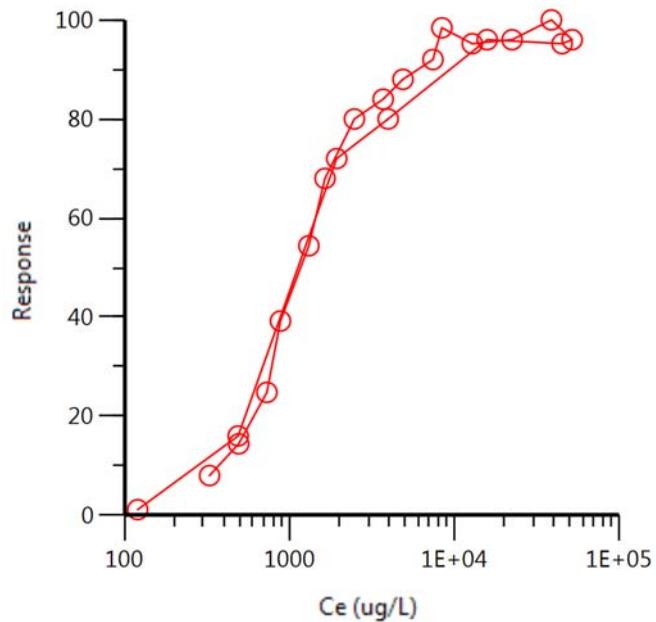
데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → NCA and Toolbox → Semicompartmental Modeling 후 아래와 같이 맵핑한다.



결과: 효과구획농도가 계산되어 있다.

	Time (min)	Cp (ug/L)	Ce (ug/L)	Response
1	0.5	4885.2	120.11969	1.12
2	1	10421.3	488.63974	16
3	2	20743.7	1933.195	72
4	3	25714	3963.6854	80
5	7	52210	15792.328	96
6	15	81420	44950.109	95.2
7	20	48300	51683.549	96
8	30	21781	38720.071	100
9	45	15460.6	22379.783	96
10	75	11235.5	12826.205	95.2
11	150	8017.8	8396.0887	98.4
12	180	7109.3	7408.3539	92
13	240	4505.7	4875.6436	88
14	300	3551.2	3698.3753	84
15	360	2295.17	2474.9087	80
16	420	1531.8	1642.5285	68
17	480	1269.6	1310.7611	54.4
18	540	816.5	881.19393	39.2
19	600	713	729.59319	24.8
20	660	455.4	492.07245	14.4
21	720	305.9	327.63891	8

Effect vs Ce: X축을 상용로그 스케일로 하면 아래와 같은 그래프를 볼 수 있는데,
혈장농도반응곡선에서 보이던 이력고리가 허탈되었다.



○ 순차적 약동학 모형(sequential PKPD modeling)

- 약동학 모형

데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → Phoenix Modeling → Phoenix model 후 아래와 같이 맵핑한다.

Parameters Mapping

	None	Sort	A1	A1 Rate	Time	CObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Response	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Structure

Type: **PK**

Parameterization: Clearance **Intravenous** Num Compartments: 2

Statements:

```

deriv(A1 = -Cl * C - Cl2 * (C - C2))
deriv(A2 = Cl2 * (C - C2))
dosepoint(A1)
C = A1 / V
C2 = A2 / V2
error(CEps = 735.209)
observe(CObs = C + C ^ (0.5) * CEps)

```

Residual Error: C CObs CEps = Power BQL?

Power: 0.5
Stdev: 735.209 5.17511 Freeze

Parameters

Structural Covar. Type Fixed Effects Secondary

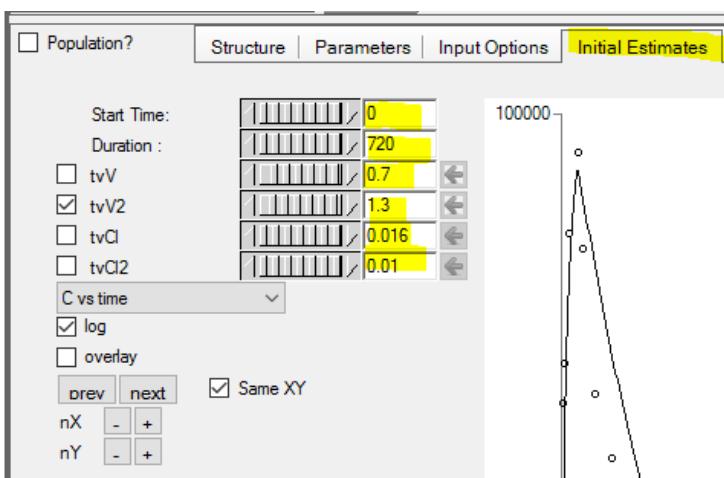
SParm	Style	Fixef	Code
V	Sum*exp(eta)	tvV	V = (tvV)
V2	Sum*exp(eta)	tvV2	V2 = (tvV2)
Cl	Sum*exp(eta)	tvCl	Cl = (tvCl)
Cl2	Sum*exp(eta)	tvCl2	Cl2 = (tvCl2)

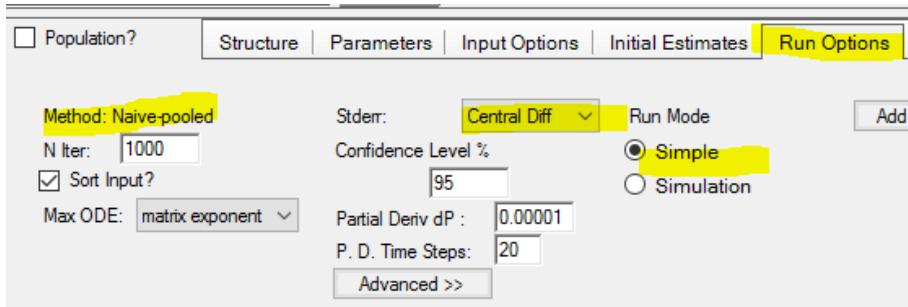
Covariate Center Pos? Direction V V2 Cl Cl2

Add Covariate
Add From Unused

Population?		Structure	Parameters	Input Options	Ini
Structural	Covar. Type	Fixed Effects	Secondary		
Fixef	Initial	Lower *	Upper *	Freeze	Estimate
tvV	0.7			<input type="checkbox"/>	← 0.416406
tvV2	1.3			<input type="checkbox"/>	← 1.81594
tvCl	0.016			<input type="checkbox"/>	← 0.0166126
tvCl2	0.01			<input type="checkbox"/>	← 0.0346807
<input type="button" value="Accept All Fixed+Random"/>					

Population?		Structure	Parameters	Input Options	Ini
<input type="checkbox"/> Reset?	Note: Reset will not apply if run option 'Sort Input' is checked.				
<input type="checkbox"/> MDV?					
<input type="checkbox"/> Steady State					
<input type="checkbox"/> ADDL					
<input type="checkbox"/> Date?					





모형 코드

```
test(){
    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2))
    deriv(A2 = C12 * (C - C2))
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    C2 = A2 / V2
    error(CEps = 735.209)
    observe(CObs = C + C ^ (0.5) * CEps)
    stparm(V = (tvV))
    stparm(V2 = (tvV2))
    stparm(C1 = (tvC1))
    stparm(C12 = (tvC12))
    fixef(tvV = c(, 0.7, ))
    fixef(tvV2 = c(, 1.3, ))
    fixef(tvC1 = c(, 0.016, ))
    fixef(tvC12 = c(, 0.01, ))
}
```

Dosing

Use Internal Worksheet Rebuild View S...

	A1	A1 Rate	Time
1	69000	4600	0

Overall

RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	-155.15252	310.30504	320.30504	325.52765	5	21	1	0	211.31171

최종 모수 추정값

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	tvV	0.416406		0.0076827729	1.8450197
2	tvV2	1.81594		0.051304971	2.8252569
3	tvCl	0.0166126		0.0002493411	1.5009158
4	tvCl2	0.0346807		0.0010085633	2.9081401
5	stdev0	5.1751		0.80079336	15.473969

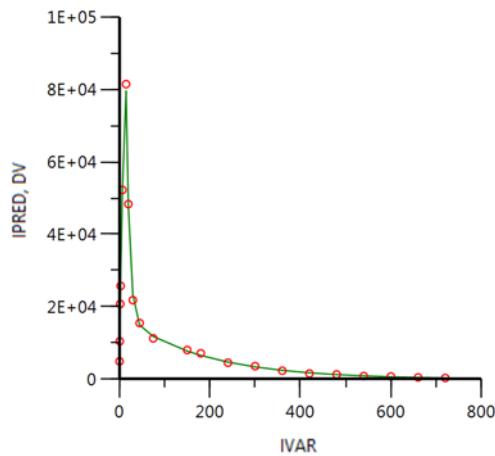
분산공분산행렬

	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	stdev0
1	5.9025E-05				
2	2.1403E-05	0.0026322			
3	2.1719E-07	8.445E-07	6.2171E-08		
4	-2.4951E-06	-2.246E-06	-5.2832E-08	1.0172E-06	
5	4.114E-05	-0.001649	1.2023E-05	-4.051E-06	0.64127

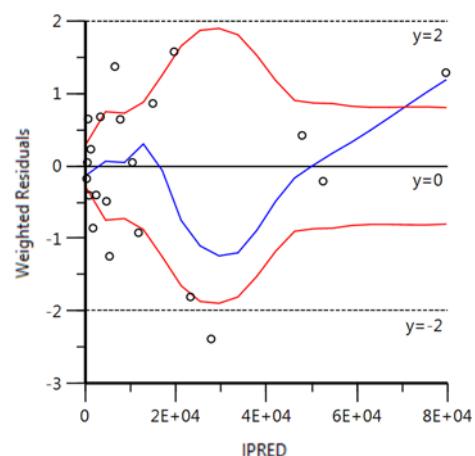
상관행렬

	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	stdev0
1	1				
2	0.054299673	1			
3	0.11337777	0.066015556	1		
4	-0.32200809	-0.043405737	-0.21008737	1	
5	0.0066869154	-0.040136616	0.060214136	-0.0050157815	1

Ind DV, IPRED vs IVAR



Ind IWRES vs IPRED



– 약력학 모형

데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → Phoenix Modeling → Phoenix model 후 아래와 같이 맵핑한다.

The screenshot shows the Phoenix Modeler interface with the following details:

- Parameters.Mapping** tab is selected.
- Mapping** table:

	None	Sort	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cp	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
- Structure** tab is selected.
- Type:** PK/Emax
- Parameterization:** Clearance (Intravenous, 2 compartments)
- Statements:**
 - deriv(A1 = - Cl * C - C12 * (C - C2))
 - deriv(A2 = C12 * (C - C2))
 - deriv(Ce = Ke0*(C - Ce))
 - dosepoint(A1)
 - C = A1 / V
 - C2 = A2 / V2
 - E = Emax * Ce^Gam / (EC50^Gam + Ce^Gam)
 - error(EEps = 1)
 - observe(EObs = E + EEps)
- Effect:** Sigmoid
- Residual Error:** Additive
- Stdev:** 1

The screenshot shows the Phoenix Modeler interface with the following details:

- Parameters** tab is selected.
- Structural** section:

SPam	Style	Fixef	Code
V	Sum*exp(eta)	tvV	V = (tvV)
V2	Sum*exp(eta)	tvV2	V2 = (tvV2)
Cl	Sum*exp(eta)	tvCl	Cl = (tvCl)
Cl2	Sum*exp(eta)	tvCl2	Cl2 = (tvCl2)
Ke0	Sum*exp(eta)	tvKe0	Ke0 = (tvKe0)
EC50	Sum*exp(eta)	tvEC50	EC50 = (tvEC50)
Gam	Product*exp(et)	tvGam	Gam = tvGam
Emax	Sum*exp(eta)	tvEmax	Emax = (tvEmax)
- Covariate** section:

Covariate	Center	Pos?	Direction	V	V2	Cl	Cl2	Ke0
Add Covariate				<		>		
Add From Unused								

Population? Structure Parameters Input Options In

Structural Covar. Type Fixed Effects Secondary

Fixef	Initial	Lower *	Upper *	Freeze	Estimate
tvV	.4164			<input type="checkbox"/>	0.4164
tvV2	1.8159			<input type="checkbox"/>	1.81594
tvCl	.01661			<input type="checkbox"/>	0.0166126
tvCl2	.03468			<input type="checkbox"/>	0.0346807
tvKe0	.1			<input type="checkbox"/>	0.0976292
tvEC50	1000			<input type="checkbox"/>	1151.58
tvGam	1			<input type="checkbox"/>	1.87254
tvEmax	100			<input type="checkbox"/>	96.2694

Accept All Fixed+Random

Population? Structure Parameters Input Options In

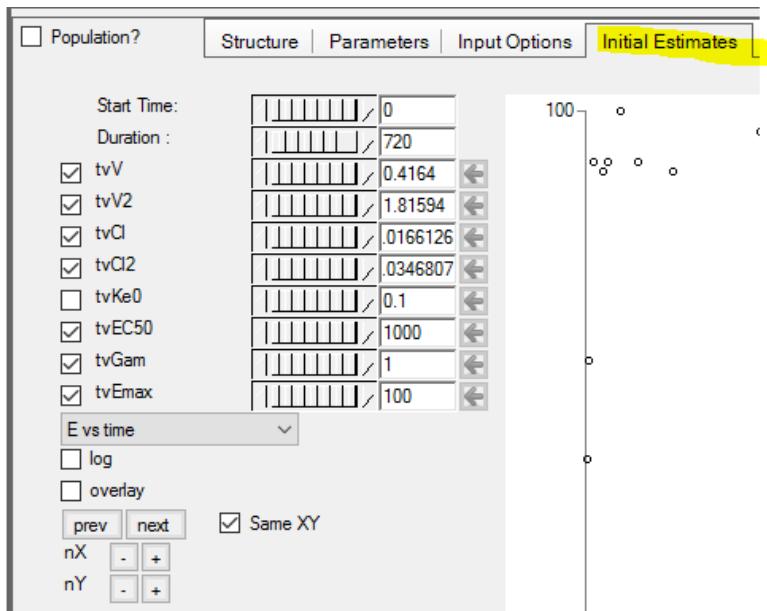
Reset? Note: Reset will not apply if run option 'Sort Input' is checked.

MDV?

Steady State

ADDL

Date?



Run Options

Method: Naive-pooled	Stdev: <input type="button" value="Central Diff"/>	Run Mode <input type="radio"/> Simple
N Iter: <input type="text" value="1000"/>	Confidence Level %: <input type="text" value="95"/>	<input type="radio"/> Simulation
<input checked="" type="checkbox"/> Sort Input?	Partial Deriv dP : <input type="text" value="0.00001"/>	<input type="button" value="Add"/>
Max ODE: <input type="button" value="matrix exponent"/>	P. D. Time Steps: <input type="text" value="20"/>	<input type="button" value="Advanced >>"/>

모형 코드

```
test(){
    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2)); 중심구획
    deriv(A2 = C12 * (C - C2)); 말초구획
    deriv(Ce = Ke0*(C - Ce));  $\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot C - k_{e0} \cdot C_e$  (6-21)
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    C2 = A2 / V2
    E = Emax * Ce^Gam / (EC50^Gam + Ce^Gam)
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E + EEps)
    stparm(V = (tvV))
    stparm(V2 = (tvV2))
    stparm(C1 = (tvC1))
    stparm(C12 = (tvC12))
    stparm(Ke0 = (tvKe0))
    stparm(EC50 = (tvEC50))
    stparm(Gam = tvGam)
    stparm(Emax = (tvEmax))
    fixef(tvV(freeze) = c(, 0.4164, ))
    fixef(tvV2(freeze) = c(, 1.81594, ))
    fixef(tvC1(freeze) = c(, 0.0166126, ))
    fixef(tvC12(freeze) = c(, 0.0346807, ))
    fixef(tvKe0 = c(, 0.1, ))
    fixef(tvEC50 = c(, 1000, ))
    fixef(tvGam = c(, 1, ))
    fixef(tvEmax = c(, 100, ))
}
```

Dosing

<input checked="" type="checkbox"/> Use Internal Worksheet	Rebuild	View S	
	A1	A1 Rate	Time
1	69000	4600	0

Overall

	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-48.1504	96.3008	106.3008	111.52341	5	21	1	0	6389.1529

최종 모수 추정값

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	tvV	0.4164		0	0
2	tvV2	1.81594		0	0
3	tvCl	0.0166126		0	0
4	tvCl2	0.0346807		0	0
5	tvKe0	0.0976292		0.0055296474	5.6639278
6	tvEC50	1151.58		33.197891	2.8828124
7	tvGam	1.87254		0.084681757	4.5222936
8	tvEmax	96.2694		0.92731872	0.96325386
9	stdev0	2.39633		0.36975668	15.430123

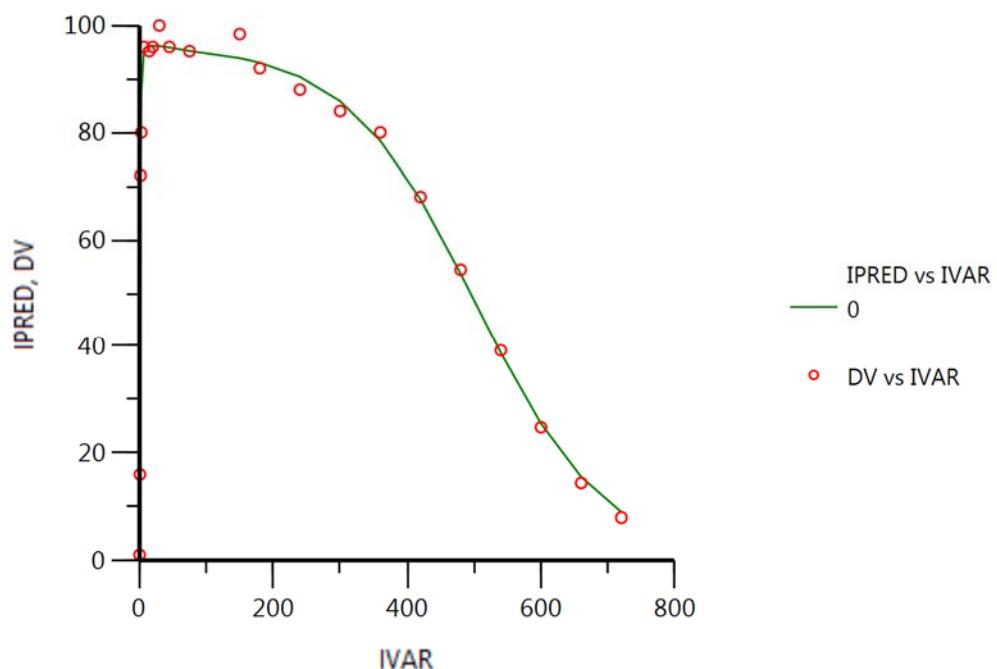
분산공분산행렬

	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKe0	tvEC50	tvGam	tvEmax	stdev0
1	0								
2	0	0							
3	0	0	0						
4	0	0	0	0					
5	0	0	0	0	3.0577E-05				
6	0	0	0	0	0.049646	1102.1			
7	0	0	0	0	-6.5534E-06	-0.72078	0.007171		
8	0	0	0	0	-0.00015288	16.293	-0.04158	0.85992	
9	0	0	0	0	-1.7811E-08	-0.00025137	1.1796E-07	-4.7937E-06	0.13672

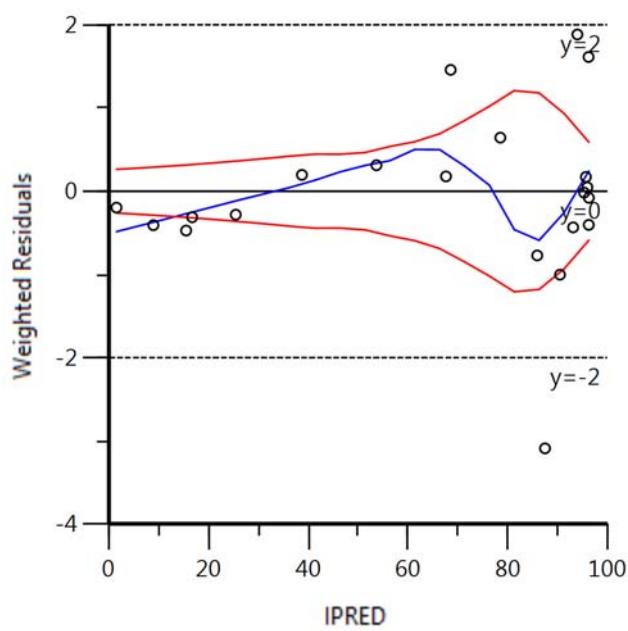
상관행렬

	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKe0	tvEC50	tvGam	tvEmax	stdev0
1	1								
2	0	1							
3	0	0	1						
4	0	0	0	1					
5	0	0	0	0	1				
6	0	0	0	0	0.27044336	1			
7	0	0	0	0	-0.013995209	-0.25639076	1		
8	0	0	0	0	-0.029814272	0.52925081	-0.52949955	1	
9	0	0	0	0	-8.711137E-06	-2.0477971E-0	3.7672885E-06	-1.39806E-05	1

Ind DV, IPRED vs IVAR



Ind IWRES vs IPRED



○ 동시약동약력모형

데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → Phoenix Modeling → Phoenix model 후 아래와 같이 맵핑한다.

Mapping

	None	Sort	A1	A1 Rate	Time	C0bs	E0bs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cp	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>				

Type: PK/Emax

Parameterization: Absorption: Clearance | Intravenous | 2 | Num Compartments: 2

Statements:

- V: $\text{deriv}(A1 = -Cl * C - Cl2 * (C - C2))$
- V2: $\text{deriv}(A2 = Cl2 * (C - C2))$
- Cl: $\text{deriv}(Ce = Ke0 * (C - Ce))$
- C2: $\text{dosepoint}(A1)$
- Ke0: $C = A1 / V$
- C: $C2 = A2 / V2$
- E: $E = Emax * Ce^{\text{Gam}} / (EC50^{\text{Gam}} + Ce^{\text{Gam}})$
- error(CEps = 0.1): $\text{error}(CObs = C * (1 + CEps))$
- observe(CObs = C * (1 + CEps)): $\text{observe}(CObs = C * (1 + CEps))$
- error(EEps = 2): $\text{error}(EObs = E + EEps)$
- observe(EObs = E + EEps): $\text{observe}(EObs = E + EEps)$

Effect: Infusions possible? Duration? Freeze PK? Effect Sigmoid Baseline Inhibitory

Residual Error:

- C: CObs | CEps = Multiplicat | BQL?
- Stdev: 0.1 | 0.0606001 | Freeze
- E: EOobs | EEps = Additive | BQL?
- Stdev: 2 | 2.391 | Freeze

Structural

SParm	Style	Fixef	Code
V	Sum*exp(eta)	tvV	$V = (tvV)$
V2	Sum*exp(eta)	tvV2	$V2 = (tvV2)$
Cl	Sum*exp(eta)	tvCl	$Cl = (tvCl)$
C2	Sum*exp(eta)	tvC2	$C2 = (tvC2)$
Ke0	Sum*exp(eta)	tvKe0	$Ke0 = (tvKe0)$
EC50	Sum*exp(eta)	tvEC50	$EC50 = (tvEC50)$
Gam	Product*exp(et	tvGam	$Gam = tvGam$
Emax	Sum*exp(eta)	tvEmax	$Emax = (tvEmax)$

Covariate Center Pos? Direction V V2 Cl C2 Ke0

Add Covariate | Add From Unused

Population? Structure Parameters Input Options In

Structural Cov. Type Fixed Effects Secondary

Fixef	Initial	Lower *	Upper *	Freeze	Estimate
tvV	.4164			<input type="checkbox"/>	← 0.415838
tvV2	1.8159			<input type="checkbox"/>	← 1.82386
tvCl	.01661			<input type="checkbox"/>	← 0.0167018
tvCl2	.03468			<input type="checkbox"/>	← 0.0337744
tvKe0	.1			<input type="checkbox"/>	← 0.0970426
tvEC50	1000			<input type="checkbox"/>	← 1147.98
tvGam	1			<input type="checkbox"/>	← 1.88193
tvEmax	100			<input type="checkbox"/>	← 96.2636

Accept All Fixed+Random

Population? Structure Parameters Input Options In

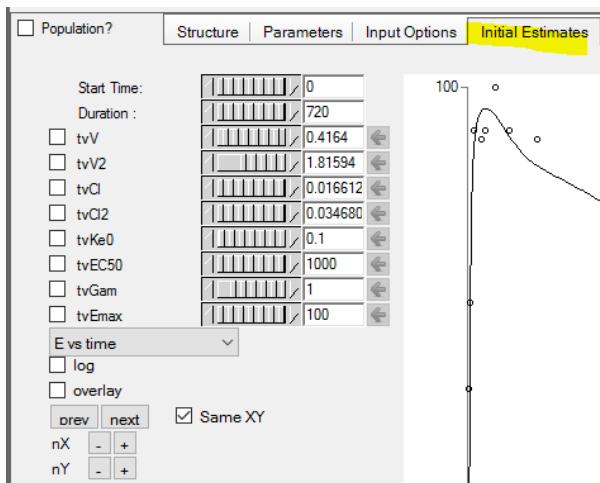
Reset? Note: Reset will not apply if run option 'Sort Input' is checked.

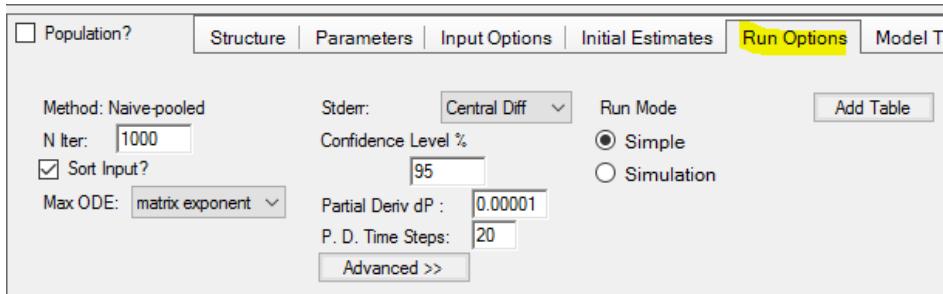
MDV?

Steady State

ADDL

Date?





모형 코드

```

test(){

    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2)); 중심구획

    deriv(A2 = C12 * (C - C2)); 말초구획

    deriv(Ce = Ke0*(C - Ce));  $\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot C - k_{e0} \cdot C_e$  (6-21)

    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    C2 = A2 / V2
    E = Emax * Ce^Gam / (EC50^Gam + Ce^Gam)
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E + EEps)
    error(CEps = 1)
    observe(CObs = C + CEps)
    stparm(V = (tvV))
    stparm(V2 = (tvV2))
    stparm(C1 = (tvC1))
    stparm(C12 = (tvC12))
    stparm(Ke0 = (tvKe0))
    stparm(EC50 = (tvEC50))
    stparm(Gam = tvGam)
    stparm(Emax = (tvEmax))
    fixef(tvV = c(, 0.4164, ))
    fixef(tvV2 = c(, 1.81594, ))
    fixef(tvC1 = c(, 0.0166126, ))
    fixef(tvC12 = c(, 0.0346807, ))
}

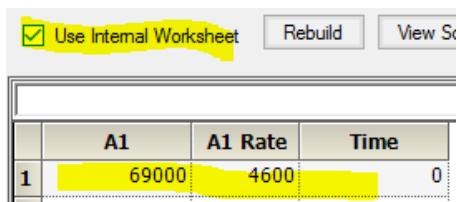
```

```

fixef(tvKe0 = c(, 0.1, ))
fixef(tvEC50 = c(, 1000, ))
fixef(tvGam = c(, 1, ))
fixef(tvEmax = c(, 100, ))
}

```

Dosing



	A1	A1 Rate	Time
1	69000	4600	0

Overall

	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-200.60964	401.21928	421.21928	438.59598	10	42	1	0	393144.52

최종 모수 추정값

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	tvV	0.42254		0.012912784	3.055991
2	tvV2	1.82249		0.053004717	2.908368
3	tvCl	0.0166392		0.0002640833	1.5871155
4	tvCl2	0.0357831		0.0021068934	5.8879567
5	tvKe0	0.0991179		0.0065314623	6.5895891
6	tvEC50	1150.49		39.347173	3.420036
7	tvGam	1.86647		0.08646213	4.6323879
8	tvEmax	96.2747		0.92603996	0.9618726
9	stdev0	0.0606001		0.0093914323	15.497387
10	stdev1	2.391		0.3691883	15.440749

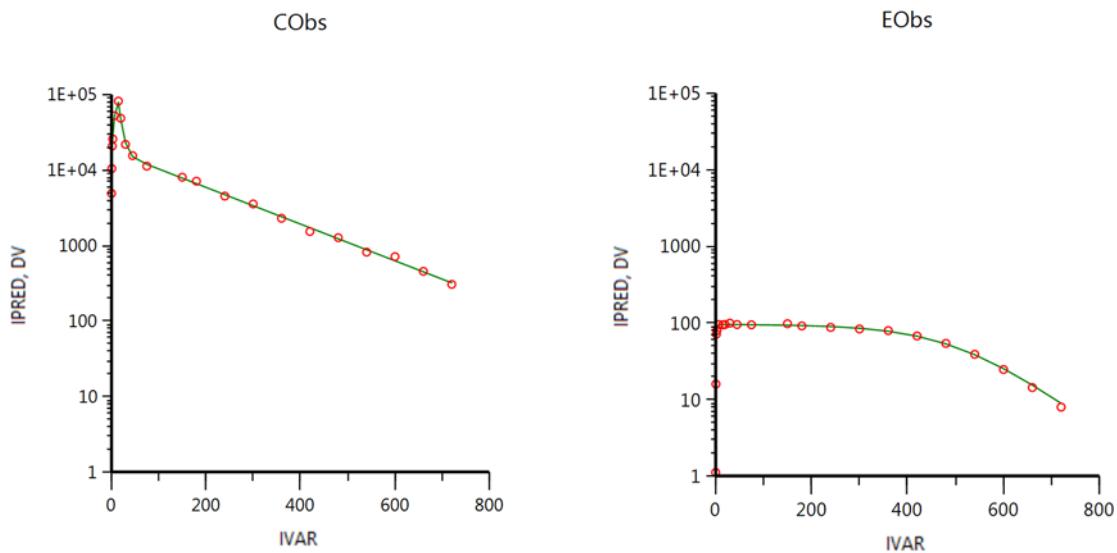
분산공분산행렬

	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKe0	tvEc50	tvGam	tvEmax	stdev0	stdev1
1	0.00016674									
2	-5.9472E-05	0.0028095								
3	4.8217E-07	1.1675E-05	6.974E-08							
4	-3.8366E-06	6.1497E-05	1.5848E-07	4.439E-06						
5	3.5529E-05	8.0144E-06	-5.1443E-08	4.9583E-08	4.266E-05					
6	-0.028272	0.15688	-0.0020353	0.0033484	0.084383	1548.2				
7	2.3062E-05	0.00057542	2.2436E-06	-1.2082E-05	1.3772E-05	-0.52689	0.0074757			
8	-1.3431E-05	0.00012195	-1.1385E-07	1.8227E-05	-0.0001466	16.328	-0.041471	0.85755		
9	3.8184E-06	1.1674E-05	1.4183E-07	7.2096E-07	-3.4944E-07	-0.015034	-6.5963E-06	2.0901E-06	8.8199E-05	
10	2.6103E-05	0.0002982	1.3536E-06	-1.3652E-05	1.3675E-05	0.11121	0.00026026	-8.7739E-05	-4.7345E-06	0.1363

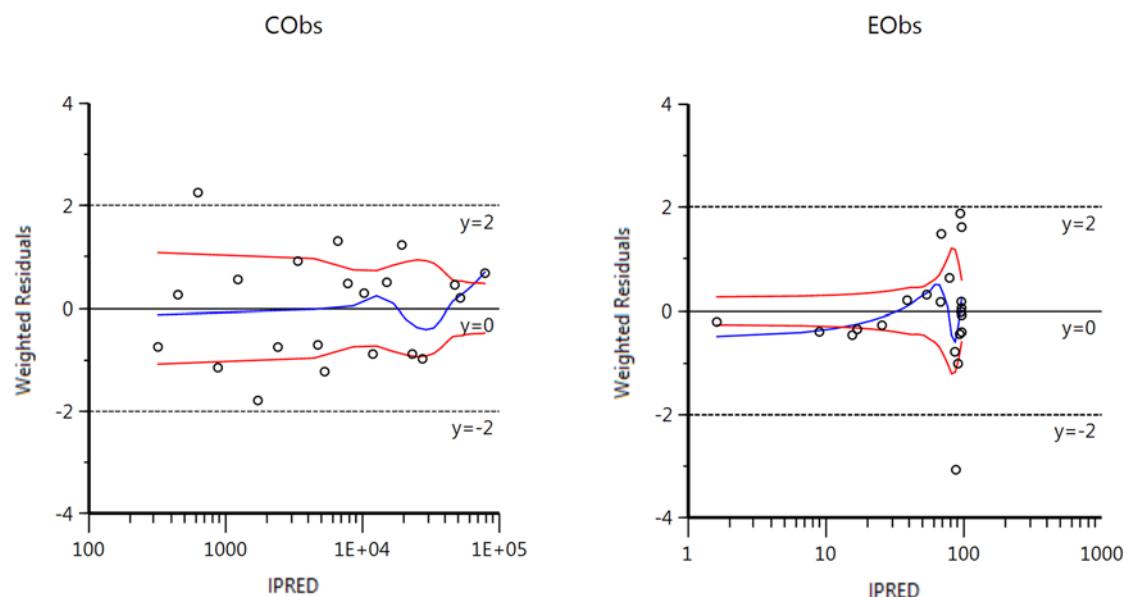
상관행렬

	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKe0	tvEc50	tvGam	tvEmax	stdev0	stdev1
1	1									
2	-0.086891667	1								
3	0.14139671	0.83406789	1							
4	-0.14102108	0.55067688	0.2848334	1						
5	0.42126236	0.023149737	-0.029824618	0.0036031289	1					
6	-0.05564461	0.075221074	-0.19587271	0.040390686	0.32834545	1				
7	0.020656234	0.12555803	0.0982604	-0.066323941	0.024387128	-0.1548747	1			
8	-0.0011232042	0.0024844918	-0.0004655457	0.0093420652	-0.024237835	0.44811526	-0.51795121	1		
9	0.031486885	0.023451647	0.057186735	0.03643651	-0.005696792	-0.040684519	-0.0081234897	0.0002403286	1	
10	0.005475485	0.015238604	0.013883579	-0.017551158	0.0056711219	0.0076556555	0.0081533027	-0.0002566344	-0.0013655084	1

Ind DV, IPRED vs IVAR



Ind IWRES vs IPRED



○ 대체모수화

데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → Phoenix Modeling → Phoenix model 후 Setup → Model

메뉴 선택 후 화면 하단 우측의 Edit as Textual 버튼을 클릭 후 다음 코드를 입력한다.

```
test(){
    covariate(Cp)

    deriv(Ce = Ke0*(Cp - Ce));  $\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot C - k_{e0} \cdot C_e$       (6-21)

    E = Emax * Ce^Gamma / (EC50^Gamma + Ce^Gamma)
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E + EEps)
    fixef(Ke0 = c(, .1, ))
    fixef(EC50 = c(, 1000, ))
    fixef(Gamma = c(, 2, ))
    fixef(Emax = c(, 100, ))
}
}
```

Mappings					
	None	Sort	Time	EObs	Cp
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

<input type="checkbox"/> Population?	General	Parameters	Inj
Covariates Fixed Effects			
Fixed Effect	Init	<input type="checkbox"/> All Estimates	
Ke0	0.1		
EC50	1000		
Gamma	2		
Emax	100		
EEps	1		

Population? General | Parameters | **Input Options** | In

Reset? Note: Reset will not apply if run option 'Sort Input' is checked.

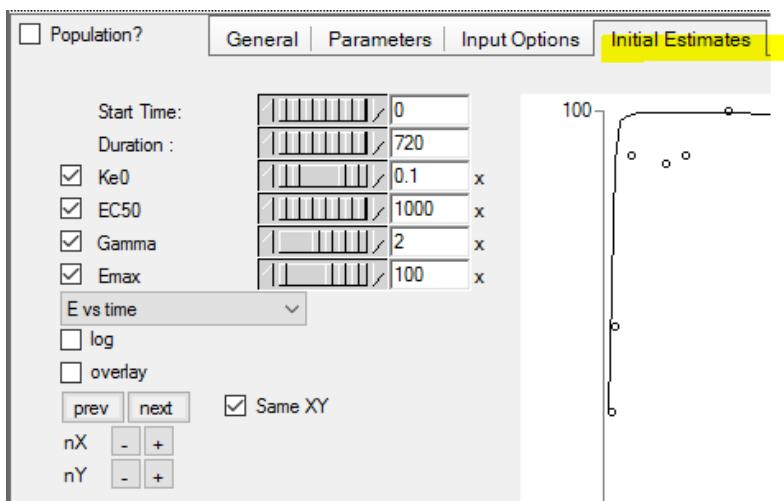
MDV?

Steady State

ADDL

Date?

Edit text-mode infusion info here:



Population? General | Parameters | Input Options | Initial Estimates | **Run Options** | Model T

Method: Naive-pooled Stderr: Central Diff

N Iter: Confidence Level %:

Sort Input?

Max ODE: matrix exponent Partial Deriv dP:

P. D. Time Steps:

 Run Mode
 Simple Simulation Add Table

Overall

	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	1	-51.05715	102.1143	112.1143	117.33691	5	21	1	0	9176.3503

최종 모수 추정값

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	Ke0	0.0640648		0.0040812988	6.3705792
2	EC50	1079.02		34.323461	3.1809847
3	Gamma	1.95689		0.10463269	5.3468867
4	Emax	96.0386		1.0387492	1.0815956
5	stdev0	2.75207		0.4246528	15.430305

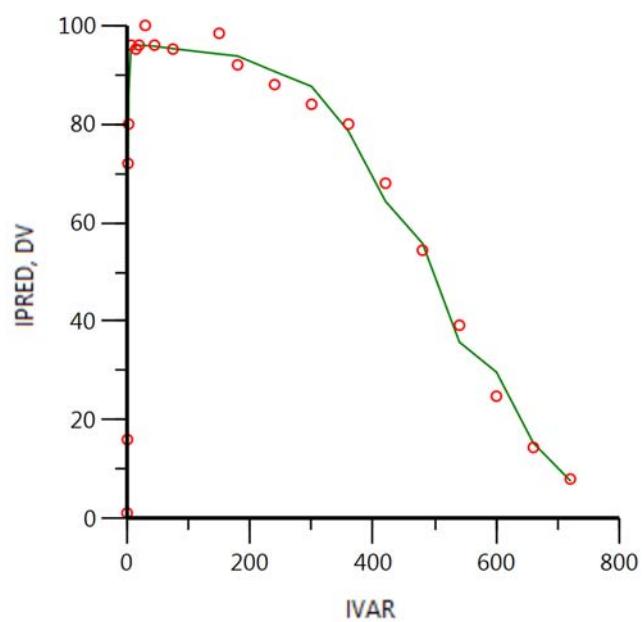
분산공분산행렬

	Ke0	EC50	Gamma	Emax	stdev0
1	1.6657E-05				
2	0.045693	1178.1			
3	-2.4468E-05	-0.90208	0.010948		
4	-9.3039E-05	17.984	-0.05539	1.079	
5	-1.3369E-08	-0.00020384	2.417E-08	-4.4607E-06	0.18033

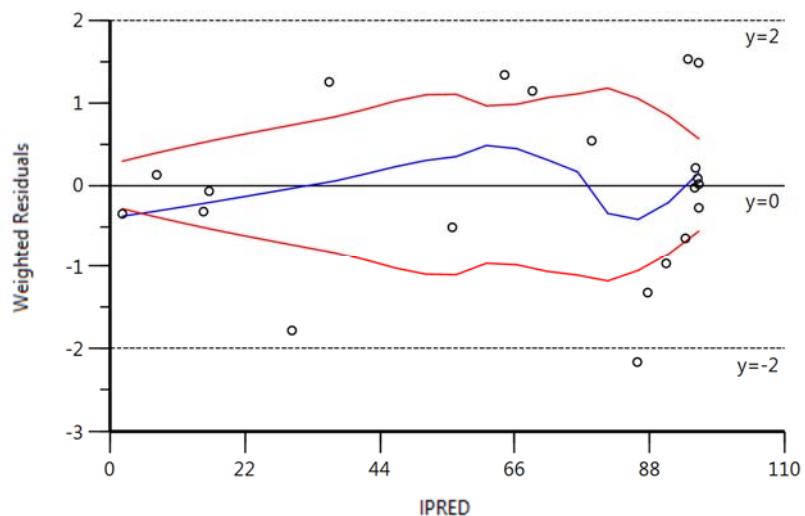
상관행렬

	Ke0	EC50	Gamma	Emax	stdev0
1	1				
2	0.32618216	1			
3	-0.057297106	-0.25118088	1		
4	-0.021946027	0.50441094	-0.50962796	1	
5	-7.7137674E-06	-1.398506E-05	5.439704E-07	-1.0112495E-0	1

Ind DV, IPRED vs IVAR



Ind IWRES vs IPRED



○ 시뮬레이션

데이터 시트(PD22)를 우클릭, Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행 후 아래와 같이 맵핑하고 구조모형을 설정하도록 한다. 앞에서 설명하였던 순차적 약동약력모형의 구조모형과 모수추정값을 사용하도록 한다. 오차모형을 가법오차로 하였고 오차의 표준편차 추정값이 2.39633였음을 기억하라.

The screenshot shows the Pheonix Modeling software interface. The top navigation bar includes 'File', 'Edit', 'View', 'Run', 'Model', 'Graphs', 'Help', and 'Exit'. Below the navigation bar, there are two tabs: 'Parameters.Mapping' and 'Random Effects'. The 'Parameters.Mapping' tab is active, displaying a mapping grid for variables Time, Cp, and Response across columns for None, Sort, A1, A1 Rate, Time, and EOBS. The 'Time' column is highlighted in yellow. The 'Model Structure' tab is also visible below the mapping grid. The main workspace displays the following configuration:

- Type:** PK/Emax
- Parameterization:** Clearance (selected), Absorption: Intravenous, Num Compartments: 2
- Statements:**
 - V: deriv(A1 = - Cl * C - Cl2 * (C - C2))
 - V2: deriv(A2 = Cl2 * (C - C2))
 - Cl: deriv(Ce = Ke0*(C - Ce))
 - Cl2: dosepoint(A1)
 - Ke0: C = A1 / V
 - EC50: C2 = A2 / V2
 - Gam: E = Emax * Ce^Gam / (EC50^Gam + Ce^Gam)
 - Emax: error(EEps = 2.39633)
 - observe(EObs = E + EEps)
- Checkboxes:**
 - Saturating?
 - tlag?
 - Elim. Cpt.?
 - Closed form?
 - Infusions possible? (checked)
 - Effect Cpt? (checked)
 - Duration? (unchecked)
 - Freeze PK? (checked)
 - Baseline?
 - Inhibitory?
 - Sigmoid? (checked)
 - Freeze Emax?
- Residual Error:** E = EOBS + EEPS, Additive, BQL?
- Dev:** 2.39633, 2.39633, Freeze (unchecked)

Population? Structure **Parameters** Input Options | Initial Estimates | Run Options | Model

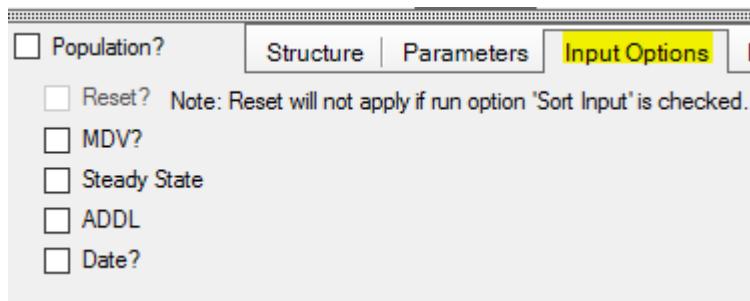
Structural	Covar. Type	Fixed Effects	Secondary
SParm	Style	Fixef	Code
V	Sum*exp(eta)	tvV	$V = (tvV)$
V2	Sum*exp(eta)	tvV2	$V2 = (tvV2)$
Cl	Sum*exp(eta)	tvCl	$Cl = (tvCl)$
Cl2	Sum*exp(eta)	tvCl2	$Cl2 = (tvCl2)$
Ke0	Sum*exp(eta)	tvKe0	$Ke0 = (tvKe0)$
EC50	Sum*exp(eta)	tvEC50	$EC50 = (tvEC50)$
Gam	Product*exp(et)	tvGam	$Gam = tvGam$
Emax	Sum*exp(eta)	tvEmax	$Emax = (tvEmax)$

Covariate	Center	Pos?	Direction	V	V2	Cl	Cl2	Ke0	
				<		>			
				Add Covariate					
				Add From Unused					

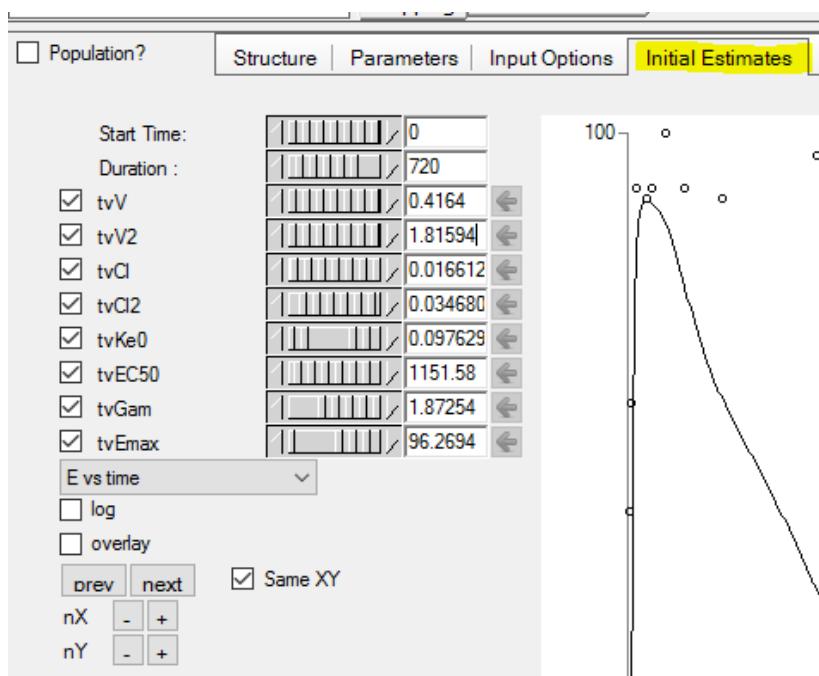
고정효과 모수값은 순차적 약동약력모형에서 추정하였던 값을 적어주도록 한다.

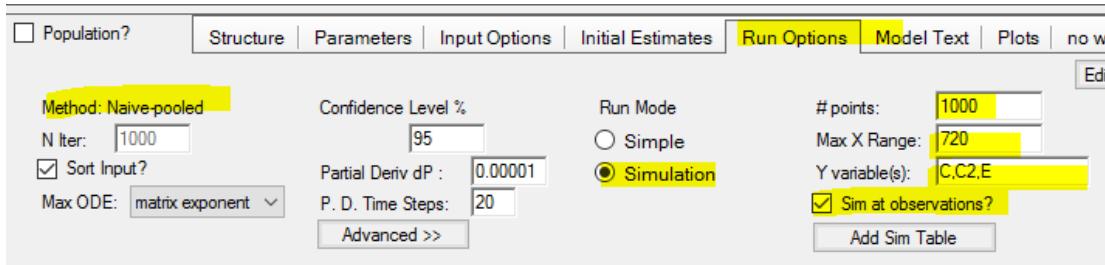
Population? Structure **Parameters** Input Options | Initial Estimates | Run Options

Structural	Covar. Type	Fixed Effects	Secondary				
Fixef	Initial	Lower *	Upper *	Freeze	Estimate	Units *	(*=optional)
tvV	0.4164			<input type="checkbox"/>	0.4164	<input type="text"/>	
tvV2	1.8159			<input type="checkbox"/>	1.81594	<input type="text"/>	
tvCl	0.0166			<input type="checkbox"/>	0.0166126	<input type="text"/>	
tvCl2	0.0346			<input type="checkbox"/>	0.0346807	<input type="text"/>	
tvKe0	0.0976			<input type="checkbox"/>	0.0976292	<input type="text"/>	
tvEC50	1151.5			<input type="checkbox"/>	1151.58	<input type="text"/>	
tvGam	1.8725			<input type="checkbox"/>	1.87254	<input type="text"/>	
tvEmax	96.269			<input type="checkbox"/>	96.2694	<input type="text"/>	



앞에서 입력하였던 고정효과 모수값이 보인다. Duration을 720분으로 적어준다.





모형 코드

```

test(){
    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2))
    deriv(A2 = C12 * (C - C2))
    deriv(Ce = Ke0*(C - Ce))
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    C2 = A2 / V2
    E = Emax * Ce^Gam / (EC50^Gam + Ce^Gam)
    error(EEps = 2.39633)
    observe(EObs = E + EEps)
    stparm(V = (tvV))
    stparm(V2 = (tvV2))
    stparm(C1 = (tvC1))
    stparm(C12 = (tvC12))
    stparm(Ke0 = (tvKe0))
    stparm(EC50 = (tvEC50))
    stparm(Gam = tvGam)
    stparm(Emax = (tvEmax))
    fixef(tvV(freeze) = c(, 0.4164, ))
    fixef(tvV2(freeze) = c(, 1.81594, ))
    fixef(tvC1(freeze) = c(, 0.0166126, ))
    fixef(tvC12(freeze) = c(, 0.0346807, ))
    fixef(tvKe0 = c(, 0.0976292, ))
    fixef(tvEC50 = c(, 1151.58, ))
    fixef(tvGam = c(, 1.87254, ))
    fixef(tvEmax = c(, 96.2694, ))
}

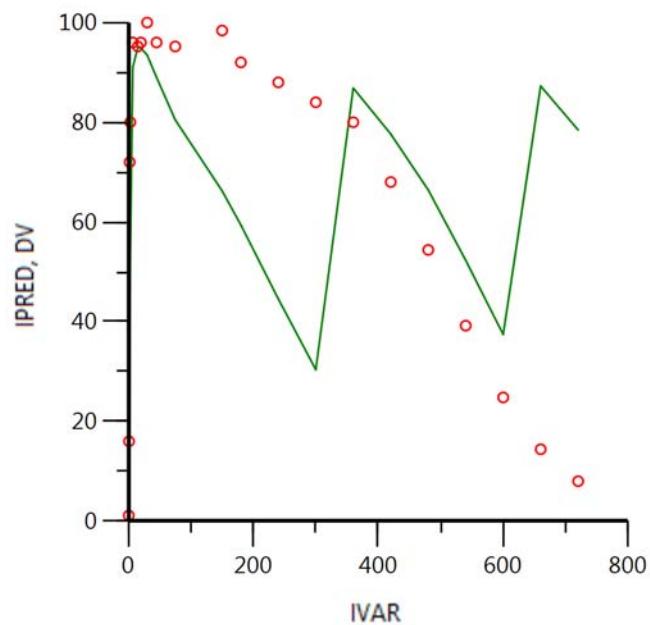
```

Dosing: 시간 0, 300, 600분에 약물을 아래와 같이 지속정주한 것으로 하여 시뮬레이션 수행.

Use Internal Worksheet Rebuild View Source

	A1	A1 Rate	Time
1	15000	1500	0
2	15000	1500	300
3	15000	1500	600

Ind DV, IPRED vs IVAR: 세 번의 투여량에 대한 반응 시뮬레이션(초록색 실선)



7. 용량시간반응모형(dose-response-time models)

7.1. 배경(background)

약물을 혈액으로 직접 투여하여 전신 분포시키는 제형이라면, 혈액이나 소변 등 채취 가능한 체액의 시간농도자료로 생물학적 동등성(bioequivalence)을 평가한다. 그러나, 흡수가 잘 되지 않는 경구제제, 혹은 국소전달약물(피부외용제, 흡입제, 안약)은, 체액에서 약물 농도를 측정할 수 없거나, 농도 측정의 정확도, 정밀도, 민감도가 생물학적 동등성 평가를 할 수 있을 정도로 높지 않을 수 있다. 시간반응자료는 약물의 생체상 약동학(반드시 혈장 약동학이 아니라도)과 약력학에 대한 유용한 정보를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 총 혹은 유리 혈장 및 혈액농도, 조직농도, 척수액, 소변 혹은 혈구내 농도로부터 얻을 수 있다. 그렇다면, 시간효과자료만 있어도 약물의 약동학과 약력학 관계에 대한 유용한 정보를 얻을 수 있을까?

그림 7-1은 시간반응양상을 순수 약물 관련 부분과 반응 전환(response turnover) 두 가지로 나누고, 이 둘을 어떻게 구분할 수 있는지 설명하고 있다. 약물의 생체상 약동학은 k , k_a , F^* (생체상 이용률: biophase availability)의 함수이고, 반응 전환은 k_{in} , k_{out} 의 함수이다. 약력학을 결정하는 인자는 역가 ED_{50}/ID_{50} 와 효능 E_{max}/I_{max} 이다. 연구 설계를 최적화하면, 시간반응양상을 나눌 수 있고, 앞에서 언급한 모수도 매우 정밀하게 구할 수 있다.

Discriminate $\begin{cases} k_{in}, k_{out} \text{ (response turnover)} \\ k_a, K, F \text{ (drug)} \\ ID_{50}, I_{max} \text{ (mechanism)} \end{cases}$

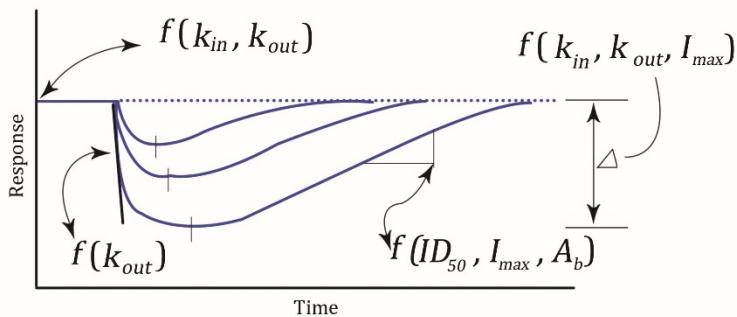


그림 7-1. 시간반응곡선에 기여하는 반응전환(response turnover), 생체상 약동학 및 약리학적 인자. 시간반응곡선의 각 단계마다 어떤 인자가 가장 크게 영향을 미치는지도 보여주고 있다. 세 개의 곡선은 세 용량 수준에서의 시간반응곡선이다(Levy [1964, 1966], Gabrielsson [1996]).
기저효과: $f(k_{in}, k_{out})$, 곡선의 초기 기울기: $f(k_{out})$, 곡선의 후기 직선부 기울기: $f(ID_{50}, I_{max}, A_b)$, $R_{max} - R_0: f(k_{in}, k_{out}, I_{max})$.

어떤 약물은 약동학 분석보다 생체표지자나 임상변수가 생물학적 동등성 평가에 더욱 유용하다.

7.2. 동공축소 자료(miotic data)

그림 7-2는 안구에서 프로스타글란дин(prostaglandin)의 약리 작용을 설명하는 그림인데, 아래쪽

하늘색 화살표 방향으로 방수(aqueous humor) 배출이 증가하면서 안압이 감소하는 것을 보여준다.

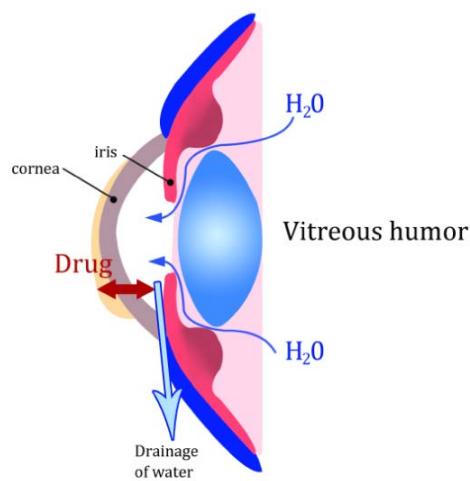


그림 7-2. 프로스타글란дин을 결막강(conjunctival cavity)에 점안하면 각막(cornea)을 통과한다. 각막통과과정을 속도제한단계(rate limiting step)로 가정한다. 약의 일부는 이 과정에서 분해된다. 프로스타글란дин은 방수 배출을 증가시킨다. 프로스타글란дин의 양이 많을수록, 방수 배출이 많아진다고 가정한다. 축동효과(miotic effect)는 눈에 약물이 있음을 나타내는 대리표지자(surrogate marker)로서 안압 감소효과효과를 간접적으로 보여준다.

세 용량의 프로스타글란дин 투여 후 얻은 시간반응자료에 모수적 모형(parametric model)을 동시 적합하였다(그림 7-3 상단). 지연시간(lag-time)이 있는 일차 입출력 모형(first-order input/output model)으로 생체상 약동학을 특성화하였다(그림 7-3과 식 7-1). 약력학은 식 7-2의 S자곡선최대억제모형(inhibitory sigmoid I_{max} model)이며, 여기에 약동학 모형(A_b)이 통합되어 있다. A_b 는 수용체의 생체상에 있는 약물의 양이고, 혈장 농도와 일치하지는 않는다. 그림 7-3 하단은 시간에 대한 반응 관측값과 예측값을 보여주고 있다.

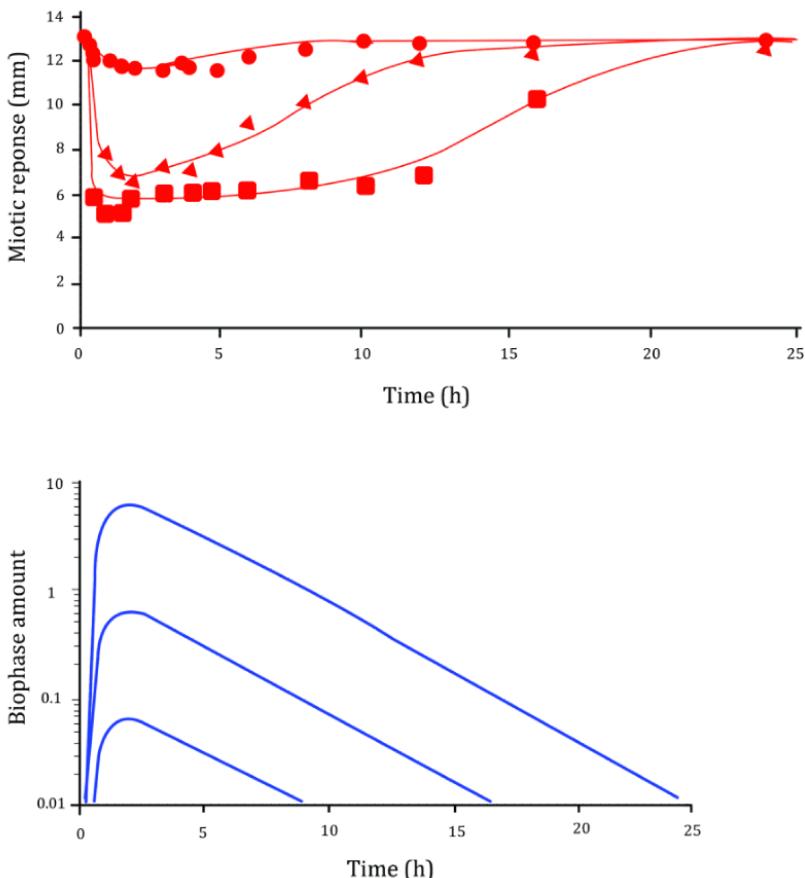


그림 7-3. 시간에 따른 축동반응의 관측값 및 예측값(상단). 시간에 따른 생체상(biophase) 내 약물량의 모형 예측값(하단).

식 7-1은 혈관외투여(extravascular dosing) 후 시간에 따른 생체상 내 약물량(biophase amount, A_b)을 기술한 식이다. 이 식에서 생체상 내 약물량은 투여량(0.1, 1.0, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)의 분율로 나타내었고, 투여량의 생체상 이용률 F^* 에 대한 생체상 구획의 분포용적 V 의 비는 1로 두었다.

$$A_b = \frac{k_a \cdot F^* \cdot D_{ev}}{k_a - k} \cdot \left[e^{-k_a \cdot (t - t_{lag})} - e^{-k \cdot (t - t_{lag})} \right] \quad (7-1)$$

식 7-2는 A_b 가 증가함에 따라 효과, E (동공의 지름)가 S자곡선최대억제모형에 따라 투약 전 기저값 E_0 에서 감소하는 것으로 예측한다.

$$E = E_0 - \frac{I_{\max} \cdot A_b^n}{ID_{50}^n + A_b^n} \quad (7-2)$$

그림 7-40에 가상의 생체상 약물량(biophase amount, A_b)에 따른 동공지름(반응)을 시뮬레이션하였다.

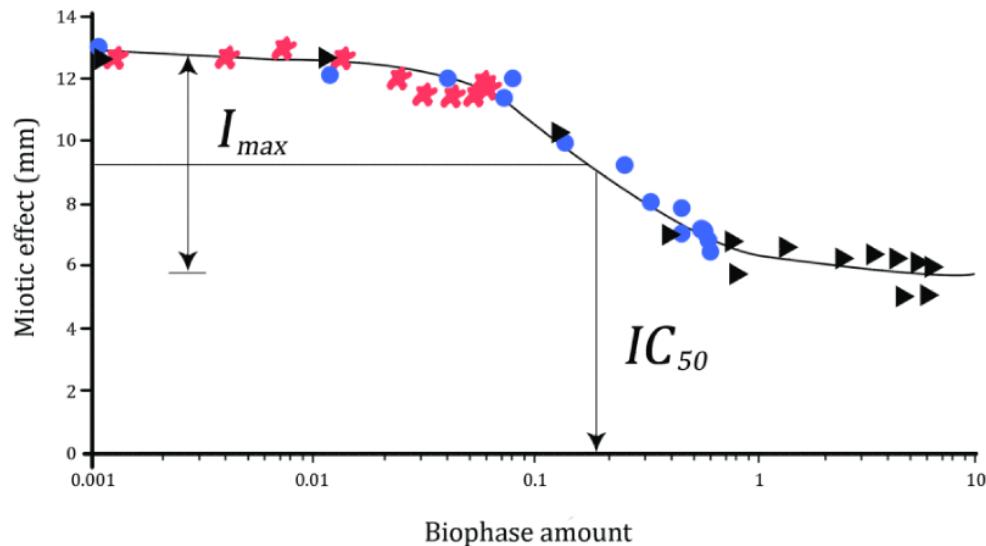


그림 7-4. 생체상 약물량에 따른 축동반응(miotic response, 단위: mm)의 관측값과 예측값. 동공지름의 기저값은 13 mm이다. 실선은 생체상구획반응모형의 예측값을 나타내고, 기호는 투여량을 0.1(빨간색 별표), 1.0(파란색 동그라미), 10 μ g(검정색 삼각형)으로 하였을 때의 관측값이다.

I_{\max} 는 약물이 동공을 최대로 축동시키는 정도, ID_{50} 은 I_{\max} 의 절반에 해당하는 효과가 나타낼 때의 가상 생체상 농도, n 은 S자곡선 모수이다. 모수 k_a , t_{lag} , k 는 각각 일차입력속도상수(first-order input rate constant), 입력지연시간, 일차배치속도상수(first-order disposition rate constant)를 나타낸다($k_a >> k$ 로 가정). 식 7-1과 식 7-2를 시간효과자료에 동시 적합하면, 생체상 약동학의 시간에 따른 변화 즉, k_a , t_{lag} , k 를 추정할 수 있다. 식 7-2에서 가상의 수용체(생체상) 약물량으로 약력학을 모형화하려면, A_b 하나당 효과가 하나만 대응하여야 한다. 즉, 이력현상이 없다고 가정하여야 한다.

또한 이 가정이 타당하려면, 관측된 효과가 A_b 와 즉각적인 평형을 이루어야 하고, 기저효과 모수인 E_0 는 시간에 따라서 변하지 않는 것으로 가정하여야 한다. 더불어서, 약리작용을 보이는 성분이 하나만 있어야 한다. 즉, 관측되는 효과에 작용제나 길항제로 작용하는 대사체가 있으면 안된다. 표 7-1에 각 모수에 대한 약동, 약력 모수 추정값을 제시하였다.

표 7-1. 축동에 대한 용량시간반응자료모형(dose-response-time data model)의 모수 추정값(parameter estimate)과 $\pm CV\%$. n 은 식 7-2의 지수(exponent)이다.

	$t_{1/2} k_a$ (min)	$t_{1/2}k$ (min)	t_{lag} (min)	I_{max} (mm)	ID_{50} (μ g)	n
Mean \pm CV%	35.4 ± 27	139 ± 6.8	257 ± 5.6	7.30 ± 2.0	0.175 ± 12	1.29 ± 7.5

7.3. 아세틸콜린 분해효소의 전환(acetylcholinesterase turnover)

이번 예제에서는 약물 투여 후 혈장농도 기반의 효과모형보다는, 적혈구 내 아세틸콜린 분해효소($AChE$) 활성도를 기반으로 한 용량시간반응모형(dose-response-time model)을 자세하게 살펴 보기로 한다. 혈중 $AChE$ (대리표지자)는 대뇌 $AChE$ 의 활성도를 반영하는 것으로 여겨진다. 대뇌 $AChE$ 는 아세틸콜린 농도 변화와 연관된 인지효과(cognitive effect)와 관계가 있는 것으로 생각된다. 전환모형(turnover model)을 시간에 다른 $AChE$ 자료에 적합하였다. $AChE$ 활성도의 수준은 전환속도(turnover rate, k_{in})에 비례하고 분율 전환속도(fractional turnover rate, k_{out})에 반비례한다. 그림 7-5는 $AChE$ 에 대한 약물작용의 가설모형(tentative model)을 보여주고 있다. 약물은 활성 효소(R_a)에 가역적으로 결합하여 비활성 효소(R_i)로 바꾼다. 그 다음 R_i 는 k_{out} 을 통하여 비가역적으로 제거되거나 k_2 를 통하여 재생된다.

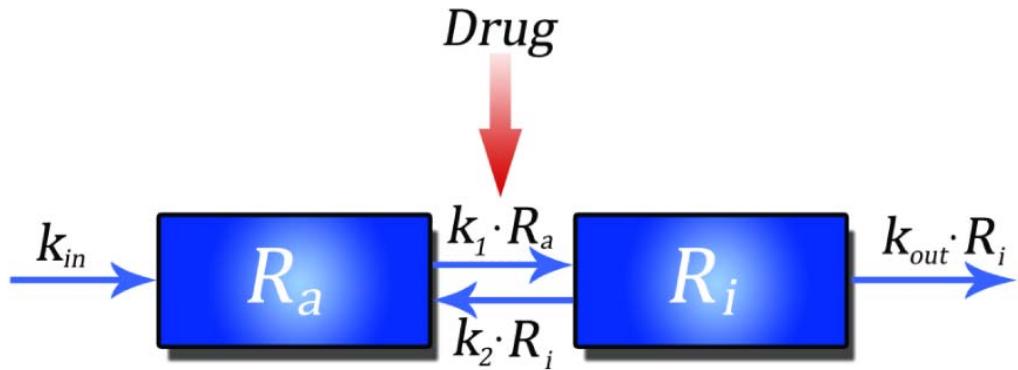


그림 7-5. $AChE$ 의 비활성화(inactivation), 재활성화(reactivation) 및 소실(loss)에 대한 모형.

모형은 Taylor 등 [1994]의 자료에서 가져왔다. 반응의 측정값(혈중 $AChE$ 활성도)은 R_a 이다.

시간 경과에 따른 반응의 변화 속도는 다음과 같이 기술할 수 있다.

$$\frac{dR_a}{dt} = k_{in} - k_1 \cdot R_a \cdot H(C) + k_2 \cdot R_i \quad (7-3)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = k_1 \cdot R_a \cdot H(C) - k_2 \cdot R_i - k_{out} \cdot R_i \quad (7-4)$$

전환모수(turnover parameter)인 k_{in} 과 k_{out} 은 각각 영차 전환속도(zero-order turnover rate)와 일차 분율전환속도(first-order fractional turnover rate)이다. $H(C)$ 는 반응을 유도하는 약물의 구동함수(driving function)이다. 입력함수(input function)의 모수(경구 투여된 용량 D_{po})의 소실속도상수 k 와 역가 ED_{50} 는 k_{in} , k_{out} 과 동시에 추정되었다. 생체상의 약물총량(모약물과 활성대사체), A_b 는 식 7-5로 얻어진다.

$$A_b = D_{po} \cdot e^{-k \cdot t} \quad (7-5)$$

$$H(C) = 1 + \left(\frac{A_b}{ED_{50}} \right)^n \quad (7-6)$$

약력학적 항정상태 반응수준(R_{ass})이 시간 경과와 무관하다고 가정하면, 다음과 같이 기술할 수 있다.

$$\begin{aligned} \frac{dR_a}{dt} &= k_{in} - k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) + k_2 \cdot R_{iss} = 0 \\ R_{iss} &= \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_{in}}{k_2} \\ \frac{dR_i}{dt} &= k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_2 \cdot R_{iss} - k_{out} \cdot R_{iss} = 0 \\ R_{iss} &= \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C)}{k_2 + k_{out}} \\ \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_{in}}{k_2} &= \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C)}{k_2 + k_{out}} \\ k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) \cdot (k_2 + k_{out}) - k_{in} \cdot (k_2 + k_{out}) &= k_1 \cdot k_2 \cdot R_{ass} \cdot H(C) \\ k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) \cdot k_{out} &= k_{in} \cdot (k_2 + k_{out}) \\ R_{ass} &= \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{k_2 + k_{out}}{k_1 \cdot H(C)} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{k_2 + k_{out}}{k_1 \cdot \left[1 + \left(\frac{A_b}{ED_{50}} \right)^n \right]} \quad (7-7) \end{aligned}$$

그림 7-6에서 알 수 있듯이 관측값과 예측값은 일치한다. 상단 그림은 약물에 단기간(1주일) 노출되었을 때, 하단 그림은 장기간(2개월) 노출되었을 때의 자료이다.

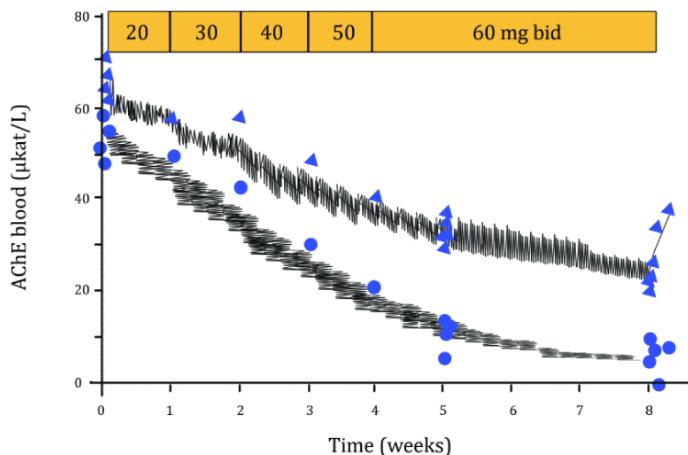
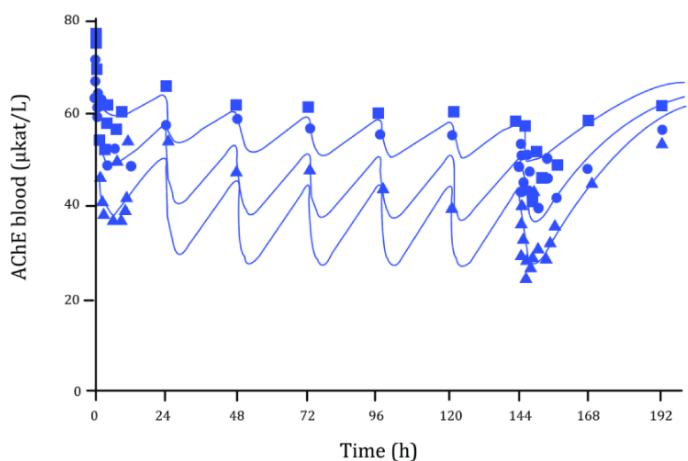


그림 7-6. 상단 그래프는 40, 60, 80 mg의 약물을 일주일 동안 매일 반복 투여하였을 때, 시간에 따른 평균 $AChE$ 활성도. 하단 그래프는 두 명의 환자에서 두 달간 일일투여량을 40 mg에서 120 mg으로 점진적으로 증량하는 동안 시간에 따른 개인별 $AChE$ 활성도. 시작 용량(40 mg)은 일주일 동안, 최고용량(120 mg)은 5주부터 8주까지 투여하였다.

항정상태에서의 반응 예측값은 식 7-7로 계산되는데, 여기서 ED_{50} 은 기저값의 50%에 대응된다. 그림 7-7의 오른쪽 그래프는 약물 투여 기간과 투여 종료 후의 반응을 시뮬레이션한 것이다. 투여 종료 후 반응이 기저값으로 천천히 회복됨을 주목하라. 이런 종류의 분석은 앞으로의 연구 계획에 좀 더 적절한 용량과 채혈 일정을 반영할 수 있도록 해준다. 모형은 무한대의 용량에서

100% 억제되는 것으로 가정한다. 그림 7-7의 왼쪽 그래프는 세 용량 수준에서의 시간반응자료를 각각 보여준다. 그림에서 보는 바와 같이, 모형은 용량이 증가할수록 항정상태 도달시간도 감소하는 것으로 예측한다.

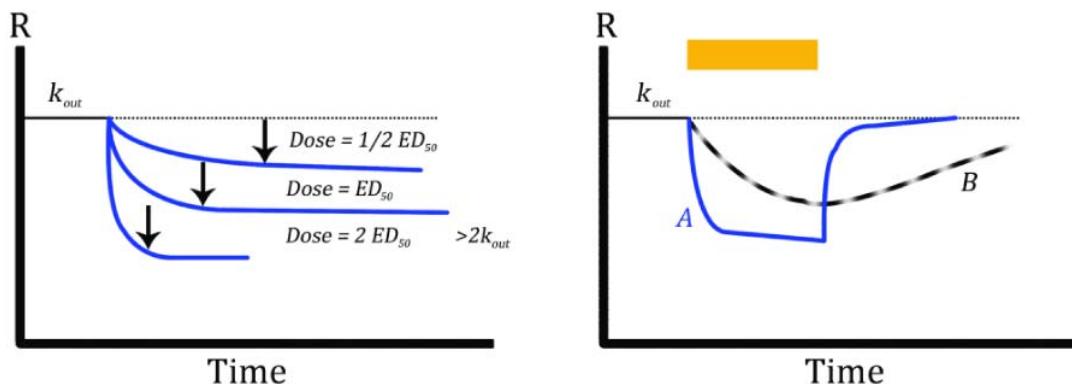


그림 7-7. 투여량별 시간반응곡선. 투여량이 클수록 항정상태 도달시간은 짧아진다(왼쪽). 화살표는 투여속도별 항정상태 반응수준을 가리킨다(왼쪽). 두 명의 피험자(A와 B)에게 서로 다른 용량을 투여하는 동안 및 이후의 시간반응곡선(오른쪽). 황토색 가로 막대는 약물 투여 기간을 의미한다(Gabrielsson [1996]).

7.4. 통각억제(antinociception)

다음 예에서는, 동물에게 진통제를 정맥 및 피하 투여한 후, 시간대별로 유해자극에 반응하는데 걸리는 시간을 측정하였다. 단회 투여 후 시간반응자료를 용량별로, 투여경로별로 얻었다(그림 7-8).

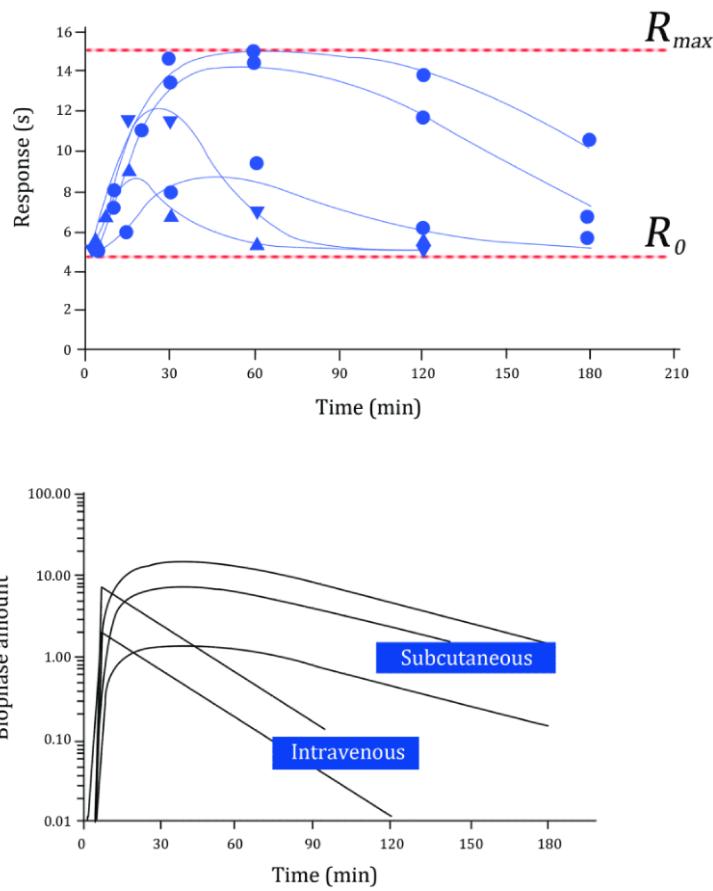


그림 7-8. 상단 그림은 정맥(파란 삼각형) 및 피하(파란 동그라미) 투여 후 시간 경과에 따른 반응 관측값과 예측값이다. 수평 대시선은 기저반응(R_0)과 최대 효과(R_{max})를 가리킨다. 하단 그림은 시간 경과에 따라 예측된 생체상 약물량이다. 피하 투여한 경우, 플립플롭 현상을 보이는데, 최고점 이후 반응은 흡수 과정에 좌우되고 있음을 의미한다.

그림 7-9는 로그투여량반응관계(response vs. log-dose relationship)를 보여주고 있다.

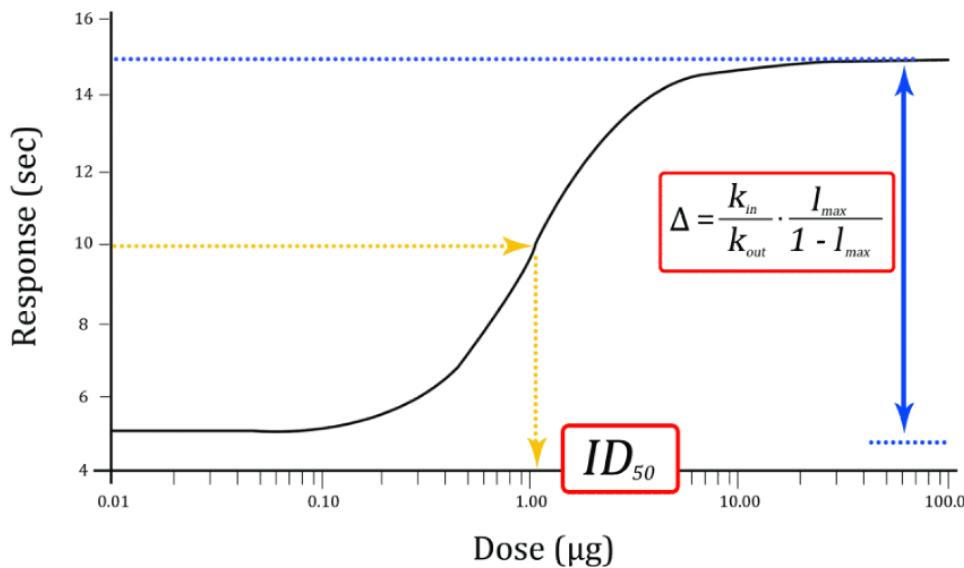


그림 7-9. 투여량 대비 반응 예측값. Δ response와 ID_{50} 값도 보여준다. 이 모형을 기술하는 미분방정식은 아래와 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot I(C) \cdot R \quad (4-12)$$

$$\Delta R = R_0 - R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{I_{max}}{1 - I_{max}} \quad (4-16)$$

약동학 모형은 식 7-8과 식 7-9로 기술하였다. 혈관외 투여의 경우 일차 입출력(first-order input/output)을 가정한다. 약동학 모형이 약력학 모형의 억제 함수(inhibition function)를 구동한다(식 7-10). 약력학 특성은 식 7-11의 간접 반응 모형(indirect response model)으로 설명할 수 있다. 단화정주 후 생체상(biophase)의 약물량은 단항지수함수적으로 감소하는 모형으로 모형화할 수 있다.

$$A_b = D_{iv} \cdot e^{-kt} \quad (7-8)$$

혈관외 투여 후 생체상(biophase)의 약물량(A_b)은 일차 입출력 약동학 모형으로 모형화할 수 있다.

$$A_b = \frac{k_a \cdot F^* \cdot D_{ev}}{k_a - k'} \cdot \left[e^{-k_a \cdot (t - t_{lag})} - e^{-k \cdot (t - t_{lag})} \right] \quad (7-9)$$

약물의 억제효과는 다음과 같다.

$$H(A_b) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot A_b}{ID_{50} + A_b} \quad (7-10)$$

반응의 전환은 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot H(A_b) \quad (7-11)$$

피하 투여 후 흡수 반감기는 약 36분, 제거 반감기는 15분이었다. ID_{50} 은 1.1 μg 이었고, 기저값의 예측값은 5.1초였다. 반응 반감기의 추정값은 약 3분이었다. 앞서 제안된 약력학 모형으로 예측한 피하 투여 때의 생체상 이용률(F^*)은 66%였고, 이는 시간혈장농도자료로 구한 값과 일치하였다.

7.5. 체온(body temperature)

다음 체온 모형 예제에서, 8-OH-DPAT와 체온에 대한 용량반응관계를 모형화하겠다. 이를 이용하여 추후 안전성 연구에서 투여량을 얼마로 하면 되는지 결정할 수 있다(Deveney 등 [1998]). 8-OH-DPAT는 체온증가 기전의 중요 매개자인 5-HT (hydroxytyramine)의 전환속도(생성속도)를 감소시켜 간접적으로 체온을 낮춘다. 용량범위시험(dose-ranging study)에서 다섯 군의 쥐에게 각각 0, 0.03, 0.125, 0.5, 2 mg의 8-OH-DPAT를 피하 투여하였다. 기저체온으로부터의 감소폭(delta response)을 구하여, 시간경과에 따라 평균 체온감소폭을 그림 7-10에 표시하였다.

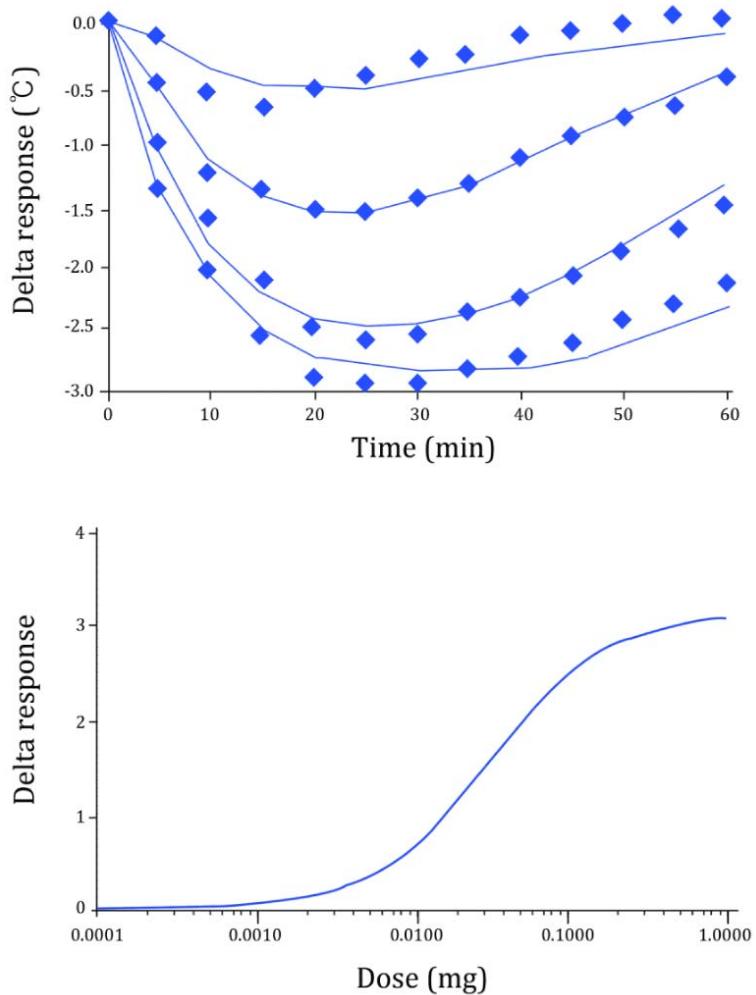


그림 7-10. 상단 그래프는 8-OH-DPAT를 네 용량(0.03, 0.125, 0.5, 2 mg)으로 피하 투여 후 시간 경과에 따르는 체온감소폭(delta response)의 관측값(기호)과 예측값(실선)이다. 하단 그래프는 용량별로 시뮬레이션한 체온감소폭(delta response)이다. 체온감소폭(delta response)은 기저체온을 기준으로 한 체온변화의 절대값이다. 최대체온감소폭은 3°C이다. 자료는 Deveney 등 [1999]에서 인용하였다.

본 예제에서 선택한 모형은 그림 4-3(표 4-1의 모형 1)을 참고하라. 생체상 구획의 약동학은 일차 입출력 모형(first-order input/output model)으로 근사할 수 있고, 모수의 수를 줄이기 위하여 입력속도상수는 출력속도상수(k)와 동일하다고 가정한다. 이러한 가정 하에, 혈관외 투여 후

생체상 약물량(A_b)은 다음 식과 같다.

$$A_b = Dose_i \cdot k' \cdot t \cdot e^{-k't} \quad (7-12)$$

식 7-12에서 k' 이 시간(t)에 곱해지므로 반로그 척도 그래프에서 말단기울기는 직선으로 나타나지 않을 것이다. 식 7-12를 반응(체온) 생성에 작용하는 억제 함수(식 7-13)에 대입하였다. 약물의 억제 효과에 대한 약물 작용기전 함수(drug mechanism function)는 다음과 같다.

$$H(A_b) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot A_b}{ID_{50} + A_b} \quad (7-13)$$

표 4-1 모형 1을 이 예제에 적용하여, 체온의 변화를 미분 방정식으로 기술하면 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot H(A_b) - k_{out} \cdot R$$

기저상태 체온은 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot H(A_b) - k_{out} \cdot R_0 = 0$$

$$A_b = 0$$

$$H(A_b) = 1$$

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$$

k_{in} 은 반응을 수평적으로만 움직이기 때문에 상수로 설정할 수 있다.

항정상태 체온은 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot H(A_b) - k_{out} \cdot R_{ss} = 0$$

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot H(A_b) = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left(1 - \frac{I_{\max} \cdot A_b}{ID_{50} + A_b} \right) \quad (7-14)$$

이 관계식은 주의 체온에 대하여 연구된 약물의 용량반응함수이다. 함수는 k_{in}/k_{out} 에서 시작하여 A_b (혹은 투여량)가 증가함에 따라 감소한다.

기저체온으로부터의 변화량 Δ (체온 변동폭)의 모형 식은 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$\Delta_{temp} = R_0 - R_{ss} \quad (7-15)$$

식 7-14에서 A_b 가 ID_{50} 보다 매우 크다면, 최소항정상태체온 R_{min} 은 다음과 같다.

$$R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 - I_{max}]$$

관측된 최대 체온변동폭 Δ_{max} 는 R_0 와 R_{min} 간 차이이며 이는 다음과 같다.

$$\Delta_{max} = R_0 - R_{min} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 - 1 + I_{max}] = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot I_{max} \quad (7-16)$$

약물의 관찰가능한 최대효과는 3°C ($k_{in} \cdot I_{max}/k_{out}$)로 추정되었고, 역가(ID_{50})는 약 $33 \mu\text{g}$ 이었다. 그림 7-10의 상단 그림은 체온의 관측값과 예측값을 보여준다. 최저값(trough)은 용량 증가에 따라 오른쪽으로 이동된다. 그림 7-10의 하단 그림은 투여량 변화에 따라 기저값으로부터 체온이 감소하는 것을 보여준다. 약동학 속도상수(k)의 반감기는 약 8분이었다.

7.6. 항정신성 효과의 전환: 질병 모형화(turnover of antipsychotic effects: disease modeling)

다음의 약력학 예제는, 환자집단에서 신경이완제 remoxipride를 하루 120–160 mg씩 반복투여한 후 급성 항정신병 효과(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS, 간편정신상태평정척도)의 시간반응곡선을 보여준다. 최대 반응의 50%에 도달하는 시간은 투여량이나 약동학과 무관함에 주목하라(remoxipride의 혈장 반감기는 사람에서 5–10시간이다). 즉, 약동학은 속도제한단계(rate limiting step)가 아니라는 의미이다. 항정상태혈장농도도달시간은 약 3–4 반감기(2일)이다. 속도제한단계는 반응에 관계하는 내인성 매개자(endogenous mediator)의 반감기(1–2주)이다(그림 7-11).

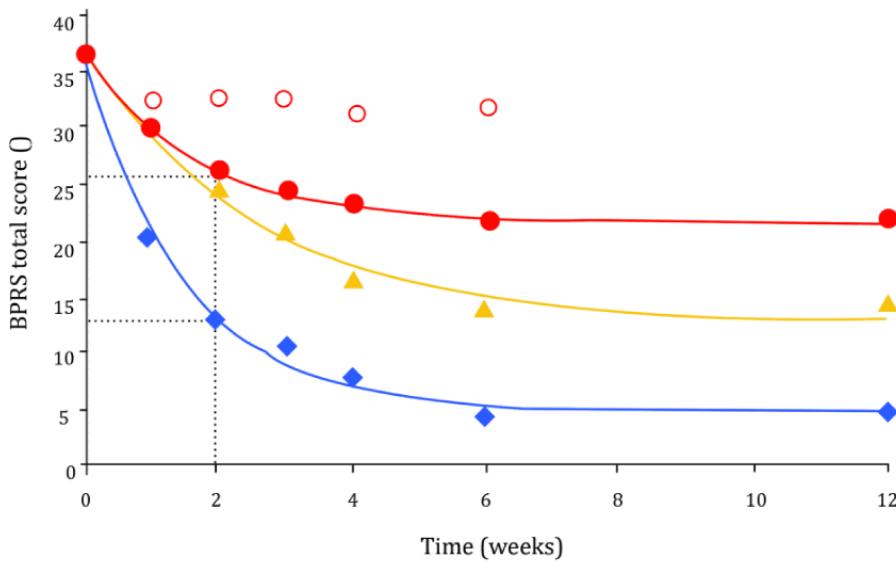


그림 7-11. 시간경과에 따르는 반응 관측값 및 모형 예측값. 모든 환자는 remoxipride 600 mg을 매일 투여 받았다. 무반응 환자는 예측곡선에서 제외하였다. 수직 점선은 최대 반응의 50%에 도달하는 시간이며, 높은 반응을 보이는 환자군과 낮은 반응을 보이는 환자군에서 이를 표시하였다. 자료는 Lewander 등 [1993]에서 인용하였다.

식 7-17을 그림 7-11의 네 범주의 자료에 적합하였다.

$$R = R_0 - R_0 \cdot I_{\max} \cdot \left[1 - e^{-k_{out} \cdot t} \right] \quad (7-17)$$

R_0 는 기저값이고, k_{out} 은 질병 진행(disease progress)의 속도 상수이다. I_{\max} 는 환자 범주, 즉 무반응 환자군부터 최대반응 환자군까지를 의미한다.

7.7. 용량반응시간자료 모형에 대한 결론(conclusions about dose-response-time data modeling)

용량시간반응모형의 약동학 부분은 투여량, 투여 경로와 몇 가지 임의의 모수(arbitrary parameter)로 이루어진 함수이며, 약물작용기전 함수(drug mechanism function)의 입력 함수(input function) 역할을 한다. 이 부분은 생체상 구동형 약력학 모형(biophase driven pharmacodynamic model)을 시간반응자료에 회귀시켜서 디콘볼루션한다. 모형을 구축하기 전에 몇 가지 생각해 볼

것은 다음과 같다. 약물은 억제 효과를 보일까 아니면 자극 효과를 보일까? 약물의 작용 기전은 무엇인가? 용량에 따라 시간효과곡선은 어떻게 변하는가? 반복투여 자료가 있는가? 고용량에서 효과가 고원부(plateau)에 도달하는가? 투여량에 따라 최대반응 도달시간이 변하는가? 모형 설계의 핵심은 작용기전에 대한 정보임을 이해하는 것이 중요하다.

용량시간반응자료 모형화의 단계는 아래에 요약하였으나, 좀 더 알고 싶으면 Gabrielsson 등 [2000]을 참고하라. 1단계는 예상되는 약동학 모형: 다시 말하면, 약물이 어떻게 생체상으로 들어가고 제거되는가이다. 2단계는 약력학 모형을 구축하고 적용해 보는 것인데, 모수를 구하기 위한 초기 추정값이 필요하다. 이 부분이 가장 어려운 과정인데, 투여 경로와 투여량을 달리하여 얻은 자료를 이용할 것을 추천한다. 3단계는 완전한 모형으로 시뮬레이션 연습을 해보는 것이다. 모형 예측값이 관측값과 유사한가? 초기 모수 추정값이 합리적인가? 4단계는 모형을 자료에 적합해 보는 것이다. 이 과정에서 생체상 이용률을 추정하려면, 투여경로가 다른(예를 들면, 정맥 및 혈관외 투여) 약력학 자료를 합쳐서 적합하는 것이 이상적이다. 5단계는 용량반응관계를 구축하는 것이다.

용량시간반응자료 분석은 다음의 조건이 충족되지 않으면 실패를 예상할 수 있다. 약동학과 약력학이 선형이어야 한다. 시간에 따라 변하지 않는 모수(time constant parameter)가 있어야 한다. 내성(tolerance)이나 적응(adaptation), 반동(rebound)이 없고, 활성대사체가 없어야 한다. 그러나 약효가 간접적이거나(예: AChE 억제 및 통각억제), 생체상 약물량에 따른 이력현상을 보이거나(예: AChE 억제 및 체온), 비선형 약동학을 따른다 하더라도(예: AChE 억제) 모형을 성공적으로 구축할 수 있다. 자료의 질만 좋다면 이분반응자료(dichotomous response data)도 모형화가 가능하다고 생각한다. 둘 이상의 용량수준과 반복 투여를 포함하는 등, 제대로 설계된 연구로 얻은 용량시간반응자료가 있다면, 복잡하기는 하겠지만 대사능(Michaelis-Menten 제거 약동학) 및 시간(내성) 의존성 비선형도 규명해낼 수 있다. 요약하면 용량시간반응자료를 성공적으로 모형화하기 위한 핵심 인자는, 적절한 용량 설정, 반복투여, 어느 정도 다양한 투여 속도와 경로이다. 마지막으로 우리는, 약동학 자료가 있든 없든, 반드시 약리 자료를 생물학적 동등성 연구(bioequivalence study) 등에 이용하여야 한다고 한 Smolen [1971, 1976]의 의견에 동의한다. Smolen이 제시한 대로, 약동학 자료나 용량시간반응자료 중 하나만 혹은 모두 이용할지는 자료의

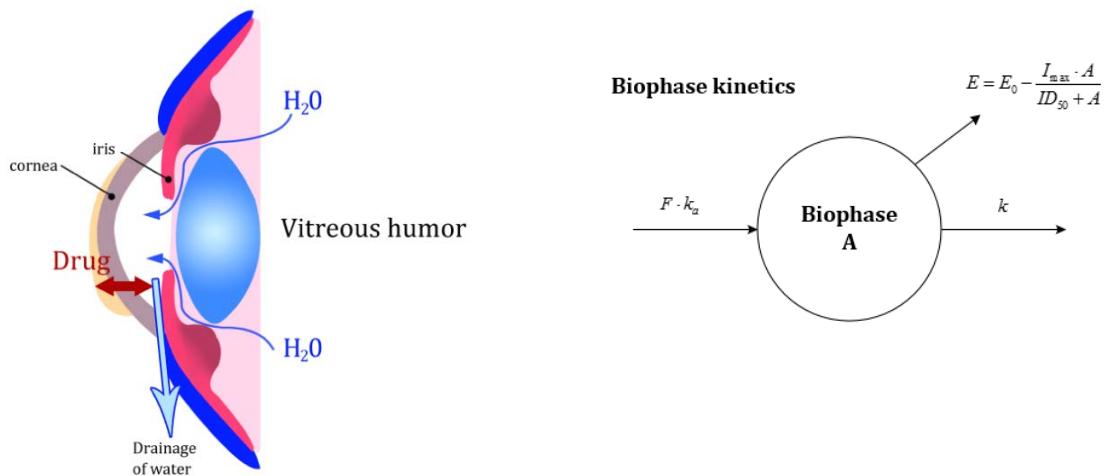
상대적인 민감도(sensitivity), 정밀도(precision), 편의성(convenience), 경제성(economy)에 달려 있다. Schoenwald와 Smolen [1973], Smolen과 Weigand [1973], Schwilden 등 [1986], Lesko와 Williams [1994]를 참고하라.

7.8. 분석 예제

7.8.1. 동공축소효과의 용량시간반응분석

○ 배경

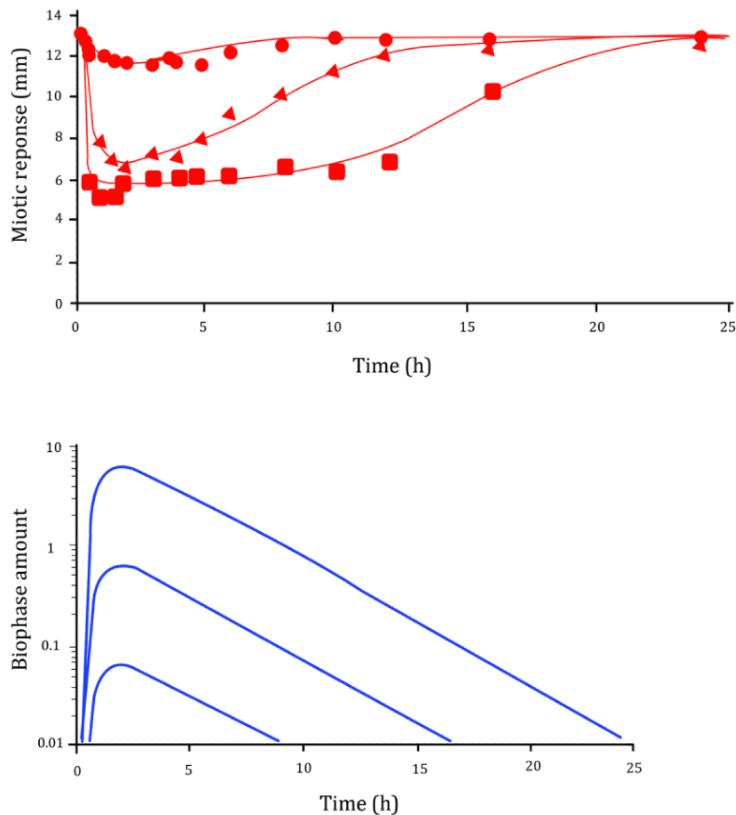
약물농도 자료가 없는 용량시간반응자료를 사용하여 분석하는 예제이다. 이 방법은 약물이 직접적 혹은 간접적으로 작용하는 형태 모두에 사용 가능하다. 농도 분석이 안되거나 전신 노출자료가 없는 시간반응자료만 가지고 분석을 진행하는 방법에 대한 예시를 보여줄 것이다.



반응모형(response model)의 생체상 역학(biophase kinetics)의 모식도. 이 모형은 일치 입출력 과정으로 구성되며, 생체상의 약물량은 반응함수(response function)에 직접 연결된다. 왼쪽 그림에서 위쪽의 화살표 두 개는 각각 홍채(붉은 색)와 각막(옅은 청색)이다. 각막 아래 부분의 붉은 색 양쪽 화살표는 점안 후 각막을 통하여 약물이 수송되는 것을 가리킨다.

여기서는 latanoprost를 고양이에게 점안하고, 동공축소반응을 측정한다. 동공축소반응이 latanoprost와 홍채 평활근 수용체간 상호작용을 반영하는 것으로 가정한다. 녹내장 치료에 대한

latanoprost 스크리닝 때, 고양이 눈의 동공축소반응은 후보 약물을 평가하는 여러 모형 중 하나로 사용되었다. 세 용량 군에 군당 6마리의 고양이를 배정하고, 동공의 가로 직경을 측정하였다. 동공직경 측정의 정밀도는 1 mm (10%)이었다. 아래의 그림은 시간반응자료이다.



Latanoprost 0.1, 1.0, 10 μg 점안 후 시간에 따른 축동반응의 관측값 및 예측값(상단), 시간에 따른 생체상(biophase) 내 약물량의 모형 예측값(하단).

○ 실습목표

- 용량시간반응 자료를 Instantaneous effect model을 이용하여 분석한다.
- 반응시간 자료로부터 I_{max}, ID_{50}, K_a, K 모수를 구할 수 있다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기

- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정
- 분석 실행 및 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

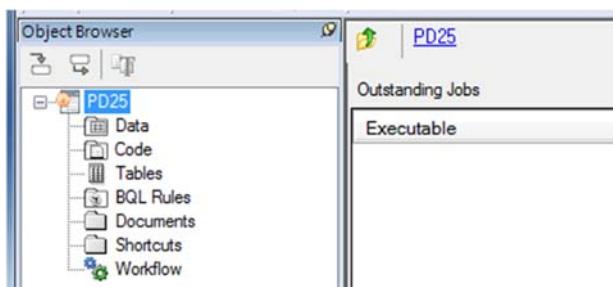
- 자료(PD25data.csv)를 확인한다.

Time	Miotic_resp	Dose_grp
min		
0.001	13	1
5	12.67	1
15	12.67	1
30	12.33	1
60	11.83	1
90	11.67	1
120	11.67	1
180	11.47	1
240	11.5	1
300	11.5	1
360	12	1
480	12.5	1
600	12.84	1
720	12.67	1
960	12.67	1
1440	12.67	1
0.001	13	2
5	13	2
15	13	2
30	12	2
60	7.83	2
90	6.84	2
120	6.5	2
180	7.17	2
240	7	2
300	8	2
360	9.17	2

480	10	2
600	11.37	2
720	11.87	2
960	12.17	2
1440	12.87	2
0.001	13	3
5	13	3
15	12.67	3
30	5.83	3
60	5.17	3
90	5.17	3
120	6	3
180	6.17	3
240	6.33	3
300	6.34	3
360	6.34	3
480	6.67	3
600	6.67	3
720	7	3
960	10.33	3
1440	12.67	3

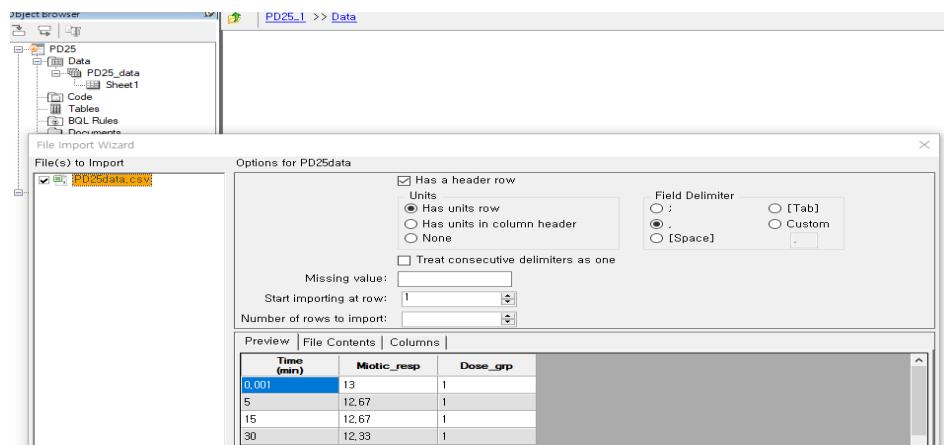
- 새 프로젝트를 열고 PD25라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD25 입력



– PD25data.csv를 불러 온다

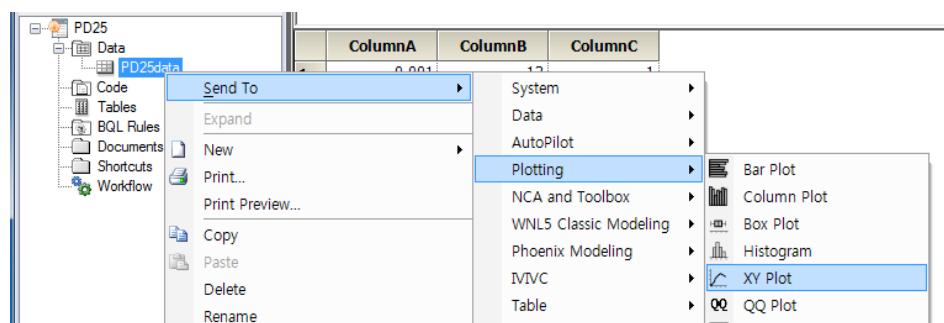
PD25→Data 우클릭 → Import → PD25data.csv 선택 → 열기(이후 Worksheet Import Options 창에서 Has unit row 체크)



○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

데이터 시트(PD25data)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 클릭



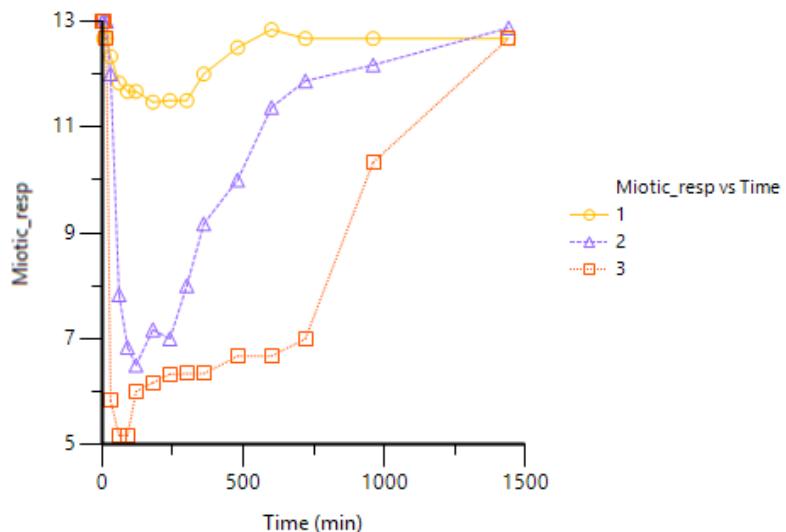
– XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X, Miotic_resp를 Y, Dose_grp를 Group에 맵핑한다,

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Time	○	●	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Miotic_resp	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Dose_grp	○	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○

– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하거나 F7 키를 눌러 실행 후 결과를 확인한다.



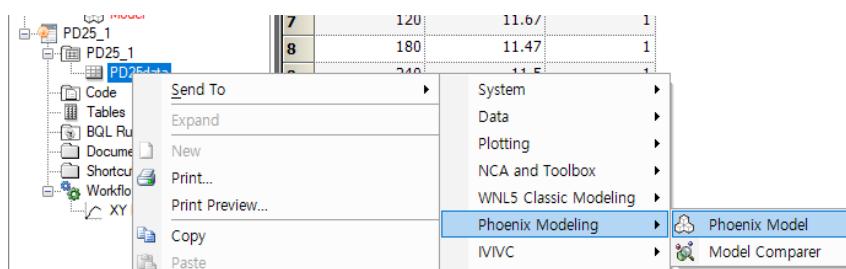
○ 모형 설정

First-order input/output model with a lag-time (kinetics) & Inhibitory Effect Sigmoid 모형을 적합한다.

- 기본 모형 구축

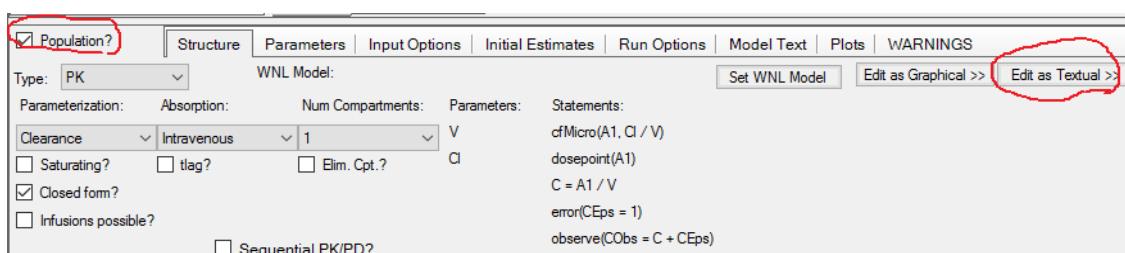
- 모형화 방법 확인(user-defined model)

PD52 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다

```
test(){

    deriv(Aa = - Ka * Aa); 흡수구획 약물량 변화의 미분방정식

    deriv(A1 = Ka * Aa - Ke * A1); 중심구획 약물량 변화의 미분방정식

    dosepoint(Aa, tlag = Tlag); 지연시간

    C = A1 / V; 중심구획 농도
```

```

E = E0 - Imax * C^n / (ID50^n + C^n); 억제형 최대효과모형

secondary(thlKa=ln(2)/Ka, thlK=ln(2)/Ke)
error(EEps = 0.1)
observe(EObs = E + sqrt(E) * EEps)
fixef(Ka = c(, 0.05, ))
fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
fixef(Ke = c(, 0.01, ))
fixef(Tlag = c(, 10, ))
fixef(ID50 = c(, 1, ))
fixef(n = c(, 1, ))
fixef(E0(freeze) = c(, 13, ))
fixef(Imax = c(, 10, ))
}

Initial parameter estimates

```

$$K_a = 0.05(\text{min}^{-1})$$

$$K = 0.01(\text{min}^{-1})$$

$$t_{lag} = 10.0(\text{min})$$

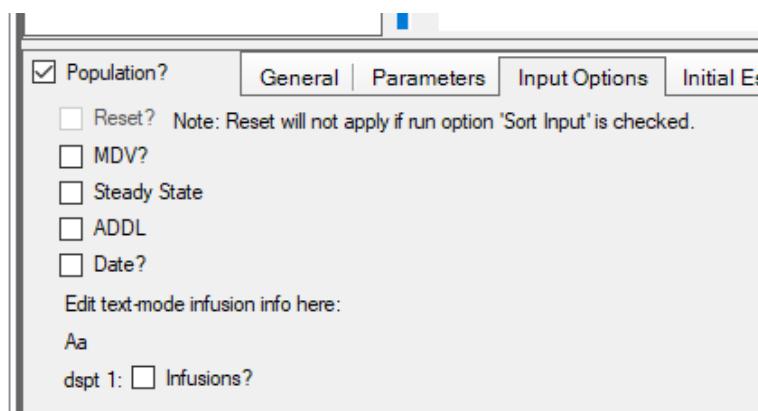
$$ID_{50} = 1(\mu\text{g})$$

$$I_{\max} = 10(\text{mm})$$

$$n = 1.0$$

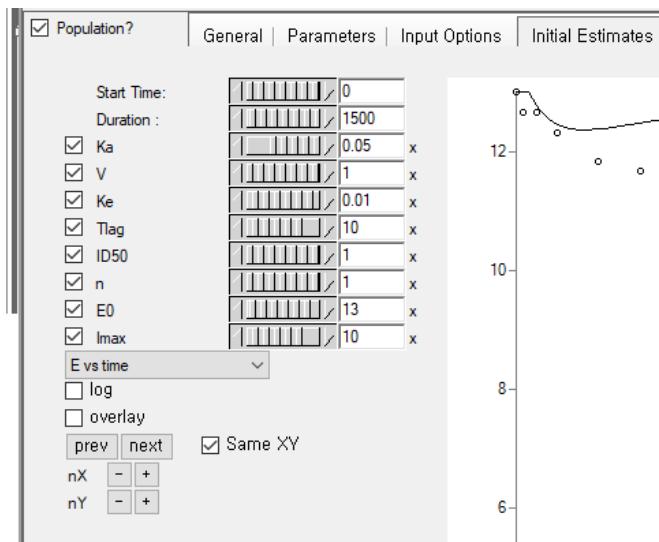
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



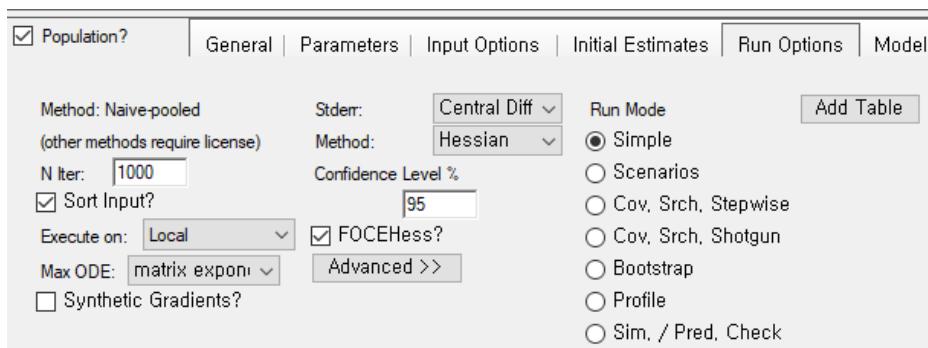
- Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



- Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 Method를 Hessian으로 선택한다. 단순합동분석(naïve-pooled analysis)을 하도록 설정되어 있는데, 단순합동분석에서는 모든 자료를 단일 개체로부터 유래된 것으로 간주한다. 아래의 Hessian method는 피닉스 번들 소프트웨어의 원도우용 NONMEM인 NLME에서 모수 추정값의 분산공분산 행렬을 구하는 방법 중 하나를 의미한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD25)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Aa	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Miotic_resp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Dose_grp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	-25.76236	51.52472	65.52472	78.623127	7	48	3	0	85564226

- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	Ka	0.0197447	1/min	0.0044844175	22.712006
2	V	1		0	0
3	Ke	0.00498359	1/min	0.0003007141	6.0340869
4	Tlag	26.0073	min	1.0868303	4.178943
5	ID50	0.173495		0.019529209	11.256353
6	n	1.31239		0.098268001	7.4877133
7	E0	13		0	0
8	Imax	7.22789		0.13611025	1.8831256
9	stdev0	0.13236		0.013512957	10.209245

- 분산공분산행렬

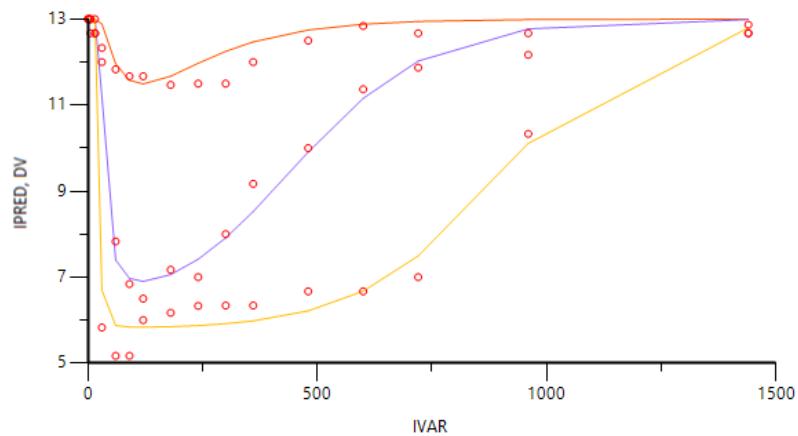
Ka	V	Ke	Tlag	ID50	n	E0	Imax	stdev0
2.011E-05								
0	0							
-9.0831E-07	0	9.0429E-08						
0.0033646	0	-8.0822E-05	1.1812					
3.7246E-05	0	-4.4989E-06	-0.00043162	0.00038139				
3.4302E-06	0	-2.9764E-06	-0.0035578	-2.3349E-05	0.0096556			
0	0	0	0	0	0	0		
1.031E-05	0	-1.8631E-06	-0.0075363	0.0010656	-0.0075036	0	0.018526	
1.7986E-07	0	-3.3621E-09	6.3295E-05	-1.1989E-06	-1.2755E-05	0	3.1315E-05	0.0001826

- 상관행렬

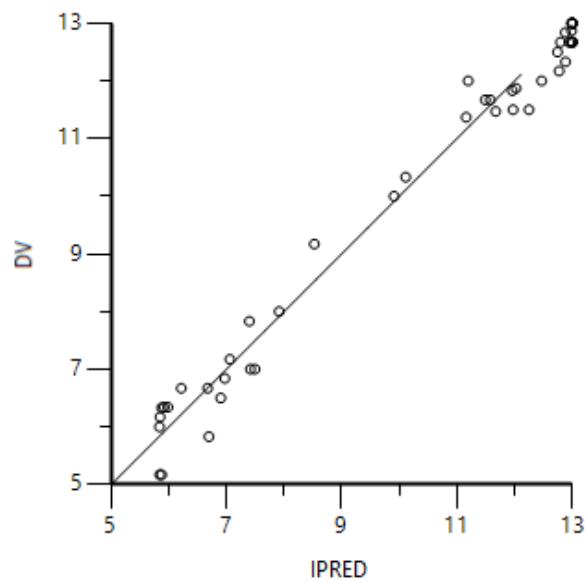
Ka	V	Ke	Tlag	ID50	n	E0	Imax	stdev0
1								
0	1							
-0.67355676	0	1						
0.69034421	0	-0.24729425	1					
0.4252937	0	-0.76606889	-0.020335516	1				
0.0077839724	0	-0.10072222	-0.033312536	-0.012166664	1			
0.01689125	0	0	0	0	0	1		
0.0029680975	0	-0.0008273825	0.0043098018	-0.0045430542	-0.0096054553	0	0.017025944	1

- Plots 확인

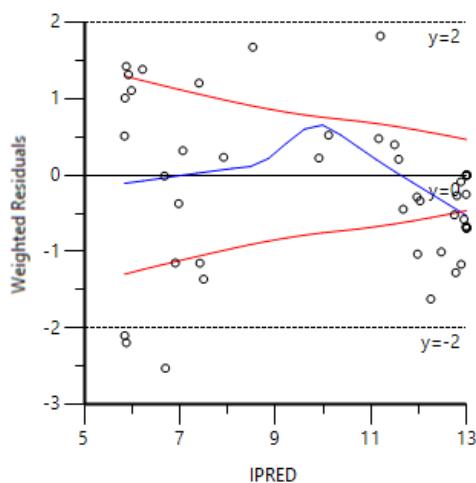
Pop DV. IPRED vs IVAR:



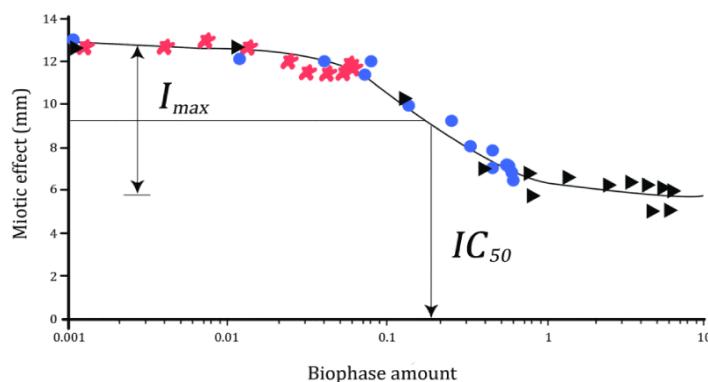
Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



용량반응곡선은 아래와 같다. $E = 13 - \frac{7.2 \cdot A_b^{1.3}}{0.17^{1.3} + A_b^{1.3}}$



생체상 약물량에 따른 축동반응(miotic response, 단위: mm)의 관측값과 예측값. 실선은 생체상구획반응모형의 예측값을 나타내고, 기호는 투여량을 0.1(빨간색 별표), 1.0(파란색 동그라미), 10 µg(검정색 삼각형)으로 하였을 때의 관측값이다.

7.8.2. 운동활성도(locomotor activity)의 용량시간반응분석

이 예제에서, 쥐에게 두 용량의 dexamphetamine을 복강내 투여 후 운동활성도점수(locomotor activity score)를 얻었다. 자료의 해상도가 높고, 반응 증가나 감소기의 자료 포인트 수도 적절하며, 투여량에 따라서 최대반응이 확연하게 이동하였을 뿐만 아니라, 두 용량을 적용하였기 때문에, 용량시간반응모형에 적합하다. 최대반응 이후 운동활성도점수가 직선으로 감소하는 구간의 기울기는 투여량($3.12, 5.62 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)이나 투여경로(복강내, 근육, 질내 투여)와 무관하였다.

두 가지 생체상 모형을 적합하였다. 하나는 단회정주(아래 식 상단), 다른 하나는 일차입력(아래 식 하단). D 는 단회정주량 혹은 피하 투여량. A_b 는 생체상 약물량, k' 는 일차입출력속도상수. 생체상 이용률 $F^*=1$ 로 하였다.

$$\begin{cases} A_b(t) = D_{iv} \cdot e^{-k' \cdot t} \\ A_b(t) = D_{sc} \cdot k' \cdot t \cdot e^{-k' \cdot t} \end{cases}$$

자극성 약물기전함수는 다음과 같다.

$$S(A_b) = \frac{S_{\max} \cdot A_b^n}{SD_{50}^n + A_b^n}$$

여기서 S_{\max} 는 효능, SD_{50} 은 역가, n 은 Hill 지수이다. 이 약물기전함수는 상수 10이 빠져 있음을 주목하라. 이것은 약물이 없을 경우 운동활성도가 전혀 없음을 의미한다. 약물기전함수는 다음과 같이 약리반응의 시스템 수식에 포함된다.

$$\frac{dR}{dt} = S(A_b) - k_{out} \cdot R$$

이 모형은 운동활성도의 기저값이 없기 때문에 k_{in} 을 제거하였다.

위 그림에서 보면 반응 소실이 선형이므로, k_{out} 을 다음과 같이 포화가능한, R 의 함수로 하여, 반응소실을 모형화할 수 있다.

$$k_{out}(R) = \frac{k_{out,\max}}{k_M + R}$$

$$\frac{dR}{dt} = S(A_b) - k_{out,\max} \cdot \frac{R}{k_M + R}$$

평형상태에서 생체상 약물량과 반응간의 관계는 다음과 같다.

$$S(A_b) - k_{out,\max} \cdot \frac{R_{ss}}{k_M + R_{ss}} = 0$$

$$S(A_b) \cdot (k_M + R_{ss}) = k_{out,\max} \cdot R_{ss}$$

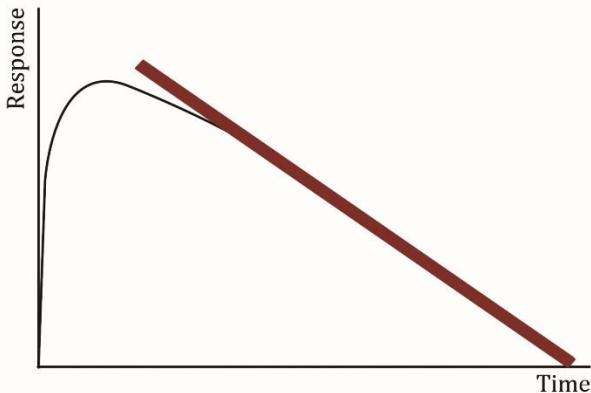
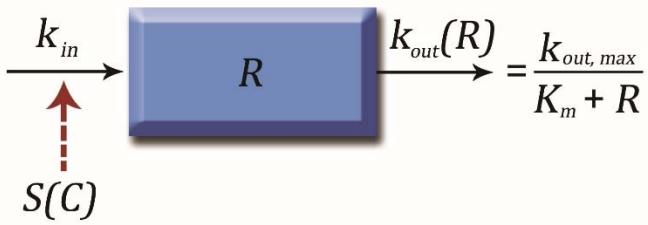
$$S(A_b) \cdot k_M = k_{out,\max} \cdot R_{ss} - S(A_b) \cdot R_{ss}$$

$$R_{ss} = k_M \cdot \frac{S(A_b)}{k_{out,\max} - S(A_b)}$$

이 자료는 두 용량에서의 풍부한 고해상도 시간반응자료이다. Dexamphetamine에 의한 시간운동활성도점수곡선을 보면, 최대값 이후 반응 감소 부분은 투여량과 무관한 선형이다. 아래 식은 이와 같은 시간반응자료의 일차 감소를 적절하게 근사하는 것이다.

$$k_{out}(R) = \frac{k_{out,\max}}{k_M + R}$$

이를 아래 그림으로 확인할 수 있다(반응감소가 직선이다).



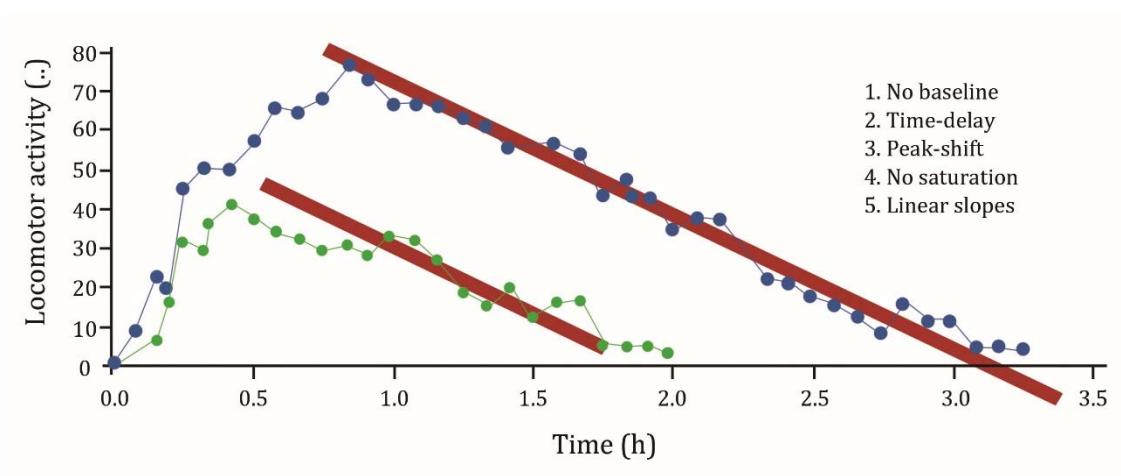
Van Rossum과 van Koppen [1968]의 자료에 적합한 용량시간반응모형 개념도. 약물은 피하로 투여하였다. 반응감소가 선형임을 주목하라. 또한 기저반응이 없다.

이 모형을 두 용량의 시간반응자료에 동시 적합하였다. 아래 그림은 단회정주 생체상 모형, 자극성 약물기전함수, 전환 시스템 모형을 자료에 적합한 것이다.

$$A_b(t) = D_{iv} \cdot e^{-k' \cdot t}$$

$$S(A_b) = \frac{S_{\max} \cdot A_b^n}{SD_{50}^n + A_b^n}$$

$$\frac{dR}{dt} = S(A_b) - k_{out,max} \cdot \frac{R}{k_M + R}$$



Dexamphetamine $3.12, 5.62 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 을 피하 투여 후 얻은 시간운동활성도점수 자료(van Rossum과 van Koppen [1968]). 선형적인 반응 감소는 투여량과 무관함을 주목하라. 또한 기저반응도 없다. 운동활성도점수의 단위는 counts/min이다.

○ 배경

쥐에게 두 용량($3.12, 5.62 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)의 dexamphetamine을 복강내 투여 후 운동활성도점수(locomotor activity score)를 얻었다.

○ 실험목표

- 운동활성도 자료를 용량시간반응모형으로 분석한다.
- 용량시간반응모형에서 두 가지 생체상 모형(단회정주, 일차입출력 생체상 모형)을 적합한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정
- 분석 실행 및 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

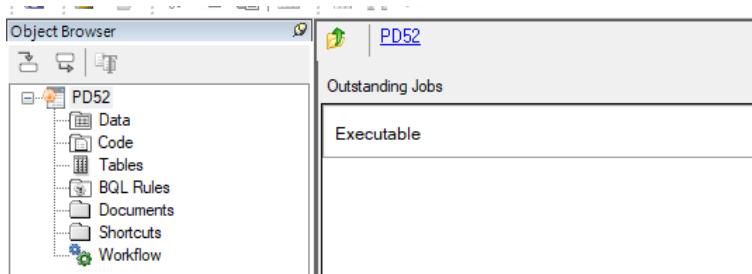
- 자료(PD52_data.csv)를 확인한다

Time	Resp	Group	Dose_group
0.009705	0.492402	1	5.62
0.086176	8.31429	1	5.62
0.160755	22.4455	1	5.62
0.201174	19.0765	1	5.62
0.252705	44.3562	1	5.62
0.329904	49.7514	1	5.62
0.418701	49.3297	1	5.62
0.505313	56.188	1	5.62
0.581494	64.9806	1	5.62
0.660585	64.0664	1	5.62
0.748362	67.0421	1	5.62
0.844243	75.8487	1	5.62
0.914358	72.0155	1	5.62
1.0049	65.7698	1	5.62
1.0837	65.8264	1	5.62
1.16265	65.3976	1	5.62
1.25217	62.5492	1	5.62
1.3317	60.1791	1	5.62
1.4121	54.8969	1	5.62
1.57926	55.9877	1	5.62
1.66879	53.1394	1	5.62
1.75079	42.5186	1	5.62
1.82842	46.4578	1	5.62
1.84929	42.5892	1	5.62
1.91853	41.668	1	5.62
1.99966	33.9592	1	5.62
2.08729	37.4202	1	5.62
2.16638	36.5061	1	5.62
2.33835	21.5809	1	5.62
2.41744	20.6667	1	5.62
2.4974	16.8406	1	5.62
2.57679	14.9558	1	5.62

2.66646	11.6221	1	5.62
2.74642	7.79597	1	5.62
2.82318	14.6472	1	5.62
2.913	10.8281	1	5.62
2.99195	10.3993	1	5.62
3.08249	4.15361	1	5.62
3.16129	4.21015	1	5.62
3.25008	3.78843	1	5.62
0	0	2	3.12
0.165302	5.94416	2	3.12
0.201708	15.6791	2	3.12
0.246347	30.7598	2	3.12
0.335359	28.8821	2	3.12
0.343012	36.1692	2	3.12
0.430286	40.1154	2	3.12
0.509907	36.7746	2	3.12
0.589528	33.4339	2	3.12
0.668715	31.5491	2	3.12
0.757872	29.186	2	3.12
0.836189	30.2132	2	3.12
0.915665	27.3578	2	3.12
0.992824	32.2676	2	3.12
1.08169	30.8753	2	3.12
1.1616	26.5638	2	3.12
1.25279	17.4061	2	3.12
1.33197	15.5213	2	3.12
1.41939	18.9822	2	3.12
1.50003	12.2441	2	3.12
1.57777	15.2126	2	3.12
1.66605	15.7616	2	3.12
1.74814	4.1701	2	3.12
1.83657	4.23371	2	3.12
1.91518	4.29026	2	3.12
1.99422	2.8908	2	3.12

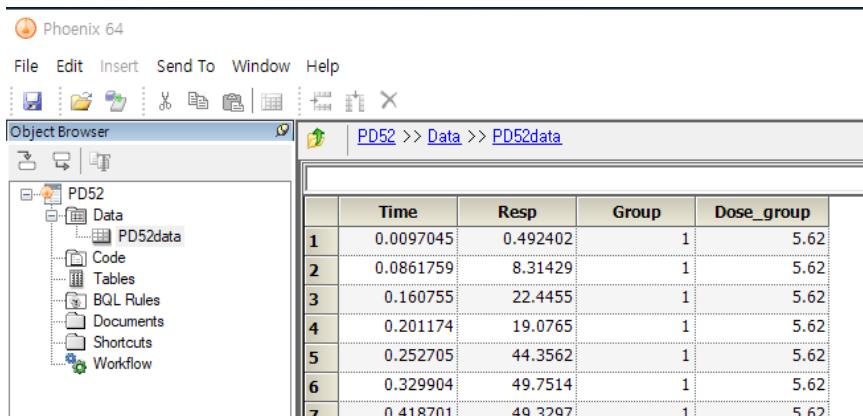
– 새 프로젝트를 열고 PD52라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD52 입력



– PD52data.csv를 불러온다.

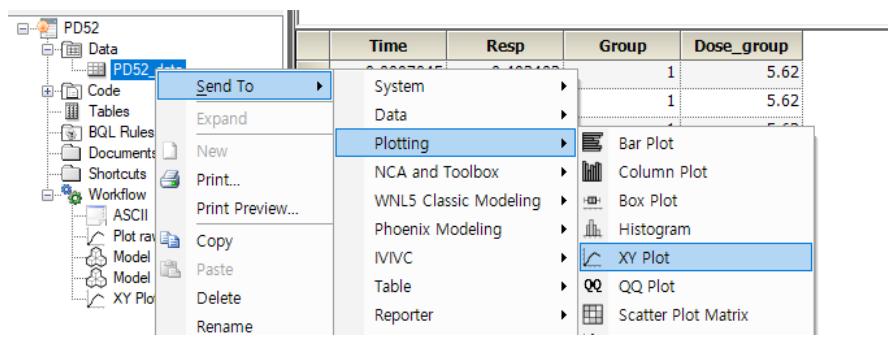
PD52→Data 우클릭 → Import → PD52data.csv 선택 → 열기



○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행

데이터 시트(PD52data)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 클릭



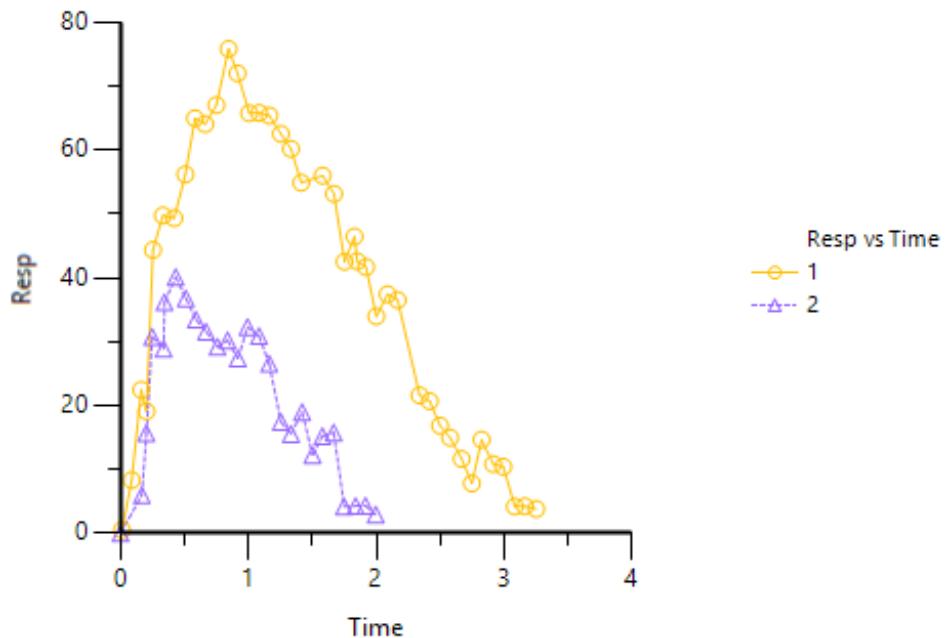
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X, Resp를 Y, Group을 Group에 매팅한다,

Mappings													
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
							Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Dose_group	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하거나 F7 키를 눌러 실행 후 결과를 확인한다.



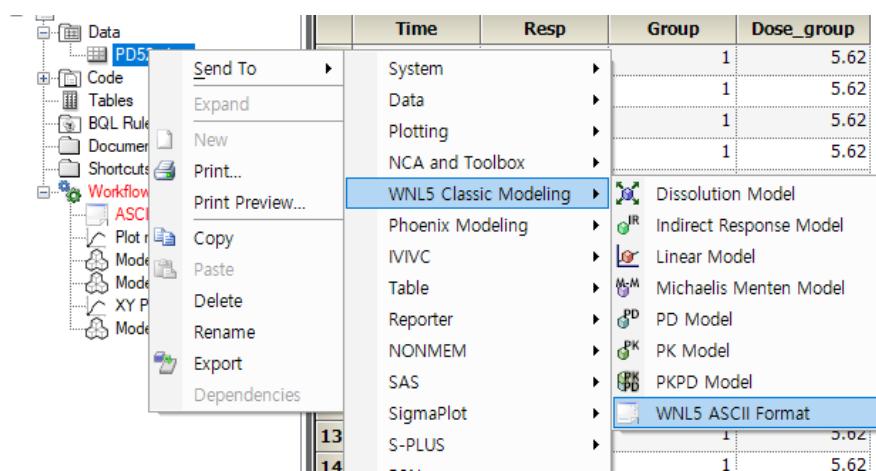
○ 모형 설정

용량시간반응모형을 적합한다.

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 PD52data를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format 클릭



– ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD52code.txt)를 불러온다.

```

MODEL
COMM
NFUN 2
NDER 2
NCON 2
NPAR 6
PNAM 'Smax', 'SD50', 'KOUT', 'Kp', 'n1', 'Km'
END
TEMP
T=X
Dos1 = CON(1)
Dos2 = CON(2)
; 두 용량의 dexamphetamine (3.12, 5.62 μg·kg⁻¹)

```

```

END
START
Z(1) = 0
Z(2) = 0
END
DIFF
```

```

A1 = Dos1*Kp*t*EXP(-Kp*t)
A2 = Dos2*Kp*t*EXP(-Kp*t)
```

$$\begin{cases} A_b(t) = D_{iv} \cdot e^{-k' \cdot t} \\ A_b(t) = D_{sc} \cdot k' \cdot t \cdot e^{-k' \cdot t} \end{cases}$$

```

Stim1 = Smax*(A1**n1)/(SD50**n1 + A1**n1)
Stim2 = Smax*(A2**n1)/(SD50**n1 + A2**n1)
```

$$S(A_b) = \frac{S_{\max} \cdot A_b^n}{SD_{50}^n + A_b^n}$$

```

kut1 = kout/(Km + z(1))
kut2 = kout/(Km + z(2))
```

```

DZ(1) = Stim1 - kut1*Z(1)
DZ(2) = Stim2 - kut2*Z(2)
```

$$k_{out}(R) = \frac{k_{out,\max}}{k_M + R}$$

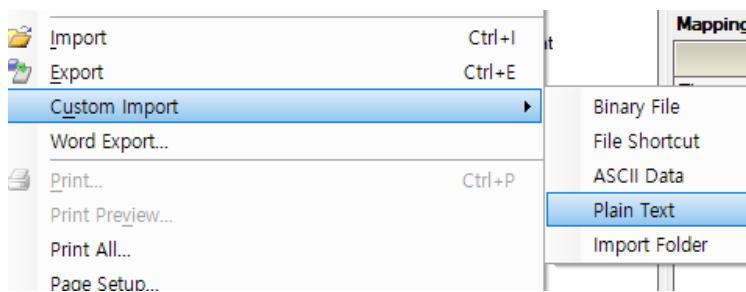
$$\frac{dR}{dt} = S(A_b) - k_{out,\max} \cdot \frac{R}{k_M + R}$$

```
END
```

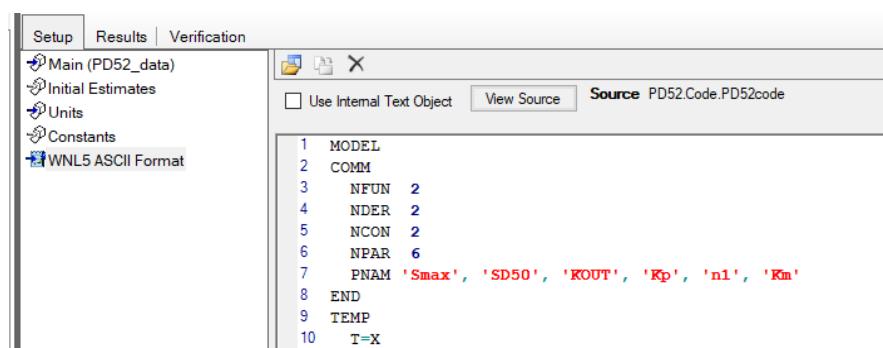
```

func 1
F = Z(1)
End
func 2
F = Z(2)
End
EOM
```

File → Custom Import → Plain Text 클릭하여 PD52code.txt를 불러온다.

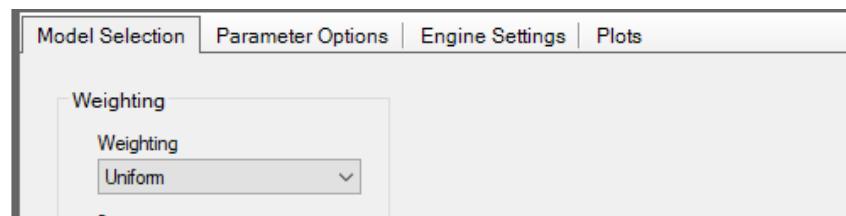


Workflow – ASCII – WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD52code 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정

가중값을 Uniform로 설정한다.



– Setup 설정

- Main Tab

자료를 맵핑한다.

Time에 Time을 지정하고 Concentration에 Resp를 지정하고, Group은 Function에 지정한다.

	None	Sort	Time	Concentration	Carry	Function
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Dose_group	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력

	Parameter	Unit	Initial
1	Smax		240
2	SD50		1
3	KOUT		30
4	Kp		6
5	n1		1.7
6	Km		0.001

- Units(생략)

- Constants

Constants → Use internal Worksheet 클릭 → Value 입력

	Order	Value
1	CON[1]	5.62
2	CON[2]	3.12

○ 분석 실행 및 결과확인

- Verification(검증)

실행 전 Verification button을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Diagnostics 확인

Function	Item	Value
1	CSS	21390.8
2	WCSS	21390.8
3	SSR	790.125
4	WSSR	790.125
5	S	4.82068
6	DF	34
7	CORR_(OBS,P)	0.9814
8	WT_CORR_(O)	0.9814
9	CSS	3767.46
10	WCSS	3767.46
11	SSR	500.152
12	WSSR	500.152
13	S	5.00076
14	DF	20
15	CORR_(OBS,P)	0.9339
16	WT_CORR_(O)	0.9339
17	TSSR	1290.28
18	TWSSR	1290.28
19	TOT_S	4.63731
20	TOT_DF	60
21	AIC	484.73239
22	SBC	497.87032

- Final Parameter 확인

각 파라미터의 추정값을 확인한다.

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	SMAX		164.10466	12.455067	7.5897095
2	SD50		0.8107941	0.0066213563	0.81665077
3	KOUT		27.68833	1.1120279	4.0162332
4	KP		5.1795971	0.20832663	4.0220624
5	N1		23.651215	80.63518	340.93462
6	KM		0.0017931844	0.026991174	1505.2091

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	SMAX	SD50	KOUT	KP	N1	KM
1	SMAX	4831.51					
2	SD50	25.0041	0.131125				
3	KOUT	33.5288	0.170052	1.57123			
4	KP	18.087	0.0866199	-0.0191689	0.118705		
5	N1	-38.3225	-0.199558	-0.284545	-0.139431	0.313583	
6	KM	-0.118449	-0.000608459	-0.00154584	-0.000395392	0.000962836	6.6461E-06

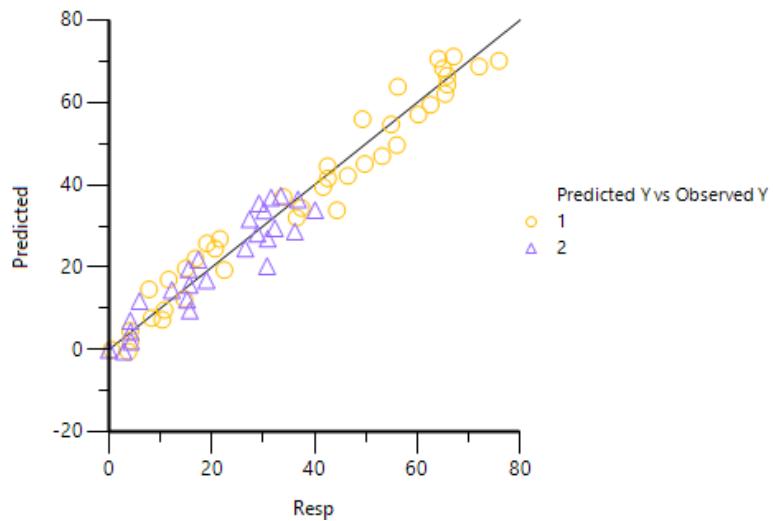
- 상관행렬

	PARAMETER	SMAX	SD50	KOUT	KP	N1	KM
1	SMAX	1					
2	SD50	0.993408	1				
3	KOUT	0.384819	0.374646	1			
4	KP	0.755248	0.694289	-0.0443858	1		
5	N1	-0.984548	-0.984125	-0.405373	-0.722686	1	
6	KM	-0.66101	-0.651787	-0.478368	-0.445154	0.666949	1

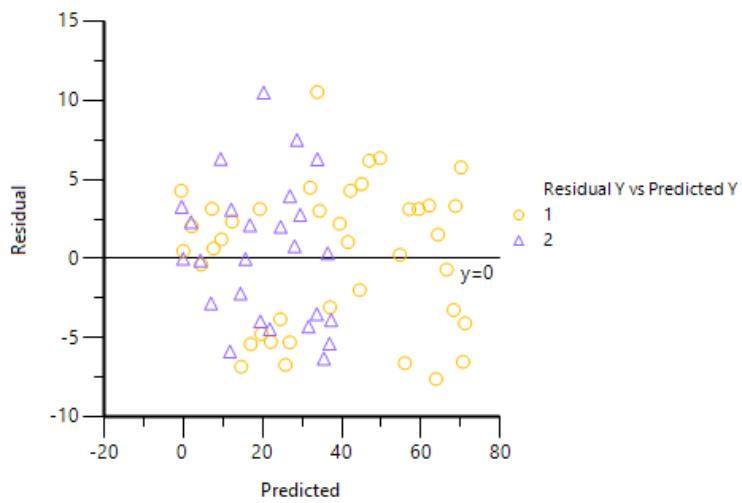
- 모형의 조건수는 38560이었다.

- Plot 확인

Predicted Y vs Observed Y 그림을 확인한다.



Residual Y vs Predicted Y

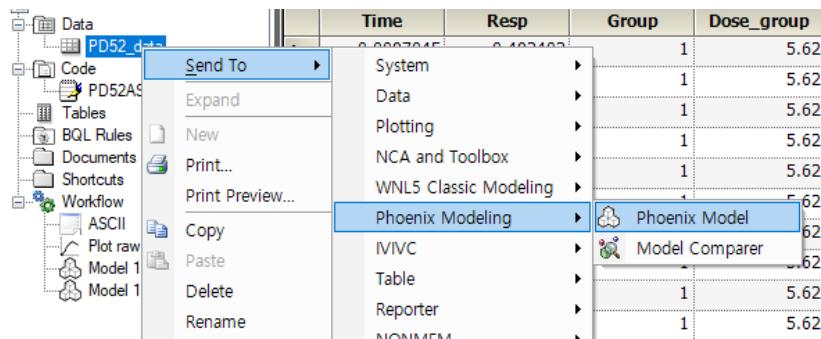


○ 단회정주 생체상 모형 적용

- 기본 모형 구축

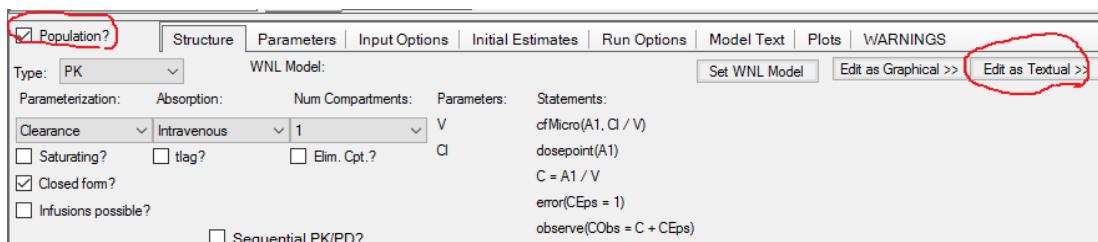
- 모형화 방법 확인

PD52 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다

```
test(){
    covariate(D)

    A = D*exp(-Kp*t); A_b(t) = D_iv * e^{-k'*t}

    Stim = Smax*A^n / (SD50^n + A^n); S(A_b) = \frac{S_{max} \cdot A_b^n}{SD_{50}^n + A_b^n}

    Kut = Kout / (Km + R); k_{out}(R) = \frac{k_{out,max}}{k_M + R}
```

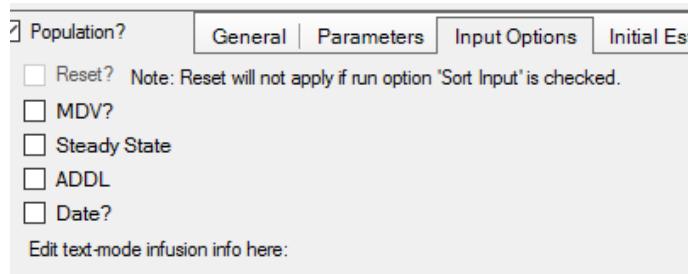
```

deriv(R = Stim - Kut * R);  $\frac{dR}{dt} = S(A_b) - k_{out} \cdot R$ 
error(REps = 1)
observe(RObs = R + REps)
fixef(Kp = c(, 6, ))
fixef(n = c(, 1.7, ))
fixef(Km = c(, 0.001, ))
fixef(Kout = c(, 30, ))
fixef(Smax = c(, 240, ))
fixef(SD50 = c(, 1, ))
}

```

– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



- Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.

<input checked="" type="checkbox"/> Population?	General Parameters Input
Start Time:	0
Duration :	3.5
<input checked="" type="checkbox"/> Kp	6
<input checked="" type="checkbox"/> n	1.7
<input checked="" type="checkbox"/> Km	0.001
<input checked="" type="checkbox"/> Kout	30
<input checked="" type="checkbox"/> Smax	250
<input type="checkbox"/> SD50	1
R vs time	
<input type="checkbox"/> log	
<input checked="" type="checkbox"/> overlay	

- Run Option 설정

<input checked="" type="checkbox"/> Population?	General Parameters Input Options Initial Estimates Run Options Model Text Plots no war	
Method: Naive-pooled (other methods require license)	Stder: Central Diff Hessian	Run Mode
N Iter: 1000	Method: Hessian	<input checked="" type="radio"/> Simple
<input checked="" type="checkbox"/> Sort Input?	Confidence Level % 95	<input type="radio"/> Scenarios
Execute on: Local	<input checked="" type="checkbox"/> FOCEHess?	<input type="radio"/> Cov. Srch. Stepwise
Max ODE: matrix expone	<input type="button" value="Advanced >>"/>	<input type="radio"/> Cov. Srch. Shotgun
<input type="checkbox"/> Synthetic Gradients?		<input type="radio"/> Bootstrap
		<input type="radio"/> Profile
		<input type="radio"/> Sim. / Pred. Check

Workflow → Model → Setup → Main (PD52)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Time	RObs	D
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

etCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	-188.79204	377.58408	391.58408	406.91166	7	66	2	0	558892.49

- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
Kp	2.49349		0.16024044	6.426352	2.1728509	2.8141291	0.0014369
n	2.02025		0.43206481	21.3867	1.1556937	2.8848063	0.010447
Km	0.00100008		4.3424647E-05	4.3421174	0.0009131878	0.0010869722	1.0553E-10
Kout	32.523		1.4175331	4.3585557	29.686534	35.359466	0.11245
Smax	195.043		24.258607	12.437568	146.50183	243.58417	32.932
SD50	1.55599		0.20111191	12.925013	1.1535676	1.9584124	0.0022634
stdev0	4.22723		0.36792662	8.7037285	3.4910134	4.9634466	

- 분산공분산행렬

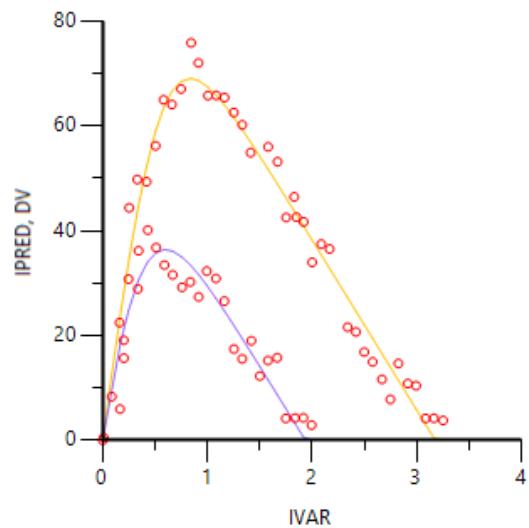
	Scenario	Kp	n	Km	Kout	Smax	SD50	stdev0
1		0.025677						
2		-0.04587	0.18668					
3		-4.3395E-10	2.332E-10	1.8857E-09				
4		-0.023214	-0.28337	3.5139E-09	2.0094			
5		2.7524	-10.011	-1.7569E-08	13.702	588.48		
6		0.014973	-0.078036	1.422E-10	0.11121	4.5724	0.040446	
7		0	0	0	0	0	0	0.13537

- 상관행렬

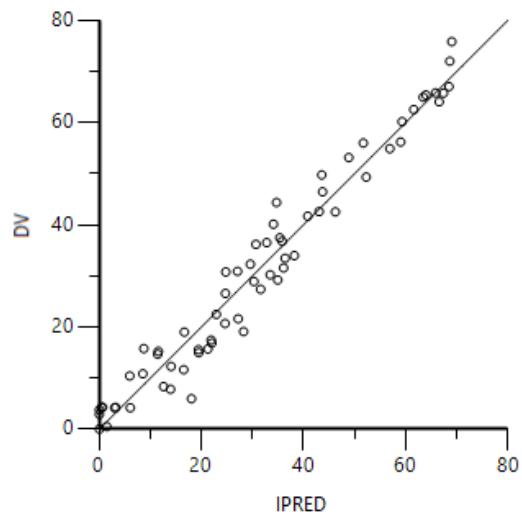
	Scenario	Kp	n	Km	Kout	Smax	SD50	stdev0
1		1						
2		-0.66253329	1					
3		-6.2363611E-0	1.2429205E-05	1				
4		-0.10219853	-0.46267046	5.7084723E-05	1			
5		0.7080657	-0.9551305	-1.6678035E-0	0.39846016	1		
6		0.46462106	-0.89806613	1.6282666E-05	0.39009722	0.9372179	1	
7		0	0	0	0	0	0	1

- Plots 확인

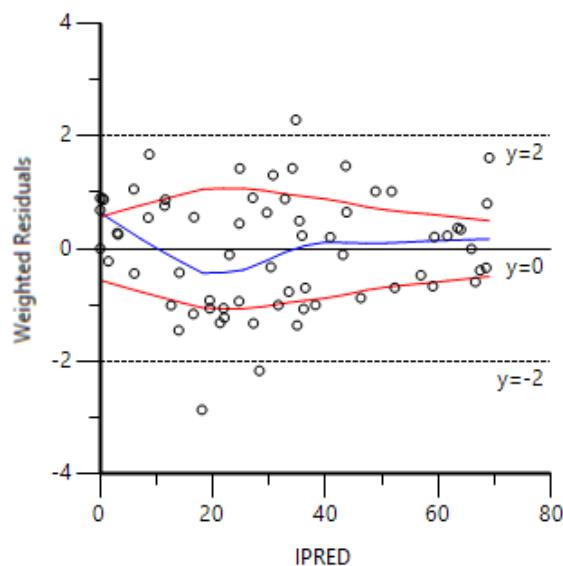
Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



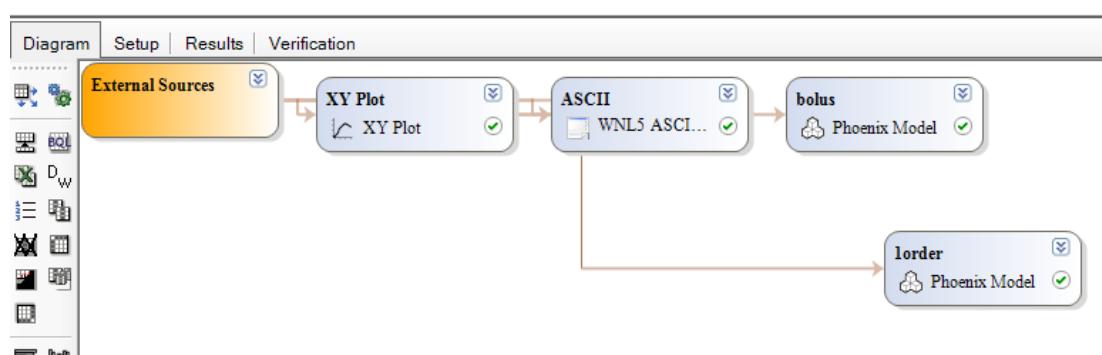
○ 일차 입출력 생체상 모형 적용

단회 정주 생체상 모형과 동일한 방법을 적용 및 분석한다.

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

Workflow를 더블 클릭 후 bolus를 우클릭 → Copy, 다시 마우스 우클릭 → Paste



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다.

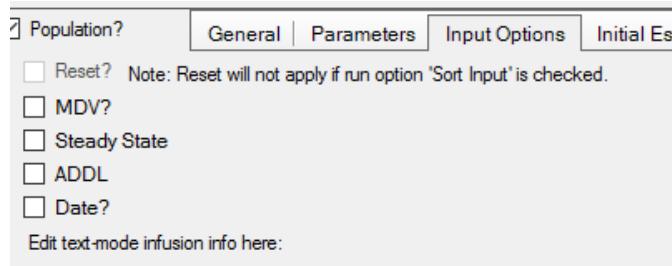
```
test(){
    covariate(D)

    A = D*Kp*t*exp(-Kp*t); A_b(t) = Dsc · k' · t · e-k'·t

    Stim = Smax*A^n / (SD50^n + A^n)
    Kut = Kout / (Km + R)
    deriv(R = Stim - Kut * R)
    error(REps = 1)
    observe(RObs = R + REps)
    fixef(Kp = c(, 6, ))
    fixef(n = c(, 1.7, ))
    fixef(Km = c(, 0.001, ))
    fixef(Kout = c(, 30, ))
    fixef(Smax = c(, 240, ))
    fixef(SD50 = c(, 1, ))
}
```

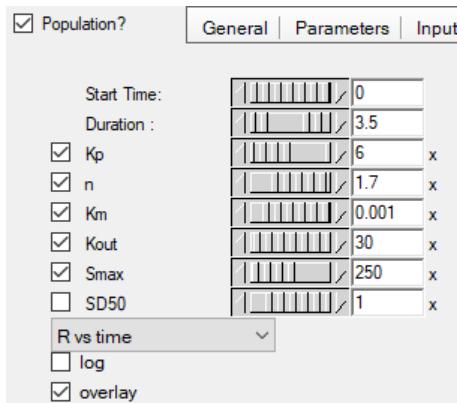
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.

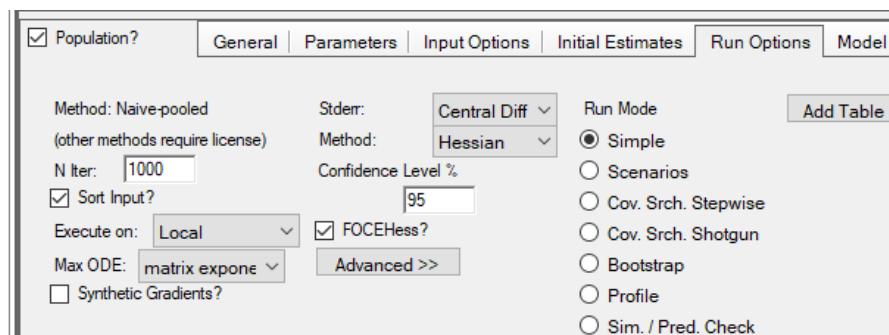


– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정



Workflow → Model → Setup → Main (PD52)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Time	RObs	D
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

• Overall 확인

#	Scenario	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1		3	-215.28251	430.56502	444.56502	459.8926	7	66	2	0	1131562.1

• 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
Kp	5.85257		0.60895813	10.40497	4.6340524	7.0710876	0.0067401
n	1.31397		0.085124027	6.4783844	1.1436379	1.4843021	0.0001317
Km	0.00100021		0.39338277	39330.017	-0.7861538	0.78815422	0.0028127
Kout	39.813		2.5824213	6.4863772	34.645607	44.980393	0.12121
Smax	252.131		50.102894	19.871771	151.87573	352.38627	45.627
SD50	0.875643		0.28930779	33.039469	0.29674171	1.4545443	0.0015213
stddev0	7.41744		0.64560824	8.7039227	6.125586	8.709294	

- 분산공분산행렬

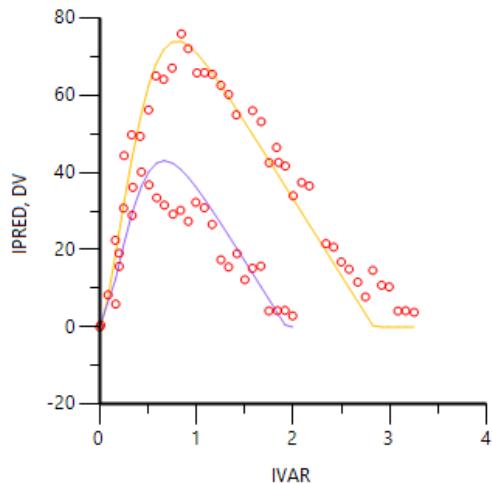
	Kp	n	Km	Kout	Smax	SD50	stdev0
	0.37083						
	-0.029926	0.0072461					
	-0.20571	0.017027	0.15475				
	-0.90751	0.21983	0.51653	6.6689			
	11.528	-3.4396	-7.2437	-104.42	2510.3		
	-0.049097	-0.01209	0.033475	-0.36717	10.976	0.083699	
	0	0	0	0	0	0	0.41681

- 상관행렬

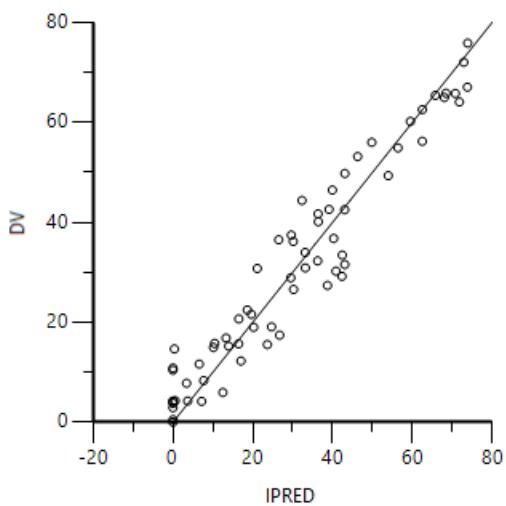
Kp	n	Km	Kout	Smax	SD50	stdev0
1						
-0.57731	1					
-0.85872211	0.50847622	1				
-0.57708115	1.0000177	0.5084557	1			
0.37783634	-0.80647882	-0.36752113	-0.80703761	1		
-0.27868102	-0.49092371	0.29413393	-0.49145069	0.75721839	1	
0	0	0	0	0	0	1

- Plots 확인

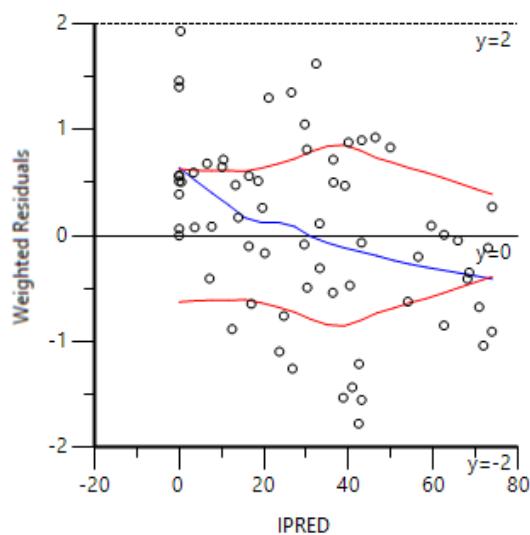
Pop DV. IPRED vs IVAR:



Pop DV vs IPRED



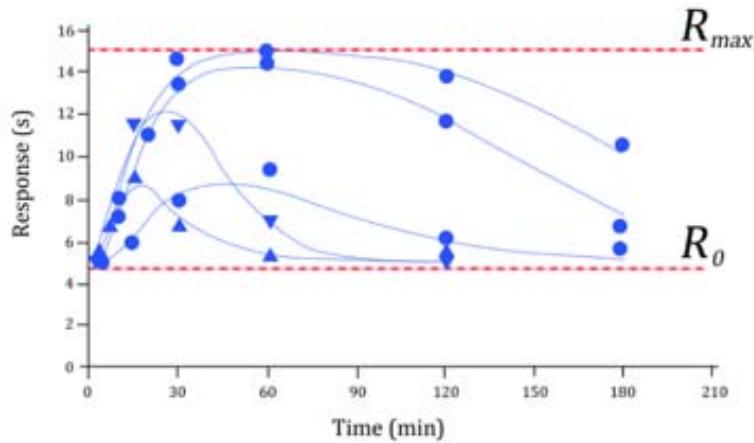
Pop IWRES vs IPRED



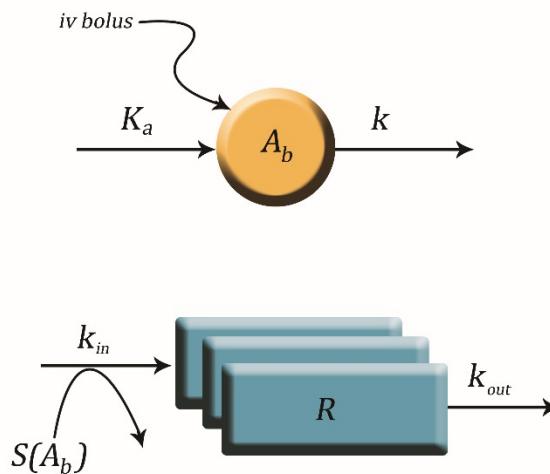
7.8.3. 통각억제 자료의 용량시간반응분석

○ 배경

동물에게 진통제를 정맥(3, 10 μg) 및 피하(10, 50, 100 μg) 투여한 후, 시간대별로 유해자극에 반응하는데 걸리는 시간을 측정하였다. 단회 투여 후 시간반응자료를 용량별로, 투여경로별로 얻었다.



상단 그림은 정맥(파란 삼각형) 및 피하(파란 동그라미) 투여 후 시간 경과에 따른 반응 관측값과 예측값이다. 수평 대시선은 기저 반응(R_0)과 최대 효과(R_{max})를 가리킨다.



생체상(biophase)과 전환반응모형의 모식도. 생체상의 약물이 통각억제반응의 생성을 촉진한다. 오목한 반응축적을 흉내내도록 경유구획(transit compartment)을 추가하였다.

$$S(A_b) = 1 + \frac{S_{max} \cdot A_b^n}{SD_{50}^n + A_b^n}$$

○ 실습목표

- 통각억제 반응의 용량시간반응 자료를 전환모형을 이용하여 분석한다.
- 반응시간 자료로부터 생체상 이용률, 역가, 전환모형 모수를 구할 수 있다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정
- 분석 실행 및 결과 확인

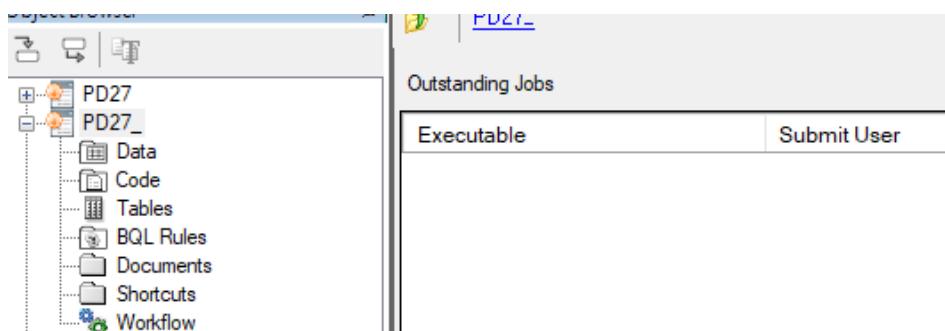
○ 자료 확인 및 불러오기

Time	Response	Group
min	s	
0	5.077	1
5	5.037	1
15	5.9196	1
30	7.8294	1
60	9.3449	1
120	6.1029	1
180	5.4344	1
0	4.8412	2
5	5.2526	2
10	7.1243	2
20	11.0218	2
30	13.374	2
60	14.3168	2
120	11.6075	2
180	6.6554	2
0	5.4228	3
5	4.9686	3
10	7.9915	3
20	10.9814	3
30	14.5401	3

60	15.048	3
120	13.7254	3
180	10.5243	3
0	5.384	4
2	4.8395	4
7	6.6292	4
15	9.0769	4
30	6.7616	4
60	5.006	4
120	5.477	4
0	5.1002	5
2	4.8649	5
7	6.3066	5
15	11.4611	5
30	11.5625	5
60	7.071	5
120	5.0945	5

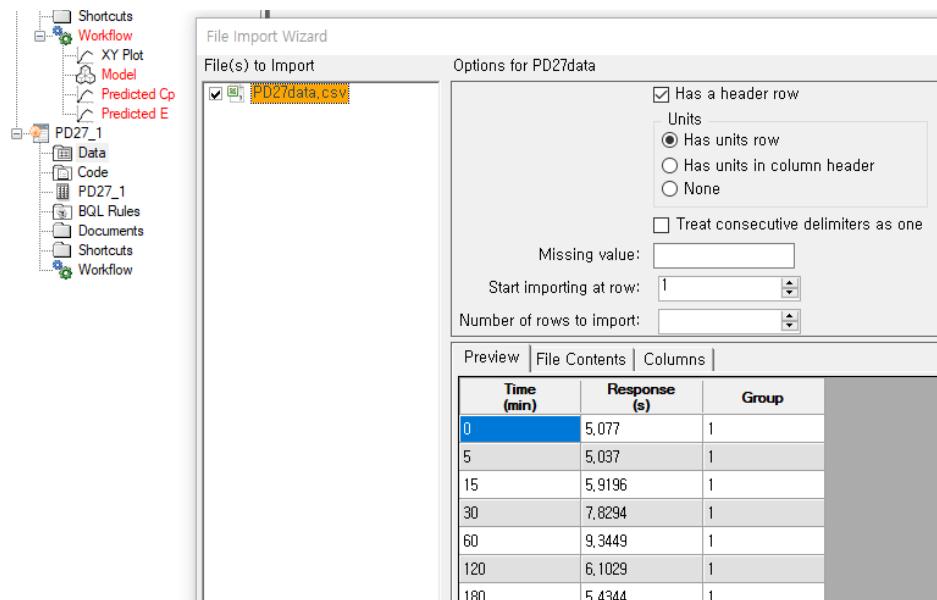
– 새 프로젝트를 열고 PD27라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD27 입력



– PD27data.csv를 불러온다.

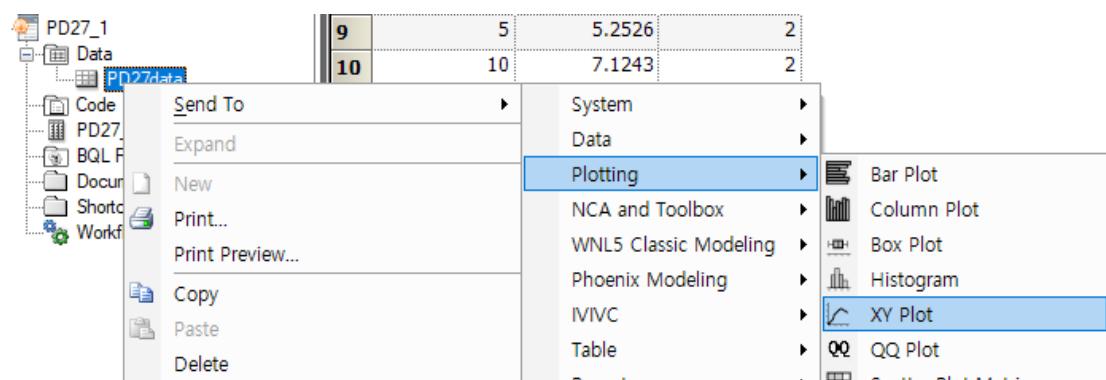
PD27 → Data 우클릭 → Import → PD27data.csv 선택 → 열기



○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

데이터 시트(PD27data)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 클릭



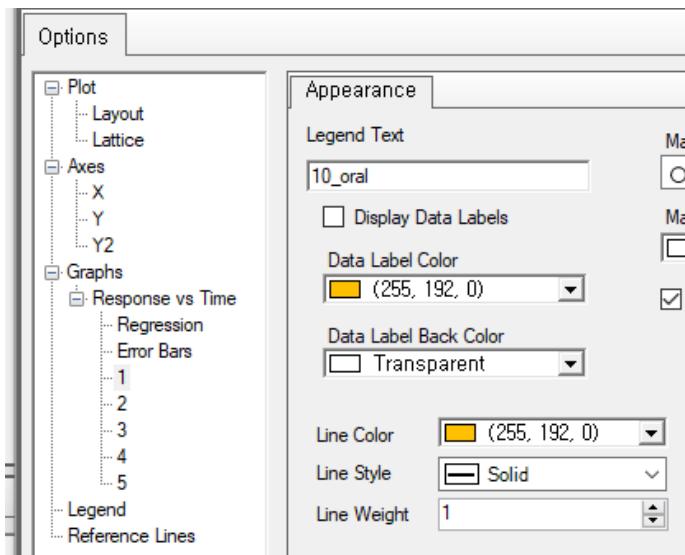
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X, Resp를 Y, Group을 Group에 맵핑한다.

Mappings							Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>				

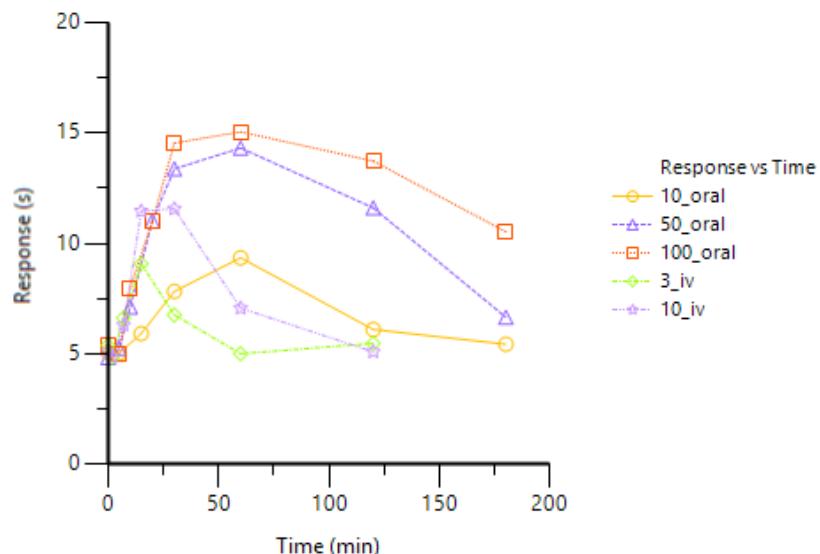
- 그룹별 Legend 지정

화면 아래쪽 Option 탭에서 그래프의 Legend를 지정한다.



– Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하거나 F7 키를 눌러 실행 후 결과를 확인한다.



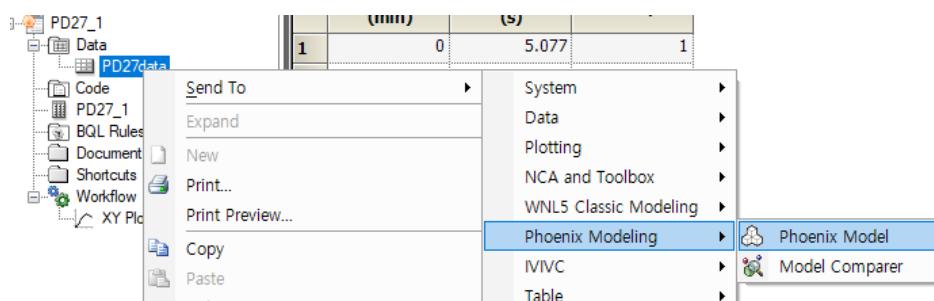
○ 모형 설정

용량시간반응모형을 적합한다.

• 모형화 방법 확인(user-defined model)

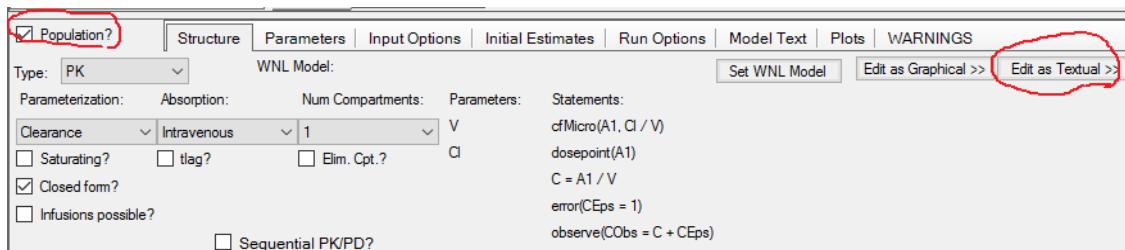
– 기본 모형 구축

PD52 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.

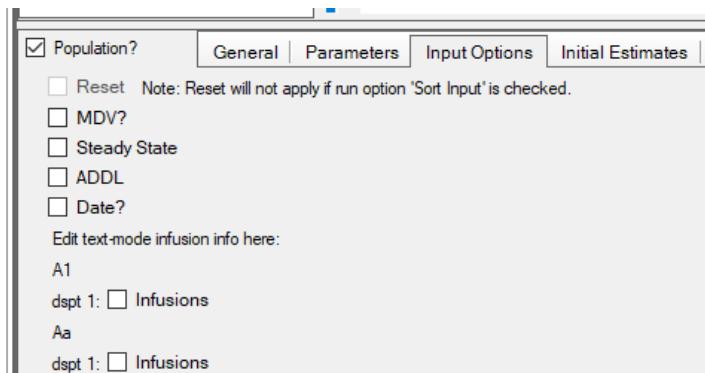


Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다

```
test(){
    deriv(Aa = -Ka * Aa)
    deriv(A1 = Ka * Aa - Ke * A1)
    deriv(P = Kin * (1 + Smax * C ^ n / (C ^ n + SD50 ^ n)) - Kout * P)
    deriv(E = Kout * (P - E))
    dosepoint(Aa, bioavail = F)
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    E0 = 5.16
    Kin = E0 * Kout
    sequence{E = E0; P = E0}
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E + EEps)
    fixef(Ka = c(, 0.5, ))
    fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
    fixef(Ke = c(, 0.05, ))
    fixef(Kout = c(, 0.3, ))
    fixef(Smax = c(, 2, ))
    fixef(SD50 = c(, 2, ))
    fixef(n = c(, 2, ))
    fixef(F = c(, 0.6, 1))
}
```

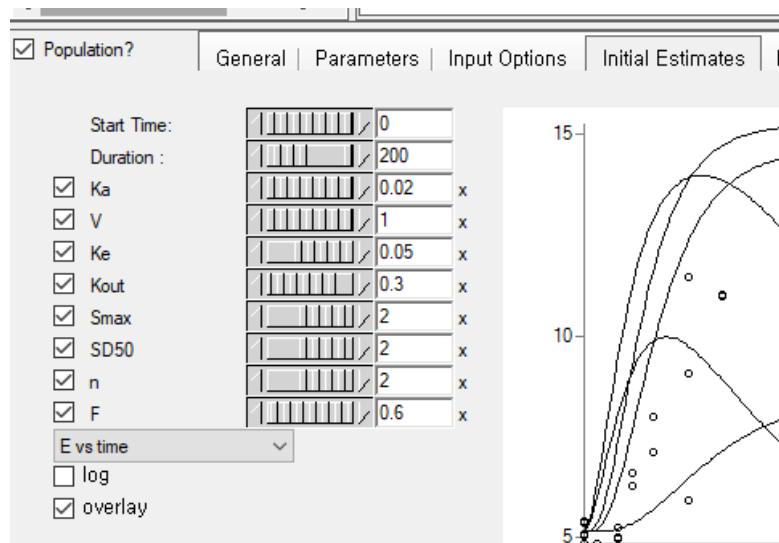
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



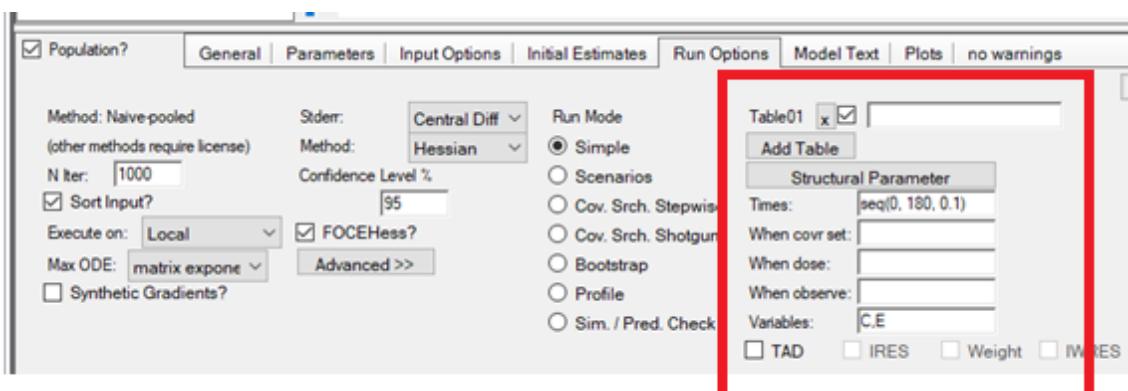
Workflow → Model → Setup → Main (PD52)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Aa	A1	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Workflow → Model → Setup → Dosing (PD27)에서 다음과 같이 맵핑한다.

		Group	Aa	A1	Time
1		1	10		0
2		2	50		0
3		3	100		0
4		4		3	0
5		5		10	0

– Run Option 설정



○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

	Scenario	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1		1	-25.39694	50.79388	66.79388	79.681223	8	37	5	0	2.8953099E+0

- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
Ka	0.0181464	1/min	0.0012729886	7.0151028
V	1		0	0
Ke	0.0626361	1/min	0.010758717	17.176544
Kout	0.127391	1/min	0.0082496061	6.4758154
Smax	1.95267		0.087326399	4.4721535
SD50	1.8366		0.35014283	19.06473
n	2.01277		0.26790297	13.310163
F	0.872001		0.086398495	9.908073
stdev0	0.480689		0.05587307	11.623538

- 분산공분산행렬

Ka	V	Ke	Kout	Smax	SD50	n	F	stdev0
1.6205E-06								
0	0							
-8.692E-06	0	0.00011575						
1.6616E-06	0	-5.7822E-05	6.8056E-05					
-3.1572E-05	0	0.00035034	-0.00032318	0.0076259				
0.00022151	0	-0.0031956	0.0015646	-0.0013745	0.1226			
6.6654E-05	0	-0.00035662	3.1545E-05	-0.016414	-0.012561	0.071772		
2.6665E-05	0	-0.00013967	5.2692E-05	-0.0012795	0.013618	0.0030669	0.0074647	
1.4158E-08	0	-1.4254E-07	-6.1348E-08	-3.4375E-07	-5.0104E-06	2.663E-07	-4.3967E-06	0.0031218

- 상관행렬

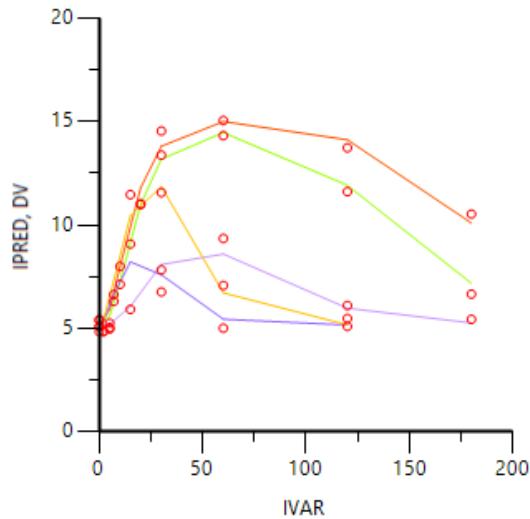
Ka	V	Ke	Kout	Smax	SD50	n	F	stdev0
1								
0	1							
-0.63465061	0	1						
0.15822269	0	-0.65147747	1					
-0.28400895	0	0.37289252	-0.44860666	1				
0.49696246	0	-0.84829455	0.54165765	-0.044952511	1			
0.19544482	0	-0.12372791	0.014273149	-0.70160286	-0.13390644	1		
0.24244369	0	-0.1502576	0.073927376	-0.16958544	0.45015483	0.13250001	1	
0.0001990558	0	-0.0002371230	-0.0001330958	-7.0452209E-0	-0.0002561088	1.7790621E-05	-0.0009107897	1

- Table01

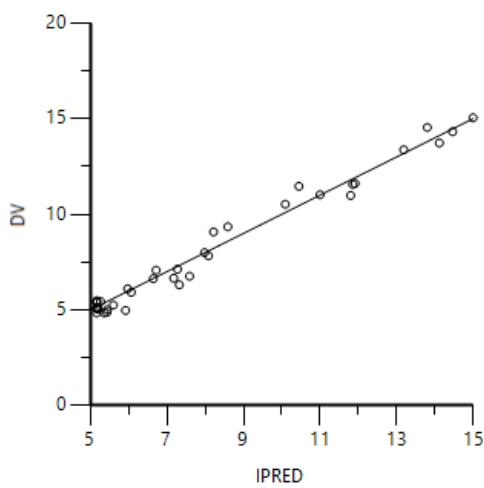
	Group	time	C	E
0	1	0	0	5.16
0	1	0.1	0.0157599	5.16
0	1	0.2	0.0313928	5.16
0	1	0.3	0.0468995	5.16
0	1	0.4	0.062281	5.16
0	1	0.5	0.077538	5.16001
0	1	0.6	0.0926714	5.16001
0	1	0.7	0.107682	5.16002
0	1	0.8	0.122571	5.16004
0	1	0.9	0.137329	5.16006

- Plots 확인

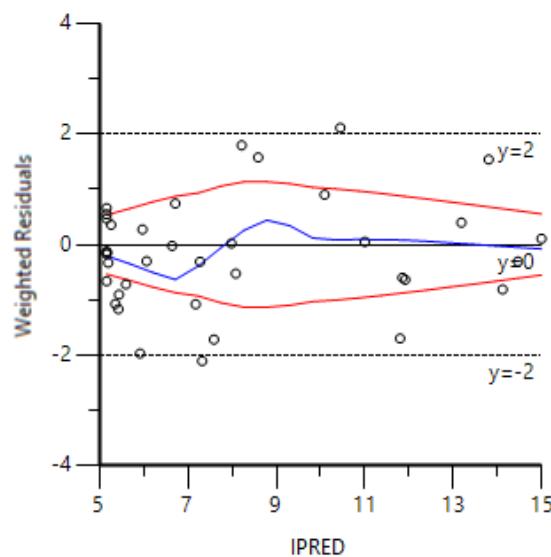
Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



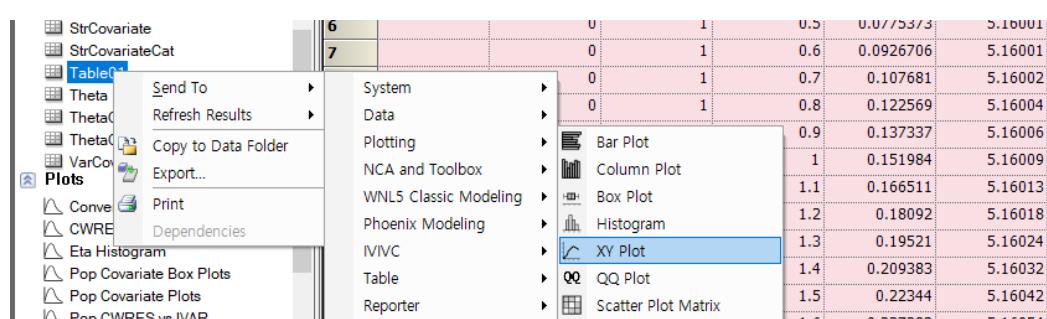
Pop IWRES vs IPRED



- 모형 예측값의 확인: 용량시간반응 모형으로 분석하여 예측된 값으로 시간농도 그래프를 확인한다.

– XY Plot 실행

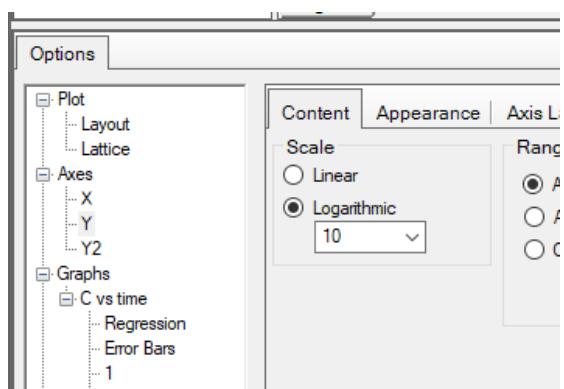
Model의 Result의 Table01을 우클릭하여 XY Plot 실행



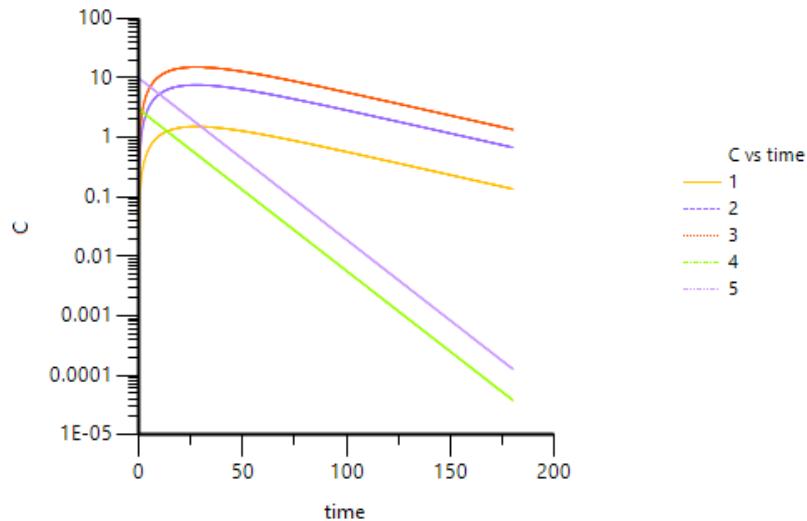
– XY축 지정

	None	X	Y	Y2	Group
Scenario	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
repl	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
E	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

– Option



– Plotting 실행 및 결과



○ 모형 예측값의 확인: 용량시간반응 모형으로 분석하여 예측된 값으로 시간반응 그래프를 확인한다.

– XY Plot 실행

Model의 Result의 Table01을 우클릭하여 XY Plot 실행

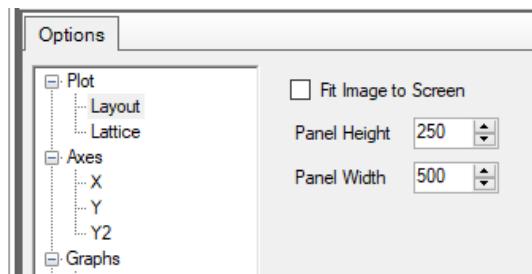
	0	1	0.6	0.0926706	5.16001
System	0	1	0.7	0.107681	5.16002
Data	0	1	0.8	0.122569	5.16004
Plotting	0.9	0.137337	5.16006	Bar Plot	
NCA and Toolbox	1	0.151984	5.16009	Column Plot	
WNL5 Classic Modeling	1.1	0.166511	5.16013	Box Plot	
Phoenix Modeling	1.2	0.18092	5.16018	Histogram	
IVVC	1.3	0.19521	5.16024	XY Plot	
Table	1.4	0.209383	5.16032	QQ Plot	
Reporter	1.5	0.22344	5.16042	Scatter Plot Matrix	
NONMEM	1.6	0.237382	5.16054	XY Plot (X-Categorical)	
SAS	1.7	0.251208	5.16069		
	1.8	0.264921	5.16085		

– XY축 지정

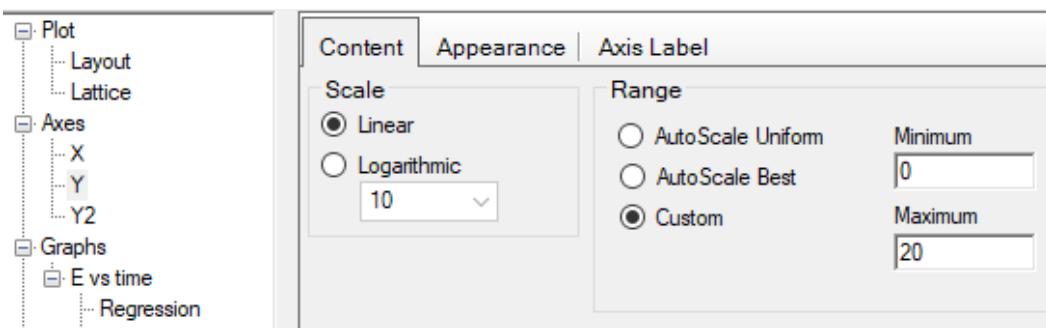
Mappings							Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Scenario	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
repl	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>				
time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
C	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
E	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

– Option

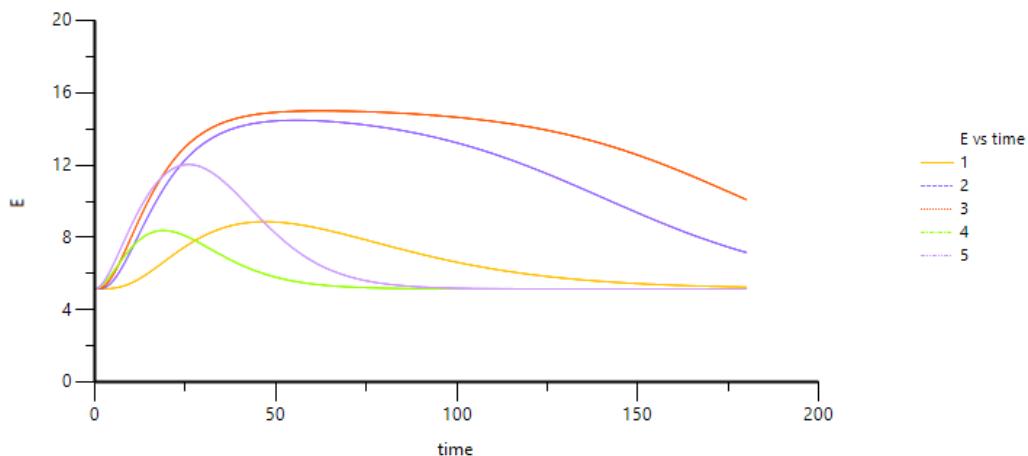
Option의 layout에서 panel width를 500으로 설정한다.



Axes의 Y축 range를 최소 0, 최대 20으로 설정한다.



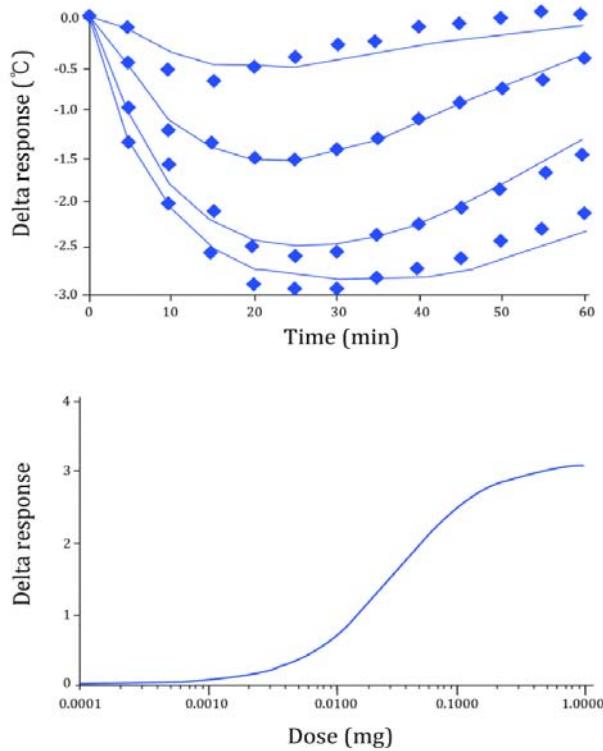
– Plotting 실행 및 결과



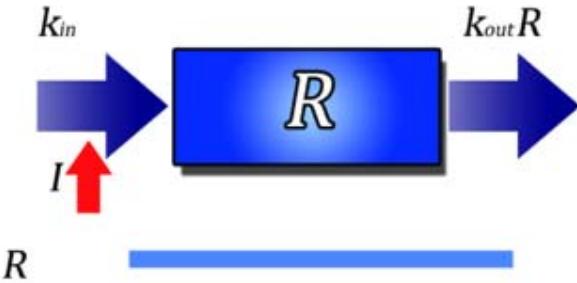
7.8.4. 체온조절 자료의 용량시간반응분석

○ 배경

8-OH-DPAT와 체온에 대한 용량반응관계를 모형화하겠다. 이를 이용하여 추후 안전성 연구에서 투여량을 얼마로 하면 되는지 결정할 수 있다. 8-OH-DPAT는 체온증가 기전의 중요 매개자인 5-HT (hydroxytyramine)의 전환속도(생성속도)를 감소시켜 간접적으로 체온을 낮춘다. 용량범위시험(dose-ranging study)에서 다섯 군의 쥐에게 각각 0, 0.03, 0.125, 0.5, 2 mg의 8-OH-DPAT를 피하 투여하였다. 기저체온으로부터의 감소폭(delta response)을 구하여, 시간경과에 따라 평균 체온감소폭을 아래 그림에 표시하였다.



상단 그래프는 8-OH-DPAT를 네 용량(0.03, 0.125, 0.5, 2 mg)으로 피하 투여 후 시간 경과에 따르는 체온감소폭(delta response)의 관측값(기호)과 예측값(실선)이다. 하단 그래프는 용량별로 시뮬레이션한 체온감소폭(delta response)이다. 체온감소폭(delta response)은 기저체온을 기준으로 한 체온변화의 절대값이다. 최대체온감소폭은 3°C이다. 자료는 Deveney 등 [1999]에서 인용하였다.



등속입력(constant rate input) 동안 모형 1의 시간에 따른 반응 양상. 파란 막대는 약물 노출기간을 나타낸다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \left[1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \right] - k_{out} \cdot R$$

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정
- 분석 실행 및 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD28data.csv)를 확인한다.

Time	Delta	Group
min		
0	0	1
5	-0.25	1
10	-0.5875	1
15	-0.68125	1
20	-0.56375	1
25	-0.46875	1
30	-0.34875	1

35	-0.29625	1
40	-0.15	1
45	-0.0775	1
50	-0.0475	1
55	0	1
60	0	1
0	0	2
5	-0.5	2
10	-1.21875	2
15	-1.39125	2
20	-1.53625	2
25	-1.59375	2
30	-1.4525	2
35	-1.3375	2
40	-1.1325	2
45	-0.96125	2
50	-0.8025	2
55	-0.6875	2
60	-0.47375	2
0	0	3
5	-1.00125	3
10	-1.60625	3
15	-2.1225	3
20	-2.47875	3
25	-2.59125	3
30	-2.54875	3
35	-2.3775	3
40	-2.2425	3
45	-2.09625	3
50	-1.87125	3
55	-1.6925	3
60	-1.4825	3
0	0	4
5	-1.355	4
10	-2.03875	4
15	-2.57625	4
20	-2.9025	4

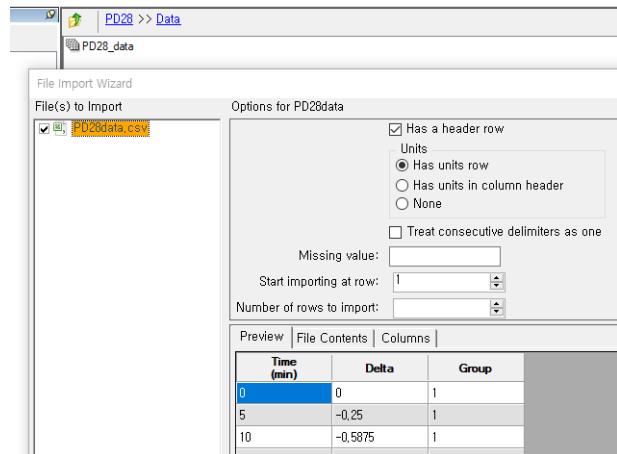
25	-2.9925	4
30	-2.93875	4
35	-2.85125	4
40	-2.73375	4
45	-2.63	4
50	-2.46125	4
55	-2.33625	4
60	-2.15125	4

– 새 프로젝트를 열고 PD28라 명명한다.

– PD28data.csv를 불러 온다

PD28 → Data 우클릭 → Import → PD28data.csv 선택 → 열기(이후 Worksheet Import Options

창에서 Has Unit row 체크)

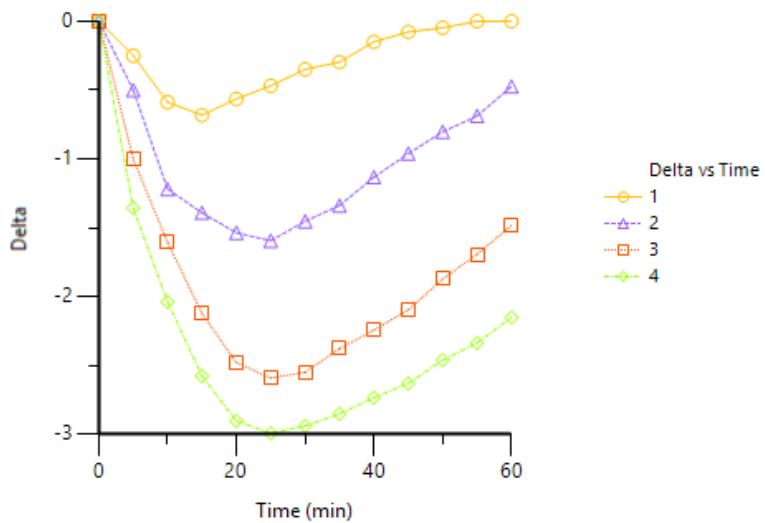


○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행: 데이터 시트(PD28data)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 클릭
- XY축 지정

Mappings							Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Time	○	●	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Delta	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Group	○	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○

- Plotting 실행 및 결과

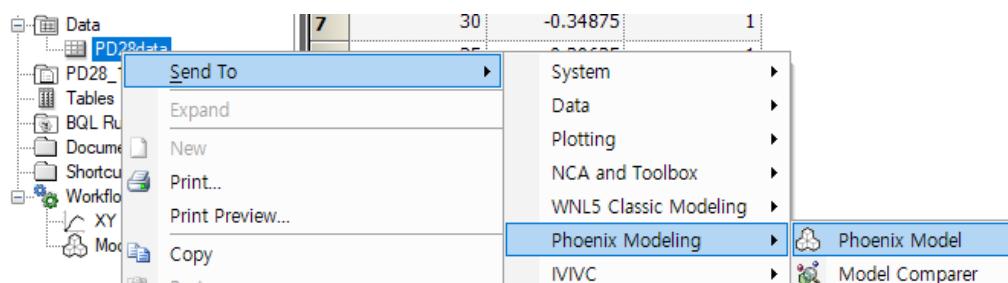


○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

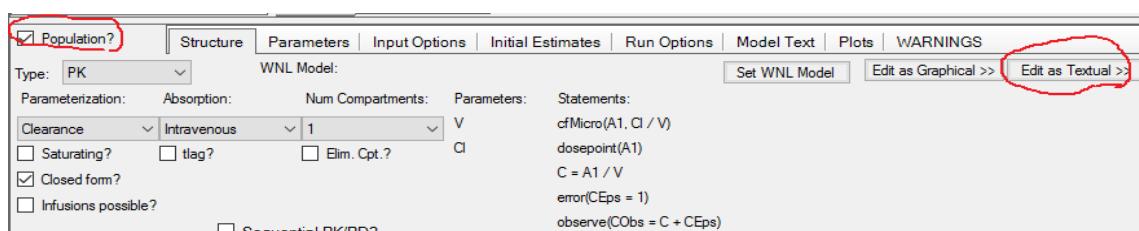
- 모형화 방법 확인

PD28 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD28.txt).

```
test(){
    deriv(Aa = - K * Aa)
    deriv(A1 = K * Aa - K * A1)
    deriv(E = Kin * (1 - Imax * C ^ n / (C ^ n + ID50 ^ n)) - Kout *
E)
    dosepoint(Aa)
    C = A1 / V
    sequence{E = Kin / Kout}
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = (E - Kin/Kout) + EEps)
```

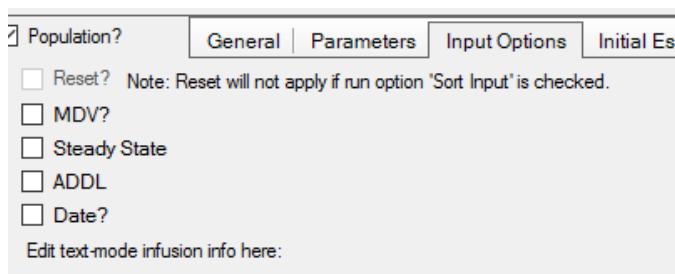
```

fixef(K = c(, 0.15, ))
fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
fixef(Kin(freeze) = c(, 1, ))
fixef(Kout = c(, 0.15, ))
fixef(Imax = c(, 0.45, ))
fixef(ID50 = c(, 0.01, ))
fixef(n = c(, 2, ))
}

```

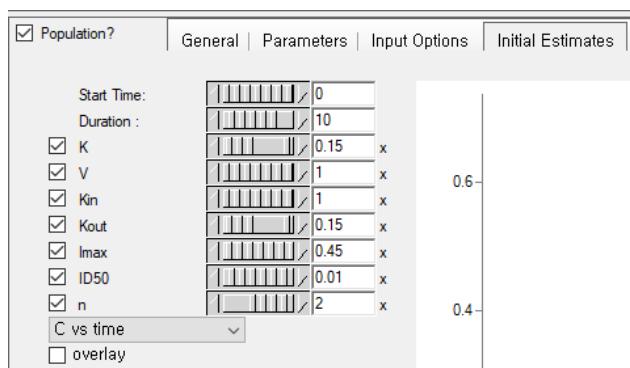
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



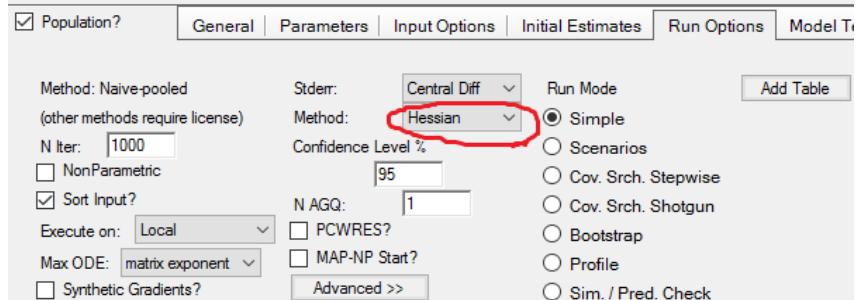
– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 Method를 Hessian으로 선택한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD28)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Aa	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Delta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Workflow → Model → Setup → Dosing (PD28)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	Group	Aa	Time
1	1	0.03	0
2	2	0.125	0
3	3	0.5	0
4	4	2	0

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

• Overall 확인

RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	42.26891	-84.53782	-72.53782	-60.830358	6	52	4	0	80.95122

• 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
K	0.0846326	1/min	0.0034066112	4.0251761	0.077775403	0.091489797	0.0009372
V	1		0	0	1	1	0
Kin	1		0	0	1	1	0
Kout	0.134551	1/min	0.0093750733	6.9676727	0.11567984	0.15342216	0.0079528
Imax	0.408044		0.024624378	6.034736	0.35847738	0.45761062	0.056873
ID50	0.0329377		0.0024510814	7.4415682	0.028003898	0.037871502	0.00052573
n	1.13784		0.059574323	5.2357382	1.0179223	1.2577577	0.30009
stdev0	0.107335		0.010524733	9.8054994	0.086149676	0.12852032	

- 분산공분산행렬

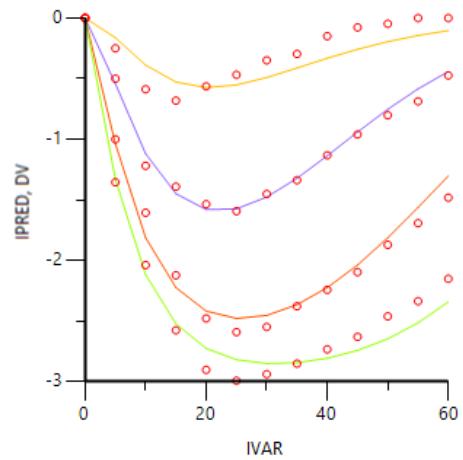
K	V	Kin	Kout	Imax	ID50	n	stdev0
1.1605E-05							
0	0						
0	0	0					
-2.4652E-05	0	0	8.7892E-05				
-5.9961E-05	0	0	0.00021661	0.00060636			
-4.3022E-06	0	0	6.2113E-06	2.9958E-05	6.0078E-06		
-2.6956E-05	0	0	6.4005E-05	-0.00023261	-7.2172E-05	0.0035491	
3.9914E-07	0	0	-1.3696E-06	-3.381E-06	-1.1002E-07	-1.1334E-06	0.00011077

- 상관행렬

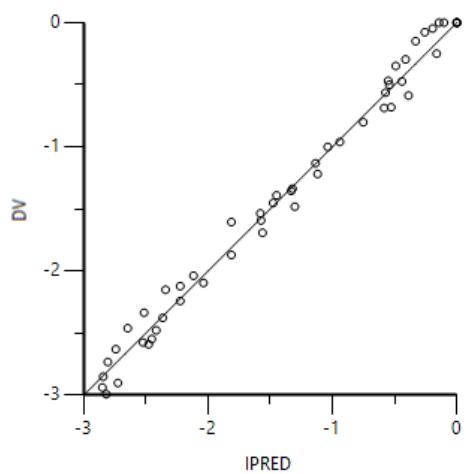
K	V	Kin	Kout	Imax	ID50	n	stdev0
1							
0	1						
0	0	1					
-0.77188911	0	0	1				
-0.7147942	0	0	0.93829317	1			
-0.51524085	0	0	0.27030252	0.49635204	1		
-0.13282314	0	0	0.11459881	-0.15856378	-0.49425593	1	
0.011132472	0	0	-0.013880592	-0.013045743	-0.0042648409	-0.0018076445	1

- Plots 확인

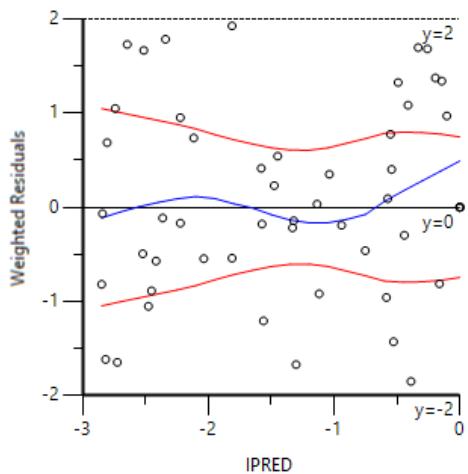
Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



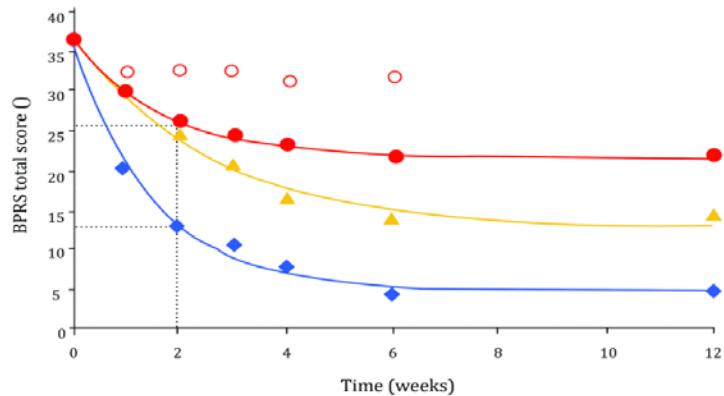
Pop IWRES vs IPRED



7.8.5. 항정신성 효과의 전환

○ 배경

환자집단에서 신경이완제 remoxipride를 하루 120–160 mg씩 반복투여한 후 급성 항정신병 효과(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS, 간편정신상태평정척도)의 시간반응곡선을 보여준다. 최대 반응의 50%에 도달하는 시간은 투여량이나 약동학과 무관함에 주목하라(remoxipride의 혈장 반감기는 사람에서 5-10시간이다). 즉, 약동학은 속도제한단계(rate limiting step)가 아니라는 의미이다. 항정상태혈장농도도달시간은 약 3-4 반감기(2일)이다. 속도제한단계는 반응에 관계하는 내인성 매개자(endogenous mediator)의 반감기(1-2주)이다.



시간경과에 따르는 반응 관측값 및 모형 예측값. 모든 환자는 remoxipride 600 mg을 매일 투여 받았다. 무반응 환자는 예측곡선에서 제외하였다. 수직 점선은 최대 반응의 50%에 도달하는 시간이며, 높은 반응을 보이는 환자군과 낮은 반응을 보이는 환자군에서 이를 표시하였다. 자료는 Lewander 등 [1993]에서 인용하였다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정
- 분석 실행 및 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

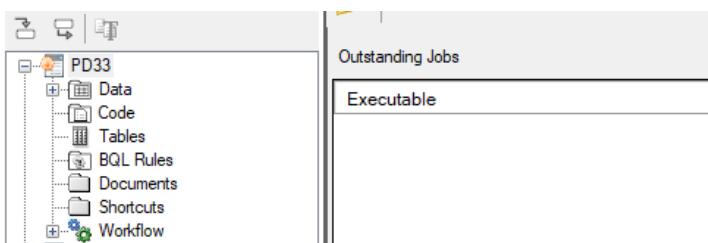
- 자료(PD33data.csv)를 확인한다.

Time	Resp_category	Response
wk		
0	50	36.5
1	50	29.76699029
2	50	25.86893204
3	50	24.45145631
4	50	23.03398058

6	50	21.61650485
12	50	21.97087379
0	75	36.5
1	75	29.79591837
2	75	24.20918367
3	75	20.48469388
4	75	16.76020408
6	75	13.78061224
12	75	14.15306122
0	100	36.5
1	100	20.24509804
2	100	13.03921569
3	100	10.29411765
4	100	7.549019608
6	100	4.460784314
12	100	4.803921569
0	0	36.5
1	0	31.89320388
2	0	32.60194175
3	0	32.24757282
4	0	31.18446602
6	0	31.89320388
12	0	Missing

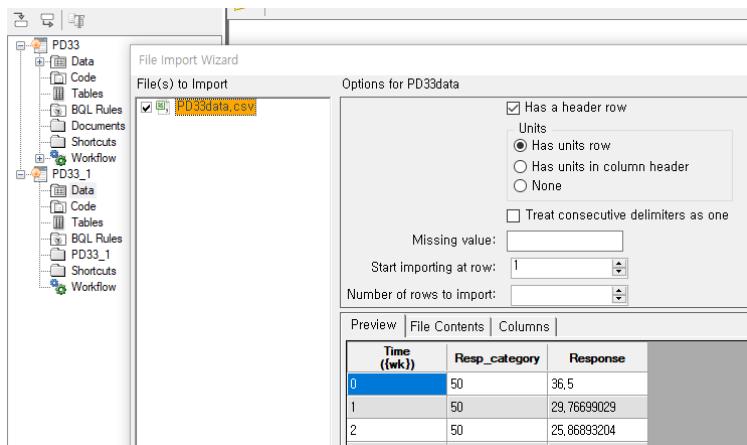
- 새 프로젝트를 열고 PD33라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PD33 입력



- PD33data.csv를 불러 온다

PD33→Data 우클릭 → Import → PD33data.csv 선택 → 열기(이후 Worksheet Import Options 창에서 Has Unit row 체크)

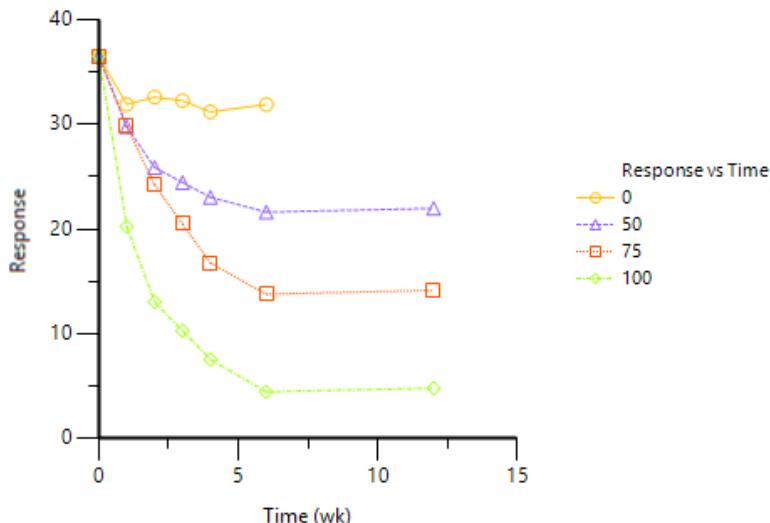


○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행: 데이터 시트(PD33data)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 클릭
- XY축 지정

Mappings							Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp_category	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

– Plotting 실행 및 결과



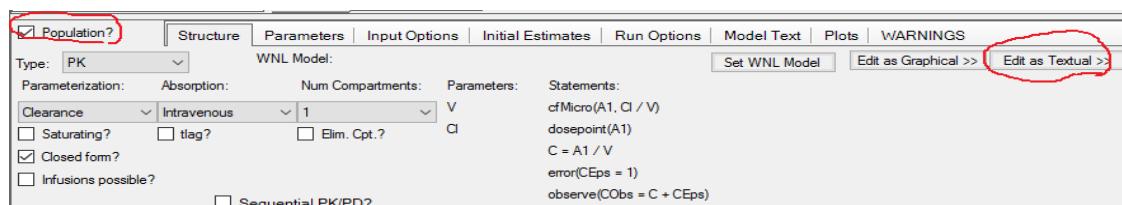
○ 모형 설정

– 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인: PD33 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행

– Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크 해제한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD33.txt).

```
test(){
    deriv(E = Kin * (1 - Imax) - Kout * E)
    sequence{E = Kin / Kout}
```

```

    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E + EEps)
    fixef(Kin = c(, 15.4, 45))
    fixef(Kout = c(0, 0.42, 2 ))
    fixef(Imax = c(0, 0.8, 1))
}

```

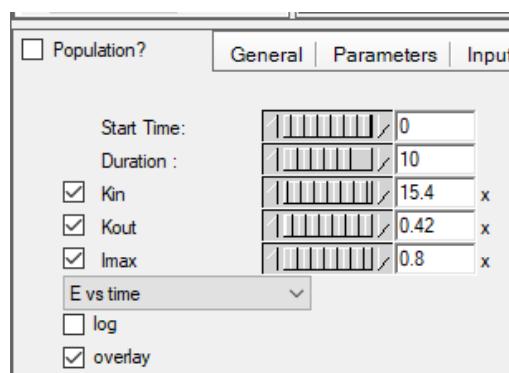
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.

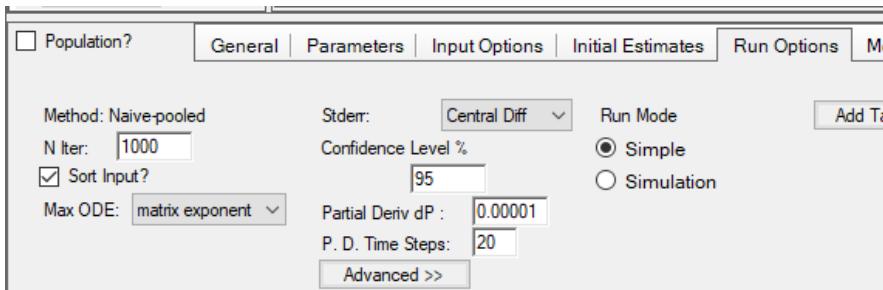


– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정



Workflow → Model → Setup → Main (PD33)에서 다음과 같이 맵핑한다.

Mappings				
	None	Sort	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp_category	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

	Resp_categor	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
1	0	3	-5.37179	10.74358	18.74358	17.910618	4	6	1	0	3070.2073
2	50	3	-0.46727	0.93454	8.93454	8.7181806	4	7	1	0	614.43612
3	75	3	-8.71702	17.43404	25.43404	25.217681	4	7	1	0	353.05198
4	100	1	-7.19934	14.39868	22.39868	22.182321	4	7	1	0	259.23011

- 모수 추정값 확인

Resp_categor	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
0	Kin	45		18.778978	41.731061	-35.80106	125.80106	1005
0	Kout	1.24251	1/wk	0.51319587	41.303158	-0.96563844	3.4506584	0.75058
0	Imax	0.126221		0.017236009	13.655421	0.052058934	0.20038307	0.00084666
0	stdev0	0.592361		0.171	28.867532	-0.14340756	1.3281296	
50	Kin	22.2014		1.1113505	5.0057678	18.664626	25.738174	18.7
50	Kout	0.608343	1/wk	0.028459972	4.6782772	0.51777167	0.69891433	0.012265
50	Imax	0.405386		0.0062184403	1.5339554	0.38559637	0.42517563	0.00057877
50	stdev0	0.258674		0.069133928	26.726276	0.038661414	0.47868659	
75	Kin	14.9216		1.5147607	10.151463	10.101009	19.742191	3.7973
75	Kout	0.402614	1/wk	0.036355192	9.0297884	0.28691683	0.51831117	0.0021981
75	Imax	0.652756		0.020786534	3.1844264	0.5866047	0.7189073	0.00064826
75	stdev0	0.840591		0.22465752	26.726139	0.1256384	1.5555436	
100	Kin	23.8617		1.6712271	7.0038057	18.543168	29.180232	5.6686
100	Kout	0.658937	1/wk	0.03974544	6.0317511	0.53245067	0.78542333	0.0031917
100	Imax	0.86744		0.013430934	1.5483416	0.82469724	0.91018276	0.0003812
100	stdev0	0.676744		0.18086735	26.726111	0.10114971	1.2523383	

- 분산공분산행렬

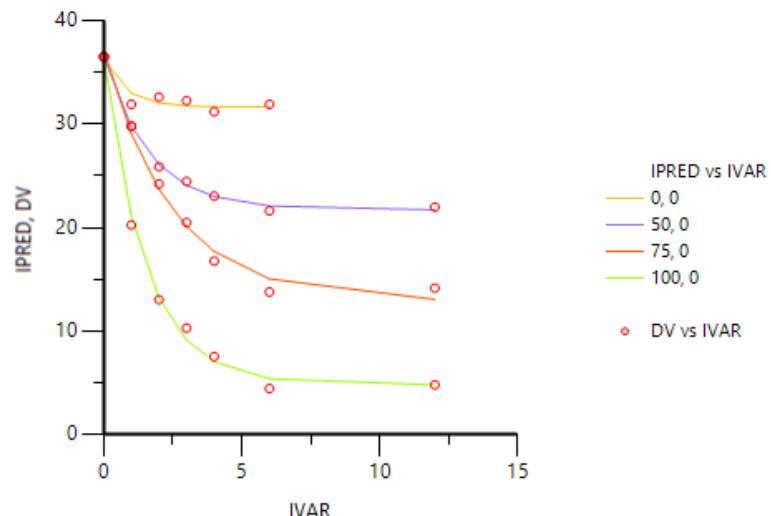
Resp_categor	Kin	Kout	Imax	stdev0
0	352.65			
0	9.6304	0.26337		
0	-0.049054	-0.0016334	0.00029708	
0	0	0	0	0.029241
50	1.2351			
50	0.031385	0.00080997		
50	-0.0016358	-5.9046E-05	3.8669E-05	
50	-0.00018093	-4.6707E-06	3.429E-07	0.0047795
75	2.2945			
75	0.054164	0.0013217		
75	-0.015013	-0.00044274	0.00043208	
75	-0.00014208	-3.4675E-06	1.1622E-06	0.050471
100	2.793			
100	0.06453	0.0015797		
100	-0.012458	-0.00035051	0.00018039	
100	-9.949E-05	-2.4487E-06	5.3691E-07	0.032713

- 상관행렬

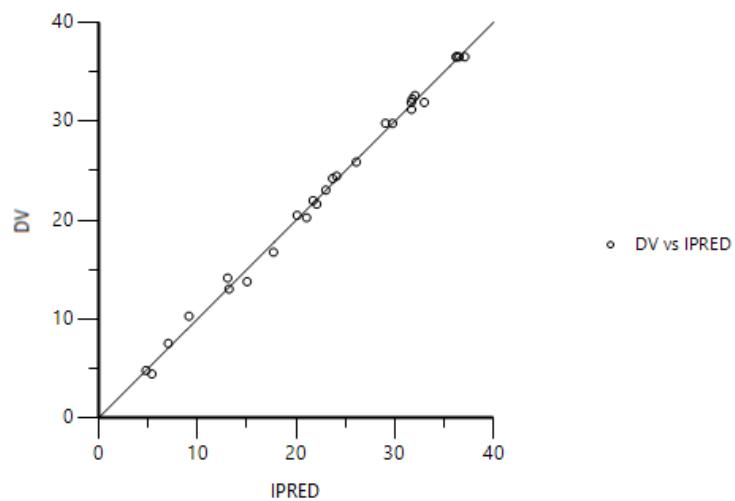
Resp_categor	Kin	Kout	Imax	stdev0
0	1			
0	0.99928468	1		
0	-0.15155343	-0.18465994	1	
0	0	0	0	1
50	1			
50	0.99228541	1		
50	-0.23669968	-0.33363726	1	
50	-0.0023548773	-0.0023738664	0.0007976177	1
75	1			
75	0.98355863	1		
75	-0.47680563	-0.58586862	1	
75	-0.0004175110	-0.0004245502	0.0002488730	1
100	1			
100	0.97149124	1		
100	-0.55501744	-0.65660907	1	
100	-0.0003291423	-0.0003406340	0.0002210217	1

- Plots 확인

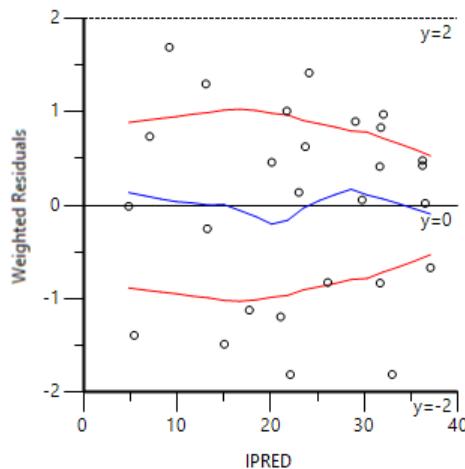
Ind DV, IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED

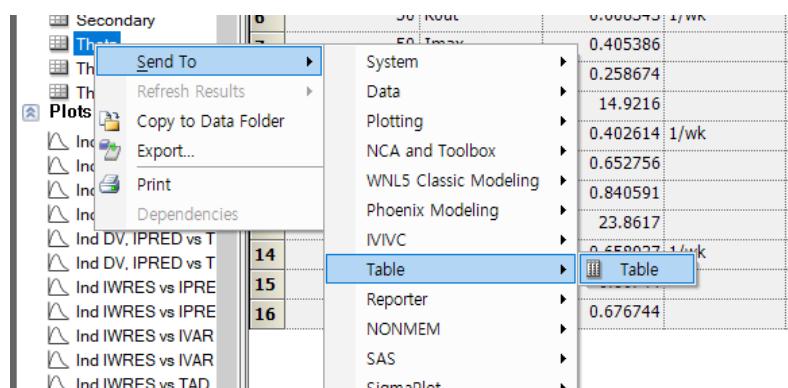


Ind IWRES vs IPRED



○ 모형 모수 확인: 표 작성

Table 실행: result의 theta에서 table을 실행하고, 아래와 같이 맵핑한다.



Mappings						
	None	Row ID	Data	Dependency	Stratification	
Resp_category	○	○	○	○	●	○
Parameter	○	●	○	○	○	○
Estimate	○	○	●	○	○	○
Units	●	○	○	○	○	○
Stderr	●	○	○	○	○	○
CV%	○	○	●	○	○	○
2.5% CI	●	○	○	○	○	○
97.5% CI	●	○	○	○	○	○
Var. Inf. factor	●	○	○	○	○	○

Resp_category	Parameter	Estimate	CV%
0.00	Imax	0.13	13.66
	Kin	45.00	41.73
	Kout	1.24	41.30
	stdev0	0.59	28.87
50.00	Imax	0.41	1.53
	Kin	22.20	5.01
	Kout	0.61	4.68
	stdev0	0.26	26.73
75.00	Imax	0.65	3.18
	Kin	14.92	10.15
	Kout	0.40	9.03
	stdev0	0.84	26.73
100.00	Imax	0.87	1.55
	Kin	23.86	7.00
	Kout	0.66	6.03
	stdev0	0.68	26.73

8. 내성과 반동모형(tolerance and rebound models)

8.1. 배경(background)

지금까지 약동학과 약력학 간에 시간 지연이 있거나 없는 다양한 약물작용 모형을 다루었다. 그러나 발생한 반응이 내인성 기전에 의하여 상쇄될 경우 어떻게 되는지 고려하지는 않았다. 세포 또는 조직이 약에 장시간 노출되면, 일반적으로 약물 반응이 점차 감소하게 된다. 이 현상을 탈감작(desensitization), 속성내성(tachyphylaxis) 또는 내성(tolerance)이라고 한다. 동물과 사람에서 이 현상을 특성화하는데 주요한 부분은, 투여 중에는 약효가 나타났다 투여 후에는 사라지고, 약물에 재노출될 때 내성이 다시 나타난다는 것이다. 일반적으로 이러한 과정과 시스템의 이월(carry over) 또는 학습효과(learning effect)는 완전히 밝혀지지 않았다.

내성(tolerance)과 반동(rebound, 투약 중단 후 내성과는 반대되는 효과)의 고전적 예는 혈압에 대한 유기질산염(organic nitrate)의 효과이다(그림 8-1). 유기질산염에 노출되면 대뇌 혈관 확장 때문에 두통이 발생한다. 수일에 걸쳐 계속 노출되면 내성이 생겨서 두통은 사라진다. 주말에 일시적으로 유기질산염을 중단하면 24~48시간의 노출중단 시기 끝에 가서 혈관수축 때문에 협심증 유사증상이 나타날 수 있다. 이것은 반동기이다. 협심증 유사 증상은 유기질산염을 다시 투여하면 사라진다. 이러한 반동효과를 피하기 위하여 니트로글리세린(다이나마이트) 공장의 노동자는 모자의 가죽 속테에 니트로글리세린을 칠하였다. 이것은 초기 경피치료시스템(transdermal therapeutic system, TDS)의 한 가지 보기였다.

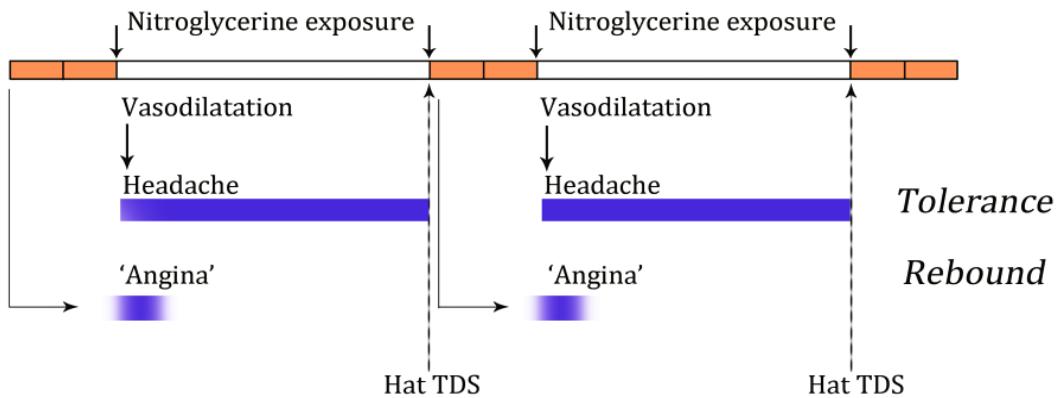


그림 8-1. 간헐적 니트로글리세린 노출의 영향과 이에 의한 두통과 협심증 유사증상 발현.

노란색 막대는 주말을, 하얀색 막대는 평일을 나타낸다. 주중의 평일 끝에서 모자 TDS (transdermal therapeutic system)를 하면 주말 끝 시기의 반동성 협심증이나 주초의 두통을 피할 수 있었다.

내성 현상은 수용체의 하향조절(down-regulation) 또는 탈감작 때문에 발생할 수 있다. 이런 변화는 수용체의 구조 변화(conformational change) 또는 내재화(interiorization)을 주로 반영하고, 후자는 수용체 수를 감소시킨다. 그러나, 내성은 수용체의 변화 없이도 생길 수 있다. 예를 들면, 전달기전(transduction mechanism)의 변화(second messenger 포함), 보조인자(co-factor) 또는 전구체(precursor)의 고갈, mRNA의 하향조절, 항체의 형성 등도 내성 발생에 기여하는 요인이 될 수 있다. 어떤 경우에는 이화효소(catalytic enzyme) 유도로 인한 대사유도(metabolic induction) 때문에 내성이 생기기도 한다. 요약하면, 내성의 원인은 다양하다. 그림 8-2는 내성 유무에 따른 수용체 조절(receptor regulation)을 일반화하여 설명한 것이다. 속성내성(tachyphylaxis)은 작용제를 반복 투여할 경우 반응이 감소하는 것을 말한다. 속성내성(tachyphylaxis)이 수용체 활성화(receptor activation)의 직접적인 결과인 것으로 판단되면 탈감작(desensitization)이라는 용어를 사용할 것을 권장한다. 내성(tolerance)은 수 분에서 수 시간 사이에 급격하게 나타날 수 있다(Castaneda-Hernandez 등 [1995], Brauer 등 [1996], Neubig 등 [2003]). LSD (lysergic acid diethylamide), morphine, 알코올에 의한 내성은 수일에서 수주에 걸쳐 생긴다.

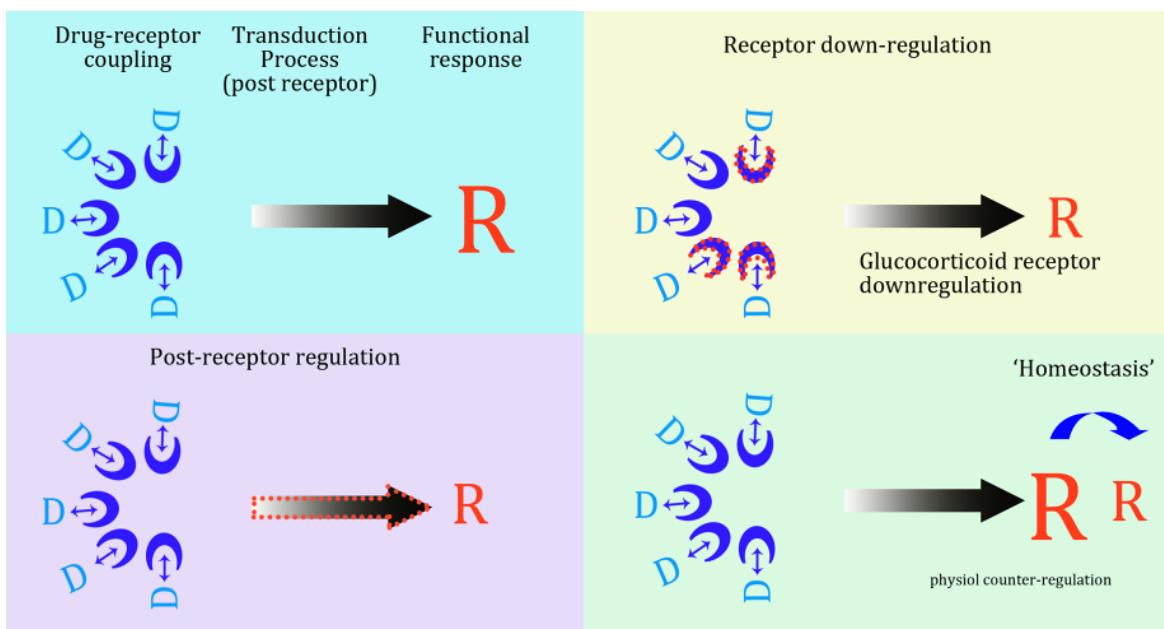


그림 8-2. 내성이 생기지 않은 상태에서의 약물수용체 연동(drug-receptor coupling), 신호전달(transduction), 기능성 반응(functional response) 발생 과정(왼쪽 위). 일부 수용체를 하향조절(down regulation)하면 신호가 약해지고 따라서 기능성 반응(functional response)도 약해진다(오른쪽 위). 신경스테로이드(neurosteroid)와 같은 수용체후 조절(post-receptor regulation)은 내성 발생의 또 다른 기전이다(왼쪽 아래). 신호전달 후 생리적 역조절(post-transductional physiological counter-regulation)은 항상성 조절(homeostatic regulation)에 의한 세 번째 기전이다(오른쪽 아래). 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor)의 하향조절은 Sun 등 [1998], Ramakrishnan 등 [2002]을 참고하고, 생리적 역조절은 Bauer 등 [1994]을 참고하라. 코카인(cocaine)과 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제)와 같은 CNS 약물의 내성 모형(tolerance model)은 Holford 등 [1990]과 Bundgaard 등 [2006]을 참고하자.

내성은 여러 약물 효과 중 전부 혹은 일부에 대하여 발생할 수 있다. 내성 현상 자체는 잘 규명되어 있지만, 내성의 시간 경과 및 소멸을 모형화한 문헌 보고는 상대적으로 적다. 표 8-1은 지난 40년 동안 개발된 모형을 정리한 것이다.

표 8-1 내성과 반동 모형의 정리(compilation of approaches to modeling tolerance and rebound)

Type of approach	Equations	Comments	References
Systems analysis	See references	Captures all relevant parts of tolerance and rebound	Urquhart and Li [1969], Veng-Pedersen and Modi[1993], Mandema and Wada [1995]
Attenuation of parameters	$EC_{50} = EC_{50} \cdot [1 + Q \cdot (1 - e^{-k_s t}) \text{ or } G = 1.0 \cdot e^{-k_s t} \text{ and } E = E_0 + G \cdot S \cdot C_b]$	Lack of mechanistic base. No rebound. Acute dosing	Colburn and Eldon [1994], Chow et al [1985], Hammarlund et al [1985]
Tolerance compartment	See Ouellet and Pollack [1997]	Lack of mechanistic base.	Gardmark et al [1993]
Hypothetical antagonistic metabolite	$\frac{dC_M}{dt} = k_M \cdot (C_p - C_M)$ $E = E_0 + S \cdot C_p / \left[1 + \frac{C_M}{IC_{50}} \right]$	Cannot accommodate for rebound	Porchet et al [1988]
Precursor turnover model	$\frac{dP}{dt} = k_{in} - k_{tol} \cdot P$ $\frac{dR}{dt} = k_{tol} \cdot P - k_{out} \cdot R$	Catenary model. Predicts transient response, and complete tolerance and AUC-response equals AUC-rebound	Licko and Ekblad [1984, 1992], Sharma et al [1998]
Counteracting mechanisms	$E_{NET} = 100\% - E_D + E_C \text{ where } E_D = m \cdot C_{NTG}$ $E_C = \frac{k_0 \cdot k_1 \cdot m}{V} \cdot \left[\frac{\frac{1}{k_{el} \cdot k_{off}} - \frac{e^{-k_{el} \cdot (t-t_{lag})}}{k_{el} \cdot (k_{off} - k_{el})}}{\frac{e^{-k_{off} \cdot (t-t_{lag})}}{k_{off} \cdot (k_{el} - k_{off})}} \right]$	Predicts partial tolerance, and AUC response equals AUC rebound	Bauer and Fung [1994]
Turnover of receptor regulation	See reference	Mechanistic approach with insightful development of physiological PD models. Captures all relevant parts of tolerance and	Sung et al [1999], Ramakrishnan et al [2002]

		rebound	
Feedback on turnover rate	$\frac{dP}{dt} = k_{in} \cdot \left[1 - \frac{R}{R_{max}} \right] - k_1 \cdot P$	Self-regulating turnover rate, does not capture rebound	Rescigno and Segre [1961]
Turnover feedback models	$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot M$ $\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M$	Coupled turnover models with moderator compartment (M). captures relevant parts of 과상승, tolerance and rebound. See Section 3.11.7	Ackerman et al [1964], Holford et al [1990], Wakelkamp et al [1996], Zuiderveld et al [2001]
Turnover feedback models incorporating animal handling and carry-over effects	$\begin{cases} \frac{dB_1}{dt} = \alpha \cdot (B_1 - B_2) - B_1^3 \\ \frac{dB_2}{dt} = \beta \cdot (B_1 - B_2) \end{cases}$	See previous category. Captures also all relevant parts of carry-over and memory effects	Sällström et al [2005]

8.2. 시스템 분석(systems analysis)

내성은 공학적 방법으로 모형화할 수도 있다(그림 8-3).

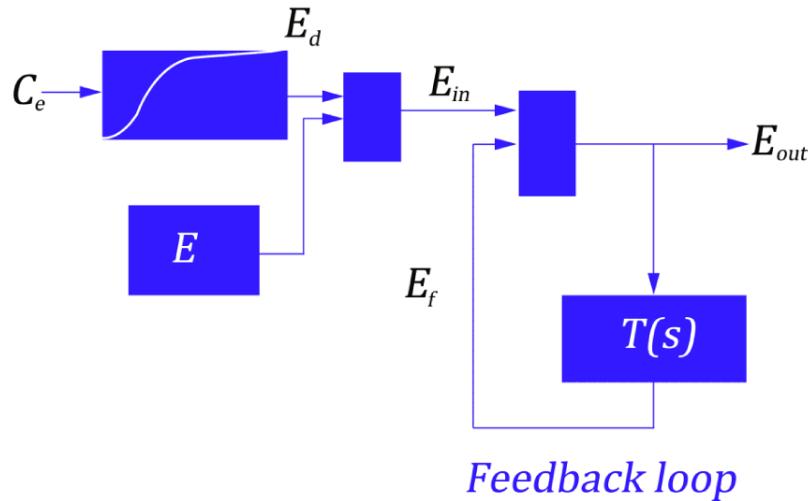


그림 8-3. Urquhart와 Li [1969], Mandema와 Wada [1995]의 모형 예제. C_e 는 효과구획농도이다.

E_o 는 기저효과. E_{out} 은 반응 관측값. $T(s)$ 는 시간 지연 함수(time delay function). Veng-Pedersen과 Modi [1993], Gennemark 등 [2014]도 참고하라.

약동학은 지수함수항의 합으로 모형화할 수 있다.

$$C_p = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{\lambda_i \cdot t} \quad (8-1)$$

이것은 효과구획농도 C_e 로의 입력 역할을 한다.

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot C_p - k_{e0} \cdot C_e \quad (8-2)$$

위의 C_e 는 다음과 같이 약물에 의한 반응(drug induced response) E_d 를 견인한다.

$$E_d = \frac{E_{\max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} \quad (8-3)$$

약물에 의한 반응 E_d , 기저값 E_o , 되먹임에 의한 효과(feedback generated effect) E_f 는 식 8-4과 같이 합칠 수 있고, 이 모형 식을 자료에 적합한다.

$$E_{out} = E_d + E_o - E_f \quad (8-4)$$

8.3. 모수의 시간 의존적 변화

여러 용량 수준을 투여한 후 용량별 농도효과곡선을 그려보면, 내성이 생겼을 경우 EC_{50} 증가, E_{max} 감소, 혹은 이 두 가지가 모두 보일 것이다. 그림 8-4는 EC_{50} 증가 및 E_{max} 감소를 보여주고 있다.

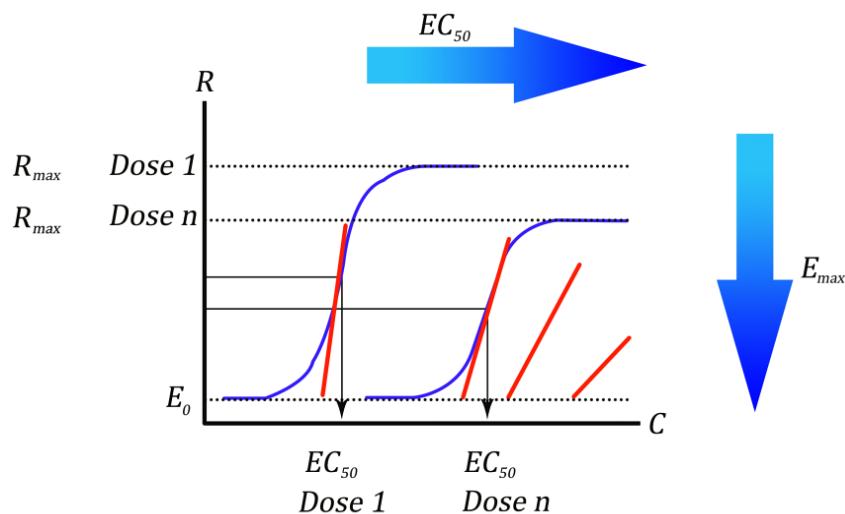


그림 8-4. 시간에 지나면서 $|EC_{50}|$ 증가하고, E_{max} 가 감소하는 현상을 설명한 그림.

겉보기에 EC_{50} 와 E_{max} 가 변한 것처럼 보이더라도, 실제로는 내인성 중재자(endogenous modulator, M)와 같은 다른 과정이 반응을 상쇄하고 있을 수도 있다. 즉, 표준적인 방법과 모형으로 분석하였을 때는 역가나 내인성 활성도(intrinsic activity)의 변화로 보일지라도, EC_{50} 이 시간에 따라 변하지 않는 되먹임 모형(feedback model)을 사용하면 이 같은 시스템을 정확하게 모형화할 수 있다. 이것은 생체 기전에 대한 정보가 적절한 모형화를 위하여 얼마나 중요한지 보여주는

사례이다. 즉, EC_{50} 과 E_{max} 의 변화가 실제 일어난 것인지 곁보기로 그런 것인지 구분하지 않으면, 잘못된 판단을 할 수 있다(그림 8-4).

위와 같은 자료는 모수의 값이 시간경과에 따라서 증가 혹은 감소하는 모형으로 기술할 수 있다. Colburn과 Eldon [1994]이 E_{max} 모형에 대하여 이 방법을 고찰한 바 있다. 먼저 시뮬레이션 목적으로 단회정주 후 일구획 모형을 따르는 것으로 가정한다.

$$C_p = C_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

효과구획농도는 다음과 같다.

$$C_e = \frac{k_{e0} \cdot C_0}{k_{e0} - \lambda} \cdot (e^{-\lambda \cdot t} - e^{-k_{e0} \cdot t})$$

E_{max} 모형은 다음과 같다.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n} \quad (8-5)$$

감작(sensitization)과 내성을 설명하기 위하여, 식 8-5의 약력학 모수와 k_{e0} 를 시간의존적으로 변화시킬 수 있다. 감작 때 EC_{50} 은 감소, n , k_{e0} , E_{max} 는 증가한다. 반면에 내성 때는 EC_{50} 은 증가, n , k_{e0} , E_{max} 는 감소한다. 그림 8-4는 내성의 경우이므로 EC_{50} 은 증가하고 E_{max} 는 감소한다. 시간경과에 따라서 모수값이 커질 때(EC_{50})

$$P(t) = P \cdot \left[1 + Q \cdot \left(1 - e^{-k_1 \cdot t} \right) \right] \quad (8-6)$$

P 는 모수이다. Q 는 곱셈인자이며 0부터 ∞ 사이의 값이다. Q 는 시간경과에 따라서 모수가 증가하는 정도를 의미한다. k_1 은 모수 증가의 속도상수이다. t 는 모수값이 다시 일정해지기 이전에 값이 커지는 시간이다.

반대로 시간경과에 따라서 모수값이 작아질 때(E_{max})

$$P(t) = P \cdot [(1-R) + R \cdot e^{-k_2 \cdot t}] \quad (8-7)$$

P 는 모수이다. R 은 0부터 1까지의 곱셈인자이며, 감소하는 분율이다. 가령 $R=0.75$ 이면 위의 E_{max} 는 시간이 무한대로 가면 원래 값의 25%까지 감소할 수 있다. 즉, 최대 75% 감소한다. k_2 는 모수 감소의 속도상수이다. t 는 모수값이 다시 일정해지기 이전에 값이 작아지는 시간이다.

이 방법은 기저 생체 기전을 밝히지 않고도 자료를 스무딩하는 유연한 방법이다. 그러나 불행히도, 이 방법은 모수의 값이 기저값으로 회복되지도 않고 반동 현상을 설명할 수도 없다. 코카인 정주 후 심장박동에 대한 내성 모형을 그림 8-5에서 보여주고 있다. 초기값 1에서 시작하여 단항 지수함수적으로 감소하는 함수를, 농도효과관계의 기울기항에 곱하여 코카인의 심혈관 작용을 감소시킨다. 이 모형은 완전 내성과 약리 효과의 완전 소실을 가정하며, 반복 투여나 휴약기 약력학(washout dynamics)은 적용할 수 없다. 또한 약물을 갑자기 중단한 후 발생하는 반동(rebound)은 예측할 수 없으며, 용량이나 투여 속도가 변해서도 안된다.

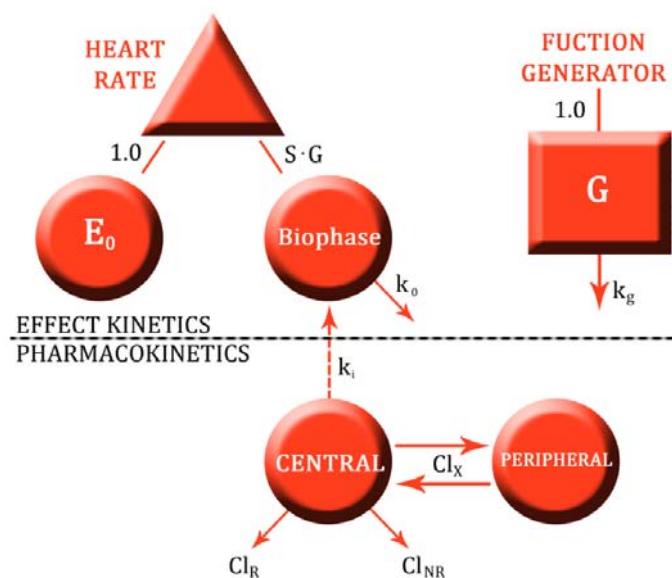


그림 8-5. Chow 등 [1994]의 심혈관계 효과에 대한 코카인 내성모형. S: 비례항.

약동학은 다음과 같이 지수함수항의 합으로 모형화한다.

$$C_p = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{\lambda_i \cdot t} \quad (8-8)$$

코카인 생체상농도 C_b 의 증가와 감소는 혈장 약동학과 일차입출력모형(일차입력상수 k_i 와 일차출력상수 k_o)에 의하여 결정된다.

$$\frac{dC_b}{dt} = k_i \cdot C_p - k_o \cdot C_b \quad (8-9)$$

세번째 모수 S 는 생체상 약물농도 C_b 와 초기 심박수 변동 효과의 관계를 설정해준다. 이 효과의 강도는 함수 생성자(function generator) G 를 포함함으로써 서서히 감소된다. 함수 G 는 내성을 모방하기 위하여 사용된다.

$$G = (1.0) \cdot e^{-k_g \cdot t} \quad (8-10)$$

여기서 k_g 는 효과 감소에 대한 일차속도상수이다.

코카인의 심박수 변동 효과는 S, G, C_b, E_0 가 서로 연관된 식 8-11으로 기술된다.

$$E = E_0 + G \cdot S \cdot C_b \quad (8-11)$$

Hammarlund 등 [1985]은 Chow 등 [1994], Colburn과 Eldon [1994]의 것과 유사한 방법을 기술한 바 있다. 이 모형에는 E_{max} 가 시간경과에 따라서 지수함수적으로 감소하였고, 지속적 투여 동안 완전 내성을 가정하지 않음에도 불구하고, Chow 등의 것과 동일한 제한 사항이 있다.

8.4. 길항적 대사체 모형(antagonistic metabolite model)

Porchet 등 [1989]은 니코틴의 심혈관계 효과를 상쇄하는 가상의 길항적 대사체 모형을 제안하였다. 이 가상의 대사체는 단일 속도상수 k_M 에 따라 생성되고 제거된다(그림 8-6).

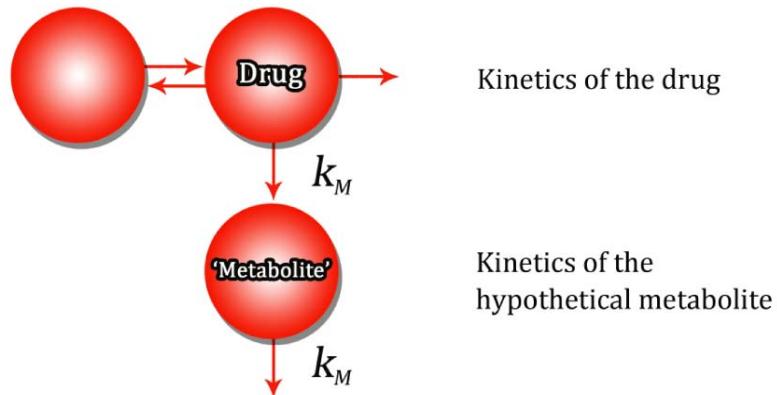


그림 8-6. Porchet 등 [1989]이 제시한 가상 대사체 모형.

약동학은 지수함수항의 합으로 모형화된다.

$$C_p = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{\lambda_i \cdot t} \quad (8-12)$$

가상의 길항적 대사체 농도 C_M 은 다음과 같이 모약물의 혈장 약동학에 의하여 견인된다.

$$\frac{dC_M}{dt} = k_M \cdot (C_p - C_M) \quad (8-13)$$

여기서 k_M 은 대사체의 일차 생성 및 제거 속도상수이다. 약물과 대사체가 반응에 미치는 결합효과는 다음과 같다.

$$E = E_0 + \frac{S \cdot C_p}{1 + \frac{C_M}{IC_{50}}} \quad (8-14)$$

이 방법의 한가지 장점은 여러가지 입력함수를 다룰 수 있다는 점이다. 그러나 너무 경험적이면서 생리적 해석이 어렵다는 것이 상당한 제한점이다.

8.5. 내성구획모형(tolerance compartment model)

내성의 시간경과를 흉내내고자, 속도상수를 가지는 가상의 상쇄 내성구획모형이 제안된 바 있다(그림 8-7). 이 모형은 여러가지 입력함수를 다룰 수 있으나, 너무 경험적이면서 생리적 해석이 어렵다는 것이 상당한 제한점이다.

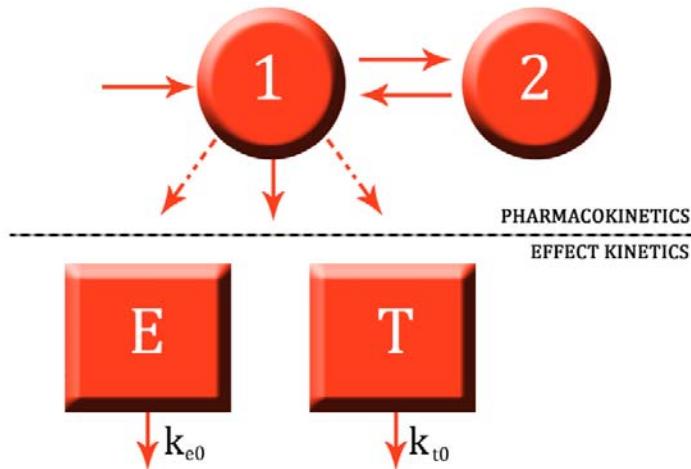


그림 8-7. 내성구획모형. 중심구획 1에서 나가는 대시선은 혈장농도가 효과 E 구획과 내성 T 구획을 어떻게 견인하는지를 보여주고 있다(Gardmark 등 [1993], Ouellet와 Pollack [1997]).

약동학은 지수함수항의 합으로 모형화한다.

$$C_p = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{\lambda_i \cdot t} \quad (8-15)$$

가상의 효과구획농도 C_e 는 다음에 따라서 모약물의 혈장 약동학에 의하여 견인된다.

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0} \cdot C - k_{e0} \cdot C_e \quad (8-16)$$

여기에서 k_{e0} 는 효과구획농도의 일차 생성 및 제거 속도상수이다. 가상의 내성구획(tolerance compartment) 내 농도 C_t 는 혈장약동학에 의하여 다음과 같이 견인된다.

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{t0} \cdot C - k_{t0} \cdot C_t \quad (8-17)$$

여기서 k_{t0} 는 내성구획의 일차 생성 및 제거 속도상수이다. 효과구획과 이를 상쇄하는 내성구획을 모두 고려한 최종 반응은 다음 식과 같다.

$$E = E_e - E_t \quad (8-18)$$

8.6. 상쇄기전(counteracting mechanism)

Nitroglycerine에 의한 혈역학적 변화와 내성은 잘 알려져 있으나, 우리가 아는 한 Bauer와 Fung 모형 이외의 수학적 모형은 아직까지 제시된 적이 없다(그림 8-8). 이 모형은 직접적인 정맥확장 효과와, 초기 혈관확장의 정도에 따라 발생하는 혈관수축효과가 서로 상쇄하는 형태로 구성된다. 이 모형을 통하여 시스템을 좀 더 잘 이해할 수 있게 되고, 이런 류의 약물에서 투여용법도 합리적으로 설계할 수 있다.

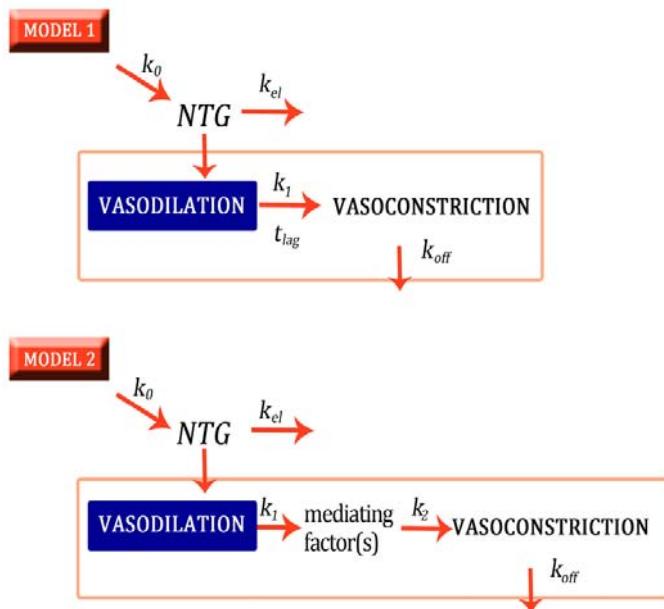


그림 8-8. Bauer와 Fung [1994]이 제안한 nitroglycerine 효과의 상쇄내성모형(counteracting tolerance model).

Nitroglycerine의 혈관확장효과 E_D 는 다음과 같이 모형화할 수 있다.

$$E_D = m \cdot C_{NTG} \quad (8-19)$$

여기서 C_{NTG} 는 nitroglycerine을 주에게 등속지속정주하는 동안의 혈장약동학 함수이며, m 은 약력학 모수이다. 혈관확장효과를 상쇄하는 시스템의 혈관수축 E_C 는 다음과 같이 모형화된다(모형1).

$$E_C = \frac{k_0 \cdot k_1 \cdot m}{V} \cdot \left[\frac{\frac{1}{k_{el} \cdot k_{off}} - e^{-k_{el} \cdot (t-t_{lag})}}{\frac{k_{el} \cdot (k_{off} - k_{el})}{e^{-k_{off} \cdot (t-t_{lag})}} - \frac{k_{off} \cdot (k_{el} - k_{off})}{e^{-k_{el} \cdot (t-t_{lag})}}} \right] \quad (8-20)$$

지연시간(lag-time) t_{lag} 은 확장과 수축 사이의 시간지연을 기술한다. 이와는 다르게, 매개효과(mediating effect)에 대한 속도상수 k_2 를 식 8-21처럼 넣기도 한다(모형2).

$$E_C = \frac{k_0 \cdot k_1 \cdot m}{V} \cdot \left[\frac{\frac{1}{k_{el} \cdot k_2 \cdot k_{off}} - e^{-k_{el} \cdot (t-t_{lag})}}{\frac{k_{el} \cdot (k_2 - k_{el}) \cdot (k_{off} - k_{el})}{e^{-k_2 \cdot (t-t_{lag})}} - \frac{k_2 \cdot (k_{el} - k_2) \cdot (k_{off} - k_2)}{e^{-k_{off} \cdot (t-t_{lag})}}} \right] \quad (8-21)$$

순효과(net effect) E_{NET} 는 다음과 같이 기저값 100%, 혈관확장 E_D , 혈관수축 E_C 의 합이다.

$$E_{NET} = 100 - E_D + E_C \quad (8-22)$$

8.7. 되먹임(feedback)과 반등(rebound)

반동은 내성과 관련된 현상인데, 자극 중단 후 시스템이 기저값 이하의 반응으로 되돌아 가는 것을 말한다. 반대 방향으로 반동이 발생할 수도 있는데, 시스템이 억제되다가 이 억제가 중단될 경우 기저값 이상의 과도한 반응이 나타난다. 반동은 간혹 금단증상(withdrawal symptom) 또는 금단(abstinence)의 형태로 나타나기도 한다. 금단증상이 잘 기술되어 있는 약물의 예: clonidine과

혈압; morphine 및 술과 진전섬망(delirium tremens); 진정제(sedative); 항불안제(anxiolytics: 섬망, delirium), 항정신병약(antipsychotics)과 항우울제. 그림 8-9는 자극성 효과를 보이는 약물에 노출되기 전, 중, 후의 시간반응곡선이다.

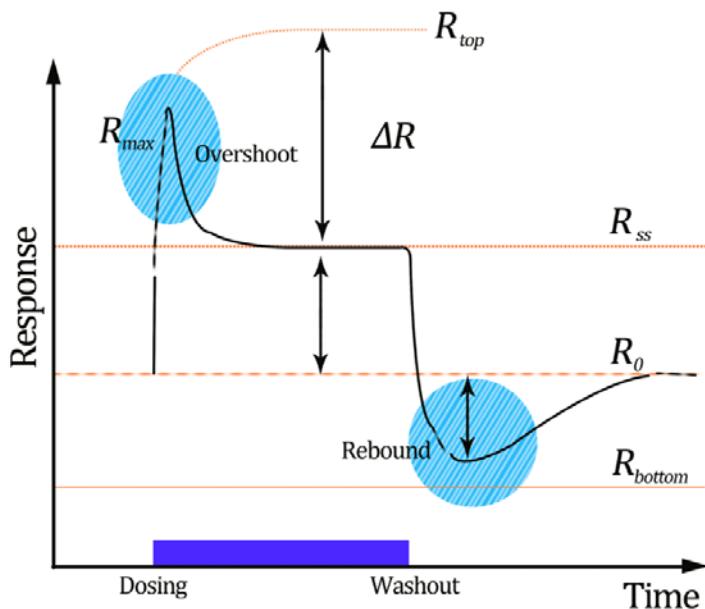


그림 8-9. 자극성 약물 효과 전, 중, 후의 시간반응곡선. 초기 상승부와 최대점을 과상승이라고 한다. 이후부터는 약력학적 항정상태에서 평평해진다. 약물이 제거되고 나면, 반응은 급속하게 떨어지고 기저값 이하로 감소된다. 기저값 이하 부분을 반동이라고 한다. R_{top} 은 내성이 생기지 않은 시스템의 항정상태 반응이다. R_{bottom} 은 반동효과의 강도이다.

내성을 관찰하는 가장 쉬운 방법은 반복 투여 혹은 지속 조절입력(continuous controlled input)을 해보는 것이다. 그림 8-10은 내성이 생기지 않은 시스템과 생긴 시스템에서의 시간농도, 시간반응곡선이다.

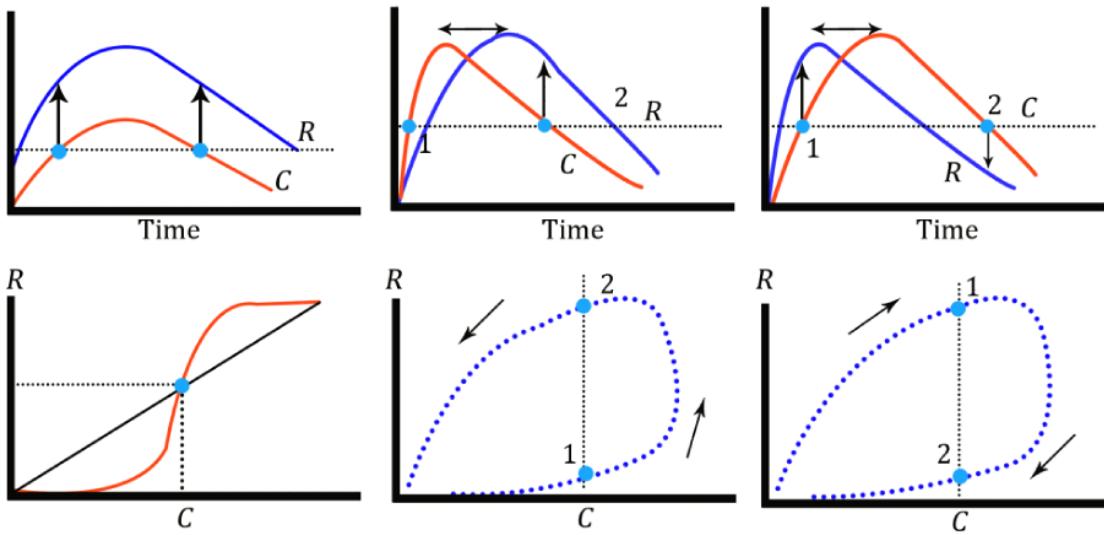


그림 8-10. 내성이 생기지 않은 직접 시스템(왼쪽), 간접 시스템(중간), 그리고 내성이 생긴 시스템(오른쪽). 내성이 발생하면 농도반응곡선의 방향이 반대로 된다(오른쪽)

그림 8-10 중간 하단의 농도반응곡선은 시계반대방향의 이력현상을 보인다. 이력이라는 말은 반응이 늦게 나타난다는 의미이다. 반면에 내성은 흔히 시계 방향의 농도반응곡선을 보이나(그림 8-10 우측 하단, 이를 proteresis라고 하며, 농도보다 효과가 더 빨리 증가한다), 항상 그런 것은 아니다. 시스템으로의 약물 입력속도가 분포속도나 내성 발생보다 빠르거나, 약물의 작용이 억제형일 때, 내성에 의하여 시계 반대 방향의 농도반응곡선이 나올 수 있다. 참고로, 약물이 억제형 효과를 보일 때 이력고리는 시계방향이다.

다음은 되먹임(feedback) 및 풀(pool) 모형의 개념을 설명하고, 이들의 차이점 중 몇 가지를 보여주도록 하겠다(그림 8-11). 제시되는 모형은, 반대되는 과정들이 동시에 작동할 때 시스템이 어떻게 되는지 간단하게 보여주고, 약물 작용(R)의 시간경과뿐만 아니라 가상의 조절자(M) 혹은 풀의 시간경과도 예측할 수 있게 해준다. 그림 8-11의 모형 2는 효소 유도의 가소성(plasticity)을 모형화하는데도 사용할 수 있다. 이것은 8.9절에서 더 논의하도록 한다. 그림 8-11은 음성 되먹임 조절(1과 2)과 풀(pool)/전구체(precursor) 모형(3)의 개념을 도식적으로 보여주고 있다.

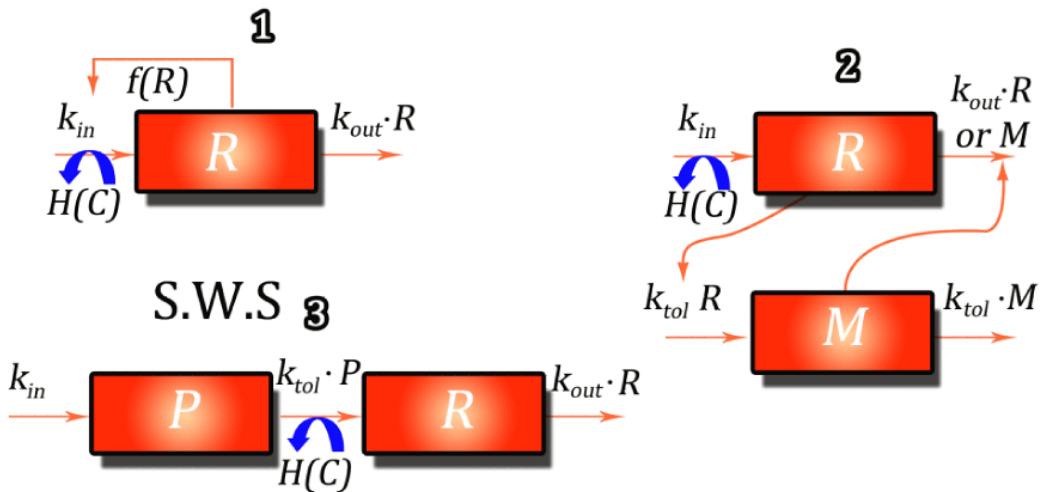


그림 8-11. 단순 되먹임(simple feedback, 1) 및 조정자 되먹임(moderator feedback, 2)에 의한 음성 조절(negative control). 전구체(precursor) 모형(3) 또한 내성모형에 적용된다. R 은 약물효과를 나타내고, M 은 내인성 조정자(endogenous modulator) 효과, P 는 전구체(precursor)를 나타낸다. k_{out} 과 k_{tol} 은 R 과 M 의 생성과 소실, P 의 소실에 대한 일차속도상수이다. $H(C)$ 는 R 구획의 내성, 반동을 나타내기 위하여, 약물이 작용하여야 하는 부위를 보여준다. 단순 되먹임은 모형(1)의 소실항에도 작용할 수 있다. 풀 또는 전구체 모형(3)은 Ekblad와 Licko [1984]와 Licko와 Ekblad [1987, 1992a, b], Sharma 등 [1995]에 자세히 설명되어 있다.

8.8. 전환속도에 대한 단순음성되먹임(simple negative feedback on turnover rate)

그림 8-11 (1)의 단순되먹임은 전환속도에 생리적 제한을 가하여 직접적으로 조절하는 것이다(Rescigno와 Segre [1961, 1966]).

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot [1 - f(R)] - k_{out} \cdot R \quad (8-23)$$

$f(R)$ 함수는 다음과 같다.

$$f(R) = \frac{R}{SP} \quad (8-24)$$

SP 는 조절 시스템(regulating system)의 설정점(set point)을 의미한다. 입력 수식 $k_{in} \cdot [1 - f(R)]$ 은 $k_s \cdot [R_{ss} - R]$ 과 같은 다른 형태로 대체할 수 있다. 후자는 항정상태 조절(steady state regulation)을 의미한다. 식 8-24의 SP 는 온도조절장치의 실내설정온도(desired room temperature)와 비견할 수 있다. 기저반응(baseline response)을 다음과 같다고 하자.

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{SP}{SP + \frac{k_{in}}{k_{out}}} \quad (8-25)$$

SP 가 k_{in}/k_{out} 에 비하여 작을 때, R_0 는 SP 의 영향을 받으므로,

$$R_0 \approx SP \quad (8-26)$$

SP 가 k_{in}/k_{out} 에 비하여 클 때, R_0 는 대략 k_{in}/k_{out} 에 가까워진다. 만약, 약물이 $H(C)$ 를 통하여 전환속도에 작용한다면, 항정상태반응은,

$$R_{ss} = H(C) \cdot \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{SP}{SP + \frac{k_{in}}{k_{out}}} \quad (8-27)$$

식 8-23은 다음 절에서 다룰 조정자조절모형(moderator governed model)과는 달리 과상승이나 반동을 포착하지 못한다. 되먹임 SP 는 소실에도 작용할 수 있는데,

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot \left(1 - \frac{SP}{R}\right) \quad (8-28)$$

E_{max}/I_{max} 가 다른 여러 약물을 동시에 투여하지 않은 한, SP 는 독립적으로 추정하여야 한다.

8.9. 조정자 매개 음성 되먹임(negative feedback via a moderator)

Ackerman 등 [1964]은 그림 8-11 (2)의 조절 형태를 기술한 바 있는데, 이는 조정자 매개 음성 되먹임에 의한 조절로 알려져 있다. 이 모형은 효소유도(enzyme induction)를 모형화하는데도 사용할 수 있다. 조절되는 시스템의 상태에 관한 정보(이 경우 R)가 되먹임되어, 시스템 상태에 영향을 미치는 변수(이 경우 유출속도, outflow rate)가 변경되고 이어서 시스템의 상태가 변하게 된다. 이때의 되먹임은 R 의 일시적 증가로 인하여 유출(outflow)이 증가하고 이것은 다시 R 을 감소시키므로 음성 되먹임이다. 이는 일중변화(circadian rhythm)처럼 k_{in} 이 변하는 함수일지라도 가능하다. 그림 8-12는 약물 투여 후 즉시 과상승, 약물 노출 기간 동안 어깨 부분 PD_{ss} , 약물 중단 후 반동을 포함하고 있다. AUC_E 와 AUC_R 이 비대칭성이라는 점도 주목할 만한 점이다.

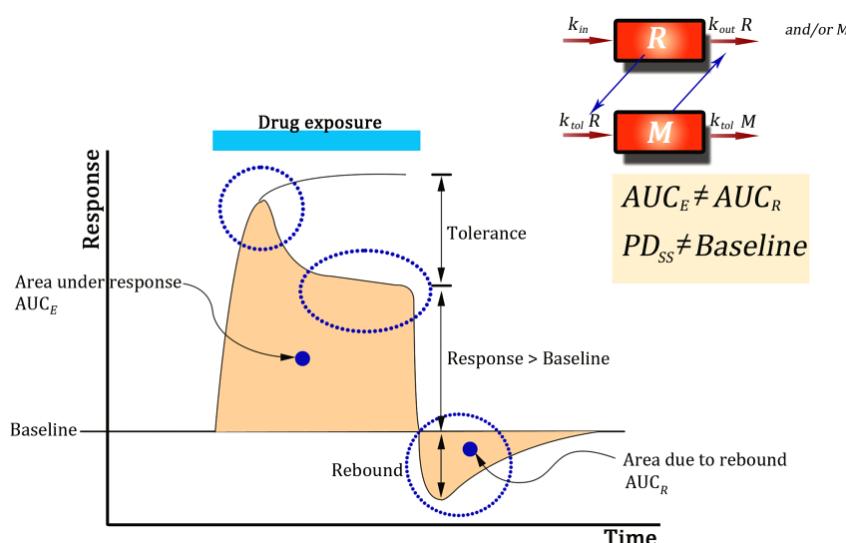


그림 8-12. 약물의 시간반응경과 중 내성과 반동(되먹임 모형, 약물 노출은 하늘색 수평 막대로 표시하였다).

그림 8-13은 cortisol/ACTH 약력학 자료이다.

Biophase kinetics



Dynamics

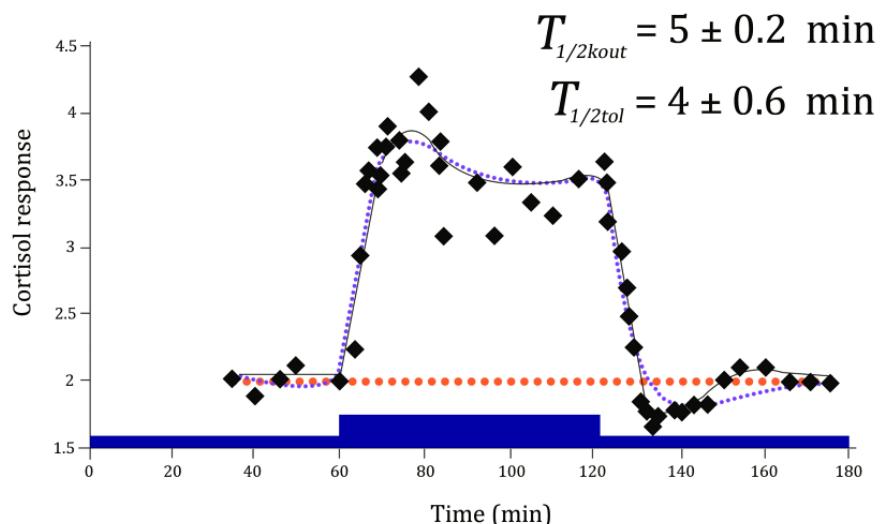
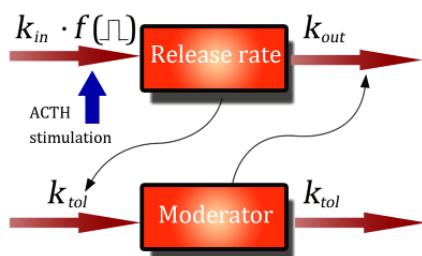


그림 8-13. ACTH 농도를 1에서 $2 \mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$ 로 계단식 증가시켰다 다시 $1 \mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$ 로 계단식 감소시켰을 때(파란색 막대), 시간경과에 따른 코티솔 분비속도의 관측값(검정색 마름모)과 예측값(실선). 주황색 점선은 기저값을 의미한다. 120분과 180분 사이에서 기저값 아래 위로 변동하는 것을 주목하기 바란다. 자료는 Urquhart와 Li [1969]에서 인용하였다.

기저값, 과상승, 어깨, 반동, 기저값 주위로의 변동을 주목하라. 또한 기저값 아래, 위로의 반응 형태가 비대칭임도 주목하라.

그림 8-12와 그림 8-13에 나오는 반응 R 의 활성화 및 소실을 다음과 같이 모형화될 수 있다고

가정하자.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot M \quad (8-29)$$

약물이 존재함을 표시하는 $S(C)$ 는 R 의 생성을 자극하고, 이 자극은 내인성 조정자 M 에 의하여 상쇄된다. R 의 소실은 M 에 의하여 간접적으로 조절되는 것을 주목하기 바란다. M 은 R 과 내성 발현 속도 상수 k_{tol} 에 의하여 조절되며 다음 식으로 나타낼 수 있다.

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \quad (8-30)$$

이 특수한 예에서, 모수 k_{tol} 은 M 의 생성 및 제거 모두를 조절하도록 선택되었다. 그러나 속도가 다른 여러 과정의 정보를 많이 포함하고 있는 자료일 경우에는 꼭 그렇지 않을 수도 있다. R 이 증가하면 조정자 M 의 생성이 자극되어 증가하게 된다. M 의 증가는 R 의 소실 속도를 증가시킴으로써 R 을 상쇄하게 된다. 단순화하기 위하여, M 의 입력(*in*) 속도와 제거(*out*) 속도는 내성속도상수 k_{tol} 에 의하여 조절되는 것으로 가정한다. 약물이 반응의 소실을 다음과 같은 방식으로 자극하는 것으로 가정한다[$S(C)$]. 혈장농도가 C_{ss} 로 일정하다고 가정하면, 약력학적 항정상태 도달시간은 실제 약물 농도와 자극 정도(grade of inhibition) $S(C)$ 뿐만 아니라 k_{tol} 에 의해서도 조절된다. M 은 항정상태에서 R 에 비례한다. 약물이 존재하지 않을 때, $S(C)$ 는 1이다. 평형상태에서는 두 개의 미분방정식 모두 0이다. 또한 k_{tol} 이 M 의 생성 및 소실 속도 모두를 결정하므로, 평형상태에서 M 은 R 과 같다. 꼭 그렇다고 볼 수는 없으나, R 에서 나온 자료만으로 분석할 경우, k_{tol1} (식 8-30의 첫 번째 k_{tol})과 k_{tol2} (식 8-30의 두 번째 k_{tol})를 따로 추정할 수 없다. 따라서,

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot M = 0 \quad (8-31)$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M = 0 \quad (8-32)$$

$$k_{tot} \cdot R = k_{tot} \cdot M \quad (8-33)$$

평형상태에서 $R = M$ (약이 있거나 없거나)이므로 R 에 대하여 풀면,

$$k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R = 0 \quad (8-34)$$

시간 0에서 반응의 기저값 $R_0 (S(C) = 1)$ 은 다음과 같다.

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \quad (8-35)$$

항정상태 반응 R_{ss} 는 다음과 같다.

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot S(C) \quad (8-36)$$

그러면, 약물 자극의 영향을 다음의 E_{max} 모형의 형태로 표현할 수 있다.

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 + \frac{E_{max} \cdot C_{ss}}{EC_{50} + C_{ss}} \right] \quad (8-37)$$

C_{ss} 가 무한대에 접근하면 최대 반응 R_{max} 는 다음과 같다.

$$R_{max} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 + E_{max}] \quad (8-38)$$

그림 8-11 (2)의 모형을 기술하는 식 8-29과 식 8-30를 짤막하게 설명할 필요가 있다. 다시 식을 살펴보면, 약물이 없을 때 반응의 반감기는 다음과 같다.

$$t_{1/2 k_{out}} = \frac{\ln(2)}{k_{out}} = \frac{\ln(2)}{\frac{k_{in}}{R_0}} = \frac{\ln(2) \cdot R_0}{k_{in}} \quad (8-39)$$

약물이 존재할 때 반응의 반감기는 다음과 같다.

$$t_{1/2 k_{out}} = \frac{\ln(2)}{k_{out}} \cdot \frac{1}{S(C)} = \frac{\ln(2) \cdot R_{ss}}{k_{in}} \cdot \frac{1}{S(C)} \quad (8-40)$$

식 8-40로 자극이 클수록 반감기가 짧아짐을 알 수 있다.

8.10. 조정자 및 반응 수준 매개 음성 되먹임(negative feedback via a moderator and level of response)

반응 R 의 활성화와 소실을 다음 관계식으로 모형화 할 수 있다고 가정하자.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \cdot \left[1 + \frac{M}{M_{50}} \right] \quad (8-41)$$

$S(C)$ 는 R 의 생성을 촉진하는 약물의 약동학을 나타내며, R 의 생성은 내인성 조정자 M 에 의하여 상쇄된다. 반응의 소실은 반응 R 의 실제 수준과 조정자 M 모두에 의하여 결정된다. 단순화하기 위하여 M_{50} (조정자에 의한 최대효과의 50%에 해당)을 1이라고 하자. 그러면 식 8-41는 다음과 같게 된다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \cdot (1 + M) \quad (8-42)$$

R 과 속도 상수 k_{tol} 이 M 을 결정하므로, 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \quad (8-43)$$

항정 상태에서 식 8-42는 0이다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \cdot (1 + M) = 0 \quad (8-44)$$

마찬가지로 항정상태에서 식 8-43도 0이 된다.

$$\frac{dM}{dt} = k_{tot} \cdot R - k_{tot} \cdot M = 0 \quad (8-45)$$

식 8-45를 재배열하면

$$k_{tot} \cdot R = k_{tot} \cdot M \quad (8-46)$$

평형상태(equilibrium)에서 약이 있든 없든 $R=M$ 이기 때문에 R 에 대해서 식을 풀면

$$k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \cdot (1 + R) = 0 \quad (8-47)$$

$$R^2 + R - \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot S(C) = 0 \quad (8-48)$$

이는 R 에 대한 이차방적식의 형태가 된다.

$$x^2 + x - a = 0 \quad (8-49)$$

$$x_{1,2} = -\frac{1}{2} \pm \sqrt{\frac{1}{4} + a} \quad (8-50)$$

약이 존재하지 않는(자극이 없음 즉, $S(C) = 1$) 기저상태(R_0)의 값은

$$R_0 = -\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{k_{in}}{k_{out}}} \quad (8-51)$$

약이 존재하는 항정상태에서 R_{ss} 는

$$R_{ss} = -\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot S(C)} \quad (8-52)$$

약물에 의한 자극은 E_{max} 모형의 형태를 띄게 된다.

$$R_{ss} = -\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 + \frac{E_{max} \cdot C_{ss}}{EC_{50} + C_{ss}} \right]} \quad (8-53)$$

즉, C_{ss} 가 무한대에 접근함에 따라 최대반응(maximum response) R_{max} 가 유발된다.

$$R_{max} = -\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot [1 + E_{max}]} \quad (8-54)$$

8.11. 조정자 매개 음성 되먹임의 시뮬레이션

그림 8-14는 약물이 존재할 때의 기저효과(baseline effect), 과상승, 약력학적 항정상태(dynamic steady state), 그리고 약물 제거 후 반동의 시간 경과(rebound time course)를 포함하는 되먹임 모형[feedback model, 그림 8-11 (2)]에서 반응 R 과 조정자 M 에 대한 두 가지 시뮬레이션을 보여준다. 파란색 수평 막대는 약물 자극 $S(C)$ 의 시간경과이다. R 과 M 에 대한 영향을 관찰하기 위하여, 약물의 작용개시와 소실은 즉각적이며, 자극의 형태는 사각파형인 것으로 가정한다.

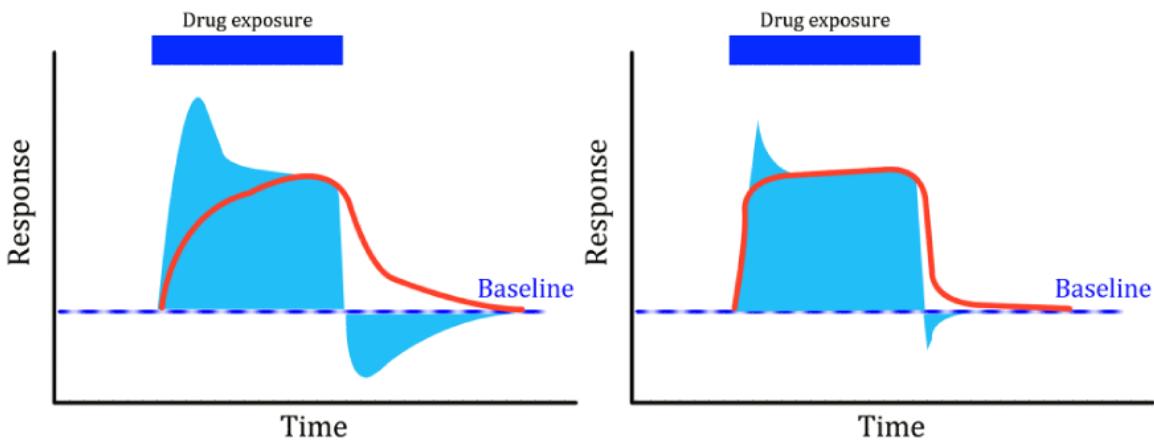


그림 8-14. $k_{tol} \ll k_{out}$ (좌측), $k_{tol} \gg k_{out}$ (우측)일 때 R 과 M 의 시간경과. 두 경우 모두에서, 입력과 소실에 대한 약동학은 매우 빠른 것으로 가정한다. 하늘색 영역은 반응 R 의 시간경과, 빨간색 굵은 실선은 조정자 M 을 나타낸다. 파란색 대시선은 R_0 이다.

기저값에서 R 과 M 은 서로 균형을 이룬다. 약물이 반응의 생성 혹은 축적을 자극하면, R 은 기저값 R_0 로부터 증가한다. 약물이 빨리 투여될 경우 어떤 반응은 과상승을 보이기도 한다(그림 8-9와 8-12). R 이 증가하기 때문에 M 또한 증가할 것이나, M 의 수준은 R (k_{in} , k_{out})과는 다른 속도(k_{tol})로 변한다. 더 이상 둘 사이의 평형이 유지되지 않으므로, M 은 증가하는 R 에 작용하기 시작한다. 반응 생성과 약물함수의 곱 [$k_{in} \cdot S(C)$]이 반응소실 [$k_{out} \cdot R \cdot (1 + M/M_{50})$]과 같아지면 R 은 최고점에 도달할 것이며, 약물이 없어지고 다시 평형 상태가 되면 R_0 로 떨어진다. 반응은 기저값과는 다른 고원부(약력학적 항정상태)에서 평평해짐을 유의하라. k_{in} , k_{out} , k_{tol} 의 세 가지 모수만이 곡선의 기본적인 부분을 결정한다. 그림 8-14의 시간반응곡선의 형태는 자극이나 억제의 성질(즉, 약물노출의 경로, 속도, 기간)에 따라 크게 달라질 수 있다. 약물의 자극효과가 조정자 M 보다 더 빨리 제거된다면(예를 들어, 약물이 빨리 빠져 나간다면), M 의 수준은 R 에 비하여 상대적으로 높다. M 은 R 의 제거 속도에 작용하기 때문에, 이 경우 R 의 소실이 빠를 것이다. M 과 R 이 서로 균형을 이루기 전에, 기저값보다 낮은 수준의 R 에 일정 시간 동안 머물 수 있다. 이와 같이 기저값보다 낮은 상태를 반동이라고 한다. 반동은 깊이(강도)와 지속시간으로 특성화된다. 반동은 cocaine이나 amphetamine과 같은 중추신경계 자극제에 많이 노출된 후에 볼 수 있다.

경피패치(transdermal patch)와 같은 서방형 제형(controlled release formulation)은 시간이 지남에 따라 상당한 정도의 내성이 발생할 수 있다. 그러나, 약물의 제거(약동학의 k)가 내성 발생보다 느리기 때문에($k_{tol} > k$) 반동효과는 거의 볼 수가 없다. 그림 8-14에서 볼 수 있듯이, 효과 지속시간은 반동 지속시간과 다를 수 있다. 기저값과 반응 사이의 면적(AUC_E)은 반동과 기저값 사이의 면적(AUC_R)과 대칭적이지 않음을 유의하라. 이것이 되먹임 모형과 전구체 모형 간의 주요한 차이이다. 항정상태 효과와 반동의 강도 또한 다를 수 있다. 내성과 반동에 대한 풀모형은 8.12절과 8.13절을 참고하라.

Cocaine 내성에 대한 Holford 등 [1990]의 연구, 식 8-55와 같이 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 급성 내성을 포착하는 되먹임 모형에 대한 Bundgaard 등 [2006]의 연구를 참고하라.

$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M} - k_{out} \cdot R \cdot I(C)$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tot} \cdot R - k_{tot} \cdot M \quad (8-55)$$

다르게는 $k_{in} \cdot M_0 / M$ 으로 모수화하기도 한다. Lima 등 [2004]은 β_2 아드레날린성 수용체 이배체형(diplotypic)에서 terbutaline의 대사효과를 모형화한 바 있다.

8.12. 단방향 풀모형(pool model: unidirectional flow)

기본 풀모형은 쇠사슬 구조(catenary system)로 볼 수 있다[그림 8-15 (1)]. 이 말은 풀모형의 가장 간단한 형태는, 풀을 통한 흐름과 반응구획을 통한 흐름이 같다는 것을 의미한다. 그림 8-15 (1)은 생리학적 풀모형 또는 전구체모형이다. 반응으로부터 분리되어 있는 풀 P 는 k_{in} 과 k_{tot} 에 의하여 생성되고 소실된다. 풀에서 나온 양(mass)은 반응구획으로 입력된다. 풀은 약물 자극 또는 억제 $H(C)$ 에 의하여 활성화된다. 모수 k_{in} 은 풀로의 영차입력속도상수, k_{tot} 과 k_{out} 은 각각 풀과 반응구획으로부터의 일차출력속도상수이다.

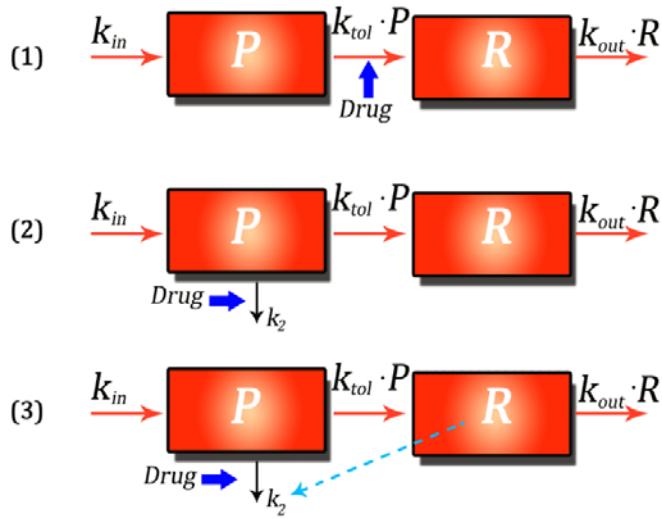


그림 8-15. 풀모형의 도식적 설명. (1)은 기본 풀모형이며, (2)와 (3)은 약리 및 생리에서 응용되는 기본 모형의 파생 모형이다. 파란색 화살표는 약물 $H(C)$ 가 작용하는 부위를 의미하며, 자극이 될 수도 있고 억제가 될 수도 있다(Ekblad와 Licko [1984], Licko와 Ekblad [1987, 1992a, b]).

풀의 일부가 반응구획으로 들어가면, 기저반응 위 면적 AUC_E 가 발생하는데, 원래의 평형으로 되돌아 가려면, 없어진 풀만큼을 다시 채워야 한다(그림 8-16). 없어진 양만큼 풀을 다시 채우고 나면 기저반응 아래 면적 AUC_R 이 생기게 되는데, 이 면적은 AUC_E 와 같다. 이것이 기본 풀모형의 고유 성질이며, 보통 되먹임 모형(ordinary feedback model)과 다른 점이다. 그러나 풀모형은 원래의 기저반응과는 다른 수준의 항정상태 반응(분율내성발생, fractional tolerance development)에 적응되도록 조정이 가능하다.

지금까지 세 가지 풀모형을 자세하게 살펴 보았다(그림 8-15). 풀구획은, 풀을 의미하는 P 와 k_{tol} 의 곱($k_{tol} \cdot P$)으로 반응구획을 견인한다. 약물은 k_{in} 과 k_{tol} 을 자극 혹은 억제함으로써 풀을 활성화시킨다. 그림 8-15의 모형 2는 모수가 하나 더 있기 때문에 추가적인 실험이 필요하다. 이 모형은 관련되는 생화학적 과정(biochemical process)을 충분히 이해하지 못하면 모두 식별이 어려울 수 있다. 모형 3은 모형 1의 변형으로, 반응구획(response compartment, R)으로부터의 되먹임을 포함하고 있다.

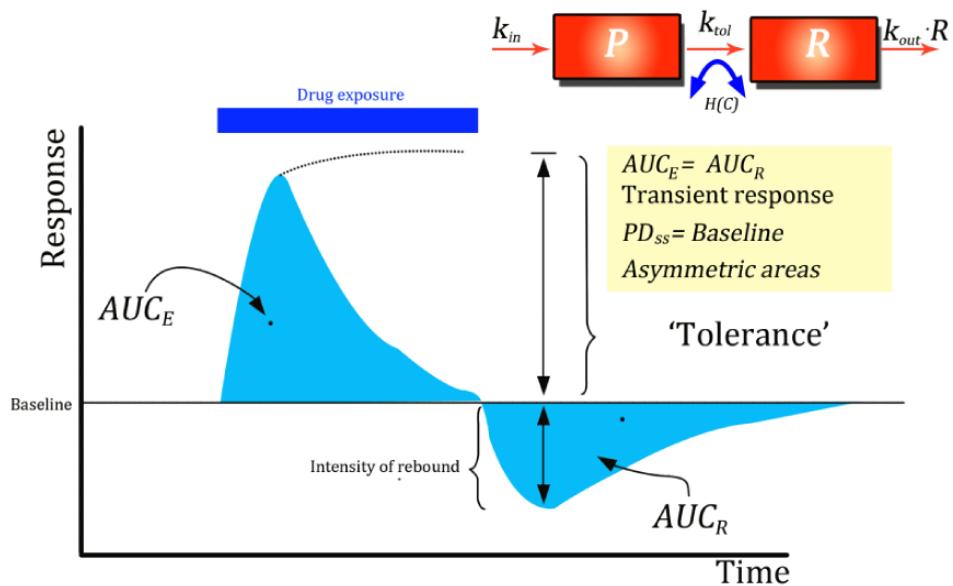


그림 8-16. 일정한 약물 노출(파란색 수평 막대) 동안, 풀모형의 시간반응곡선. 약물노출 동안에 반응이 기저값으로 돌아오며, AUC_E 는 AUC_R 과 같다. PD_{ss} 는 항정상태 반응수준(steady state response level)이다.

기본 풀모형을 생각해 보자[그림 8-15의 모형 (1)]. 다음과 같이, R의 전구체가 풀구획 안으로 합성 혹은 분비되어 들어가거나, 풀의 크기에 비례하는 속도로 풀구획으로부터 소실된다고 가정한다.

$$\frac{dP}{dt} = k_{in} - k_{tol} \cdot P \quad (8-56)$$

동시에 풀구획으로부터의 소실은 반응구획(response compartment, R)으로의 입력이므로,

$$\frac{dR}{dt} = k_{tol} \cdot P - k_{out} \cdot R \quad (8-57)$$

따라서 풀은 R 의 역학을 지배하지만, 이와 같은 단방향 모형(unidirectional flow model)에서는 R 이

풀을 지배하지는 못한다. 풀 크기의 기저상태 P_0 와 기저반응 R_0 는 다음과 같다.

$$\begin{aligned} P_0 &= \frac{k_{in}}{k_{tol}} \\ R_0 &= \frac{k_{in}}{k_{out}} \end{aligned} \quad (8-58)$$

주목할 점은 P_0 와 R_0 모두 k_{in} 에 비례하고 각각의 출력속도상수인 k_{tol} 과 k_{out} 에 반비례한다는 것이다. R_0 는 k_{tol} 과 무관하다. 그러므로, 풀의 일부가 반응구획을 우회하지 않는 한, 시간반응곡선하면적은 반동시간곡선하면적과 같다. 두 면적의 모양은 비대칭적이다. 풀의 크기는 $H(C)$ 에 의한 축적과 소실 변화 때문에 달라질 수 있다. 소실 변화는 다음과 같다.

$$\frac{dP}{dt} = k_{in} - k_{tol} \cdot P \cdot H(C) \quad (8-59)$$

여기에서 $H(C)$ 는 P 의 소실을 자극하거나 억제하는 약물의 역학을 말한다. 그러므로 R 로의 유입은 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{tol} \cdot P \cdot H(C) - k_{out} \cdot R \quad (8-60)$$

항정상태 P_{ss} 에서 새로 바뀐 풀의 수준은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= k_{in} - k_{tol} \cdot P_{ss} \cdot H(C_{ss}) = 0 \\ P_{ss} &= \frac{k_{in}}{k_{tol}} \cdot \frac{1}{H(C_{ss})} \end{aligned} \quad (8-61)$$

여기에서 $H(C_{ss})$ 는 일정한 약물노출 C_{ss} 에서 자극 혹은 억제하는 약물 함수를 말한다. 항정상태 반응 R_{ss} 는 다음과 같다.

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= k_{tol} \cdot P_{ss} \cdot H(C_{ss}) - k_{out} \cdot R_{ss} = 0 \\ P_{ss} &= \frac{k_{in}}{k_{tol}} \cdot \frac{1}{H(C_{ss})} \\ R_{ss} &= \frac{P_{ss} \cdot k_{tol}}{k_{out}} \cdot H(C_{ss}) = \frac{\frac{k_{in}}{k_{tol}} \cdot \frac{1}{H(C_{ss})} \cdot k_{tol}}{k_{out}} \cdot H(C_{ss}) = \frac{k_{in}}{k_{out}} = R_0\end{aligned}\quad (8-62)$$

R_{ss} 에 대한 P_{ss} 의 비는 다음과 같다.

$$\frac{P_{ss}}{R_{ss}} = \frac{\frac{k_{in}}{k_{tol}} \cdot \frac{1}{H(C_{ss})}}{\frac{k_{in}}{k_{out}}} = \frac{k_{out}}{k_{tol}} \cdot \frac{1}{H(C_{ss})}\quad (8-63)$$

이 비율은 R 구획의 반응량(amount of response) 대비 P 구획의 반응량을 나타낸다. 즉, 일차 속도상수의 비를 취하면, 반응 측면에서 시스템의 총능력(total capacity)을 추정할 수 있다. 항정상태에서, P 에 대한 $H(C)$ 의 영향은 식 8-61에서 분명하게 확인할 수 있다. 그러나 식 8-62에서 보면, $H(C)$ 는 R 에 영향을 미치지 못함을 알 수 있다. 이는 기본 풀모형에서는 일정한 자극 또는 억제 동안 반응이 기저값으로 회복되는 것으로 예측한다는 것을 의미한다(그림 8-16).

8.13. 양방향 풀모형(pool model: bidirectional flow)

풀모형은 그림 8-17과 같이 효소나 다른 내인성 화합물의 전환을 포착할 수 있는 좀 더 포괄적인 시스템으로 확장될 수 있다. 이 모형과 이전 절에서 논의하였던 기본 풀모형 간의 주된 차이는 풀구획과 반응구획 사이의 과정이 가역적(즉, 양방향)이라는 것이다. 이것은 속도상수 k_1 과 k_2 로 기술할 수 있다.

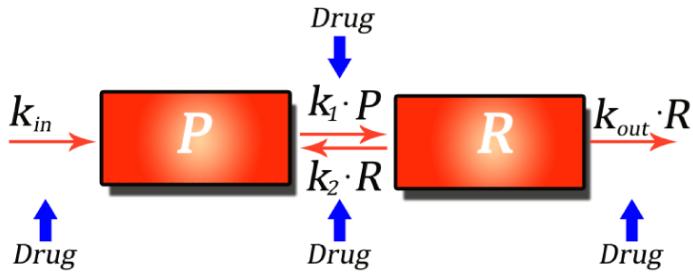


그림 8-17. 양방향 풀모형의 도식. 화살표는 약물이 작용할 가능성이 있는 다양한 부위이다.

AChE 활성도 R_a 는 적혈구에서 측정된다. 그림 8-18은 기질(약물 또는 아세틸콜린)이 유리 활성효소 R_a 와 결합하여 비활성 또는 기질 결합 풀 R_i 쪽으로 평형 이동이 어떻게 이루어지는지 도식적으로 보여주고 있다. 기질이 *AChE*에 결합되어 있는 한, 효소는 기질 결합 풀 R_i 에 있게 되므로 다른 기질과 추가적으로 결합하지 못한다. 기질이 비가역적으로 분해되면, 효소는 k_{out} 에 의하여 소실되거나 k_2 에 의하여 재활성화될 수 있다.

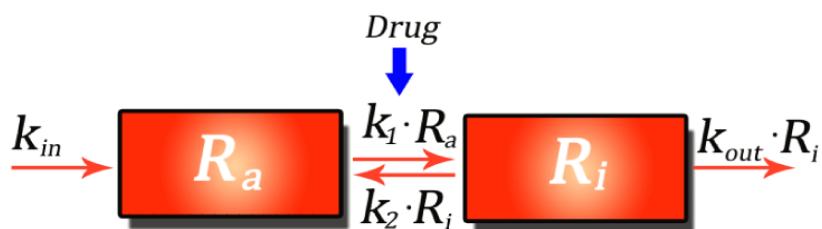


그림 8-18. 혈액 내 *AChE* 활성도의 전환(turnover)을 기술해주는 풀모형. 모두 k_{in} 은 효소의 영차생성속도이다. R_a 는 활성(비결합) 효소이고 R_i 는 비활성(기질 결합) 효소이다. 모두 k_2 와 k_{out} 은 일차속도상수이고 k_1 은 이차속도상수이다. 혈액 내 *AChE* 활성도는 R_a 이다.

유리 혹은 비결합 *AChE*의 전환은 식 8-64에 의하여 결정된다.

$$\frac{dR_a}{dt} = k_{in} - k_1 \cdot R_a \cdot H(C) + k_2 \cdot R_i \quad (8-64)$$

기질결합효소의 전환(turnover)은 다음과 같다.

$$\frac{dR_i}{dt} = k_1 \cdot R_a \cdot H(C) - k_2 \cdot R_i - k_{out} \cdot R_i \quad (8-65)$$

항정상태 AChE 활성도 R_{ass} 는 다음과 같이 추정된다.

$$\begin{aligned} \frac{dR_a}{dt} &= k_{in} - k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) + k_2 \cdot R_{iss} = 0 \\ R_{iss} &= \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_{in}}{k_2} \\ \frac{dR_i}{dt} &= k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_2 \cdot R_{iss} - k_{out} \cdot R_{iss} = 0 \\ R_{iss} &= \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C)}{k_2 + k_{out}} \\ \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_{in}}{k_2} &= \frac{k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C)}{k_2 + k_{out}} \\ k_2 \cdot k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) &= k_2 \cdot k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_{in} \cdot k_2 + k_{out} \cdot k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_{in} \cdot k_{out} \\ R_{ass} &= \frac{k_{in} \cdot (k_2 + k_{out})}{k_{out} \cdot k_1 \cdot H(C)} \end{aligned}$$

$(k_2 + k_{out})/k_1$ 비는 전통적인 효소 약동학계에서 Michaelis-Menten 상수 K_m 에 해당한다.

$$R_{ass} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{k_2 + k_{out}}{k_1 \cdot H(C)} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{K_m}{H(C)} \quad (8-66)$$

여기서 $H(C)$ 는 억제 함수 혹은 자극 함수이다. 다시 말하면, 항정상태에서 유리효소의 활성 풀 R_{ass} 가 비활성 결합 풀 R_{iss} 에 비하여 큰 피험자는 $R_{ass}/R_{iss} \geq K_m$ 이므로, K_m 값 또한 클 것이다. k_{out} 과 시스템의 총효소 $R_a + R_i$ 의 곱은 V_{max} 에 해당하므로, 항정상태의 비활성 효소 R_{iss} 는 다음과 같다.

$$\begin{aligned}\frac{dR_a}{dt} &= k_{in} - k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) + k_2 \cdot R_{iss} = 0 \\ R_{ass} &= \frac{k_{in} + k_2 \cdot R_{iss}}{k_1 \cdot H(C)} \\ \frac{dR_i}{dt} &= k_1 \cdot R_{ass} \cdot H(C) - k_2 \cdot R_{iss} - k_{out} \cdot R_{iss} = 0 \\ R_{ass} &= \frac{(k_2 + k_{out}) \cdot R_{iss}}{k_1 \cdot H(C)} \\ \frac{k_{in} + k_2 \cdot R_{iss}}{k_1 \cdot H(C)} &= \frac{(k_2 + k_{out}) \cdot R_{iss}}{k_1 \cdot H(C)} \\ k_{in} + k_2 \cdot R_{iss} &= (k_2 + k_{out}) \cdot R_{iss} \\ R_{iss} &= \frac{k_{in}}{k_{out}} \quad (8-67)\end{aligned}$$

ED_{50} 용량에서의 반응 $R_{ED_{50}}$ 은 다음과 같이 단순화된다.

$$R_{ED_{50}} = \frac{1}{2} \cdot R_0 \quad (8-68)$$

R_0 는 시스템에 약물이 없을 때 $AChE$ 의 기저값이다. 효소의 생성은 영차과정 k_{in} 으로 일어난다고 가정한다. 유리 효소와 기질효소복합체 간의 평형은 k_1 과 k_2 가 결정한다. 모두 k_{out} 은 효소의 일차 비가역적 소실을 결정한다. k_{in} , k_{out} , k_1 , k_2 , ED_{50} 및 k 의 추정값은 식 8-66부터 8-67을 자료에 적합하여 얻을 수 있다. R_a 와 R_i 의 항정상태에서 R_i 가 아닌 R_a 가 $H(C)$ 에 의존적이라는 것은 흥미롭다. 약물에 일정하게 노출되는 동안, R_i 는 기저값으로 돌아온다. R_{ass} 에 대한 R_{iss} 비는 다음과 같다.

$$\frac{R_{iss}}{R_{ass}} = \frac{\frac{k_{in}}{k_{out}}}{\frac{k_{in} \cdot k_2 + k_{out}}{k_{out} \cdot k_1} \cdot \frac{1}{H(C)}} = \frac{k_1}{k_2 + k_{out}} \cdot H(C) \quad (8-69)$$

따라서, $k_{out} >> k_2$ 일 경우, 양방향 모형은 식 8-70에 따라 기본 풀모형으로 복귀한다.

$$\frac{R_{iss}}{R_{ass}} = \frac{k_1}{k_{out}} \cdot H(C) \quad (8-70)$$

$k_2 >> k_{out} |$ 보다 훨씬 작을 경우 R_{iss}/R_{ass} 는 다음과 같다.

$$\frac{R_{iss}}{R_{ass}} = \frac{k_1}{k_2} \cdot H(C) \quad (8-71)$$

$H(C)$ 가 양방향 모형의 k_1 이나 단방향 모형의 k_{tol} 에 작용한다면, 양방향 모형은 R_i 에 대하여, 단방향 모형은 R 에 대하여 보존적인 행태를 보일 것이다. 두 모형 모두 자신의 기저값으로 돌아오고, 자극 동안의 기저값 위 면적이나 억제 동안의 기저값 아래 면적은 반동 곡선(rebound curve)의 면적과 같다. 더욱이, 효과의 t_{max} 는 반동의 t_{max} 보다 짧고, 최대 효과는 최대 반동보다 크다. 이로부터 효과와 반동 곡선이 대칭이 아니라는 결론을 얻을 수 있다.

8.14. 다른 모형과의 비교(comparison with other models)

상쇄작용(counteraction)이나 조정자(moderator)가 없으면서 반응 R 이 E_{max} 수식에 비례한다면, 되먹임 모형(feedback model)에 내성(tolerance)을 추가할 경우, 반응은 E_{max} 수식의 제곱근에 비례하게 된다. 그림 8-19는 기저값 k_{in}/k_{out} , 최대반응관측값 R_{max} , 기저값과 R_{max} 사이의 폭을 결정하는 인자에 대한 특성을 보여주고 있다. 되먹임을 내성이 없는 시스템(non-tolerance system)에 겹치면, 기저값과 평형상태 최대반응관측값이 정상상태보다 낮아질 것이다(그림 8-19의 오른쪽).

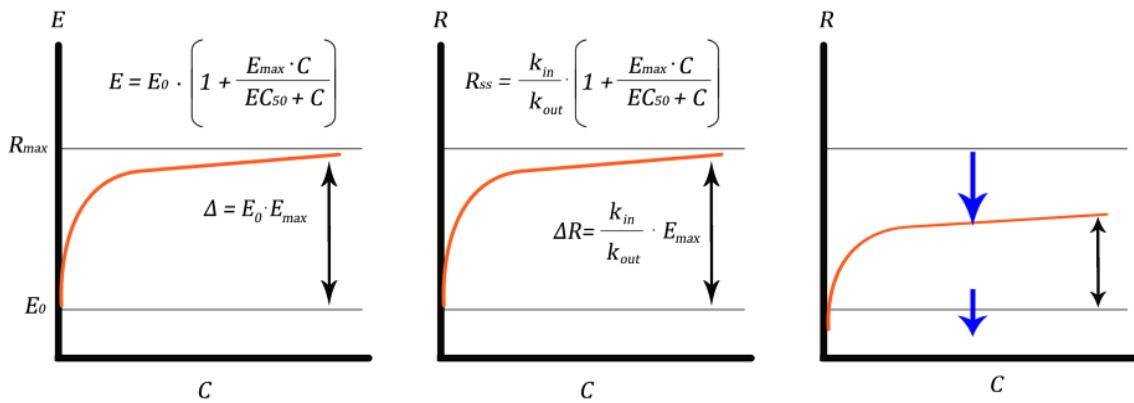


그림 8-19. 내성이 없는 보통 E_{max} 모형(왼쪽), k_{in} 에 의한 자극은 있지만 내성은 없는 간접반응모형(가운데), 내성이 있는 간접반응모형(오른쪽)의 약력학적 차이. 내성이 없는 상황(왼쪽, 가운데)과는 달리, 내성이 있는 경우(오른쪽) R_{max} 와 k_{in}/k_{out} 가 이동(감소)함을 주목하라.

여러 용량을 투여한 후 농도효과곡선을 용량별로 그려 보면, 내성이 있을 경우 EC_{50} 의 겉보기 증가, E_{max} 의 겉보기 감소, 혹은 둘다의 형태를 보인다. 내성의 기저모형을 찾으려면 단회투여 및 반복투여를 여러 용량으로 실시한 자료를 토대로 보다 포괄적인 접근방식이 필요하다. 이상적으로는 투여경로를 달리하여 효과를 평가하여야 하는데, 대사체(metabolite)를 직접 측정하지 않고도 활성 대사체의 존재여부를 가려내는 것이 가능하기 때문이다. 아래는 다섯 가지 모형의 항정상태반응 수식이며, 모형마다 모수화가 어떻게 다른지 비교해 볼 수 있을 것이다.

보통최대효과모형(ordinary E_{max} model)

$$\begin{cases} E = E_0 + \frac{E_{max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n} \\ E = E_0 \cdot \left(\frac{E_{max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n} \right) \end{cases}$$

전환모형 3

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left(1 + \frac{E_{\max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n} \right) = R_0 \cdot \left(1 + \frac{E_{\max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n} \right)$$

되먹임 모형 1

$$R_{ss} = H(C) \cdot \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{SP}{SP + \frac{k_{in}}{k_{out}}} = H(C) \cdot R_0 \cdot \frac{SP}{SP + \frac{k_{in}}{k_{out}}}$$

되먹임 모형 2

$$R_{ss} = -\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left(1 + \frac{E_{\max} \cdot C_{ss}^n}{EC_{50}^n + C_{ss}^n} \right)}$$

단방향 풀모형

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} = R_0$$

위의 보통최대효과모형부터 되먹임 모형 2까지에서, E_{\max} 모수는 의미가 각각 다르다. 최대 혹은 최소 반응예측값 R_{\max} 혹은 R_{\min} 은 아래와 같이 요약된다.

보통최대효과모형(ordinary E_{max} model)

$$\begin{cases} E = E_0 + E_{\max} \\ E = E_0 \cdot E_{\max} \end{cases}$$

전환모형 3

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot (1 + E_{\max}) = R_0 \cdot (1 + E_{\max})$$

되먹임 모형 1

$$R_{ss} = H(C) \cdot \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{SP}{SP + \frac{k_{in}}{k_{out}}} = H(C) \cdot R_0 \cdot \frac{SP}{SP + \frac{k_{in}}{k_{out}}}$$

되먹임 모형 2

$$R_{max} = -\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot (1 + E_{max})}$$

8.15. Cocaine 시간반응자료의 모형화

다음의 자료는 Holford 등 [1990]의 연구에서 인용한 것인데, 사람에서 cocaine을 지속정주하면서 행복감(euphoria), 심박수, 혈압 자료를 얻었고 이에 대하여 분석을 한 것이다.

아래에서 행복감에 대한 모형을 어떻게 구축하였는지 논의하기로 한다. 그림 8-20은 자원자에서 두 번 연속 cocaine을 지속정주하고 얻은 시간평균반응(행복감) 및 시간농도자료이다. 표 8-2에는 최종모형 결과가 요약되어 있다.

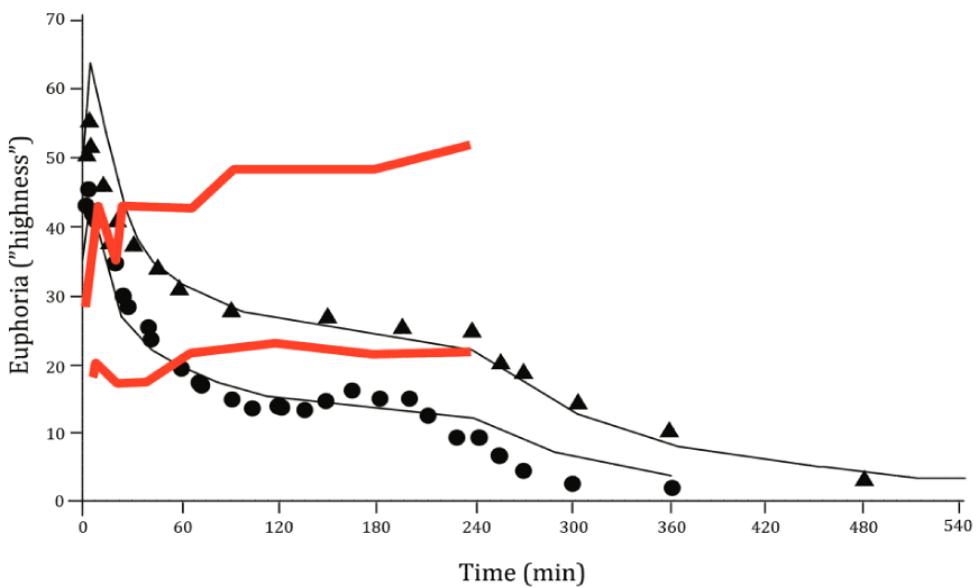


그림 8-20. 자원자에서 두번 연속 cocaine을 지속정주하고 얻은 시간평균반응곡선(행복감, 빨간 실선) 및 시간농도곡선(검정색 기호와 실선).

Cocaine은 그림 8-21에서 보여주는 시냅스의 모식도처럼 작용하는 것으로 가정하였다. SSRI에 대한 급성 내성 분석은 Bundgaard 등 [2006]을 참고하라.

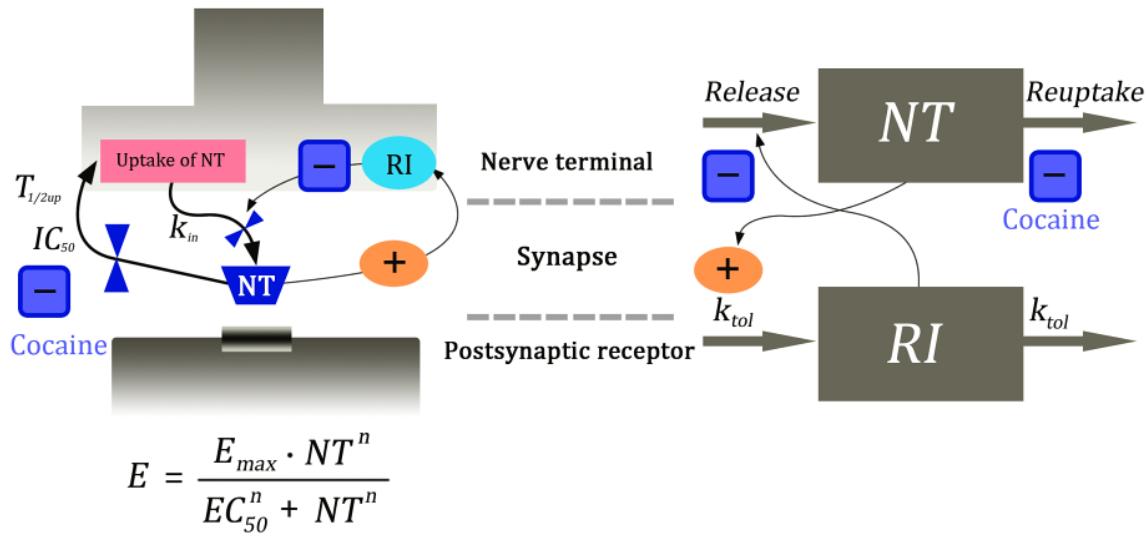


그림 8-21. 시냅스와 신경전달물질 NT, 유리억제제(release inhibitor) RI, NT 재흡수에 대한 cocaine 작용의 모식도(왼쪽). 오른쪽 그림은 NT와 RI의 전환, 반응에 대한 cocaine의 간접작용을 보여주는 흐름도이다.

NT는 시냅수후 수용체에 결합하여 행복감 효과를 내도록 하는 신경전달물질이다. NT는 시냅스전 소포(presynaptic vesicle, 그림 8-21 왼쪽 그림 분홍색 사각형)에 저장된다. 유리억제제 RI는 시냅스전 풀(pool)로부터의 NT 유리를 조절한다. NT가 시냅스로 유리되면, 시냅스후 수용체에 결합하거나 시냅스전 풀에 재흡수될 수 있다. Cocaine은 신경전달물질의 재흡수를 차단하는 것으로 알려져 있다. 시냅스에 유리된 NT는 RI에 양(positive)의 영향을 미치므로, 시냅스로 유리되는 NT가 많을수록, RI도 더욱 많이 생성된다. RI는 NT의 유리를 차단한다. 이것은 음성되며 임이다. 신경전달물질 NT의 전환은 다음과 같다.

$$\frac{dNT}{dt} = \frac{k_{in}}{RI} - \frac{k_{out} \cdot NT}{H(C)} \quad (8-72)$$

k_{in}/RI 를 $k_{in} \cdot RI_0/RI$ 로 모수화할 수도 있다.

유리억제제(release inhibitor) RI의 전환은 다음과 같다.

$$\frac{dRI}{dt} = k_{tol} \cdot NT - k_{tol} \cdot RI \quad (8-73)$$

시냅스의 NT 농도와 반응 E 사이의 관계는 다음과 같이 주어진다.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot NT^n}{EC_{50}^n + NT^n} \quad (8-74)$$

항정상태에서 NT 전환의 변화 속도는 0이다.

$$\frac{dNT}{dt} = \frac{k_{in}}{RI_0} - k_{out} \cdot NT_0 = 0 \quad (8-75)$$

재정리하면 NT_0 는 다음과 같다.

$$NT_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{RI_0} \quad (8-76)$$

항정상태에서 RI 전환의 변화 속도는 0이다.

$$\frac{dRI}{dt} = k_{tol} \cdot NT_0 - k_{tol} \cdot RI_0 = 0 \quad (8-77)$$

위는 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$k_{tol} \cdot NT_0 = k_{tol} \cdot RI_0 \quad (8-78)$$

공통부분을 소거하면,

$$NT_0 = RI_0 \quad (8-79)$$

RI_0 를 식 8-76에 대입하면,

$$NT_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{NT_0} \quad (8-80)$$

제정렬하면,

$$NT_0^2 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \quad (8-81)$$

$$NT_0 = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \quad (8-82)$$

시스템이 코카인(cocaine)에 노출되었을 때, NT 의 항정상태 수준(steady state level)은 다음과 같다

$$NT_{ss} = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot H(C)} \quad (8-83)$$

표 8-2. Holford 등 [1990]에서 인용한 모수 추정값

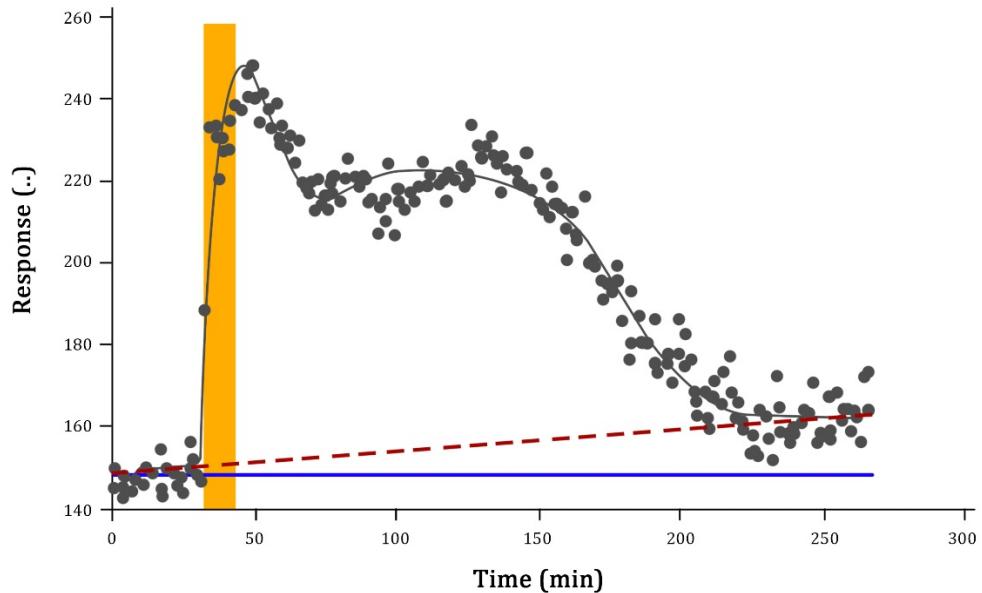
Response	E_{max}	EC_{50}	E_0	n	$t_{1/2uptake}$ (sec)	I_{50}	$t_{1/2tol}$ (min)
Euphoria, 0–100	100	127	0	1.4	< 1	8.4	230
HR, bpm	56	43	70	3.3	< 1	5.4	29
BP, mmHg	43	115	115	2.4	< 1	8.4	69

$t_{1/2uptake}$ and $t_{1/2tol}$ 은 2의 자연대수를 각각의 속도상수로 나눈 값이다.

8.16. 시간노파자료의 모형화

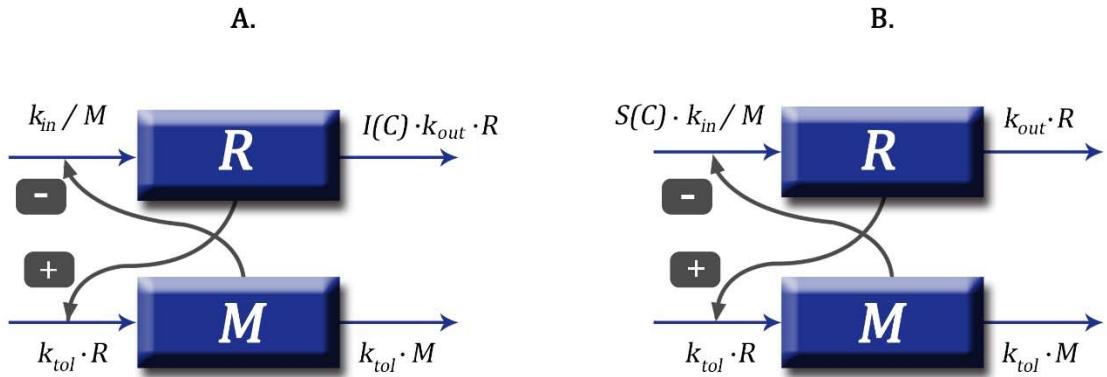
새 실험용 작용제 A를 주에게 10분간 등속지속정주하는 중, 후에 약효의 대리표지자로 사용할 노파를 측정하였다. 노파는 신속한 상승, 과상승, 겉보기 약력학적 항정상태로의 복귀, 느리게 기저효과로 다시 감소하는, 복잡하면서도 흥미로운 반응을 보였다. 기저효과는 시간이 지남에

따라서 약간 움직이는 경향을 보여 여기에 관한 분석도 하였다. 우리는 효과적인 목표농도와 약력학적 항정상태 반응수준을 알아 보았다. 즉, 평형상태에서 대리표지자 반응이 250단위를 넘도록 하는데 필요한 혈장농도를 연구하였다. 이를 위하여 모형 및 가상모의실험 기법을 사용하였다. 아래 그림에서 줘에서 약물 X의 시간노파효과곡선을 볼 수 있다.



약물 X를 지속정주한 후 얻은 시간노파 관측값 및 모형 예측값. 이 자료는 내성을 보이고, 기저효과가 시간이 지남에 따라 변하며, 전환에 의하여 조절된다.

이 자료를 분석하기 위하여 많은 사람들이 반응생성 자극 $k_{in} \cdot S(C)$ 이나 반응소실 억제 $k_{out} \cdot I(C)$ 의 단순전환모형을 먼저 시도해 볼 것이다. 그럴 경우 과상승과 겉보기 항정상태 반응으로의 복귀를 한꺼번에 기술할 수 없을 것이다. 그러므로 아래 그림에서 제시되어 있는 음성되먹임모형을 사용하여야 한다.



k_{out} 을 억제하는 약물의 뇌파반응시스템 기술 모형. A: 에너지를 절약하려는 이유로 전환속도 k_{in} 에 음성되며임(k_{in}/M)이 일어난다. B: 전환속도 k_{in} 을 자극하는 대안모형이다[$S(C) \cdot k_{in}/M$]. A, B 모두 시스템 구조는 같다.

반응(R) 구획에서 벌어지는 일은 무엇이든 조정자(M) 구획에도 결국 간접적으로 영향을 미친다. 조정자 구획은 자신의 속도상수 k_{tol} 과 전환역학을 가진다. 조정자 M의 수준 변화는 k_{in} 을 통하여 반응축적이나 k_{out} 을 통하여 반응소실에도 결국 영향을 미친다. 여기서는 조정자가 k_{in} 에 억제효과를 미쳐서(음성되며임) R을 조절하는 것으로 가정한다(Gabrielsson과 Peletier, AAPS Journal 2008).

시험약을 지속정주 시작한 후 바로 반응이 150단위에서 240단위까지 빠르게 상승하였다. 빠른 상승, 과상승, 대성당 지붕처럼 생긴 겉보기 항정상태 반응, 반동 현상없이 천천히 기저값까지 감소하는 것을 보라. 쥐에서 시험약 X의 뇌파효과를 다음의 미분방정식으로 모형화하였다.

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M} - k_{out} \cdot R \cdot I(C) \\ \frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \end{cases}$$

여기서 $I(C)$ 는 이전 그림 A의 억제형 약물기전함수이다.

$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}$$

약이 없을 경우, $I(C)=1$

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M_0} - k_{out} \cdot R_0 = 0 \\ M_0 = \frac{k_{in}}{k_{out} \cdot R_0} \\ \frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R_0 - k_{tol} \cdot M_0 = 0 \\ M_0 = R_0 \\ \frac{k_{in}}{k_{out} \cdot R_0} = R_0 \\ R_0^2 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \\ R_0 = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \end{cases}$$

다음은 이전 그림 B의 대안모형이다. 전환속도 k_{in} 에 자극 $S(C)$ 를 적용하였다.

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \\ \frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \\ S(C) = 1 + \frac{S_{\max} \cdot C^n}{SC_{50}^n + C^n} \end{cases}$$

약이 없을 경우, $S(C)=1$ 이다.

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M_0} - k_{out} \cdot R_0 = 0 \\ M_0 = \frac{k_{in}}{k_{out} \cdot R_0} \\ \frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R_0 - k_{tol} \cdot M_0 = 0 \\ M_0 = R_0 \\ \frac{k_{in}}{k_{out} \cdot R_0} = R_0 \\ R_0^2 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \\ R_0 = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \end{cases}$$

같은 실험에서 시간농도자료를 이구획 선형 약동학모형으로 분석하여, 청소율($34.26 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), 중심구획분포용적(108.68 mL), 말초구획분포용적(404.91 mL), 구획간 청소율($36.65 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)을 구하였다. 전체적인 실험 목적은 다소 복잡한 뇌파반응을 농도반응관계로 설명하는 것이다. 이전의 시간뇌파 그래프를 보면, 전환에 의한 지연, 적응(adaptation)에 의한 지연, 시간에 따르는 기저값의 이동(drift) 때문에 다소 복잡한 관계가 있으나, 이를 설명하지 않았다. k_{out} 이 억제되는 경우 약력학적 항정상태 반응은 다음과 같다.

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M_{ss}} - k_{out} \cdot R_{ss} \cdot I(C) = 0 \\ M_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out} \cdot R_{ss} \cdot I(C)} \\ \frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R_{ss} - k_{tol} \cdot M_{ss} = 0 \\ M_{ss} = R_{ss} \\ \frac{k_{in}}{k_{out} \cdot R_{ss} \cdot I(C)} = R_{ss} \\ R_{ss}^2 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{1}{I(C)} \\ R_{ss} = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{\frac{1}{I(C)}} = R_0 \cdot \sqrt{\frac{1}{I(C)}} \\ I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \\ C \gg IC_{50} \\ R_{ss} = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{\frac{1}{1 - I_{\max}}} = R_0 \cdot \sqrt{\frac{1}{1 - I_{\max}}} \end{cases}$$

자극형 모형의 항정상태 수식은 다음과 같다.

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M_{ss}} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R_{ss} = 0 \\ M_{ss} = \frac{k_{in} \cdot S(C)}{k_{out} \cdot R_{ss}} \\ \frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R_{ss} - k_{tol} \cdot M_{ss} = 0 \\ M_{ss} = R_{ss} \\ \frac{k_{in} \cdot S(C)}{k_{out} \cdot R_{ss}} = R_{ss} \\ R_{ss}^2 = \frac{k_{in} \cdot S(C)}{k_{out}} \\ R_{ss} = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{S(C)} = R_0 \cdot \sqrt{S(C)} \\ S(C) = 1 + \frac{S_{\max} \cdot C^n}{SC_{50}^n + C^n} \\ C \gg SC_{50} \\ R_{ss} = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{1 + S_{\max}} = R_0 \cdot \sqrt{1 + S_{\max}} \end{cases}$$

위 두 모형의 항정상태반응 수식으로 시뮬레이션해 보면 최종 농도반응관계를 얻을 수 있다. 기저값이 시간이 지남에 따라 변하는 것은 아래 식처럼 전환속도를 시간에 대한 함수로 만들어서 모형화하였다.

$$k_{in}(t) = k_{in}(0) + \alpha \cdot t$$

약력학 분석의 되먹임 모형을 더 자세하게 알고 싶다면 Peletier와 Gabrielsson [2008]을 보라. 아래에서 k_{in} , k_{out} , IC_{50} , n , $slope$, t_{max} 를 계산하였다.

약물이 없는 경우

$$R_0 = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \approx 150 \text{ units}$$

k_{out} 이 억제되는 경우 약력학적 항정상태 반응은

$$\begin{aligned} I(C) &= 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n} \\ C >> IC_{50} \rightarrow I(C) &= 1 - I_{\max} \\ R_{ss} &= R_0 \cdot \sqrt{\frac{1}{I(C)}} = R_0 \cdot \sqrt{\frac{1}{1 - I_{\max}}} = 150 \cdot \sqrt{\frac{1}{1 - I_{\max}}} \approx 220 \text{ units} \end{aligned}$$

위 식을 I_{\max} 에 대하여 풀면, I_{\max} 는 0.5정도이다.

농도가 IC_{50} 보다 훨씬 크다는 가정 하에서 시간반응곡선 초기 상승부의 기울기는 다음과 같다.

$$\frac{\Delta R}{\Delta t} \approx \frac{k_{in}}{M} \approx \frac{k_{in}}{M_0} \approx \frac{k_{in}}{150} \approx 17 \text{ units} \cdot t^{-1}$$

위 식을 k_{in} 에 대하여 풀면, k_{in} 은 $2550 \text{ units} \cdot \text{min}^{-1}$ 이다.

$$R_{ss} \approx \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{\frac{1}{1 - I_{max}}} = \sqrt{\frac{2550}{k_{out}}} \cdot \sqrt{\frac{1}{1 - 0.5}} \approx 220$$

위 식을 k_{out} 에 대하여 풀면, k_{out} 은 약 0.11 min^{-1} 이다.

k_{in} 을 자극하는 모형의 약력학적 항정상태 반응은 다음과 같다.

$$R_{ss} = \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{S(C)} \approx \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{1 + S_{max}} = 150 \cdot \sqrt{1 + S_{max}} \approx 220 \text{ units}$$

위 식을 S_{max} 에 대하여 풀면, S_{max} 는 1.2정도이다. 농도가 SC_{50} 보다 훨씬 크다는 가정 하에서 시간반응곡선의 초기 상승부 기울기는 다음과 같다.

$$\frac{\Delta R}{\Delta t} \approx \frac{k_{in}}{M} \cdot \left(1 + \frac{S_{max} \cdot C^n}{SC_{50}^n + C^n} \right) \approx \frac{k_{in}}{M} \cdot (1 + S_{max}) = \frac{k_{in}}{M_0} \cdot (1 + S_{max}) = \frac{k_{in}}{150} \cdot (1 + 1.2) \approx 17 \text{ units} \cdot t^{-1}$$

위 식을 k_{in} 에 대하여 풀면, k_{in} 은 $1100 \text{ units} \cdot \text{min}^{-1}$ 이다.

$$R_{ss} \approx \sqrt{\frac{k_{in}}{k_{out}}} \cdot \sqrt{1 + S_{max}} = \sqrt{\frac{1100}{k_{out}}} \cdot \sqrt{1 + 1.12} \approx 220 \text{ units}$$

위 식을 k_{out} 에 대하여 풀면, k_{out} 은 약 0.05 min^{-1} 이다.

위에서 제안된 아래 모형은 본 자료를 아주 잘 설명하였다(첫 번째 그림의 시간노파 관측값 및 모형 예측값을 보라).

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M} - k_{out} \cdot R \cdot I(C) \\ \frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \end{cases}$$

이 모형은 과상승, 고원부에서 진동하는 반응, 반응의 기저값 복귀, 시간이 지남에 따라 기저값이 변하는 현상을 몇 개 안되는 시스템 모수(k_{in} , k_{out} , k_{tol} , α)로 잘 설명하고 있다. 아래 표를 보면, 모수 추정값의 정밀도도 높음을 알 수 있다.

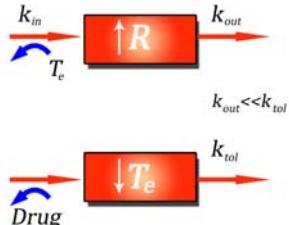
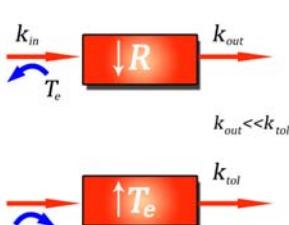
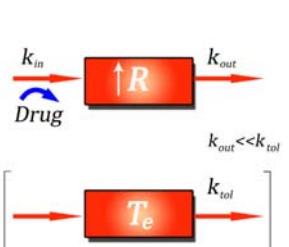
시험약 X의 초기 및 최종 모수 추정값과 정밀도(CV%)

모수	k_{out} 억제형 모형		k_{in} 자극형 모형		
	초기 추정값	최종 모수값	CV%	최종 모수값	CV%
k_{tol} (min^{-1})	0.1	0.16	7	0.15	7
k_{out} (min^{-1})	0.1	0.21 (3 min)	5	0.10 (7 min)	5
IC_{50}/SC_{50} ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	35	9.9	7	17	6
I_{max}/S_{max}	0.5/0.5	0.52	2	1.1	3
n (지수)	2	1.5	7	1.5	6
k_{in} (R units $\cdot\text{min}^{-1}$)	2550/1100	4600	5	2200	5
α	1	3.0	17	1.5	16

8.17. 내성과 의존 모형에 관한 몇 가지 생각(some thoughts about tolerance and dependence models)

Collier [1966]는, 신체적 의존(physical dependence)을 설명하기에는 부족하지만, 약물의 내성이 수용체 수의 감소 혹은 무반응 수용체(silent receptor)의 증가 때문에 발생하는 것으로 제안하였다. 의존(dependence)이 있다고 하여 꼭 내성이 생기는 것은 아니다. 의존이 발생한 시스템(예: 세포)에서 약물을 중단하면, 그 약물의 장기 치료 효과와 반대의 효과가 나타나는 경향이 있다. 표 8-3에 내성과 의존의 발생 원인을 요약하였다.

표 8-3. 내성과 의존이 발생하는 원인(Collier [1966]). R 은 수용체 농도를 의미한다.

	원인	제안된 모형
Tolerance	약물이 목표 수용체 R 의 수를 감소시킨다.	예: 모형 수식 8-29~8-30
Tolerance	약물이 무반응 목표 수용체 R 의 수를 증가시킨다.	
Dependence	약물이 흥분성 전달물질의 공급을 감소시켜, 해당 전달물질의 목표 수용체 R 의 수를 증가시킨다. 약물을 중단하고 나면, 전달물질의 공급이 잉여 수용체 제거보다 더 빠르게 정상수준으로 올라간다.	 $k_{out} \ll k_{tol}$
Dependence	약물이 억제성 전달물질의 공급을 증가시켜 전달물질의 목표 수용체 R 의 수를 감소시킨다. 약물을 중단하고 나면, 전달물질의 공급이 잉여 수용체 제거보다 더 빠르게 정상수준으로 떨어진다.	 $k_{out} \ll k_{tol}$
Dependence	약물이 흥분성 전달물질의 수용체를 점유하여 전달물질의 목표 수용체 R 의 수를 증가시킨다. 약물을 중단하고 나면, 약물분자는 잉여 수용체 제거보다 더 빠르게 수용체로부터 떨어진다.	 $k_{out} \ll k_{tol}$

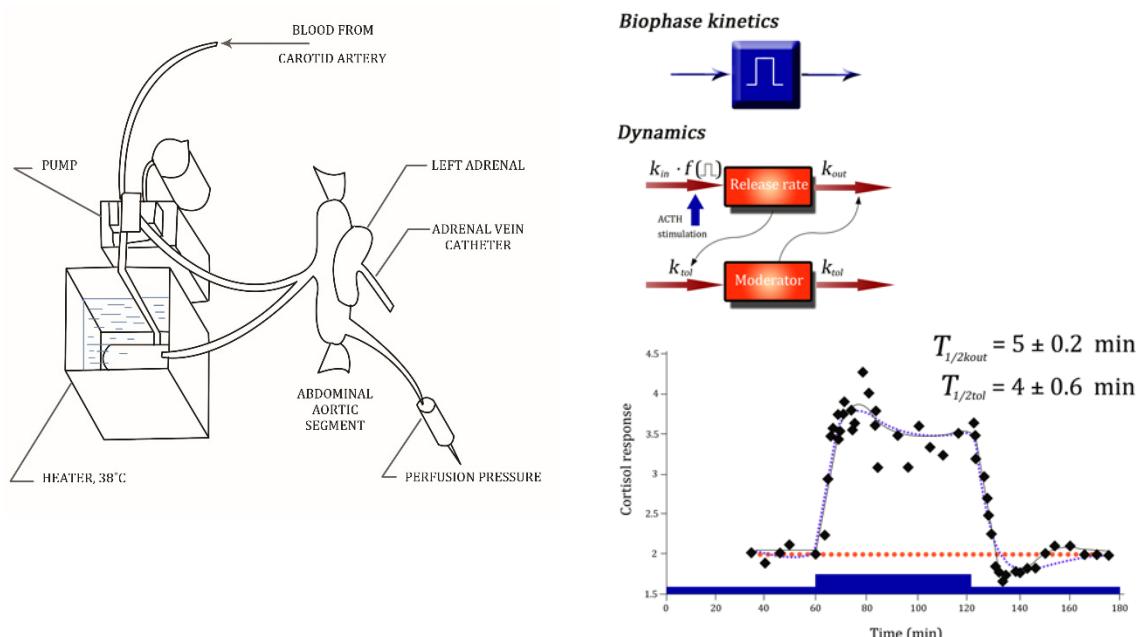
신체적 의존(physical dependence)은 항상 내성을 수반하지만, 내성은 항상 의존을 수반하지는 않는다. 되먹임 모형은, 내성(적응, adaptation)과 금단(withdrawal, 반동)을 포함하여, 내성과 신체적 의존이 모두 있는 좋은 예이다. 보존력이 없는 풀모형(non-conservatory pool model)은 내성만 보이지 금단이나 반동은 보여주지 못한다. 다 그렇지는 않지만 많은 약물에서 내성이 발생한다. 그러나 신체적 의존을 유발하는 약물은 아주 적다.

8.18. 분석 예제

8.18.1. 되먹임 모형(feedback modeling) - 코티솔(cortisol)/ACTH

○ 배경

ACTH(부신피질자극호르몬)는 부신피질을 자극하여 스테로이드 호르몬을 생성한다. 그 중에서 코티솔(cortisol)은 대부분의 포유동물에서 발견되는 대표적인 호르몬이다. ACTH를 정량화하는 방법으로 부신피질의 반응을 이용하는 많은 연구가 시행되었는데, 몇 가지 흥미로운 사실이 밝혀졌다. ACTH 농도를 단계적으로 증가시키면 코티솔 분비가 순간적으로 과상승한다. ACTH 농도를 단계적으로 감소시키면 코티솔 분비가 급속하게 감소한다(그림 8-13 참조).



좌측 그림: 하나의 부신을 그림과 같이 준비하여 동맥으로 ACTH를 주입하고, 부신 정맥의 혈액을 얻어 코티솔 농도를 측정하였다. 우측 그림: ACTH 농도를 1에서 $2 \mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$ 로 계단식 증가시켰다 다시 $1 \mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$ 로 계단식 감소시켰을 때(파란색 막대), 시간경과에 따른 코티솔 분비속도의 관측값(검정색 마름모)과 예측값(실선). 주황색 점선은 기저값을 의미한다.

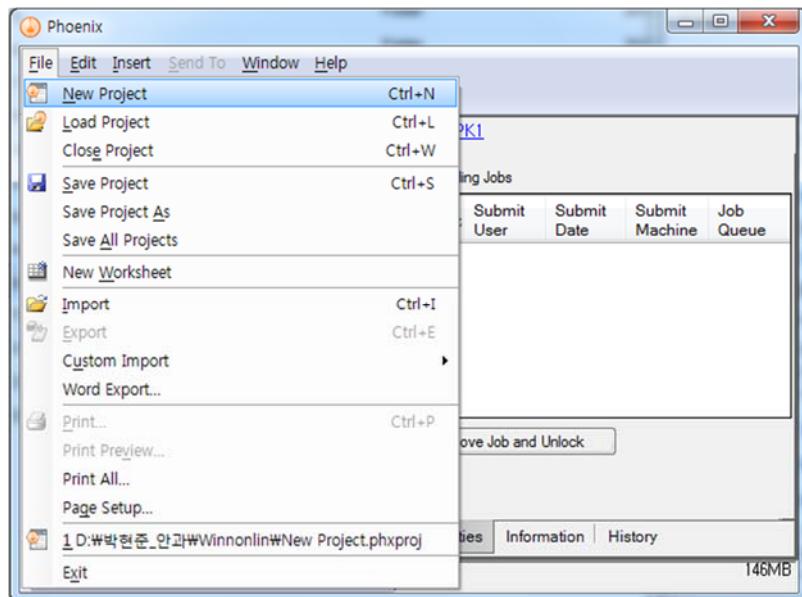
○ 실습목표

- 비선형 특성을 보이는 약력학 자료 분석
- 내성과 반동을 포함하는 세 가지 약력학 모형 제시
- 미분방적식을 이용한 되먹임 모형 작성

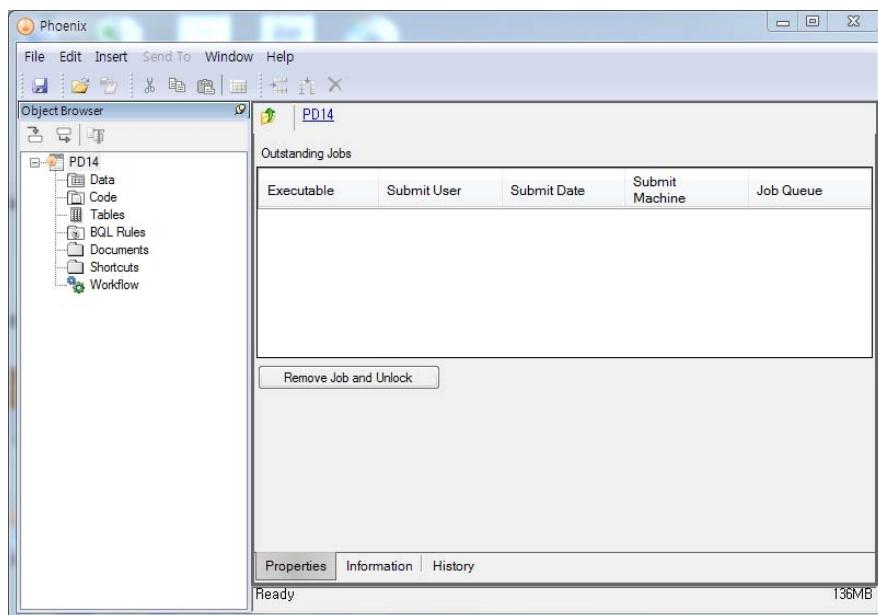
○ 모형화

- 모형화 준비
- 새 프로젝트 생성 및 프로젝트 이름 변경

File → New Project



프로젝트명에 PD14 입력



○ 자료 확인 및 불러오기

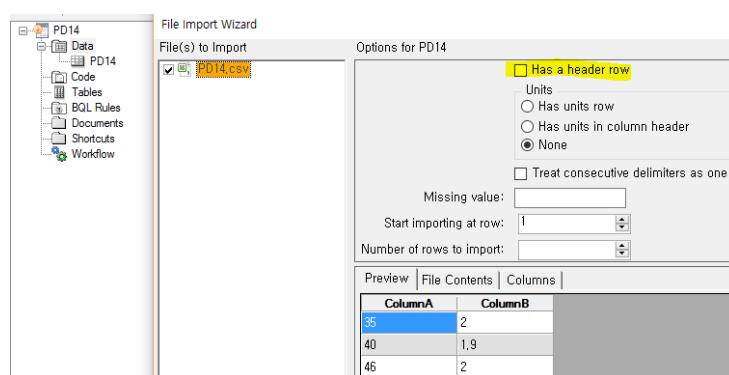
– 자료(PD14.csv)를 확인한다. 첫 번째 열은 시간, 두 번째 열은 코티졸 농도이다.

35	2
40	1.9
46	2
50	2.1
60	2
63	2.25
65	2.95
66	3.45
67	3.55
68	3.45
69	3.75
70	3.55
71	3.75
72	3.87
73	3.8
74	3.8

75	3.6
75	3.65
78	4.25
80	4
82	3.8
83	3.63
85	3.1
91	3.5
96	3.1
101	3.6
105	3.32
110	3.25
115	3.5
120	.
122	3.62
123	3.5
123	3.2
125	3.45
126	2.95
127	2.7
128	2.5
129	2.25
131	1.83
132	1.78
133	1.65
134	1.75
136	1.75
138	1.78
140	1.78
142	1.78
144	1.85
146	1.85
151	2
155	2.1
161	2.1
166	2
171	2

– PD14.csv를 불러 온다:

PD14 → Data 우클릭 → Import → PD14.csv 선택 → 열기(이후 Worksheet Import Options 창에서 Has Unit row 체크 해제)



ColumnA는 시간, ColumnB는 코티솔 농도로 이름을 바꾸어준다. 이번 예제에서 단위는 설정하지 않는다.

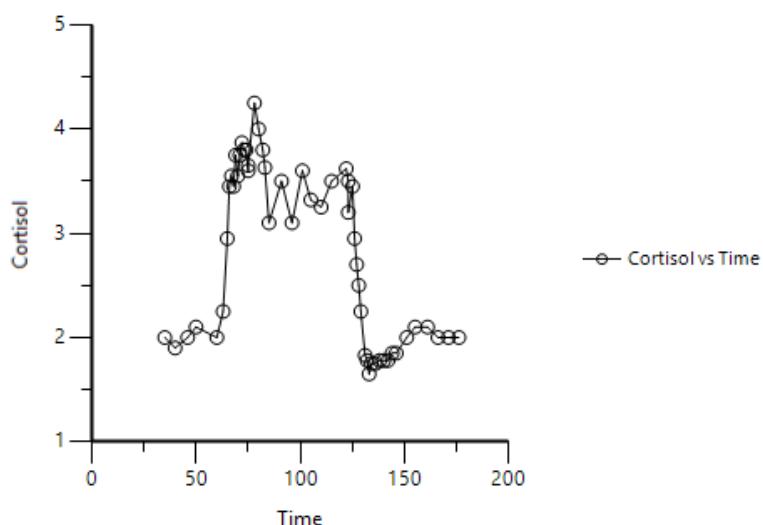
	Time	Cortisol
1	35	2
2	40	1.9
3	46	2
4	50	2.1
5	60	2
6	63	2.25
7	65	2.95
8	66	3.45
9	67	3.55

○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행: 데이터 시트(PD14)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot 클릭
- XY축 지정

Mappings			
	None	X	Y
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cortisol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

- Plotting 실행 및 결과



○ 모형 설정

- ASCII format으로 코드 작성(PD14_model.txt)

```
Model
COMM
NDER 2
NFUN 1
NPAR 4
PNAM 'Kin', 'ktol','kout', 'n1'
```

```

END
TEMP
T=X
T1 = 61
T2 = 122
END

```

; Time 61에서 ACTH 농도를 $1 \mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$ $\rightarrow 2 \mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$ 로 계단식 증가, time 122에서 다시 $1 \mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}$ 로 계단식 감소시켰다.

```

START
Z(1)= Kin/kout
Z(2)= Kin/kout
END
DIFF
ACTH = 1.
IF T GE T1 and T LT T2 THEN
    ACTH = 2.*^n1
else
    ACTH = 1.
Endif

DZ(1) = Kin*ACTH - kout*z(2)
DZ(2) = Ktol*(Z(1) - Z(2))

```

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(C) - k_{out} \cdot M \quad (8-29)$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \quad (8-30)$$

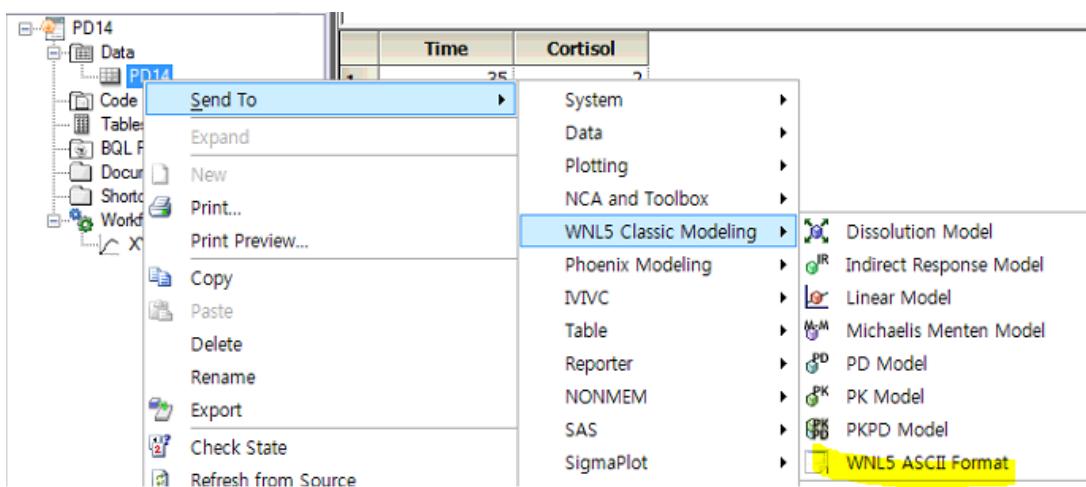
; 위에서 ACTH에 의한 자극함수를 $S(C) = 2^{n1}$ 으로 표현한 것을 알 수 있다.

```

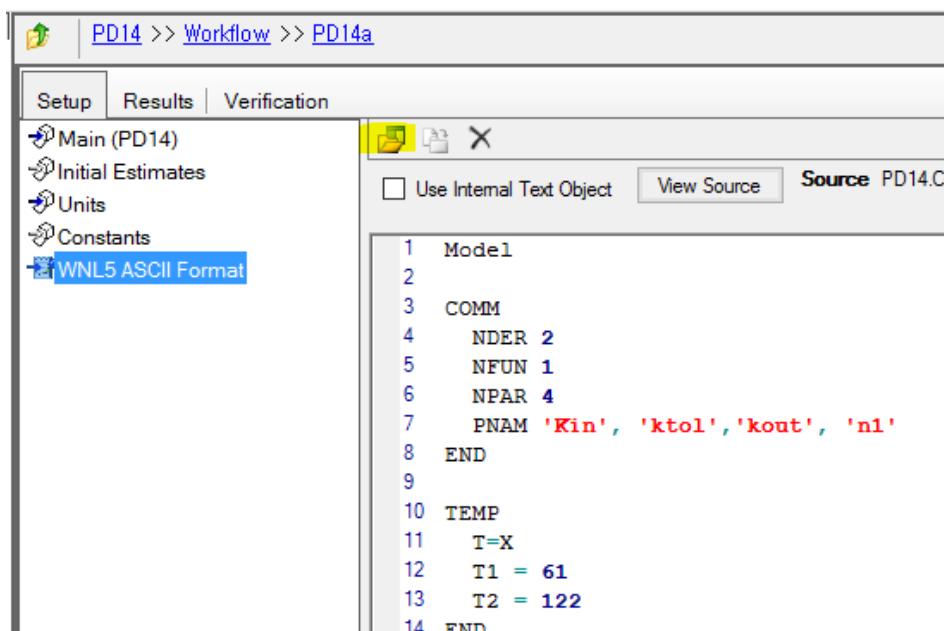
END
func 1
f = z(1)
end
EOM

```

Data → PD14 오른쪽 클릭 → Send To → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format 클릭

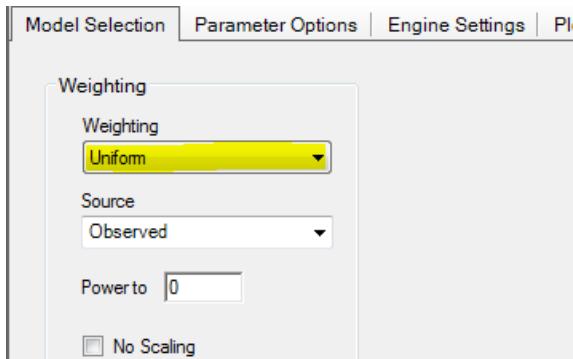


File → Custom Import → Plain Text → PD14_model.txt를 불러온다. Setup 탭에서 WNL5 ASCII Format을 선택한다. Select source에서 PD14_model.txt를 지정해 주면 control file이 업로드된다.



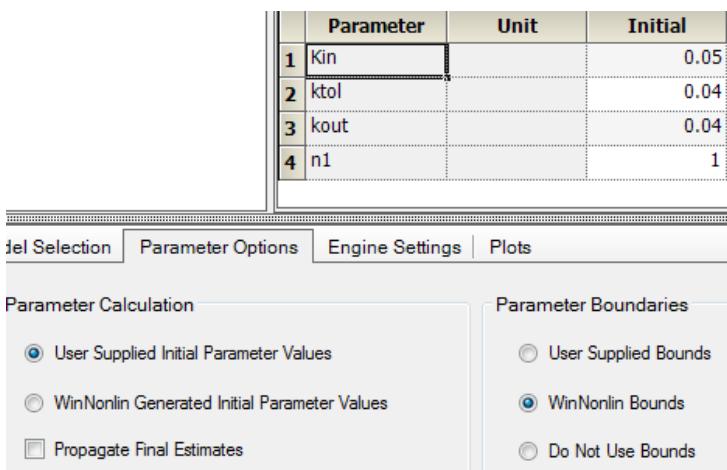
– Model Selection 설정

Weighting은 Uniform으로 설정한다.



– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값을 다음과 같이 입력한다. 상한, 하한은 WinNonLin bounds로 설정한다.



Main (PD14)에서 다음과 같이 맵핑한다.

Mappings						
	None	Sort	Time	Concentration	Function	Carry
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cortisol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Diagnostics 확인

	Function	Item	Value
1	1	CSS	35.4755
2	1	WCSS	35.4755
3	1	SSR	1.9205
4	1	WSSR	1.9205
5	1	S	0.197975
6	1	DF	49
7	1	CORR_(OBS,P)	0.9726
8	1	WT_CORR_(O	0.9726
9	1	AIC	42.58717
10	1	SBC	50.46833

- Final Parameter 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	KIN		0.32422932	0.023873995	7.3633055
2	KTOL		0.1827927	0.0059004006	3.2279192
3	KOUT		0.15779642	0.0092832979	5.8830853
4	N1		0.77996451	0.035345578	4.5316906

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	KIN	KTOL	KOUT	N1
1	KIN	0.000569968			
2	KTOL	-6.47106E-05	3.48147E-05		
3	KOUT	0.000215576	-3.01091E-05	8.61796E-05	
4	N1	-0.000679881	2.76797E-05	-0.000226177	0.00124931

- 상관행렬

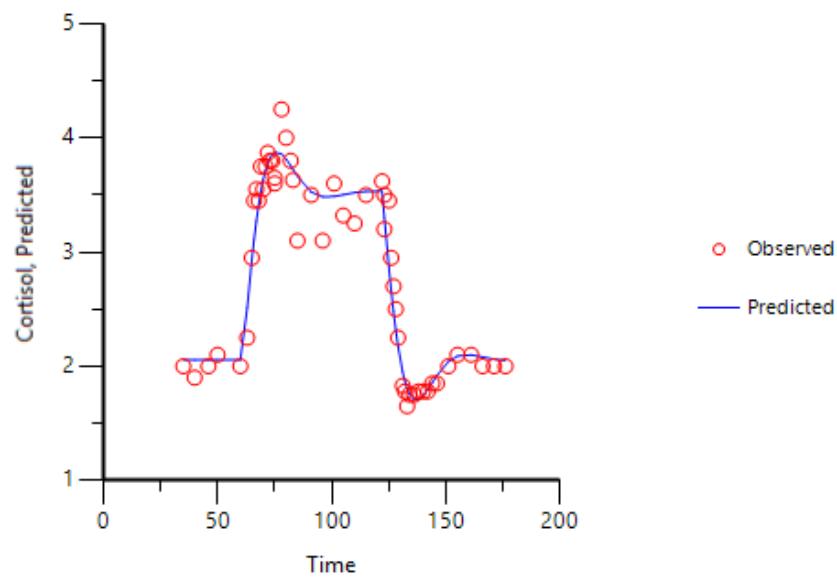
	PARAMETER	KIN	KTOL	KOUT	N1
1	KIN	1			
2	KTOL	-0.459376	1		
3	KOUT	0.972687	-0.549686	1	
4	N1	-0.805699	0.132722	-0.689304	1

- 조건수

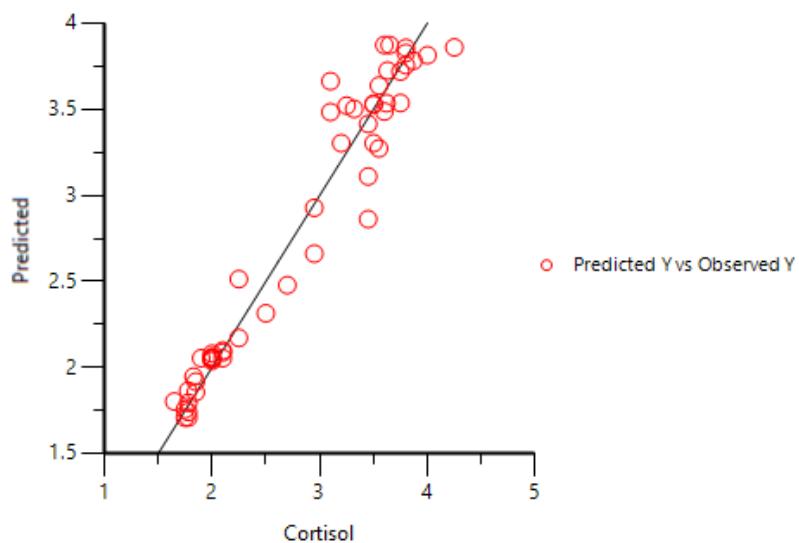
이 모형의 조건수는 30.48였다.

- 그래프 확인

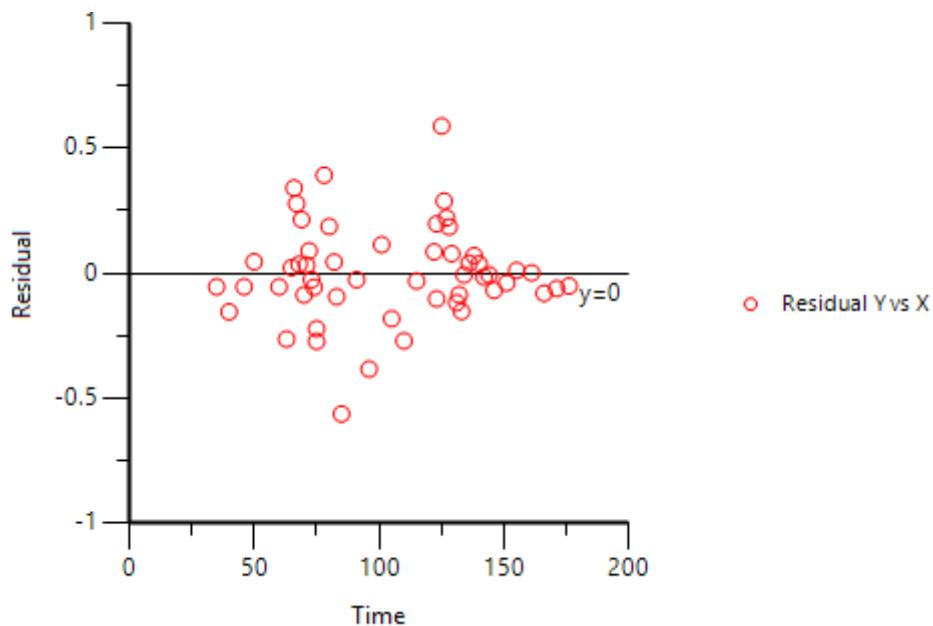
Observed Y and Predicted Y vs X 그림을 확인한다. Y축의 최소값 0, 최대값 140으로 설정하여 다음과 같이 그림을 확인한다.



Predicted Y vs Observed Y



Residual Y vs X(weighting을 uniform으로 설정)



8.18.2. 내성모형: 반복투여(tolerance model- repeated dosing)

○ 배경

내성이 나타나는 시간반응곡선을 보기 위하여, 휴약기(wash-out period)를 두고 두 번의 연속적인 정맥 주입을 수행하였다. 기본전환모형(basic turnover model, 모형1), 음성되먹임모형(negative feedback model, 모형2), 풀, 전구체모형(pool/precursore model, 모형3)의 3가지 경쟁 모형으로 이 자료를 적합하였다.

○ 실습 목표

- 다회정주반응자료(multiple intravenous infusion response data)에 전환모형을 적용해 본다.
- 다양한 구조의 전환내성모형(turnover tolerance model)을 적용해 본다.
- 여러가지 전환내성모형의 차이를 구분할 수 있다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 기본전환모형(basic turnover model, 모형1)
- 음성되먹임모형(negative feedback model, 모형2)
- 풀, 전구체모형(pool/precursors model, 모형3)

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD13_data.csv)를 확인한다.

Time	Response
hr	
0	2.811
0.05	1.2074
0.11	0.4153
0.16	0.3213
0.22	0.3887
0.25	0.3957
0.31	0.4392
0.35	0.4216
0.41	0.4936
0.45	0.5075
0.5	0.5116
0.54	0.5469
0.6	0.572
0.65	0.6
0.7	0.6837
0.75	0.8407
0.83	0.9894
0.87	1.2017
0.95	1.3917
1.05	2.097
1.1	2.3541
1.15	0.8394
1.2	0.5576

1.25	0.4911
1.31	0.4551
1.34	0.5153
1.45	0.5405
1.49	0.4808
1.55	0.5357
1.58	0.6169
1.62	0.5841
1.67	0.5691
1.75	0.5992
1.79	0.6854
1.99	0.8197
2.16	1.4782
2.35	2.2923
2.4	2.38
2.65	2.7392
2.81	2.9191
2.95	2.8053
3.11	2.7683
3.56	2.8176
4.15	2.7937

– 새 프로젝트를 열고 PD13이라 명명한다

File → New Project → 프로젝트명에 PD13 입력

– PD13_data.csv를 불러 온다

Data 우클릭 → Import → PD13_data.csv 선택 → 열기

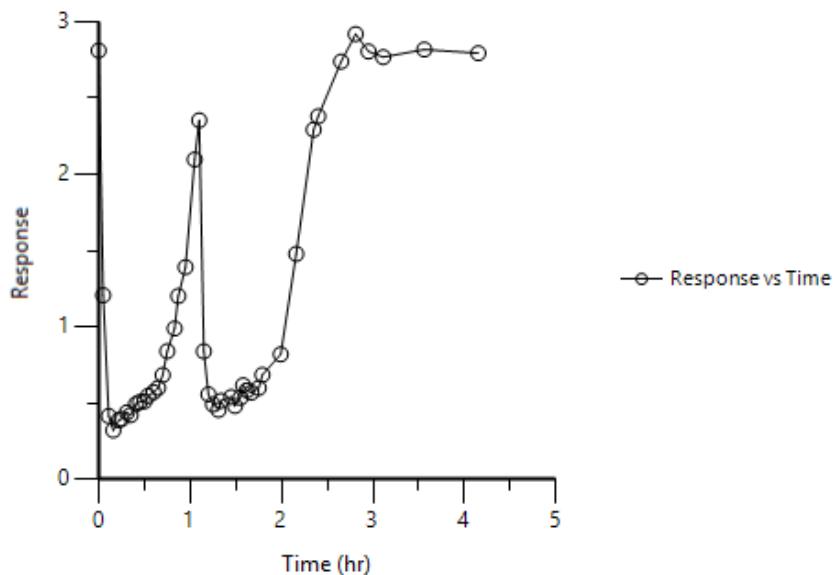
○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행: PD13을 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

– XY축을 매핑한다.

Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	○	●	○	○	○	○
Response	○	○	●	○	○	○

– plotting 실행 및 결과



– 기본전환모형(basic turnover model, 모형1) 구축: 반응 소실을 자극하는 전환 모형

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD13_data를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행 → 이름을 PD13_turnover로 변경한다.

- 코드 작성(PD13_model1.txt)

```
test(){
    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2) - C13 * (C - C3))
    deriv(A2 = C12 * (C - C2))
    deriv(A3 = C13 * (C - C3))
    deriv(E = Kin - Kout * (1 + Emax * C^gam / (C^gam + EC50^gam)) *
E)
```

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R \cdot S(C)$$

```
dosepoint(A1)
C = A1 / V
C2 = A2 / V2
C3 = A3 / V3
sequence{E = Kin / Kout}
error(EEps = 0.1)
observe(EObs = E + E ^ (0.5) * EEps)
stparm(V = tvV)
stparm(V2 = tvV2)
stparm(V3 = tvV3)
stparm(C1 = tvC1)
stparm(C12 = tvC12)
stparm(C13 = tvC13)
stparm(Kin = tvKin)
stparm(Kout = tvKout)
stparm(Emax = tvEmax)
stparm(EC50 = tvEC50)
stparm(gam = tvgam)
fixef(tvV(freeze) = c(, 1, ))
fixef(tvV2(freeze) = c(, 1.75, ))
fixef(tvV3(freeze) = c(, 3.45, ))
fixef(tvC1(freeze) = c(, 6.5, ))
fixef(tvC12(freeze) = c(, 5.5, ))
fixef(tvC13(freeze) = c(, 0.9, ))
```

; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.

```

fixef(tvKin = c(, 35, ))
fixef(tvKout = c(, 3.5, ))
fixef(tvEmax = c(, 11, ))
fixef(tvEC50 = c(, 400, ))
fixef(tvgam = c(, 7.5, ))
}

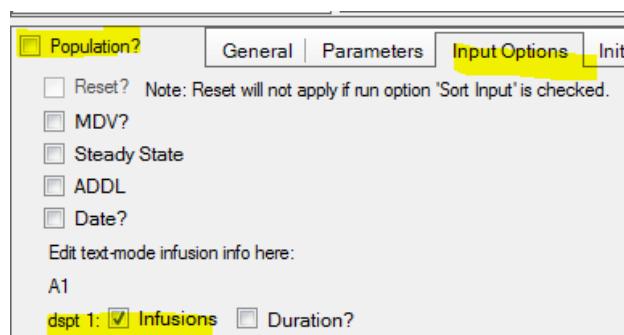
```

- 코드 적용

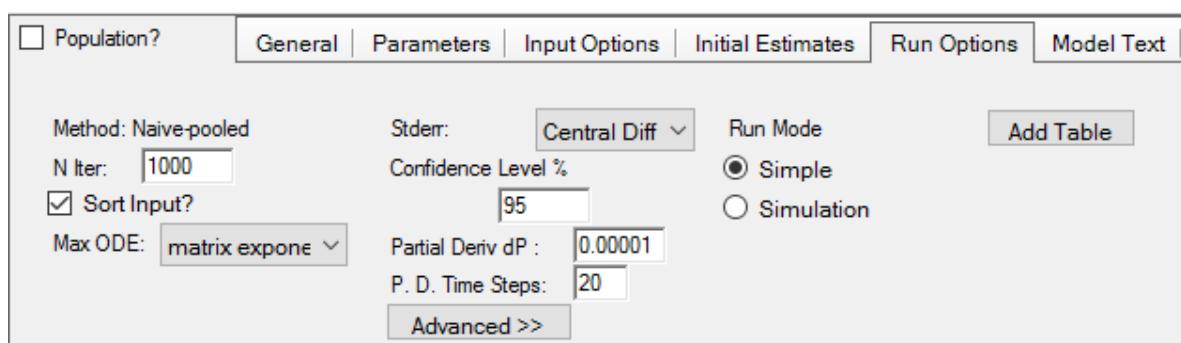
Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택한 후, 기존의 모형 코드를 지우고 PD13_model1.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다.

- Input Options

지속정주 자료이다.

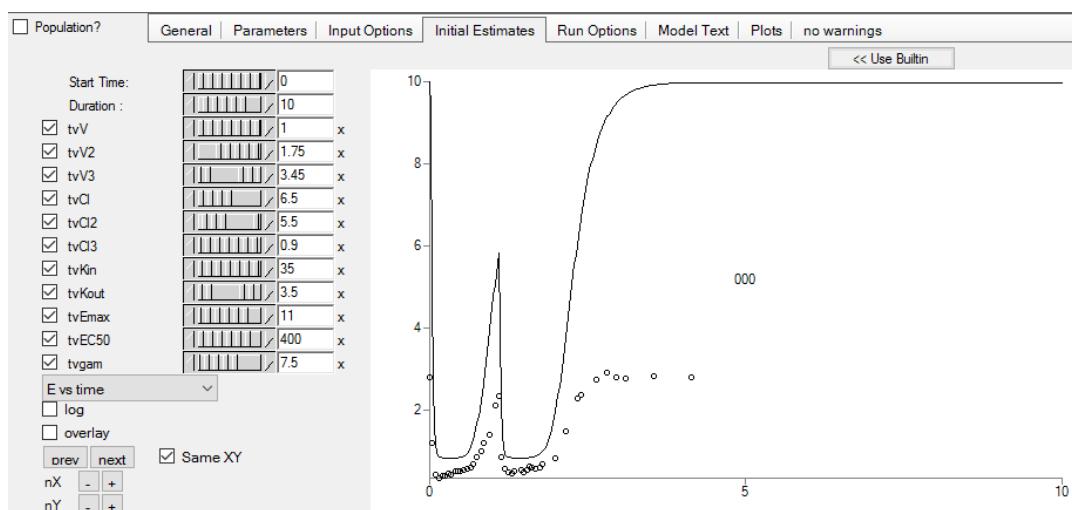


- Run Options



- Initial Estimates

코드에 아래와 같이 이미 적혀 있다.



- Main(자료맵핑)

Mappings						
	None	Sort	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>				

- Dosing 입력

	A1	A1 Rate	Time
1	7450	22575.76	0
2	7350	26250	1.1

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
48.08004	-96.16008	-84.16008	-73.454942	6	44	1	0	146.79673

- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	tvV	1		0	0
2	tvV2	1.75		0	0
3	tvV3	3.45		0	0
4	tvCl	6.5		0	0
5	tvCl2	5.5		0	0
6	tvCl3	0.9		0	0
7	tvKin	21.0975		1.7628386	8.3556754
8	tvKout	7.38643	1/hr	0.62528394	8.4653065
9	tvEmax	4.78901		0.21401168	4.4688084
10	tvEC50	382.725		10.763828	2.8124184
11	tvgam	6.68019		0.67752491	10.1423
12	stdev0	0.0862963		0.0092226352	10.687173

- 분산공분산행렬

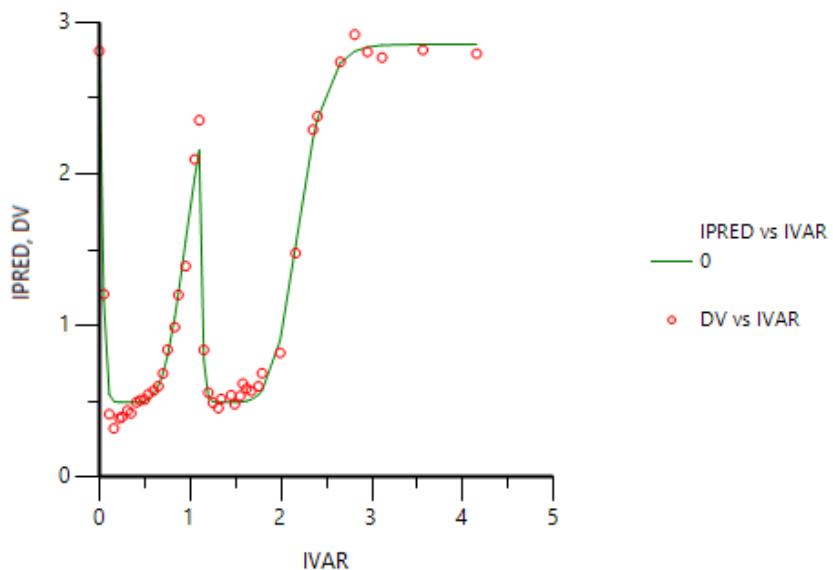
	tvV	tvV2	tvV3	tvCl	tvCl2	tvCl3	tvKin	tvKout	tvEmax	tvEC50	tvgam	stdev0
1	0											
2	0	0										
3	0	0	0									
4	0	0	0	0								
5	0	0	0	0	0							
6	0	0	0	0	0	0						
7	0	0	0	0	0	0	3.1076					
8	0	0	0	0	0	0	0	1.071	0.39098			
9	0	0	0	0	0	0	-0.09993	-0.054771	0.045801			
10	0	0	0	0	0	0	-5.0329	-1.8491	1.2938	115.86		
11	0	0	0	0	0	0	-0.19765	-0.037392	-0.067094	-5.22	0.45904	
12	0	0	0	0	0	0	-0.00026977	-7.7469E-05	7.2758E-05	0.0009611	3.7885E-06	8.5057E-05

- 상관행렬 확인

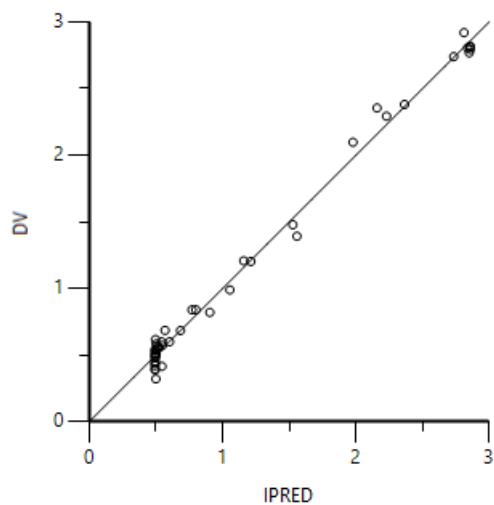
	tvV	tvV2	tvV3	tvCl	tvCl2	tvCl3	tvKin	tvKout	tvEmax	tvEC50	tvgam	stdev0
1	1											
2	0	1										
3	0	0	1									
4	0	0	0	1								
5	0	0	0	0	1							
6	0	0	0	0	0	1						
7	0	0	0	0	0	0	1					
8	0	0	0	0	0	0	0.97162715	1				
9	0	0	0	0	0	0	-0.26487798	-0.40929451	1			
10	0	0	0	0	0	0	-0.26523998	-0.2747365	0.5616463	1		
11	0	0	0	0	0	0	-0.16548514	-0.088262487	-0.46272284	-0.71577821	1	
12	0	0	0	0	0	0	-0.016593044	-0.0134337	0.036862793	0.0096815922	0.0006062992	1

- 그래프 확인

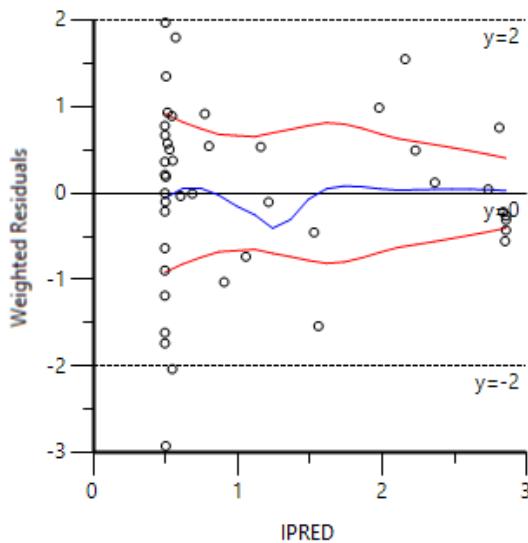
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV. vs IPRED



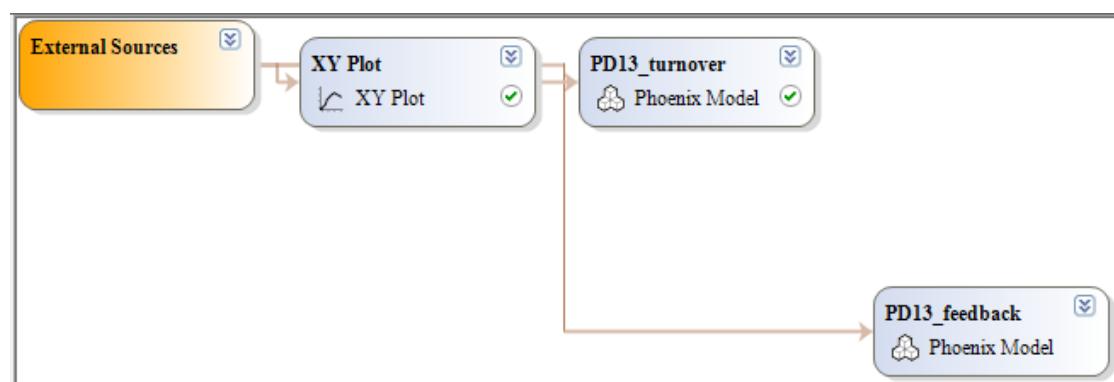
Ind IWRES vs IPRED



- 음성되먹임모형(negative feedback model, 모형2) 구축: 반응의 소실을 자극하는 되먹임 모형

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

Workflow를 더블 클릭 후 PD13_turnover를 우클릭 → Copy, 다시 마우스 우클릭 → Paste → Copy of PD13_turnover 우클릭 → Rename 눌러서 이름을 PD13_feedback으로 변경한다. 이렇게 하면 PD13_turnover 모형의 data, input option, run option, dosing, mapping 등을 그대로 가져올 수 있다.



- 코드 작성(PD13_model2.txt)

```

test(){
    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2) - C13 * (C - C3))
    deriv(A2 = C12 * (C - C2))
    deriv(A3 = C13 * (C - C3))
    deriv(E = (Kin / (1 + M)) - Kout * (1 + Emax * C^gam / (C^gam +
EC50^gam)) * E)
    deriv(M = Ktol * (E - M))
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    C2 = A2 / V2
    C3 = A3 / V3
    E0 = -0.5 + sqrt(0.25 + Kin / Kout)
}

```

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

$$S(0) = 1$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{1+M} - k_{out} \cdot R \cdot S(C)$$

$$\frac{k_{in}}{1+M_0} - k_{out} \cdot R_0 \cdot S(0) = 0$$

$$R_0 = \frac{k_{in}}{1+M_0} \cdot \frac{1}{k_{out}}$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tot} \cdot R - k_{tot} \cdot M$$

$$k_{tot} \cdot R_0 - k_{tot} \cdot M_0 = 0$$

$$R_0 = M_0$$

$$R_0 = \frac{k_{in}}{1+R_0} \cdot \frac{1}{k_{out}}$$

$$R_0^2 + R_0 - \frac{k_{in}}{k_{out}} = 0$$

$$R_0 = -\frac{1}{2} + \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{k_{in}}{k_{out}}}$$

```

sequence{E = E0; M = E0}
error(EEps = 0.0862963)
observe(EObs = E + E ^ (0.5) * EEps)
fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
fixef(V2(freeze) = c(, 1.75, ))
fixef(V3(freeze) = c(, 3.45, ))
fixef(C1(freeze) = c(, 6.5, ))

```

```
fixef(C12(freeze) = c(, 5.5, ))  
fixef(C13(freeze) = c(, 0.9, ))  
; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.
```

```
fixef(Kin = c(, 21.0979, ))  
fixef(Kout = c(, 7.38656, ))  
fixef(Emax = c(, 4.78901, ))  
fixef(EC50 = c(, 382.725, ))  
fixef(gam = c(, 6.68014, ))  
fixef(Ktol = c(0, 4.5, ))  
}
```

- 코드 적용

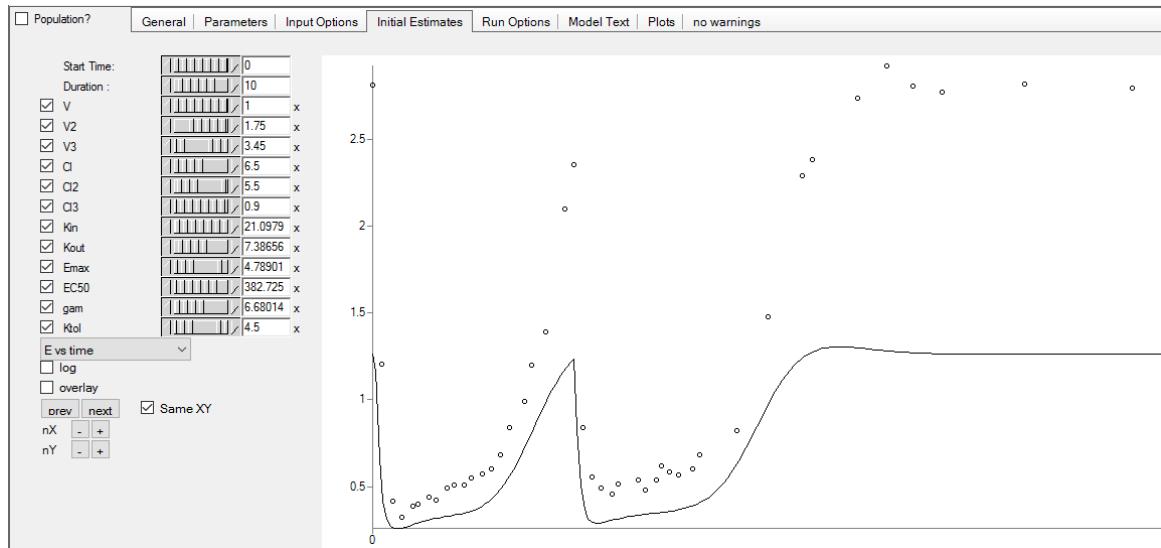
Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택한 후, 기존의 모형 코드를 지우고 PD13_model2.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다.

- Input Options: 생략

- Run Options: 생략

- Initial Estimates

코드에 아래와 같이 이미 적혀 있다.



- Main(자료맵핑): 생략

- Dosing 입력: 생략

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
78.43824	-156.87648	-142.87648	-130.38715	7	44	1	0	145.1257

- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	V	1		0	0
2	V2	1.75		0	0
3	V3	3.45		0	0
4	Cl	6.5		0	0
5	Cl2	5.5		0	0
6	Cl3	0.9		0	0
7	Kin	29.9157	1/hr	1.3513697	4.5172591
8	Kout	2.8774	1/hr	0.14751949	5.1268329
9	Emax	9.76772		0.3589011	3.674359
10	EC50	348.133		3.8731124	1.1125382
11	gam	7.3983		0.37500667	5.0688221
12	Ktol	4.2345	1/hr	0.38449967	9.0801671
13	stdev0	0.0434576		0.0046356229	10.667002

- 분산공분산행렬

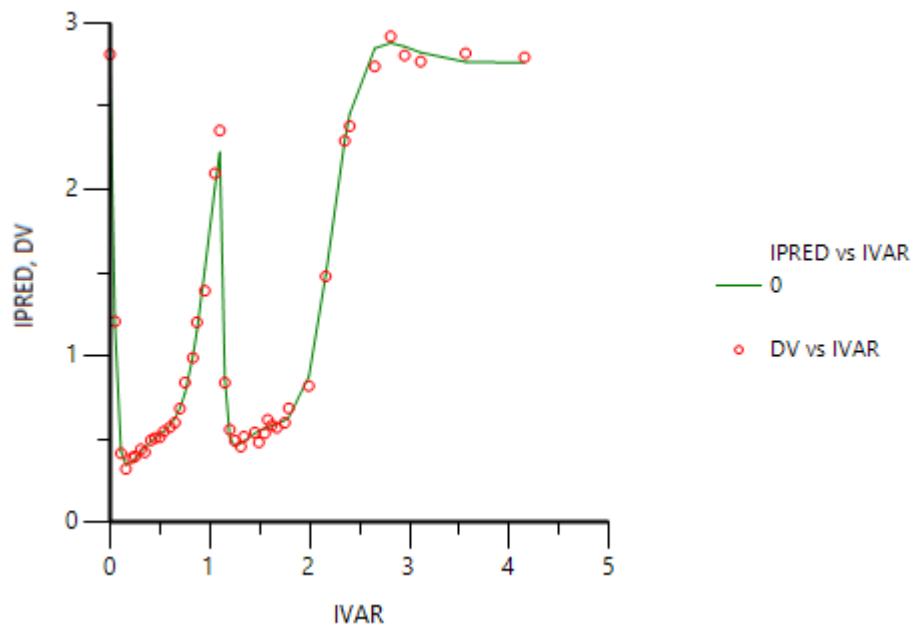
	V	V2	V3	Cl	Cl2	Cl3	Kin	Kout	Emax	EC50	gam	Ktol	stdev0
1	0												
2	0	0											
3	0	0	0										
4	0	0	0	0									
5	0	0	0	0	0								
6	0	0	0	0	0	0							
7	0	0	0	0	0	0	0	1.8262					
8	0	0	0	0	0	0	0	0.18537	0.021762				
9	0	0	0	0	0	0	0	-0.2534	-0.039289	0.12881			
10	0	0	0	0	0	0	0	-2.002	-0.2089	0.55147	15.001		
11	0	0	0	0	0	0	0	-0.21773	-0.020495	0.022598	-0.57274	0.14063	
12	0	0	0	0	0	0	0	-0.28613	-0.036447	0.10068	0.30977	0.072823	0.14784
13	0	0	0	0	0	0	0	-5.0114E-05	-3.1886E-06	1.8182E-05	9.444E-05	5.0058E-07	-2.3107E-06
													2.1489E-05

- 상관행렬 확인

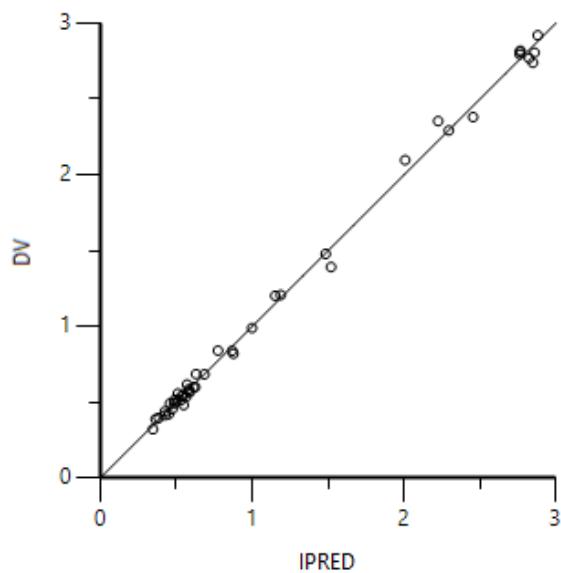
	V	V2	V3	Cl	Cl2	Cl3	Kin	Kout	Emax	EC50	gam	Ktol	stdev0
1	1												
2	0	1											
3	0	0	1										
4	0	0	0	1									
5	0	0	0	0	1								
6	0	0	0	0	0	1							
7	0	0	0	0	0	0	1						
8	0	0	0	0	0	0	0.92985639	1					
9	0	0	0	0	0	0	-0.52246554	-0.74207326	1				
10	0	0	0	0	0	0	-0.38249855	-0.36561915	0.39672265	1			
11	0	0	0	0	0	0	-0.4296404	-0.37047553	0.16790214	-0.39432873	1		
12	0	0	0	0	0	0	-0.55067232	-0.64256402	0.72957919	0.20800955	0.5050491	1	
13	0	0	0	0	0	0	-0.007999757	-0.0046627543	0.010928455	0.0052600245	0.0002879561	-0.0012964014	1

- 그래프 확인

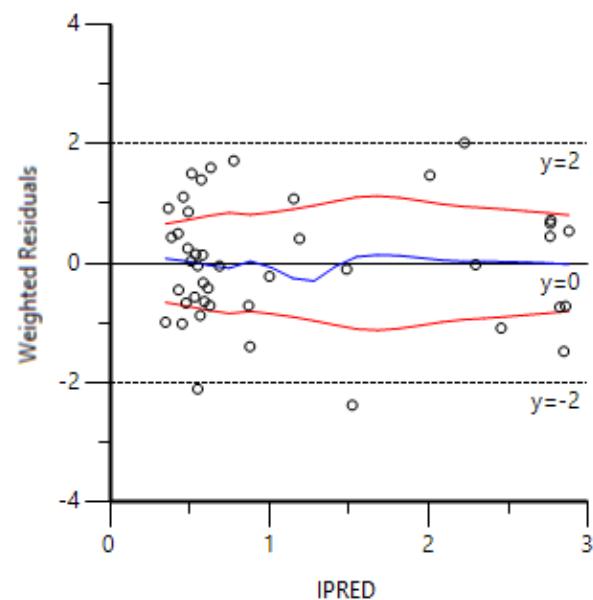
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



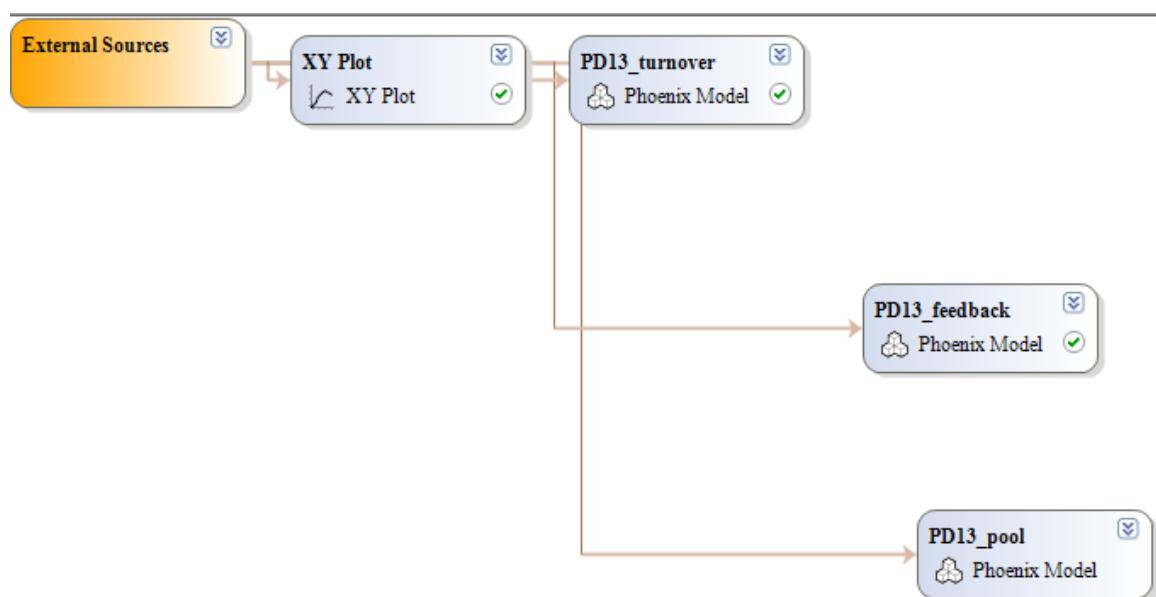
Ind IWRES vs IPRED



- 풀, 전구체모형(pool/precursors model, 모형3) 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

Workflow를 더블 클릭 후 PD13_turnover를 우클릭 → Copy, 다시 마우스 우클릭 → Paste → Copy of PD13_turnover 우클릭 → Rename 놀러서 이름을 PD13_pool로 변경한다. 이렇게 하면 PD13_turnover 모형의 data, input option, run option, dosing, mapping 등을 그대로 가져올 수 있다.



- 코드 작성(PD13_model3.txt)

```

test(){
    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2) - C13 * (C - C3))
    deriv(A2 = C12 * (C - C2))
    deriv(A3 = C13 * (C - C3))
    deriv(E = (Ktol * P * (1 - Imax * C^gam / (C^gam + IC50^gam)) -
    Kout * E))
}
  
```

$$H(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{tol} \cdot P \cdot H(C) - k_{out} \cdot R \quad (8-60)$$

```
deriv(P = Kin - Ktol * P * (1 - Imax * C^gam / (C^gam +
IC50^gam)))
```

$$\frac{dP}{dt} = k_{in} - k_{tol} \cdot P \cdot H(C) \quad (8-59)$$

```
dosepoint(A1)
C = A1 / V
C2 = A2 / V2
C3 = A3 / V3
sequence{E = Kin/Kout; P = Kin/Ktol}
error(EEps = 0.0862963)
observe(EObs = E + E ^ (0.5) * EEps)
fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
fixef(V2(freeze) = c(, 1.75, ))
fixef(V3(freeze) = c(, 3.45, ))
fixef(C1(freeze) = c(, 6.5, ))
fixef(C12(freeze) = c(, 5.5, ))
fixef(C13(freeze) = c(, 0.9, ))
; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.
```

```
fixef(Kin = c(, 80, ))
fixef(Kout = c(, 30, ))
fixef(Imax = c(, 0.8, ))
fixef(IC50 = c(, 300, ))
fixef(gam = c(, 4, ))
fixef(Ktol = c(0, 1, ))
}
```

• 코드 적용

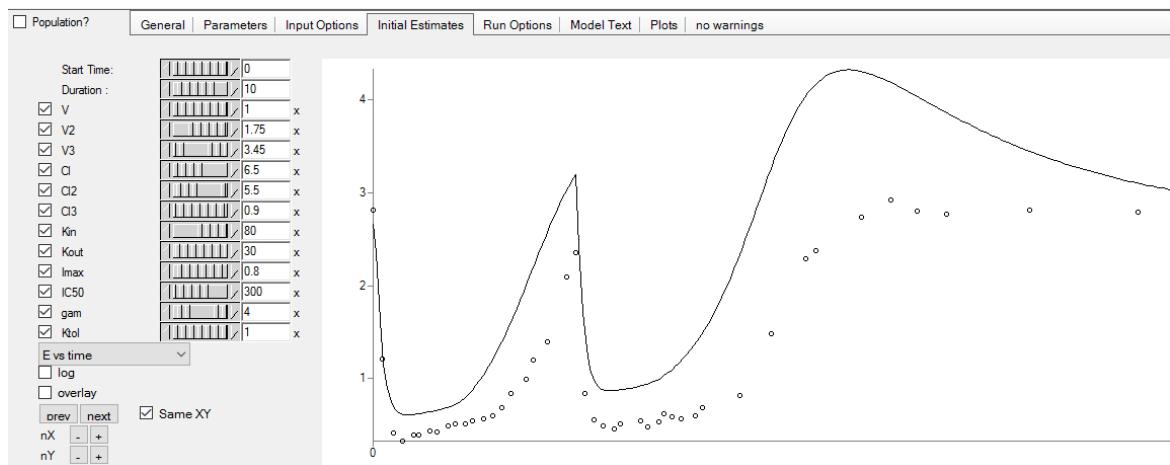
Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택한 후, 기존의 모형 코드를 지우고 PD13_model3.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다.

- Input Options: 생략

- Run Options: 생략

- Initial Estimates

코드에 아래와 같이 이미 적혀 있다.



- Main(자료맵핑): 생략

- Dosing 입력: 생략

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
51.35596	-102.71192	-88.71192	-76.222593	7	44	1	0	2401.014

- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	V	1		0	0
2	V2	1.75		0	0
3	V3	3.45		0	0
4	Cl	6.5		0	0
5	Cl2	5.5		0	0
6	Cl3	0.9		0	0
7	Kin	96.1649		9.054336	9.415427
8	Kout	35.6012	1/hr	2.6402841	7.4162783
9	Imax	0.825574		0.0066456	0.80496722
10	IC50	274.741		4.7748298	1.7379386
11	gam	5.4		0.40681691	7.5336465
12	Ktol	0.0415279		0.029168819	70.23909
13	stdev0	0.0801777		0.0085659208	10.68367

- 분산공분산행렬

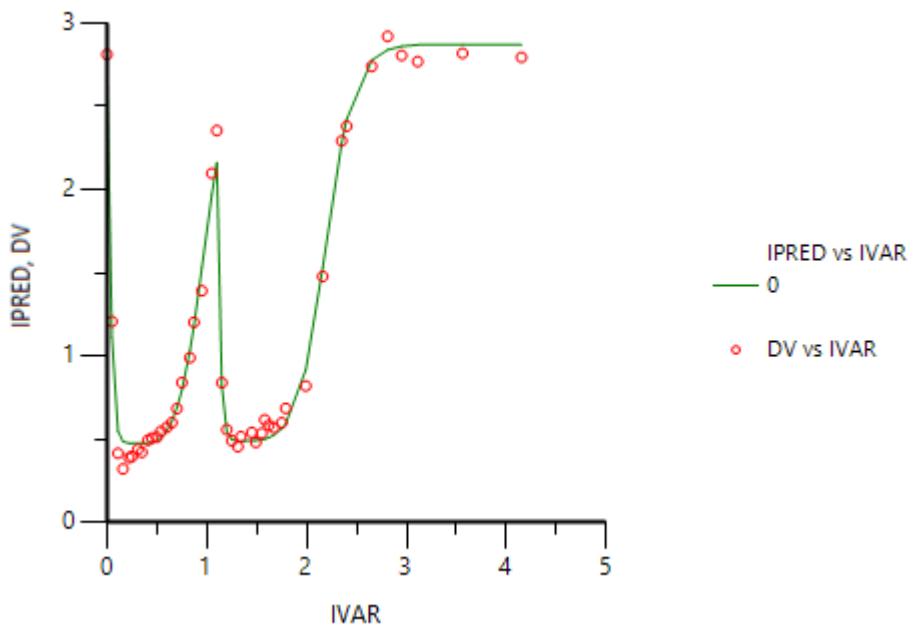
	V	V2	V3	Cl	Cl2	Cl3	Kin	Kout	Imax	IC50	gam	Ktol	stdev0
1	0												
2	0	0											
3	0	0	0										
4	0	0	0	0									
5	0	0	0	0	0								
6	0	0	0	0	0	0	0						
7	0	0	0	0	0	0	81.981						
8	0	0	0	0	0	0	0	22.002	6.9711				
9	0	0	0	0	0	0	0	0.015195	0.00019168	4.4164E-05			
10	0	0	0	0	0	0	0	-15.632	-2.8815	-0.0085701	22.799		
11	0	0	0	0	0	0	0	-0.0028265	0.0070719	-0.0013569	0.69803	0.1655	
12	0	0	0	0	0	0	0	-0.16287	-0.024595	-7.2532E-05	0.025263	-0.00060131	0.00085082
13	0	0	0	0	0	0	0	-0.00023738	5.9974E-06	1.7569E-06	-1.6491E-05	-7.2489E-06	5.0532E-07
													7.3375E-05

- 상관행렬 확인

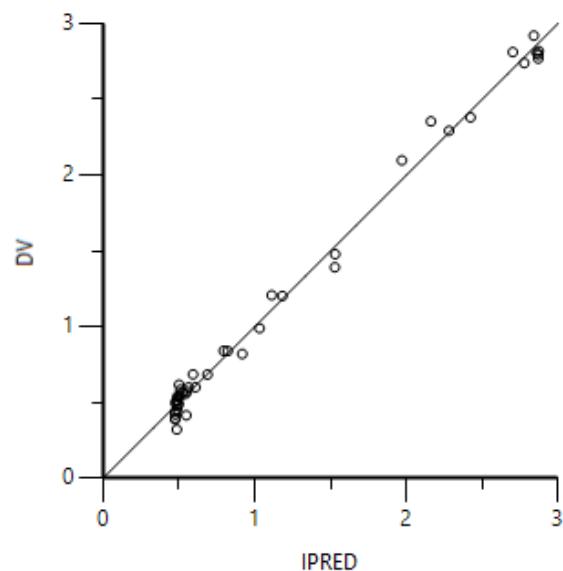
	V	V2	V3	Cl	Cl2	Cl3	Kin	Kout	Imax	IC50	gam	Ktol	stdev0
1	1												
2	0	1											
3	0	0	1										
4	0	0	0	1									
5	0	0	0	0	1								
6	0	0	0	0	0	1							
7	0	0	0	0	0	0	1						
8	0	0	0	0	0	0	0.92035399	1					
9	0	0	0	0	0	0	0.25252821	0.010924258	1				
10	0	0	0	0	0	0	-0.36157637	-0.22856518	-0.27008085	1			
11	0	0	0	0	0	0	-0.0007673498	0.06583949	-0.50189705	0.35934962	1		
12	0	0	0	0	0	0	-0.61668821	-0.31935765	-0.37417659	0.18138784	-0.050673463	1	
13	0	0	0	0	0	0	-0.0030606485	0.0002651785	0.030863046	-0.0004031949	-0.0020801711	0.0020224304	1

- 그래프 확인

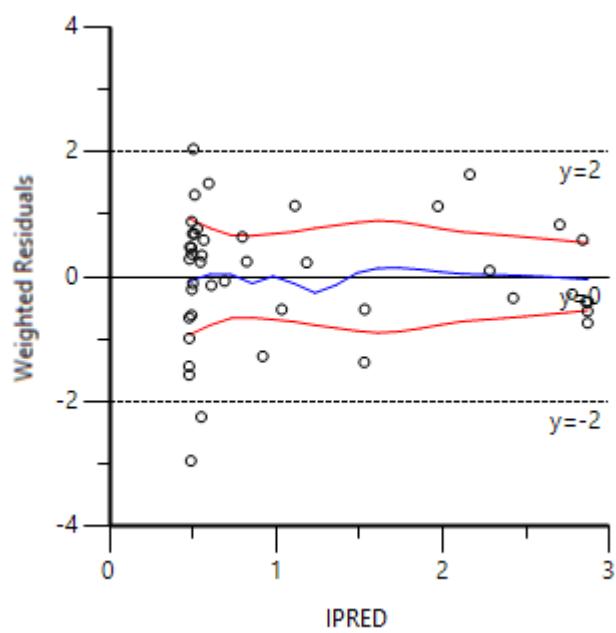
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



○ 3개 모형 결과 전체 비교

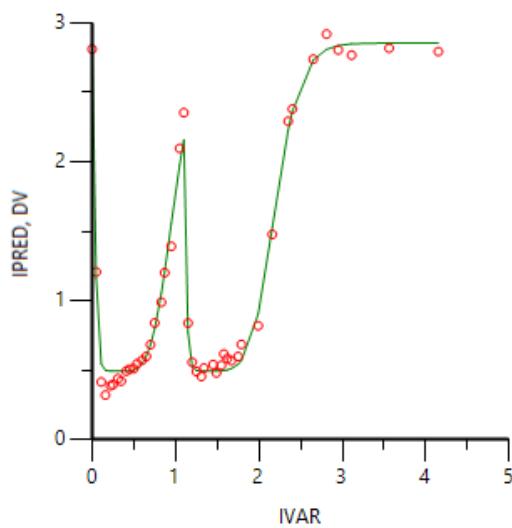
– Final parameter estimates (\pm CV%), AIC and WSSR values of the tested models

Model	k_{in} (h^{-1})	k_{out} (h^{-1})	k_{tol} (h^{-1})	n	-2LL	AIC
Turnover(모형1)	21.1 \pm 8	7.4 \pm 8		6.7 \pm 10	-96.2	-84.2
Negative feedback(모형2)	30.0 \pm 5	2.9 \pm 5	4.2 \pm 9.1	7.4 \pm 5	-156.9	-142.9
Pool/precursor(모형3)	96.2 \pm 9	35.6 \pm 7	0.04 \pm 70	1.5 \pm 19	-102.7	-88.7

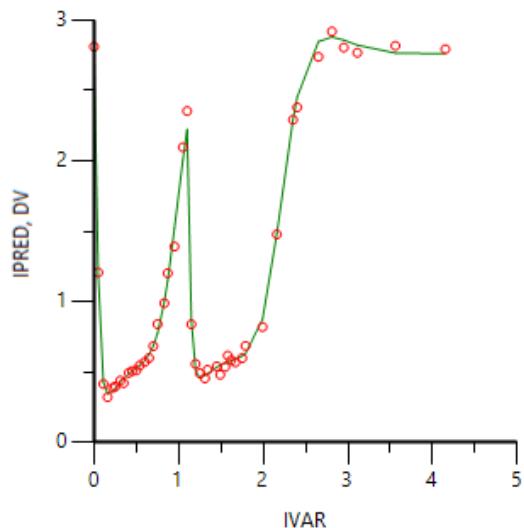
- 그래프

- Ind DV. IPRED vs IVAR

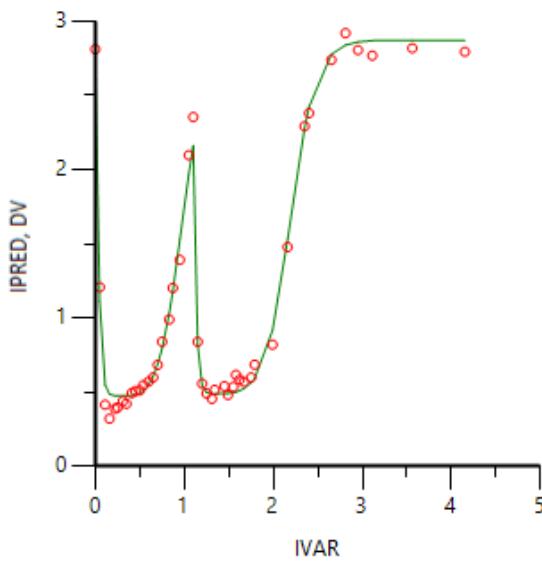
모형1



모형2

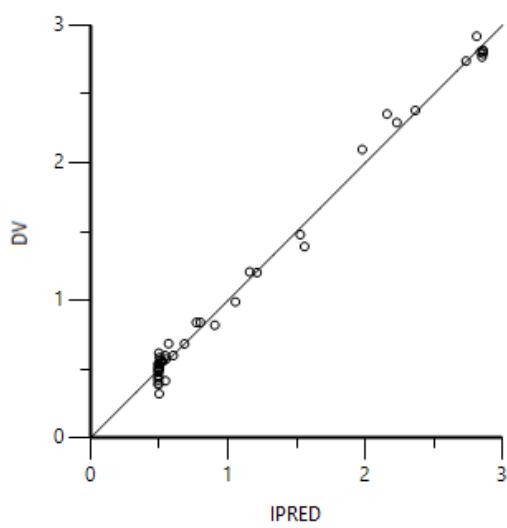


모형3

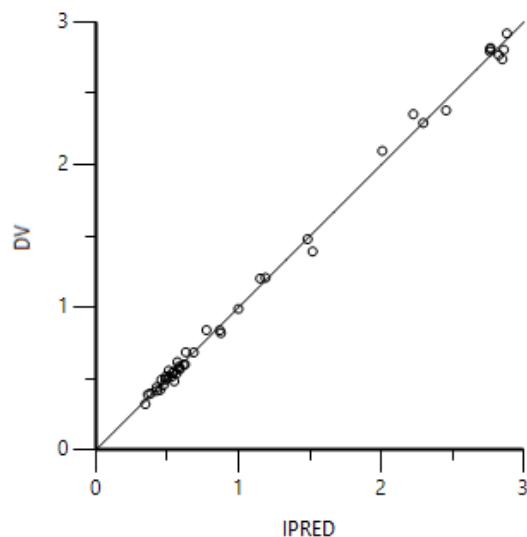


- Ind DV vs IPRED

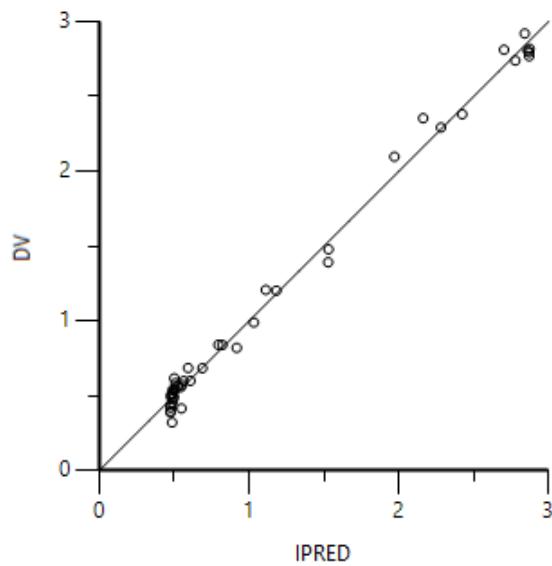
모형1



모형2

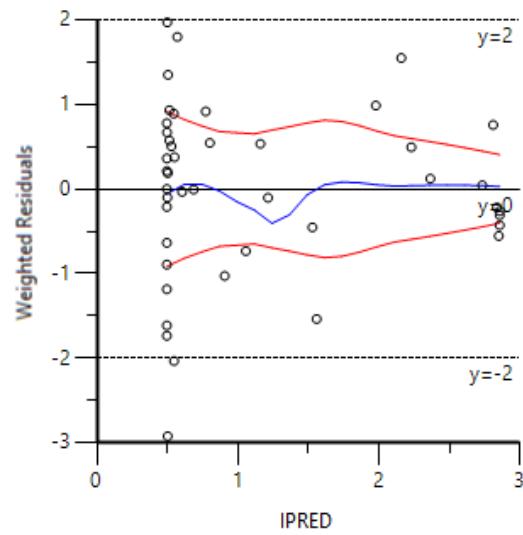


모형3

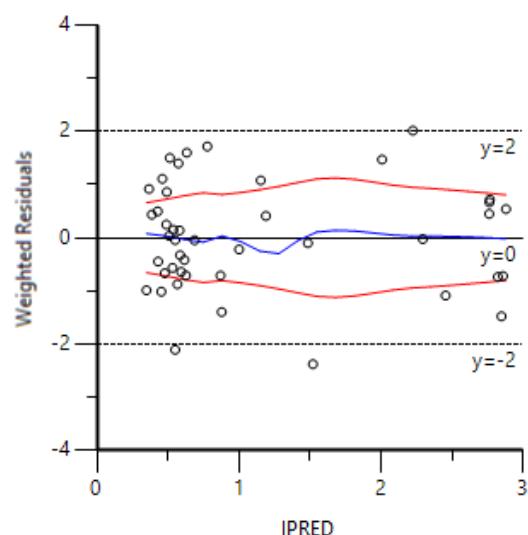


- Ind IWRES vs IPRED

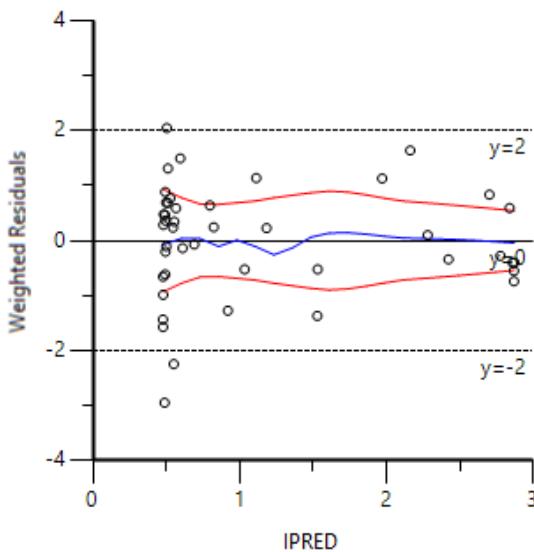
모형1



모형2



모형3



8.18.3. 뇌파 자료에 나타나는 기능적 적응의 모형화(modeling functional adaptation of EEG data)

○ 배경

새로 개발된 실험적 길항제(experimental agonist)를 쥐에게 10분간 지속정주하였다. 이 때 쥐에서 약리효과의 생체표지자(biomarker)로 뇌파를 측정하였고, 이 자료를 이용하여 모형을 구축하기로 하였다.

○ 실습 목표

- 쥐에게 약물을 지속정주 후 얻은 시간반응자료를 사용하여 모형을 구축해 본다.
- 기저값(baseline)의 변동을 모형화한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 반응 소실을 억제하는 전환모형
- 반응 생성을 자극하는 전환모형

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD14_5th_data.csv)를 확인한다.

Time	Response
hr	
0	145.31
1.21	149.57
2.42	143.1
3.63	145.91
4.84	149.34
6.05	147.51
7.27	147.51
8.48	145.63
9.69	149.57
10.9	146.77
12.11	150.14

13.32	150.14
14.53	149.37
15.74	148.34
16.96	154.23
18.17	143.31
19.38	145.4
20.59	150.54
21.8	150.05
23.01	146.8
24.22	147.25
25.43	144
26.65	150.18
27.86	156.85
29.07	151.75
30.28	148.75
31.49	146.63
32.7	187.93
33.91	233.43
35.12	233.85
36.34	232.25
37.55	221.33
38.76	230.43
39.97	226.73
41.18	227.73
42.39	235.18
43.6	238.58
44.81	238.13
46.03	237.45
47.24	246.48
48.45	240.58
49.66	248.16
50.87	240
52.08	234.6
53.29	241.16
54.5	237.68
55.72	233.25
56.93	232.95

58.14	239
59.35	234.08
60.56	229.6
61.77	228.08
62.98	230.85
64.2	224.08
65.41	229.9
66.62	219.63
67.83	218.98
69.04	217.08
70.25	218.53
71.46	213.18
72.67	220.13
73.89	215.28
75.1	213.05
76.31	216.95
77.52	219.33
78.73	220.95
81.15	214.43
82.36	225.9
82.36	220.48
84.79	219.98
87.21	221.45
88.42	218.23
89.63	220.9
90.84	215.15
92.05	215.93
93.27	207.68
94.48	213.3
95.69	215.8
96.9	209.43
98.11	223.9
99.32	207.2
100.53	217.93
101.74	214.43
102.96	217.2
104.17	212.6

105.38	215.98
106.59	214.48
107.8	218.53
109.01	225.03
110.22	218.65
111.43	218.8
112.65	221
113.86	220.35
115.07	219.9
116.28	219.08
117.49	215.25
118.7	221.4
119.91	219.98
121.12	219.73
122.34	219.3
123.55	223.56
124.76	222.15
125.97	220.38
127.18	233.83
128.39	229.03
129.6	229.23
130.82	224.83
132.03	227.35
132.64	226.83
133.24	226.35
134.45	231.3
135.66	223.63
136.87	226.45
138.08	217.18
139.29	222.63
140.51	222.23
141.72	221.68
142.93	220.83
144.14	219.53
145.35	218.78
146.56	226.78
147.77	218.53

148.98	214.68
150.2	213.75
151.41	213.65
152.62	221.28
153.83	211.78
155.04	217.78
156.25	214.05
157.46	213.6
158.67	214.05
159.89	200.95
161.1	212.38
162.31	207.85
163.52	206.03
164.73	206.83
165.94	199.98
167.15	215.35
168.36	200.75
169.58	200.23
170.79	196.5
172	195.65
173.21	191.78
174.42	195.53
175.63	193.78
176.84	198.7
178.05	196.08
179.27	186.55
180.48	158.18
181.69	176.33
181.69	180.2
182.9	192.68
184.11	187.05
185.32	187.6
186.53	180.6
187.74	180.8
188.96	180.88
190.17	186.58
191.38	174

192.59	175.68
193.8	177.63
195.01	175.55
196.22	178.08
197.43	171.2
198.65	178.78
199.86	185.25
201.07	182.58
202.28	175.3
203.49	177.28
204.7	168.23
205.91	165.7
207.13	162.9
208.34	168.55
209.55	162.2
210.76	160.4
211.97	166.98
213.18	171.89
214.39	165.48
215.6	173.63
216.82	176.63
218.03	169
219.24	162.1
220.45	166.28
221.66	159.3
222.87	160.6
224.08	153.7
225.29	158.03
226.51	154.2
227.72	152.73
228.93	163.65
230.14	161.78
231.35	157.43
232.56	152.91
233.77	171.88
234.98	164.88
236.2	158.65

237.41	159.15
238.62	156.28
239.83	158.63
241.04	161.18
242.25	160.53
243.46	162.5
244.67	164.45
245.89	162.28
247.1	170.8
248.31	156.18
249.52	158.23
250.73	157.74
251.94	168.3
253.15	159.6
254.36	157.25
255.58	169.23
256.79	161.7
258	165.03
259.21	164.88
260.42	159.38
261.63	163.6
262.84	156.5
264.05	172.35
265.27	173.2
266.48	164.83

– 새 프로젝트를 열고 PD14_5th라 명명한다

File → New Project → 프로젝트명에 PD14_5th 입력

– PD14_5th_data.csv를 불러 온다

Data 우클릭 → Import → PD14_5th_data.csv 선택 → 열기

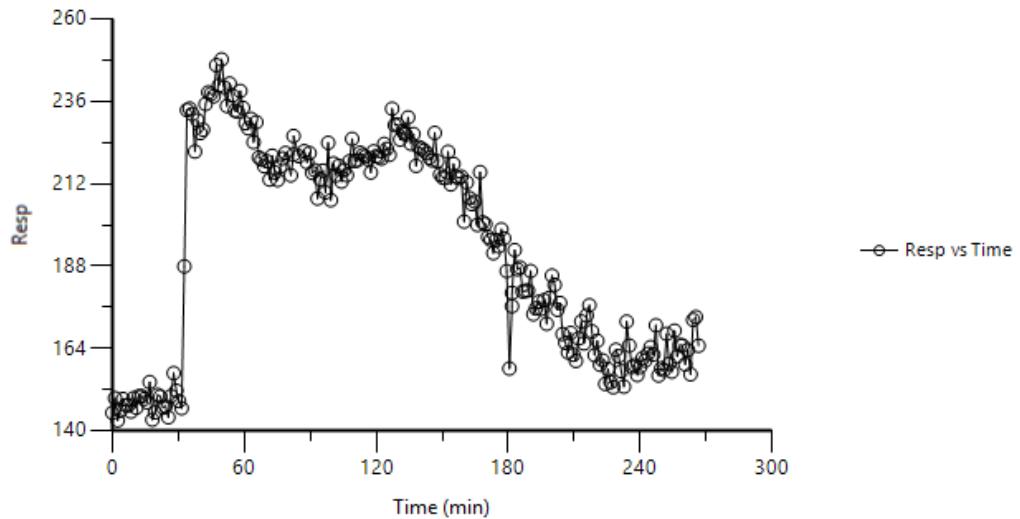
○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행: PD14_5th를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

– XY축을 매핑한다.

Mappings						
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	○	●	○	○	○	○
Resp	○	○	●	○	○	○

– Plotting 실행 및 결과



– 반응 소실을 억제하는 전환모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD14_5th 데이터 시트를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행 → 이름을 PD14_5th_Inh_loss로 변경한다.

- 코드 작성(PD14_5th_Inh_loss_model.txt)

```
test(){
    blt = bl + slope*t
; Baseline( $R_b$ )을 시간에 따라 변하는 변수로 설정하였다.
```

$$R_0(t) = R_b + \alpha \cdot t$$

$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}$$

$$I(0) = 1$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot \frac{M_0}{M} - k_{out} \cdot R \cdot I(C)$$

$$k_{in} \cdot \frac{M_0}{M_0} - k_{out} \cdot R_0 \cdot I(0) = 0$$

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M$$

$$k_{tol} \cdot R_0 - k_{tol} \cdot M_0 = 0$$

$$R_0 = M_0$$

```
Kin=Kout*blt
; 위에서  $M_0=R_0=blt=0$ 으로 이 수식은  $R_0=kin/Kout=0$ 이다.
```

```
deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2))
deriv(A2 = C12 * (C - C2))
deriv(E = (Kin * (blt/M)) - Kout * (1 - Imax * C^n / (C^n +
IC50^n)) * E)
deriv(M = ktol * (E - M))
sequence{E = bl; M = bl}
dosepoint(A1)
C = A1 / V
C2 = A2 / V2
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps)
stparm(V = tvV)
stparm(V2 = tvV2)
stparm(C1 = tvC1)
stparm(C12 = tvC12)
stparm(Kout = tvKout)
stparm(Imax = tvImax)
```

```

stparm(IC50 = tvIC50)
fixef(tvV(freeze) = c(, 108.68, ))
fixef(tvV2(freeze) = c(, 404.91, ))
fixef(tvC1(freeze) = c(, 34.26, ))
fixef(tvC12(freeze) = c(, 36.65, ))

```

; 약동학 모수 추정값을 고정(freeze)하였다.

```

fixef(tvKout = c(0, 0.4, 1))
fixef(tvImax = c(0, 0.5, 1))
fixef(tvIC50 = c(0, 10, 50))
fixef(ktol = c(0, 0.1, 1))
fixef(n = c(0, 2, ))
fixef(bl = c(, 150, 300))
fixef(slope = c(0, 0.05, 0.1 ))
}

```

위의 코드 중 다른 것은 똑같이 하고 아래만 다르게 적을 수도 있다.

```

Kin=Kout*(blt)**2; (R0)^2=Kin/Kout
deriv(E = Kin/M - Kout * (1 - Imax * C^n / (C^n + IC50^n)) * E)
deriv(M = ktol * (E - M))

```

$$R_0(t) = R_b + \alpha \cdot t$$

$$I(C) = 1 - \frac{I_{\max} \cdot C^n}{IC_{50}^n + C^n}$$

$$I(0) = 1$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M} - k_{out} \cdot R \cdot I(C)$$

$$\frac{k_{in}}{M_0} - k_{out} \cdot R_0 \cdot I(0) = 0$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M$$

$$k_{tol} \cdot R_0 - k_{tol} \cdot M_0 = 0$$

$$R_0 = M_0$$

$$\frac{k_{in}}{M_0} - k_{out} \cdot R_0 \cdot I(0) = \frac{k_{in}}{R_0} - k_{out} \cdot R_0 = 0$$

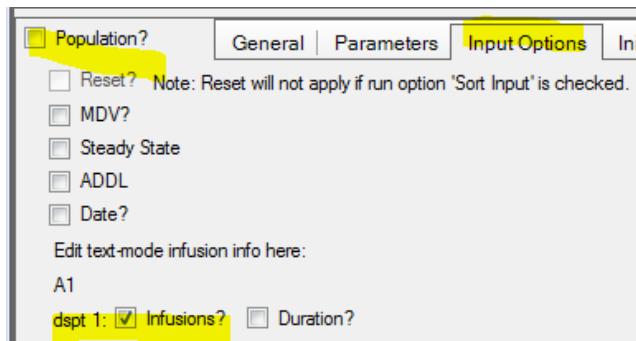
$$R_0^2 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$$

- 코드 적용

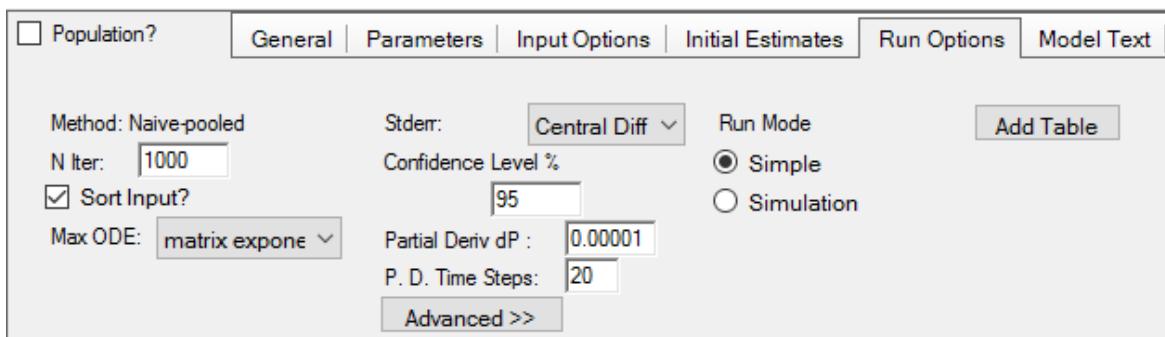
Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택한 후, 기존의 모형 코드를 지우고 PD14_5th_Inh_loss_model.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다.

- Input Options

지속정주 자료이다.

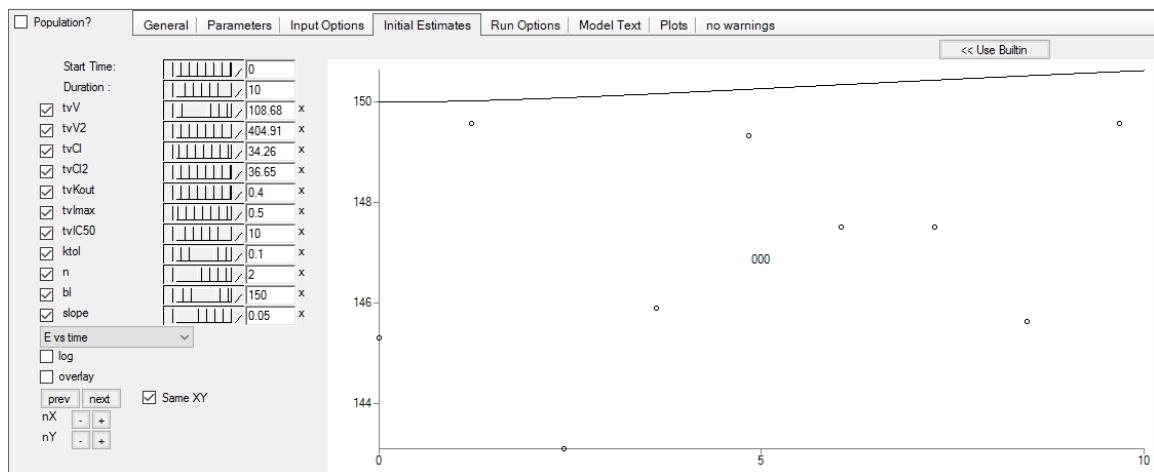


- Run Options



- Initial Estimates

코드에 아래와 같이 이미 적혀 있다.



- Main(자료맵핑)

Mappings	None	Sort	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	○	○	○	○	●	○
Resp	○	○	○	○	○	●

- Dosing 입력

	A1	A1 Rate	Time
1	7000000	700000	31.39

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-735.08208	1470.1642	1486.1642	1513.3495	8	221	1	0	672.82308

- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	tvV	108.68		0	0
2	tvV2	404.91		0	0
3	tvCl	34.26		0	0
4	tvCl2	36.65		0	0
5	tvKout	0.129315	1/min	0.0089530442	6.9234383
6	tvSmax	1.03879		0.034756294	3.3458441
7	tvSC50	16.1735		1.0298544	6.3675417
8	ktol	0.0566361	1/min	0.0069761737	12.317539
9	n	1.52661		0.081748394	5.3548971
10	bl	148.412		1.355913	0.91361411
11	slope	0.0598989		0.0076585899	12.785861
12	stdev0	6.72502		0.31987498	4.7564911

- 분산공분산행렬

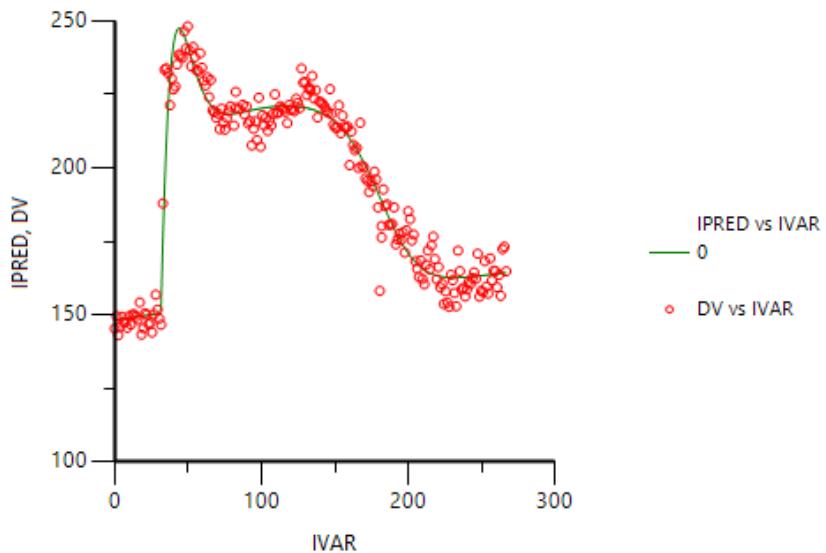
	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKout	tvImax	tvIC50	ktoL	n	bl	slope	stdev0
1	0											
2	0	0										
3	0	0	0									
4	0	0	0	0								
5	0	0	0	0	0.00031031							
6	0	0	0	0	-4.5723E-06	6.915E-05						
7	0	0	0	0	-0.0017315	-2.5859E-05	0.40253					
8	0	0	0	0	-2.1701E-05	3.3948E-05	0.0013832	4.9938E-05				
9	0	0	0	0	0.00011223	-0.00028139	0.020888	-6.5609E-05	0.0062661			
10	0	0	0	0	-0.0057148	-0.006454	0.09928	0.0014227	0.019528	1.888		
11	0	0	0	0	3.3885E-05	1.2854E-06	0.00085308	-2.4668E-05	7.6532E-05	-0.00785	5.8347E-05	
12	0	0	0	0	-7.9862E-08	-1.5813E-08	-8.7094E-08	3.6224E-08	-1.7567E-07	1.6187E-05	-9.361E-08	0.10261

- 상관행렬 확인

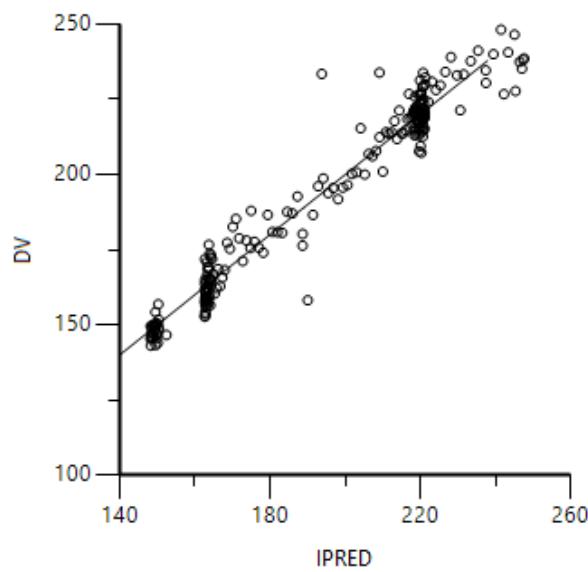
	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKout	tvImax	tvIC50	ktoL	n	bl	slope	stdev0
1	1											
2	0	1										
3	0	0	1									
4	0	0	0	1								
5	0	0	0	0	1							
6	0	0	0	0	-0.031213376	1						
7	0	0	0	0	0	-0.15492642	-0.0049013589	1				
8	0	0	0	0	-0.17432766	0.57770021	0.30851074	1				
9	0	0	0	0	0.080484531	-0.42747814	0.41590972	-0.11728681	1			
10	0	0	0	0	-0.23610335	-0.56484836	0.11462704	0.14651995	0.17953871	1		
11	0	0	0	0	0.25182587	0.020236385	0.17602784	-0.45699253	0.12657127	-0.74792732	1	
12	0	0	0	0	-1.4152966E-0	-5.9364024E-0	-4.2854286E-0	1.6002432E-05	-6.9279397E-0	3.6776511E-05	-3.8257636E-0	1

- 그래프 확인

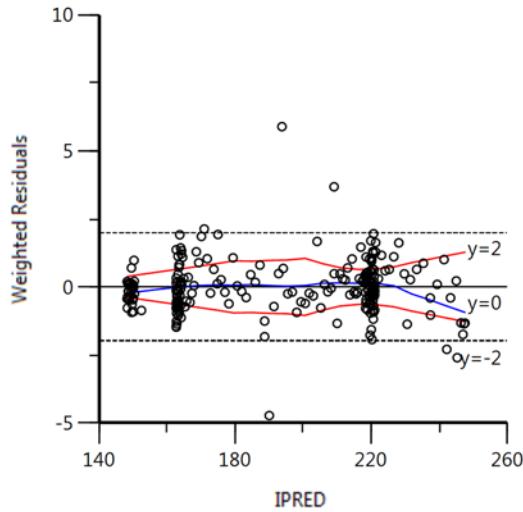
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



- 반응 생성을 자극하는 전환모형 구축

- 모형화 방법 확인(Phoenix modeling)

PD14_5th 데이터 시트를 우클릭, Send to → Phoenix modeling → Phoenix model → 실행 → 이름을 PD14_5th_Stim_input으로 변경한다.

- 코드 작성(PD14_5th_Stim_input_model.txt)

```
test(){
    blt = b1 + slope*t
    Kin=Kout*blt; R0=Kin/Kout
    deriv(A1 = - C1 * C - C12 * (C - C2))
    deriv(A2 = C12 * (C - C2))
    deriv(E = (Kin * (blt / M)) * (1 + Smax * C^n / (C^n + SC50^n)) -
    Kout * E); 전환속도상수에 자극형 약물기전함수가 곱해져 있다.

    deriv(M = ktol * (E - M))
    sequence{E = b1; M = b1}
```

$$\begin{aligned}
R_0(t) &= R_b + \alpha \cdot t \\
S(C) &= 1 + \frac{S_{\max} \cdot C^n}{SC_{50}^n + C^n} \\
S(0) &= 1 \\
\frac{dR}{dt} &= k_{in} \cdot \frac{M_0}{M} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R \\
k_{in} \cdot \frac{M_0}{M_0} \cdot S(0) - k_{out} \cdot R_0 &= 0 \\
R_0 &= \frac{k_{in}}{k_{out}} \\
\frac{dM}{dt} &= k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \\
k_{tol} \cdot R_0 - k_{tol} \cdot M_0 &= 0 \\
R_0 &= M_0
\end{aligned}$$

```

dosepoint(A1)
C = A1 / V
C2 = A2 / V2
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps)
stparm(V = tvV)
stparm(V2 = tvV2)
stparm(Cl = tvCl)
stparm(Cl2 = tvCl2)
stparm(Kout = tvKout)
stparm(Smax = tvSmax)
stparm(SC50 = tvSC50)
fixef(tvV(freeze) = c(, 108.68, ))
fixef(tvV2(freeze) = c(, 404.91, ))
fixef(tvCl(freeze) = c(, 34.26, ))
fixef(tvCl2(freeze) = c(, 36.65, ))
; 약동학 모수의 값이 고정되어 있다.

```

```

fixef(tvKout = c(0, 0.4, 1))
fixef(tvSmax = c(0, 0.5, 1))
fixef(tvSC50 = c(0, 10, 50))
fixef(ktol = c(0, 0.1, 1))
fixef(n = c(0, 2, 1))
fixef(bl = c(, 150, 300))
fixef(slope = c(0, 0.05, 0.1 ))
}

```

위의 코드 중 다른 것은 똑같이 하고 아래만 다르게 적을 수도 있다.

```
Kin=Kout*(blt)**2; (R0)^2=Kin/Kout
deriv(E = (Kin/M * (1 + Emax * C^n / (C^n + EC50^n)) - Kout* E)
      deriv(M = ktol * (E - M))
```

$$R_0(t) = R_b + \alpha \cdot t$$

$$S(C) = 1 + \frac{S_{\max} \cdot C^n}{SC_{50}^n + C^n}$$

$$I(0) = 1$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{k_{in}}{M} \cdot S(C) - k_{out} \cdot R$$

$$\frac{k_{in}}{M_0} \cdot S(0) - k_{out} \cdot R_0 = 0$$

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M$$

$$k_{tol} \cdot R_0 - k_{tol} \cdot M_0 = 0$$

$$R_0 = M_0$$

$$\frac{k_{in}}{M_0} \cdot S(0) - k_{out} \cdot R_0 = \frac{k_{in}}{R_0} - k_{out} \cdot R_0 = 0$$

$$R_0^2 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$$

- 코드 적용

Setup 탭에서 Model을 선택하고 하단의 Model Text 탭에서 우측 끝의 Edit as Textual 탭을 선택한

후, 기존의 모형 코드를 지우고 PD14_Stim_input_model.txt의 코드를 복사해서 붙여 넣는다.

- Input Options

지속정주 자료이다.

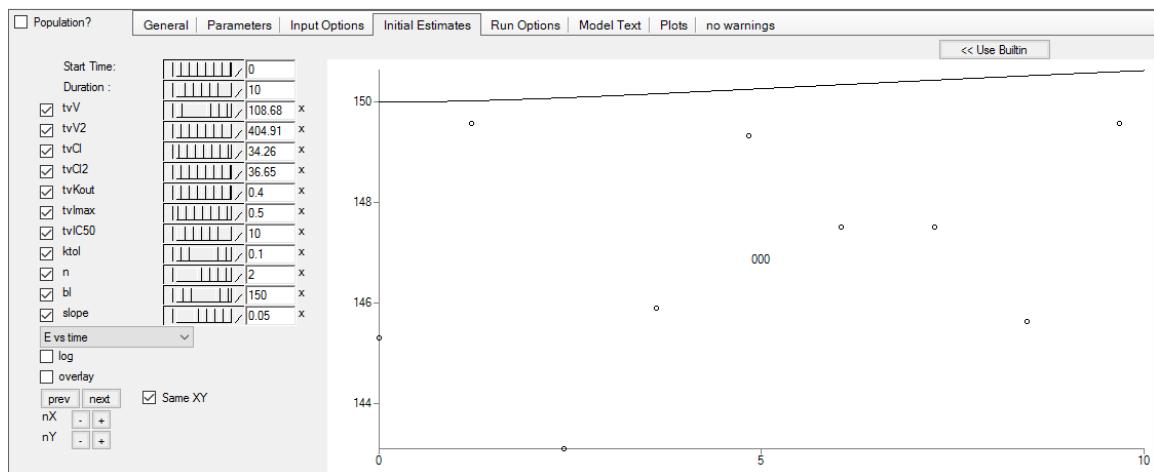
The screenshot shows the 'Input Options' tab selected in a software interface. The tab bar includes 'Population?', 'General', 'Parameters', 'Input Options' (highlighted in yellow), and 'In'. Under 'Population?' are several checkboxes: 'Reset?' (unchecked), 'MDV?' (unchecked), 'Steady State' (unchecked), 'ADDL' (unchecked), and 'Date?' (unchecked). Below these is a text input field labeled 'Edit text-mode infusion info here:' containing 'A1'. At the bottom left is a section for 'dspt 1' with a checked checkbox 'Infusions?' and an unchecked checkbox 'Duration?'. A small 'A1' is also present in this section.

- Run Options

The screenshot shows the 'Run Options' tab selected in a software interface. The tab bar includes 'Population?' (unchecked), 'General', 'Parameters', 'Input Options', 'Initial Estimates', 'Run Options' (highlighted in yellow), and 'Model Text'. Configuration parameters include: 'Method: Naive-pooled', 'N Iter: 1000', 'Sort Input?' (checked), 'Max ODE: matrix expone', 'Stderr: Central Diff', 'Confidence Level %: 95', 'Partial Deriv dP: 0.00001', 'P. D. Time Steps: 20', 'Run Mode: Simple' (radio button selected), and an 'Add Table' button. An 'Advanced >>' button is located at the bottom right.

- Initial Estimates

코드에 아래와 같이 이미 적혀 있다.



- Main(자료맵핑)

Mappings						
	None	Sort	A1	A1 Rate	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Resp	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>				

- Dosing 입력

	A1	A1 Rate	Time
1	7000000	700000	31.39

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

- 결과 확인

- Overall 확인

LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-734.77497	1469.5499	1485.5499	1512.7352	8	221	1	0	555.43512

- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	tvV	108.68		0	0
2	tvV2	404.91		0	0
3	tvCl	34.26		0	0
4	tvCl2	36.65		0	0
5	tvKout	0.129315	1/min	0.0089530442	6.9234383
6	tvSmax	1.03879		0.034756294	3.3458441
7	tvSC50	16.1735		1.0298544	6.3675417
8	ktol	0.0566361	1/min	0.0069761737	12.317539
9	n	1.52661		0.081748394	5.3548971
10	bl	148.412		1.355913	0.91361411
11	slope	0.0598989		0.0076585899	12.785861
12	stdev0	6.72502		0.31987498	4.7564911

- 분산공분산행렬

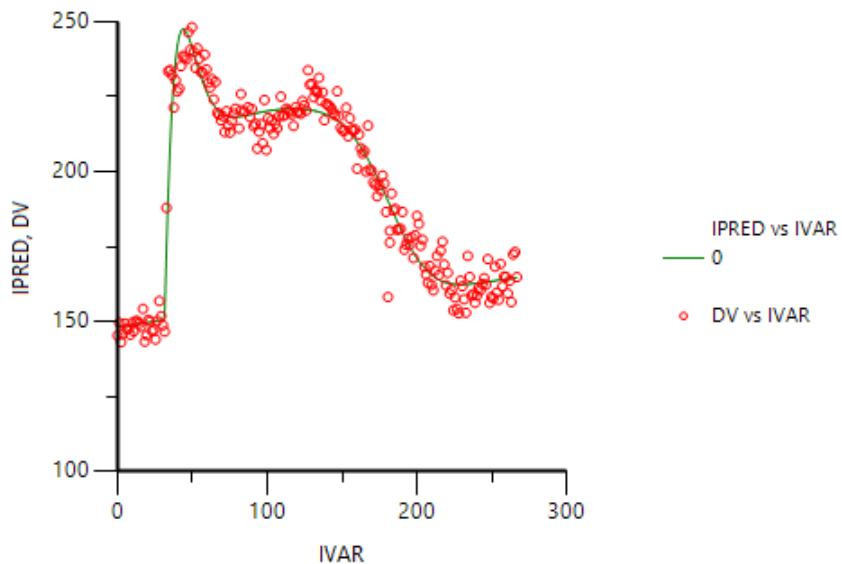
	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKout	tvSmax	tvSC50	ktoL	n	bl	slope	stdev0
1	0											
2	0	0										
3	0	0	0									
4	0	0	0	0								
5	0	0	0	0	8.0157E-05							
6	0	0	0	0	-8.4684E-05	0.001208						
7	0	0	0	0	-0.0030798	0.013153	1.0606					
8	0	0	0	0	-1.9909E-05	0.0001452	0.0034378	4.8667E-05				
9	0	0	0	0	9.5229E-05	-0.0011794	-0.0046712	-6.3846E-05	0.0066828			
10	0	0	0	0	-0.0011621	-0.025959	-0.075838	0.0013322	0.020378	1.8385		
11	0	0	0	0	1.6191E-05	-1.9733E-06	0.00090175	-2.5194E-05	7.1855E-05	-0.0077061	5.8654E-05	
12	0	0	0	0	1.9894E-09	-5.0608E-08	-1.2598E-06	-1.0716E-08	-6.6107E-09	7.143E-07	8.3432E-10	0.10232

- 상관행렬 확인

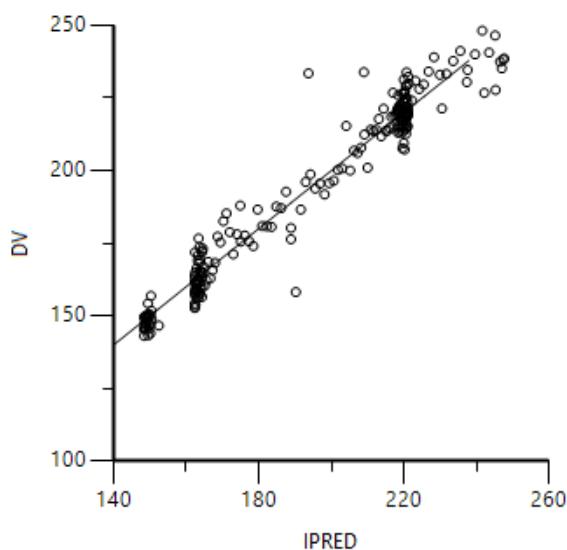
	tvV	tvV2	tvCl	tvCl2	tvKout	tvSmax	tvSC50	ktoL	n	bl	slope	stdev0
1	1											
2	0	1										
3	0	0	1									
4	0	0	0	1								
5	0	0	0	0	1							
6	0	0	0	0	-0.272143	1						
7	0	0	0	0	-0.3340227	0.36746463	1					
8	0	0	0	0	0.31875825	0.59884698	0.47850613	1				
9	0	0	0	0	0.13011257	-0.41509588	-0.055484723	-0.111195337	1			
10	0	0	0	0	-0.095728435	-0.55083645	-0.05430993	0.14083815	0.18384444	1		
11	0	0	0	0	0.23613161	-0.0074132873	0.11433035	-0.47155355	0.11477015	-0.7420856	1	
12	0	0	0	0	6.9465813E-07	-4.5520334E-0	-3.8242434E-0	-4.8021437E-0	-2.5280633E-0	1.6469051E-06	3.4056779E-07	1

- 그래프 확인

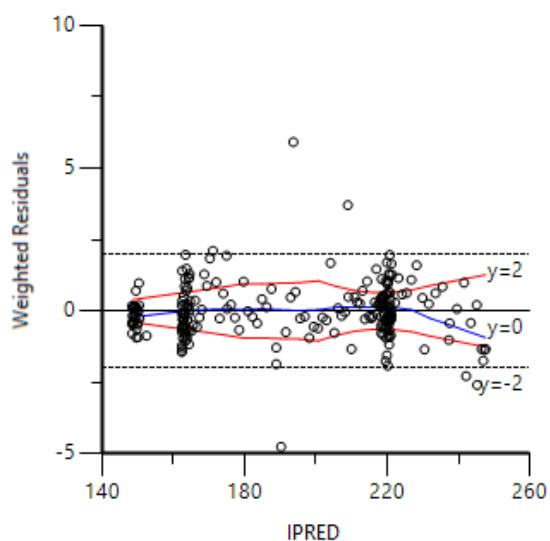
Ind DV. IPRED vs IVAR



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



○ 2개 모형 결과 전체 비교

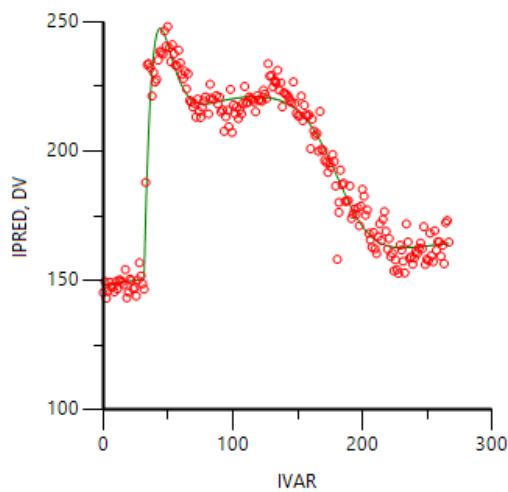
– Final parameter estimates ($\pm CV\%$), AIC and WSSR values of the tested models

Model	$k_{out} (\text{h}^{-1})$	$k_{col} (\text{h}^{-1})$	n	baseline	$-2LL$	AIC
반응소실 억제성 전환모형(모형1)	0.26 ± 7	0.06 ± 12	1.5 ± 5	148 ± 1	1470.2	1486.2
반응생성 자극성 전환모형(모형2)	0.13 ± 7	0.06 ± 12	1.5 ± 5	148 ± 1	1469.5	1485.5

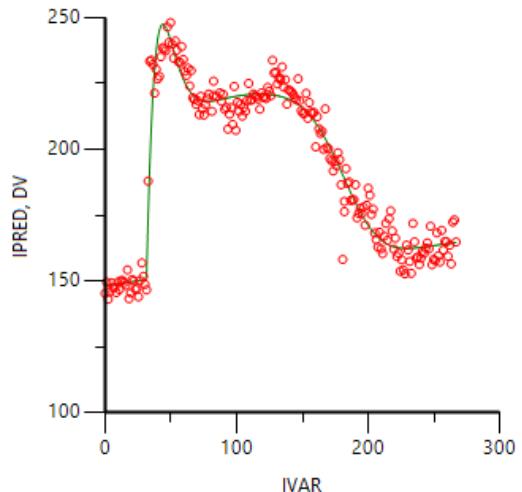
- 그래프

- Ind DV. IPRED vs IVAR

모형1

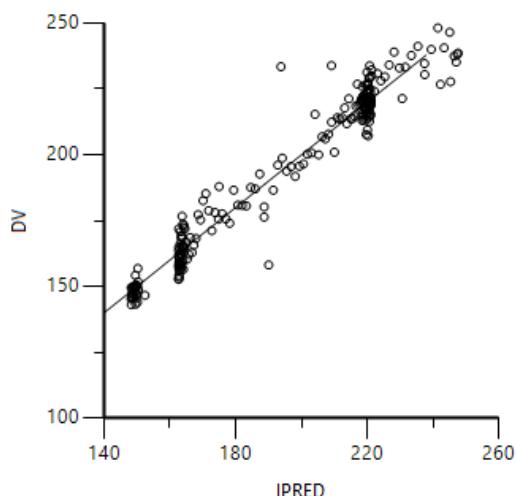


모형2

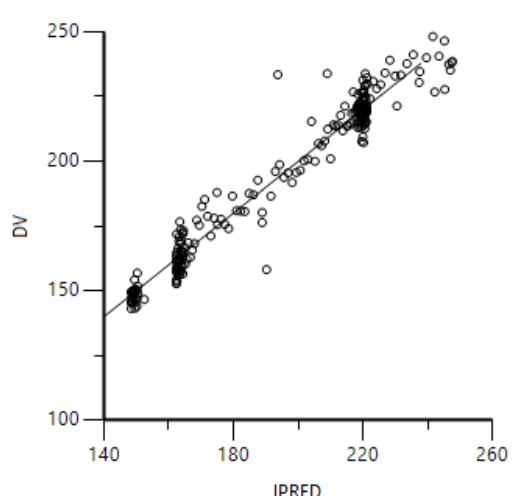


- Ind DV vs IPRED

모형1

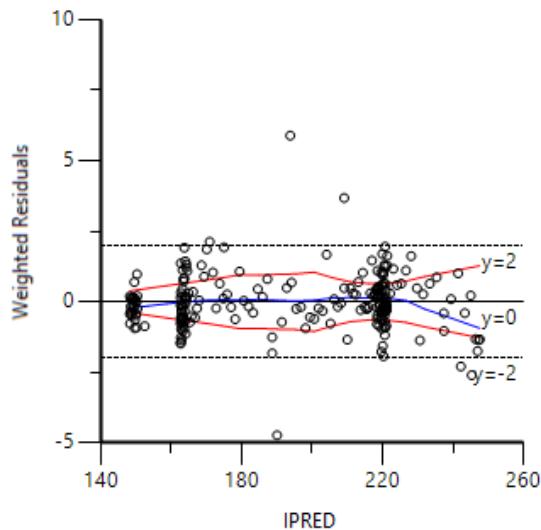


모형2

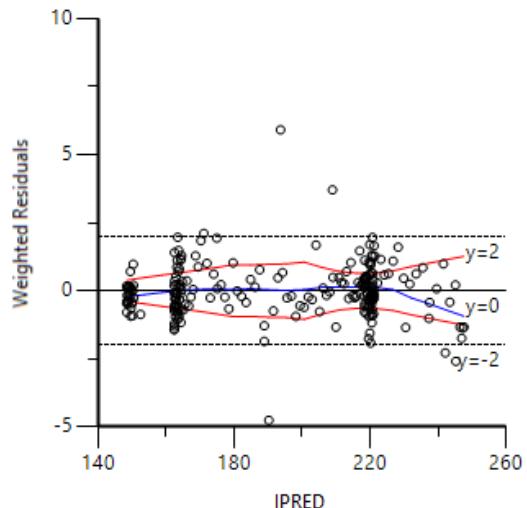


- Ind IWRES vs IPRED

모형1



모형2



9. 기저값 모형(baseline model)

9.1. 고정 기저값 모형(constant baseline model)과 변동 기저값 모형(variable baseline model)

여러 가지 생리적 변수들의 시간 의존성 리듬(chronological rhythm)은 흔히 볼 수 있는 현상이다. 예를 들어, 심혈관계 변화, 내분비계(예: 인슐린, 에스트라디올, 난포자극호르몬, 성장호르몬, 프로락틴), 활동성(activity) 및 체온 조절 등이 그러하다. 체온은 패턴이 흔히 비대칭적이고, 12/12시간 명암주기와 같은 외부시간계시기(external time keeper) 또는 동기장치(synchronizer)에 크게 좌우되므로, 체온의 기전적 바이오리듬 모형(mechanistic biorhythm model)을 얻기란 매우 어렵다(그림 9-1)

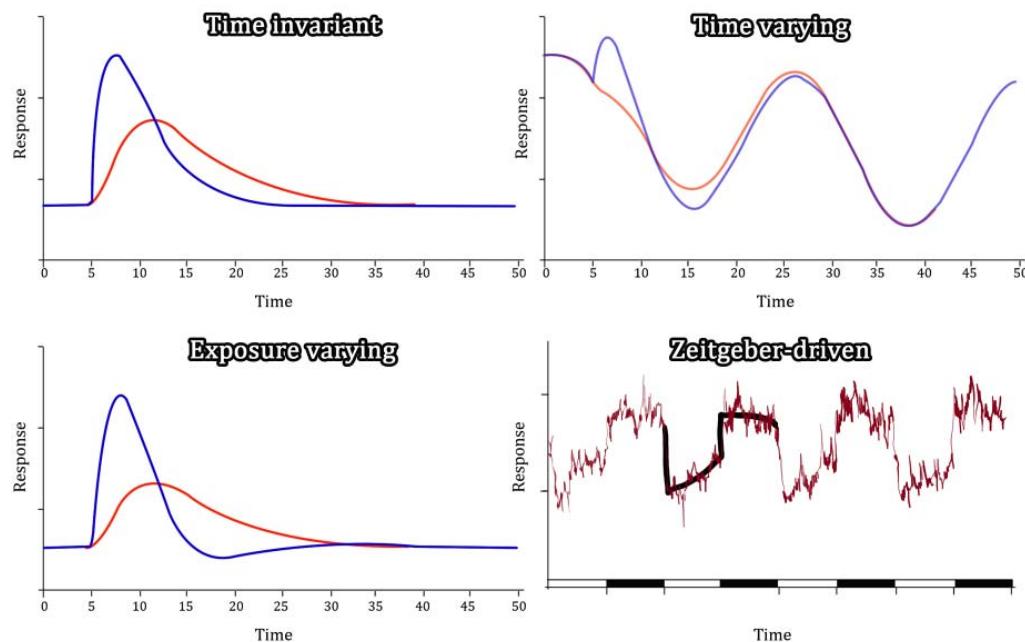


그림 9-1. 기저값이 일정하거나(시간 불변 시스템, time invariant system), 진동하거나(시간 변동, time varying), 되먹임에 의하여 조절되거나(약물노출 변동, drug exposure varying), 외부시간계시기에 의하여 조절되는 상황(light cycle driven)에서 얻은 네 가지 시간반응곡선의 비교. 약물을 용액이나(파란색 곡선) 서방형(controlled release dosage form, 주황색 곡선)으로 투여하였을 때, 첫 세 상황에서의 두 가지 시간반응곡선을 주목하라. 네 번째는 추가 투약없이 기저값만 보여준다. 24시간에 걸쳐 있는 검정색 실선은 기저값이 비대칭적임을 알려주고 있다.

그림 9-2는 기저값이 질환 초기부터 변하기 시작하는, 질병 전환모형에서 얻은 네 가지 서로 다른 자료의 패턴을 도식화한 것이다. 질병은 전환모형의 k_{in} 또는 k_{out} 을 변화시킨다.

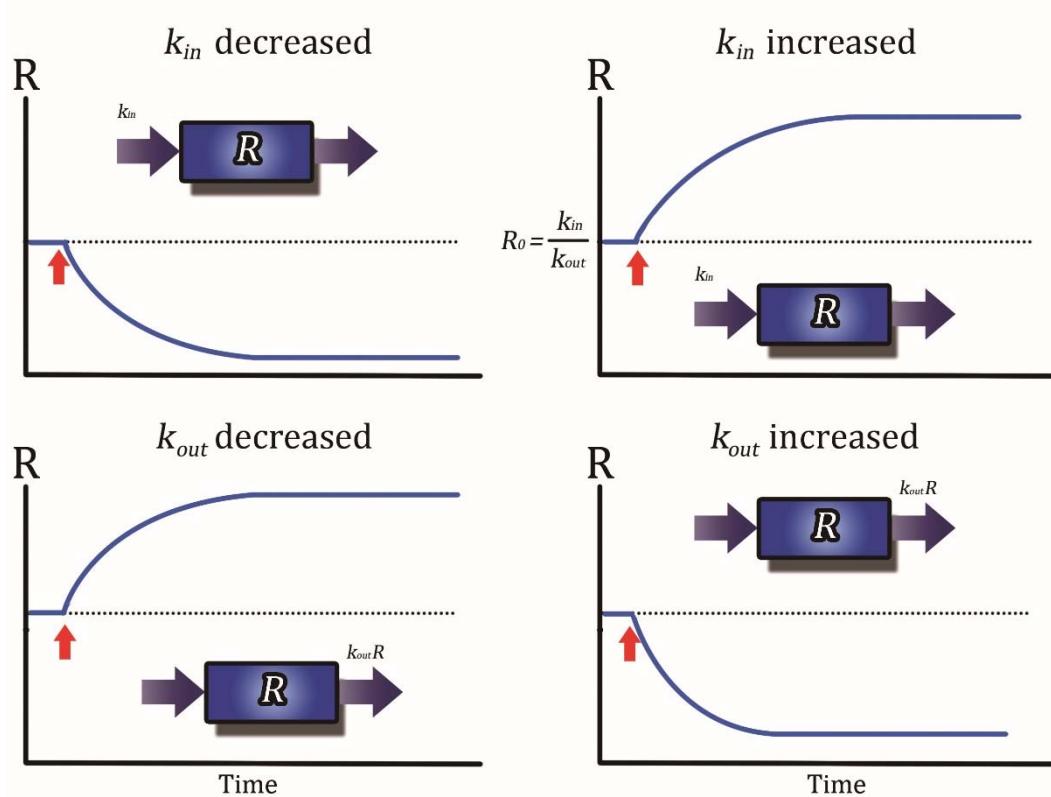


그림 9-2. 약물이 없을 때, 전환속도 k_{in} 의 감소(왼쪽 위) 및 증가(오른쪽 위), 분율전환속도 k_{out} 의 감소(왼쪽 아래) 및 증가(오른쪽 아래)를 통하여 질병이 기저값에 미치는 영향에 대한 네 가지 다른 형태의 자료에 대한 도식적 설명.

식 9-1부터 식 9-3은 자가 조절계(self-regulating system)의 기저값 변화(baseline drift)을 예로 보여주고 있다. 입력속도는 식 9-1과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k \cdot R \cdot (R_{ss} - R) \quad (9-1)$$

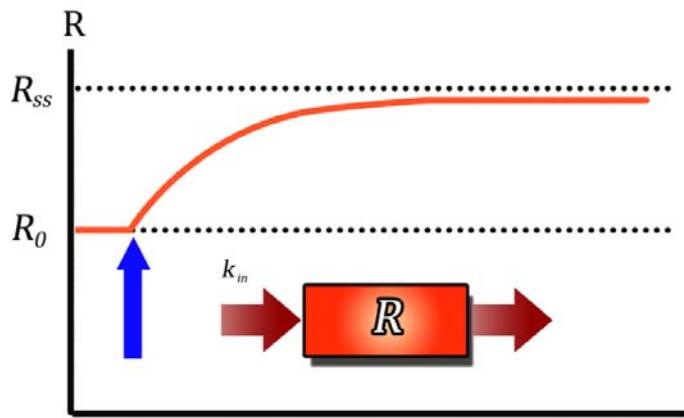


그림 9-3. 증가 궤도는 식 9-1에서 수학적으로 기술하였다. 기저값이 R_{ss} 에 도달할 때, 반응 촉진(build-up)은 감소한다.

식 9-1에서 $(R_{ss}-R)$ 을 R_{ss} 로 나눔으로써 다음과 같이 다르게 접근할 수 있다.

$$\frac{dR}{dt} = k \cdot R \cdot \left(1 - \frac{R}{R_{ss}}\right) \quad (9-2)$$

식 9-1에 지수 a 와 b 를 추가하여 좀 더 유연성을 더할 수 있다.

$$\frac{dR}{dt} = k \cdot R^a \cdot (R_{ss} - R)^b \quad (9-3)$$

자가조절시스템(self-regulating system)은 $(1-R_{max}/R)$ 과 같이 반응의 소실에도 작용한다. 이상적으로는 기저값(k_{in}/k_{out})을 기술하는 함수가 생리적 한계와는 무관한 시스템을 만들고 싶을 것이다. 되먹임을 의미하는 생리적 한계는 이상적으로는 기저값과 무관하다. 흔히 되먹임은 기저값이 아닌 다른 기전에 의하여 달라진다. 표 9-1은 가변입력(variable input) 또는 기저값 모형의 예시를 보여주고 있다.

표 9-1. 기저값 모형과 전환 속도 k_{in} 의 예

Type of baseline	Mathematical expression
E_{max} model	$E = E_0 \cdot \left(1 + \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n} \right)$
Constant	k_{in}
Linear change with e.g., time	$k_{in}(t) = k_0 \pm a \cdot t$
Physiological limit	$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R$ $k_{in} = k_s \cdot (R_{ss} - R)$ $k_{in} = k_s \cdot (R_{\max} - R)$ $k_{in} = k_s \cdot \left(R_{\max} - \frac{R}{R_{\max}} \right)$
Asymmetric	$\frac{dB_1}{dt} = \alpha \cdot (B_1 - B_2) - B_1^3 + g(t)$ $\frac{dB_2}{dt} = \beta \cdot (B_1 - B_2)$
Baseline affected by handling and stress	$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot Stress \cdot H(C) - k_{out} \cdot R$ $\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot Stress - k_{out} \cdot R \cdot H(C)$ $Stress = 1 + A \cdot t \cdot k' \cdot e^{-k' \cdot t}$
Oscillating	$k_{in} = k_{in,mean} + k_{in,mean} \cdot A \cdot \cos \left[\frac{2\pi}{24} \cdot (t - t_0) \right]$

9.2. 진동하는 전환 속도(oscillating turnover rates)

미세장치(microdevice)의 속도(rate, flow), 빈도(frequency) 및 진폭(amplitude)을 미리 프로그램ming할 수 있다. 이런 종류의 장치는 호르몬이나 nicotine, cocaine과 같은 화합물을 투여하되, 미리 프로그램ming된 빈도로 혈장농도피크를 좁은 범위 내에서 얻으려고 할 때 사용할 수 있다. 그림 9-4는 주에서 이 장비를 사용하여 6시간의 관찰기간 동안 얻은 관측자료와 예측자료를 보여주고 있다.

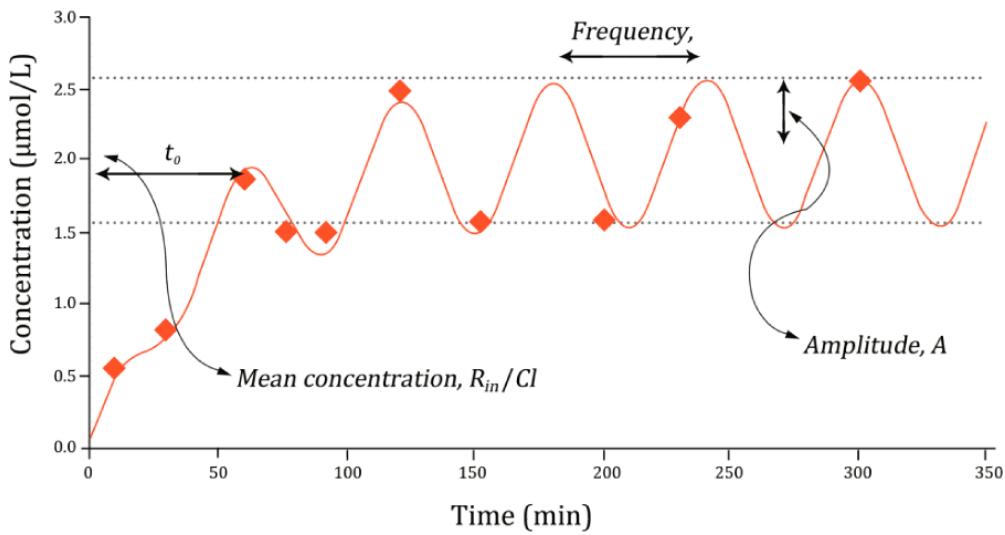


그림 9-4. 진동입력시스템(oscillatory input system)의 관측반응(기호)과 예측반응(실선).

아래의 식을 이용하여 입력(input)을 기술하였다(표 9-1 oscillating baseline).

$$Input = R_{in} \cdot (1 + A \cdot \cos[\omega \cdot (t - t_0)]) \quad (9-4)$$

여기서 R_{in} 은 평균입력속도(average input rate), A 는 진폭(amplitude), t_0 는 60분의 최고점 이동을 의미한다. ω 모수는 함수의 진동주파수를 물리적 주파수 $2\pi/60$ (한 사이클은 60분, π 는 대략 3.14)으로 척도조절하는 역할을 한다(즉, $\omega=2\pi/60$). 모수 A 는 평균입력속도 R_{in} 의 분율이며, 진폭에 해당한다. 약동학 시스템의 미분방정식에 용적(volume)과 청소율(clearance)을 사용하여 기술하면 아래 식과 같다.

$$V \cdot \frac{dC}{dt} = Input - Cl \cdot C \quad (9-5)$$

그림 9-4는 식 9-4를 자료에 적합한 결과이다. 그림 9-4에서 제시하였듯이, 진폭(amplitude)은 평균입력속도 R_{in} 의 25%였다. 또한 60분만큼 시간 이동한 t_0 를 주목하라. Chakraborty 등 [1999]은 코티솔의 전환속도(turnover rate)에 24시간 주기입력과정(circadian input process)을 이용하였다.

$$k_{in} = R_m + R_b \cdot \cos[\omega \cdot (t - t_0)] \quad (9-6)$$

여기서 R_b 는 진폭이고, R_m 은 평균전환속도이다. ω 모수는 $2\pi/24$ 이고 t_0 는 0이다. 그 다음은 약력학 시스템의 미분방정식에 식 9-6을 다음과 같이 입력(input)으로 적용한다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot H(C) - k_{out} \cdot R \quad (9-7)$$

$H(C)$ 는 억제 함수(inhibition function)이다. 포괄적인 진동기저모형(oscillating baseline model)은 Sällström 등 [2005]을 참고하라. 24시간 동안 주에서 체온의 기저값(baseline), 위약(placebo) 및 약물효과(drug-effect) 자료를 얻었다. 그림 9-5는 필터링 후 모형에 사용하였던 자료이며, 24시간 이내의 기저값 진동(baseline oscillation), 위약 또는 약물 100 μg 의 치료효과를 포함하고 있다.

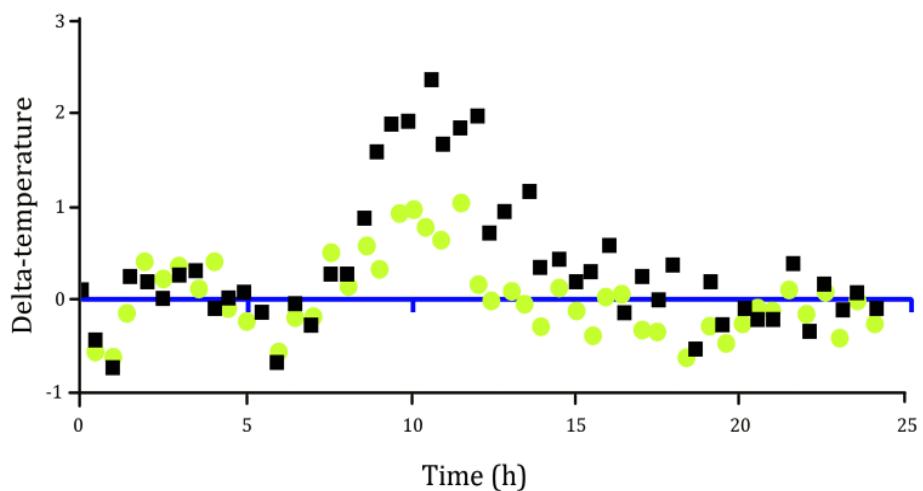
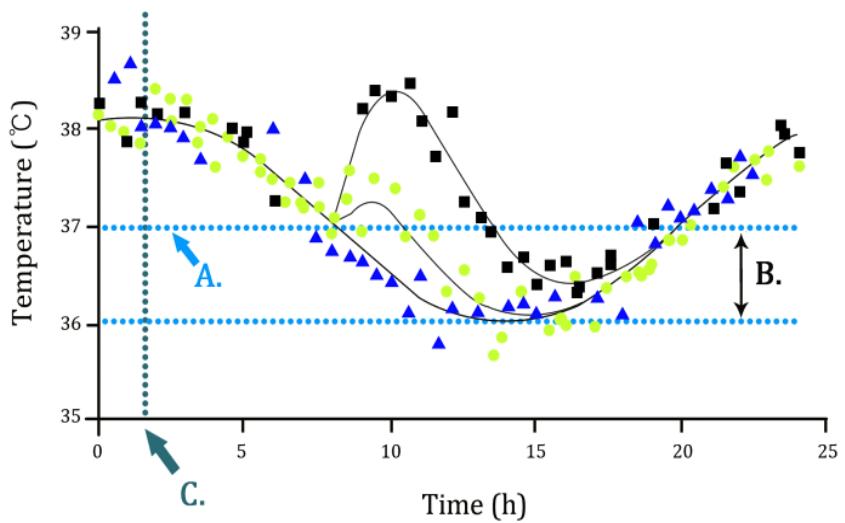


그림 9-5. 기저값(파란색 삼각형), 위약(연두색 동그라미), 시험약(검정색 사각형)을 포함하는 관측 반응(기호) 및 예측 반응(실선). 평균 체온(A), 진폭(B), 최고점 이동(peak shift, C)을 관측자료 및 모형 예측자료에 중첩시켰다. 그 다음에 시험용량($100 \mu\text{g}$) 및 위약자료에서 기저값을 제거하였다(하단 그래프). 일간변동(diurnal variation)을 제거하고 나면, 남아 있는 시간반응곡선은 순수하게 약물과 위약 반응이다. 기저값(파란색 수평선) 주변으로 여전히 진동이 남아 있음을 주목하라.

일차 일구획모형의 속도상수는 $1.6, 1.7 \text{ h}^{-1}$ 이고, 용적은 약 $1 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 이다. 평균전환속도 k_{inm} 모수는 기저값 자료의 평균인 37°C 를 취하여 회귀분석 동안 상수로 취급하거나, 모형 모수로 취급할 수도 있다. 다음은 전환속도에 24시간 주기 입력과정(circadian input process)을 적용한다(식 9-8에서 $\omega=2\pi/24$).

$$k_{in} = k_{inm} + A \cdot k_{inm} \cdot \cos[\omega \cdot (t - t_0)] \quad (9-8)$$

약력학 시스템의 미분방정식에 식 9-8을 식 9-9의 입력으로 채택한다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot H(C) \cdot R \quad (9-9)$$

실험값과 예측값은 같았고, 모수의 정밀도도 높았다. 그림 9-5 상단 그래프는 관측값과 모형 예측값(식 9-9)을 중첩시킨 것이다. 그림 9-5 하단 그래프는 기저값을 뺀, 위약과 시험약 자료이다. 그림 9-6의 상단 그래프는 24시간 내의 시간반응곡선인데, 전환속도(turnover rate)가 일정하지 않으므로(하단 그래프), 비대칭으로 보인다.

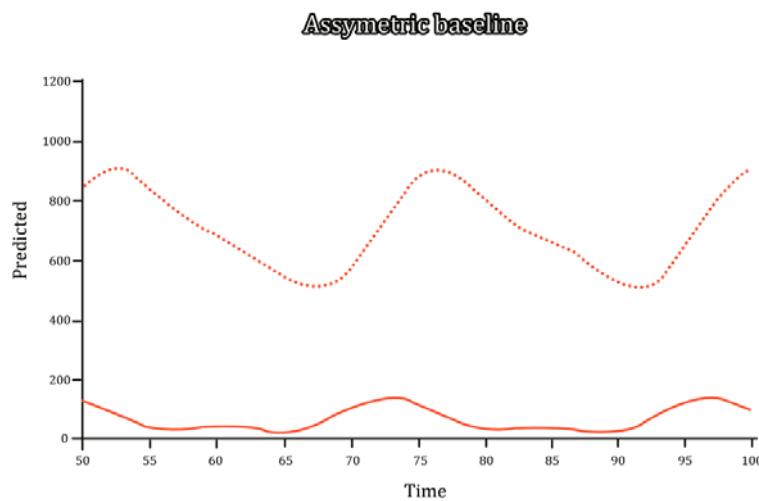


그림 9-6. 일정하지 않은 전환속도(하단 곡선) 때문에 비대칭적인 시간반응곡선의 시뮬레이션(상단 곡선).

시간반응곡선을 철저하게 분석하려면, 다중투여(multiple doses)와 여러 용량수준을 적용하도록 강력하게 권장한다. 그러나, 충분한 시간에 걸쳐서 기저값 변동을 파악하는 것이 더욱 중요하다. 24시간 주기변동(circadian variation)이 뚜렷하다면, 투약 전, 중, 후에 이에 대한 기록을 반드시 남겨야 한다. 진동 포도당 인슐린 모형(oscillating glucose-insulin models)에 대한 Sturis 등(1991)의 자료를 참고하자. Gorbacheva 등 [2005]은 cyclophosphamide를 투여하는 동안 B 세포 생존과 관련된 24시간 주기 조절(circadian control)의 분자 기전(molecular mechanism)을 밝힌 바 있다.

9.3. 분석 예제

9.3.1. 진동 반응(oscillating response)

○ 배경

진동하는 자료를 모형화하기 위하여, 세 마리의 쥐에서 24시간 동안 체온 자료를 얻었다. 한 마리는 투약 없이 체온 자료를 얻었고, 나머지 두 마리는 각각 위약 혹은 시험약(100 µg) 투여 후 체온을 측정하였다.

○ 실습목표

- 기저값이 진동하는 반응 자료를 분석한다.
- 기저값을 코사인 함수를 적용하여 설명한다.
- 체온 자료에 전환모형을 적용한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 그래프 작성
- 모형 설정
- 분석 실행 및 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD15_data.csv)를 확인한다.

자료 분석 때 오류를 줄이기 위하여, 가급적 칼럼 헤더를 사용한다. 또한 농도 등과 같이 값의 범위가 대단히 넓은 경우 가급적 단위를 자료에 표시한다. 아래는 시간반응(온도)자료를 처치별(1: 위약, 2: 시험약, 3: 무처치 기저값)로 정리한 것이다.

Time	Temperature	Treat	Dose_grp
hr	C		ug
0	38.07	1	10
0.5	38.05	1	10
1	37.9443	1	10
1.5	37.8501	1	10
2	38.4113	1	10
2.5	38.2719	1	10
3	38.2477	1	10
3.5	37.8135	1	10
4	38.0612	1	10
4.5	37.9221	1	10
5	37.6801	1	10
5.5	37.6738	1	10
6	37.4622	1	10
6.5	37.24	1	10
7	37.2134	1	10
7.5	37.3829	1	10
8	36.911	1	10
8.5	37.2435	1	10
9	36.9324	1	10
9.5	37.4384	1	10
10	37.3832	1	10
10.5	36.8365	1	10
11	37.1002	1	10
11.5	36.8515	1	10
12	36.2895	1	10
12.5	36.5013	1	10
13	36.2309	1	10
13.5	35.6732	1	10
14	35.8742	1	10
14.5	36.3232	1	10
15	36.0565	1	10

15.5	35.9093	1	10
16	35.9875	1	10
16.5	36.441	1	10
17	35.9535	1	10
17.5	36.3385	1	10
18	36.4868	1	10
18.5	36.4912	1	10
19	36.5432	1	10
19.5	36.8513	1	10
20	36.8658	1	10
20.5	37.0022	1	10
21	37.2808	1	10
21.5	37.3997	1	10
22	37.6308	1	10
22.5	37.6509	1	10
23	37.4475	1	10
23.5	38.0101	1	10
24	37.6	1	10
0	38.2802	2	100
0.5	38.1245	2	100
1	37.8837	2	100
1.5	38.2661	2	100
2	38.1636	2	100
2.5	38.0458	2	100
3	38.1617	2	100
3.5	37.9888	2	100
4	37.5896	2	100
4.5	38.0084	2	100
5	37.9613	2	100
5.5	37.5831	2	100
6	37.2749	2	100
6.5	37.4135	2	100
7	37.1757	2	100
7.5	37.1374	2	100
8	37.0456	2	100
8.5	37.5744	2	100
9	38.2313	2	100

9.5	38.4217	2	100
10	38.3242	2	100
10.5	38.4759	2	100
11	38.1116	2	100
11.5	37.6676	2	100
12	38.1629	2	100
12.5	37.2519	2	100
13	37.0715	2	100
13.5	36.9039	2	100
14	36.5511	2	100
14.5	36.6778	2	100
15	36.3819	2	100
15.5	36.5903	2	100
16	36.5888	2	100
16.5	36.309	2	100
17	36.5218	2	100
17.5	36.7069	2	100
18	36.4634	2	100
18.5	36.5244	2	100
19	37.0274	2	100
19.5	36.9325	2	100
20	37.0008	2	100
20.5	37.0068	2	100
21	37.1568	2	100
21.5	37.6889	2	100
22	37.3911	2	100
22.5	37.7194	2	100
23	37.7714	2	100
23.5	38.0831	2	100
24	37.7958	2	100
0	38.2027	3	0
0.5	38.5465	3	0
1	38.6495	3	0
1.5	38.0054	3	0
2	38.0004	3	0
2.5	38.0106	3	0
3	37.9117	3	0

3.5	37.6858	3	0
4	37.653	3	0
4.5	37.9938	3	0
5	37.8947	3	0
5.5	37.7227	3	0
6	38.0005	3	0
6.5	37.4168	3	0
7	37.4725	3	0
7.5	36.8871	3	0
8	36.7442	3	0
8.5	36.6772	3	0
9	36.6127	3	0
9.5	36.5047	3	0
10	36.3929	3	0
10.5	36.075	3	0
11	36.4616	3	0
11.5	35.7823	3	0
12	36.1479	3	0
12.5	36.5215	3	0
13	36.1181	3	0
13.5	35.7278	3	0
14	36.1737	3	0
14.5	36.1831	3	0
15	36.1517	3	0
15.5	36.2689	3	0
16	35.9603	3	0
16.5	36.387	3	0
17	36.2632	3	0
17.5	36.6385	3	0
18	36.0691	3	0
18.5	37.0458	3	0
19	36.788	3	0
19.5	37.2179	3	0
20	37.1017	3	0
20.5	37.1873	3	0
21	37.3919	3	0
21.5	37.2664	3	0

22	37.762	3	0
22.5	37.5252	3	0
23	37.7921	3	0
23.5	37.9642	3	0
24	37.7909	3	0

– 새 프로젝트를 열고 PD15라 명명한다.

– PD15_data.csv를 불러 온다

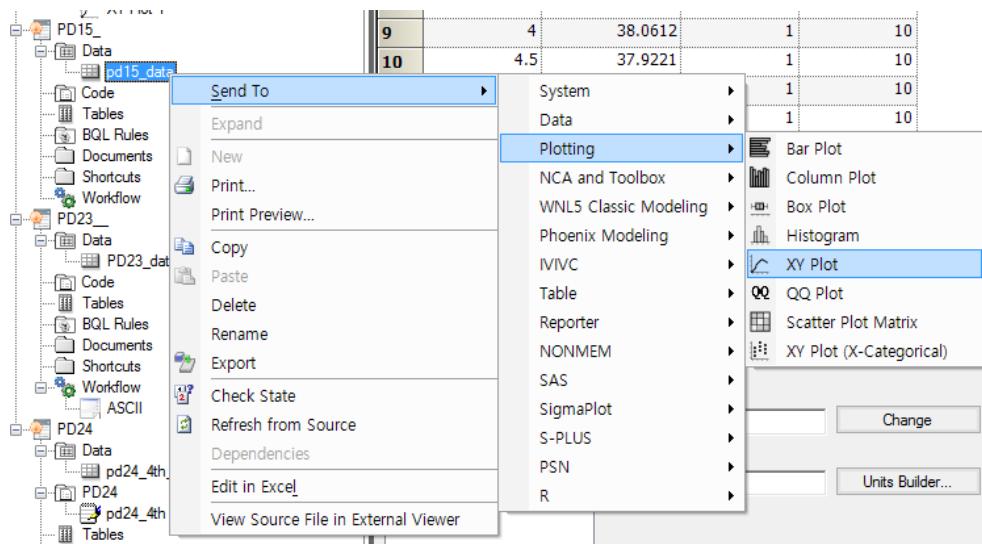
PD15 → Data 우클릭 → Import → PD15_data.csv 선택, 열기 → Finish and Open 클릭

Time (hr)	Temperature (C)	Treat	Dose_grp (ug)
0	38,07	1	10
0,5	38,05	1	10
1	37,9443	1	10
1,5	37,8501	1	10

○ 자료 탐색

- XY Plot 실행

데이터 시트(PD15data)를 우클릭 → Send to → Plotting → XY Plot 클릭



- XY축 지정

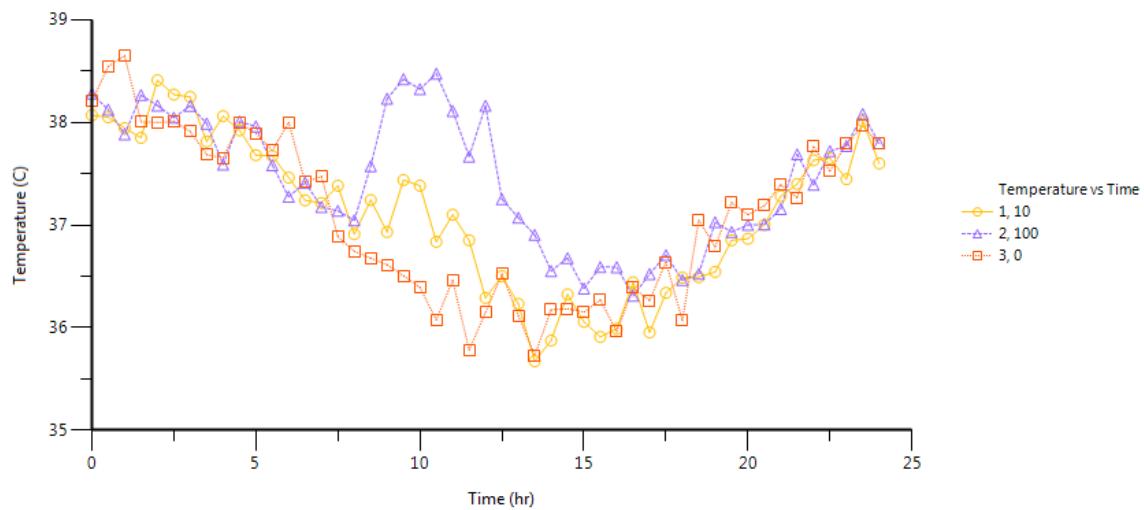
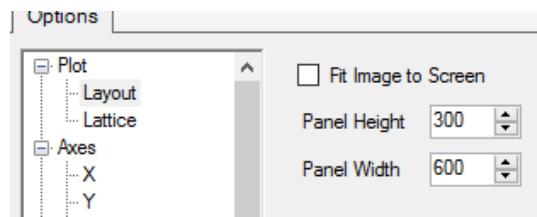
화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X, Response를 Y, Treat와 Dose_g계을 Group에 맵핑한 후

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭한다.

	None	X	Y	Y2	Group
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Temperature	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Dose_grp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

– Plotting 결과 확인 및 검토

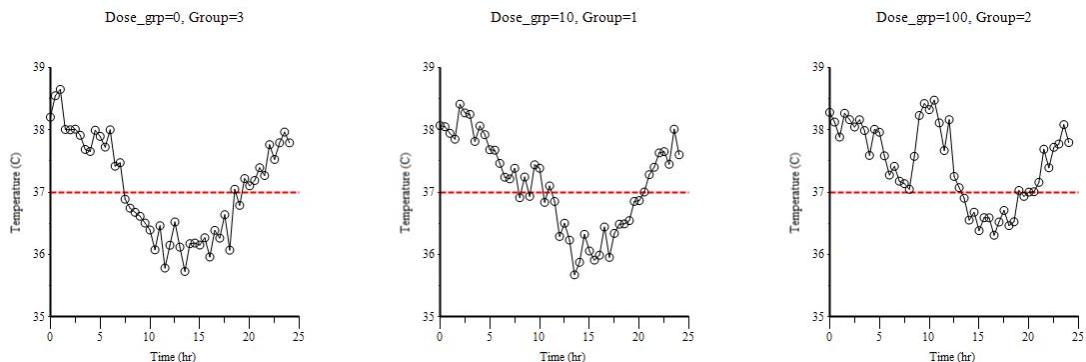
실행 결과를 확인한다. 자료의 양에 비하여 X축의 너비가 작아 Response의 변화를 제대로 파악하기 어려우므로 Plot을 조정할 필요가 있다. Layout Tab에서 Panel height(예, 300)와 Panel width(예, 600)를 조절하여 자료를 탐색한다



기저값 자료의 특성을 파악하기 위해 Treat 및 Dose_grp별로 Plot을 생성해 보자. 아래와 같이 맵핑한 후 메뉴 바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 실행한다.

Mappings							Lattice Conditions		
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Temperature	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Treat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_grp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

24 h 동안 37°C를 중심으로 진동하고 있다.

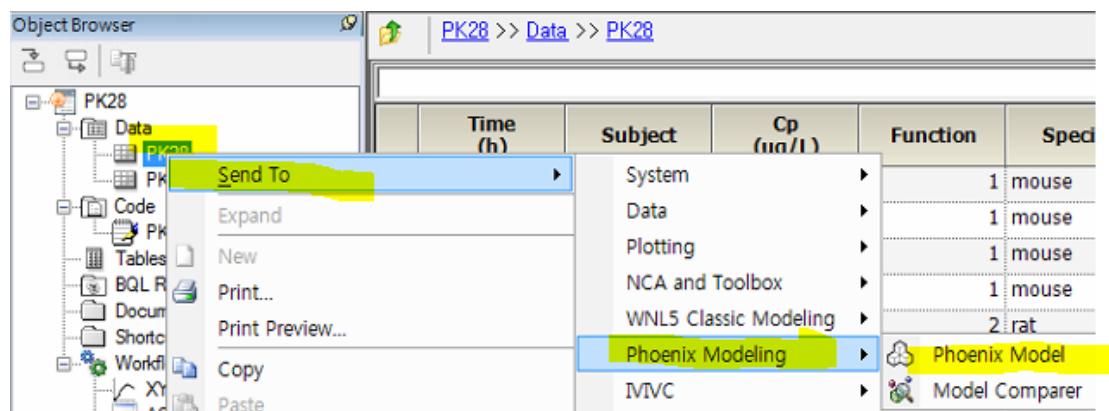


○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

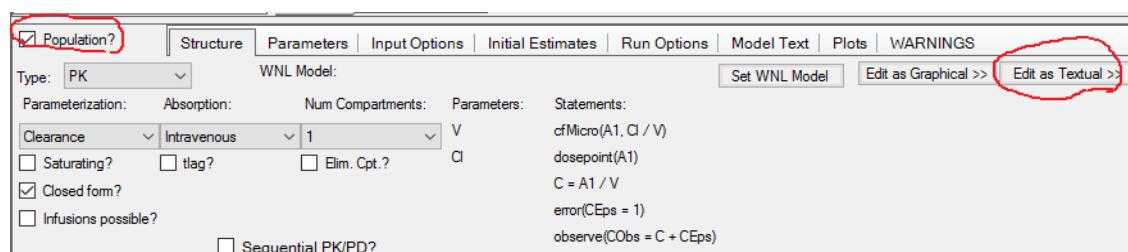
- 모형화 방법 확인

PD16 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



- 코드 작성(PD15_code.txt)

```
test(){
    deriv(Aa = - Ka * Aa)
    deriv(A1 = Ka * Aa - Ke * A1)
    cycle = 24
    Kin_mean = 37
    Kin = Kin_mean + amplt * Kin_mean * cos((2 * 3.14 / cycle) * (t -
T0))
```

$$k_{in} = k_{inn} + A \cdot k_{inn} \cdot \cos[\omega \cdot (t - t_0)] \quad (9-8)$$

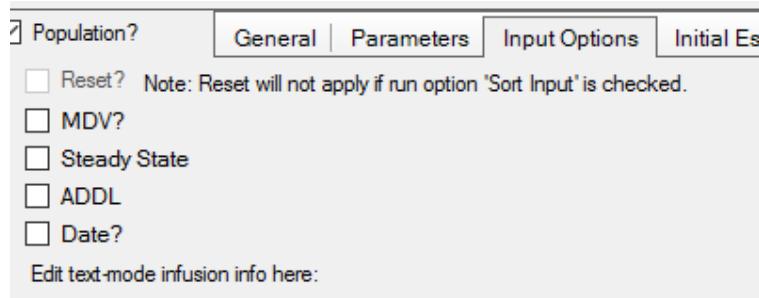
```
deriv(E = Kin - Kout * (1 - Imax * C / (C + IC50)) * E)
```

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot H(C) \cdot R \quad (9-9)$$

```
dosepoint(Aa, tlag = Tlag)
C = A1 / V
sequence{E = Kin / Kout}
error(EEps = 1)
observe(EObs = E + EEps)
fixef(Ka(freeze) = c(, 2, ))
fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
fixef(Ke(freeze) = c(, 0.7, ))
fixef(Tlag(freeze) = c(, 8, ))
fixef(T0 = c(, 1.5, ))
fixef(amplt = c(, 0.04, ))
fixef(Kout = c(, 0.9, ))
fixef(Imax = c(, 0.1, ))
fixef(IC50 = c(, 15, ))
}
```

– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



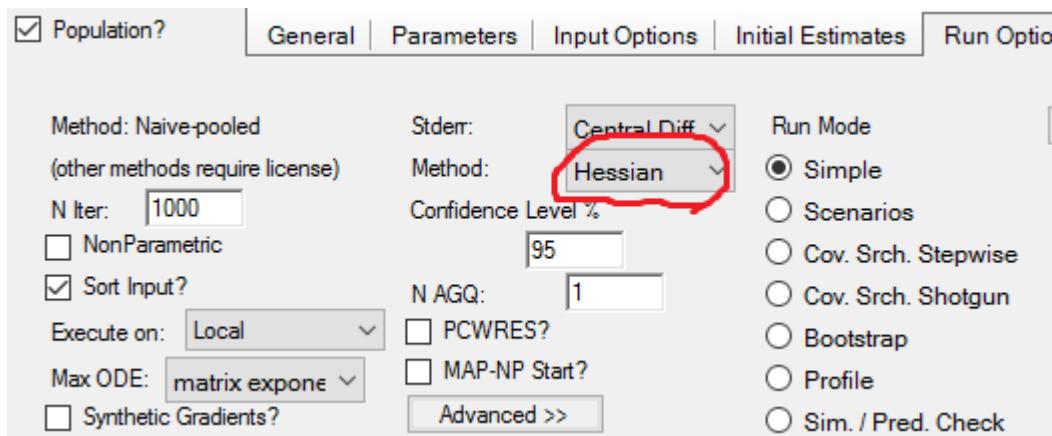
– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.

Duration :		
<input checked="" type="checkbox"/> Ka	<input type="text" value="10"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> V	<input type="text" value="2"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> Ke	<input type="text" value="1"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> Tlag	<input type="text" value="0.7"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> T0	<input type="text" value="8"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> amplt	<input type="text" value="1.5"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> Kout	<input type="text" value="0.04"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> Imax	<input type="text" value="0.9"/>	x
<input checked="" type="checkbox"/> IC50	<input type="text" value="0.1"/>	x
	<input type="button" value="E vs time"/>	
	<input type="checkbox"/> log	

– Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 Method를 Hessian으로 선택한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD15)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	Aa	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Temperature	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose_grp	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Workflow → Model → Setup → Dosing에서 다음과 같이 입력한다.

<input checked="" type="checkbox"/> Use Internal Worksheet	Rebuild	View Source
<hr/>		
Treat	Aa	Time
1	1	10
2	2	100
3	3	0

○ 결과 확인

- Overall 확인

-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-57.1275	-45.1275	-27.184904	6	147	3	0	5755.711

- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
Ka	2	1/hr	0	0
V	1		0	0
Ke	0.7	1/hr	0	0
Tlag	8	hr	0	0
T0	0.954726		0.088960665	9.3179263
amplt	0.0297486		0.0007680885	2.5819317
Kout	0.999575	1/hr	0.0005253950	0.052561848
Imax	0.0741175		0.0058695826	7.9192938
IC50	11.3272		2.532173	22.354801
stdev0	0.199239		0.011624113	5.8342558

- 분산공분산행렬

	Ka	V	Ke	Tlag	T0	amplt	Kout	Imax	IC50	stdev0
1	0									
2	0	0								
3	0	0	0							
4	0	0	0	0						
5	0	0	0	0	0.007914					
6	0	0	0	0	-9.9637E-06	5.8996E-07				
7	0	0	0	0	-6.5422E-06	1.346E-07	2.7604E-07			
8	0	0	0	0	-7.2925E-05	-5.5659E-07	-2.3444E-07	3.4452E-05		
9	0	0	0	0	0.010245	-0.00077565	-0.0004692	0.012525	6.4119	
10	0	0	0	0	4.5507E-06	-9.3253E-08	-1.9219E-07	1.5425E-07	0.00032229	0.00013512

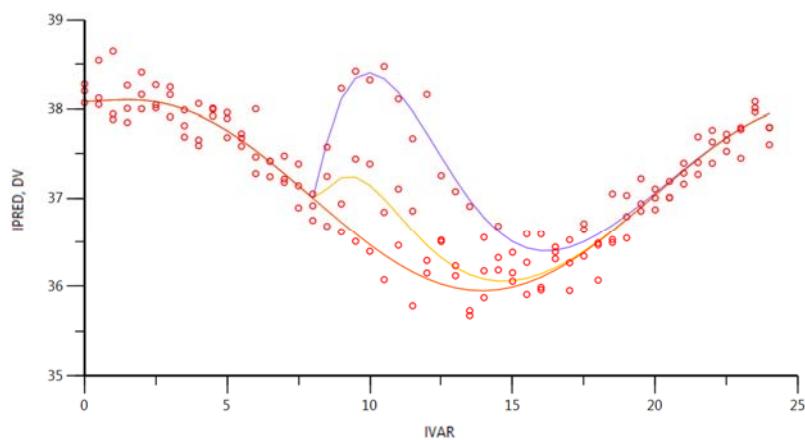
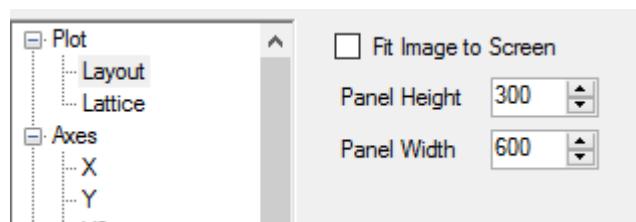
- 상관행렬

	Scenario	Ka	V	Ke	Tlag	T0	amplt	Kout	Imax	IC50
1		1								
2		0	1							
3		0	0	1						
4		0	0	0	1					
5		0	0	0	0	1				
6		0	0	0	0	-0.14581807	1			
7		0	0	0	0	-0.13997155	0.33353988	1		
8		0	0	0	0	-0.13965973	-0.12345733	-0.076021859	1	
9		0	0	0	0	0.045480012	-0.3988055	-0.35267821	0.84270805	1
10		0	0	0	0	0.0044006858	-0.010444598	-0.031469146	0.0022607791	0.010949484

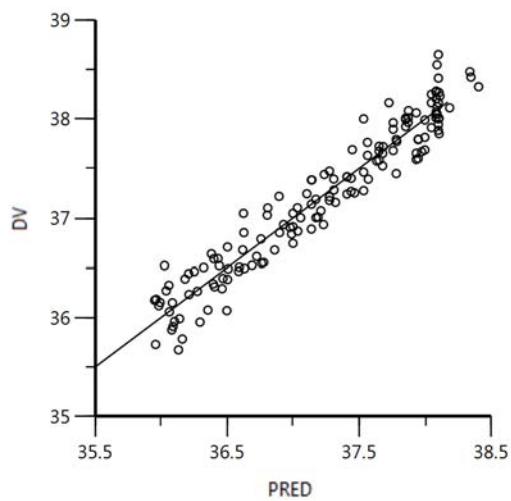
- 그래프 확인

Pop DV. IPRED vs IVAR

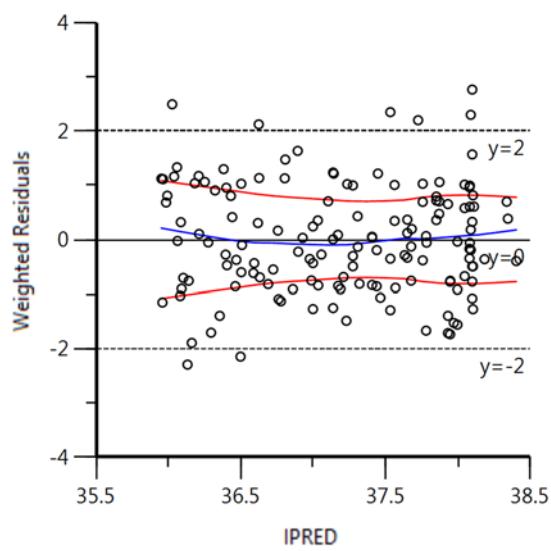
그림을 더블 클릭하여 Layout을 다음과 같이 설정한다.



Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



10. 신호전달모형(transduction models)

수용체 리간드 결합(receptor-ligand coupling)과 관측되는 반응 사이의 신호전달과정(transduction process) 모형은, 각각의 전달함수(transfer functions)를 가지는 사건(event) 또는 구획(compartment)이 체인처럼 엮여 있는 것으로 생각할 수 있다(그림 10-1).

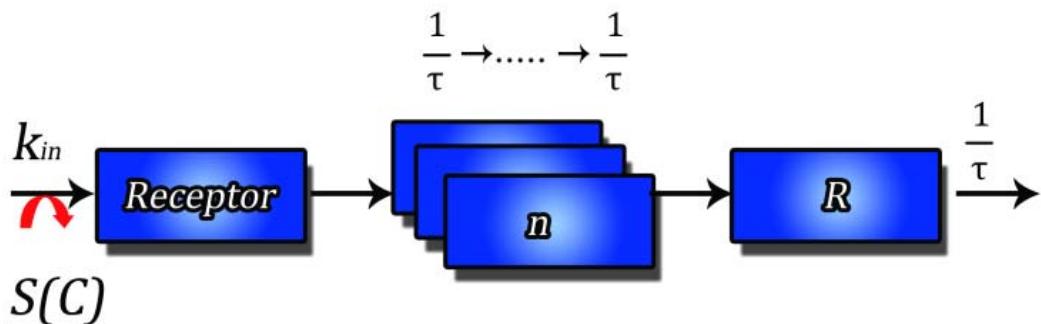


그림 10-1. 그림 10-2의 시간반응자료 분석에 사용된 수용체 신호전달 모형(receptor transduction model)의 모식도. 사건들의 사슬형 모형(catenary model)에서 속도상수는, 일차속도상수 k_{out} 과 동등한 $1/\tau$ 로 근사할 수 있다. 물론, 개별 구획을 지날 때마다 반응의 전달(transfer)은 다양하나, 그것이 특정 구획의 관측값이다.

전달함수(transfer function)는 구획의 입출력 사건에 소요되는 시간을 의미한다(그림 10-1). 반응 개시, 강도, 지속시간을 보여주는 전형적인 자료 세트를 그림 10-2에서 보여주고 있다.

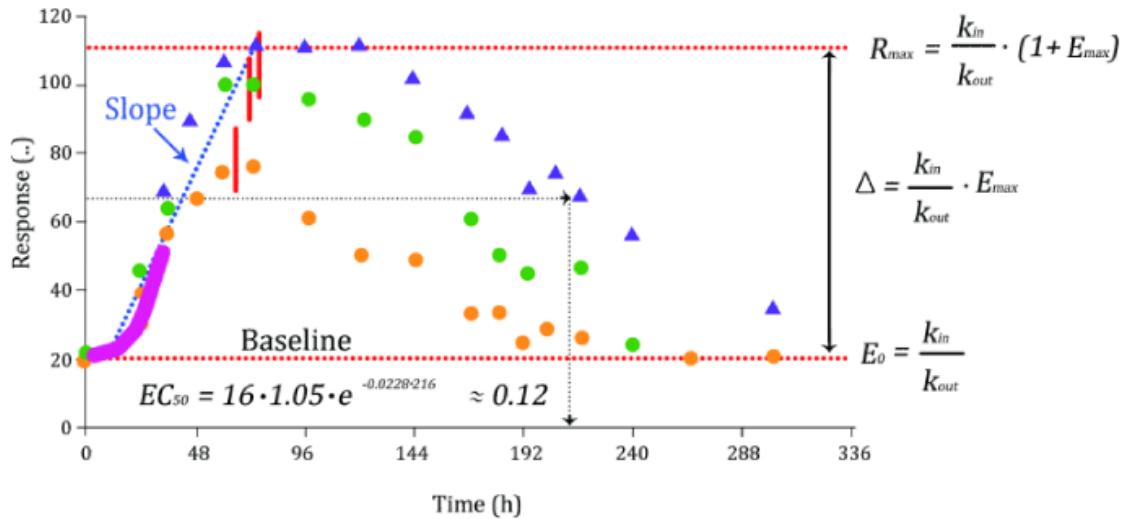


그림 10-2. 약물 X를 세 가지 다른 용량으로 단회정주 후 얻은 시간반응자료. 이 자료는 한 사람에서 얻은 것이다. 작용 개시가 15~20시간 지연되었는데, 이것은 보통간접반응(전환) 모형으로는 기술할 수 없다. Δ 모수는 기저값 k_{in}/k_{out} 과 E_{max} 의 곱이다.

반응 축적(build-up)의 지연 시간은 짙은 보라색 곡선으로 표시하였다. 수용체에서의 작용기전(식 10-1)과 반응 R_n (식 10-2) 변화의 실제 관측값 사이에 일련의 사건이 발생하기 때문에, 보통간접반응(전환) 모형은 반응개시가 지연되는 것을 포착하지 못한다. 실제 작용기전, 신호전달구획의 수, 사건의 단계적 반응(cascade)에서 그들의 역할에 대한 해석은 사안별로 이루어져야 한다. 그러나, 수많은 모델링 상황에서 약리 효과 이전의 진짜 작용기전과 신호전달과정을 완전하게 알지 못하는 것이 현실이며, 대개 다음 연구를 더 적절하게 설계할 수 있도록 가능한 한 간단하게 자료를 분석, 요약하고 있다. 리간드 C 와 수용체 R_e 사이의 상호작용에 대한 전환 모형은 다음과 같다.

$$\frac{dR_e}{dt} = \frac{1}{\tau} \cdot (R_0 \cdot S(C) - R_e) \quad (10-1)$$

τ 는 사슬형반응모형(catenary response model)의 각 중간구획(intermediate compartment) 내 체류시간(residence time)이다. 사슬 내 각 구획에서 수용체 R_e 와 관측되는 반응(observed response, R_{obs}) 사이의 반응 전환(turnover of response)은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}\frac{dR_1}{dt} &= \frac{1}{\tau} \cdot (R_e - R_1) \\ \frac{dR_2}{dt} &= \frac{1}{\tau} \cdot (R_1 - R_2) \\ &\vdots \\ \frac{dR_n}{dt} &= \frac{1}{\tau} \cdot (R_{n-1} - R_n)\end{aligned}\quad (10-2)$$

관찰되는 기능적 반응(functional response, R_{obs})의 식은 다음과 같다.

$$\frac{dR_{obs}}{dt} = \frac{1}{\tau} \cdot (R_n - R_{obs}) \quad (10-3)$$

식 10-3를 그림 10-2의 시간반응자료에 적합한다. k_{out} 대신에 $1/\tau$ 을 속도상수로 사용하는 것을 유의하라. 이전의 전환모형은 기저값(baseline value)이 E_0 였는데, E_0/τ 는 전환 속도(turnover rate, k_{in})에 해당한다. 반응이 0에서 시작될 때, 식 10-1은 다음과 같이 된다.

$$\frac{dR_e}{dt} = \frac{1}{\tau} \cdot (S(C) - R_e) \quad (10-4)$$

신호전달(transduction)의 영향은 두 가지 극단적인 패턴을 보인다. 첫 번째는 반응이 천천히 증가하는 경우인데, 반응축적이 일찍부터 시작되나 긴 시간에 걸쳐서 천천히 일어나며(그림 10-3 왼쪽), 두 번째는 반응축적이 늦게 시작되나, 빨리 일어나는 경우이다(그림 10-3 오른쪽). 전자는 제한된 수의 느린 변환 구획(slow transduction compartment)을, 후자는 구획을 여러 개를 사용하되, 구획간 전달은 빨리 일어나는 것으로 모형화할 수 있다.

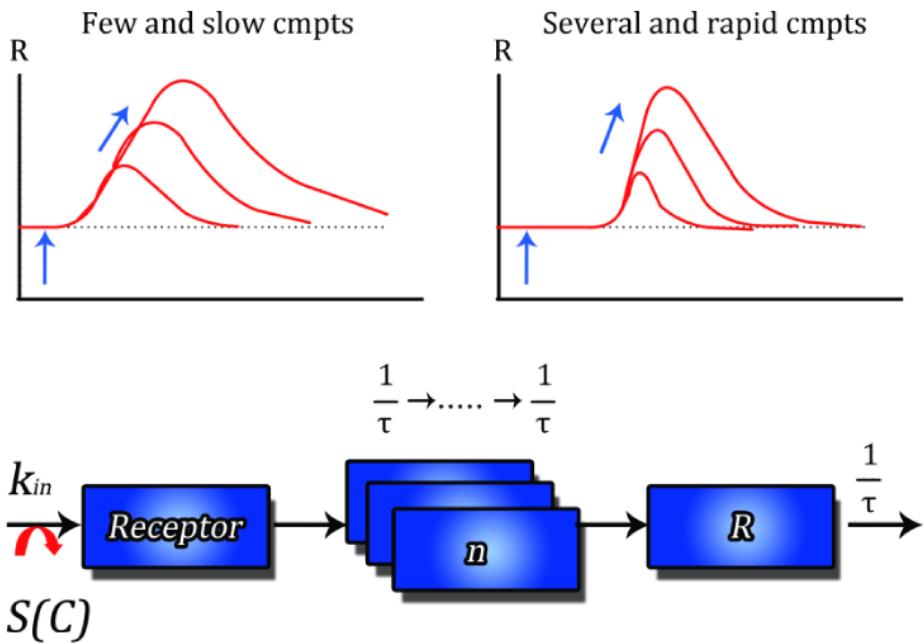


그림 10-3. 반응 개시(onset)와 축적(build-up)에 대한 모식도(상단 그림). 상단 그림 중 좌측은 빠른 개시와 느린 축적, 우측은 늦은 개시와 빠른 축적을 보여준다. 하단 그림은 수용체 신호전달 모형(receptor-transduction model)을 보여주고 있다. τ 는 각 구획의 통과(transit) 또는 전환(turnover) 시간을 나타내는 모수이고, $1/\tau$ 는 분율전환속도 k_{out} 이다. 용량을 증가시키면 최고점이 이동되는 것을 주목하라. 이것은 자극에 반응하는 $S(C)$ 가 비선형 함수이기 때문이다. $cmpts$ 는 구획을 의미한다.

연쇄적으로 구획을 통과하면서 반응이 증강될 수도 있다. 이 현상은 특정 구획 내 R 의 전환 R_i 에 γ 제곱을 추가하여 기술한다.

$$\frac{dR_i}{dt} = \frac{1}{\tau} \cdot (R_{i-1}^r - R_i) \quad (10-5)$$

10.1. 분석 예제

10.1.1. 신호전달모형(transduction modeling)

○ 배경

23세 남성 자원자에게 세 시기에 걸쳐서 시간농도 및 시간반응자료를 얻었다. 시기마다 약물의 약동학은 동일한 것으로 가정하였다. 시간농도자료는 단항지수함수모형($C=C_0 \cdot e^{-kt}$)으로 적합하였다. 이 예제에서는 시간반응자료를 비선형 자극 함수를 이용한 신호전달모형으로 적합하고자 한다(그림 10-1 참조).

○ 실습목표

- 신호전달에 의한 반응을 분석한다.
- 신호전달과정을 미분방정식으로 기술한다.
- 모형의 초기추정값을 구한다.
- 다른 신호전달모형과 비교한다.

○ 모형화 과정

- 자료 불러오기
- 자료 탐색: 그래프 작성, 모형 구상
- 모형 설정
- 분석 실행 및 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

- PD35.csv를 확인한다.

Time	Response	Dose	Group
hr			
0	20	1.05	1
12	22		1
24	30		1
36	55		1
48	66		1
60	74		1
72	75		1
96	60		1
120	50		1
144	48		1
168	33		1
180	33		1
192	25		1
204	27		1
216	25		1
264	20		1
300	19		1
0	22	4.2	2
12	22		2
24	45		2
36	64		2
48	88		2
60	99		2
72	100		2
96	95		2
120	90		2
144	85		2
168	60		2
180	50		2
192	43		2
216	45		2
240	25		2

0	20	16.8	3
12	23		3
24	39		3
36	67		3
48	88		3
60	105		3
72	110		3
96	109		3
120	110		3
144	100		3
168	90		3
180	85		3
192	69		3
204	73		3
216	64		3
240	55		3
300	32		3

– 새 프로젝트를 열고 PD35라 명명한다.

– PD35_data.csv를 불러 온다

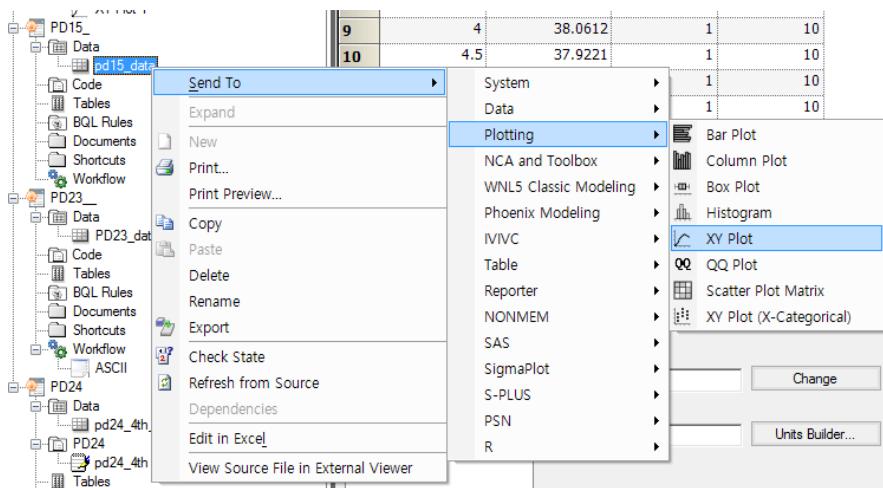
PD35 → Data 우클릭 → Import → PD35.csv 선택, 열기 → Finish and Open 클릭

Time (hr)	Response	Dose	Group
0	20	1,05	1
12	22		1
24	30		1
36	55		1

○ 자료 탐색

- XY Plot 실행

데이터 시트(PD35)를 우클릭 → Send to → Plotting → XY Plot 클릭



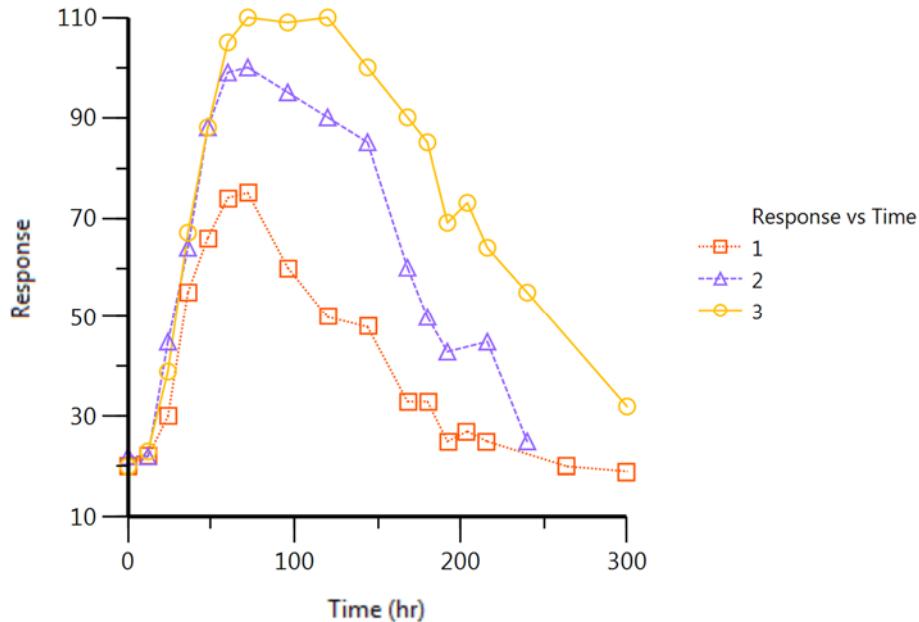
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X, Response를 Y, Group을 Group에 맵핑한 후 메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭한다.

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dose	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

– Plotting 결과 확인

실행 결과를 확인한다.



– Plotting 결과 모형 구상(그림 10-1 참조)

약물 X의 비선형 자극 함수(stimulatory function)는 다음과 같다.

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \quad (10-6)$$

리간드 C 와 수용체 R_e 간의 상호작용에 대한 전환 모형은 다음과 같다.

$$\frac{dR_e}{dt} = \frac{1}{\tau} (E_0 \cdot S(C) - R_e) \quad (10-7)$$

사슬반응모형으로부터 관찰되는 기능적 반응(functional response, R_e)의 식은 다음과 같다.

$$\frac{dR_e}{dt} = \frac{1}{\tau} \cdot (R_{n-1} - R_e) \quad (10-8)$$

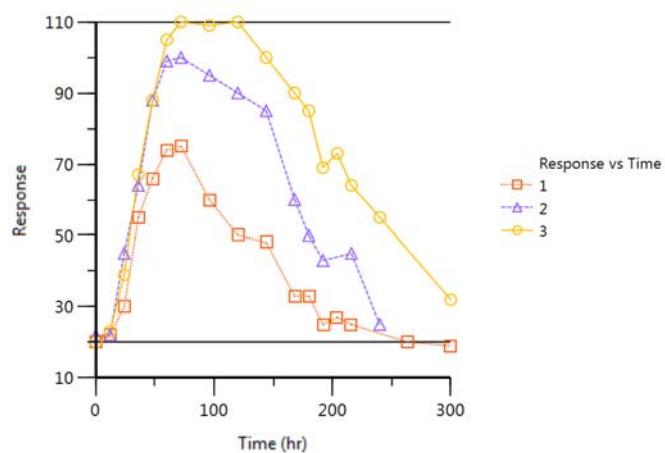
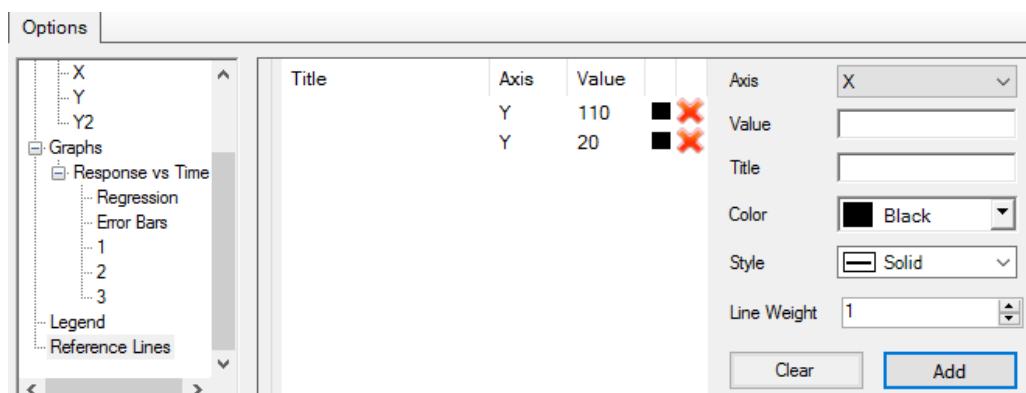
따라서 이 모형에서 추정할 모수는 EC_{50} , E_{max} , E_0 , τ 가 된다.

- 초기 추정값

자료로부터 추정할 모수 EC_{50} , E_{max} , E_0 , τ 의 초기 추정값을 구한다.

- 기저값(baseline, E_0)의 초기추정값

그래프로부터 구한다. Options의 reference line 클릭 → New Line Scale의 Y 확인 → Add 클릭 → Value가 활성화 → 예상되는 기저값을 입력(여러 값[예 15, 20, 25 등]을 넣어 자료를 가장 잘 설명하는 값을 선택한다). 정답은 없으며, E_0 는 20으로 추정된다.



- E_{max} 의 초기 추정값

E_0 의 초기 추정값과 마찬가지로 그래프로부터 구하는데, 예상되는 최대값으로 생각되는 여러 값 중에서 자료를 가장 잘 설명하는 것을 선택한다(위의 그림에서 반응 최대값이 110이다).

$$\Delta = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot E_{max} = 110 - 20 = 20 \cdot E_{max}$$

이므로 E_{max} 는 약 4.5로 추정된다.

- EC_{50} 의 초기추정값

최대용량을 투여하여 최대반응값이 나온 경우, EC_{50} 의 믿을만한 추정값을 시간반응자료에서 얻을 수 있다. EC_{50} 가 기저값과 최대반응의 중간 정도에서 얻어진다고 가정하면, 192–240시간 사이인 216시간 정도이다. 이 약물의 약동학은 단항지수함수모형을 따르고

$$C = C_0 \cdot e^{-kt}$$

C_0 는 16·1.05 nMol/L, k 는 0.0228 h⁻¹이고,

$$EC_{50} = 16 \cdot 1.05 \cdot e^{-0.0228 \cdot 216} \approx 0.12$$

이므로 EC_{50} 의 초기추정값은 0.12이다.

- τ 의 초기추정값

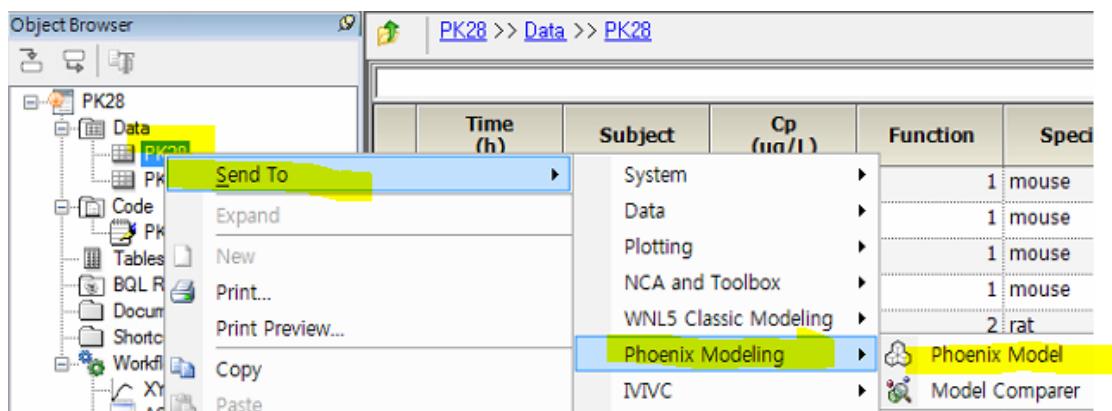
반응이 나타나는 데 걸리는 시간이 약 12시간이므로 τ 를(12 h/compartment 수)로 추정할 수 있다.

○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

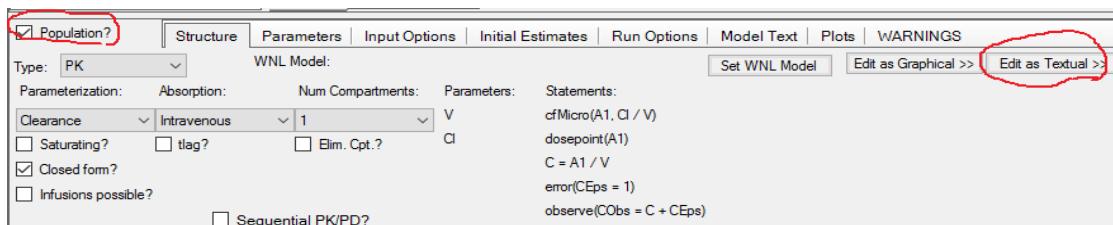
- 모형화 방법 확인

PD29 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD35_1.txt).

```
test(){
    deriv(A1 = -Ke * A1)
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    sequence{E1 = E0;}
    deriv(E1 = (1/Tau) * (E0 * (1 + Emax * C / (C + EC50)) - E1))
```

$$\frac{dR_e}{dt} = \frac{1}{\tau} (E_0 \cdot S(C) - R_e) \quad (10-7)$$

$$S(C) = 1 + \frac{E_{\max} \cdot C}{EC_{50} + C} \quad (10-6)$$

```

error(EEps = 1)
observe(EObs = E1 + EEps)
fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
fixef(Ke(freeze) = c(, 0.0228, ))
fixef(EC50 = c(, 0.12, ))
fixef(Emax = c(, 4.5, ))
fixef(Tau = c(, 4, ))
fixef(E0 = c(, 22, ))

; 초기추정값은 위의 설명대로 구하여 입력해도 되지만, 편의상 이미 예제 파일에 코딩되어
있는 값을 사용하도록 한다.

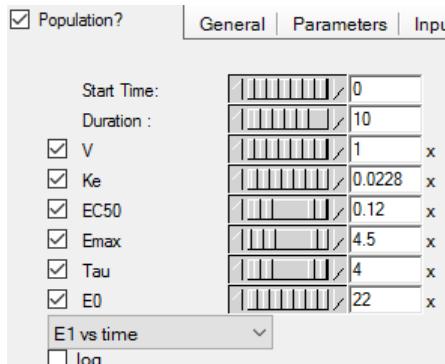
}

```

- Input Options 설정(생략)

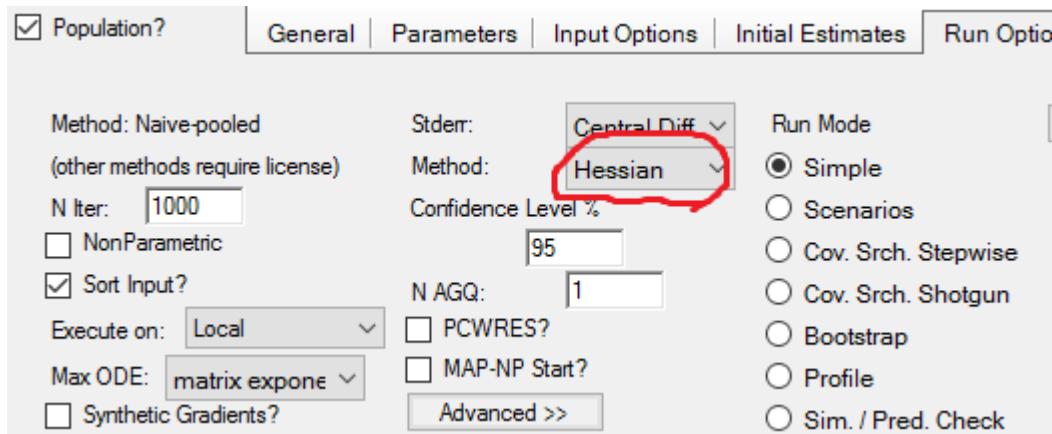
- Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 Method를 Hessian으로 선택한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD35)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	A1	Time	EObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Dose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

○ 결과 확인

– Overall 확인

LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
-173.14225	346.2845	356.2845	365.7436	5	49	3	0	202.80395

- 모수 추정값 확인

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
V	1		0	0
Ke	0.0228	1/hr	0	0
EC50	0.284643		0.057948253	20.358222
Emax	11.3838		3.2003125	28.112866
Tau	44.4939	hr	3.8290991	8.6058968
E0	10.4281		2.7063259	25.952244
stdev0	8.28607		0.83692294	10.10036

- 분산공분산행렬

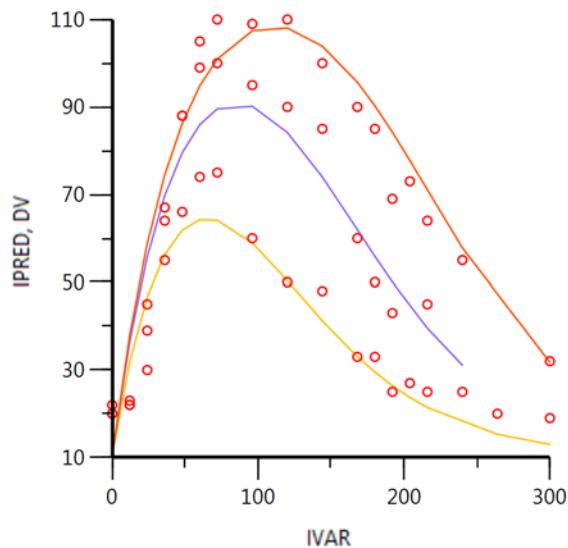
V	Ke	EC50	Emax	Tau	E0	stdev0
0						
0	0					
0	0	0.003358				
0	0	-0.05757	10.242			
0	0	0.15831	-0.9057	14.662		
0	0	0.075783	-8.4774	2.4357	7.3242	
0	0	-2.9559E-05	0.00043835	-0.0018743	-0.00063223	0.70044

- 상관행렬

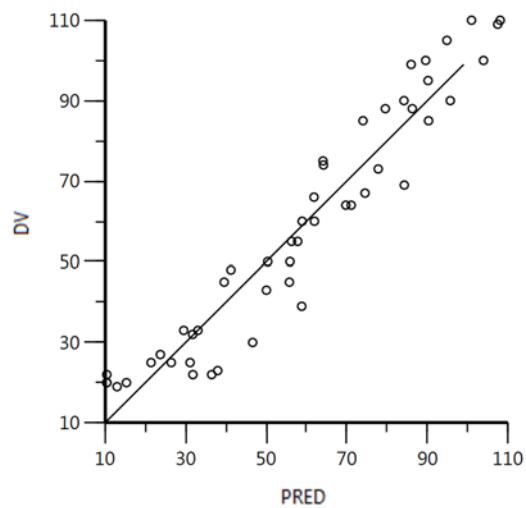
V	Ke	EC50	Emax	Tau	E0	stdev0
1						
0	1					
0	0	1				
0	0	-0.31042987	1			
0	0	0.7134629	-0.073908668	1		
0	0	0.48322718	-0.97879151	0.23504288	1	
0	0	-0.0006094862	0.0001636602	-0.0005848668	-0.0002791319	1

- 그래프 확인

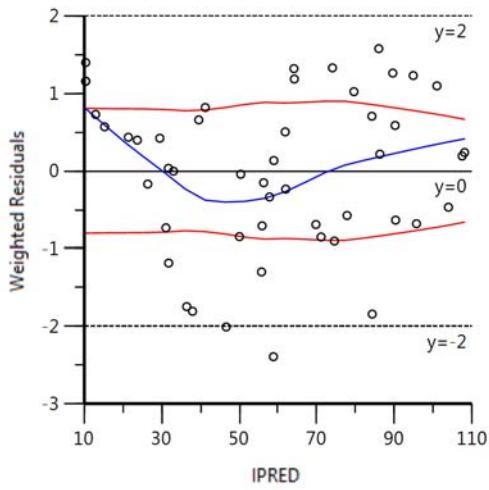
Pop DV. IPRED vs IVAR



Pop DV vs IPRED



Pop IWRES vs IPRED



○ 다른 모형

다른 모형 코드에 대하여 위와 같은 과정을 반복한다. 7구획 모형까지 총 6번을 더 실행한다. 각 코드 파일마다 다음 형태의 식이 코드로 추가되는 것을 볼 수 있다.

$$\frac{dR_e}{dt} = \frac{1}{\tau} \cdot (R_{n-1} - R_e) \quad (10-8)$$

- PD35_2.txt

```
test(){
    deriv(A1 = -Ke * A1)
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    sequence{E1 = E0; E2=E0;}
    deriv(E1 = (1/Tau) * (E0 * (1 + Emax * C / (C + EC50)) - E1))
    deriv(E2 = (1/Tau) * (E1 - E2))
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E2 + EEps)
    fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
    fixef(Ke(freeze) = c(, 0.0228, ))
    fixef(EC50 = c(, 0.12, ))
    fixef(Emax = c(, 4.5, ))
```

```

fixef(Tau = c(, 4, ))
fixef(E0 = c(, 22, ))
}

-
-PD35_3.txt

test(){
  deriv(A1 = -Ke * A1)
  dosepoint(A1)
  C = A1 / V
  sequence{E1 = E0; E2=E0; E3=E0;}
  deriv(E1 = (1/Tau) * (E0 * (1 + Emax * C / (C + EC50)) - E1))
  deriv(E2 = (1/Tau) * (E1 - E2))
  deriv(E3 = (1/Tau) * (E2 - E3))
  error(EEps = 1)
  observe(EObs = E3 + EEps)
  fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
  fixef(Ke(freeze) = c(, 0.0228, ))
  fixef(EC50 = c(, 0.12, ))
  fixef(Emax = c(, 4.5, ))
  fixef(Tau = c(, 4, ))
  fixef(E0 = c(, 22, ))
}

```

```

-
-PD35_4.txt

test(){
  deriv(A1 = -Ke * A1)
  dosepoint(A1)
  C = A1 / V
  sequence{E1 = E0; E2=E0; E3=E0; E4=E0}
  deriv(E1 = (1/Tau) * (E0 * (1 + Emax * C / (C + EC50)) - E1))
  deriv(E2 = (1/Tau) * (E1 - E2))
  deriv(E3 = (1/Tau) * (E2 - E3))
  deriv(E4 = (1/Tau) * (E3 - E4))
  error(EEps = 1)
  observe(EObs = E4 + EEps)
  fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
  fixef(Ke(freeze) = c(, 0.0228, ))

```

```

fixef(EC50 = c(, 0.12, ))
fixef(Emax = c(, 4.5, ))
fixef(Tau = c(, 4, ))
fixef(E0 = c(, 22, ))
}

```

- PD35_5.txt

```

test(){
    deriv(A1 = -Ke * A1)
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    sequence{E1 = E0; E2=E0; E3=E0; E4=E0; E5=E0}
    deriv(E1 = (1/Tau) * (E0 * (1 + Emax * C / (C + EC50)) - E1))
    deriv(E2 = (1/Tau) * (E1 - E2))
    deriv(E3 = (1/Tau) * (E2 - E3))
    deriv(E4 = (1/Tau) * (E3 - E4))
    deriv(E5 = (1/Tau) * (E4 - E5))
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E5 + EEps)
    fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
    fixef(Ke(freeze) = c(, 0.0228, ))
    fixef(EC50 = c(, 0.12, ))
    fixef(Emax = c(, 4.5, ))
    fixef(Tau = c(, 2, ))
    fixef(E0 = c(, 22, ))
}

```

- PD35_6.txt

```

test(){
    deriv(A1 = -Ke * A1)
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    sequence{E1 = E0; E2=E0; E3=E0; E4=E0; E5=E0; E6=E0}
    deriv(E1 = (1/Tau) * (E0 * (1 + Emax * C / (C + EC50)) - E1))
    deriv(E2 = (1/Tau) * (E1 - E2))
    deriv(E3 = (1/Tau) * (E2 - E3))
    deriv(E4 = (1/Tau) * (E3 - E4))

```

```

deriv(E5 = (1/Tau) * (E4 - E5))
deriv(E6 = (1/Tau) * (E5 - E6))
error(EEps = 1)
observe(EObs = E6 + EEps)
fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
fixef(Ke(freeze) = c(, 0.0228, ))
fixef(EC50 = c(, 0.12, ))
fixef(Emax = c(, 4.5, ))
fixef(Tau = c(, 2, ))
fixef(E0 = c(, 22, ))
}

```

- PD35_7.txt

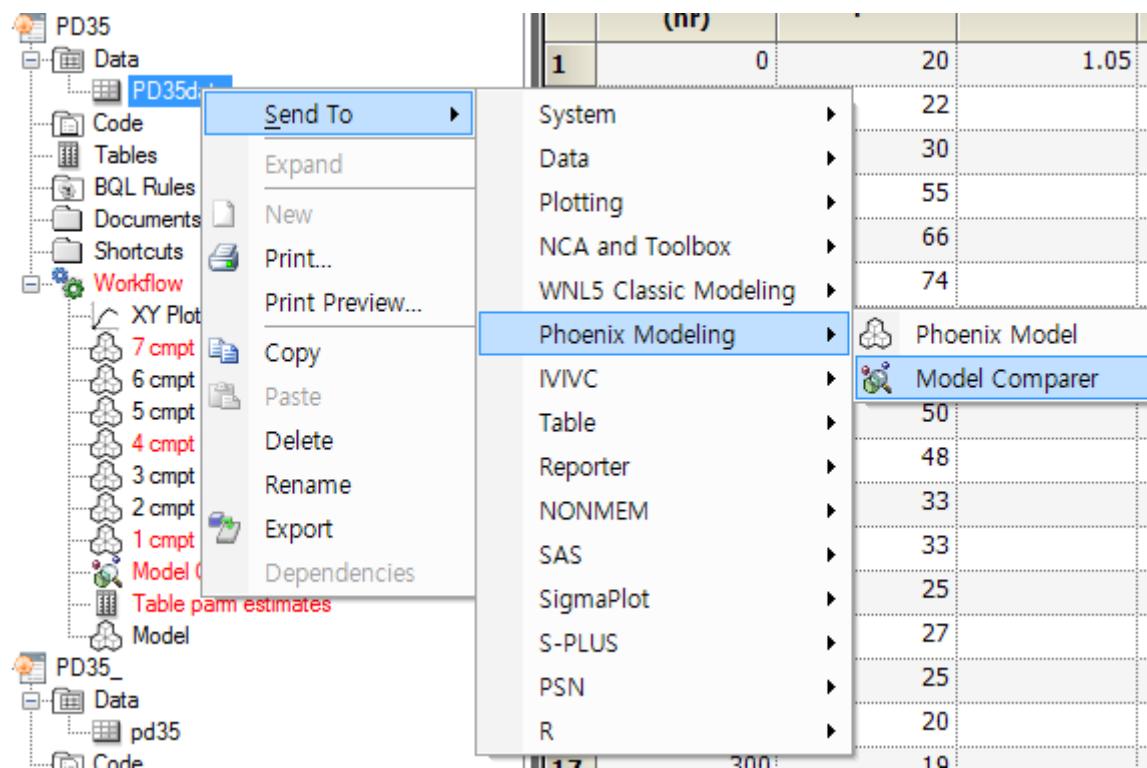
```

test(){
    deriv(A1 = -Ke * A1)
    dosepoint(A1)
    C = A1 / V
    sequence{E1 = E0; E2=E0; E3=E0; E4=E0; E5=E0; E6=E0; E7=E0}
    deriv(E1 = (1/Tau) * (E0 * (1 + Emax * C / (C + EC50)) - E1))
    deriv(E2 = (1/Tau) * (E1 - E2))
    deriv(E3 = (1/Tau) * (E2 - E3))
    deriv(E4 = (1/Tau) * (E3 - E4))
    deriv(E5 = (1/Tau) * (E4 - E5))
    deriv(E6 = (1/Tau) * (E5 - E6))
    deriv(E7 = (1/Tau) * (E6 - E7))
    secondary(Kout=1/Tau)
    error(EEps = 1)
    observe(EObs = E7 + EEps)
    fixef(V(freeze) = c(, 1, ))
    fixef(Ke(freeze) = c(, 0.0228, ))
    fixef(EC50 = c(, 0.12, ))
    fixef(Emax = c(, 4.5, ))
    fixef(Tau = c(, 2, ))
    fixef(E0 = c(, 22, ))
}

```

○ 신호전달 구획 수에 따른 모형 결과 비교

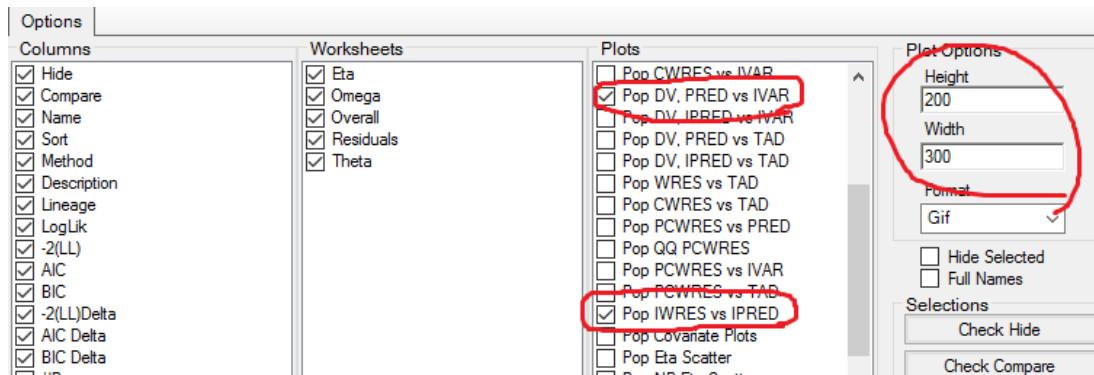
PD35 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Model Comparer → 실행



Setup → Main 탭에서 비교하려는 모형들을 모두 클릭한다.

Hide	Compare	Name	Sort	Method	Description	Lineage	LogLik
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	4 cmpt trans		Naive pooled			-132.5697
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	3 cmpt trans		Naive pooled		4 cmpt trans	-137.6098
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2 cmpt trans		Naive pooled		4 cmpt trans	-150.2025
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	1 cmpt trans		Naive pooled		4 cmpt trans	-173.1423
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	7 cmpt trans		Naive pooled		4 cmpt trans	-136.5892
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	6 cmpt trans		Naive pooled		7 cmpt trans	-134.0026
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	5 cmpt trans		Naive pooled		6 cmpt trans	-132.1871

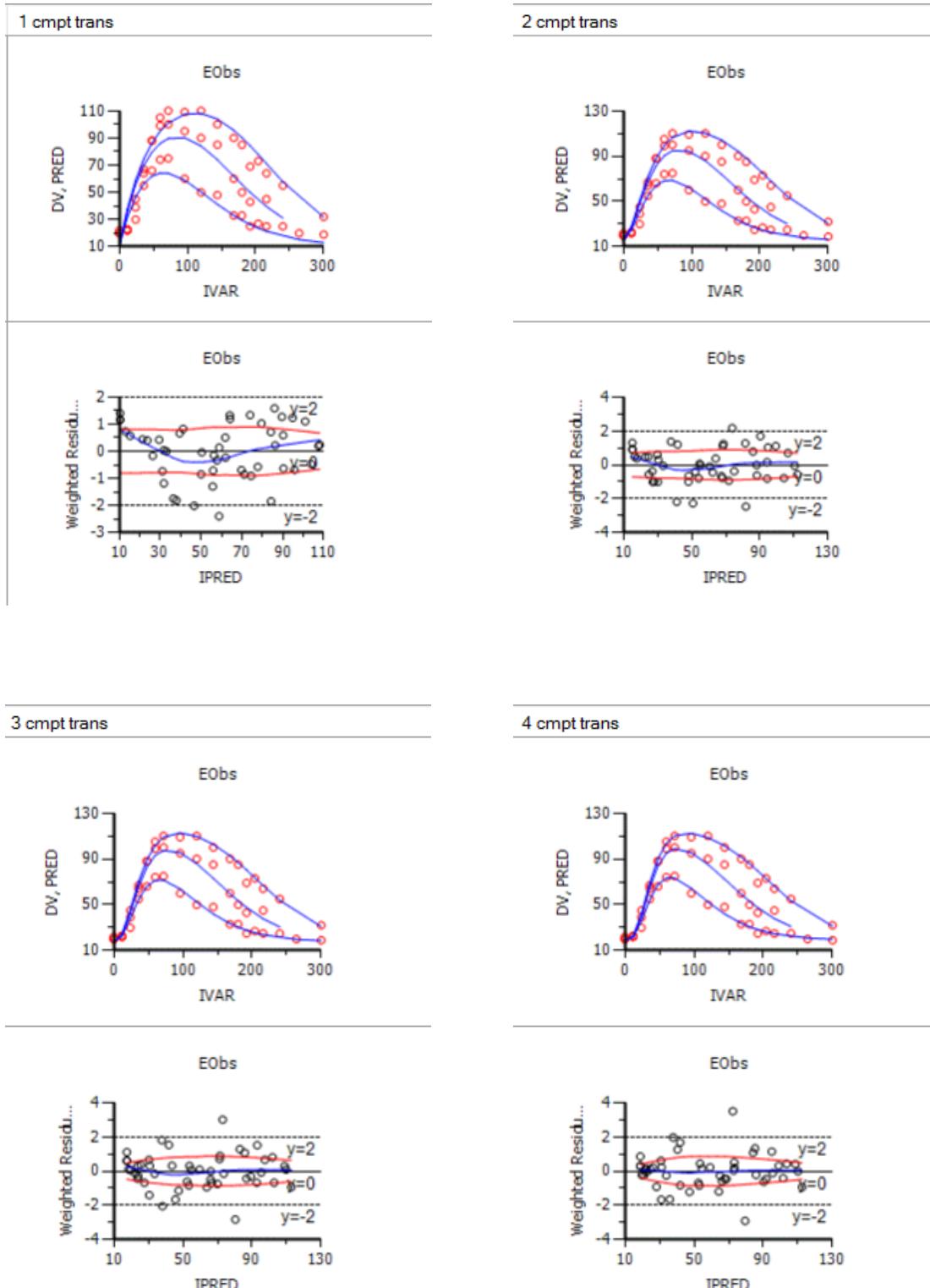
Setup → 하단 Options에서 다음과 같이 설정한다.



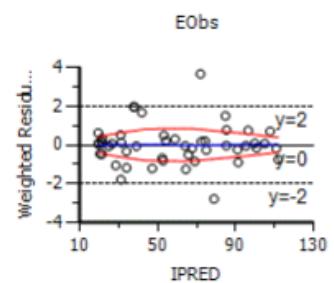
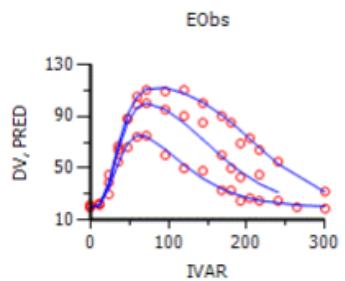
Results → Overall에서 각 모형의 목적함수, AIC, BIC를 비교할 수 있다. 5구획 신호전달 모형이 자료를 설명하는데 가장 적합함을 알 수 있다.

Name	Description	Scenario	RetCode	LogLik	-2LL	AIC	BIC
4 cmpt trans			1	-132.56971	265.13942	275.13942	284.59852
3 cmpt trans			1	-137.60983	275.21966	285.21966	294.67876
2 cmpt trans			1	-150.20247	300.40494	310.40494	319.86404
1 cmpt trans			1	-173.14225	346.2845	356.2845	365.7436
7 cmpt trans			1	-136.58923	273.17846	283.17846	292.63756
6 cmpt trans			1	-134.0026	268.0052	278.0052	287.4643
5 cmpt trans			3	-132.1871	264.3742	274.3742	283.8333

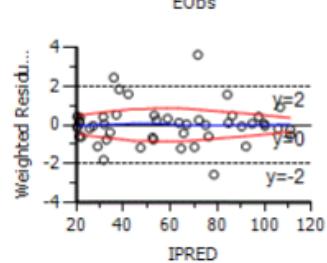
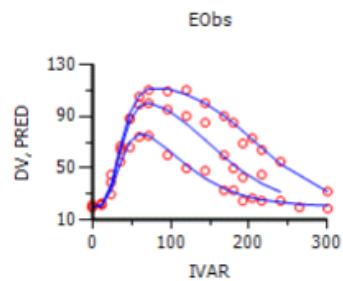
Results → Plot table에서 각 모형의 Pop DV, PRED vs IVAR 그래프와 Pop IWRES vs IPRED 그래프를 한 눈에 볼 수 있다.



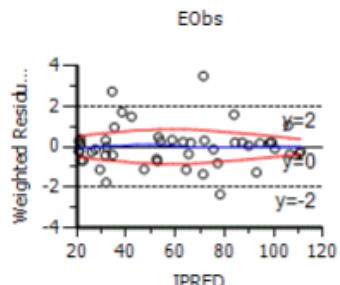
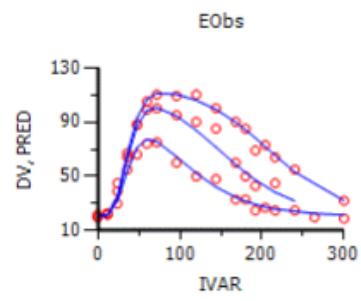
5 cmpt trans



6 cmpt trans



7 cmpt trans



11. 전환함수로 모형화한 상승효과(synergistic effects modeled by turnover functions)

전환모형으로 기술되는 반응의 생성과 소실에 복수의 약물이 동시에 작용할 때 특별한 상황이 발생한다(그림 11-1).

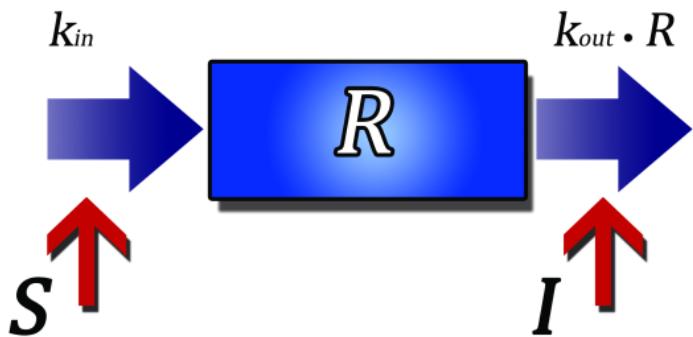


그림 11-1. 반응 생성을 자극(S)하는 약물 A 와 반응 소실을 억제(I)하는 약물 B 가 있을 때의 전환모형(turnover model).

아래의 전환 함수를 고려하면,

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(A) - k_{out} \cdot I(B) \cdot R \quad (11-1)$$

약물 A 는 반응 R 의 생성을 자극하고 [$S(A)$], 약물 B 는 반응 소실을 억제한다 [$I(B)$]. 항정상태에서 반응 R_{ss} 와 약물 노출 간의 관계는 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot S(A) - k_{out} \cdot I(B) \cdot R_{ss} = 0$$

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{S(A)}{I(B)} \quad (11-2)$$

약물 A 의 겉보기 자극효과가 4이고 약물 B 의 겉보기 억제효과가 4라면 ($I(B)$ 가 0.25면, $1/I(B)$ 는 4이다), 식 11-2에 의한 A, B 의 결합효과(combined effect)는 8 ($4 + 4$)이 아니라 16 ($4/0.25$)이 된다(Gabrielsson과 Weiner [2000]).

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{S(A)}{I(B)} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \frac{4}{0.25} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot 16 \quad (11-3)$$

이것은 그림 11-2에도 나와 있다. 시간에 따라서 변하는 약동학과 약력학 시스템을 어떻게 선택하는가에 따라 약물 상호작용을 어떻게 평가하는지에 대하여 Earp 등 [2004], Gabrielsson과 Peletier [2012, 2014]을 보라.

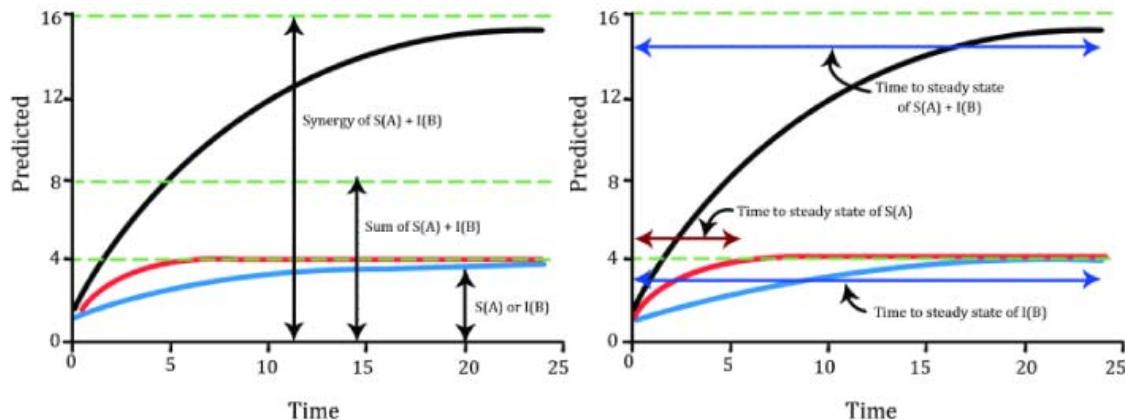


그림 11-2. 왼쪽 그림은 약물 A와 B가 전환시스템에서 같은 쪽 혹은 다른 쪽에 작용할 때 두 약물의 결합효과를 보여주고 있다. 여기서 각 약물이 반응에 미치는 영향은 4이다. 두 약물이 같은 쪽에 작용하면, 결합 효과는 상가적(additive effect, $4 + 4$)이어서, 총 8의 효과를 나타낸다. 그러나 두 약물이 전환시스템의 다른 쪽에 작용할 때 두 약물의 결합 효과는 배수적(multiplicative effect)이어서 비율을 형성한다. 이 비는 16이고, 이것이 두 약물의 결합효과이다. 오른쪽 그림은 서로 다른 기전으로 동일한 양의 약리 작용(예를 들어, 혈압 강하)을 보이는 두 약물에서 항정상태 도달시간을 보여준다. $S(A)$ (빨간 곡선)는 반응생성을 촉진한다. $I(B)$ (파란색 곡선)는 반응소실을 억제한다. 두 기전은 동시에 작용하여 양의 반응(positive response)을 유도한다. 즉 반응이 증가하도록 한다(검정색 곡선).

그림 11-2의 오른쪽 그림은 새로운 항정상태에 도달하는 시간은 가장 속도가 느린 과정에 의하여 결정된다는 것을 보여주며, 여기서는 억제 과정이 가장 느리다. 이런 일반론은 효소 유도

혹은 억제에도 적용 가능하며, 왜 특정 약물은 혼합 투여할 때 상승적인 대사 상호작용(metabolic interactions with synergistic potential)을 보이는지 설명해준다(그림 11-3). 전환시스템의 반응생성과 소실 모두에 작용하는 약물의 배수적 효과(multiplicative effect)는 상당히 큰 영향을 미친다. 예를 들어 전환속도가 20% 증가하고, 손실이 25% 억제되면, 시스템의 항정상태 수준이 기저값보다 60% 정도 증가한다.

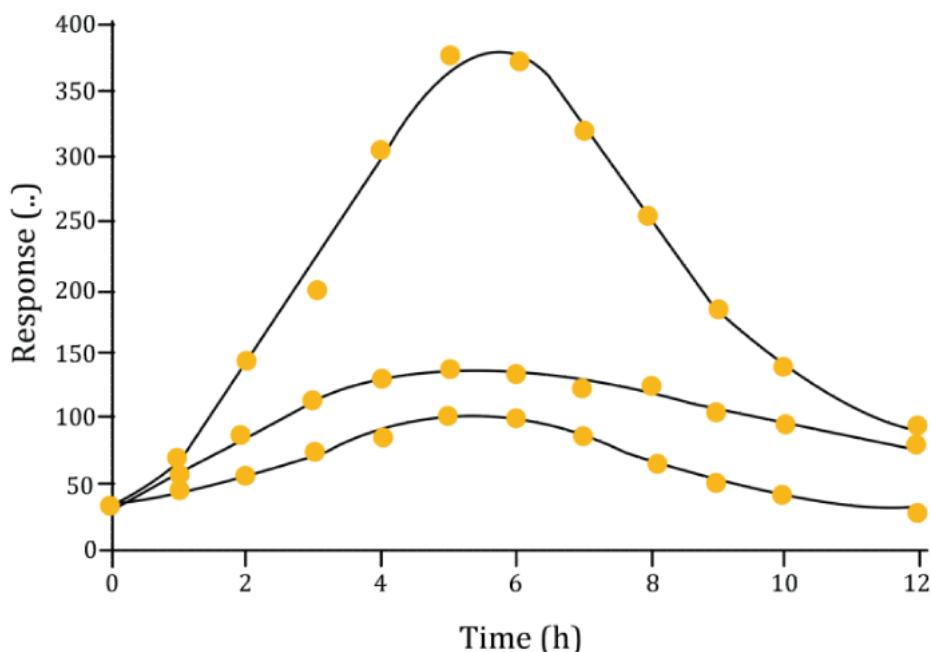


그림 11-3. 약물 A ($4,000 \mu\text{mol}$)의 반응생성 자극 효과(하단 그래프), 약물 B ($8,000 \mu\text{mol}$)의 반응소실 억제 효과(중간 그래프), A와 B를 동시에 투여한 후 두 약물의 결합반응(상단 그래프)에 대한 시간반응자료의 관측값(기호)과 예측값(실선). 약물 A와 B를 4시간 동안 지속정주하여, 총 $12,000 \mu\text{mol}$ 을 투여하였다.

11.1. 분석 예제

11.1.1. 비가역적 전환모형 2

이 단원의 예제는 이미 5장 전환모형: 비가역적 약물효과의 예제에서 다룬 바 있다. 예제 비가역적 전환모형 2를 참고하라.

12. 쌍곡선함수로 모형화한 상승효과(synergistic effects modeled by hyperbolic functions)

상승효과 혹은 캐스케이드 효과(cascade effect)는 쌍곡선 함수(hyperbolic function)가 내포된 시스템(그림 12-1의 내포된 쌍곡선 함수에 대한 도해를 보라)을 이용하여 예측된다. 식 12-1과 12-2는 앞의 식이 다음 식을 견인하므로 내포되어 있다고 한다.

$$Stimulus_I = \frac{B_{\max} \cdot C^{n_1}}{k_d^{n_1} + C^{n_1}} \quad (12-1)$$

가 다음 식에 들어간다.

$$Response_I = \frac{Stim_{\max} \cdot Stimulus_1^{n_2}}{\beta^{n_2} + Stimulus_1^{n_2}} \quad (12-2)$$

이 시스템(식 12-1과 식 12-2)으로 실험 자료를 적합하여 그림 12-1에 나타내었다. 모형 모수는 n_1 , k_d , n_2 및 β 이다. $Stimulus_I$ 과 $Response_I$ 가 모두 100%에 표준화되었기 때문에 B_{\max} 와 $Stim_{\max}$ 는 상수이다.

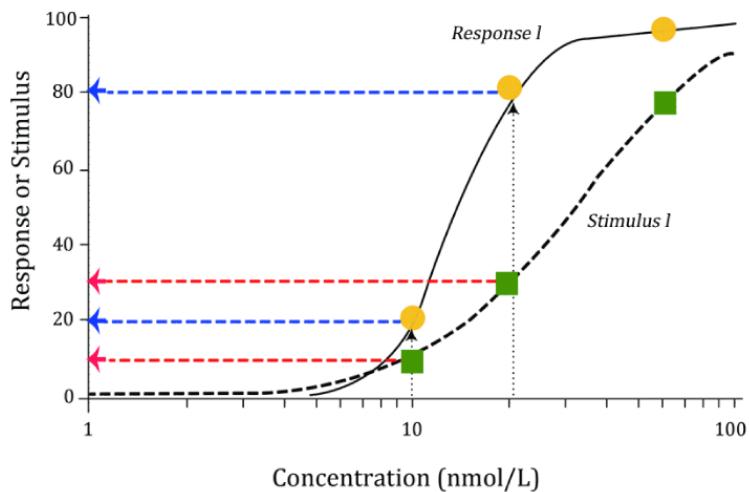


그림 12-1. 약물농도와 $Response_1/Stimulus_1$. 약물 농도를 10에서 20 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 로 두 배 증가시키면, $Stimulus_1$ 은 10에서 30단위로 세 배 증가하고, $Response_1$ 은 20에서 80단위로 네 배 증가한다. $k_d=30.9 \pm 0.17\%$ (mean \pm CV%) $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $n_1=1.95 \pm 0.27$, $\beta=17.3 \pm 0.43$ $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $n_2=2.52 \pm 0.44$.

이 상승적 시스템을 다르게 살펴보면, 리간드 농도 및 자극에 대한 신호전달함수(transduction function)가 자극 대비 반응으로부터 분리되어 있는 그림 12-2가 된다.

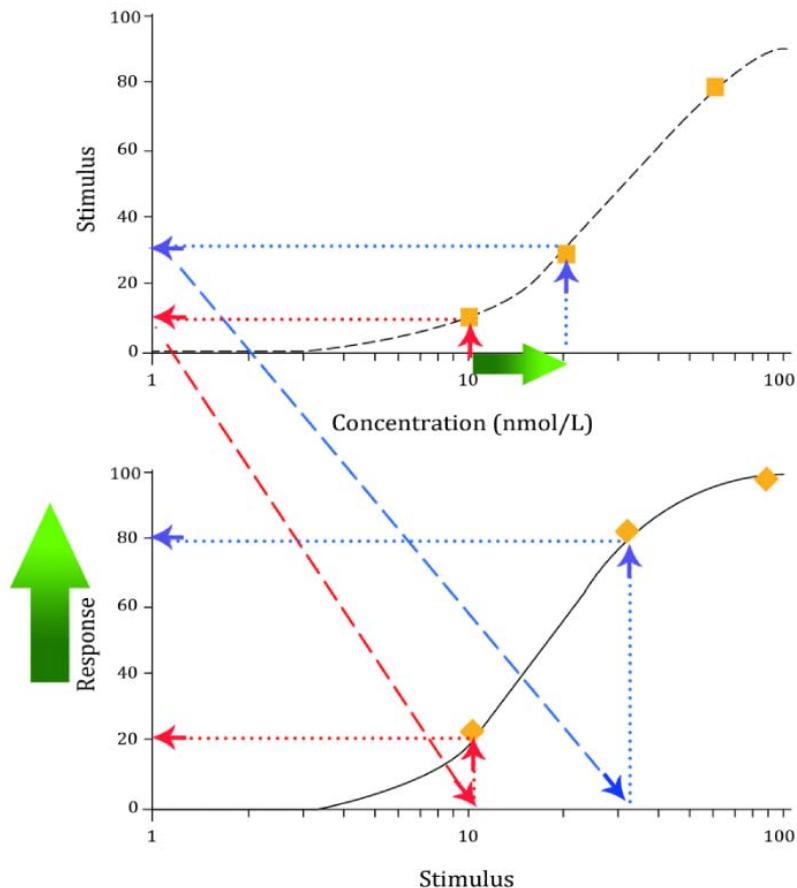


그림 12-2. 리간드 농도와 자극(위쪽 그림) 및 자극과 반응(아래쪽 그림). 리간드 농도를 10에서 $20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 로 두 배 증가시키면(위쪽 그림의 초록색 수평 화살표로 표시함) 반응은 20에서 80단위로 네 배 증가하게 되는데, 이를 아래쪽 그림의 초록색 수직 화살표로 표시하였다. 이 그림에 제시된 기호 중 황토색 정사각형은 리간드 농도와 자극의 측정 자료, 황토색 마름모는 자극과 반응 측정 자료, 검정색 대시선과 실선은 모형 예측값이다. $10 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 및 $20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 의 리간드 농도, 자극, 반응의 관계는 각각 빨간색 대시선과 파란색 대시선으로 나타내었다.

물론, 캐스케이드를 거치면서 반응 증폭의 크기는 개별 $Stim_{max}$ 값에 따라 크게 달라진다(식 12-1, 식 12-2). 서로 다른 두 $Stim_{max}$ 값의 상대적인 크기는 상당히 다를 수 있다.

12.1. 분석 예제

12.1.1. 쌍곡선함수로 모형화한 상승효과

○ 배경

실험을 통해 두 세트의 결합 자극 반응 자료를 얻었다.

○ 실습목표

- 두 종류의 결합-자극-반응(binding-stimulus-response) 자료를 분석한다.
- n_1, k_d, n_2 및 β 를 추정한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PD29.csv)를 확인한다. Group=1은 농도 → 자극(식 12-1)이고, Group=2는 농도 → 자극 → 반응(식 12-2)이다.

$$Stimulus_I = \frac{B_{\max} \cdot C^{n_1}}{k_d^{n_1} + C^{n_1}} \quad (12-1)$$

$$Response_I = \frac{Stim_{\max} \cdot Stimulus_1^{n_2}}{\beta^{n_2} + Stimulus_1^{n_2}} \quad (12-2)$$

Cp	Response	Group
nm/L		
10	10	1
20	30	1
60	78.5	1

100	Missing	1
10	20	2
20	80	2
60	97.7	2
100	Missing	2

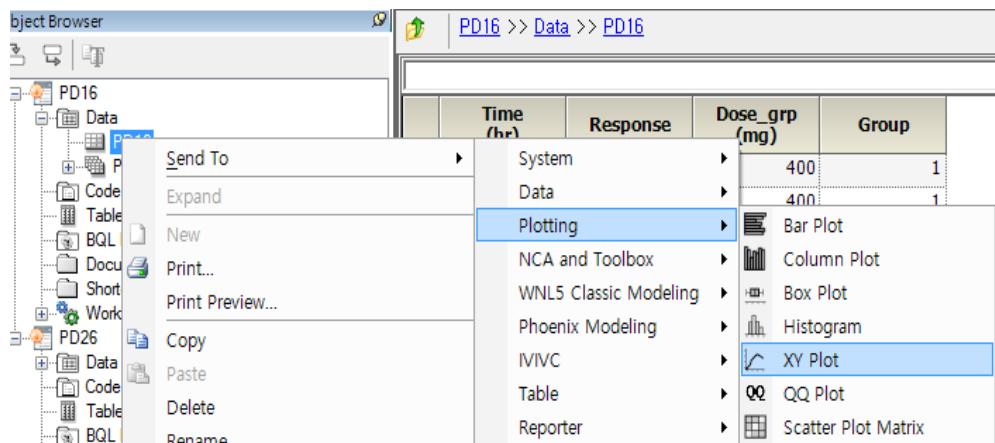
– 새 프로젝트를 열고 PD29이라 명명한다.

– PD29.csv를 불러온다

○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

데이터 시트(PD29)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

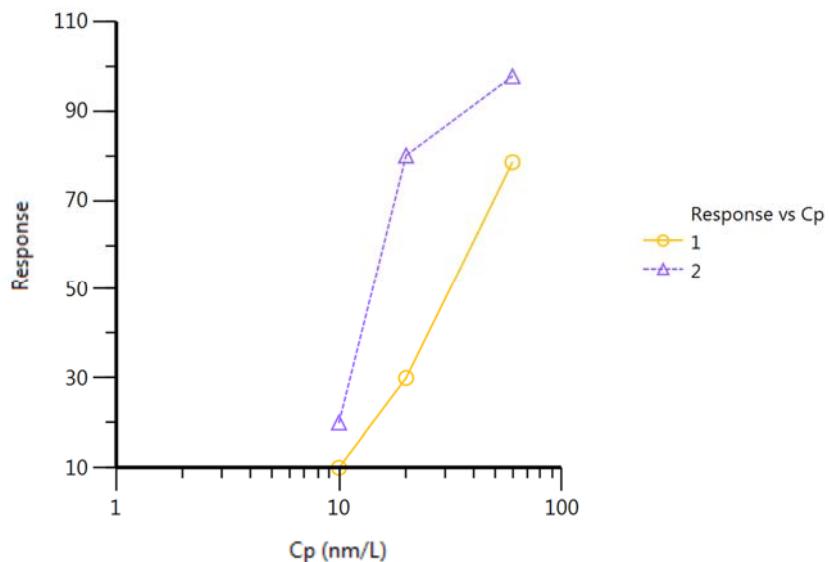


- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Group은 Group, Cp는 X축, Response는 Y축에 매핑한다.

	None	X	Y	Y2	Group	Data Label
Cp	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Plotting 실행 및 결과

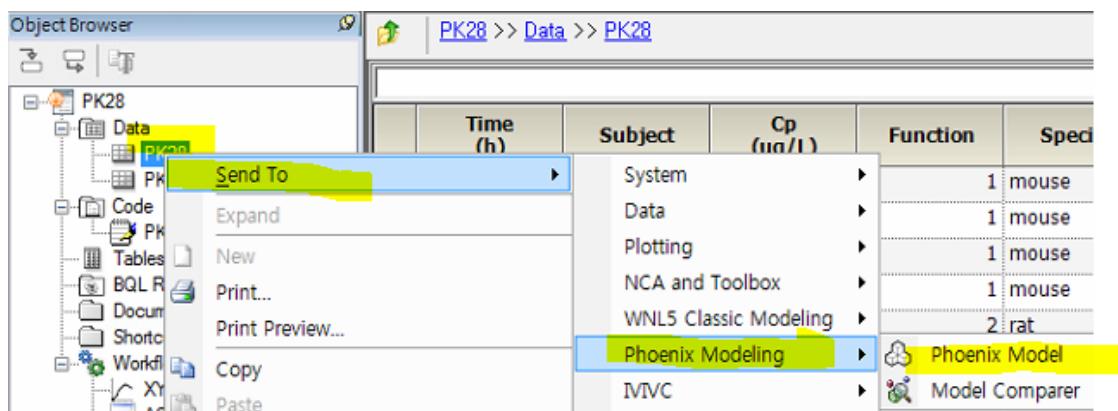


○ 쌍곡선함수로 모형화한 상승효과 모형 구축

- 기본 모형 구축

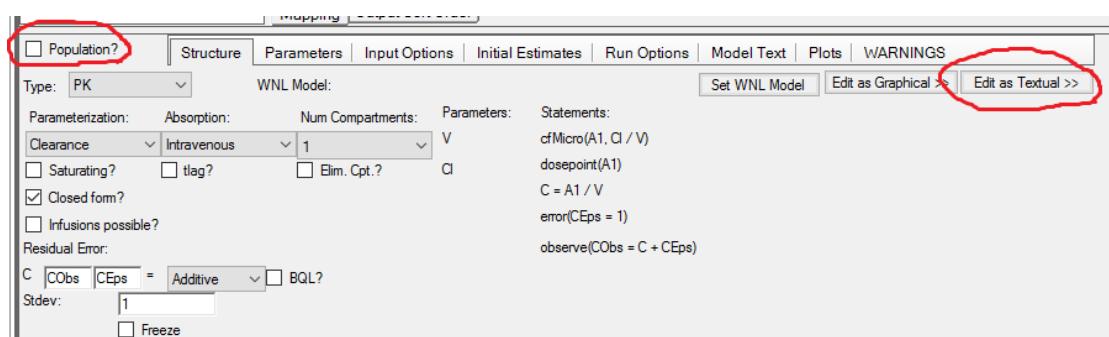
- 모형화 방법 확인

PD29 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population을 체크를 해제한 상태에서 Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PD29.txt).

```
test() {
    covariate(Cp, Group)
    Stim1 = 100 * Cp^n1 / (KD^n1 + Cp^n1)
```

; 자극의 최대 크기인 B_{max} 를 100으로 설정하였다.

$$Stimulus_I = \frac{B_{max} \cdot C^{n_1}}{k_d^{n_1} + C^{n_1}} \quad (12-1)$$

```
Stim2 = 100 * Stim1^n2 / (Beta^n2 + Stim1^n2)
```

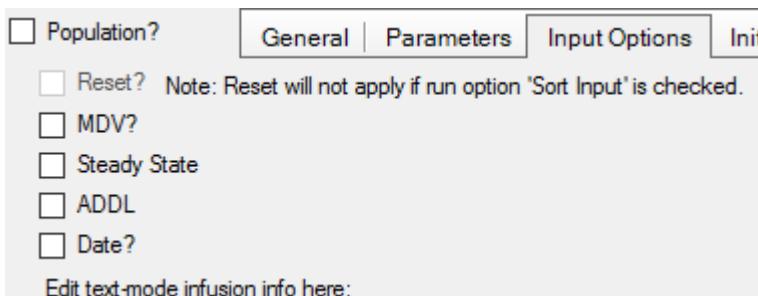
; 반응의 최대 크기인 $Stim_{max}$ 를 100으로 설정하였다.

$$Response_I = \frac{Stim_{max} \cdot Stimulus_1^{n_2}}{\beta^{n_2} + Stimulus_1^{n_2}} \quad (12-2)$$

```
E = (Group==1)*Stim1 + (Group==2)*Stim2  
error(EEps = 1)  
observe(EObs(Cp) = E + EEps)  
fixef(KD = c(, 4, ), n1=c(, 2 ,), Beta=c(, 10, ), n2=c(, 3, ))  
}
```

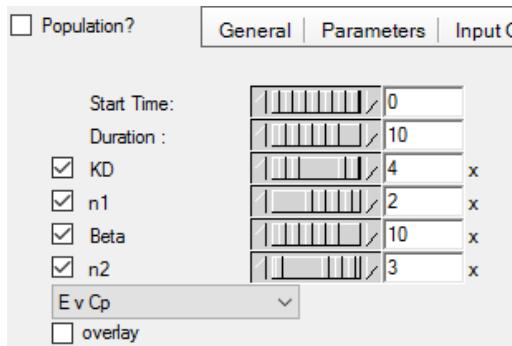
- Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크가 해제된 상태인지 확인한다.



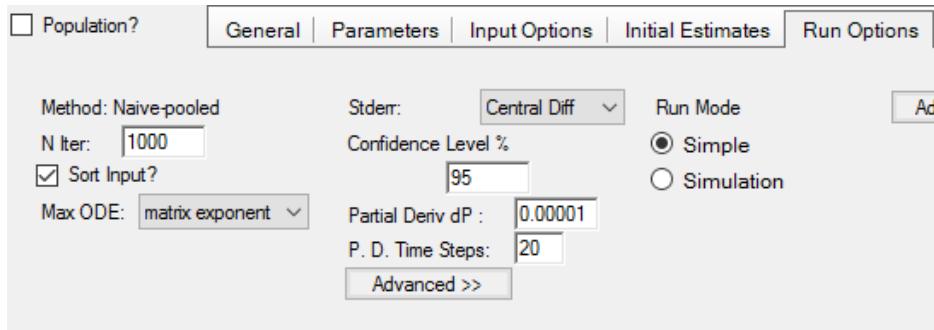
– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값이 다음과 같이 설정되어 있는지 확인한다.



– Run Option 설정

Run Option 탭을 클릭하여 보면 다음과 같이 설정되어 있다.



Workflow → Model → Setup → Main (PD29)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	EObs	Cp	Group
Cp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Group	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

- 결과 확인

- Overall 확인

LogLik	-2LL	AIC	BIC	nParm	nObs	nSub	EpsShrinkage	Condition
9.12037	-18.24074	-8.24074	-9.2819427	5	6	1	0	40.66952

- 모수 추정값 확인

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	KD	30.8771		0.029966982	0.097052449
2	n1	1.95004		0.0030460138	0.15620263
3	Beta	17.3165		0.042654425	0.24632244
4	n2	2.51776		0.0063404259	0.25182805
5	stdev0	0.0529186		0.015276452	28.867832

- 분산공분산행렬

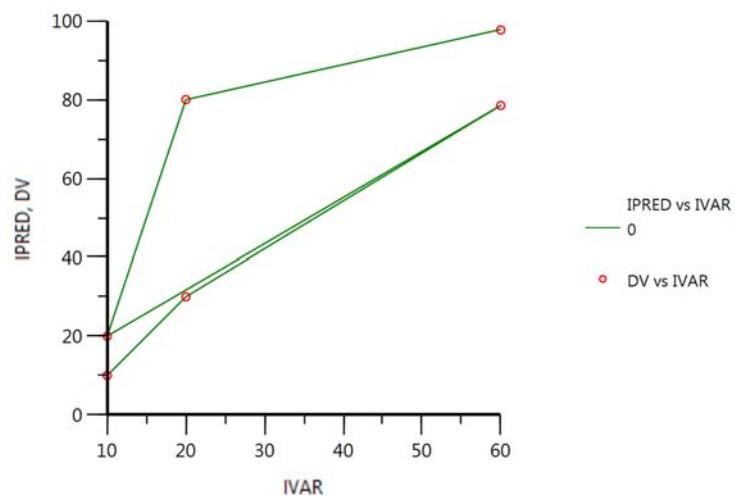
	KD	n1	Beta	n2	stdev0
1	0.00089802				
2	-1.6741E-05	9.2782E-06			
3	-0.00059178	-9.1535E-05	0.0018194		
4	-7.8975E-07	-1.4416E-05	0.0001671	4.0201E-05	
5	-3.1231E-07	-8.5654E-08	1.1765E-06	1.3598E-07	0.00023337

- 상관행렬

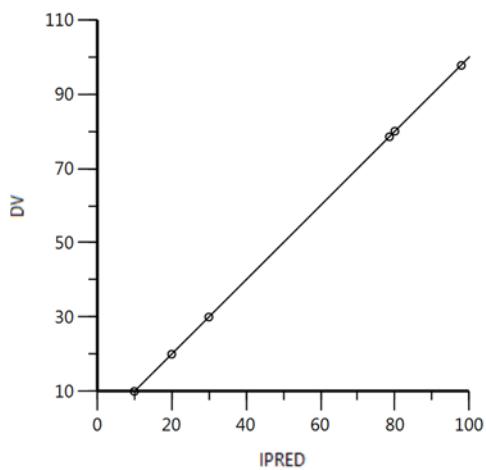
	KD	n1	Beta	n2	stdev0
1	1				
2	-0.18340304	1			
3	-0.46297036	-0.70451659	1		
4	-0.004156504	-0.74643927	0.61786547	1	
5	-0.0006822136	-0.0018407435	0.0018055326	0.0014038933	1

- Plots 확인

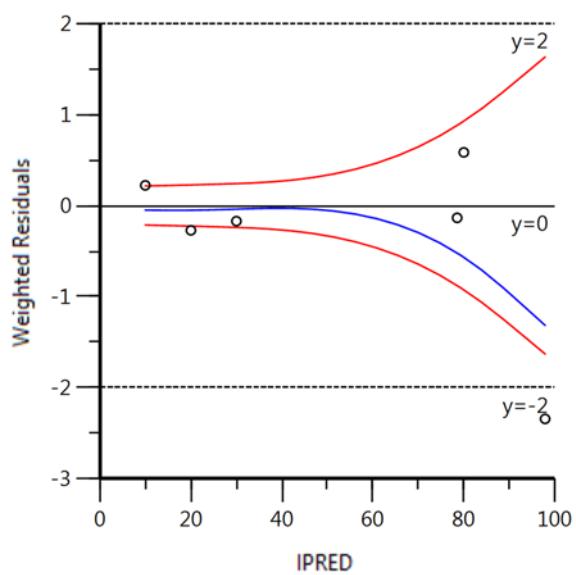
Ind DV. IPRED vs IVAR.



Ind DV vs IPRED



Ind IWRES vs IPRED



13. 로지스틱반응모형(logistic response model)

약리 효과의 등급을 매기기 힘들 경우에는, 효과가 나올 확률을 혈장농도 등의 함수로 표현하여 계산해 보는 것이 유용하다. 이런 경우 로지스틱 회귀모형을 적용할 수 있다. 일반적인 비선형 회귀모형과 다른 점은 로지스틱 회귀모형의 종속변수가 이항적(대개 0 혹은 1)이라는 것이다. 변환된 로지스틱 모형(transformed logistic model)이 선형인 것처럼 보일지라도 내부적으로는 비선형인데, 그 이유는 분산이 동일하지 않고 모형 모수에 따라 다르기 때문이다. 로지스틱 회귀와 비선형 회귀의 첫 번째 차이는 종속변수와 독립변수간 관계식의 성질이다. 로지스틱 회귀모형은 자극이 이항반응에 미치는 영향을 분석하는데 쓰일 수 있다. 그림 13-1에서 아편유사제를 투여하면서 단일 유해자극을 가한다고 가정하자. 이때의 반응은 유해자극에 의한 부적절한 마취심도 증후 발생 유무의 이항형이다.

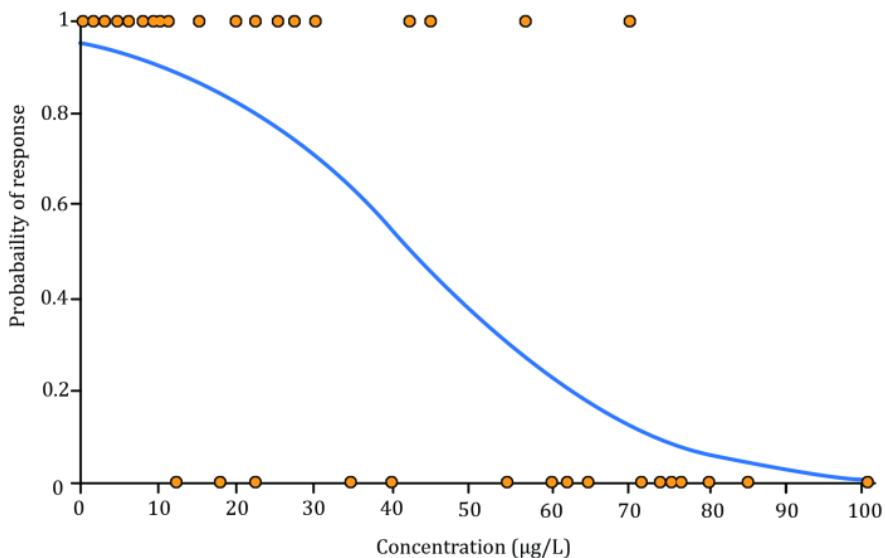


그림 13-1. 아편유사제 투여 중 단일 유해자극에 의한 부적절한 마취심도 증후 발생 유무의 로지스틱 회귀모형(식 13-3). 기호는 반응의 관측값(1: 무반응, 0: 반응), 실선은 예측확률.

낮은 아편유사제 농도에서는 반응이 일어날 확률이 높고(1로 코딩된 자료가 압도적으로 많은 것과 일치한다), 높은 농도에서는 그 반대이다. $\pi(C)$ 를 유해 자극에 대한 반응의 확률이라고 하자.

무반응에 대한 반응의 오즈비(odds ratio) 또는 상대위험(relative risk)은 다음과 같다.

$$odds\ ratio = \frac{\pi(C)}{1-\pi(C)} \quad (13-1)$$

양변에 자연대수를 취하면 로짓을 구할 수 있다.

$$L = logit = \ln(odds\ ratio) = \ln \left[\frac{\pi(C)}{1-\pi(C)} \right] \quad (13-2)$$

반응 확률 $\pi(C)$ 를 로짓으로 표현하면 아래와 같다.

$$\begin{aligned} L &= \ln \left[\frac{\pi(C)}{1-\pi(C)} \right] \\ e^L &= \frac{\pi(C)}{1-\pi(C)} \\ \pi(C) &= e^L - e^L \cdot \pi(C) \\ (1+e^L) \cdot \pi(C) &= e^L \\ \pi(C) &= \frac{e^L}{e^L + 1} \end{aligned} \quad (13-3)$$

그림 13-1에서는 단일 자극이므로 로짓은 다음과 같다.

$$L = \theta_1 \cdot S - \theta_2 \cdot C \quad (13-4)$$

θ_1 은 어떤 자극(1 또는 0인 S)이 특정 반응을 촉발하는 확률에 대한 로짓을 표현하는 모수이다.

혈장농도 C는 독립변수이다. 로짓 L은 로짓의 모수에 대하여 선형이며, θ_2 와 C의 값에 따라서 음의 무한대부터 양의 무한대까지의 값을 가진다.

일반적인 비선형회귀와 로지스틱 회귀의 두 번째 차이는 분산에 관한 것이다. 어떠한 샘플 사이즈 N에 대하여도, 이항분포(binomial distribution)의 분산은 $\pi(C)=0.5$ 일 때 가장 크고, $\pi(C)=0$ 이나 1일 때 가장 작다. $\pi(C)$ 의 평균 분산은 $\pi(C) \cdot [1-\pi(C)]$ 이다. 본 예제의 로지스틱 회귀에서는 반복 재가중 최소제곱값(iteratively reweighted least squares, IRLS)을 적합 반복마다 구하여 최대우도추정값을 구한다. 이때의 정확한 가중값 WT는 아래와 같다.

$$\pi(C) = \frac{e^L}{e^L + 1}$$

$$1 - \pi(C) = \frac{1}{e^L + 1}$$

$$WT = \frac{1}{\pi(C) \cdot [1 - \pi(C)]} = \frac{1}{\frac{e^L}{e^L + 1} \cdot \frac{1}{e^L + 1}} = \frac{[e^L + 1]^2}{e^L} \quad (13-5)$$

위의 로지스틱 회귀모형을 확장해보자. 아편유사제를 투여하는 동안, 테타니 자극(tetanus), 승모근 쥐어짜기(trapezius squeeze), 후두경 조작(laryngoscopy), 기관내삽관(intubation)의 네 가지 자극이 부적절한 마취심도 증후 발생 유무의 이항반응에 미치는 영향을 분석하였다(그림 13-2).

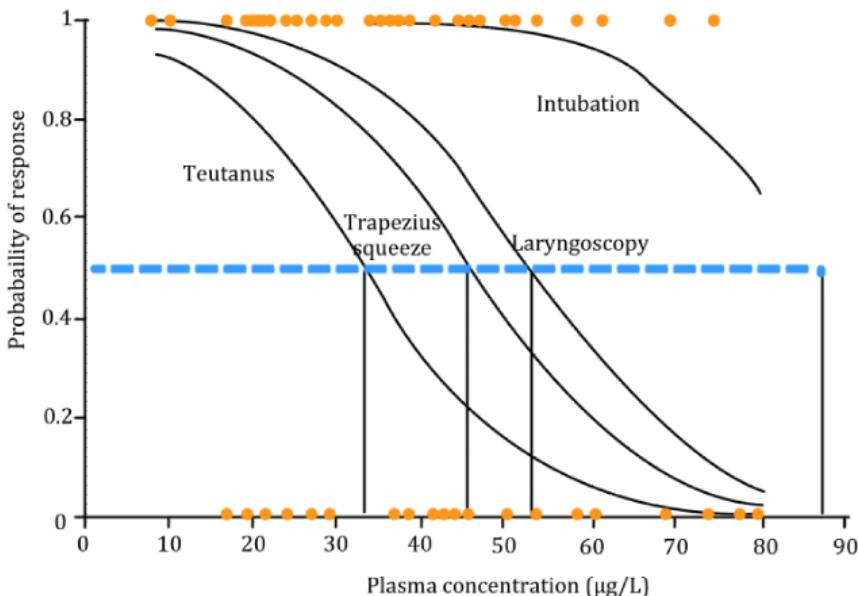


그림 13-2. 아편유사제 투여 중, 테타니 자극(tetanus), 승모근 쥐어짜기(trapezius squeeze), 후두경 조작(laryngoscopy), 기관내삽관(intubation)의 네 가지 자극에 대한 로지스틱 회귀분석에서 약물의 혈장농도에 따른 부적절한 마취심도 증후 발생 유무의 이항반응 발생 관측값(기호) 및 예측확률(실선). 검정색 수직 실선은 각 자극마다 반응발생 확률 50%에 해당하는 농도이다.

모형은 식 13-6과 같은 일반적인 형태를 가지며, 이 예제의 경우 로짓(logit)은 다음과 같이 정의된다.

$$L = \theta_1 \cdot S_1 + \theta_2 \cdot S_2 + \theta_3 \cdot S_3 + \theta_4 \cdot S_4 - \theta_5 \cdot C \quad (13-6)$$

S_1 은 테타니 자극, S_2 는 승모근 쥐어짜기, S_3 는 후두경 조작, S_4 는 기관내삽관을 의미한다. $S=0$ 혹은 1의 값이다. 식 13-6에서 모수는 θ_1 부터 θ_5 까지 다섯개이다. θ_5 와 C 의 값에 따라서 식 13-6의 로짓은 음의 무한대부터 양의 무한대까지의 값을 가진다.

13.1. 분석 예제

13.1.1. 로지스틱 회귀분석 1: 단일 자극

○ 배경

아편유사제를 투여하면서 단일 유해자극을 가한다고 가정하자. 이때의 반응은 유해자극에 의한 부적절한 마취심도 증후 발생 유무의 이항형이다. 약물을 지속정주하며 자극을 주는 동시에 혈장농도($\mu\text{g}/\text{L}$)를 측정하였다. 자극에 대하여 반응을 나타낸 피험자는 1, 반응을 나타내지 않은 피험자는 0으로 하여, 농도에 따른 자극과 반응 자료를 얻었다.

○ 실습목표

- 이항반응모형을 구축한다.
- 연속형과 이항형 자료를 함께 분석한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형구축

○ 자료 확인 및 불러오기

자료(PD23_4th_data.csv)를 확인한다. C_p 는 약물의 혈장 농도이며, 자극을 준 경우 $S1$ 에 1로

표시하였다. AL은 자극에 따른 반응으로, 반응이 있는 경우 1, 반응이 없는 경우 0으로 기록되어 있다.

Cp	AL	S1
0	1	1
0.01	1	1
0.02	1	1
0.08	1	1
0.1	1	1
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
6.5	1	1
7	1	1
8	1	1
8.5	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12.5	0	1
15	1	1
18	0	1
20	1	1
22	1	1
23	0	1
25	1	1
27	1	1
30	1	1
35	0	1
40	0	1
42	1	1
45	1	1
55	0	1
57	1	1

60	0	1
62	0	1
65	0	1
70	1	1
72	0	1
74	0	1
75	0	1
76	0	1
80	0	1
85	0	1
100	0	1

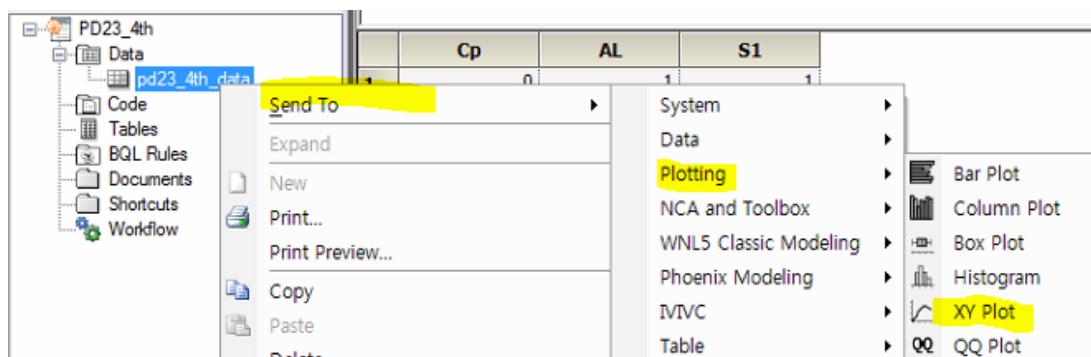
– 새 프로젝트를 열고 PD23_4th로 명명한다.

– PD23_4th_data.csv를 불러 온다

○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

데이터 PD23_4th_data를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

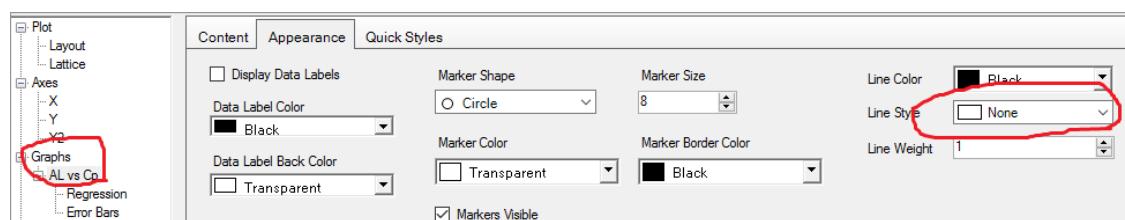


- XY축 지정

X축에 Cp, Y축에 AL을 지정한다.

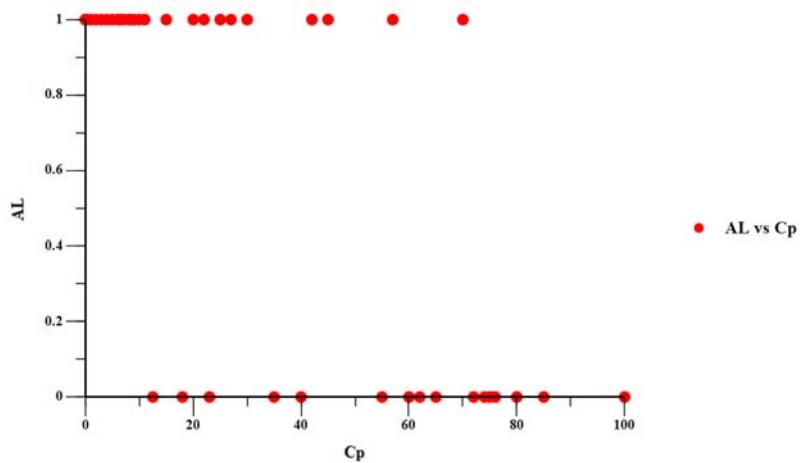
	None	X	Y	Y2	Group
Cp	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
AL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S1	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

하단 Option 탭의 Graphs에서 Line Style은 None으로 지정한다.



- Plotting 실행 및 결과

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다.



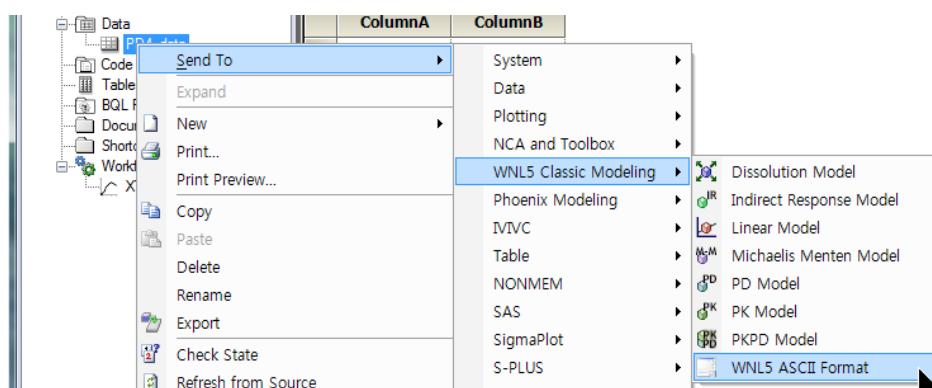
○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 PD23_4th_data를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행



- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD23_4th.txt)를 불러온다.

```
Model
REMA Logistic regression of dichotomous thiopental data
COMM
NPAR 2
NSEC 2
PNAM 'A1', 'A2'
SNAM 'LogODS', 'RRa50'
NVAR 3
END

TEMP
CP=DTA(1)
S1=1.0
END

FUNC1
```

$$AL = A1 * S1 - A2 * Cp; \text{ 로짓 } L = \theta_1 \cdot S - \theta_2 \cdot C \quad (13-4)$$

$$EL = EXP(AL); e^L$$

$$PHAT = EL / (1 + EL); \pi(C) = \frac{e^L}{e^L + 1} \quad (13-1)$$

F = PHAT

if f ne 0 and phat ne 1 then

$$WT = 1 / (F * (1. - PHAT)); WT = \frac{1}{\pi(C) \cdot [1 - \pi(C)]} \quad (13-5)$$

else

WT = 0

endif

END

SECO

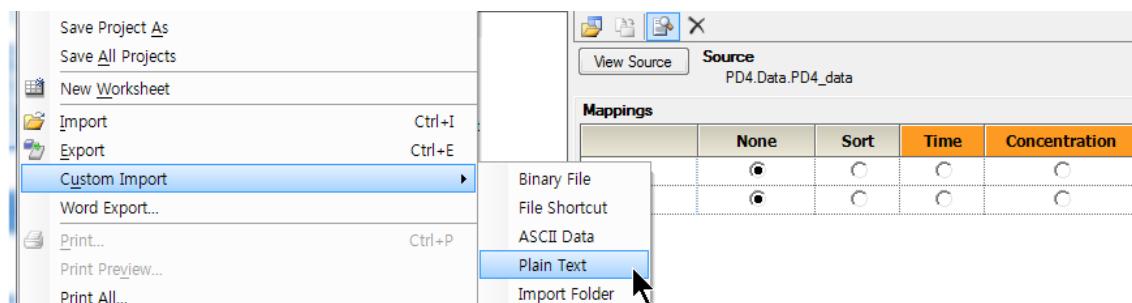
LogODS = A1 - A2 * 50; 혈장농도 50 μg/L에서의 로짓($AL = A1 * S1 - A2 * Cp$, $Cp=50$)

RRa50 = exp(S(1)); 혈장농도 50 μg/L에서의 상대위험도, $e^{LogODS} = e^{(A1 - A2 * 50)}$

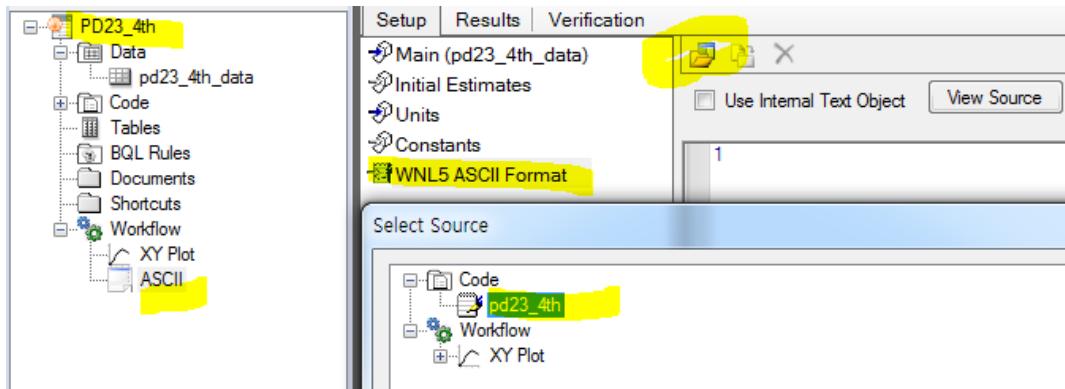
END

EOM

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD23_4th.txt를 불러온다.



Workflow → ASCII → WNL5 ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD23_4th.txt 코드를 지정한다.

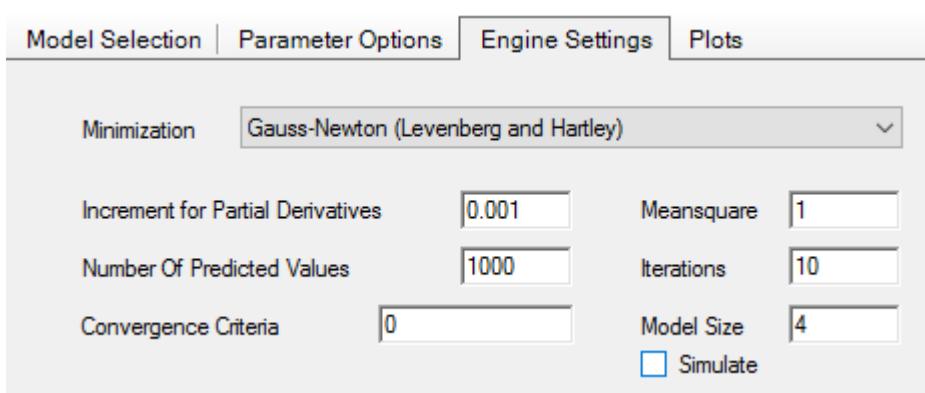


– Model Selection 설정(생략)

가중값은 모형 코드에서 이미 따로 설정하였으므로 여기서 설정하지 않아도 된다.

– Engine Settings 설정

다음 그림과 같이 기본으로 설정되어있다.



– Setup 설정

- Main

다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	Time	Concentration	Function	Carry
Cp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
AL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

WNL5 ASCII Format

	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	A1		0	-10	10
2	A2		0	-10	10

Model Selection Parameter Options Engine Settings Plots

Parameter Calculation Parameter Boundaries

User Supplied Initial Parameter Values User Supplied Bounds
 WinNonlin Generated Initial Parameter Values WinNonlin Bounds
 Propagate Final Estimates Do Not Use Bounds

- Units(생략)

- Constants(생략)

- 결과 확인

- Diagnostics 확인

이 예제는 로그우도를 최대화하는 방식을 사용하였으며, 이는 WRSS (Weighted Residual Sum of Squares, 가중잔차제곱합)를 최소화하는 방법과는 다르다. 이 경우 WRSS는 모형의 LOF(Lack of Fit, 적합결여도)의 카이제곱통계량(χ^2_{LOF})이기도 하다. 여기서 자유도(df)는 자료수-모수의 수이다. R에서 $1-pchisq(df, WRSS)$ 를 계산하면 P 값을 얻을 수 있다. $P < 0.05$ 이면, 모형을 기각할 증거가 충분하다는 의미이다. $1-pchisq(42, 35.9651)$ 를 계산하면 $P=0.2257473$ 이므로, 이 모형은 기각할 수 없다.

	Function	Item	Value	S1
1	1	CSS	10.1818	1
2	1	WCSS	120.984	1
3	1	SSR	5.28776	1
4	1	WSSR	35.9651	1
5	1	S	0.925371	1
6	1	DF	42	1
7	1	CORR_(OBS,P)	0.6935	1
8	1	WT_CORR_(O)	0.8392	1
9	1	AIC	161.63217	1
10	1	SBC	165.20055	1

- Minimization Process

	ITERATION	WEIGHTED_SS	A1	A2	S1
1	0	44	0	0	1
2	1	28.4522	1.952	0.04621	1
3	2	33.0538	2.639	0.06243	1
4	3	35.1284	2.827	0.06675	1
5	4	35.2726	2.839	0.06702	1
6	5	35.2727	2.839	0.06702	1
7	6	35.574	2.866	0.06754	1
8	7	35.5762	2.866	0.06754	1
9	8	35.7921	2.885	0.0679	1
10	9	35.7933	2.885	0.0679	1
11	10	35.9482	2.898	0.06816	1

- Final Parameter 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	A1		2.8978493	0.78097559	26.95018
2	A2		0.068156408	0.01838953	26.981367

- Secondary Parameter 확인

$$\text{LogODS} = A1 - A2 \times 50 = 2.8978493 - 0.068156408 \times 50 = -0.5099711$$

$$RR_{A50} = \text{EXP}(\text{LogODS}) = 0.600512933$$

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	A1	A2	S1
1	A1	0.609923		1
2	A2	0.0118252	0.000338175	1

- 상관행렬

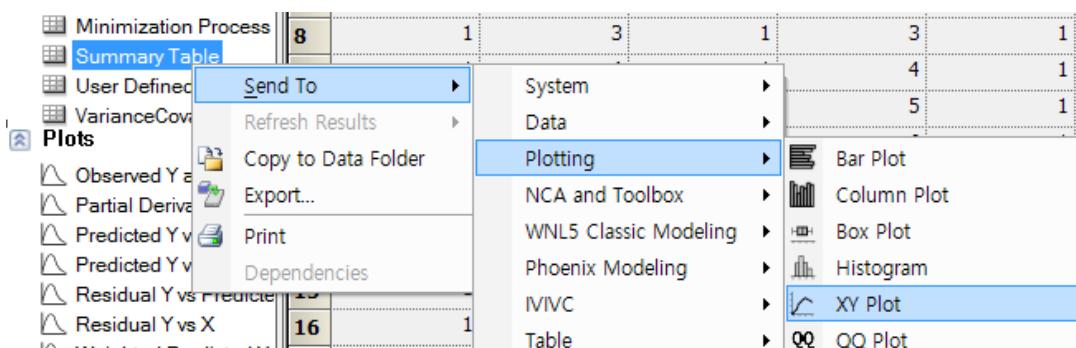
	PARAMETER	A1	A2	S1
1	A1	1		1
2	A2	0.823384	1	1

- Condition Number 확인

	Iteration	Rank	Bounded-Condition Numbers	Condition Number	S1
1	0	2	62.904218		1
2	1	2	69.477004		1
3	2	2	76.471065		1
4	3	2	79.064954		1
5	4	2	79.246068		1
6	5	2	79.245684		1
7	6	2	79.755802		1
8	7	2	79.757275		1
9	8	2	80.119371		1
10	9	2	80.11972	74.86	1

- 그래프 확인

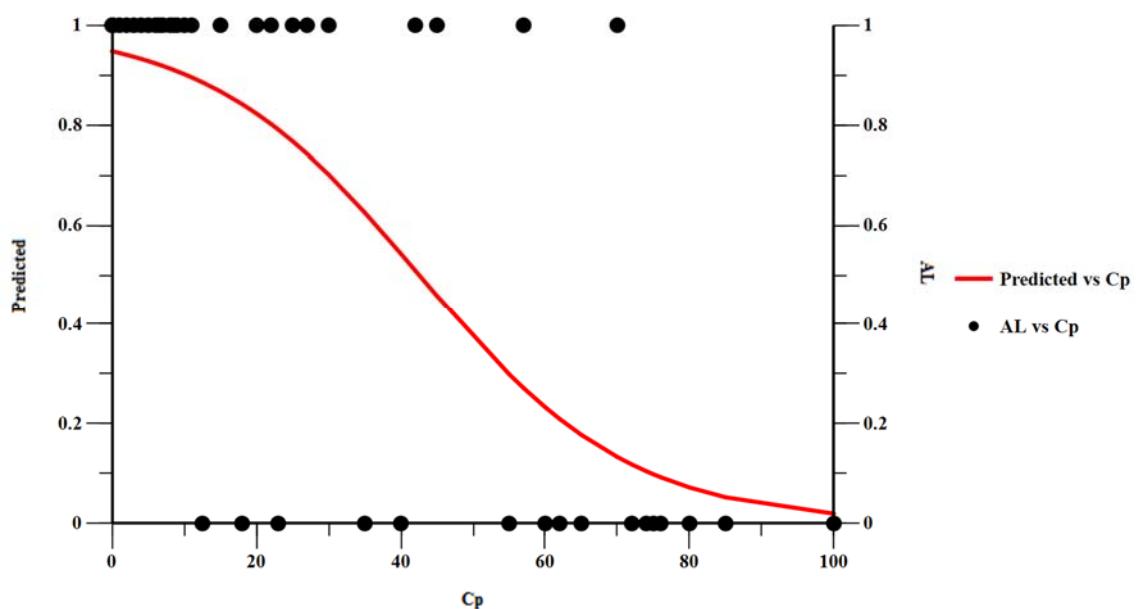
Results → Summary을 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



X0|| Cp, Y0|| AL, Y20|| predicted를 설정한다

	None	X	Y	Y2
S1	●	○	○	○
Cp_obs	●	○	○	○
AL_obs	●	○	○	○
Cp	○	●	○	○
AL	○	○	○	●
Predicted	○	○	●	○
Residual	●	○	○	○
Weighting	●	○	○	○
SE_Yhat	●	○	○	○
Standard_Res	●	○	○	○

Predicted Y vs Observed Y



13.1.2. 로지스틱 회귀분석 2: 다중 자극

○ 배경

아편유사제를 투여하는 동안, 테타니 자극(tetanus), 승모근 쥐어짜기(trapezius squeeze), 후두경 조작(laryngoscopy), 기관내삽관(intubation)의 네 가지 자극이 부적절한 마취심도 증후 발생 유무의 이항반응에 미치는 영향을 분석하였다

○ 실습목표

- 다중 자극에 대한 이항 반응 모형을 구축한다.
- 연속형과 이항형 자료를 함께 분석한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형구축

○ 자료 확인 및 불러오기

자료(PD24_4th_data.csv)를 확인한다.

Cp	S1	S2	S3	S4	AL
35.9	1	0	0	0	1
35.9	0	1	0	0	1
35.9	0	0	1	0	1
68.9	1	0	0	0	0
68.9	0	1	0	0	0
68.9	0	0	1	0	0
68.9	0	0	0	1	1
29.3	1	0	0	0	0
29.3	0	1	0	0	1
29.3	0	0	1	0	1
44.2	1	0	0	0	0
44.2	0	1	0	0	1
44.2	0	0	1	0	1

44.2	0	0	0	1	1
27	1	0	0	0	0
27	0	1	0	0	0
27	0	0	1	0	1
53.6	1	0	0	0	0
53.6	0	1	0	0	0
53.6	0	0	1	0	1
53.6	0	0	0	1	1
20.4	1	0	0	0	1
20.4	0	1	0	0	1
41.7	1	0	0	0	0
41.7	0	1	0	0	0
41.7	0	0	1	0	1
41.7	0	0	0	1	1
16.7	1	0	0	0	0
16.7	0	1	0	0	1
16.7	0	0	1	0	1
38.5	1	0	0	0	0
38.5	0	1	0	0	1
38.5	0	0	1	0	1
38.5	0	0	0	1	1
29.3	1	0	0	0	1
29.3	0	1	0	0	1
29.3	0	0	1	0	0
50.8	1	0	0	0	1
50.8	0	1	0	0	1
50.8	0	0	1	0	1
50.8	0	0	0	1	1
25	1	0	0	0	1
25	0	1	0	0	1
25	0	0	1	0	1
46.7	1	0	0	0	1
46.7	0	1	0	0	1
46.7	0	0	1	0	1
46.7	0	0	0	1	1
19.7	1	0	0	0	1
19.7	0	1	0	0	1

19.7	0	0	1	0	1
50.1	1	0	0	0	0
50.1	0	1	0	0	0
50.1	0	0	1	0	0
50.1	0	0	0	1	1
23.9	1	0	0	0	0
23.9	0	1	0	0	0
23.9	0	0	1	0	1
58.4	1	0	0	0	0
58.4	0	1	0	0	0
58.4	0	0	0	1	1
19	1	0	0	0	0
19	0	1	0	0	1
19	0	0	1	0	1
35	1	0	0	0	1
35	0	1	0	0	1
35	0	0	1	0	1
35	0	0	0	1	1
25.1	1	0	0	0	1
25.1	0	1	0	0	1
25.1	0	0	1	0	1
46.8	1	0	0	0	1
46.8	0	1	0	0	1
46.8	0	0	1	0	1
46.8	0	0	0	1	1
20	1	0	0	0	1
20	0	1	0	0	1
20	0	0	1	0	1
42.6	1	0	0	0	0
42.6	0	1	0	0	0
42.6	0	0	1	0	0
21.1	1	0	0	0	0
21.1	0	1	0	0	1
21.1	0	0	1	0	1
37.2	1	0	0	0	0
37.2	0	1	0	0	1
37.2	0	0	1	0	1

37.2	0	0	0	1	1
33.6	1	0	0	0	1
33.6	0	1	0	0	1
33.6	0	0	1	0	1
78.3	1	0	0	0	0
78.3	0	1	0	0	0
78.3	0	0	1	0	0
22.7	1	0	0	0	1
22.7	0	1	0	0	1
22.7	0	0	1	0	1
45.4	1	0	0	0	0
45.4	0	1	0	0	0
45.4	0	0	1	0	0
45.4	0	0	0	1	1
22	1	0	0	0	1
22	0	1	0	0	1
22	0	0	1	0	1
30	1	0	0	0	1
30	0	1	0	0	1
30	0	0	1	0	1
80.1	1	0	0	0	0
80.1	0	1	0	0	0
80.1	0	0	1	0	0
80.1	0	0	0	1	0
9.82	1	0	0	0	1
9.82	0	1	0	0	1
9.82	0	0	1	0	1
7.95	1	0	0	0	1
7.95	0	1	0	0	1
7.95	0	0	1	0	1
74.4	1	0	0	0	0
74.7	0	1	0	0	0
74.7	0	0	1	0	0
74.7	0	0	0	1	1
60.6	1	0	0	0	0
60.6	0	1	0	0	0
60.6	0	0	1	0	0

60.6	0	0	0	1	1
------	---	---	---	---	---

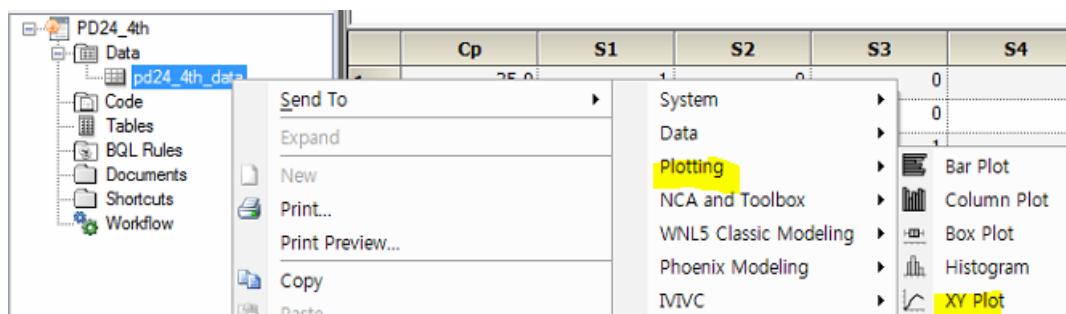
– 새 프로젝트를 열고 PD24_4th로 명명한다.

– PD24_4th_data.csv를 불러 온다

○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

데이터 PD24_4th_data를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



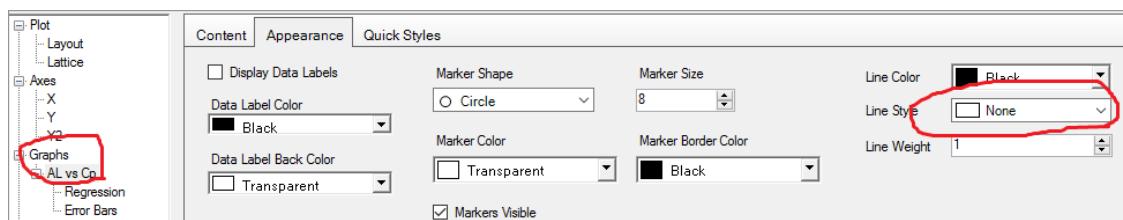
– XY축 지정

X축에 Cp, Y축에 AL을 지정한다. 그래프를 자극 별로 각각 분리하기 위해 Lattice

Conditions에서 Sort로 S1-4를 구분한다.

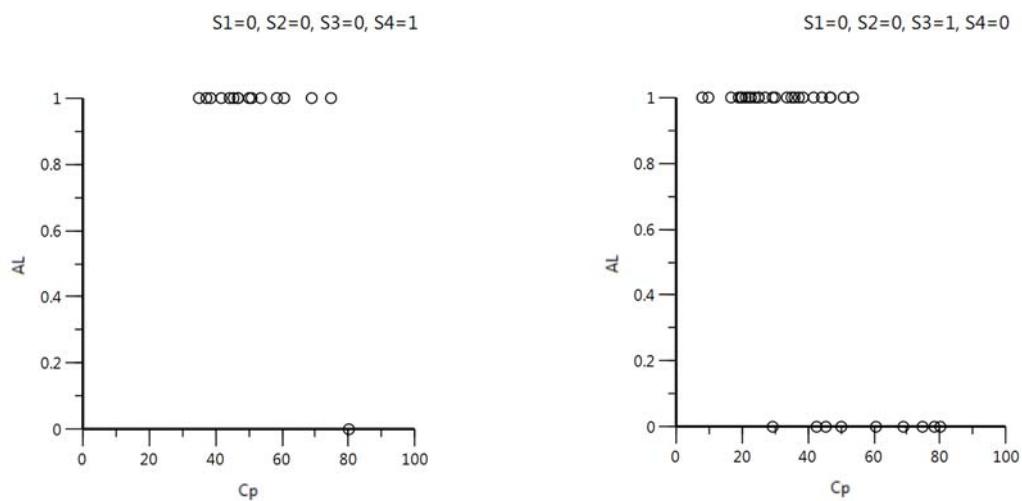
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Lattice Conditions		
							Row	Column	Page (Sort)
Cp	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
S2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
S3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
S4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
AL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					

하단 Option 탭의 Graphs에서 Line Style은 None으로 지정한다.

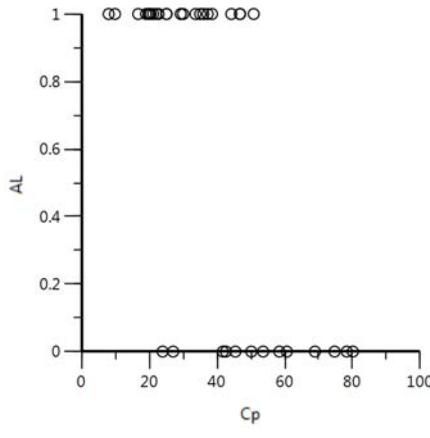


– Plotting 실행 및 결과

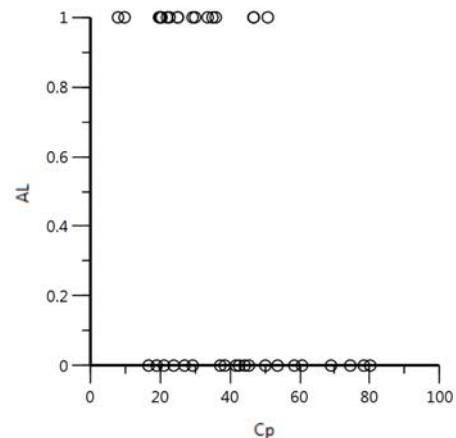
메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭하여 결과를 확인한다.



S1=0, S2=1, S3=0, S4=0



S1=1, S2=0, S3=0, S4=0



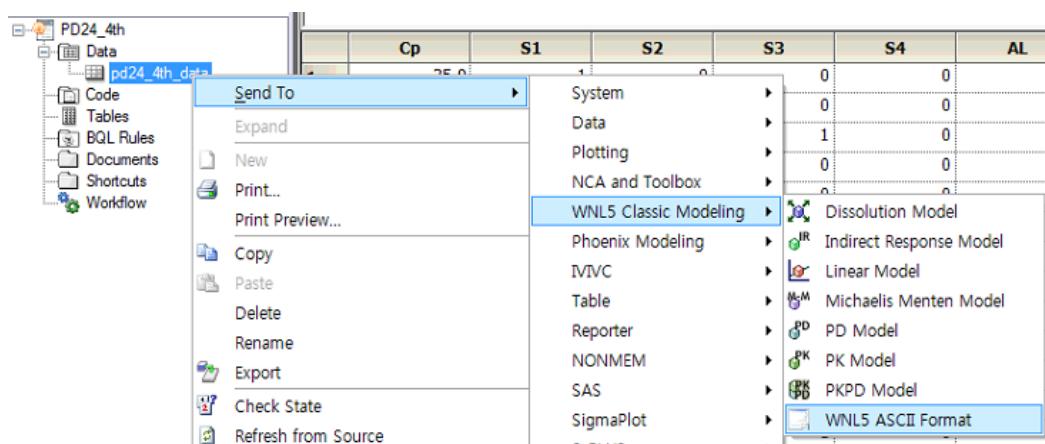
○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 PD24_4th_data를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행



- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PD24_4th.txt)를 불러온다.

```

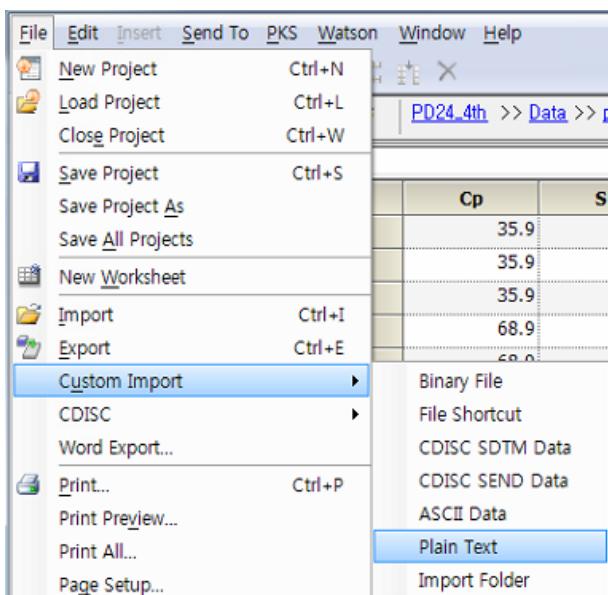
Model
COMM
NPAR 5
PNAM 'p1', 'p2', 'p3', 'p4', 'pcp'
NVAR 6
END
TEMP
Cp = DTA(1)
S1 = DTA(2)
S2 = DTA(3)
S3 = DTA(4)
S4 = DTA(5)
END
FUNC1
AL = p1*S1 +p2*S2 + p3*S3 +p4*S4 - pcp*Cp
; 로짓  $L = \theta_1 \cdot S_1 + \theta_2 \cdot S_2 + \theta_3 \cdot S_3 + \theta_4 \cdot S_4 - \theta_5 \cdot C$  (13-6)

EL = EXP(AL);  $e^L$ 
PHAT = EL/(1 + EL);  $\pi(C) = \frac{e^L}{e^L + 1}$  (13-1)
F = PHAT
WT = 1/(F*(1. - PHAT));  $WT = \frac{1}{\pi(C) \cdot [1 - \pi(C)]}$  (13-5)

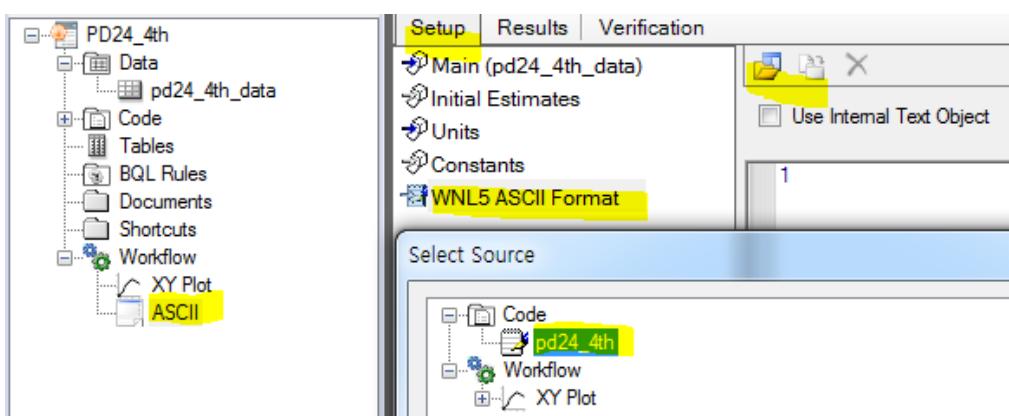
END
EOM

```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PD24_4th.txt를 불러온다.



Workflow → ASCII → WNLS ASCII Format으로 이동한 후 Select Source 아이콘을 클릭하여, 불러들인 PD24_4th.txt 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정(생략)

가중값은 모형 코드에서 이미 따로 설정하였으므로 여기서 설정하지 않아도 된다.

– Engine Settings 설정

Model Selection | Parameter Options | **Engine Settings** | Plots

Minimization

Increment for Partial Derivatives Meansquare
Number Of Predicted Values Iterations
Convergence Criteria Model Size
 Simulate

– Setup 설정

- Main

다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	Time	Concentration	Function	Carry
Cp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S1	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S2	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S3	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
S4	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
AL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

The screenshot shows the 'Parameter Options' tab of the WinNonlin software interface. At the top, there is a 'WNL5 ASCII Format' button. Below it is a table for defining parameters:

	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	p1		1.8	0.1	18
2	p2		2.5	0.1	25
3	p3		3	0.1	30
4	p4		5	0.1	50
5	pcp		0.05	0.001	0.5

Below the table are two sections: 'Parameter Calculation' and 'Parameter Boundaries'. Under 'Parameter Calculation', the 'User Supplied Initial Parameter Values' radio button is selected. Under 'Parameter Boundaries', the 'User Supplied Bounds' radio button is selected.

- Units(생략)

- Constants(생략)

- 결과 확인

- Diagnostics 확인

$df=120$ 에서 $\chi^2_{LOF}=80.9355$ 으로 R 에서 $1-pchisq(120, 98.1514)$ 를 계산하면, $P=0.06635314$. 따라서 모형을 기각할 수 없다.

	Function	Item	Value
1	1	CSS	28.208
2	1	WCSS	478.144
3	1	SSR	15.9515
4	1	WSSR	98.1514
5	1	S	0.904394
6	1	DF	120
7	1	CORR_(OBS,P)	0.6592
8	1	WT_CORR_(O)	0.8919
9	1	AIC	583.31384
10	1	SBC	597.45541

- Minimization Process

	ITERATION	WEIGHTED_SS	P1	P2	P3	P4	PCP
1	0	82.1793	1.8	2.5	3	5	0.05
2	1	89.8687	2.963	4.087	4.701	7.645	0.08909
3	2	95.6819	3.203	4.428	5.125	8.38	0.09627
4	3	96.186	3.224	4.456	5.159	8.446	0.09693
5	4	96.1991	3.224	4.457	5.16	8.448	0.09695
6	5	96.1994	3.224	4.457	5.16	8.448	0.09695
7	6	97.3281	3.279	4.524	5.234	8.573	0.09852
8	7	97.3525	3.28	4.526	5.236	8.576	0.09856
9	8	97.3528	3.281	4.526	5.236	8.576	0.09856
10	9	98.193	3.322	4.575	5.289	8.662	0.0997
11	10	98.205	3.322	4.575	5.29	8.663	0.09972

- Final Parameter 확인

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	P1		3.3221855	0.76021517	22.882984
2	P2		4.5752492	0.90222739	19.719743
3	P3		5.2901647	0.99950092	18.893569
4	P4		8.6634081	1.7125131	19.767199
5	PCP		0.099715817	0.019465836	19.521312

- 분산공분산행렬

	PARAMETER	P1	P2	P3	P4	PCP
1	P1	0.577927				
2	P2	0.502991	0.814014			
3	P3	0.553255	0.679064	0.999002		
4	P4	0.83696	1.02728	1.12994	2.9327	
5	PCP	0.0124612	0.0152949	0.0168233	0.0254501	0.000378919

- 상관행렬

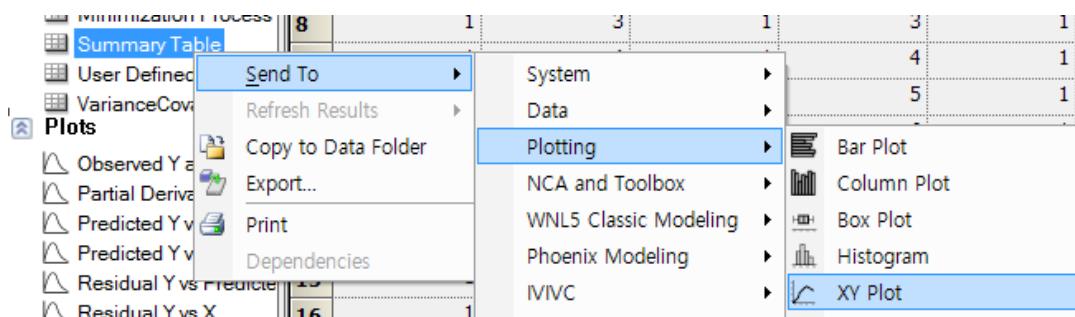
	PARAMETER	P1	P2	P3	P4	PCP
1	P1	1				
2	P2	0.733344	1			
3	P3	0.728125	0.753029	1		
4	P4	0.642887	0.664875	0.660143	1	
5	PCP	0.842076	0.870877	0.864679	0.763455	1

- 조건수

	Iteration	Rank	Bounded-Condition Numbers	Condition Number
1	0	5	6.0250009	
2	1	5	7.3081202	
3	2	5	7.5676639	
4	3	5	7.5919894	
5	4	5	7.5926314	
6	5	5	7.592645	
7	6	5	7.6543213	
8	7	5	7.6556616	
9	8	5	7.6556782	
10	9	5	7.7014461	350.9

- Plot 확인

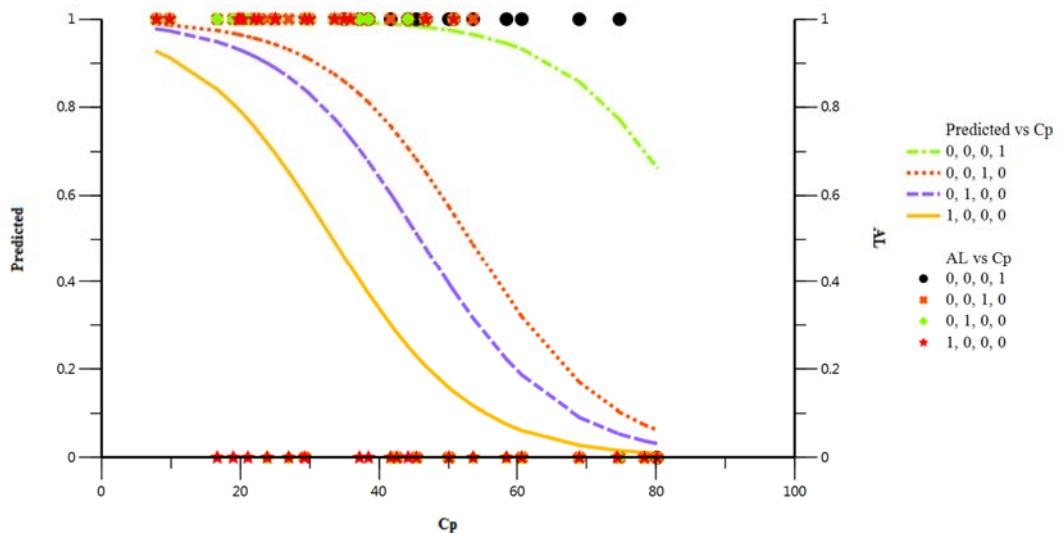
Results → Summary을 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



X0|| Cp, Y0|| AL, Y20|| predicted, S1-4는 group으로 설정한다.

	X	Y	Y2	Group	Data Label
S1	○	○	○	●	○
S2	○	○	○	●	○
S3	○	○	○	●	○
S4	○	○	○	●	○
Cp_obs	○	○	○	○	○
AL_obs	○	○	○	○	○
Cp	●	○	○	○	○
AL	○	●	○	○	○
Predicted	○	○	●	○	○
Residual	○	○	○	○	○
Weighting	○	○	○	○	○
SE_Yhat	○	○	○	○	○
Standard_Res	○	○	○	○	○

Predicted Y vs Observed Y



14. 추가 공부(additional reading)

약력학의 일반적인 교재와 수용체 결합 모형에 대한 리뷰는 Ariens [1954], Rescigno와 Segre [1966], Levy [1966, 1993, 1994, 1996, 1998], Jusko [1990], Kenakin [1993, 1996], Lew 등 [1993], Matthews [1993], Cutler 등 [1994], Jusko와 Ko [1994], Lesko와 Williams [1994] 및 Neubig 등 [2003]을 참조하라. 어떤 저자들은(Ariens와 Simonis [1964], Wagner [1968], Wagner 등 [1968], Gero [1971], van Boxtel 등 [1992]과 Lundstrom 등 [1992]) 약력학 모형에 대하여 기술한 바 있다. 전환(간접) 반응모형 또한 여러 저자들이(Ackerman 등 [1964], Nagashima 등 [1969], Dayneka 등 [1993], Jusko와 Ho [1994], Levy [1994]와 Krzyzanski 등 [1998, 1999]) 다룬 바 있다. 진동 기능(oscillating functions)과 기저값(baseline)은 체온의 일간변화(diurnal change), 면역 반응과 니코틴의 전환과 같은 다양한 현상들에 이미 적용된 바 있다(Moore-Ede 등 [1982], Sturis 등 [1991], Jusko [1992], Chakraborty 등 [1999], Sun 등 [1998], Sun과 Jusko [1999], Pomerening [2003], Foster와 Kreizman [2004]과 Sallstrom 등 [2005]). 용량 시간반응자료와 효과의 지속기간에 대한 모형화의 기초적인 원리는 많은 논문에서 찾아볼 수 있다(Levy [1964, 1966], Jusko [1971], Smolen [1971, 1976], Gabrielsson 등 [2000]). 시스템 분석(systems analysis)에 대한 연구서는 Urquhart와 Li [1969], Urquhart [1974], Acherman 등 [1993], Veng-Pedersen과 Modi [1993], Mandema와 Wada [1995], Keener와 Sneyd [1998]와 Kitano [2004]가 있다. 내성에 관한 일반적인 기전은 Ackerman 등 [1964], Collier [1966], Urquhart와 Li [1969], Holford 등 [1990], Bauer 등 [1993], Bauer와 Fung [1994], Sharma 등 [1995], Wakelkamp 등 [1996]와 Bundgaard 등 [2006]이 다루었다. 되먹임 모형은 포도당 인슐린 조절(Rescigno와 Segre [1961, 1966], Ackerman 등 [1964], Ceresa 등 [1968]과 Segre 등 [1970], Cobelli 등 [1981], Sturis 등 [1991])이나 호르몬 조절(Tilbrook과 Clarke [2001])같은 생리적 예제로부터 시작하였다.