

약동학과 WinNonLin 분석

울산의대 임상약리학과/마취통증의학과 교수 노규정

내용

서문	7
1. 일구획 모형(one-compartment models)	8
1.1. 단회정주(intravenous bolus administration)	8
1.2. 등속지속정주(constant rate infusion)	19
1.3. 청소율과 용적의 통합(integration of clearance and volume).....	25
1.4. 혈관외 투여(extravascular administration)	30
1.5. 일차 흡수 때의 흡수 모수 추정(estimation of absorption parameters from first-order input)	36
1.6. 영차 흡수 때의 흡수 모수 추정(estimation of absorption parameters from zero-order input)	45
1.7. 겉보기 흡수속도상수의 배경은 무엇인가?(what lies behind the apparent absorption rate constant?)	48
1.8. 생체이용률(bioavailability)의 추정(estimation).....	50
1.9. 혈장 구획으로의 입력은 어떻게 변할까?(how does input to the plasma compartment vary?)	52
1.10. 반복 투여(multiple dosing)	54
1.11. 여러 부위에서의 흡수(absorption from multiples sites).....	57
1.12. 혈관외 투여의 결론(conclusions for extravascular dosing)	59
1.13. 분석 예제.....	60
1.13.1. 일구획 단회정주(one-compartment IV bolus dosing)	60
1.13.2. 일구획 경구투여(one-compartment oral dosing)	73
2. 혈장 및 소변 자료(plasma and urine data)	85
2.1. 기초 신장생리학(basic renal physiology)	85
2.2. 식의 유도(derivation of equations)	85
2.3. 소변 배설 자료의 분석(analysis of urinary excretion data)	88
2.3.1. 배설잔량 그래프와 소변배설속도 그래프	89

2.3.2. 배설속도 그래프 식의 유도.....	91
2.3.3. 배설잔량 그래프 식의 유도.....	92
2.3.4. 시간에 독립적인 Cl_R 의 특성 확인	93
2.3.5. 혈장농도 자료와 시간에 따른 누적 소변 배설량 자료를 동시에 비선형 회귀 분석하는 방법	95
2.4. 소변 자료를 이용하여 생체이용률 추정하기(estimation of bioavailability from urinary data).....	99
2.5. 분석 예제	100
2.5.1. 일구획 단회정주 혈장 및 소변(one-compartment IV plasma/urine).....	100
3. 다구획 모형(multi-compartment models)	115
3.1. 사슬형 및 유선모형(catenary and mammillary models)	115
3.2. 단회정주(intravenous bolus administration)	118
3.3. 이구획 모형의 재모수화(reparameterization of the two-compartment model)	128
3.4. 등속지속 정주(constant rate infusion)	135
3.5. 혈관외 투여(extravascular administration)	138
3.6. 혈장 및 소변 자료(plasma and urine data).....	140
3.7. 분석 예제	142
3.7.1. 이구획 단회정주(two-compartment IV bolus dosing).....	142
3.7.2. 다구획 모형 경구 투여(multi-compartment model oral dosing)	173
4. 청소율의 개념(clearance concepts).....	190
4.1. 청소율의 유도(derivation of clearance)	190
4.2. 추출(extraction)	192
4.3. 투여 경로의 영향(impact of route of administration)	199
4.4. <i>In vitro</i> 청소율과 <i>in vivo</i> 청소율의 비교(<i>in vitro/in vivo</i> comparisons of clearance).....	201
4.5. 간청소모형(hepatic clearance models).....	209
4.6. 추가공부(additional readings)	214

4.7. 분석 예제	215
4.7.1. <i>In vitro/in vivo extrapolation</i>	215
5. 전환(turnover).....	256
5.1. 배경(background).....	256
5.2. 단백질, 펩타이드, 항체의 전환 소개(introduction to turnover of proteins, peptides, and antibodies).....	261
5.3. 면역글로불린의 전환(turnover of immunoglobulins)	265
5.4. 호르몬의 전환, estradiol (turnover of hormones-estradiol)	268
5.5. 모형비교(comparison of model)	270
5.6. 체온의 전환(turnover of body temperature).....	272
5.7. 되먹임(feedback)	279
5.8. 분석 예제	283
5.8.1. 전환: 면역 글로불린의 피하 투여(turnover-Sc dosing of immunoglobulin)	283
6. 비선형 시스템: 대사능, 시간, 혈류, 결합(nonlinear systems - capacity, time, flow, and binding)	315
6.1. 왜 비선형성이 나타나며 어떻게 평가할까?(what causes nonlinearity and how is it assessed?).....	315
6.2. 비선형 약동학: 대사능(nonlinear kinetics-capacity)	318
6.2.1. 단회정주 때의 대사능 제한성 제거(bolus input – capacity limited elimination)	322
6.2.2. 등속지속정주 때의 대사능 제한성 제거(constant rate input - capacity limited elimination)	323
6.2.3. 일차입력 때의 대사능 제한성 제거(first-order input – capacity limited elimination)	324
6.2.4. 대사능 제한성 제거에 대한 결론(conclusions for capacity limited elimination)	325
6.3. 비선형 약동학: 시간(nonlinear kinetics-time)	325
6.3.1. 배경(background)	325
6.3.2. 유도의 전환(turnover of induction)	327
6.3.3. 이형효소유도: pentobarbital에 의한 nortriptyline 유도(heteroinduction - pentobarbital induction of nortriptyline)	331

6.3.4. 자가유도(autoinduction)	336
6.4. 비선형 약동학: 혈류(nonlinear kinetics - flow)	341
6.5. 비선형약동학: 결합(nonlinear kinetics - binding)	341
6.6. 약물과 대사체의 비선형모형(nonlinear drug and metabolite models).....	351
6.7. 에탄올은 대사능, 시간, 혈류 의존성을 모두 가진다(ethanol combines capacity, time and flow dependencies)	357
6.8. 분석 예제	360
6.8.1. 비선형 약동학: 대사능 제한성 제거(nonlinear kinetics - capacity limited elimination)	
360	
6.8.2. 비선형 약동학: 이형효소유도(nonlinear kinetics – heteroinduction)	395
6.8.3. 비선형 약동학: 자가유도(nonlinear kinetics-autoinduction).....	409
6.8.4. 비선형 약동학: 에탄올의 약동학(nonlinear kinetics – ethanol kinetics)	429
7. 비구획 분석(non-compartmental analysis)	441
7.1. 비구획 분석과 회귀 분석(non-compartmental versus regression analysis)	441
7.2. 계산법: 선형 사다리꼴 공식(computational methods – linear trapezoidal rule)	442
7.3. 계산법: 로그선형 사다리꼴 공식(computational methods – log-linear trapezoidal rule) .	445
7.4. λ_z 추정 전략(strategies for estimation of λ_z)	449
7.5. 적절한 약동학 추정값(pertinent pharmacokinetic estimates)	451
7.6. 항정상태에 관한 쟁점(issues related to steady state)	455
7.7. 대사체 약동학(metabolite kinetics)	460
7.8. 입력시간이 반감기보다 길 때(when half-life is short relative to input time)	464
7.9. 분석 예제	465
7.9.1. 일구획 Michaelis-Menten 약동학: 소변의 약물과 대사체(one-compartment Michaelis-Menten kinetics – drug and metabolite in urine).....	465
8. 어떻게 노출을 평가할 것인가?(how to assess exposure?)	486
8.1. 노출은 무엇을 의미하는가?(what do we mean by exposure?)	486
8.2. 약물 노출척도로 투여량을 사용할 수 없는 예(the case for abandoning dose)	486

8.3. 총농도에 근거한 노출(exposure based on total concentration)	492
8.4. 유리약물농도에 근거한 노출(exposure based on unbound concentrations).....	499
8.5. 약물노출에 대한 결론(conclusions about exposure).....	501
8.6. 분석예제	503
8.6.1. 독성동태학	503
9. 종간 스케일링(inter-species scaling).....	531
9.1. 여러 종에 자료를 외삽하는 이유와 시기(when and why do we extrapolate data across species?)	531
9.2. 알로메트리란 무엇인가?(what is allometry?)	534
9.3. 알로메트리 공식(allometric equations)	536
9.4. 시간 스케일은 종에 따라 다르다(time scales differ between different species)	549
9.5. 모수의 추정(estimation of parameter).....	551
9.6. 기본 데드릭 그래프(the elementary Dedrick plot)	552
9.7. 복합 데드릭 그래프(complex Dedrick plot)	555
9.8. 개념 통합(integration of concepts).....	559
9.9. 사람과 동물 11종의 생리적 변수(physiological variables of 11 animal species and man)	
.....	561
9.10. 전환 모수의 알로메트리 스케일링(allometric scaling of turnover parameters)	565
9.11. 노출과 스케일링에 관한 전반적 결론(general conclusion about exposure and scaling)	568
9.12. 분석 예제.....	571
9.12.1. 알로메트리: 기본 데드릭 그래프	571
9.12.2. 알로메트리: 복합 데드릭 그래프	590
10. 추가로 공부할 것(additional reading)	613

서문

이 책은 서울아산병원 임상약리학과와 (주)티엔제이테크가, 2013년과 2014년에 공동으로 개최한 WinNonLin 워크숍의 교재 중 약동학만 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 약동학 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

대한마취약리학회는 2017년부터 마취약리학 전문가 과정을 개설하였으며, 본 교재를 교육과정 중의 하나로 채택하였다. 매주 토요일 밤 9시부터 11시까지의 질의, 응답 시간에서 각자가 읽고 이해한 것에 대하여 텔레콘퍼런스를 열어 토론하였고, 이 과정 중에 그 동안 수정하지 못하였던 오류를 대부분 바로 잡았다. 질의, 응답을 주도하였던, 서울아산병원 마취통증의학과 방지연, 이용현 교수, 마취약리 펠로우 기승희, 이정민, 이주현, 광주과기원에서 박사 과정을 하고 있는 배재영 선생이 오류 수정에 수고를 아끼지 않았다.

울산의대 임상약리학과/마취통증의학과 교수 노규정

2017-04-20

1. 일구획 모형(one-compartment models)

1.1. 단회정주(intravenous bolus administration)

투여량 전부가 순식간에 주입되는 단회정주는 약물의 배치(disposition)를 그대로 보여줄 수 있다.

배치(disposition)는 분포(distribution)와 제거(elimination)를 포함하는 용어이다. 흡수(absorption) 과정과 배치과정을 합하면 혈관외투여(extravascular dosing) 때의 전체 약동학 정보를 알 수 있다. 일반적으로, 하나의 구획에서 다른 구획으로 약물이 이동하는 속도는 일차 역학(first-order kinetics)으로 모형화가 가능하다. 즉, 특정 구획에서 다른 구획으로 약물이 이동하는 속도는 소스 구획(source compartment) 내의 약물농도에 비례한다. 그림 1-1은 유기체 전체를 하나의 용적(volume)으로 근사한 일구획 모형을 나타낸 그림이다. 여기서 C 와 V 는 각각 혈장농도(plasma concentration)와 분포용적(volume of distribution)을 나타낸다.

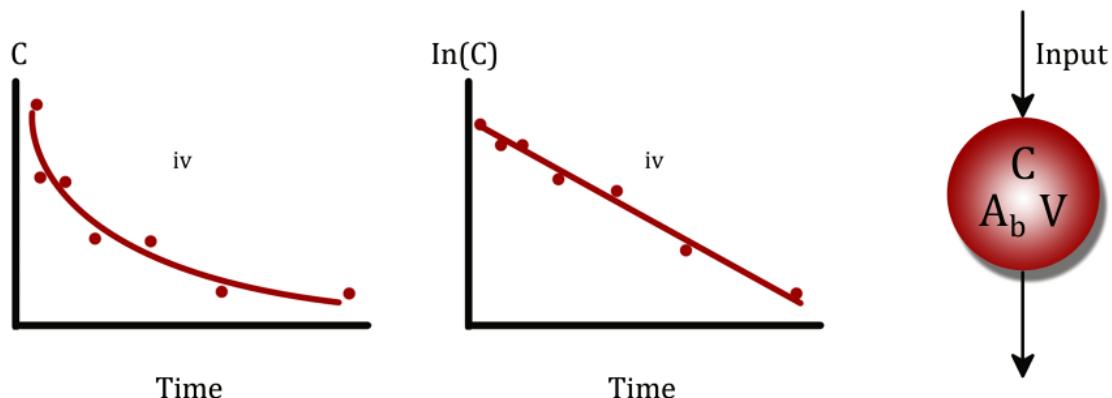


그림 1-1. 일차제거(first-order elimination) 일구획 모형(one-compartment model). 농도가 시간이 지남에 따라서 단항 지수함수적으로 감소한다. 왼쪽 그림은 선형 척도(linear scale)이고, 오른쪽 그림은 반로그척도(semi-logarithmic scale)이다. A_b 는 체내 약물량, C 는 혈장 농도, V 는 분포용적이다.

분포용적 V 는 약물이 체내에서 분포하는 겉보기 공간 또는 용적(apparent space 혹은 volume)을 말한다. V 는 체내에 존재하는 약물의 총량 A_b 를 혈장의 약물농도 C 로 나눈 값이다. 분포용적을 잘 이해하기 위하여 그림 1-2에 개념을 도식화하였다. 10 L의 물이 가득 들어있는,

물리적으로 동일한 두 개의 물통이 있다고 하자. 이 중에서 오른쪽 물통에만 활성숯을 넣었다. 각각의 물통에 100단위의 약물을 녹인 후 약물 농도를 측정하였을 때, 왼쪽 물통의 약물농도는 $10 \text{ unit}\cdot\text{L}^{-1}$, 오른쪽 물통은 $1 \text{ unit}\cdot\text{L}^{-1}$ 이었다. 이 때 물통에서 약물의 제거가 일어나지 않았다고 가정을 하자. 약물 100단위를 각 물통의 약물 농도로 나누어서 구한 걸보기 용적은 각각 10 L와 100 L이다. 오른쪽 물통의 약물 농도가 낮은 이유는, 약이 물에 녹기도 하나, 활성숯에 흡착이 되기도 하여 농도 측정 구역인 물에 약물이 도달하지 못하는 부분이 발생하기 때문이다. 그러나, 물통에서는 약물이 제거되지 않기 때문에 약물의 총량은 변함이 없다. 이와 같이 걸보기 용적은, 시스템(물통이나 인체)으로 들어온 약물의 총량을 측정부위(물 혹은 혈장)의 약물 농도로 나누어서 구한다.

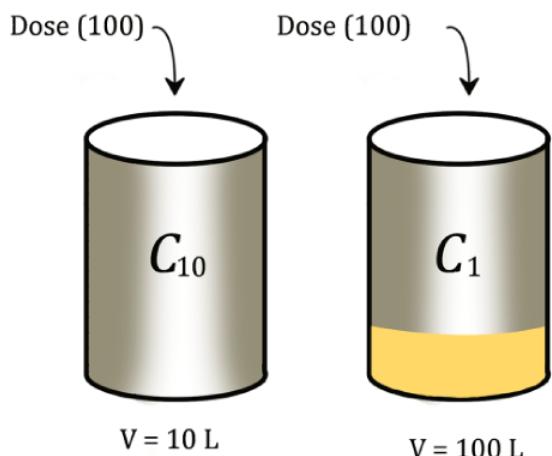


그림 1-2. 분포용적(volume of distribution, V) 모식도. 용적이 각각 10, 100 L인 물통에 약물 100 단위를 녹이면 농도(C)가 $10, 1 \text{ units}\cdot\text{L}^{-1}$ 가 된다. 오른쪽 물통의 회색 영역은 활성숯을 나타낸다.

그림 1-1에서 도식적으로 제시한 대로 일구획 시스템(one-compartment system)을 따르는 약물을 단회 투여한 후, 혈장과 같은 기준 용적(reference volume)의 약물 농도 감소를 관찰하였다면, 그림 1-3과 같이 시간 경과에 따라서 단항 지수함수적으로 감소하는 농도곡선을 얻을 수 있다.

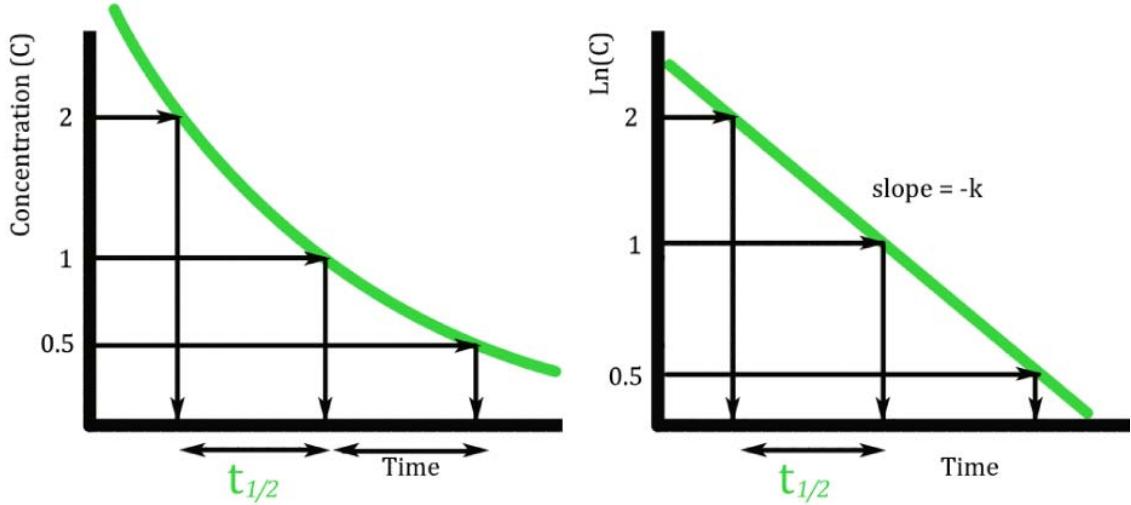


그림 1-3. 일구획 약동학 모형을 따르는 약물의 시간농도곡선. 왼쪽 그림은 선형 척도이고, 오른쪽 그림은 반로그척도이다. $t_{1/2}$ 은 반감기(half-life)이다. 양쪽 그림의 초록색 실선은 식 1-1을 그린 것이다.

농도, C 와 농도의 감소 속도, dC/dt 사이의 관계는, 약물을 단회 투여하였을 때 일차 역학을 따르는 일구획 모형을 이용하여 다음과 같이 수학적으로 표현할 수 있다.

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C = -\frac{Cl}{V} \cdot C \quad (1-1)$$

dC/dt 는 혈장농도의 변화 속도, C 는 혈장농도, k 는 제거과정과 관련된 일차속도상수(first-order rate constant)이다. 그림 1-4의 실선은 식 1-1을 나타낸 것이다. 이 식은 신체의 다양한 일차(first-order) 단항 지수함수 과정(monoexponential process)을 수학적으로 해석한 것이다. 이제 청소율(clearance) Cl 이라는 모수를 새롭게 소개한다. 청소율은 단위 시간당 약물이 제거되는 혈액 또는 혈장의 용적($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 또는 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$, 식 1-1 또는 그림 1-4 참고)으로 정의한다. 물론, 여기서의 용적은 가상적이지만 혈장에서 약물을 비가역적으로 제거할 수 있는 능력(capacity)을 의미하며, 약물 제거 장기로의 관류(perfusion), 확산(diffusion), 대사(metabolism)와 수송 과정(transport process)이 조합된 결과이다. 청소율의 유용성에 대해서는 이 책 전반에 걸쳐 여러

예제와 상황에서 설명할 것이다. 청소율은 제거 속도, dX/dt 와 농도, C 사이의 관계이며 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$V \cdot \frac{dC}{dt} = \frac{dX}{dt} = -Cl \cdot C \quad (1-2)$$

여기서 X 는 약물의 양을 의미한다. 그림 1-4를 보면, 청소율은 비례(proportionality) 또는 기울기(slope) 인자이다. 기울기 부호가 음수이면 약물의 감소를 의미한다.

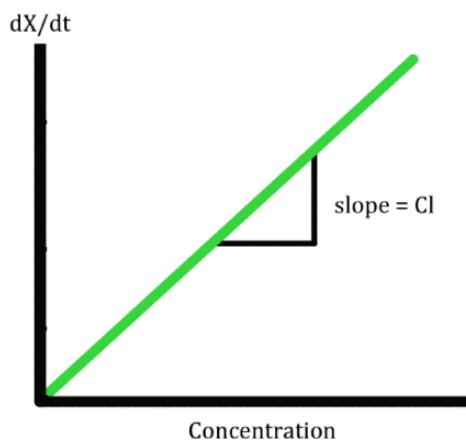


그림 1-4. 혈장 농도의 함수인 제거속도(elimination rate, dX/dt). 기울기가 Cl 이다. 기울기의 부호가 양수이다. 반면에 식 1-2의 기울기는 음수이며, 이것은 감소 과정을 의미한다.

청소율을 추정하는 다른 방법은 나중에 소개하기로 하고, 여기서는 농도, C 와 제거속도(rate of elimination), dX/dt 사이의 비례상수로서 청소율을 설명할 것이다.

제거속도상수(elimination rate constant) k 는 분율속도상수(fractional rate constant)로도 불리는데, 단위 시간당(time^{-1}) 체내에서 제거되는 약물의 양과 관련이 있다. $-k$ 는 시간에 대한 $\ln(C)$ 그래프에서 직선의 기울기를 의미한다(그림 1-3). 약물의 생물학적 반감기 $t_{1/2}$ 는 체내에 남아 있는 약물의 양이 반으로 감소하는데 소요되는 시간이다. k 는 반감기 $t_{1/2}$ 로부터 직접 추정할 수 있다.

$$k = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} \quad (1-3)$$

식 1-1을 보면, k 는 청소율 Cl 을 용적 V 로 나눈 것과 동일하다. Cl , k , $t_{1/2}$ 라는 모수는 일차과정과 연관이 있다. Cl 와 V 는 독립변수이고, k 와 $t_{1/2}$ 는, Cl 과 V 로 이루어진 함수이다. 반감기는 Cl 과 V 모두에 종속적이다. Cl 와 V 는 일차 약동학 모수(primary pharmacokinetic parameter)이므로 k 보다 더 많이 사용된다. 식 1-1은 다음과 같은 양함수(explicit function)¹ 또는 적분 형태로 나타낼 수 있다.

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} = \frac{D_{iv}}{V} \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \quad (1-4)$$

청소율 Cl 과 용적 V 는 일차 또는 추정된 모수(primary 혹은 estimated parameter)이고, 반감기 $t_{1/2}$, 제거속도상수 k , 시간농도 곡선하면적 $AUC(\text{unit}\cdot\text{vol}^{-1}\cdot\text{time}, \text{ 예: } \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h})$ 은 이차 또는 유도된 모수(secondary 혹은 derived parameter)이다.

그림 1-5에서 C 는 혈장농도, C_0 는 시간이 0일 때의 농도, D_{iv} 는 정주한 용량을 의미한다. 용적 V 가 최대 혈중농도 C_0 를 결정하고, 곡선하면적(area under the curve, AUC)은 청소율 Cl 에 의하여 달라진다. 곡선이 감소하는 기울기 $-k$ 와 반감기 $t_{1/2}$ 는 V 과 Cl 의 함수로 표현된다(식 1-1과 식 1-4).

¹ $y=f(x)$ 의 형태를 가지는 함수. 음함수(implicit function)는 $f(x,y)=0$ 의 형태를 가지는 함수를 말한다.

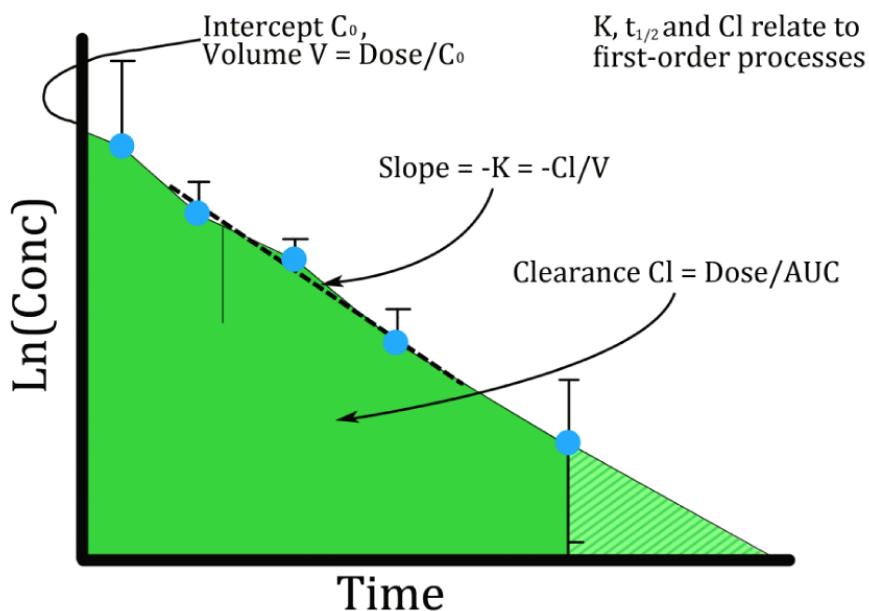


그림 1-5. 시간농도자료의 반로그척도 그림. 식 1-2의 단항 지수함수적 감소를 보여 주고 있다. 농도 축의 절편이 C_0 이고, 기울기(time^{-1})가 제거속도상수(elimination rate constant, k)이다. 용적(V)은 C_0 와 용량(dose)의 비이다. 청소율(Cl)은 용량(dose)과 곡선하면적(area under the curve, AUC)의 비이다.

그림 1-6에서 단회 정주 때의 전형적인 일구획 형태를 보이고 있는데, 정주용량은 10 mg, C_0 는 $1,000 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 반감기는 약 65–70분이다. 농도축을 반로그척도로 표시하면 시간농도곡선에서 농도 감소 단계가 몇 개가 있는지 명확하게 구분할 수 있으며, 선형척도로 표시하면 농도가 감소하는데(가령, 90% 감소) 걸리는 시간을 알 수 있다.

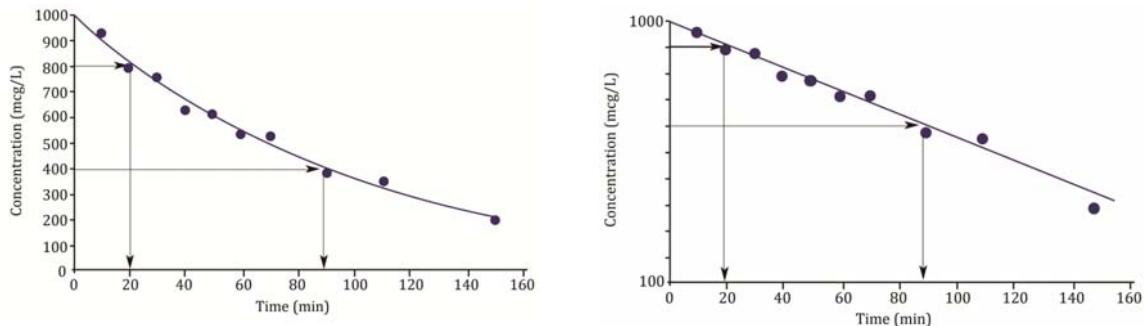


그림 1-6. 10 mg (10,000 μg)을 단회정주한 후 구한 시간농도 자료의 데카르트 그림(cartesian plot). 오른쪽은 같은 자료의 반로그척도 그림이다. 자료는 식 1-2와 1-3의 단항 지수함수적 감소를 보여준다. 반감기는 약 65–70분이다.

대부분의 컴퓨터 프로그램은 그림 1-6의 우측 그래프와 같은 로그선형 그림(log-linear plot)으로 자료를 제시한다. k 를 추정하기 위하여, 시간에 대한 $\ln(C)$ 곡선을 회귀분석하면, 기울기는 $-k$, 절편은 $\ln(C_0)$ 가 된다. 이들이 바로 모형 모수이다. k 와 $t_{1/2}$ 의 초기 추정값(initial estimate)은 기울기에서 유도될 수 있다. V 는 정주량 D_{iv} 와 절편 C_0 에서 추정된다. 그림 1-6 자료를 이용하면, k 는 식 1-5에 의하여 계산된다.

$$\text{Slope} = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} = -k = \frac{\ln(800) - \ln(400)}{23 - 87} = -0.01 \text{ min}^{-1} \quad (1-5)$$

반감기는 다음과 같이 된다.

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2) \cdot V}{Cl} = \frac{\ln(2)}{k} = \frac{0.693}{0.01} \approx 69 \text{ min} \quad (1-6)$$

농도축의 절편은 $1,000 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 이다. 분포용적 V 는 다음과 같이 계산될 수 있다.

$$V = \frac{\text{Dose}}{C_0} = \frac{10000}{1000} \approx 10 \text{ L} \quad (1-7)$$

분포용적의 해석은 나중에 심도있게 다룰 것이다. 전체 곡선하면적 $AUC_{0-\infty}$ 는 식 1-4를 바로 적분하여 구하거나,

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty C_0 \cdot e^{-kt} dt = C_0 \left[\frac{e^{-k\cdot\infty}}{-k} - \frac{e^{-k\cdot 0}}{-k} \right] = C_0 \left[\frac{0}{-k} - \frac{1}{-k} \right] = \frac{C_0}{k} = \frac{D_{iv}}{V_k} \quad (1-8)$$

사다리꼴 공식(trapezoidal rule)으로 구할 수 있는데, 이는 $t=0$ 에서 $t=150$ 까지 면적을 합한(그림 1-6과 식 1-9에서 ΣAUC 항) 다음, $t=150$ 에서 $t=\infty$ 까지 외삽된 면적을 더하여 산출한다.

$$AUC_0^\infty = \sum_{i=1}^n AUC_i + \frac{C_{150}}{k} \quad (1-9)$$

일구획 선형 약동학(one-compartment linear kinetics) 특성을 가지는 화합물을 단회정주한 경우, 영차 모멘트(zero moment)인 곡선하면적(area under the concentration-time curve, AUC)과, 일차 모멘트(first moment)인 $AUMC$ (area under the time-concentration-time curve, $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^2$), 청소율(Cl), 분포용적(V), 평균 체류 시간(mean residence time, MRT)은 아래와 같이 계산된다.

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty C dt = \int_0^\infty C_0 \cdot e^{-kt} dt = \frac{C_0}{k} \quad (1-10)$$

시간 $t=0$ 에서 $t=\infty$ 까지 일차 모멘트 곡선하면적(area under the first moment curve) $AUMC_{0-\infty}$ 은 다음과 같다.

$$AUMC_0^\infty = \int_0^\infty t \cdot C dt = \int_0^\infty t \cdot C_0 \cdot e^{-kt} dt = \frac{C_0}{k^2} \quad (1-11)$$

위의 적분은 아래와 같은 부분적분법을 이용한다.

$$\begin{aligned}
f(t) &= t, g(t) = -\frac{1}{k} \cdot C_0 \cdot e^{-k \cdot t}, g'(t) = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \\
\int_0^\infty f(t) \cdot g'(t) dt &= \int_0^\infty t \cdot (C_0 \cdot e^{-k \cdot t}) dt \\
&= [f(t) \cdot g(t)]_a^b - \int_a^b f'(t) \cdot g(t) dt \\
&= \left[t \cdot \left(-\frac{1}{k} \cdot C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \right) \right]_0^\infty - \int_0^\infty \left(-\frac{1}{k} \cdot C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \right) dt \\
&= 0 + \frac{1}{k} \cdot C_0 \cdot \int_0^\infty e^{-k \cdot t} dt \\
&= \frac{1}{k} \cdot C_0 \cdot \left[-\frac{1}{k} \cdot e^{-k \cdot t} \right]_0^\infty = \frac{1}{k} \cdot C_0 \cdot \left(0 + \frac{1}{k} \right) = \frac{C_0}{k^2}
\end{aligned}$$

$AUC_{0-\infty}$ 에 대한 $AUMC_{0-\infty}$ 의 비율(ratio)은 식 1-19의 평균 체류 시간(mean residence time, MRT)이다. 청소율은 용량 D_{iv} 를 $AUC_{0-\infty}$ 로 나누어서 추정한다.

$$Cl = \frac{D_{iv}}{AUC_0^\infty} = \frac{D_{iv}}{\left[\frac{C_0}{k} \right]} \quad (1-12)$$

분포용적, V 는 D_{iv} 를 $t=0$ 일 때의 절편값으로 나누어서 계산한다.

$$V = \frac{D_{iv}}{C_0} \quad (1-13)$$

0| 값은 분포 범위에 대한 모수로도 볼 수 있다.

이와 다른 관점에서 보면 용적 V 는 특정 시점에 체내에 존재하는 약물의 총량 A_b 와 그 시점의 혈장 약물농도 C 또는 유리약물농도 C_u 로 나눈 비례상수로 표현할 수 있다.

$$A_b = V \cdot C = V_u \cdot C_u \quad (1-14)$$

그러므로, 다음과 같은 공식을 통하여 V 는 유리약물의 분포용적(unbound volume of distribution), V_u 와 유리 분율(free fraction) f_u 를 이용하여 유도할 수 있다.

$$V = V_u \cdot \frac{C_u}{C} = V_u \cdot f_u \quad (1-15)$$

V_u 과 f_u 은 독립변수이고 V 는 이들의 함수인 것을 유념하기 바란다. 만일 약물결합이 선형적으로 일어난다면 결합부위의 수 및 약물과 혈장단백 간의 친화도(affinity)에 의하여 f_u 가 결정된다. f_u 는 유리약물 농도와 총혈장 약물농도의 비선형 비례인자(nonlinear proportionality factor)로 나타낼 수 있다. V_u 는 조직결합 정도에 따라 변한다. 다시 강조하지만 V 는 체내에 존재하는 약물의 총량 A_b 를 혈장의 약물 농도 C 로 나눈 상수라는 것이다.

$$\begin{aligned} V &= V_{ss} = V_B + \sum V_i \cdot \frac{C_{Ti}}{C_B} = V_B + \sum V_i \cdot K_{pi} \cdot (1 - E_{Ti}) \\ &= V_B + V_{Br} \cdot K_{PBr} + V_H \cdot K_{PH} \cdot (1 - E_H) + \dots + V_i \cdot K_{pi} \end{aligned} \quad (1-16)$$

항정상태 분포용적 V_{ss} 는 약물제거의 영향으로부터 자유로울 수 없는데, 그 이유는 V_{ss} 가, (1) 각 조직 혹은 기관의 용적, (2) 조직 혈액 분획계수(tissue-to-blood partition coefficient, K_{pi}), (3) 약물제거 기관인 경우, 추출률(extraction ratio, E_{Ti})의 함수이기 때문이다. 식 1-16에서 B 는 동맥혈, Br 은 뇌, H 는 간을 의미하며 이외의 기호들과 정의에 대해서는 책의 끝부분에 있는 기호와 정의 목록을 참고하기 바란다. 기관이나 조직의 용적은 해부학적으로 설명이 가능하고, 실제로 무게와 용적을 가지고 있다. K_{pi} 는 분포용적의 물리화학적인 부분을 대변해 준다. K_{pi} 는 어떤 화합물이나 조직에서 매우 높은 수치를 보인다. 또한 K_{pi} 는 분포용적이 40,000 L에 달하는 quinacrine 같은 화합물에서, 이렇게 큰 분포용적을 설명해 주기도 한다. 이와는 반대로 V 의 최저값은 혈장용적이다. Salicylic acid와 warfarin과 같이 혈장 알부민에 잘 결합하는 약물의 V 는 알부민의 용적과 유사하다(V 는 약 $0.1 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$). Erythropoietin과 같이, 분자량이 크고 용적이 커서 공간을 많이 차지하는 약물은 혈장 안에만 존재한다(V 는 약 $0.05 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 이며 약물이 생체 내에서 가질 수 있는 용적의 하한선이다). 분획 모수(partition parameter)인 K_{pi} 는 다음과 같은 식으로 나타낼 수 있다.

$$K_{pi} = \frac{C_{Ti}}{C_B} = \frac{\frac{f_{uTi}}{C_{uB}}}{\frac{f_{uB}}{C_{uB}}} = \frac{f_{uB}}{f_{uTi}} \quad (1-17)$$

여기서 f_{uB} , f_{uTi} , C_{uB} , C_{uTi} 는 각각 혈액 내 유리약물 분율, 조직 내 유리약물 분율, 혈액 내 유리약물농도, 조직 내 유리약물 농도이다. K_{pi} 를 f_{uTi} 에 대한 f_{uB} 의 비의 함수로 유도하려면, 평형상태에서 C_{uB} 와 C_{uTi} 가 동일하다는 가정이 필요하다. 수송체(transporter), 대사(metabolism), 또는 덩이흐름(bulk flow) 때문에 산출하지 못하는 경우도 있다. 그러나, 이 관계는 혈액에서의 유리약물 분율이 증가함에 따라 조직혈액 분획계수(tissue-to-blood partitioning coefficient)도 증가함을 의미한다. 즉, 분포용적이 증가하는 것이다. 식 1-16과 1-17을 결합하면, 분포 용적 V 는 혈액 단백(blood protein) 유리약물 분율 f_{uB} 와 조직 유리약물 분율 f_{uTi} 모두에 의존함을 알 수 있다. 따라서, 혈액 단백에 결합된 비율이 높더라도, 조직에 결합된 비율이 더 높을 경우 분포용적이 증가하며, 조직에 대한 유리약물 분율은 매우 낮아진다. 반면에 약물의 분자량이 커서 혈장에만 존재한다고 하면, 이론적으로 분포 용적은 3 L까지 작아질 수 있다. 표 1-1을 참고하면, 같은 약물이라도 조직에 따라 각기 다른 용적을 보인다. 대략적인 분포용적은 혈액 용적(V_B) 5 L와 평균 분획 계수(partition coefficient, K_{pi}) 및 총수분용적(tissue water space, V_T) 40 L로부터 유도할 수 있다.

$$V = V_B + V_T \cdot K_{pi} \quad (1-18)$$

만약 항정상태에서 조직의 평균 농도가 혈액 농도의 8배($C_{Tss}/C_{Bss} = K_{pi} = 8$)인 경우, 분포용적은 식 1-18에 따라 $5 + 40 \times 8 = 325$ L로 예측된다.

표 1-1. 쥐에서 methadone, morphine, nicotine, pethidine, theophylline 및 salicylic acid의 항정상태 조직혈액 분획계수(K_{Pi})와 사람에서 이들의 걸보기 분포용적(steady state tissue-to-blood partition coefficients K_{Pi} for methadone, morphine, nicotine, pethidine, theophylline and salicylic acid in rats together with their respective apparent volume of distribution V_{ss} in man. Morphine K_{Liver} is not corrected for extraction)

Tissue	Methadone	Morphine	Nicotine	Pethidine	Theophylline	Salicylic acid
Blood	1	1	1	1	1	1
Brain	4.6 ± 1.2	–	0.36 ± 0.03	17 ± 0.6	0.36 ± 0.03	0.2
Renal	96 ± 19	9.5 ± 1.6	1.21 ± 0.16	34 ± 4.6	1.21 ± 0.16	1.2
Skeletal muscle	15 ± 4.9	2.5 ± 0.5	0.60 ± 0.07	6.3 ± 0.16	0.60 ± 0.07	0.3
Liver	71 ± 15	1.2 ± 0.5	0.70 ± 0.08	316	0.70 ± 0.08	0.5
Adipose tissue	–	–	–	5 ± 1.2	–	–
Pulmonary	160 ± 40	–	0.71 ± 0.08	29 ± 6.2	0.71 ± 0.08	0.6
V_n (L)	140 – 910	230 ± 60	140 – 201	310 ± 60	35 ± 11	12 ± 2

표 1-1에 나오는 화합물의 자세한 약동학 정보는 Gorrod and Wahren [1993]과 Goodman Gilman [1996]을 참고하기 바란다. Methadone, nicotine의 분획계수(partition coefficients)와 이들의 분포용적 간의 불일치를 주목하라. 평균 체류 시간(mean residence time, MRT)은 분자가 체내에 머무르는 평균시간이다. MRT는 흔히 단회 정주(IV bolus) 후 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 $AUMC_{0-\infty}$ 의 비로 구한다.

$$MRT = \frac{AUMC_{0-\infty}}{AUC_{0-\infty}} \quad (1-19)$$

1.2. 등속지속정주(constant rate infusion)

우리는 지금까지 단회정주 이후의 약물 배치를 설명하였다. 그러나, 배치를 연구하기에 등속지속정주가 더 실현가능 한 경우도 있다. 주어진 시간 동안 일정 속도로 약물을 주입할 경우, 혈장 농도는 그림 1-7과 같다.

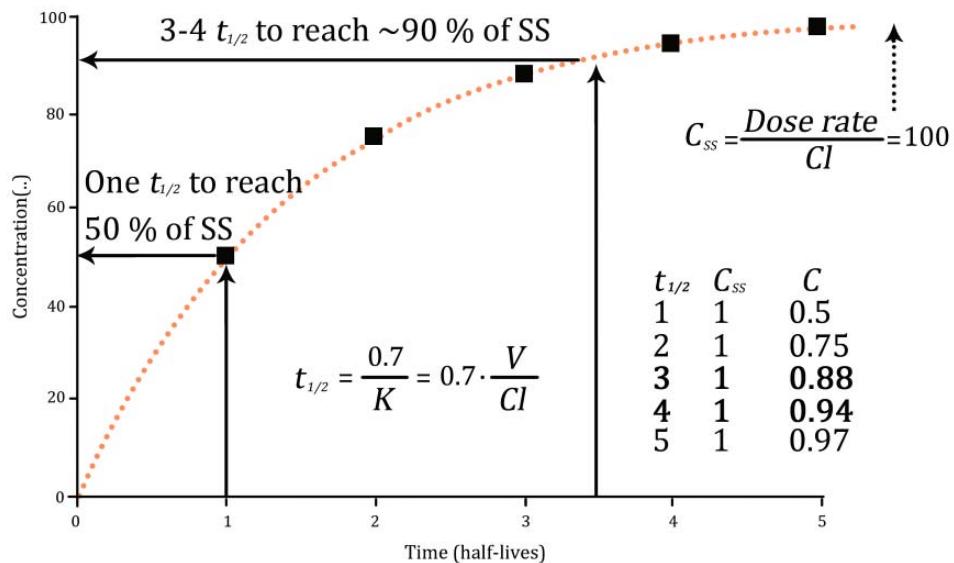


그림 1-7. 등속지속정주 후의 시간농도 경과. 한번의 반감기 동안 지속정주하면 항정상태(SS)의 50%에 도달한다. 항정상태 농도의 90%에 도달하려면 3-4 반감기 동안 지속정주하여야 한다.

한번의 반감기가 경과하면 항정상태의 50%, 두 번의 반감기 후에 75%, 세 번의 반감기 후에는 87.5퍼센트에 도달한다. 실용적인 측면에서, 서너 번의 반감기가 지나면 항정상태의 90%에 도달한다고 본다. 일구획 모형에서 약물 농도 C 와 시간 $time$ 의 관계는, 지속정주 중에는 식 1-21로, 지속정주가 종료된 후에는 식 1-23으로 표현할 수 있다(그림 1-7). 일차 제거와 영차 지속정주의 기본 일구획 모형은 다음과 같은 미분 방정식으로 설명된다.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{R_{in}}{V} - \frac{Cl}{V} \cdot C \quad (1-20)$$

R_{in} 은 지속정주속도를 나타낸다. 미분방정식을 풀면 다음과 같다.

$$C = \frac{R_{in}}{Cl} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \right] \quad (1-21)$$

항정상태 농도인 C_{ss} 는 R_{in} 을 Cl 로 나눈 값이다. 식으로 나타내면,

$$C_{ss} = \frac{R_{in}}{Cl} \quad (1-22)$$

청소율은, 항정상태에서 목표 혈장농도를 유지하는데 필요한 유지용량을 결정하는 유일한
모수이다. 식 1-20에서 투약 함수(input function) R_{in}/V 은 지속정주속도를 용적으로 나눈 값이다.
만약 지속정주를 시간 t_{inf} 에서 멈춘다면, 지속정주 종료 후 시간농도곡선은 지수함수적으로
감소할 것이고 다음 식처럼 나타낼 수 있다.

$$C = \frac{R_{in}}{Cl} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t_{inf}} \right] \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t'} \quad (1-23)$$

지속정주가 끝난 이후의 시간은 $t' = t - t_{inf}$ 이다. 식 1-23에서 식 1-25까지와 그림 1-8은 k 를
추정할 때, 지속정주 단계에서 얻은 자료가 어떻게 쓰이는지 보여준다. 정상적으로는, 지속정주를
종료한 후 말단기로부터 k 를 추정한다. 그러나, 다음과 같이 지속정주 중에 얻은 자료로부터 k 를
추정할 수도 있다.

$$C = C_{ss} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \right] \quad (1-24)$$

이것을 풀어 쓰면 다음과 같다.

$$C_{ss} - C = C_{ss} \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \quad (1-25)$$

C_{ss} 로 나누고 양변에 자연로그를 취하면 다음과 같이 된다.

$$\ln \left[\frac{C_{ss} - C}{C_{ss}} \right] = \ln(R) = -\frac{Cl}{V} \cdot t = -k \cdot t \quad (1-26)$$

$(C_{ss} - C)/C_{ss}$ 를 R 이라고 하면 그림 1-8처럼 $\ln(R)$ 을 y 축으로 하고 시간을 x 축이라고 하였을 때, 그
기울기는 $-k$ 가 된다.

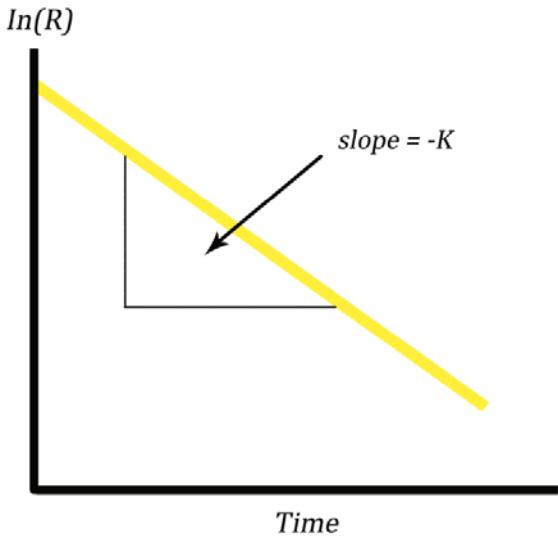


그림 1-8. $\ln(R)$ 과 시간 사이의 관계. 직선의 기울기가 제거속도상수(elimination rate constant, k)이다.

같은 용량을 준다는 가정하에, C_l 를 C_0 로 변환하는 식을 유도할 수 있다(C_l , C_0 에 관한 설명은 그림 1-9에 있는데, C_l 와 C_0 는 각각 지속정주 및 단회정주 때의 후방외삽 절편을 말한다. 이때 시간은 0이다).

식 1-23에서

$$\begin{aligned}
 C &= \frac{R_{in}}{Cl} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V} t_{inf}} \right] \cdot e^{-\frac{Cl}{V} t'} = \frac{R_{in}}{Cl} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V} t_{inf}} \right] \cdot e^{-\frac{Cl}{V} (t - t_{inf})} \\
 &= \frac{R_{in}}{Cl} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V} t_{inf}} \right] \cdot e^{-\frac{Cl}{V} t} \cdot e^{\frac{Cl}{V} t_{inf}} \\
 &= \frac{R_{in}}{Cl} \cdot \left[e^{\frac{Cl}{V} t_{inf}} - 1 \right] \cdot e^{-\frac{Cl}{V} t} \\
 C_l, t = 0
 \end{aligned}$$

$$C_l = \frac{R_{in}}{Cl} \cdot \left[e^{\frac{Cl}{V} t_{inf}} - 1 \right] \quad (1-27)$$

총 약물용량은, $Dose = R_{in} \cdot t_{inf}$ 이며, 이를 R_{in} 에 대하여 정리하면 $R_{in} = Dose/t_{inf}$ 이다. 그러므로, 다음과

같은 식이 나온다.

$$C_I = \frac{Dose}{t_{inf}} \cdot \frac{1}{Cl} \cdot \left[e^{\frac{Cl}{V} \cdot t_{inf}} - 1 \right] \quad (1-28)$$

단회정주 때, $Dose = C_0 \cdot V$ 이므로,

$$C_I = \frac{C_0 \cdot V}{t_{inf}} \cdot \frac{1}{Cl} \cdot \left[e^{\frac{Cl}{V} \cdot t_{inf}} - 1 \right] \quad (1-29)$$

이를 다시 정리하면 다음과 같은 식이 나온다.

$$C_0 = \frac{C_I \cdot t_{inf} \cdot \frac{Cl}{V}}{e^{\frac{Cl}{V} \cdot t_{inf}} - 1} \quad (1-30)$$

이 관계는 식 1-31로 나타난 모든 유선 구획모형(mammillary compartment model, Gibaldi and Pierrier [1982])에 적용된다.

$$C_0 = \frac{C_I \cdot t_{inf} \cdot \lambda_z}{e^{\lambda_z \cdot t_{inf}} - 1} \quad (1-31)$$

이 식에서 λ_z 는 말단 기울기이다. 그림 1-9는 지속정주 시간과 후방 외삽하여 구한 절편 C_I 간의 관계를 도식적으로 보여준다. 약물 주입 시간을 그림과 같이 a 에서 b 로 증가시킴에 따라 후방외삽 절편 역시 증가하게 된다.

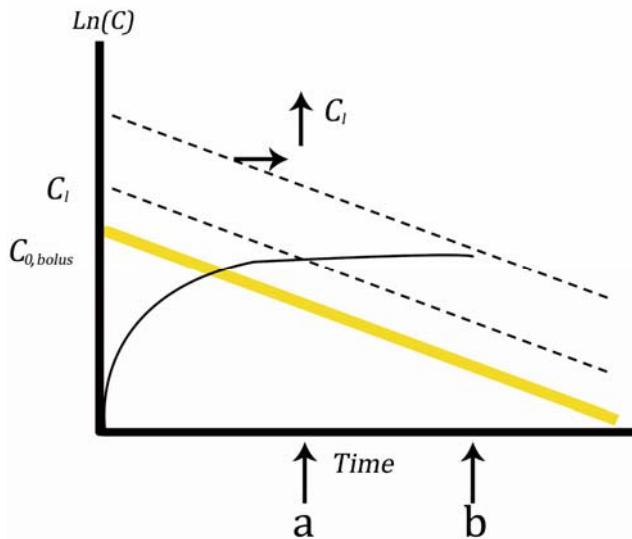


그림 1-9. 단회 투여(single bolus dose, 노란 실선) 및 정주시간이 다른(*a*, *b*) 등속지속정주(constant rate infusion, 검정 실선) 후 C_t 와 C_0 사이의 관계. 지속정주 시간이 길수록(*b*), 후방 외삽하여 구한 절편, C_t 가 크다. *a*와 *b*에 대하여 대시로 표시한 외삽 직선을 보면 알 수 있다.

항정상태는 시스템으로 들어가는 속도와 나가는 속도가 같아서, 연속적으로 측정한 농도가 동일한 상태이다. 즉, 지속정주와 같이 약물을 일정한 속도로 투여하였을 때, 농도가 시간에 따라서 더 이상 변하지 않는 것을 의미한다. 경구 투여 등과 같은 혈관외 투여에서는 이 개념이 좀 완화되어, 동일 빈도로 동일 용량을 연속적으로 투여하였을 때 용량마다 시간, 농도 양상이 같아지면 항정상태라고 한다. 다시 말하자면, 연속적인 두 투약간격을 비교할 때 투여 빈도와 투여량이 같아야 한다.

시스템이 진짜 평형상태는 아니라 하더라도 항정상태에 도달하는 것은 가능하다. 열역학적으로 정의하면, 닫힌 시스템(closed system)의 엔트로피(entropy)가 0일 때를 평형상태라고 한다. 그러나, 이 책에서는 항정상태와 평형상태를 같은 의미로 사용한다. 관찰된 시간농도자료에 식 1-20을 적합하면 C_t 와 V 를 추정할 수 있다. R_{in} 은 일반적으로 값이 알려져 있는 상수이다. 이것이 회귀를 이용한 디콘볼루션(deconvolution)의 예이다. 일구획 배치 모형(one-compartment disposition model):

가중함수, weighting function)을 등속지속정주 후 관찰된 혈장농도 자료(response function)에 적합하면, 입력함수, R_{in} 을 알고 있기 때문에 배치함수(disposition function: Cl , V)를 추정할 수 있다.

1.3. 청소율과 용적의 통합(integration of clearance and volume)

약물의 배치를 연구할 수 있는 두 가지 방법에 대하여 이미 설명하였다: 단회정주와 지속정주. 이제 V 와 Cl 에 대한 지식과, 단회정주 또는 지속정주 후에 V 와 Cl 이 시간, 농도 경과에 미치는 영향을 체계적으로 통합할 때가 왔다. 청소율과 용적이 변화하면 시간, 농도 경과가 어떻게 바뀌는지 그림 1-10에 설명하였다.

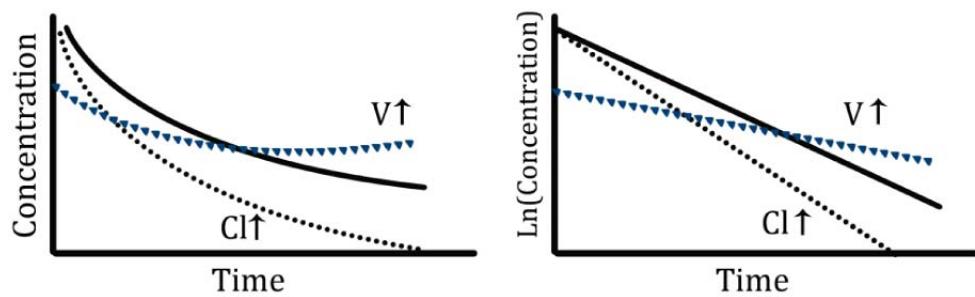
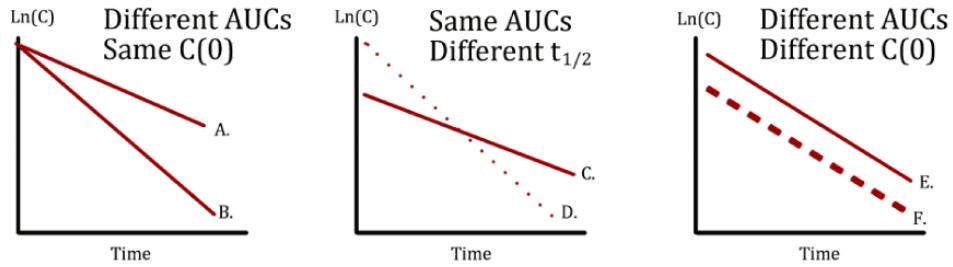
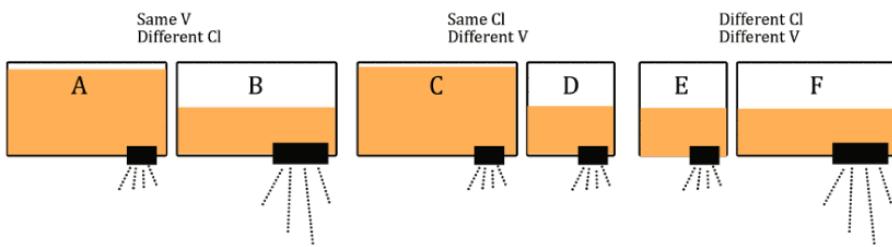


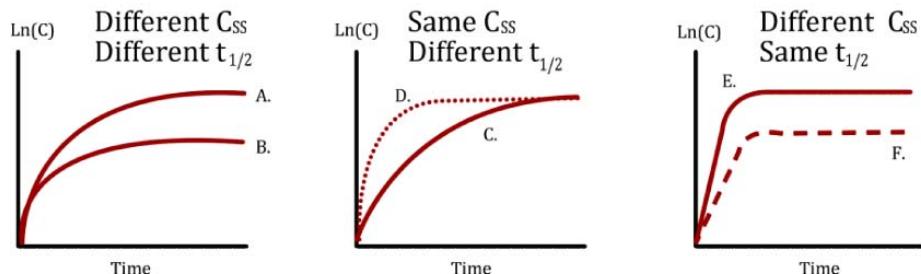
그림 1-10. 일구획 모형을 따르는 약물의 시간 농도 곡선: 선형척도(좌), 반로그척도(우). 검정 실선은 표준적인 상황, 검정 점선은 청소율의 증가, 파란색 역삼각형으로 이루어진 선은 분포용적의 증가를 나타낸다.

그림 1-11은 서로 다른 6가지 시스템의 약동학을 보여준다. 단회정주 또는 지속정주 후, 혈장 약물농도의 시간 경과에 다음의 세 가지 상황이 미치는 영향을 비교하였다.

- 일정한 용적에서 청소율의 변화
- 일정한 청소율에서 용적의 변화
- 청소율과 용적이 모두 변화



$$t_{1/2} = \frac{0.7}{K} = 0.7 \cdot \frac{V}{Cl}$$

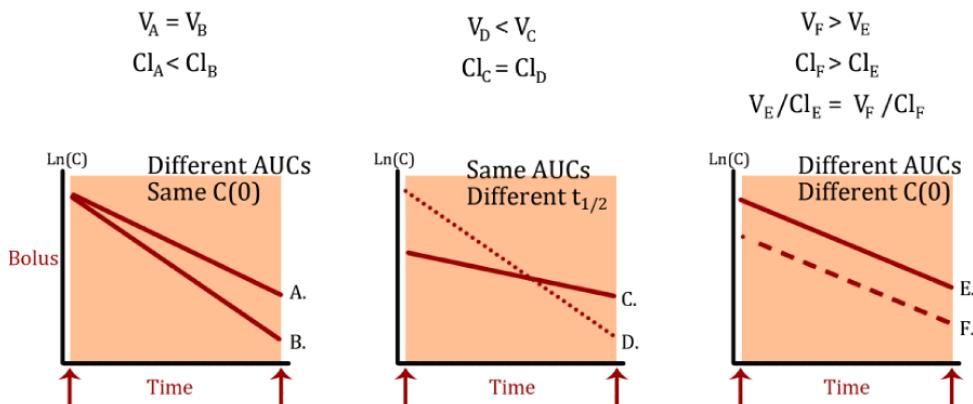


$$C_{ss} = \frac{\text{Dose rate}}{Cl}$$

그림 1-11. 단회정주(동일한 용량, 윗줄의 그림) 또는 지속정주(동일한 지속정주 속도, 아랫줄의 그림) 후, 다음의 세 가지 상황이 혈장농도의 시간 경과에 미치는 영향을 보여주는 모식도. 용적은 동일하지만 청소율이 다른 경우(A, B), 청소율은 동일하지만 용적이 다른 경우(C, D), 용적과 청소율이 각기 다른 경우(E, F).

그림 1-11 윗줄의 그림들은 Cl 이 AUC 에, V 가 최고혈중농도 C_0 에 어떻게 영향을 미치는지를 보여준다. Cl 이 증가할수록 AUC 는 감소하고, V 가 증가할수록 C_0 는 감소하게 되며, 그 역도 성립한다. A와 B에서 V 가 동일하기 때문에 C_0 는 같지만, Cl 의 경우는 A보다 B가 더 크기 때문에 AUC_A 가 AUC_B 보다 크다. C와 D는 Cl 이 동일하기 때문에 AUC 도 같다. 그러나, D의 V 가 C의 V 보다 작기 때문에 D의 C_0 가 더 크다. D의 경우는 약제가 분포할 공간이 상대적으로 작기 때문에 최고혈장농도가 더 높을 것이다. E와 F에서 Cl 과 V 가 서로 다르지만 V/Cl 는 동일한데, 이는 반감기가 동일하다는 것에서 확인할 수 있다. F의 Cl 이 E의 Cl 보다 크기 때문에 AUC_F 는 AUC_E 보다 작을 것이다. 또한 E의 V 가 가장 작기 때문에 최고혈중농도가 더 높을 것이다.

그림 1-11 아랫줄 그림은 등속지속정주 후 시간, 농도 경과이다. 투여속도가 같다고 가정하자. Cl 만이 항정상태 농도에 영향을 주지만, 항정상태 도달시간은 반감기에 의하여 결정되고, Cl 과 V 는 모두 반감기에 영향을 미치므로, Cl 과 V 모두가 항정상태 도달시간을 결정하는 것에 주목하라. 항정상태는 3-4 반감기 내에 도달한다고 말할 수 있다. 사례 A는 Cl 이 작으므로 높은 항정상태 농도, C_{ss} 에 도달할 것이다. A는 반감기가 B보다 크기 때문에 항정상태 도달시간이 더 길다. C와 D는 Cl 이 같으므로 C_{ss} 또한 동일할 것이다. C의 경우, D보다 $t_{1/2}$ 가 크기 때문에, 항정상태 도달시간이 더 길다. E는 Cl 이 작기 때문에 C_{ss} 가 높다. E와 F는 반감기가 같기 때문에, 항정상태 도달시간이 동일하다. 그림 1-12는 반복적 단회정주 후 한번의 투약간격에 대하여 항정상태 상황을 보여준다. 그림 1-12에서 왼쪽 그림은 청소율이 다른 두 사례를 보여 준다. 청소율이 높은 사례 B는 AUC 와 항정상태 농도 C_{ss} 는 낮지만, C_{max} 는 동일할 것이다.



$$t_{1/2} = \frac{0.7}{K} = 0.7 \cdot \frac{V}{Cl}$$

$$C_{ss} = \frac{\text{Dose rate}}{Cl}$$

그림 1-12. 항정상태에 있는 한번의 투약간격 내에서 같은 용적과 다른 청소율(왼쪽 판넬의 A, B), 같은 청소율과 다른 용적(가운데 판넬의 C, D), 다른 청소율과 다른 용적(오른쪽 판넬의 E, F)이 단회정주(투약간격마다 동일 용량, 그래프의 윗줄) 후 혈장농도의 시간경과에 어떤 영향을 미치는지 보여주는 모식도. 용적이 대 청소율의 비가 마지막 예시에서는 일정함에 주목하라(E, F). 따라서, E와 F는 반감기가 같고, 단회정주 후 혈장농도 감소가 평행하다. 붉은 수직 화살표는 투약 시간을 나타낸다.

가운데 그림에서 청소율이 동일하므로 AUC 와 C_{ss} 가 모두 같다. 용적이 작을수록 최대농도(peak)는 더 높고 최저농도(trough)는 더 낮을 것이다. 오른쪽 그림에서 청소율과 용적이 다르지만, 반감기가 동일한 사례 두 가지를 보여준다. 즉, 청소율이 높은 화합물일수록 AUC 와 C_{ss} 가 더 낮다. 지속정주속도의 변화 혹은 청소율의 변화가 혈장 약물농도의 시간 경과에 미치는 영향을 그림 1-13에서 보여주고 있다. 그림 1-13의 왼쪽 그림을 보면, 약동학이 선형일 경우, 지속정주 속도의 증가나 감소가 항정상태 농도에는 영향을 미치지만 항정상태 도달시각에는 영향을 주지 않는다.

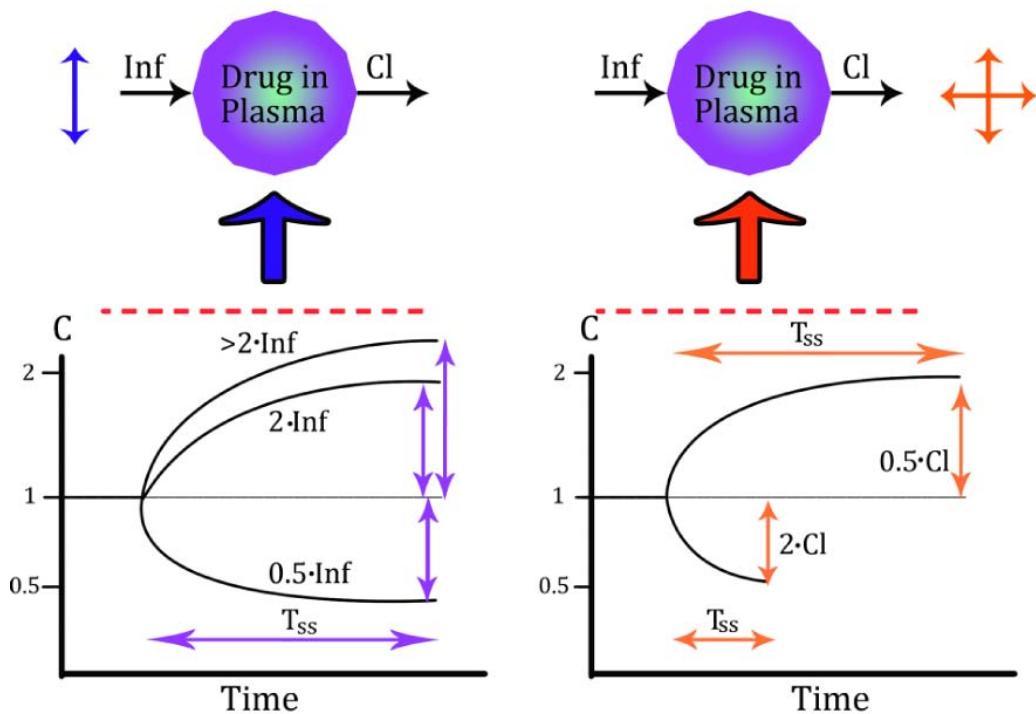


그림 1-13. 지속정주속도를 변화시키면 항정상태 도달시간은 영향을 받지 않으나 항정상태 농도가 달라진다는 것을 보여주는 모식도(왼쪽 판넬). 청소율이 변하면, 항정상태 농도뿐만 아니라 항정상태 도달시간도 달라진다(오른쪽 판넬). 청소율이 증가하면 항정상태 농도 도달시간이 감소하고 그 반대로 성립한다.

그러나, 혈장 청소율의 증가나 감소는 약물의 항정상태 농도를 변화시킬 뿐만 아니라 항정상태 도달시간에도 영향을 미친다. 유도 때문에 청소율이 증가하면 반감기가 감소하여 결국 항정상태 도달시간이 짧아진다. 반대로 청소율이 감소하면 반감기가 증가하므로 항정상태 도달시간은 늘어난다.

1.4. 혈관외 투여(extravascular administration)

정주와 같은 전신경로를 제외한 모든 경로, 즉 경구, 피하, 피부 등을 통한 약물 투여는 흡수 단계(absorption step)를 거치게 된다. 이 때 약물의 변화 속도는 흡수 속도(absorption rate)와 제거 속도(elimination rate) 모두의 함수이므로, 체내 약물량 혹은 혈장 약물 농도의 변화 양상은 좀더 복잡하다(그림 1-14).

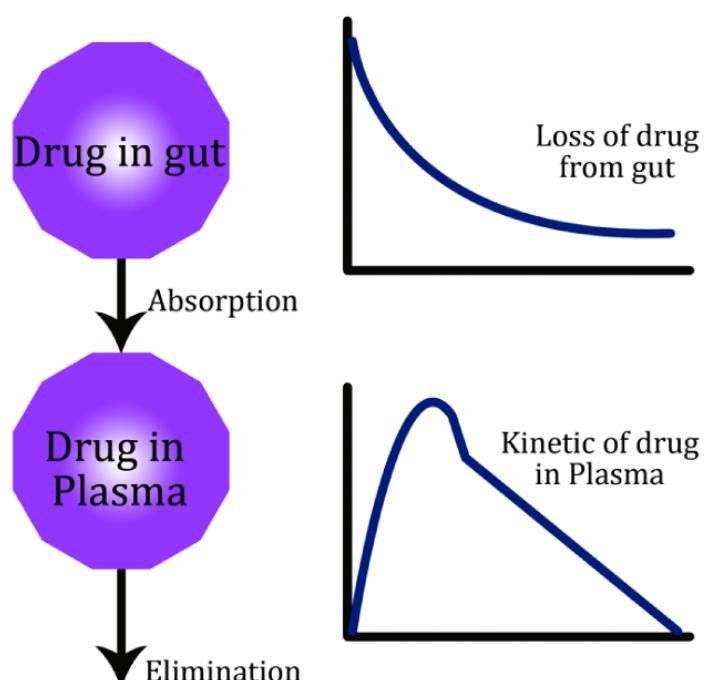


그림 1-14. 내장 구획(gut compartment)으로부터 흡수(absorption)가 되는 일구획 모형(one-compartment model). 내장 구획으로부터는 일차 소실(first-order loss)되고, 이에 상응하도록 혈장구획(plasma compartment)으로는 일차 투여(first-order input) 된다고 가정한다. 약물은 일차 과정(first-order process)으로 제거된다. 이 모형은 선형 시스템이다. 혈장 농도는 항상 투여량에 비례할 것이다. 투여량이 두 배가 되면 혈장 농도도 두 배가 된다.

그림 1-15는 경구투여와 같은 혈관외 투약 후에 일반적으로 관찰되는 시간에 따른 혈장 약물농도 곡선이다. 그림의 곡선은 방출제어형 제제(controlled release dosage form) 투여 후 얻어진 농도값이다. 일반적으로, 경구약물이 1시간에서 2시간 이내에 최대농도에 도달하는 것과 달리 방출제어형 제제는 최대농도에 도달하는 시간이 상대적으로 더 느리다는 것을 유념하여야 한다. 일반 제형의 반감기가 4시간(파란색 직선)인데 비하여 방출제어형 제제의 말단 반감기가 대략 8시간(빨간색 직선)인 이유는 흡수속도가 체내에서 제거되는 속도보다 느려서 약물이 신속하게 체내로 들어오지 못하기 때문이다(흡수 제한성 제거, absorption-limited elimination). 즉, 제거속도가 흡수속도의 영향을 받기 때문이고 이러한 특성 때문에 반복투여 때 최저농도 C_{trough} 와 최고 농도 C_{max} 간의 농도 차이가 작아지게 되는 것이다.

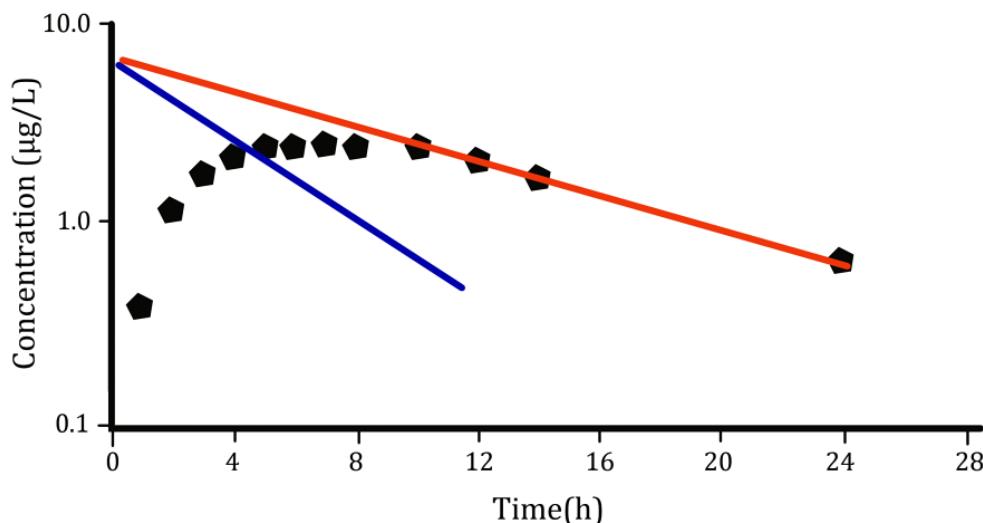


그림 1-15. 방출제어형 제제(controlled release, CR, form) 100 µg을 혈관외 투여(extravascular administration)한 후 얻은 시간농도자료의 반로그척도 그림. 단항 지수함수적 감소를 보여주고 있다. 그림 1-17을 보면 기울기를 어떻게 구하는지 설명되어 있다.

순간방출형 알약(instant release tablet)처럼 혈관외로 투여한 약물의 제거속도상수는 시간농도곡선의 말단 기울기로부터 추정하는 것이 전형적이다. 그러나 방출제어형 알약 중 어떤 경우는, 흡수 과정이 속도 제한 단계(rate limiting step)가 된다. 이 경우 시간농도곡선의

상승부(ascending limb)는 제거속도상수에 의하여 결정되고, 하강부(descending limb) 혹은 말단부는 흡수속도상수에 의하여 결정된다. 흡수기와 제거기를 구분하려면, 정주 후의 참 제거기(true elimination phase)를 계산하여야 한다. 그림 1-16은 플립플롭 현상(flip-flop phenomenon)를 잘 보여준다. 오른쪽 그림을 살펴보면, 혈관외 투여 때 시간농도곡선의 말단부 기울기는 정주 때의 곡선 기울기와 평행하지 않다. 이는 정주 때의 말단부 기울기가 참 제거속도상수이고 혈관외 투여 때의 기울기는 흡수속도상수임을 의미한다.

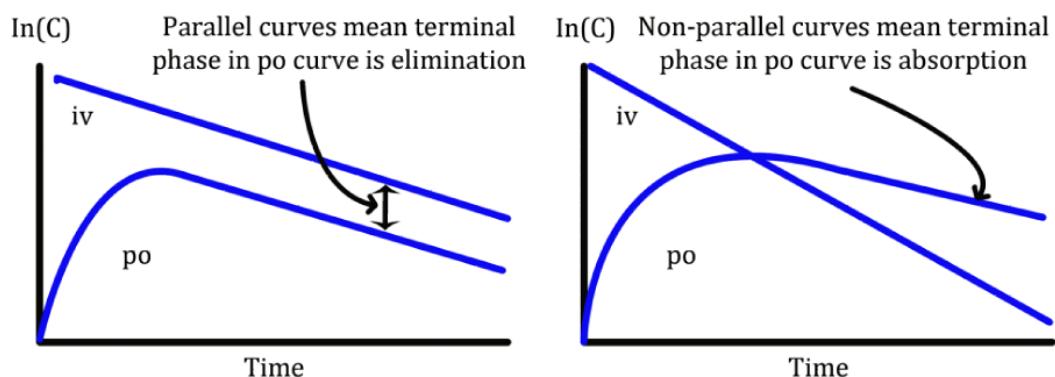


그림 1-16. 혈관외 투여 후 얻은 시간농도자료. 왼쪽 그림은 제거속도상수를 경구 투여 후의 말단부로부터 구한 것이다. 이 경우 경구 곡선(oral curve) 말단부의 기울기가 정주 곡선(intravenous curve)과 평행하다. 정주 곡선은 제거만을 나타낸다. 오른쪽 그림은 흡수속도 제한성 제거(absorption rate limited elimination)를 보이는 시스템의 플립플롭 상황을 나타내고 있다. 따라서 경구 곡선 말단부는 정주 곡선과 평행하지 않다. 이 경우 정주 곡선만이 약물의 진짜 제거를 나타낸다.

경구로 투여하였을 때 일구획 약동학을 보이는 약물에 대한 미분방정식은 다음의 형태를 취한다.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{k_a FD_{po} e^{-k_a t}}{V} - k \cdot C \quad (1-32)$$

여기서 k_a 는 겉보기 일차 흡수속도상수(apparent first-order absorption rate constant)이고 F 는 생체이용률(bioavailability)이다. 생체이용률(F)은, 투여한 약물의 총량 중에 실제 전신 순환에

도달하는 분율을 말한다. 정주의 경우 생체이용률은 100%, 혈관외 투여의 경우 100% 이하이다. 그림 1-16의 경구곡선을 보면 식 1-32가 어떻게 작용하는지 알 수 있다. 경구투여 이후, 장 구획(gut compartment)으로부터의 소실속도는 다음과 같다.

$$\text{Rate of loss} = k_a D_{po} e^{-k_a t} \quad (1-33)$$

위 식은 다음과 같이 유도할 수 있다.

$$\begin{aligned} \frac{dX_a(t)}{dt} &= -k_a \cdot X_a(t) \\ sX_a(s) - X(0) &= -k_a \cdot X_a(s) \\ X_a(s) &= \frac{X(0)}{s + k_a} \\ X_a(t) &= X(0) \cdot e^{-k_a \cdot t} \\ \frac{dX_a(t)}{dt} &= -k_a \cdot X(0) \cdot e^{-k_a \cdot t} \end{aligned}$$

장 구획 입장에서 $X(0)=D_{po}$ 이다. 그러므로 위의 수식 유도에서 식 1-33을 도출할 수 있다. 혈장의 입장에서 보면, 약물이 혈장으로 들어 오는 속도는 위의 수식 유도와 동일하나, 이 때 $X(0)=F \cdot D_{po}$ 임을 알아야 한다(혈장으로 흡수되는 양이어야 하므로). 따라서, 장으로의 입력속도(rate of input) 계산에는 생체이용률 F 까지 필요하다.

$$\text{Rate of input} = k_a F D_{po} e^{-k_a t} \quad (1-34)$$

식 1-32를 적분하면 다음과 같다.

$$C = \frac{k_a F D_{po}}{V(k_a - k)} [e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}] \quad (1-35)$$

식 1-35는 일차 혈관외 입출력(first-order extravascular input and output)에 적용된다.

만약 $k_a >> k$ 이면, 반자연로그(semi-log_e) 척도로 그래프를 그렸을 때, 말단 직선 구간의 기울기는 $-k$ 와 동일하다. 곡선 초기 부분(initial phase)의 직선잔차 구간(linear residual portion)의 기울기는 $-k_a$ 와 동일하다. 속도상수 k_a 와 k 는 그림 1-17과 1-18의 곡선 스트리핑기법(curve stripping

method)으로 구할 수 있는데, 이를 잔차 방법(method of residual)이라고도 한다. 그러나, 정주와 달리, C_0 는 농도축(D/V)의 후방 외삽 절편과 일치하지 않는다. 오히려 C_0 는, 흡수기 동안 제거된 양, 흡수 시간, 경구 투여량(D_{po}), 분포용적을 생체이용률로 나눈 V/F 의 함수로 설명할 수 있다. 시간농도곡선하면적은 식 1-35를 적분하여 구할 수 있다.

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} [e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}] dt \quad (1-36)$$

$$AUC_0^\infty = \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} \left[\frac{1}{k} - \frac{1}{k_a} \right] \quad (1-37)$$

다시 정리하면 다음과 같다.

$$AUC_0^\infty = \frac{FD_{po}}{V \cdot k} = \frac{FD_{po}}{Cl} \quad (1-38)$$

어떤 화합물의 시간에 따른 혈장농도의 변화 양상을 보면, 경구투여 시간과 걸보기 흡수 개시시간(apparent onset of absorption) 사이에 시간 지연이 있을 수 있다(그림 1-17). 약물이 용해(dissolution)되어 체내에 흡수된 후 혈장 내에서 약물이 검출될 때까지 일정 시간이 필요하다(식 1-39).

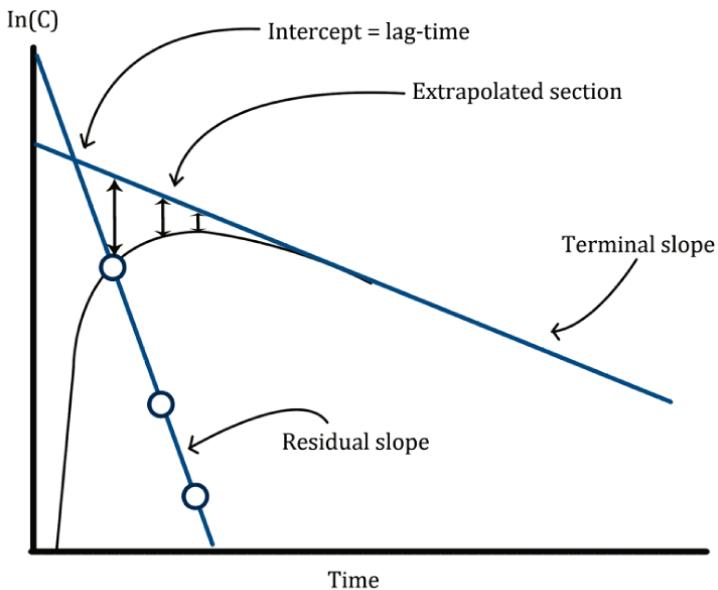


그림 1-17. 약간의 지연 시간(lag-time)을 보이는 약물을 경구 투여한 후, 농도 관찰값과 모형 예측값. 그림 1-15와 그림 1-18을 보자. 외삽된 말단 기울기(extrapolated terminal slope)와 잔차 기울기(residual slope)가 교차할 때의 시간이 지연 시간(lag-time)이다.

동일 피험자로부터 얻은 정주 자료로 혈관외 투여 자료를 디콘볼루션해보면, 약물이 체내로 이동하기까지 보통 10–20분 정도의 시간 지연이 있음을 관찰할 수 있다. 이런 시간 지연을 지연 시간(lag-time)이라고 부른다. 따라서 일차 투여 함수(first-order input function)는 반자연로그 척도(semi-log_e scale)에서 선형적으로 감소한다(그림 1-17).

총 투여량 중 체내에 흡수되는 누적량의 분율을 생체이용률 F 라고 한다. 이것은 분율 투여 속도(fractional input rate)를 적분한 값이며 단위는 없다. 경구 정제(oral tablet)는 투여 후 체내에서 붕해(disintegration) 및 용해(dissolution) 된다. 용해된 약물이 장벽(gut wall)을 통과하여 최종적으로 채혈 부위에 도달하여야 농도를 측정할 수 있다. 이 과정에 소요되는 시간을 보통 지연시간(lag-time)이라고 한다. 지연시간은 모형에 쉽게 포함할 수 있으며, 다음 식처럼 모수로 추가하여 추정할 수도 있다.

$$C = \frac{k_a F D_{po}}{V(k_a - k)} \cdot \left[e^{-k(t-t_{lag})} - e^{-k_a(t-t_{lag})} \right] \quad (1-39)$$

$t \geq t_{lag}$ 일 때, 위 식이 성립하며, $t < t_{lag}$ 일 경우 농도 C 는 0이 된다. 이 식의 모형 모수는 k_a , k , V/F , t_{lag} 이며, V 대신 V/F 를 모수로 설정한 이유는 모형화 과정에서 V 와 F 를 분리하여 추정할 수 없기 때문이다. 정주 후 농도 자료가 없으면 V 와 F 의 값을 따로 구할 수 없고, V 나 F 가 식 1-39의 현재 위치 이외의 곳에는 나오지 않는 것이 이 모형의 태생적인 한계이다. 정주 자료와 혈관외 투여 자료를 동시에 적합하면 V 와 F 를 별도로 추정할 수 있다.

1.5. 일차 흡수 때의 흡수 모수 추정(estimation of absorption parameters from first-order input)

흡수기와 제거기의 속도 상수를 추정하는 것부터 시작해 보자. 속도 상수는 기울기로부터 구한다.

$$k = -\frac{\ln(C_1) - \ln(C_2)}{t_1 - t_2} \quad (1-40)$$

말단 기울기를 농도축으로 후방외삽하여 직선을 그린다. 그 다음 후방외삽하여 얻은 직선($C_{extrapolated}$)에서 흡수기의 농도 관찰값($C_{observed}$)을 빼준다. 이 차이를 잔차(residual, $C_{residual}$)라 하며, 그림 1-18에 점선으로 표시하였다. 즉, $C_{residual} = C_{extrapolated} - C_{observed}$ 이다.

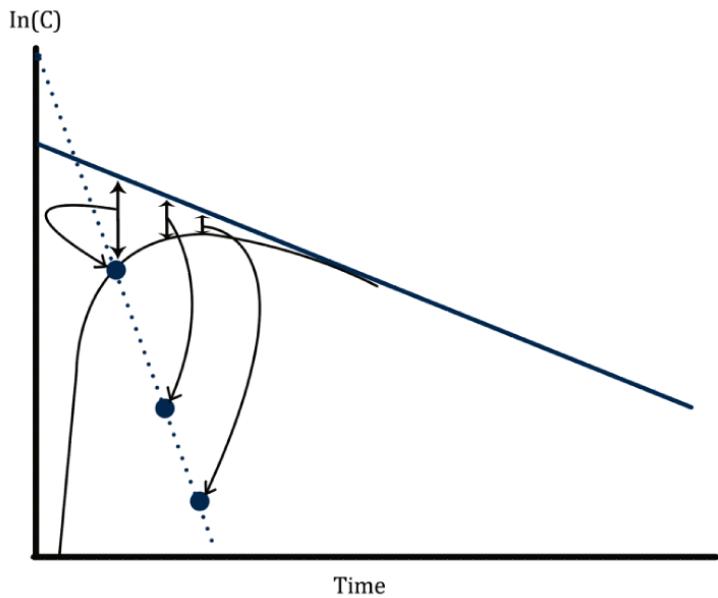


그림 1-18. 흡수속도상수(absorption rate constant)를 추정하기 위한 잔차 기법(method of residuals)을 보여주는 그래프. 검정색 원은 농도가 증가하는 곡선 부위의 관찰값과 후방외삽 직선간 차를 나타낸다. 그림 1-14도 보자.

그림 1-18 점선의 기울기가 곧 흡수속도상수, k_a 이다. 기울기는 음수이지만 k_a 는 양수이다. 그림 1-19를 보면 후방외삽한 말단 기울기와 흡수 기울기가 약 5분에서 서로 교차한다. 이는 채혈 부위에서 약물이 검출되기까지의 시간에 해당하는 지연 시간이 있음을 시사한다.

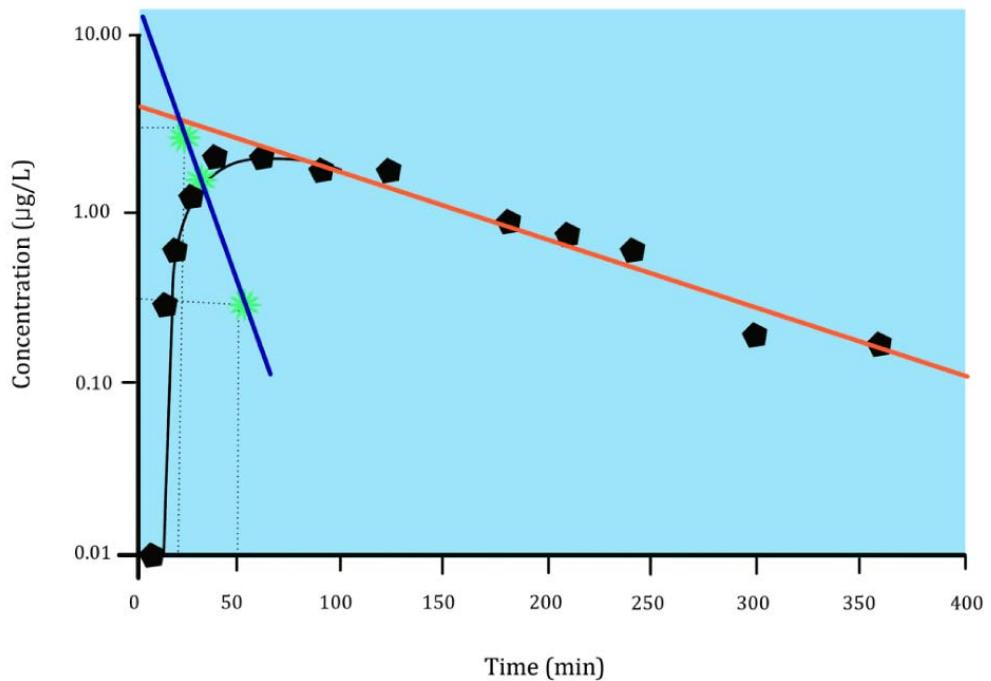


그림 1-19. 식 1-42를 이용하여 그래프 상에서 지연 시간(lag time), t_{lag} 을 추정하는 방법. A_0 (파란선)와 B_0 (빨간선)는 y 축 방향으로의 후방외삽 절편이다. 빨간선과 파란선이 교차하는 지점의 시간을 측정함으로써 지연 시간을 쉽게 구할 수 있다.

즉, 잔차선(residual line)과 후방외삽선(back-extrapolated line)은 t_{lag} 에서 교차한다.

$$k = -\frac{\ln(C_1) - \ln(C_2)}{t_1 - t_2} \quad (1-40)$$

이 식을 다시 정렬하면, t_{lag} 를 k_a , k 와 두 절편 A_0 , B_0 로 이루어진 함수로 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$t_{lag} = \frac{\ln A_0 - \ln B_0}{k_a - k} \quad (1-42)$$

그러나, 대개의 경우 t_{lag} 는 위 식 대신에 실험적으로 그린 잔차선, 후방외삽선으로부터 바로

구한다.

k 가 0.1 h^{-1} 또는 0.99 h^{-1} 라는 것은 무슨 뜻일까? k 를 분율 속도상수라고도 하는데, 시간당 약물의 10% 및 63%가 제거됨을 의미한다. 예를 들어, 단회 정주 후 한 시간이 경과했을 때 체내에 남아있는 분율은 각각 다음과 같다.

$$e^{-0.1} = 0.9048 \quad (1-43)$$

$$e^{-0.99} = 0.3716 \quad (1-44)$$

그리고, 제거된 분율은 각각 다음과 같다.

$$1 - e^{-0.1} = 0.09516 \quad (1-45)$$

$$1 - e^{-0.99} = 0.6284 \quad (1-46)$$

$k=0.1, 0.99 \text{ h}^{-1}$ 이라는 것은, 항정상태에서 매 시간마다 약물의 10%, 63%가 제거된다는 의미이며, 시간당 보충해줄 양(가령, 주입속도)과 일치한다. 각 모수의 초기추정값은 표 1-2의 수식으로 유도된다.

표 1-2. 혈관외 투여 후 관련 동력학 추정값(pertinent kinetic estimates after extravascular dosing)

모수	식	설명
Elimination rate constant (t^{-1})	$\text{terminal slope} = -k = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_1 - t_2}$	(C_p, t_1) and (C_p, t_2) are obtained from the terminal portion of the curve
Absorption rate constant (t^{-1})	$\text{residual slope} = -k_a = \frac{\ln R_1 - \ln R_2}{t_1 - t_2}$	(R_p, t_1) and (R_p, t_2) are obtained from the residual curve
Volume/ F (volume)	$\frac{V}{F} \approx \frac{\text{Dose}}{C_{\max}}$	V/F 의 초기 추정값이 된다
$t_{lag} (t)$	$t_{\log} = \frac{\ln A_0 - \ln B_0}{k_a - k}$	The time where the extrapolated terminal phase intersects with the residual curve. A_0 is the residual intercept with the y axis and B_0 is the back-extrapolated intercept of the terminal slope.

최대혈장농도 C_{\max} 와 최대혈장농도에 도달하는 시간 t_{\max} 는 다음과 같이 계산될 수 있다(Gibaldi

and Perrie [1982]). 일차 입출력 모형(first-order input output model)은,

$$C = \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot \left[e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t} \right] \quad (1-47)$$

0|고,

각 지수항을 풀어 꽂호 밖으로 나오게 하면,

$$C = \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot e^{-k \cdot t} - \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (1-48)$$

0|를 도함수로 나타내면,

$$\frac{dC}{dt} = \frac{k_a^2 FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot e^{-k_a \cdot t} - \frac{k_a k FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot e^{-k \cdot t} \quad (1-49)$$

도함수 dC/dt 를 0으로 두고, 재배열하면,

$$\frac{k_a^2 FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot e^{-k_a \cdot t_{max}} = \frac{k_a k FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot e^{-k \cdot t_{max}} \quad (1-50)$$

양변의 $k_a \cdot FD_{po} / V \cdot (k_a - k)$ 는 약분되므로, 다음과 같아 된다.

$$\frac{k_a}{k} = \frac{e^{-k \cdot t_{max}}}{e^{-k_a \cdot t_{max}}} \quad (1-51)$$

양변에 자연로그를 취하고, t_{max} 에 대하여 정리하면,

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k} \ln \left[\frac{k_a}{k} \right] \quad (1-52)$$

결과적으로 t_{max} 에서 혈장농도 C_{max} 는 다음과 같이 식 1-53으로 유도할 수 있다.

$$C_{\max} = \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot [e^{-k \cdot t_{\max}} - e^{-k_a \cdot t_{\max}}]$$

식 1-51에서

$$k_a \cdot e^{-k_a \cdot t_{\max}} = k \cdot e^{-k \cdot t_{\max}}$$

0|므로

$$\begin{aligned} C_{\max} &= \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot [e^{-k \cdot t_{\max}} - e^{-k_a \cdot t_{\max}}] \\ &= \frac{FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot [k_a \cdot e^{-k \cdot t_{\max}} - k_a \cdot e^{-k_a \cdot t_{\max}}] \\ &= \frac{FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot [k_a \cdot e^{-k \cdot t_{\max}} - k \cdot e^{-k \cdot t_{\max}}] \\ &= \frac{FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot (k_a - k) \cdot e^{-k \cdot t_{\max}} \\ &= \frac{FD_{po}}{V} \cdot e^{-k \cdot t_{\max}} \quad (1-53) \end{aligned}$$

만일 지연시간, t_{lag} 만큼 약물의 흡수가 지연된다면, 그 때의 t_{max} 는 다음 식과 같다.

$$t_{\max} = \frac{1}{k_a - k} \ln \left[\frac{k_a}{k} \right] + t_{lag} \quad (1-54)$$

그리고 C_{\max} 는

$$C_{\max} = \frac{FD_{po}}{V} \cdot e^{-k \cdot (t_{\max} - t_{lag})} \quad (1-55)$$

만약 t_{max} 와 k 를 알고 있으면, k_a 는 상기 식으로 추정할 수 있다. 차수가 더 높은 모형에서는, t_{max} 에 대한 폐쇄형 수식(closed form expression)을 얻을 수가 없다. k_a 의 초기 추정값을 유도하기 위한 다른 방법은 1) 곡선 스트리핑(curve stripping), 2) 잔차기법(residual method), 3) Pidgeon과 Pitlick 방법[1980], 4) Vaughan 방법[1976]이 이용된다. Pidgeon과 Pitlick은 식 1-56을 제안한 바 있는데,

이 방법은 일구획 모형에는 잘 맞는다. 그림 1-20에서 이를 설명하였다.

$$\frac{k_a}{F} = \frac{C_{\max}}{\int_{t_{\max}}^{\infty} C dt - \frac{C_{\max}}{k}} \quad (1-56)$$

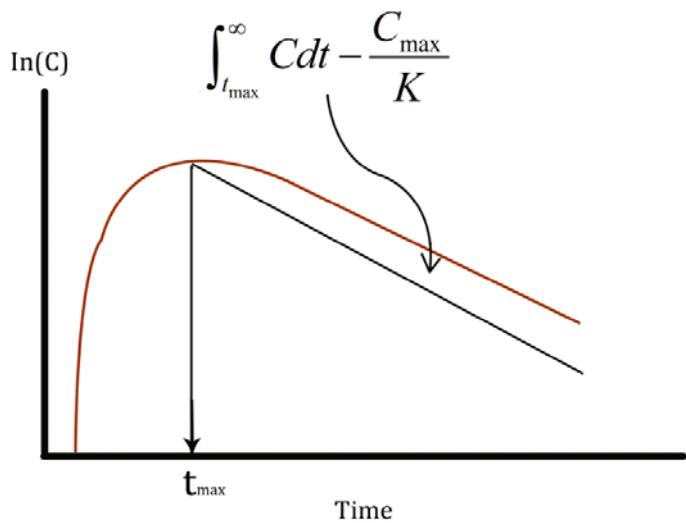


그림 1-20. Pidgeon과 Pitlick의 방법[1980]을 설명한 그림. C_{\max} 로부터 말단 기울기와 평행하게 직선을 그리고, 이 직선과 시간농도곡선 하강부 사이의 면적을 구한다. 이 면적으로 C_{\max} 를 나눈 값이 k_a/F 이다.

Vaughan [1976]은 k_a 에 대한 식 1-57을 유도하였다.

$$k_a = \frac{k}{1 - \frac{I_{IV}}{I_{po}} \cdot \frac{FD_{po}}{D_{IV}}} \quad (1-57)$$

그림 1-21에서 I_{IV} 와 I_{po} 는 각각 정주와 경구 투여 때 말단기 농도 곡선의 후방외삽 절편이다. 그리고 λ_z 는 말단기의 기울기이다.

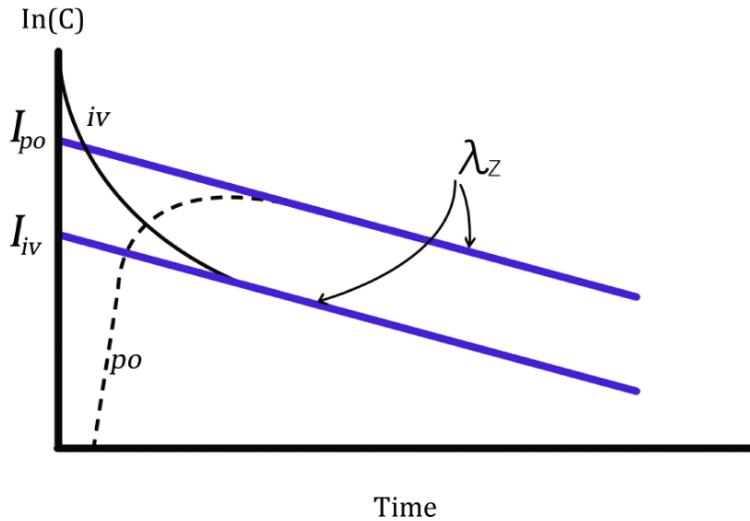


그림 1-21. Vaughan의 방법(method of Vaughan)을 설명한 그림

일차흡수 일구획 모형을 최소제곱 적합(least squares fitting)할 때, 가끔 마주치는 문제점은, k_a 와 k 의 추정값이 거의 동일하다는 것이다. 이런 이상한 상황은, 속도 상수의 최소제곱 추정값(least squares estimates)이 복소수(complex quantity)가 나오는 자료군이 있기 때문이다. 이러한 자료군은, k_a 와 k 의 크기가 충분히 비슷할 경우 농도값에 측정 오류와 같은 임의 오차(random errors)가 섞여 있거나, 흡수 지연(delayed absorption) 때문에 발생한다. 흡수 지연은 방출제어 또는 서방형 제제(controlled 혹은 extended release dosage forms)에서 가끔 일어난다. 이유는 모르지만, 이런 경우 일반적으로 다음과 같은 식을 사용하도록 되어 있다.

$$C = \frac{k'FD_{po}}{V} \cdot t \cdot e^{-k't} \quad (1-58)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{k_a FD_{po} e^{-k_a t}}{V} - k \cdot C \quad (1-32)$$

식 1-58은 식 1-32에서 $k_a = k = k'$ 로 하여 쉽게 유도할 수 있다. 시간에 따른 농도의 반로그 그림을 보면 이 모형이 시간과 농도 사이에 비선형 관계를 보인다는 것을 알 수 있다.

겉보기에도 선형적인 부분이나 단계는 없는데, 이유는 시간을 로그변환한 값, $\ln[t]$ 가 식에 추가되었기 때문이다.

$$\ln(C) = \ln\left[\frac{k'FD_{po}}{V}\right] + \ln[t] - k' \cdot t \quad (1-59)$$

t_{max} 와 C_{max} 를 구하기 위하여 식 1-58을 미분하면 다음과 같이 된다.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{k'FD_{po}}{V} \cdot e^{-k't} - \frac{k'^2 FD_{po}}{V} \cdot t \cdot e^{-k't} \quad (1-60)$$

시간이 t_{max} 일 때 $C = C_{max}0$ 이므로

$$\frac{dC}{dt} = 0 \quad (1-61)$$

식 1-60을 재정렬하면

$$\frac{k'FD_{po}}{V} \cdot e^{-k't_{max}} = \frac{k'^2 FD_{po}}{V} \cdot t_{max} \cdot e^{-k't_{max}} \quad (1-62)$$

양변의 $(k'FD_{po} \cdot e^{-k't_{max}})/V$ 는 약분되어 없어지고 다음 식만 남게 된다.

$$t_{max} = \frac{1}{k'} \quad (1-63)$$

$C_{max}0$ 에 도달하는 시간이 $t_{max}0$ 이므로 식 1-58에서 t 에 $1/k'$ 를 대입하면 다음 식이 유도된다.

$$C_{max} = \frac{k'FD_{po}}{V} \cdot \frac{1}{k'} e^{-k' \cdot \frac{1}{k'}} \quad (1-64)$$

위 식은 다음과 같이 간단하게 변환할 수 있다.

$$C_{\max} = \frac{FD_{po}}{V} \cdot e^{-1} = \frac{0.37 \cdot FD_{po}}{V} \quad (1-65)$$

경구 모형에서 V/F 와 k , 또는 k_a 와 k 간의 높은 상관관계를 가끔 볼 수 있다. 이런 상관관계는 k 대신 경구 청소율 Cl/F 로 모형을 재모수화하면 감소한다. Cl/F 와 다른 모형 모수 간의 상관관계가 낮은 이유는, 제거속도상수 k 가 주로 말단부에 의한 것임에 비하여, Cl/F 는 전체 시간농도곡선으로부터 얻었기 때문이다.

1.6. 영차 흡수 때의 흡수 모수 추정(estimation of absorption parameters from zero-order input)

앞서 언급한 대로 약물의 흡수는 복잡하고 여러 과정이 관련되어 있다. 일반적으로 흡수는 일차 과정을 따른다고 가정하지만 예외적으로 영차 흡수(zero-order absorption)인 경우도 있다. 영차 흡수를 따르는 약물의 혈장농도는 다음 식으로 기술한다.

$$C = \frac{R_{in}}{V \cdot k} \left[1 - e^{-k \cdot t_{abs}} \right] \cdot e^{-k \cdot t'} \quad (1-66)$$

k 는 Cl/V 로 대체할 수 있다.

$$C = \frac{R_{in}}{Cl} \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t_{abs}} \right] \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t'} \quad (1-67)$$

식 1-67은, 생체이용률을 포함하고 있는 겉보기 영차 흡수 속도 상수(apparent zero-order absorption rate constant) R_{in} 과, 약물 흡수 후의 시간 t (실제 시간에서 흡수 시간인 t_{abs} 를 뺀 값)를 가지고 있다. 흡수가 진행 중인 동안에는 흡수 시간 t_{abs} 는 실제 시간 t 이고, 흡수가 완료된 후에는 t_{abs} 가 상수이다. t_{abs} 역시 k 처럼, 추정되는 하나의 모수이다. 이 모형(zero-order input model)은 흡수 지속 시간(duration of input)을 모수로 추정한다는 것만 다를 뿐, 등속지속정주 모형(constant infusion model)과 같다. 그러나 실제 모형화를 해보면 흡수 과정을 일차 또는 영차 과정으로 근사하기 어려운 경우가 많아서, 영차와 일차 과정을 복잡하게 합치거나 다른 형태의 시간 의존적인 과정으로 설명하여야 하는 경우도 있다. 이를 그림 1-22에 모식적으로 나타내었다.

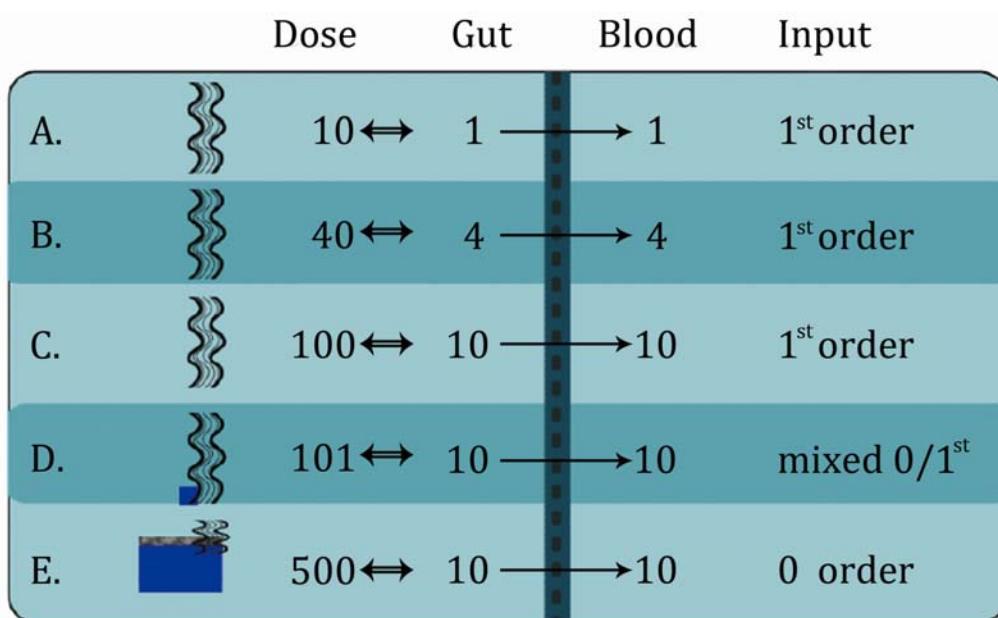


그림 1-22. 일차, 영차, 혼합차 흡수(first-, zero-, mixed-order input)에 대한 그림. 두 번째 열의 물결 표시는 용해된 화합물(dissolved compound)을 의미하며, D, E의 파란 사각형은 용해되지 않은 화합물(undissolved compound)을 표시한 것이다.

그림 1-22에서 A는 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 저용량이 장에서 용해되어 장내 농도가 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 이 되는 것을 보여주고 있다. 항정상태에서 장내 농도 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 은 혈장 농도 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 과 동일하다. 입력속도(input rate)는 일차이다. B와 C는 투여량이 각각 $40 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 과 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 일 때 장내 농도가 각각 $4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 임을 보여 주고 있다. 혈액으로도 일차 입력속도로 들어가므로, 항정상태 혈중농도 역시 $4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 와 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 가 된다. D는 투여량이 $101 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 인 경우이다. 장에서의 용해도(solubility)가 pH 등의 영향으로 인하여 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 까지로 제한되어 있기 때문에, 고형제(solid dosage form)를 투약하면, 일부분만이 잠깐 동안 고체 형태로 머무르다가 점차 혈액 쪽으로 평형이 이동되면서 용해된다. 이 상황은, 용해되지 않은 화합물이 있는 한 영차 흡수(zero-order input)이며 화합물이 모두 용해되면 일차 흡수가 되는 혼합차 흡수(mixed-order input)을 설명하고 있다.

E는 $500 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 고용량이 투여되었을 때를 설명한다. 용해되지 않은 화합물이 있는 한,

일부분만이 장에서 용해되어 장내 농도가 $10 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 로 일정하게 유지된다고 가정한다.

이후부터는 용해되지 않은 화합물이 있는 한, 영차 흡수가 일어난다(principle of the Alzet® osmotic mini-pump).

혼합차 흡수는 고용량을 경구 투여할 때의 독성동태학 연구에서 자주 볼 수 있는데, 이 경우 위장관에서 용해가 잘 되지 않을 수가 있다. 만약 그렇다면, 투약간격 내내 시간농도곡선이 거의 평평하다. 평평한 부분은 영차 흡수와 포화된 제거(saturable elimination) 모두가 원인일 수 있다. 정주 자료를 사용할 수 없는 경우, 영차 흡수와 대사능 제한성 제거(capacity limited elimination)를 구별하기 어렵다.

경험적으로, 용량 표준화 AUC (dose-normalized AUC)를 용량에 대하여 그려서, 용량이 증가함에 따라 감소하는 직선이 나올 경우, 이는 생체이용률(F) 감소, 포화가능한(saturable) 흡수나 영차흡수 혹은 둘 다를 의미한다. 경우에 따라서 약물은 수동 혹은 능동 과정에 의하여 혈액에서 위장관막을 가로질러 위장관으로 배출된다(exsorb). 이 과정은 혈액단백 결합(blood protein binding), 이온화(ionization), 지질친화성(lipophilicity), Caco-2 친화성[cacophility2, 막(membrane)에 대한 수착(sorption) 정도], 분자 크기(molecular size), P-glycoprotein과 같은 수송체(transporters), 확산 속도(perfusion rate) 등에 영향을 받는다. 반면에 몇몇 경피 치료 시스템(transdermal therapeutic systems)과 질내 기구를 통한 estradiol 투여법(estriadiol vaginal ring)은 조절 영차 흡수(controlled zero-order input)의 예이다.

1.7. 곁보기 흡수속도상수의 배경은 무엇인가?(what lies behind the apparent absorption rate constant?)

흡수 및 제거 속도상수를 식별하고, 곡선 적합 과정(curve fitting procedure)의 결과 해석 때 생기는 모호성을 줄이기 위하여, 정주 후 k_a 의 독립적인 추정값을 구하는 것이 이상적이다. 자료에 식 1-35 혹은 식 1-39를 적합하여 얻은 흡수속도상수 k_a 는, 혈장으로의 일차 유입(first-order appearance)보다는 위장관으로부터의 일차 소실(first-order loss)에 대한 최선의 추정값이다(그림 1-23).

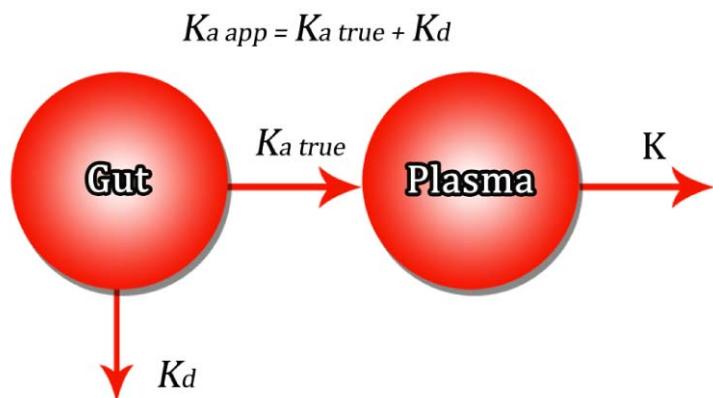


그림 1-23. 장 구획(gut compartment)으로부터 일차 흡수(first-order input)되는 일구획 모형(one-compartment model)의 속도상수. 곁보기 흡수속도상수(apparent absorption rate constant, $k_{a\ app}$), 참 흡수속도상수(true absorption rate constant, $k_{a\ true}$), 대변으로 배설되거나 장에서 화학적으로 분해되어 약물이 소실되는 속도상수 k_d 의 관계는 그림 위에 표기된 식과 같다($k_{a\ app} = k_{a\ true} + k_d$).

여기서부터는 회귀분석으로 구한 k_a 값이 참 흡수속도상수라고 가정한다. 장구획(gut compartment)로부터의 약물 소실속도는 식 1-33에 의하면 다음과 같이 쓸 수 있다.

$$\text{Rate of loss} = k_a D_{po} e^{-k_a t} \quad (1-68)$$

식 1-34처럼, 혈장으로의 입력 속도에는 생체이용률 모수 F 가 포함된다.

$$\text{Rate of input} = k_{a\ true} FD_{po} e^{-k_a t} \quad (1-69)$$

입력속도(rate of input)와 생체이용률은 그림 1-24에 설명하였다.

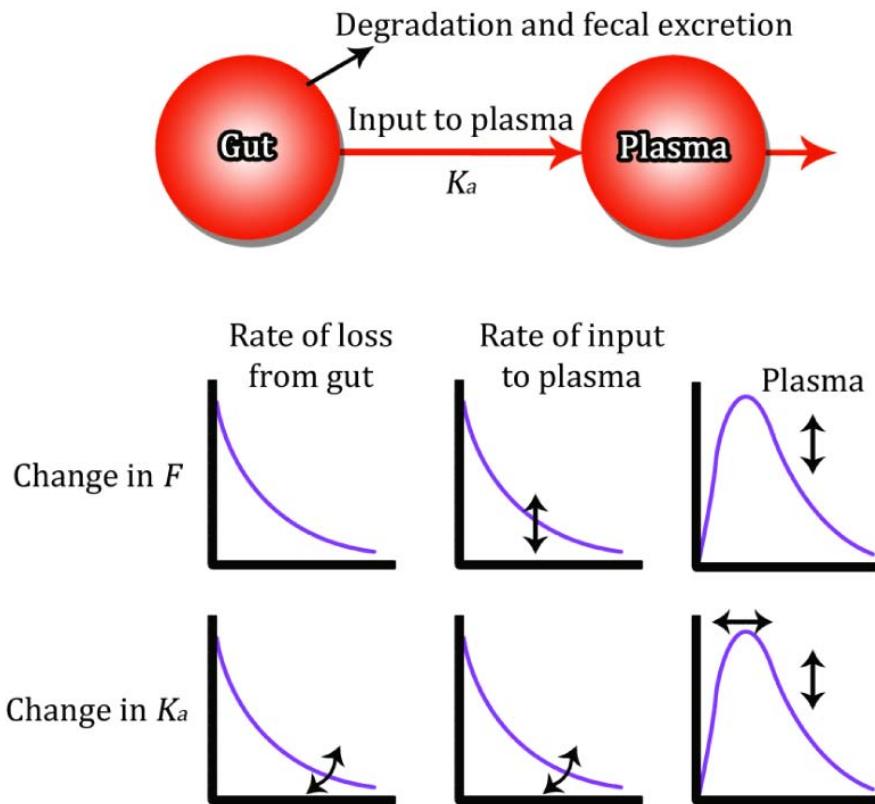


그림 1-24. 장으로부터의 일차 소실(first-order loss)과 혈장으로의 일차흡수(first-order input into plasma)를 보여주는 그림. 생체이용률은 장으로부터의 일차 소실과 연관지어 혈장으로의 흡수속도를 결정하게 된다. 여기에는 나타나 있지 않으나, 단위배치함수로 흡수속도를 콘볼루션하면 반응 함수(response function)가 유도된다. y 축은 약물의 양 또는 농도이며 x 축은 시간이다. 화살표는 F 또는 k_a 가 변할 때 곡선의 변화를 보여준다.

$$F = \frac{k_a}{k_a + k_d} \quad (1-70)$$

식 1-70에서 k_d 는 위장관내 분해속도상수(gastrointestinal degradation rate constant)이다. 참

흡수속도상수를 정확히 추정하기 위하여 겉보기 흡수속도상수($k_{a\ app}$)는 물론, 흡수되는 약물의 분율(fraction)도 측정하여야 한다. AUC 는 위장관막을 통한 약물의 흡수와 간추출에 의하여 결정되는 생체이용률(F)에 따라 값이 변한다. 이와 더불어 장내 약물 분해(degradation)와 약물의 대변배설(fecal excretion)도 F 에 영향을 준다.

1.8. 생체이용률(bioavailability)의 추정(estimation)

생체이용률 F 를 추정하는 고식적 방법은 하루 혹은 일주일 간격으로 정주와 혈관외 투여를 순차적으로 하는 것이다. 먼저 정주 후 채혈한 다음, 일정 시간이 지난 후 혈관외 투여(경구)를 하고 다시 채혈한다. 정주와 경구투여 순서는 무작위화할 수 있다. 생체이용률을 추정하려면 꼭 그렇다는 보장은 없어도 두 시기(occasion) 사이의 청소율이 변하지 않는다는 전제가 필요하다. 어떤 약물은 간효소를 유도 또는 억제함으로써 청소율을 변화시켜, 두 번째 약물 투여 후 농도곡선을 간접적으로 변화시킨다. 수 시간 정도로 투약간격을 더 짧게 하여 두 가지 상이한 투여용법으로 투약하면 청소율의 변동성(nonstationarity) 문제를 많이 피할 수 있다. 이는 그림 1-25의 하단에서 볼 수 있다. 변동성이란 모수가 시간에 따라 변한다는 뜻이다.

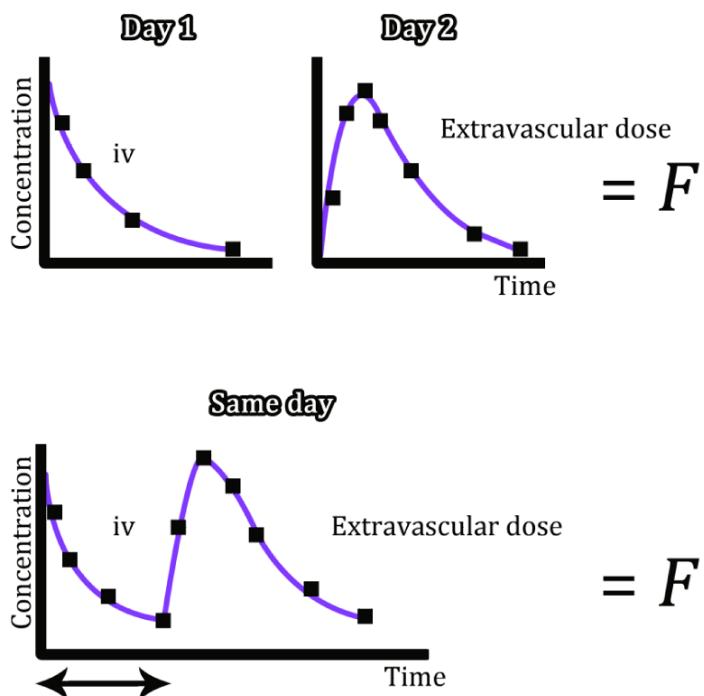


그림 1-25. 순차적 정주 및 혈관외 투여를 할 때, 투약 간격을 달리하는 것이 시간농도곡선에 미치는 영향. 기준약(reference dose, IV) 투여 후 하루 정도의 충분한 시간 간격을 두고 시험약(test dose, po)을 순차적으로 투여(위). 아래 그림에서는 기준약(reference dose)과 시험약(test dose)을 같은 날 투여하였으나, 투약간격이 가로축에 표시된 화살표만큼 짧았다. $=F$ 는 식 1-71, 1-72, 1-73을 사용하여 생체이용률을 구할 수 있는 방법을 나타낸다.

정주 때의 농도 C_{IV} 는 다음과 같다.

$$C_{IV} = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} = \frac{D}{V} \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \quad (1-71)$$

경구투여 때의 농도, C_{po} 는 경구투여 시간 t_{dose} 를 고려하여야 한다.

$$C_{po} = \frac{k_a F D_{po}}{V(k_a - k)} \cdot \left[e^{-k \cdot (t - t_{dose})} - e^{-k_a \cdot (t - t_{dose})} \right] \quad (1-72)$$

다음 단계는 정주 및 경구투여의 합인 모형(식 1-73)을 자료에 적합한다.

$$C_{total} = C_{IV} + C_{po} \quad (1-73)$$

이 모형에서 Cl , V , k_a , F 가 추정할 모형 모수이다. k 는 V 에 대한 Cl 의 비로 추정한다. 생체이용률 F 는 7장의 비구획 분석(non-compartmental analysis)에서 설명하겠지만, 식 1-74와 같은 방법으로 추정한다.

$$F = \frac{AUC_{0\ po}^{\infty}}{AUC_{0\ IV}^{\infty}} \cdot \frac{D_{IV}}{D_{EV}} \quad (1-74)$$

이 식은 정주 및 혈관외 투여 사이의 청소율이 일정하다고 가정한다.

1.9. 혈장 구획으로의 입력은 어떻게 변할까?(how does input to the plasma compartment vary?)

그림 1-26에서 여러 가지 전형적인 입력속도(윗줄)와 각각에 해당하는 혈장농도(아랫줄)를 볼 수 있다. 단회정주(bolus, A)와 영차지속정주(zero-order, B)는 흔하게 이용되는 전신투여법(systemic dosing)이다. 십이지장내, 복강내, 경구, 피하와 같은 혈관외 투여의 경우, 대체로 일차 입력(first-order input, C)을 가정한다. 반복영차 입력(multiple zero-order input, D)은 경피 부착포(transdermal patch)와 질내 기구(intravaginal ring)에서 볼 수 있다. 반복일차입력(multiple first-order input, E)은 대개 설하 투여된 약물에서 볼 수 있다. 이 경우 일부 약물은 구강(buccal cavity)을 통하여 국소적으로 흡수되고 나머지는 삼켜서 위장관으로 흡수된다. 항정상태에 신속하게 도달하고자 할 때는 로그 및 영차입력(zero-order input)의 조합(F)이 필요하다.

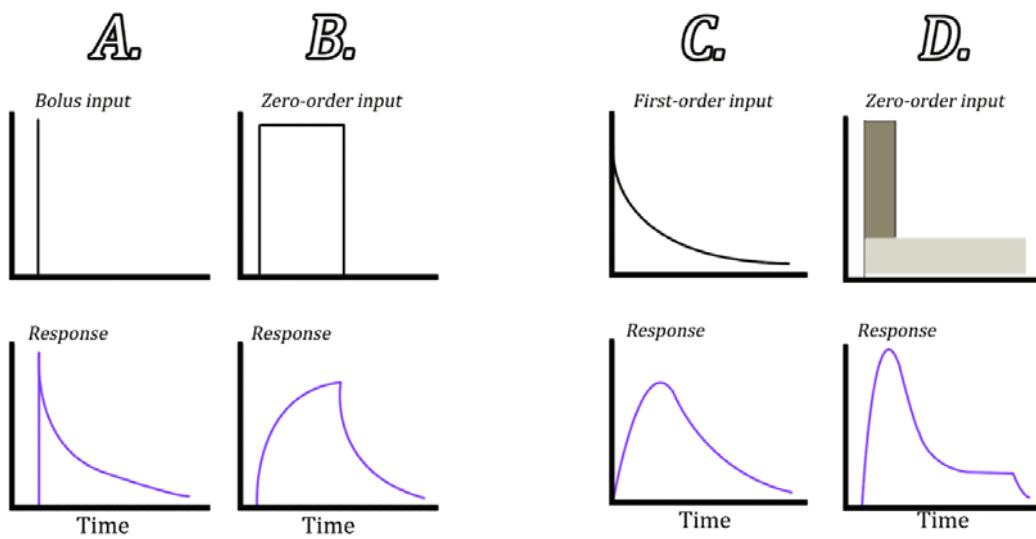


그림 1-26. 가중함수(weighting function)를 단위배치함수(unit disposition function)라고 가정할 때, 시간에 대한 입력 함수(input function versus time, 각 패널의 상단 그림)와, 시간에 따른 각각의 반응(혈장 농도, 각 패널의 하단 그림).

입력함수(input function)는 위장관으로부터 영차 및 일차 입력되는 것과 같이 일반적으로 둘 또는 그 이상의 서로 다른 형태의 입력 형태가 조합된 것이므로 위의 그림은 이상적인 경우이다. 그러나, 실용적인 관점에서 보면, 상이한 시간농도곡선을 분석할 때 어떤 종류의 입력 함수인가 예상하는 데 도움이 된다.

1.10. 반복 투여(multiple dosing)

이전 장에서는 단회투여(single dose administration)에 관하여 기술하였고, 이번 장에서는 약제를 이용한 치료 과정에 흔히 쓰이는 반복 투여(multiple dosing) 때의 약동학으로 그 범위를 확대해 보기로 한다. 약제를 혈관외로 반복 투여(multiple extravascular dosing regimen)하면 혈중농도는 증가하여 최대에 도달하였다가 감소하게 될 것이다. 일반적으로 첫 번째 투여한 용량이 완전히 제거되기 전에 두 번째 용량을 투여한다(그림 1-27).

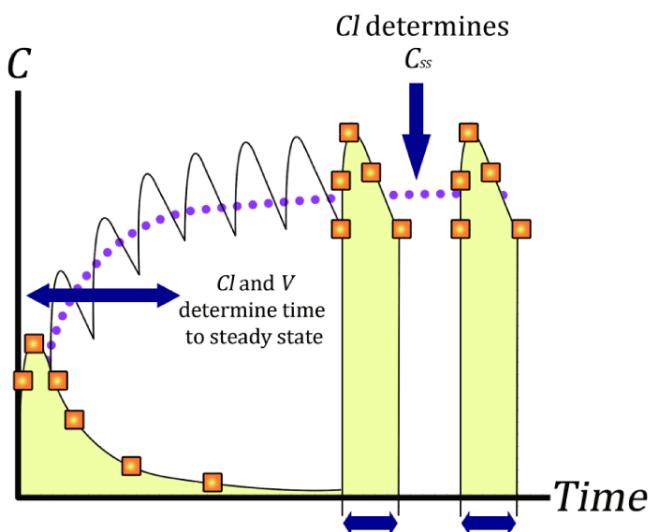


그림 1-27. 등속지속정주(constant rate input)할 때(점선)와 간헐적 혈관외 투여할 때(실선)의 차이를 설명한 그림. 만약 두 용법에서 단위 시간당 투여 속도(dosing rate)가 동일하다면, 항정상태 농도는 동일하다. Cl 은 투여 속도와 더불어 항정상태 농도를 결정하고, Cl 과 V 는 반감기에 영향을 주어 항정상태 도달시간을 결정한다.

따라서, 두 번째 용량을 투여한 이후의 혈중농도는 첫 번째 용량을 투여하였을 때의 혈중농도보다 높다. 이러한 축적(accumulation)은 항정상태에 도달할 때까지 지속된다. 첫 번째 용량에 대하여, 화합물이 축적되는 상대적인 정도는 축적인자(accumulation factor), R 로 정량화할 수 있다. R 은 투약간격(dosing interval) τ 와 반감기에 따라 좌우된다. 예를 들어, 약제를 반복 투여할 경우, 첫 번째 용량 투여 후의 $C_{max,1}$ 와 항정상태 농도 $C_{max,ss}$ 가 같다면, 축적이 일어나지 않은

것이다. $C_{max,ss}$ 와 $C_{max,1}$ 의 비(ratio)인 축적률(accumulation ratio)은 다음 식으로 표현할 수 있다.

$$R = \frac{C_{\max,ss}}{C_{\max,1}} \quad (1-75)$$

항정상태와 첫 번째 용량 투여 후의 C_{max} 를 대체하면 다음 식과 같다.

$$R = \frac{\frac{D_{IV}}{V} \left(\frac{1}{1 - e^{-k \cdot \tau}} \right)}{\frac{D_{IV}}{V}} = \left(\frac{1}{1 - e^{-k \cdot \tau}} \right) \quad (1-76)$$

k 를 $\ln 2/t_{1/2}$ 로 바꾸면,

$$R = \left(\frac{1}{1 - e^{\frac{-\ln 2}{t_{1/2} \cdot \tau}}} \right) \quad (1-77)$$

$\ln 2/t_{1/2}$ 을 ε 로 치환하면 다음 수식이 된다.

$$R = \left(\frac{1}{1 - e^{-\varepsilon \cdot \tau}} \right) \quad (1-78)$$

식 1-78은 약물 축적지표 R 이 반감기와 투약 간격 τ 에 의존하고 투여량과는 독립적임을 보여준다. $\tau/t_{1/2}$ 의 비가 작을수록 축적 정도가 커진다. $\tau=t_{1/2}$ 일 때 항정상태 평균 농도가 첫 투여 후 평균농도의 약 2배 정도가 된다. 반감기가 90% 항정상태 도달시각만을 결정하는 반면, 투여 속도와 청소율이 항정상태 평균농도(average steady state concentration)를 결정한다.

$$C_{ss} = C_{average} = \frac{FD_{po}}{\tau} \cdot \frac{1}{Cl} = \frac{AUC}{\tau} \quad (1-79)$$

AUC 는 단회 투약 후 $AUC_{0-\infty}$ 또는 항정상태에서 투약간격 $0-\tau$ 사이의 면적 $AUC_{0-\tau}$ 이고, 이는 선형 약동학을 가정한다.

흡수가 속도제한 단계일 때 플립플롭 상황이 발생한다. 이 상황에서는 시간농도곡선의 말단

기울기가 흡수기를 반영하여 k_a 이다. 그림 1-28의 좌측 그림은 시간농도곡선(식 1-35)에서 k 와 k_a 의 크기를 서로 바꾸었을 때의 영향을 보여준다. 좌측 그림의 파란 실선은 $k_a > k$ 로 플립플롭이 발생하지 않기 때문에, 말단 기울기가 $k=0.1$ 이다. 파란 대시선은 $k > k_a$ 로 플립플롭 현상 때문에 말단 기울기가 $k_a=0.1$ 이다. 따라서 두 시간농도곡선의 말단 기울기는 동일하다. 그림 1-28의 중앙 그림과 같이, 청소율이 낮은 약물과 높은 약물에서, k_a 가 동일하고 흡수속도제한성 제거(absorption rate limited elimination, $k > k_a$)일 때, 두 약물 모두 플립플롭 때문에 말단 기울기가 k_a 가 된다. 한편, 그림 1-28의 우측 그림과 같이, 청소율이 낮은 약물과 높은 약물(k 가 서로 다름) 모두 제거속도제한성 제거($k_a > k$)일 경우 플립플롭이 발생하지 않으므로, 말단 반감기가 두 약물의 k 가 되어 서로 다르다.

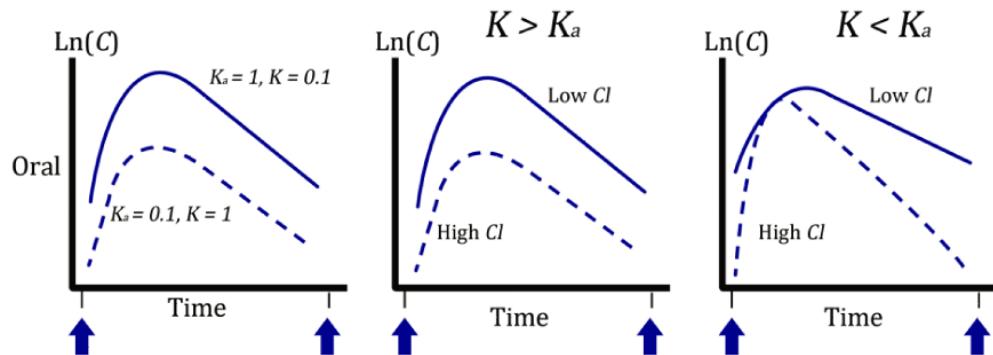


그림 1-28. 항정상태일 때 한번의 투약간격 동안의 시간농도곡선. 플립플롭 현상($k > k_a$)이 원쪽 그림(점선으로 된 곡선)과 가운데 그림(두 곡선 모두)에서 나타난다. 플립플롭 현상이 나타나면, 말단기에 흡수속도상수에 대한 정보가 있다. 가운데 그림은 청소율이 낮은 약물과 높은 약물의 시간 경과와 함께 플립플롭 현상을 보여준다. 오른쪽 그림은 일반적인 상황을 보여준다($k < k_a$).

그림 1-29는 반복투여 후 시간농도곡선을 보여주며, 항정상태의 $AUC_{0-\infty}$ 는 그 투약간격 동안에 제거되는 약물의 양에 해당한다는 것을 강조하여 보여준다.

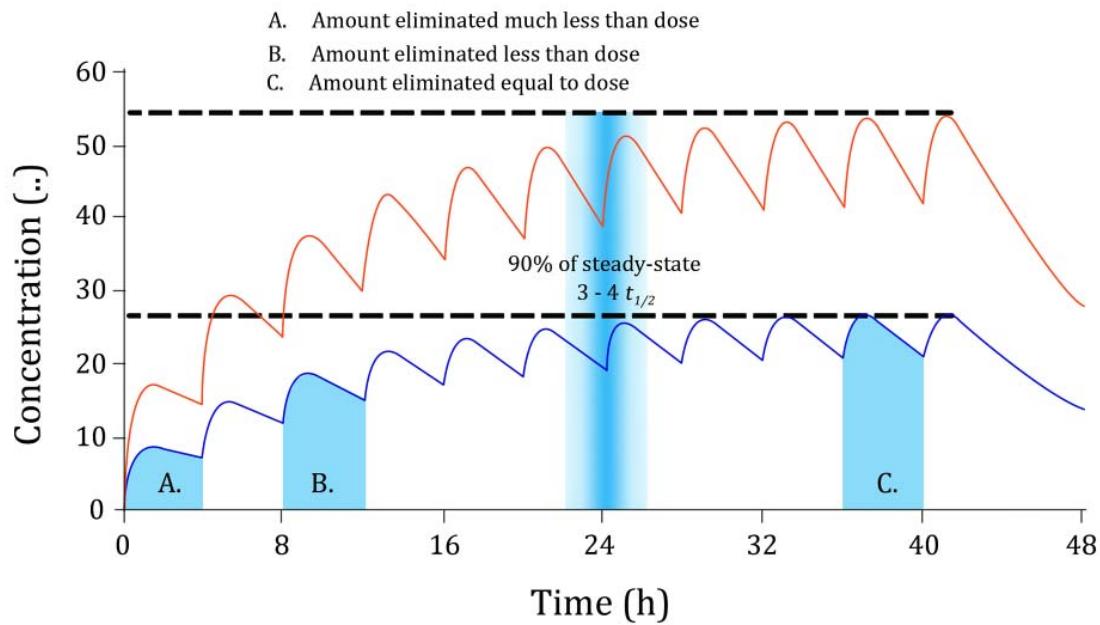


그림 1-29. 일정한 투약 간격으로 반복 투여할 때의 시간농도곡선 시뮬레이션. 투여 속도(dosing rate)가 투약간격 내에 제거되는 약물의 양을 초과하는 한 시간이 지남에 따라서 축적이 발생한다. 즉 농도가 올라간다. 약물의 반감기는 7시간이다. 3-4 반감기, 즉 21-28시간 사이(회색 영역)에 항정상태에 도달하였다. A-C는 한번의 투약 간격 내에서 소실되는 약물의 양에 해당하는 AUC를 의미한다. 고용량으로 투여했을 때를 빨간 선, 저용량으로 투여했을 때를 파란 선으로 나타내었다.

1.11. 여러 부위에서의 흡수(absorption from multiples sites)

때때로 약물을 혈관외 투여한 후에 혈장 농도 곡선에서 복수의 최고점(multiple peaks)을 관찰할 수 있다. 복수의 최고점(multiple peaks)이 있다고 항상 장간재순환(enterohepatic recirculation)을 의미하는 것은 아니다. 경구 투여한 후 발생하는 복수의 최고점(multiple peak)의 원인으로는 위운동(gastric motility) 감소, pH 의존성 투과율(permeability) 때문에 발생하는 흡수의 차이, 수송체의 밀도(transporter density), pH에 따른 용해도(solubility) 차이, 유출 기전(efflux mechanism), 장간재순환(enterohepatic recycling), 위장관 내 흡수창(absorption window)의 존재 등이 있다. 그림 1-30은 설하투여 약물의 모형이다. 약물의 일정 분율 $Frct$ 가 구강(buccal cavity)에서 빠르게

전신으로 흡수되며, 이것 때문에 농도 곡선의 첫 번째 최고점(peak)이 발생한다. 구강으로 흡수되지 않고 침과 함께 위장관으로 넘어간 약물의 일부, $1-Frct$ 는 위장관에서 흡수되며, 이것이 농도 곡선의 두 번째 정점(peak)을 유발한다.

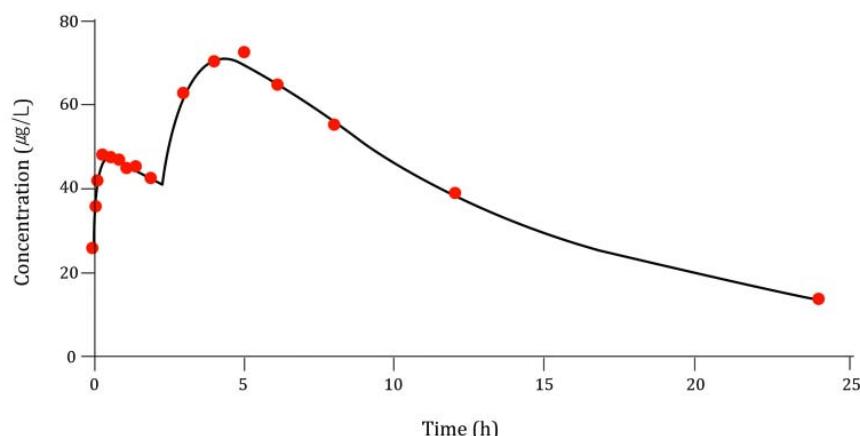
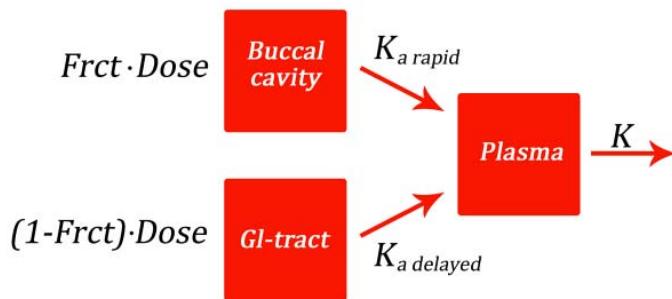


그림 1-30. 전형적인 시간농도곡선을 가진 이중 흡수처 흡수모형(two-site absorption model). 두 번째 최고점은 약 5시간 후에 보인다. $Frct$ 는 투여된 약물 중 구강에서 흡수된 양의 분율(fraction)이다. $k_{a\ rapid}$ 는 빠른 흡수속도상수(rapid absorption rate constant)를 의미하고, $k_{a\ delayed}$ 는 느린 흡수속도상수(slow absorption rate constant)를 의미한다.

식 1-80에 구강으로부터의 입력속도를 표시하였다.

$$\text{Rapid input} = Frct \cdot Dose \cdot k_{a\ rapid} \cdot e^{-k_{a\ rapid} \cdot t} \quad (1-80)$$

구강에서 흡수되지 않고 위장관으로 넘어가서 늦게 흡수되는 약물의 입력속도는 다음과 같이 표시한다.

$$\text{Delayed input} = (1 - Frct) \cdot \text{Dose} \cdot k_{a \text{ delayed}} \cdot e^{-k_{a \text{ delayed}} \cdot (t - t_{lag})} \quad (1-81)$$

총입력 속도(total input rate, 식 1-80, 1-81)는 구강의 빠른 흡수속도와 위장관의 지연된 흡수속도의 합이다. 빠른 흡수속도상수, $k_{a \text{ rapid}}$ 와 지연된 흡수속도상수, $k_{a \text{ delayed}}$ 에 의한 섭취 과정(uptake process)의 흡수속도상수가 상이함을 유념하자. 혈장 약동학의 미분방정식 모형은 다음과 같이 총입력 속도와 제거 속도의 차이로 표현할 수 있다.

$$V \cdot \frac{dC}{dt} = \text{total input rate} - Cl \cdot C \quad (1-82)$$

이런 일반적인 모형(generic model)은 다른 일차 입력 부위(first-order input site)에 대해서도 매우 유용하게 사용할 수 있을 뿐만 아니라, 부착포(patch) 등의 경피 기구(transdermal device)로부터 방출(burst) 및 유지용 지속주입(maintenance infusion)과 같은 반복 영차 입력(multiple zero-order input) 또한 포함할 수 있도록 확대가 가능하다.

1.12. 혈관외 투여의 결론(conclusions for extravascular dosing)

흡수속도는 흔히 흡수속도상수 k_a 로, 흡수의 정도는 생체이용률 F 로 기술한다. 지연시간(lag-time), 복수의 농도최고점(multiple concentration peaks), 영차 흡수속도(zero-order absorption rate)는 혈관외 투약 후의 혈장 약동학을 해석하는데 혼동을 초래한다. 그림 1-31은 예를 들어 경구투여의 약동학적 특성을 요약하고 있다. 식사와 제형(formulation) 간의 상호작용은 Fleisher 등(1999)의 자료를 참고하자.

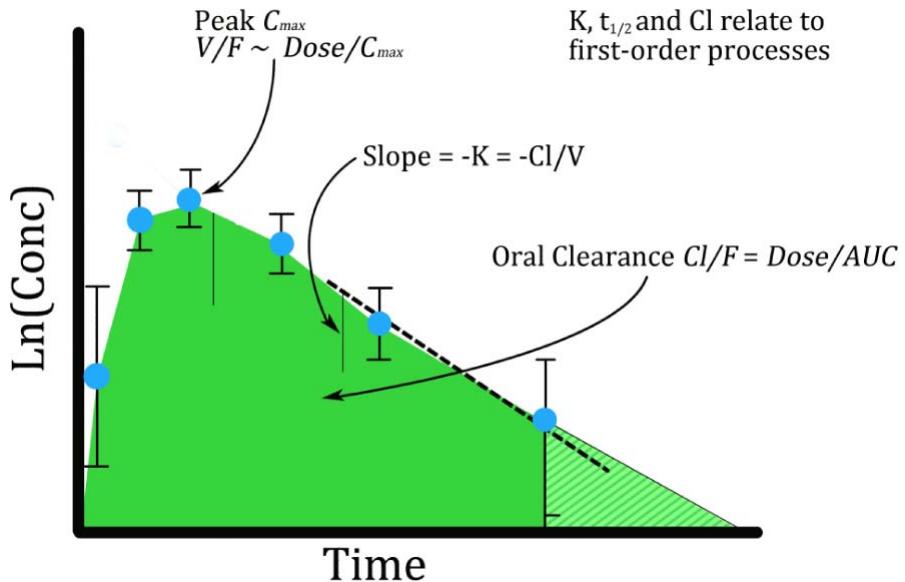


그림 1-31. 혈관외(경구) 투약 후 시간농도곡선의 여러 구간에 대한 결정요인을 설명한 그림. Cl 과 반감기($t_{1/2}$, 즉 k)는 일차 과정과 관련이 있다. 비스듬한 평행선의 음영을 넣어 추정한 부분은 마지막 관찰값부터 무한대까지의 면적을 나타낸다. 검정색 대시선은 $-k$ 나 $-Cl/V$ 와 같은 기울기를 의미한다. $Dose/C_{max}$ 는 V/F 의 근사값이며 초기 추정값으로 사용할 수 있다.

1.13. 분석 예제

1.13.1. 일구획 단회정주(one-compartment IV bolus dosing)

○ 배경

- 네 명의 자원자에게 약물 A 10 mg을 단회 정주하였다. 남자 두 명(피험자 1, 2)과 여자 두 명(피험자 3, 4)에게서 혈장 샘플을 얻었다.
- 약물 A의 약동학적 특성을 분석하기 위해 V , k_e 기준 계산 방법과 V , CL 기준 계산 방법을 각각 사용하여 보자. 또한, 4명의 피험자에서 약동학적 특성(예. 청소율, 분포용적, 곡선하면적 등)이 어떻게 다른지 비교해 보자.

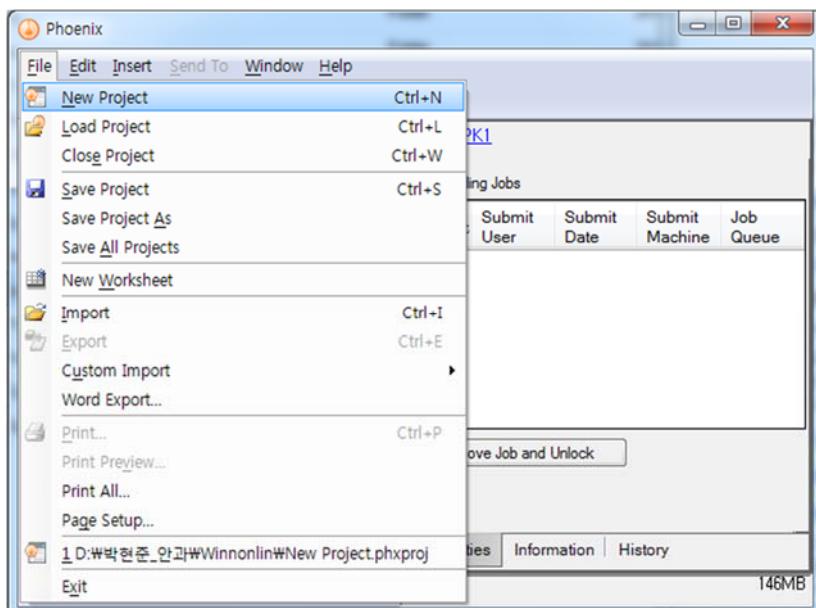
○ 실습목표

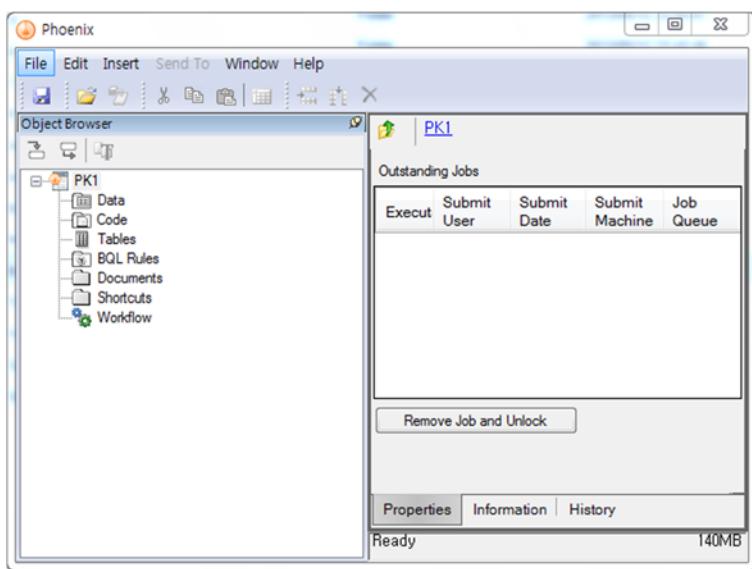
- 자료의 특성을 도표를 작성하여 탐색한다.
- 모수 추정을 위한 초기값을 구한다.
- 4명의 피험자에서 각각 단회정주 약동학 특성을 구한다.

○ 자료 불러오기

- 새 프로젝트를 열고 PK1이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK1 입력





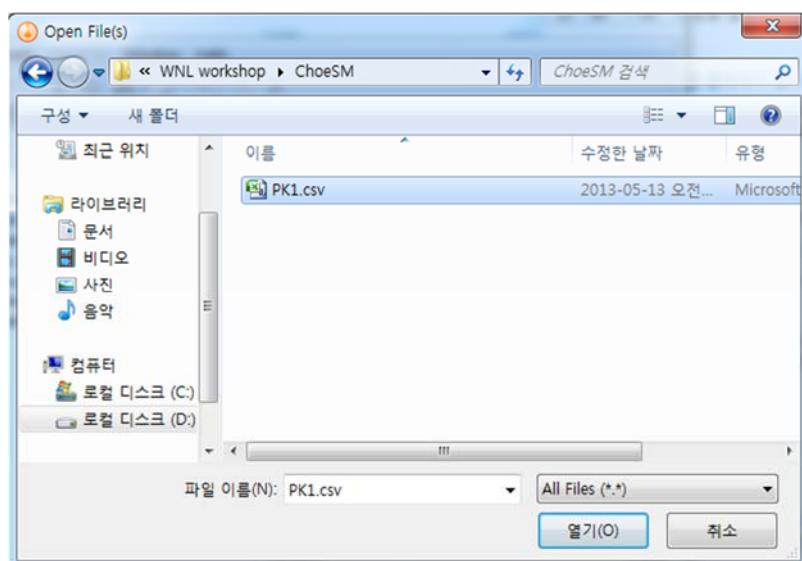
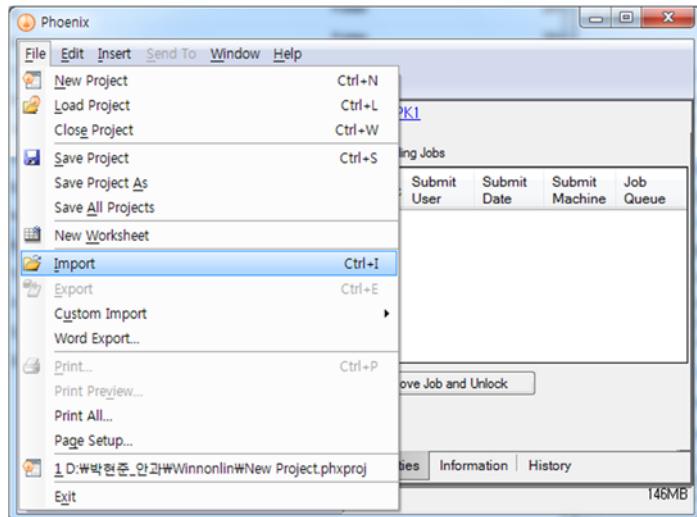
○ PK1.csv

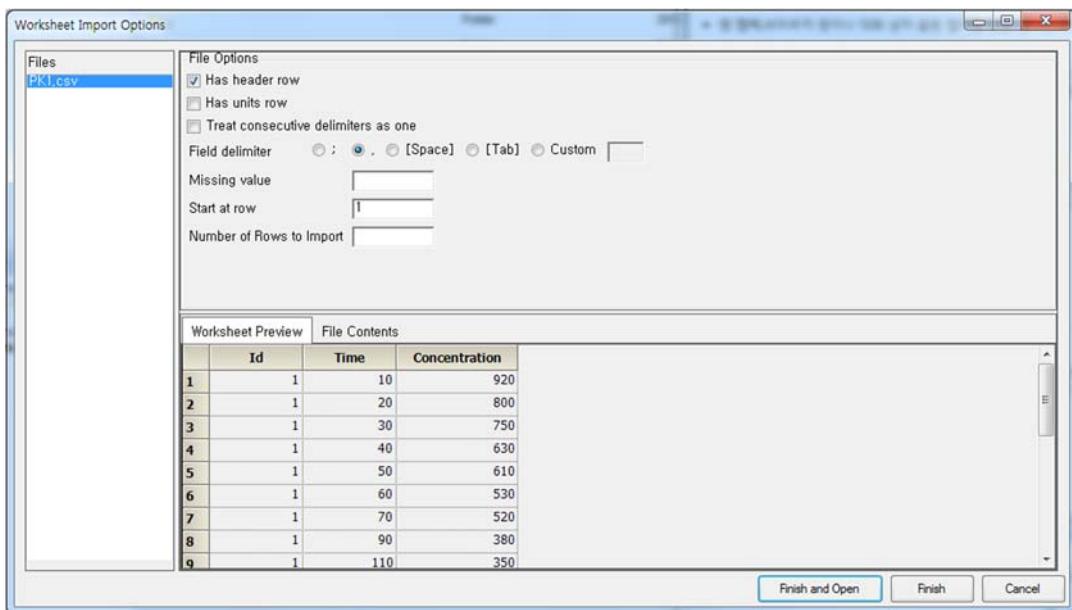
ID	Time	Concentration
1	10	920
1	20	800
1	30	750
1	40	630
1	50	610
1	60	530
1	70	520
1	90	380
1	110	350
1	150	200
2	10	850
2	20	630
2	30	580
2	40	410
2	50	400
2	60	270
2	70	260
2	90	145
2	110	120

2	150	42
3	10	800
3	20	680
3	30	550
3	40	465
3	50	370
3	60	320
3	70	245
3	90	185
3	110	110
3	150	60
4	10	465
4	20	400
4	30	380
4	40	330
4	50	300
4	60	290
4	70	245
4	90	215
4	110	165
4	150	120

– PK1.csv를 불러 온다

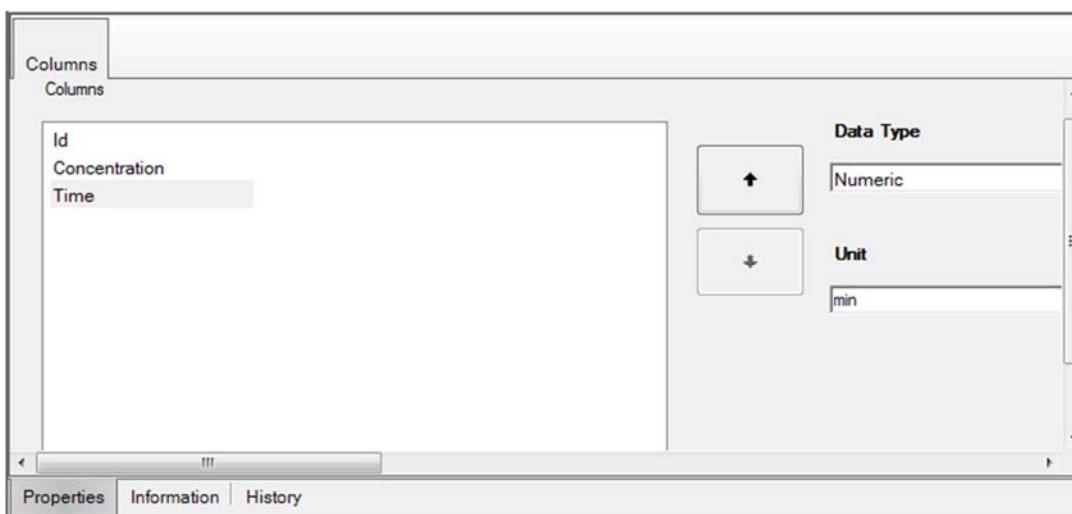
File → Import → PK1.csv 선택 → 열기 → Finish and open





– 단위를 설정한다.

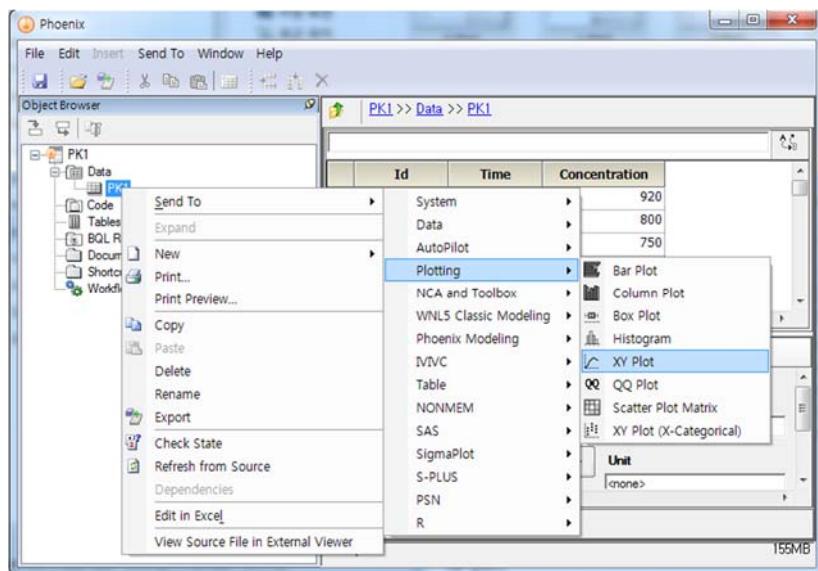
데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 Time의 단위를 min, Concentration의 단위를 ug/L로 기입한다. 직접 입력하거나 Unit Builder를 사용할 수 있다.



○ 도표작성

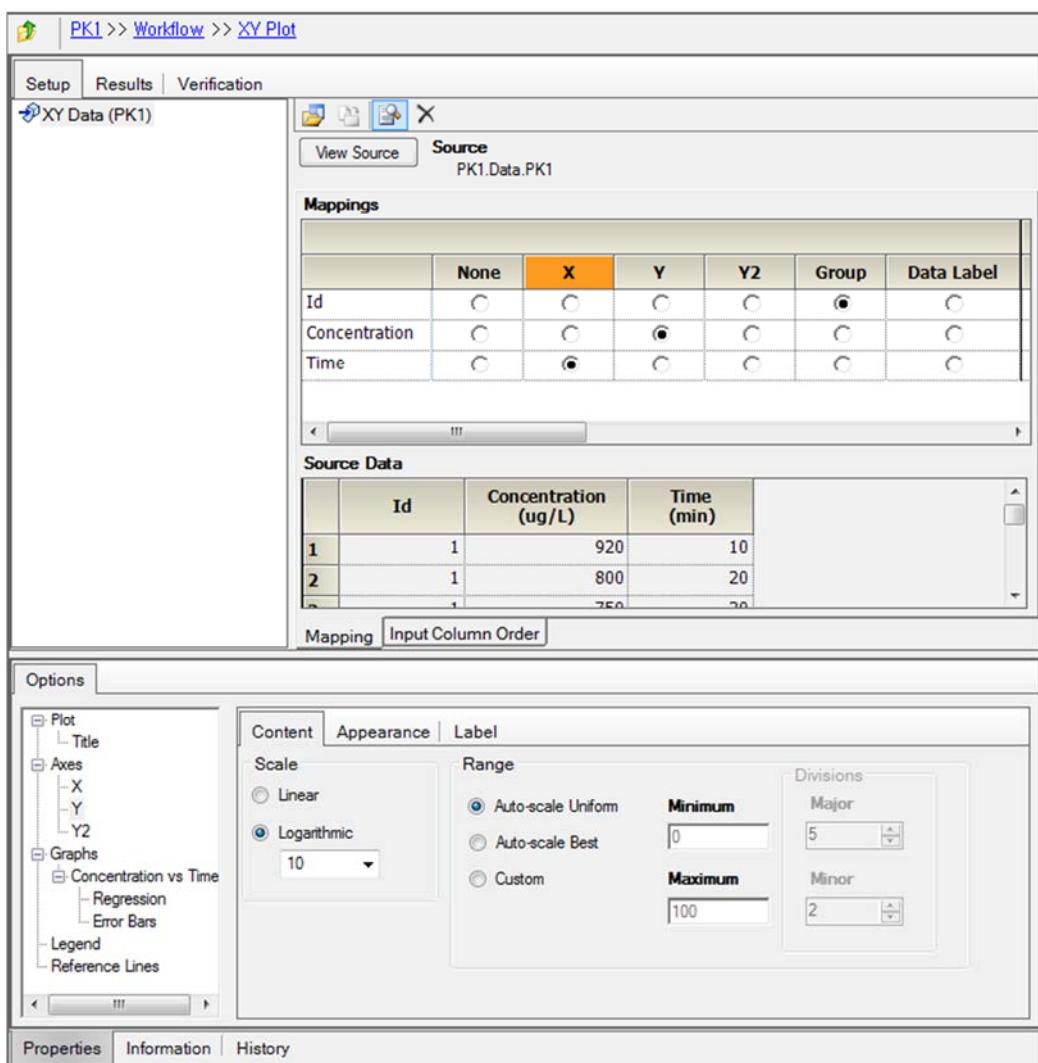
데이터 시트 우클릭 → Send to → Plotting → XY Plot → 옵션 조정 → 재실행

– XY Plot 실행



– 옵션

- 원편의 작업선택창에서 Workflow → XY Plot 선택
- 화면 위쪽 Setup 탭에서 ID를 Group, Concentration을 Y축, Time을 X축으로 맵핑한다. 이렇게 하면 각 ID별로 시간에 따른 농도 변화 양상을 그래프로 얻을 수 있다.
- 화면 아래쪽 Options 탭에서 Axes → Y를 선택하고 스케일을 Logarithmic으로 바꾼다. 이렇게 하면 농도에 로그를 취한 값의 시간에 따른 양상을 그릴 수 있다.



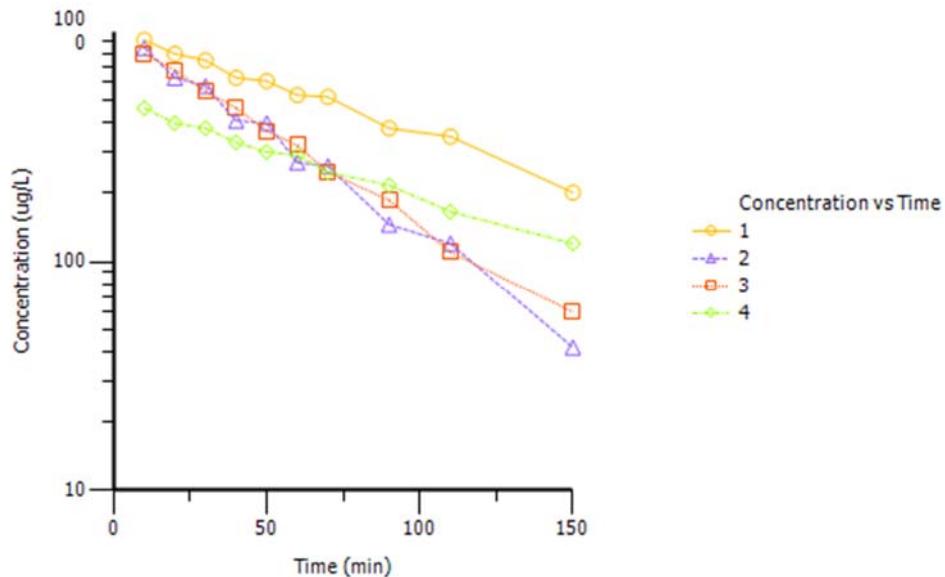
– 재실행

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭한다.



- 결과

Result 탭 → Plots → Output을 선택한다.



4명의 피험자 모두 대략적으로 시간에 따른 농도 감소가 단항 지수함수적인 것을 관찰할 수 있다. 피험자 1과 2를 비교하면 2번 피험자가 AUC가 더 작으며, 따라서 청소율이 더 클 것이라 예상할 수 있으며, Y 절편이 거의 같은 것으로 보아 분포용적이 유사할 것으로 보인다. 피험자 3과 4의 경우 곡선이 교차하는 형태로 눈으로는 어느 쪽이 AUC가 클지 알기 어렵고, Y 절편에 해당하는 농도가 높은 쪽이 분포용적이 더 작을 것이다.

○ 초기값 구하기

- 비구획분석 결과 이용

데이터 시트 우클릭 → Send to → NCA and Toolbox → NCA → 옵션 조정 → 실행

- Setup 탭 → Main에서 ID를 Sort로 설정

PK1 >> Workflow >> NCA

Setup | Results | Verification

Main (PK1)

Dosing | Slopes Selector | Slopes | Partial Areas | Therapeutic Response | Units | Parameter Names

Source: PK1.Data.PK1

Mappings

	None	Sort	Carry	Time	Concentration
Id	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Source Data

	Id	Concentration (ug/L)	Time (min)
1	1	920	10
2	1	800	20
3	1	750	30

Mapping | Output Sort Order

- Setup 탭 → Dosing에서 Use internal worksheet을 체크하고 각 ID마다 Dose에는 10000을, Time에는 0을 입력한다. 이는 Time 0에서 10000 ng을 투여했음을 의미한다.

PK1 >> Workflow >> NCA

Setup | Results | Verification

Main (PK1)

Dosing | Slopes Selector | Slopes | Partial Areas | Therapeutic Response | Units | Parameter Names

Use internal Worksheet | Rebuild | View Source

	Id	Dose	Time of Dose	Tau
1	1	10000	0	
2	2	10000	0	
3	3	10000	0	
4	4	10000	0	

- Result 탭에서 결과를 확인하여 각 모수의 평균치를 초기값으로 활용한다.

	Id	Rsq	Rsq_adjusted	Corr_XY	No_points_lambda_z	Lambda_z	Lam
1	1	0.98618201	0.98420801	-0.99306697		9	0.010399059
2	2	0.98803484	0.98632553	-0.99399942		9	0.020741945
3	3	0.9962112	0.99566994	-0.9981038		9	0.01893563
4	4	0.99394067	0.99307505	-0.99696573		9	0.0094943946

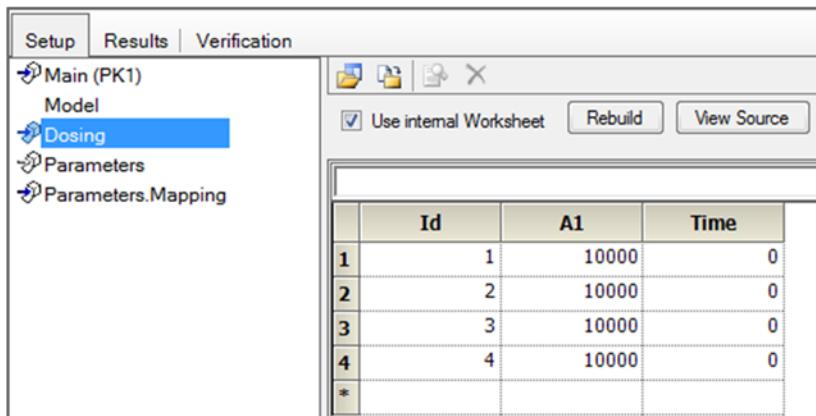
– 도표와 수식 곡선을 이용

데이터 시트 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model

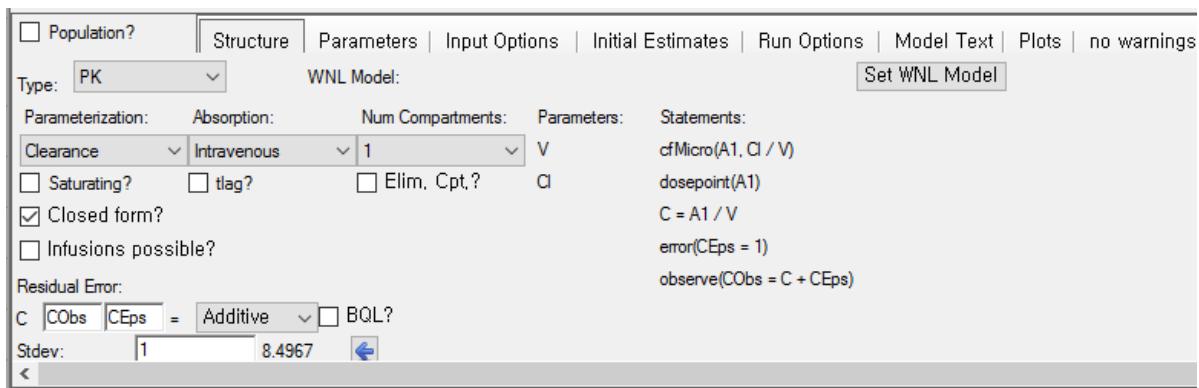
- Setup 탭 → Main0에서 ID를 Sort로, Concentration을 CObs로 설정

	None	Sort	A1	Time	CObs
Id	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

- Setup 탭 → Dosing에서 용량 및 투여 시간 입력

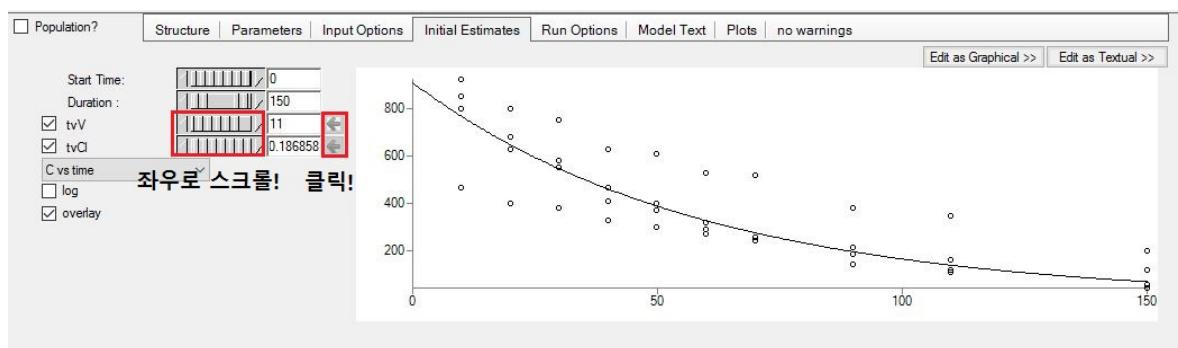


- 화면 아래쪽의 Properties → Structure에서 Type과 Parameterization, absorption, number of compartments를 정해주면 Parameter가 결정된다. 아래 예시는 V, Cl을 parameter로 설정한 경우이다.



- Initial Estimates 탭에서 비구획분석 분석에서 구한 initial estimate 평균값을 입력한다. Overlay를 체크하면 모든 피험자의 자료를 한 번에 볼 수 있다.
- Time에 마지막 관측 시각인 150(분)을 입력한다.
- tvV와 tvCl 오른쪽의 스크롤바를 드래그하여 수식곡선이 자료와 적절히 맞는 초기값이

설정되도록 한다. 수치 입력창 오른쪽의 <을 클릭하여 초기값을 설정한다.

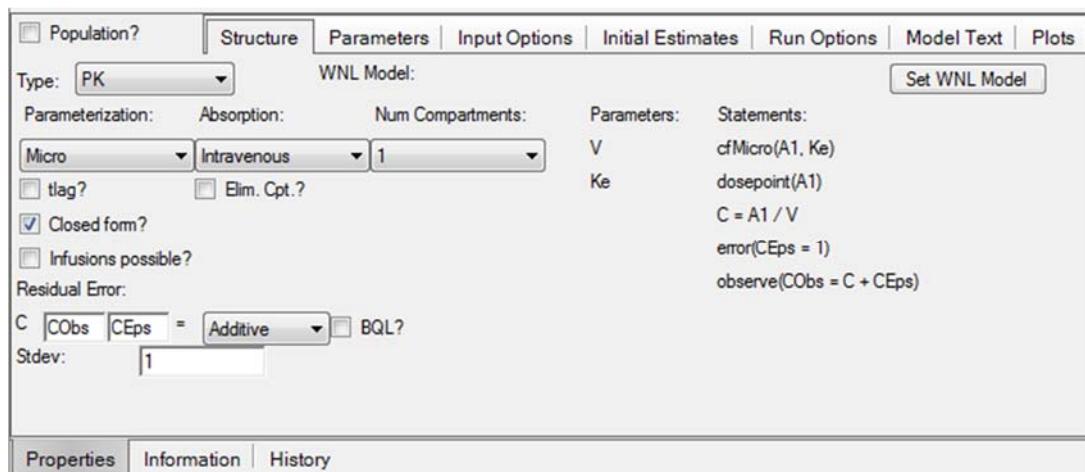


○ 일구획모형 계산하기

Structure 설정 → 실행

– V, k_e 모수를 기준으로 계산

- Structure 탭의 Parameterization, Absorption, Num Compartments를 확인한다.



- Output Data → Theta에서 각 모수 추정치와 CV 등을 확인한다.

	Id	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%
1	1	tvV	39.9137		0.73368249	1.8381721
2	1	tvCl	0.409359		0.010388455	2.5377371
3	1	stdev0	20.8023		4.6515589	22.360791
4	2	tvV	39.2649		1.3232158	3.3699711
5	2	tvCl	0.811265		0.023881583	2.9437462
6	2	stdev0	27.4584		6.1398697	22.360624
7	3	tvV	40.892		0.4346953	1.0630326
8	3	tvCl	0.778634		0.0075643903	0.97149498
9	3	stdev0	8.77787		1.9627786	22.360534
10	4	tvV	79.7885		1.181736	1.4810856
11	4	tvCl	0.783043		0.01659277	2.1190113
12	4	stdev0	8.4967		1.8999211	22.360694

– V, CL 모수를 기준으로 계산

- Structure 탭의 Parameterization을 Clearance로 변경하여 실행한다.
- Results를 확인한다.

1.13.2. 일구획 경구투여(one-compartment oral dosing)

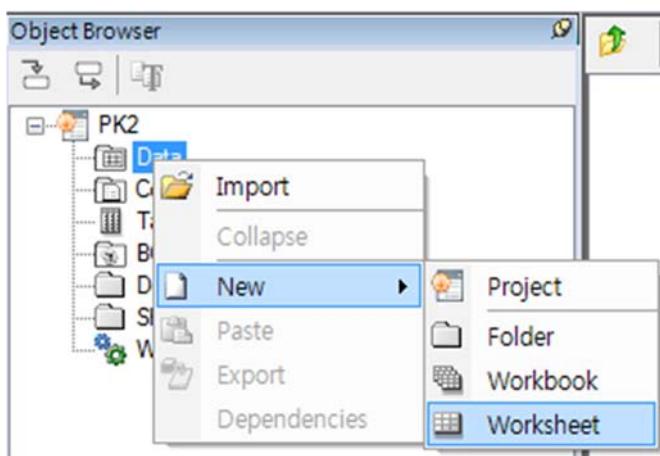
○ 배경

Drug A 내복액(oral solution)을 $100 \mu\text{g}$ 경구 투여한 자료로 도표를 이용한 자료 탐색, 비구획모형분석, 흡수지연시간(lag time)을 포함하지 않은 일구획 모형, 흡수지연시간을 포함한 일구획 모형을 구해 보고, 모형간 비교를 해 본다. 이 실습에서는 제거과정과 흡수과정 중 제거과정이 속도제한단계라 가정한다.

○ 자료 입력

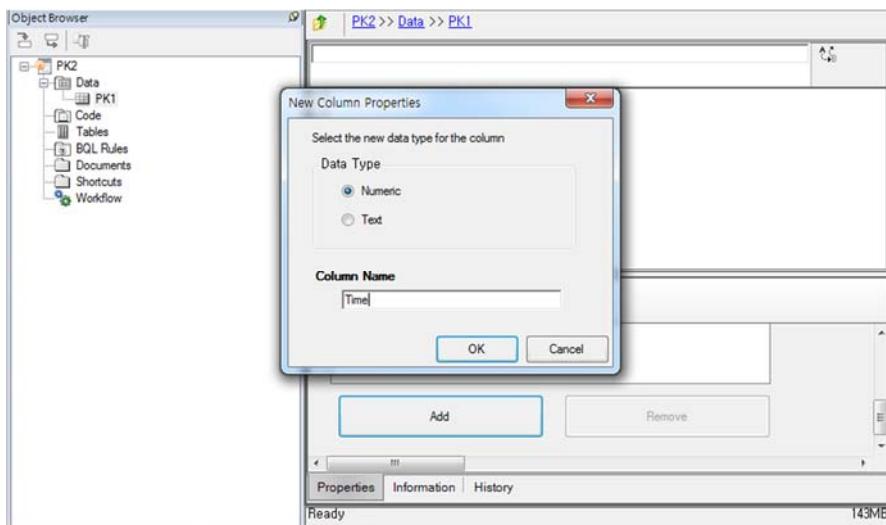
새 프로젝트 열어서 PK2로 명명 → Data 우클릭 → New → Worksheet → 자료 입력

- 새로운 워크시트 생성 후 PK2로 명명.

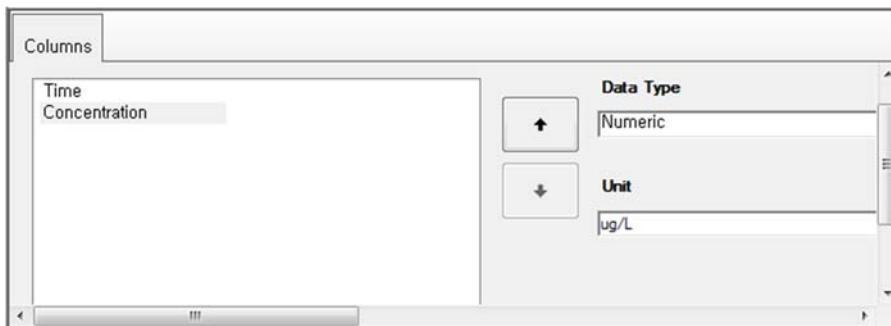


- 워크시트에 열 추가

- PK2 워크시트를 선택 후 우측 화면에서 Add를 클릭하여 Time, Concentration 열을 추가한다.



- Time의 단위는 min, Concentration의 단위는 $\mu\text{g}/\text{L}$ 로 설정한다.



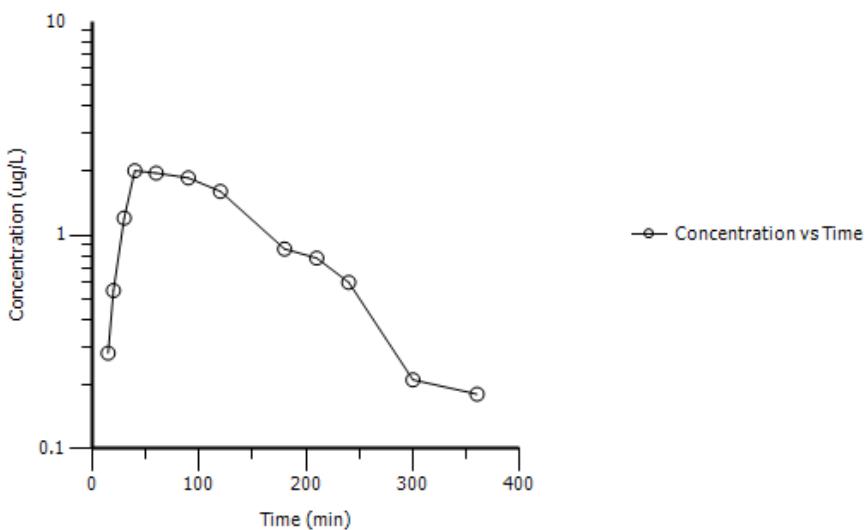
- 다음과 같이 자료를 입력한다.

	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g}/\text{L}$)
1	10	0
2	15	0.28
3	20	0.55
4	30	1.2
5	40	2
6	60	1.95
7	90	1.85
8	120	1.6
9	180	0.86
10	210	0.78
11	240	0.6
12	300	0.21
13	360	0.18
*		

○ 도표를 이용한 자료 탐색

PK2 우클릭 → Send to → Plotting → XY plot → X, Y 맵핑, Y축 로그스케일로 → 실행

PK1 실습을 바탕으로 도표를 작성하고 분석해본다.



○ 비구획분석

PK2 우클릭 → Send to → NCA and Toolbox → NCA → Dosing 설정 → 실행

PK1 실습을 바탕으로 비구획 분석을 수행하고 결과를 확인한다. 최종 모수의 종단기울기(terminal slope, Lambda_z로 보여줌)와 경구분포용적(oral volume of distribution, Vz_F_Obs)은 초기치를 설정하는 데 참고할 수 있다.

Results

Lambda_z

	Parameter	Units	Estimate
1	Rsq		0.9647446
2	Rsq_adjusted		0.95769351
3	Corr_XY		-0.98221413
4	No_points_lambda_z		7
5	Lambda_z		0.0093354049
6	Lambda_z_lower		90
7	Lambda_z_upper		360
8	HL_Lambda_z		74.24929
9	Tlag		10
10	Tmax		40
11	Cmax		2
12	Cmax_D		0.02
13	Tlast		360
14	Clast		0.18
15	AUClast		330.875
16	AUCall		330.875
17	AUCINF_obs		350.15643
18	AUCINF_D_obs		3.5015643
19	AUC_%Extrap_obs		5.5065202
20	Vz_F_obs		30.591779
21	Cl_F_obs		0.28558664
22	AUCTIME_prnd		249.57190

○ 혈관외 투여 일구획 분석, 지연시간이 없는 모형

PK2로 Pheonix model 열기 → Dosing 설정 → WNL 모형 선정 → 초기값 설정 → 실행

– 기본변수(시간, 농도) 맵핑

Main에서 아래와 같이 지정한다.

	None	Sort	A1	Time	CObs
Time	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

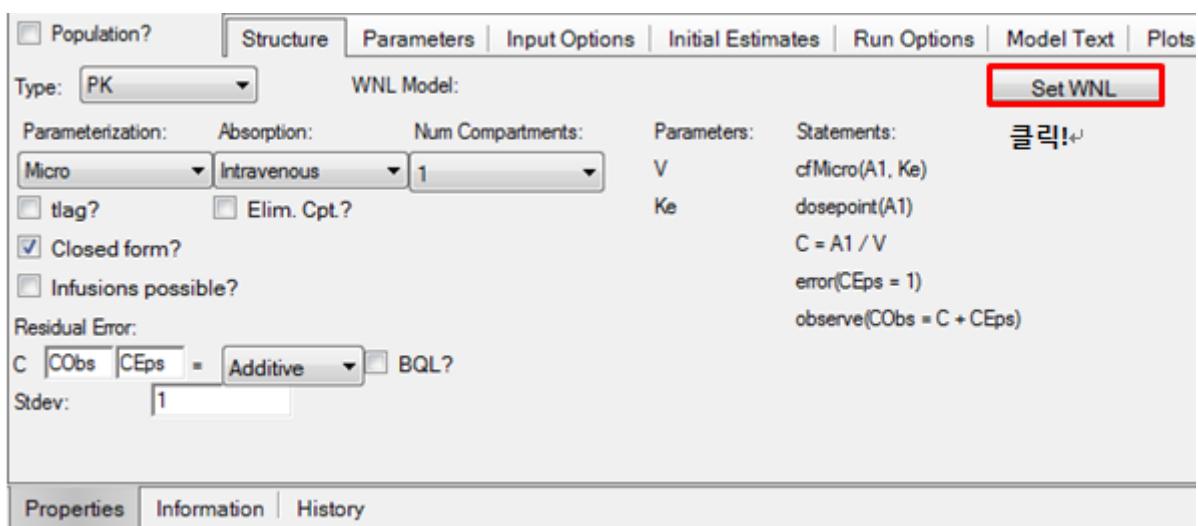
– Dosing 설정

Time 0에 100 µg을 투여하였음을 아래와 같이 입력한다.

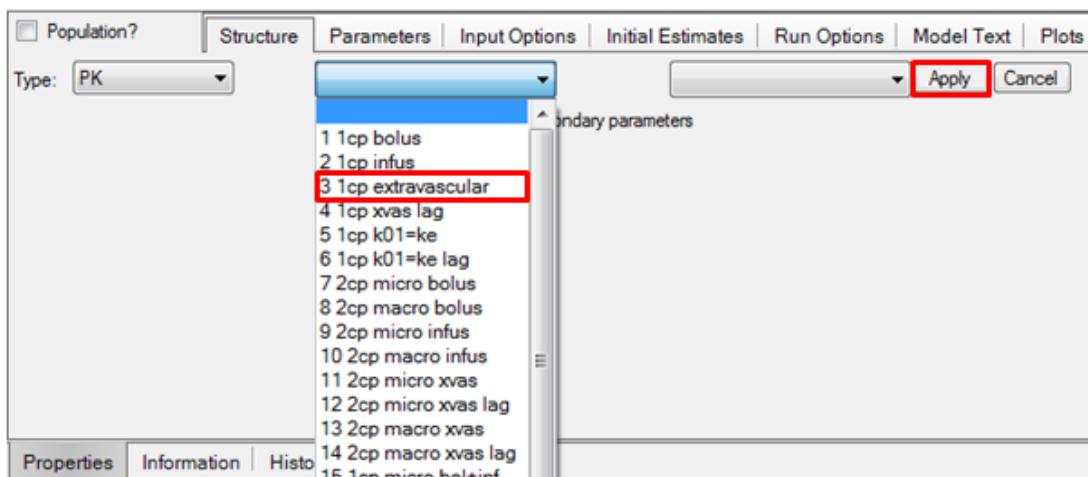
	A1	Time
1	100	0
*		

– WNL 모형 설정

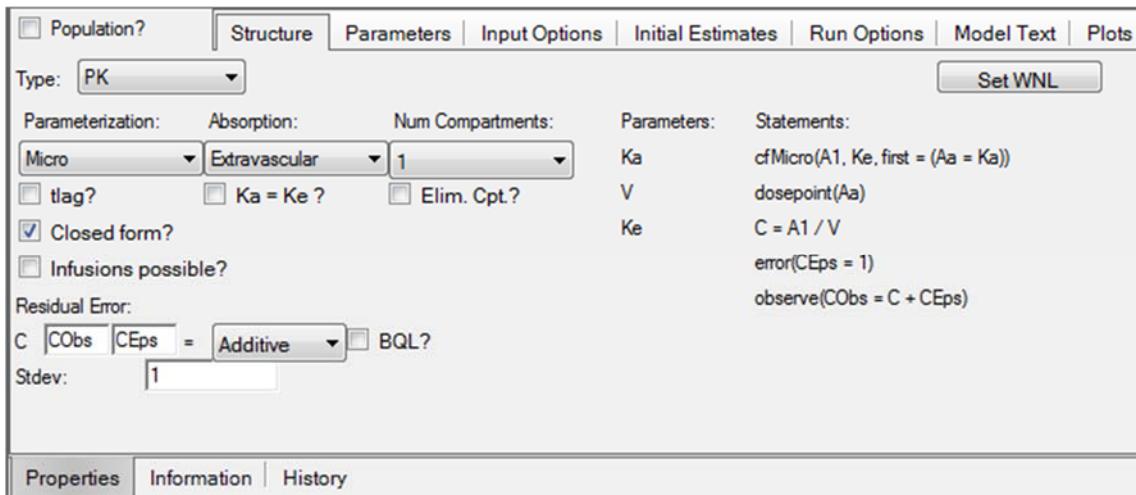
- 이 실습에서는 내장된 모형(built-in model)을 사용할 것이다. Structure 탭에서 Set WNL을 클릭한다.



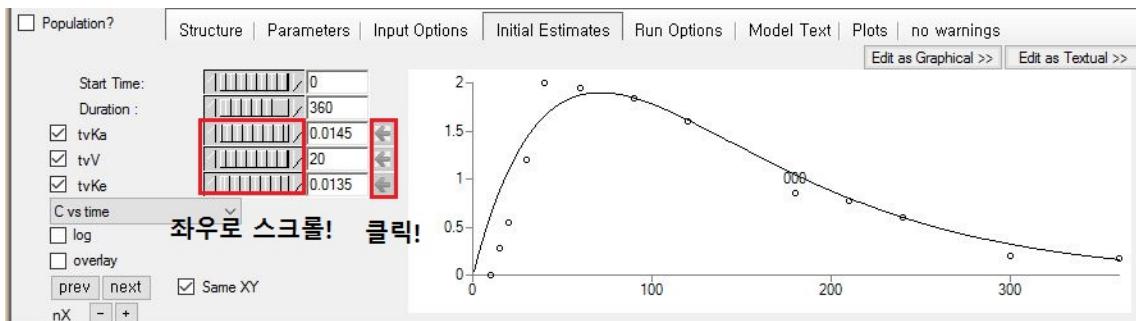
- 스크롤다운 메뉴에서 3번 모형인 1cp extravascular를 선택하고 Apply를 클릭한다.



- Structure 탭을 확인한다. k_a , V , k_e 모수가 설정되었음을 볼 수 있다.



- Initial Estimate 탭에서 초기값을 설정한다. Time에 360을 입력하고, tvV와 tvKe에 앞서 비구획모형에서 구한 경구분포용적, 종단기율기값과 유사한 값을 입력 후 스크롤바들을 조정해서 예측곡선이 자료를 잘 설명하도록 해 본다. 수치 오른쪽 화살표를 클릭하여 초기값을 설정한다.



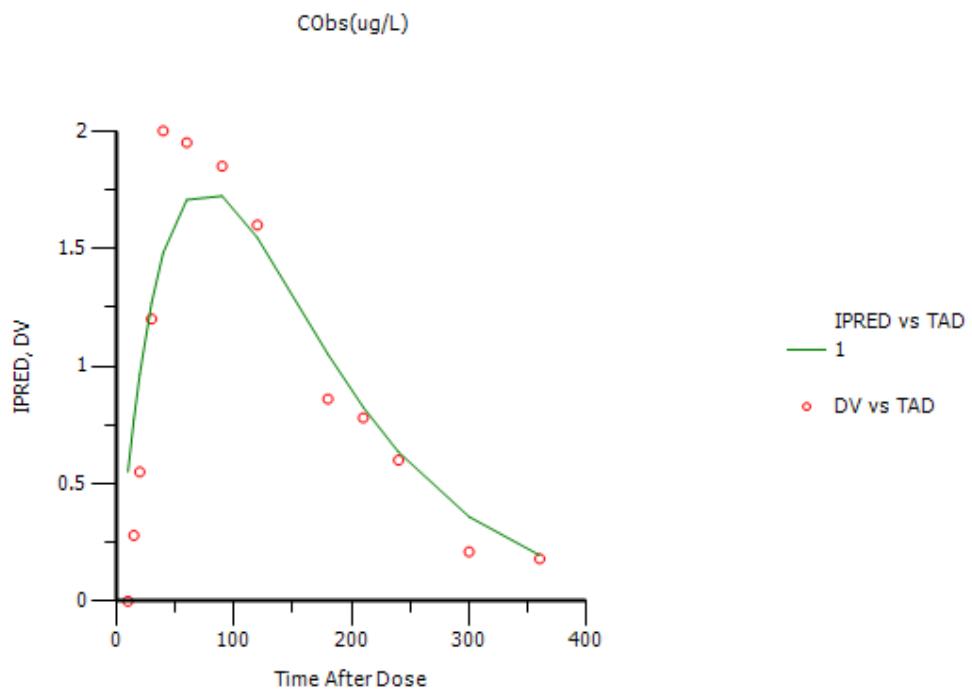
- Output Data → Theta에서 모수값과 CV 값 등을 확인한다.

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	tvKa	0.0132019	1/min	0.0054690036	41.425882	0.0008300564	0.025573744	770970
2	tvV	21.0173		8.6683332	41.2438	1.4080127	40.626587	1.954E+12
3	tvKe	0.0132023	1/min	0.0054702834	41.434321	0.0008275612	0.025577039	771010
4	stdev0	0.294982		0.057844619	19.609542	0.16412734	0.42583666	

- Output Data → Secondary에서 이차 모수값들을 확인한다. t_{max} 의 값이 비구획분석에서의 값(40분)보다 다소 뒤인 것을 확인할 수 있고, C_{max} 값은 비구획분석에서의 값($2 \mu\text{g}/\text{L}$) 보다 다소 낮은 것을 볼 수 있다.

	Secondary	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Tmax	75.7456		6.35245	8.3865597	61.375246	90.115954	1152.2
2	AUC	360.392	min*ug/L	37.3344	10.359386	275.93505	444.84895	3.247E+10
3	Cmax	1.75035	ug/L	0.129342	7.3894935	1.4577558	2.0429442	191890
4	Cl	0.277475		0.028746	10.359852	0.21244652	0.34250348	0.018619
5	Ka_hl	52.5035	min	21.7485	41.422953	3.3045852	101.70241	1.2011E+13
6	Ke_hl	52.5022	min	21.7522	41.431026	3.2949152	101.70948	1.2011E+13

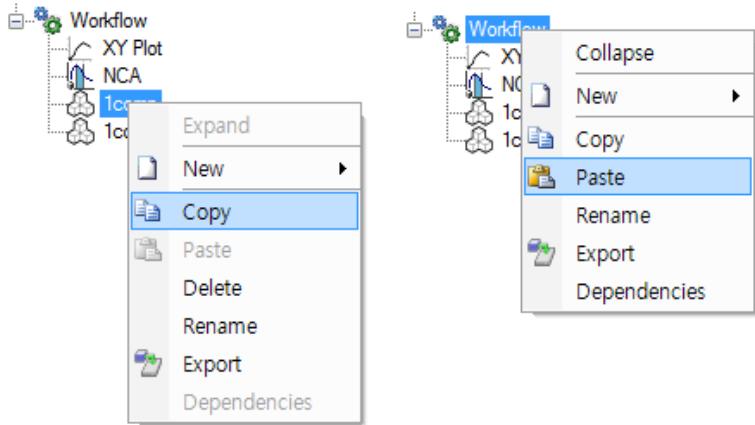
- Plots → Ind DV, IPRED vs TAD를 확인해본다. 최고농도 부분의 예측이 다소 잘 되지 않음을 볼 수 있다.



○ 혈관외 투여 일구획 분석, 지연시간이 있는 모형

지연시간이 없는 모형을 복사, 붙여넣기 → WNL 모형 4번 설정 → 초기값 설정 → 실행

- 앞서 실행한 모형의 이름을 1comp로 변경하고 우클릭하여 복사한 후 Workflow를 우클릭하여 Paste 한다.



- 복사된 모형에는 Dosing 정보가 이미 담겨 있다. 1comp 모형의 실습 방법을 참고하여 초기값을 설정한 후 실행, 결과를 비교해본다.

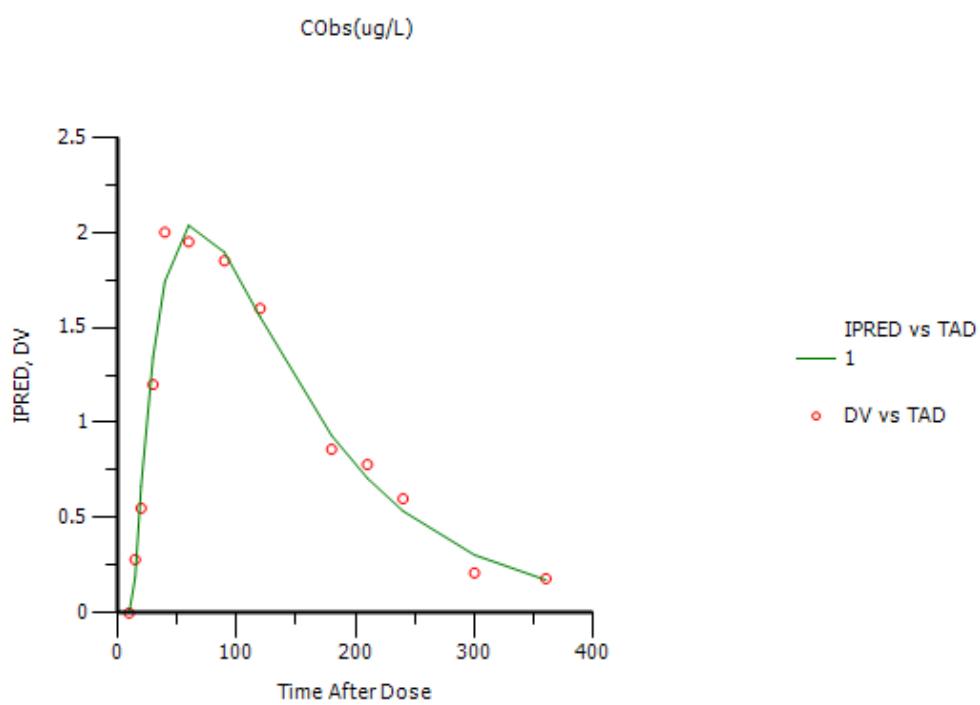
- Theta의 CV들이 상당히 줄어든 것을 확인할 수 있다.

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	tvKa	0.0347617	1/min	0.0061343296	17.646806	0.020616031	0.048907369	0.0035166
2	tvV	30.0882		2.9465064	9.7928969	23.293602	36.882798	809.3
3	tvKe	0.00944028	1/min	0.001189958	12.605113	0.0066962553	0.012184305	0.00013191
4	tvTlag	13.3285	min	0.92767451	6.9600819	11.189297	15.467703	78.285
5	stdev0	0.105353		0.02065938	19.609675	0.057712789	0.15299321	

- t_{max} , C_{max} 의 값이 자연시간이 없는 모형에 비해 비교적 잘 예측된 것을 볼 수 있다.

	Secondary	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI	Var. Inf. factor
1	Tmax	64.8079	min	3.08287	4.7569355	57.69885	71.91695	879.33
2	AUC	352.062	min*ug/L	16.4041	4.659435	314.2344	389.8896	23557
3	Cmax	2.0443	ug/L	0.0602895	2.9491513	1.9052733	2.1833267	0.33015
4	Cl	0.284041		0.0132375	4.6604187	0.25351553	0.31456647	0.015984
5	Ka_hl	19.9399	min	3.51864	17.646227	11.825971	28.053829	1150.5
6	Ke_hl	73.4245	min	9.25427	12.60379	52.084297	94.764703	7813.2

- 예측곡선과 실제 자료를 도표로 비교해 보면 최고농도부분의 예측이 비교적 잘 된 것을 볼 수 있다.



○ 두 모형의 비교

앞서 CV , C_{max} , t_{max} 도표를 통한 비교를 하였고, 모형이 잘 적합 되었는지를 수치로 확인해 본다.

Output >> Overall에서 모형의 적합도를 판단하는 수치인 AIC, BIC 등을 확인할 수 있는데, 이들은 작을수록 모형이 잘 적합 되었음을 의미한다.

모형적합도	AIC	BIC
지연시간이 없는 모형	13.15058	15.410377
지연시간이 있는 모형	-11.61902	-8.7942732

2. 혈장 및 소변 자료(plasma and urine data)

2.1. 기초 신장생리학(basic renal physiology)

지금까지 우리는 시간, 혈장농도 자료(plasma concentration-time data)에 대하여 논의하였다.

아미노글리코사이드(aminoglycosides)와 같은 약물은 주로 신장 배설로 제거된다. 먼저 일반적인 신장생리학에 대하여 간단히 설명할 것이다.

신장의 기능적 기본 단위는 네프론(nephron)이며, 보우만 주머니(Bowman capsule), 근위세뇨관(proximal tubule), 헨레고리(loop of Henle), 집합관(collecting duct)으로 구성된다. 보우만 주머니(Bowman capsule)는 네프론의 여과기로서, 60,000 Dalton 미만의 저분자량 화합물을 여과할 수 있다. 약물이 적혈구 내에 존재하거나 단백 결합이 된 경우 해당 약물의 여과율은 감소한다. 사람의 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 $110\text{--}130 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 정도이다. 세뇨관(tubule)으로 분비되지만 재흡수되지는 않는 이눌린(inulin) 혹은 sinistrin을 이용하여 사구체 여과율을 계산할 수 있다. 사람은 하루에 약 180 L의 물을 신장을 통하여 여과하나 이중 90% 이상이 재흡수되어, 하루 소변량이 1–2 L 정도가 된다. 근위세뇨관(proximal tubule)에서는 약산(weak acids) 등의 약전해질 물질(weak electrolyte compound)이 혈액에서 소변으로 능동 분비(active secretion)되며, 이와 동시에 물이 소변에서 혈액으로 재흡수된다. 이 과정은 능동 과정이므로 에너지가 필요하며, 포화되거나 억제될 수도 있다. 물의 재흡수는 주로 헨레고리에서 많이 일어나고, 물과 비이온화된 지용성 형태의 화합물은 주로 원위세뇨관(distal tubule)에서 수동 재흡수(passive reabsorption)된다. 소변의 약물 농도는 물이 재흡수될수록 점점 증가한다. 약산과 약염기의 이온화 정도는 소변의 pH와 화합물의 pKa에 영향을 받는다. 소변의 pH는 식사와 약물 특성에 따라 4.5부터 8까지 다양한 결과를 보인다.

2.2. 식의 유도(derivation of equations)

약물배치에 대한 소변 자료를 혈장 자료와 같이 분석하면 많은 이점이 있을 수 있다. 즉, 이를 통하여 신장청소율 Cl_R 또는 대사되지 않은 약물이 신장으로 배설되는 분율 f_e 를 추정할 수 있다. 그림 2–1은 소변배설구획(urinary excretion compartment)을 포함하는 일구획 혈장모형(one-compartment plasma model)을 보여준다.

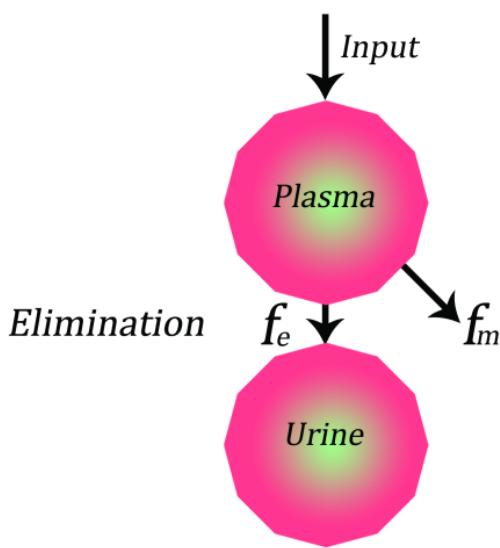


그림 2-1. 약의 일부가 소변으로 배설되는 일구획 모형(one-compartment model with partial urinary excretion). f_e 는 투여 용량 중 소변으로 배설된 약의 분율을, f_m 은 대사된 약의 분율을 가리킨다. 소변배설 속도상수(urinary excretion rate constant, k_u)는 k 와 f_e 의 곱으로부터 구한다. 대사율상수(metabolic rate constant, k_m)는 k 와 f_m 의 곱으로부터 구한다.

경우에 따라, 소변배설자료(urinary excretion data)를 이용하여 약물의 제거 약동학(elimination kinetics)을 밝히는 것이 가능하다. 그림 2-1은 단회정주 후 소변 배설 및 대사에 의한 제거가 동시에 일어나는 일구획 모형의 약물 배치를 보여준다. 혈장 청소율을 제거 속도(rate of elimination, dX/dt)과 혈장 농도(C) 간의 비례상수(proportionality factor)로 가정해 보면,

$$V \cdot \frac{dC}{dt} = \frac{dX}{dt} = -Cl \cdot C \quad (2-1)$$

여기서 X 는 시간 t 에서 혈장의 약물량을 의미한다. 식 2-1을 0에서 무한대(∞)까지 적분하면,

$$\int_0^\infty \frac{dX(t)}{dt} dt = \int_0^\infty I(t)dt - Cl \cdot \int_0^\infty C(t)dt \quad (2-2)$$

등호 오른쪽의 첫 번째 항은 투여속도(input rate)이고 두 번째 항은 제거속도이다. 식 2-2를 적분하면,

$$X(t)|_0^\infty = dose - Cl \cdot AUC \quad (2-3)$$

제거된 총량은 투여량과 같다. 시간혈장농도곡선을 적분하면 AUC 가 된다. t 가 무한대(∞)가 되면 약물이 체내에 남아 있지 않게 되므로, 식 2-3은 다음과 같다.

$$Cl = \frac{Dose}{AUC} \quad (2-4)$$

약물이 소변으로 제거(elimination) 또는 배설(excretion)되는 속도 dX_u/dt 는 다음과 같다.

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C \quad (2-5)$$

위 식에서 Cl_R 은 신장 청소율(renal clearance)이다(그림 2-2). Cl_R (단위: 부피/시간)은 평균 소변배설속도(average urinary excretion rate, dX_u/dt , 단위: 질량/시간t)를 각 채뇨간격의 중간 시점에 해당하는 혈장 농도(단위: 질량/부피)로 나눈 값이다.

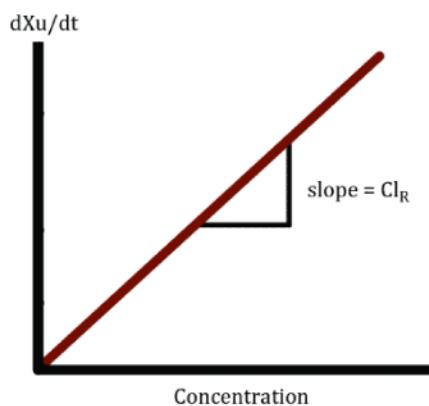


그림 2-2. 배설속도(excretion rate, dX_u/dt)는 혈장농도의 함수이다. 그래프의 기울기 Cl_R 은 신장청소율(renal clearance)이다.

따라서 소변으로 제거된 총 약물량 혹은 누적 약물량($X_{u0-\infty}$)은 Cl_R 에 AUC 를 곱한 값과 같다.

$$X_{u0-\infty} = Cl_R \cdot AUC \quad (2-6)$$

이 식을 이용하여, 혈장과 소변자료로부터 신장청소율(renal clearance)을 구할 수 있다. 실제 약물 투여량을 알지 못하더라도, 특정 시간 간격에서 소변으로 배설된 약물의 양과 그 시간 간격 동안의 혈장 AUC 를 알면, 해당 약물의 신장청소율(renal clearance)을 구할 수 있는데, 시간 t_1 에서 t_2 까지 소변으로 배설된 약물의 양을 계산하고 그 시간 동안의 혈장 AUC_{t1-t2} 를 구하면, 아래 식(2-7)을 이용하여 Cl_R 를 추정할 수 있다.

$$\begin{aligned} \frac{dX_u(t)}{dt} &= Cl_R \cdot C(t) \\ \int_{t_1}^{t_2} \left(\frac{dX_u(t)}{dt} \right) dt &= \int_{t_1}^{t_2} (Cl_R \cdot C(t)) dt = Cl_R \cdot \int_{t_1}^{t_2} C(t) dt \\ X_u(t) \Big|_{t_1}^{t_2} &= Cl_R \cdot AUC_{t_1}^{t_2} \end{aligned} \quad (2-7)$$

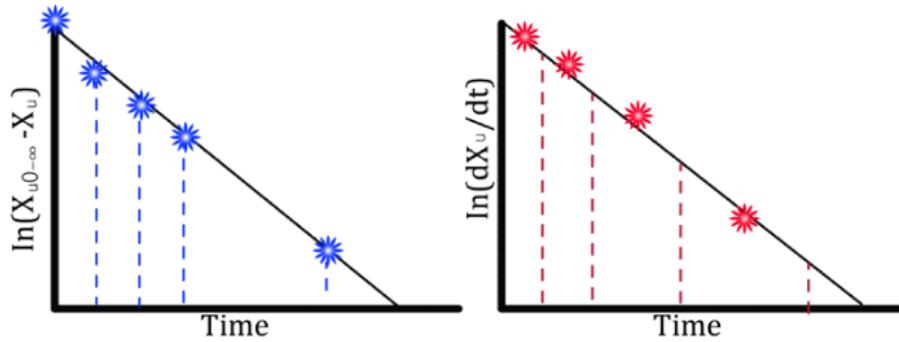
이 식에 따르면, 시간 t_1 에서 t_2 까지 소변으로 배설된 약물의 양과 그 시간 동안의 AUC_{t1-t2} 는 서로 비례한다는 것을 알 수 있다.

2.3. 소변 배설 자료의 분석(analysis of urinary excretion data)

소변 자료 분석 방법 중 가장 많이 사용되는 두 가지는, 누적 배설(cumulative excretion, 식 2-16)을 이용하여 배설잔량(amount remaining to be excreted, ARE) 그래프를 그려보는 방법과 채뇨 간격 중간 시점의 소변배설속도(urinary excretion rate)를 그래프로 그려보는 방법이 있다(그림 2-3). 소변배설속도는, 일정 시간간격 동안 모든 소변의 부피(단위: 부피/시간)와 그 소변의 약물농도(단위: 질량/부피)를 측정하여 곱하여 구한 값(단위: 질량/시간)이다(식 2-10). 앞의 두 방법 이외에 시간, 혈장농도 자료와 시간에 따른 누적 소변 배설량 자료를 동시에 비선형 회귀 분석하는 방법이 있다.

2.3.1. 배설잔량 그래프와 소변배설속도 그래프

$$\ln(X_{u0-\infty} - X_u) = \ln(X_{u0-\infty}) - K \cdot t \quad \ln\left[\frac{dX_u}{dt}\right] = \ln\left[Cl_R \cdot \frac{D_{iv}}{V}\right] - K \cdot t$$



= urine collection interval

그림 2-3. 배설잔량(amount remaining to be excreted, ARE) 그래프(왼쪽, 식 2-16)와 배설속도(excretion rate) 그래프(오른쪽, 식 2-10). 왼쪽의 ARE 그래프에서 수직 대시선은 각 채뇨간격의 마지막 시점이다. 오른쪽의 배설속도 그래프에서도 수직 대시선은 각 채뇨간격을 나타내고, 채뇨간격 중간시점에 배설속도를 표시하였다. ARE 그래프에서 Y 절편은 약물의 총소변배설량이 되며, 오른쪽 배설속도 그래프에서 약물의 정주용량(intravenous dose)과 분포용적(volume of distribution)을 알 수 있다면, Y 절편으로부터 신장 청소율(renal clearance, Cl_R)을 알 수 있다. 두 그래프 모두에서 기울기는 혈장의 약물 제거속도상수(elimination rate constant, k)이다.

배설잔량(ARE) 그래프는 누적배설량을 계산하여 그린다. ARE 그래프는 배설속도 그래프와는 달리, 채뇨간격 중간시점이 아닌 실제 시간을 사용한다. 또한 소변으로 배설된 약물의 총량 $X_{0-\infty}$ 에 대한 정확한 추정값이 있어야 하는데, 이 값은 각 채뇨간격의 약물량을 모두 더하여 구할 수 있다. 스무딩한 ARE 그래프(smoothed ARE plot)는 흡수 과정의 문제, 누적된 분석 오차, 불완전한 채뇨로 편향된 결과를 초래할 수 있으므로 그 가치가 적다.

한편, 배설속도 그래프는 약물 반감기가 채뇨간격보다 짧거나, 방광에서 소변이 완전히 배출되지

못할 경우 유용성이 떨어진다. 배설속도는 각 채뇨간격에서 얻은 자료로 평균값을 계산하므로 채뇨간격의 중간시점을 사용하여 그린다.

신장 청소율 값은 ARE 그래프에서 Y 절편인 약물의 총소변배설량($X_{u0-\infty}$)을 확인하여 다음 식 2-6으로 계산할 수 있다.

$$X_{u0-\infty} = Cl_R \cdot AUC \quad (2-6)$$

pH와 소변유량(urine flow)에 의한 신장 청소율의 변화 정도는, 약물의 정주용량(intravenous dose)과 분포용적(volume of distribution)을 안다는 전제 하에서 배설속도 그래프의 Y 절편으로부터 알 수 있다.

표 2-1에 채뇨간격별 약물의 누적소변배설량, 배설잔량, 채뇨간격의 중간시점, 소변배설속도 자료가 정리되어 있다.

표 2-1. 채뇨간격의 마지막 시점(time), 혈장농도(C), 약물의 누적소변배설량(A_u), 배설잔량(ARE), 채뇨간격의 중간시점(t -midopoint), 소변배설속도(dA_u/dt).

Time (h)	C ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	A_u (mg)	ARE (mg)	t -midopoint (h)	dA_u/dt ($\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$)
0.5	22.1	5.02	80.48	0.25	10.04
1	21.3	8.11	77.39	0.75	6.18
1.5	19	15.5	70	1.25	14.78
2	18	20	65.5	1.75	9
4	15.1	30.6	54.9	3	5.3
6	12.01	45.2	40.3	5	7.3
8	9.1	50	35.5	7	2.4
12	6.1	63.9	21.6	10	3.48
18	2.95	77	8.5	15	2.18
24	1.48	85.5	–	21	1.42

위의 표에서 각 채뇨간격별 소변배설량은 해당 채뇨간격의 누적소변배설량에서 이전 채뇨간격의 누적소변배설량을 빼면 된다. ARE는 마지막 채뇨간격(19–24시간)의 누적소변배설량 A_u 에서 각 채뇨간격의 누적소변배설량 A_u 를 뺀 값이다. 소변배설속도는 채뇨간격별 소변배설량을 채뇨간격으로 나누면 구할 수 있다.

그림 2-4는 위 자료를 이용하여 그린 ARE 그래프와 배설속도 그래프이다. 정확한 결과를 원한다면, 소변의 약물농도가 거의 측정이 되지 않는 시점까지 소변 검체를 모으는 것이 가장 좋다.

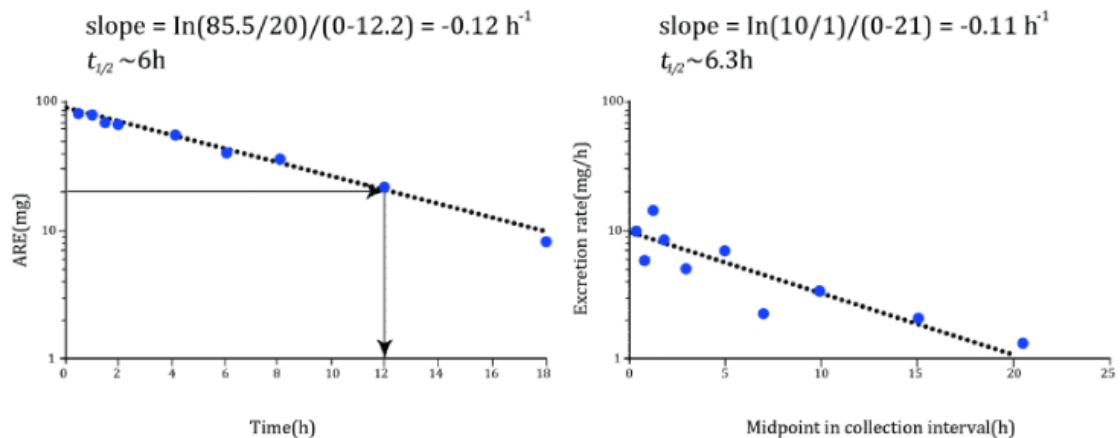


그림 2-4. ARE 그래프(왼쪽)와 배설속도 그래프(오른쪽). 반감기 6시간에 비하여 상대적으로 짧은 채뇨기간(0.5–12 h)이라 하더라도 ARE 그래프는 이에 덜 민감하고, 자료의 변이가 덜하다. ARE 그래프의 Y 절편은 총소변배설량을 나타내지만, 배설속도 그래프에서는 정주 용량과 분포용적을 알 경우 Y 절편으로부터 신장 청소율(renal clearance, Cl_R)을 알 수 있다. 두 그래프의 기울기는 모두 혈장의 제거속도상수이다. 추정된 반감기 6 h은 혈장자료에서 얻은 값과 유사하다.

2.3.2. 배설속도 그래프 식의 유도

단회정주 후 배설속도는 다음 식과 같다.

$$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} = \frac{D_{iv}}{V} \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \quad (1-4)$$

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C \quad (2-5)$$

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C_0 \cdot e^{-\frac{Cl}{V}t} \quad (2-8)$$

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot \frac{D_{IV}}{V} \cdot e^{-k \cdot t} \quad (2-9)$$

이고, 양변에 자연로그를 취하면 다음 식과 같다.

$$\ln \left[\frac{dX_u}{dt} \right] = \ln \left[Cl_R \cdot \frac{D_{IV}}{V} \right] - k \cdot t \quad (2-10)$$

소변배설간격(urine excretion interval)의 중간시점에 대하여 배설속도의 자연로그[ln(excretion rate)]를 그려보면, 기울기는 제거속도상수(elimination rate constant, k)와 동일하고, 정주 용량과 분포용적을 알 경우, Y 절편으로부터 신장 청소율을 알 수 있다(그림 2-3).

2.3.3. 배설잔량 그래프 식의 유도

식 2-9를 적분하면 소변으로 배설된 약물의 누적량을 구할 수 있다(부록 2).

$$X_u = f_e \cdot D_{IV} \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V}t} \right] = f_e \cdot D_{IV} \left[1 - e^{-k \cdot t} \right] \quad (2-11)$$

여기에서 f_e 는 투여량(dose)의 소변 분율(fraction)이고, 우변을 펼치면 다음과 같다.

$$X_u = f_e \cdot D_{IV} - f_e \cdot D_{IV} \cdot e^{-k \cdot t} \quad (2-12)$$

$f_e \cdot D_{IV}$ 를 아래 식으로 대체한 후

$$X_u^\infty = f_e \cdot D_{IV} \quad (2-13)$$

식 2-12에 대입하면

$$X_u = X_u^\infty - X_u^\infty \cdot e^{-k \cdot t} \quad (2-14)$$

이다. 재배열하면,

$$X_u^\infty - X_u = X_u^\infty \cdot e^{-k \cdot t} \quad (2-15)$$

양변에 자연로그를 취하면 다음과 같다.

$$\ln(X_{u0-\infty} - X_u) = \ln(X_{u0-\infty}) - k \cdot t \quad (2-16)$$

시간에 대한 $\ln(X_{u0-\infty} - X_u)$ 의 그래프는 $-k$ 를 기울기(slope)로 하고 Y 절편이 $\ln(X_{u0-\infty})$ 인 직선이다.

이것이 배설잔량 그래프이다(그림 2-3).

아래에서, 배설속도를 이용한 그래프와 배설잔량을 이용한 그래프에서 각 계산식을 미분한 결과가 동일하다는 것을 알 수 있다.

Rate plot

$$\begin{aligned} \frac{dX_u}{dt} &= Cl_R \cdot C \\ \frac{dX_u}{dt} &= Cl_R \cdot C_0 \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \\ \frac{dX_u}{dt} &= Cl_R \cdot \frac{D_{IV}}{V} \cdot e^{-k \cdot t} \\ \ln \left[\frac{dX_u}{dt} \right] &= \ln \left[Cl_R \cdot \frac{D_{IV}}{V} \right] - k \cdot t \\ y &= Incpt - slope \cdot x \end{aligned}$$

ARE plot

$$\begin{aligned} X_u &= f_e \cdot D_{IV} \left[1 - e^{-k \cdot t} \right] \\ X_u^\infty &= f_e \cdot D_{IV} \\ X_u &= X_u^\infty - X_u^\infty \cdot e^{-k \cdot t} \\ X_u^\infty - X_u &= X_u^\infty \cdot e^{-k \cdot t} \\ \ln(X_{u0-\infty} - X_u) &= \ln(X_{u0-\infty}) - k \cdot t \\ y &= Incpt - slope \cdot x \end{aligned}$$

2.3.4. 시간에 독립적인 Cl_R 의 특성 확인

식 2-5를 재배열하면 다음과 같다.

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C \quad (2-5)$$

$$Cl_R = \frac{\frac{dX_u}{dt}}{C} \quad (2-17)$$

식 2-7을 기억하라.

$$\begin{aligned}\frac{dX_u(t)}{dt} &= Cl_R \cdot C(t) \\ \int_{t_1}^{t_2} \left(\frac{dX_u(t)}{dt} \right) dt &= \int_{t_1}^{t_2} (Cl_R \cdot C(t)) dt = Cl_R \cdot \int_{t_1}^{t_2} C(t) dt \\ X_u(t) \Big|_{t_1}^{t_2} &= Cl_R \cdot AUC_{t_1}^{t_2} \quad (2-7)\end{aligned}$$

신장 청소율(renal clearance, Cl_R)은 다음과 같다.

$$Cl_R = \frac{(X_u)_{t_1}^{t_2}}{AUC_{t_1}^{t_2}} \quad (2-18)$$

여기서 신장 청소율은 일정 시간간격의 소변 약물 배설량을 동일 시간간격의 시간농도곡선 하면적으로 나눈 값이다. 시간 간격을 선택하여 Cl_R 을 얻을 수 있음에 주목하자. 이 방법을 이용하여 Cl_R 이 시간에 독립적인지 아닌지를 확인할 수 있다. 식 2-18에서 $t_1=0, t_2=\infty$ 라고 하면 다음과 같다.

$$Cl_R = \frac{X_u^\infty}{AUC_0^\infty} \quad (2-19)$$

그림 2-5의 자료는 식 2-19의 적용례를 보여주고 있다.

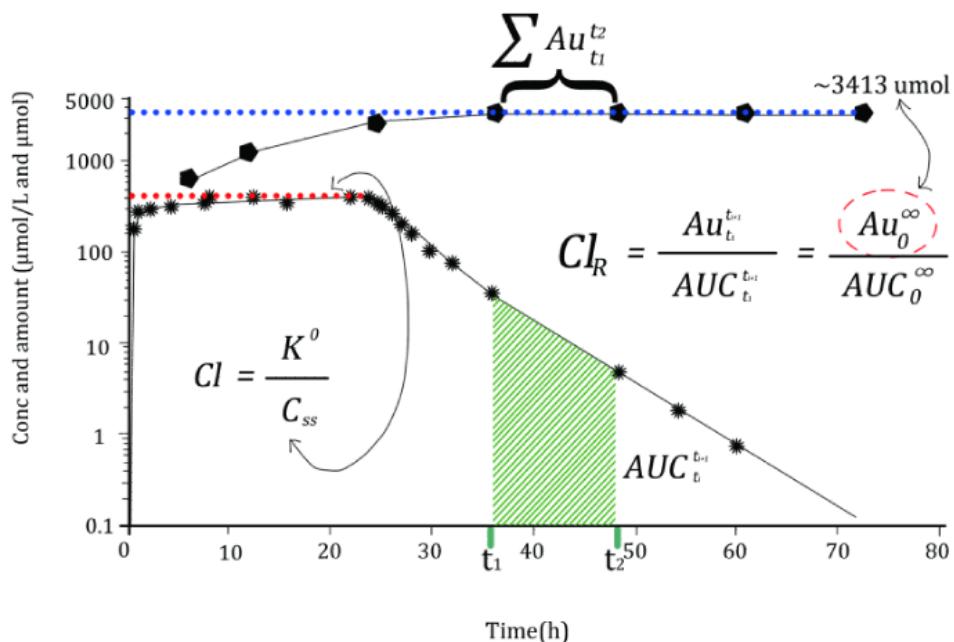


그림 2-5. 시간에 대한 혈장농도 관찰값과 소변누적배설량의 반로그 그래프. 상단의 곡선은 소변의 약물량(μmol)이고, 하단의 곡선은 혈장농도($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)이다. 수평으로 그린 푸른색 점선은 신장으로 배설된 약물의 총량이고, 이중 t_1 부터 t_2 까지의 점선은 그 시간 간격에서 배설된 약물의 양을 의미한다. 빛금친 사다리꼴 영역은 혈장의 AUC 에 해당한다. 붉은색 수평의 점선은 항정상태 혈장농도 근사값이며, 지속정주 속도(k^0)와 함께 사용하여 혈장의 총청소율(total plasma clearance, Cl)을 추정하는데 사용된다.

2.3.5. 혈장농도 자료와 시간에 따른 누적 소변 배설량 자료를 동시에 비선형 회귀 분석하는 방법

소변자료를 분석하는 세 번째 방법은 소변으로 배설된 약물의 누적배설량을 비선형 회귀분석하는 것이다. 필자의 경험으로는 적어도 일회 이상의 반감기 간격에서 자료가 얻어진다면 이 방법은 강건한 결과를 보여준다. 또한, 이 방법은 변환되지 않은 모든 자료를 동시에 회귀분석하기 때문에 ARE 그래프를 이용한 방법보다 우수하다. 게다가 소변으로 배설된 약물의 총량에 대한 자료가 필요하지 않으며, 정확한 결과를 위하여 모든 채뇨간격에서 방광을 완전히 비워야 할 필요도 없다. 또한, 약물의 반감기보다 짧게 채뇨간격을 설정할 필요도 없다.

먼저, 누적소변배설량을 적합하기 위하여 통상적으로 식 2-20을 사용한다.

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C = f_e \cdot Cl \cdot C \quad (2-20)$$

신장 청소율(renal clearance, Cl_R)과 소변으로 배설되는 투여량의 분율(fraction of dose excreted via urine, f_e)은 회귀분석(regression)으로 추정하여야 하는 모수이다. 식 1-1을 시간농도자료에 적합함과 동시에 식 2-21을 소변자료에 적합한다. 식 1-1은 혈장농도의 단항 지수함수적 감소(일구획 일차 제거)를 가정한다는 것을 기억하라.

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C = -\frac{Cl}{V} \cdot C \quad (2-21)$$

총혈장청소율(Cl)과 분포용적(V)은 혈장모형(plasma model)의 모수이다. 여러 가지 자료(소변과 혈장)를 동시에 적합하면 모수의 정확도(accuracy)와 정밀도(precision)가 증가한다.

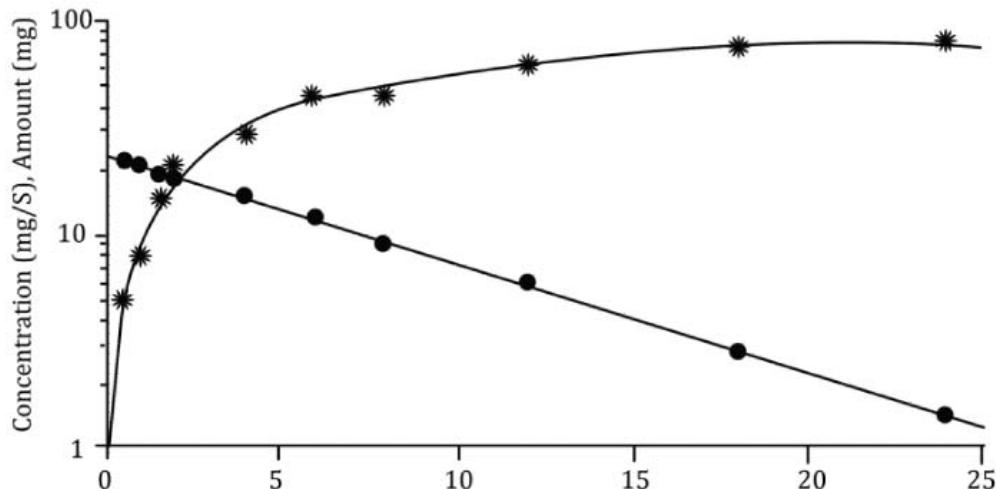


그림 2-6. 단회 정주(intravenous bolus dose) 후의 혈장농도 관찰값(검정색 동그라미)과 누적소변량(cumulative amount in urine, 검정색 눈꽃모양 기호). 실선은 예측 곡선이다. 자료는 PK5에서 분석하였다.

Cl_R 은 소변으로 배설되는 투여량의 분율, f_e 와 혈장청소율, Cl 의 곱으로부터 추정한다. 소변으로 배설되는 투여량의 분율은 식 2-22에 따르면, k 에 대한 k_u (소변으로 배설되는 분율속도상수, fractional rate constant for excretion into urine)의 비로 볼 수 있다.

$$f_e = \frac{k_u}{k_u + k_m} = \frac{k_u}{k} = \frac{Cl_R}{Cl_R + Cl_m} \quad (2-22)$$

모수 k_m 은 대사에 의하여 제거되는 경로의 속도상수이다. Cl_R 과 Cl_m 은 각각 신장 청소율(renal clearance) 및 대사 청소율(metabolic clearance)이다. 채뇨간격을 짧게하여 모수를 추정하려면 아래에서 볼 수 있듯이, Cl 과 V 와 같이 공통적으로 가지고 있는 모수를 추정하도록 혈장 및 소변 자료를 동시에 모형화한다. 그러면 f_e 는 체내에서 변화 없이 배설되는 분율을 나타낸다. 이 방법은 $f_e < 0.1$ 일 경우에 흔히 추정이 어려울 수 있다. 식 1-1의 분석적 해(analytical solution)는 다음과 같다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V} \cdot e^{-\frac{Cl}{V}t} \quad (2-23)$$

소변의 누적량에 대하여 이에 대응하는 함수(식 2-20의 분석적 해)를 구하려면,

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C = f_e \cdot Cl \cdot C \quad (2-20)$$

이므로

$$X_u = f_e \cdot D_{IV} \left[1 - e^{-\frac{Cl}{V}t} \right] \quad (2-24)$$

이고, 혈관외 투여 때 일구획 모형에서의 혈장농도 식은 다음과 같다.

$$C = \frac{k_a FD_{po}}{V \cdot \left(k_a - \frac{Cl}{V} \right)} \cdot \left[e^{-\frac{Cl}{V}(t-t_{lag})} - e^{-k_a(t-t_{lag})} \right] \quad (2-25)$$

소변의 누적량(X_u)은 다음과 같다(부록 3)

$$X_u = f_e \cdot k_a \cdot FD_{po} \left[\frac{1}{k_a} + \frac{e^{-\frac{Cl}{V}(t-t_{lag})}}{\frac{Cl}{V} - k_a} - \frac{\frac{Cl}{V} \cdot e^{-k_a(t-t_{lag})}}{k_a \cdot \left(\frac{Cl}{V} - k_a \right)} \right] \quad (2-26)$$

일구획 모형을 가정했을 때, 단회정주 후 혈장의 미분방정식은

$$V \cdot \frac{dC}{dt} = -Cl \cdot C \quad (2-27)$$

소변으로 약물이 제거(elimination) 혹은 배설(excretion)되는 속도는

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C \quad (2-28)$$

경구 투여 때 혈장 농도에 대하여 식 1-1에 해당하는 식은 다음과 같다.

$$V \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl \cdot C \quad (2-29)$$

여기서 In 은 일차입력함수(first-order input function)이다. 소변 배설속도는 여전히 식 2-28에 따라서 모형화된다. 미분방정식은 모형의 식을 간단하게 해주는 이점이 있다. 이럴 경우 In 만 설정하면 된다. 단회정주 때 In 은 시간 0의 최고점(spike, C_0)이다. 즉, $C_0 = Dose/V$. 일차입력(first-order input)의 경우, In 은 다음과 같다.

$$In = k_a \cdot FD_{po} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (2-30)$$

영차입력(zero-order input)의 경우, $t < t_{inf}$ 일 때 In 은 다음과 같다.

$$In = \frac{D_{\text{inf}}}{T_{\text{inf}}} \quad (2-31)$$

영차입력의 경우, $t > t_{\text{inf}}$ 일 때 $In = 0$ 이다. 소변으로 약물이 배설되는 속도는 다음과 같이 일반화된다.

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C \quad (2-32)$$

2.4. 소변 자료를 이용하여 생체이용률 추정하기(estimation of bioavailability from urinary data)

생체이용률(F)은 투여량 대비 변하지 않은 채 전신순환에 도달하는 약물의 분율을 말하며, 0–1 혹은 0–100% 사이의 값을 가진다. 생체이용률은 일차역학(first-order kinetics)을 미리 전제하고 있는 것이다. 또한 시험약(혈관외)과 대조약(정주)의 용량이 부정확하거나 두 약 중 하나 혹은 둘 다의 약동학이 영차 혹은 혼합차인 특별한 경우에는 100%보다 클 수 있다. 일차 약동학인 한, 용량 표준화 시간혈장농도곡선면적비를 생체이용률의 추정값으로 사용할 수 있다.

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{IV}} \cdot \frac{Dose_{IV}}{Dose_{po}} = \frac{\frac{Dose_{IV}}{AUC_{IV}}}{\frac{Dose_{po}}{AUC_{po}}} = \frac{Cl_{IV}}{Cl_{po}} \quad (2-33)$$

여기서 po 는 경구투여(oral dosing) 등의 혈관외 투여(extravascular dosing)를 의미한다. 생체이용률을 구하는 다른 방법은 경구투여 및 정주 후 약물의 소변 배설 총량을 생체이용률의 추정값으로 사용하는 것이다.

$$F = \frac{A_{upo}}{A_{ulV}} \cdot \frac{Dose_{IV}}{Dose_{po}} \quad (2-34)$$

여기서 A_{upo} 와 A_{ulV} 는 경구 투여 및 정주 후 소변으로 배설된 약물의 양이며, $Dose_{po}$ 와 $Dose_{IV}$ 는 각각의 투여량이다.

약동학이 대사능 제한성(capacity limited) 혹은 Michaelis-Menten kinetics를 따른다면, 생체이용률은

식 6-11과 6-38에 따라서 모형화할 수 있다. F 가 농도(C)에 대한 함수인 그림 4-7을 보라. 생체이용률은 간혈류(hepatic blood flow, Q_H), 최대 대사율(maximum metabolic rate, V_{max}), Michaelis-Menten 상수(K_m) 그리고 간농도(hepatic concentration, C_H)의 함수가 될 것이다.

2.5. 분석 예제

2.5.1. 일구획 단회정주 혈장 및 소변(one-compartment IV plasma/urine)

○ 배경

자원자에게 약물 A 250 mg을 단회 정주한 후의 시간, 혈장농도 자료와 소변 배설 누적량을 구하였다(표 2-1의 자료).

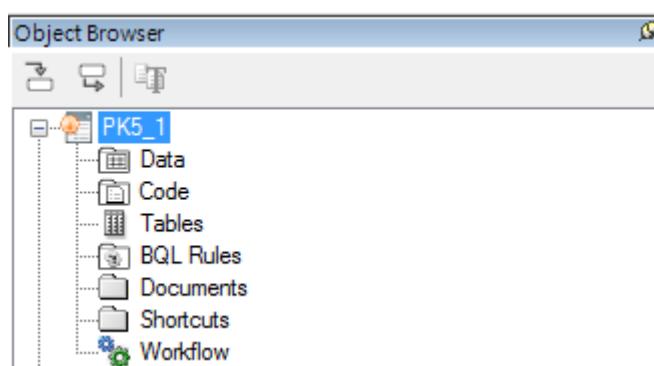
○ 실습목표

- 혈장과 소변 자료를 동시에 적합할 줄 안다.
- Cl , V_f , Cl_R 등의 모수를 이용하고 개념을 이해한다.

○ 혈장 및 소변자료의 XY 그래프 그리기

새 프로젝트를 열고 PK5_1이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK5_1 입력

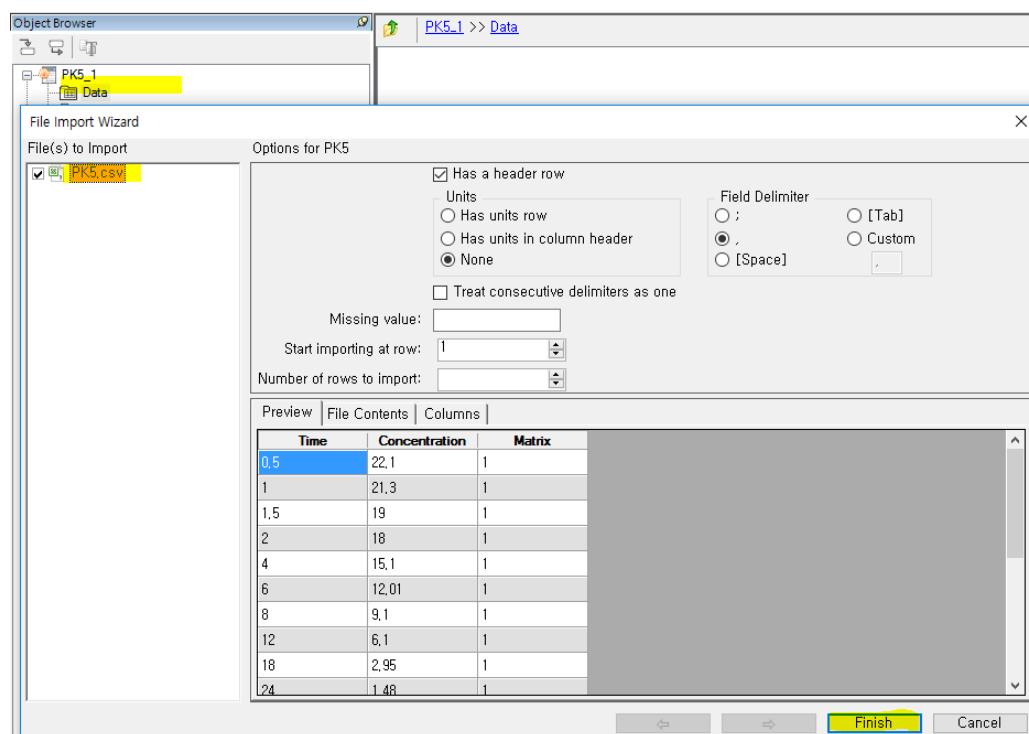


PK5.csv를 불러 온다.

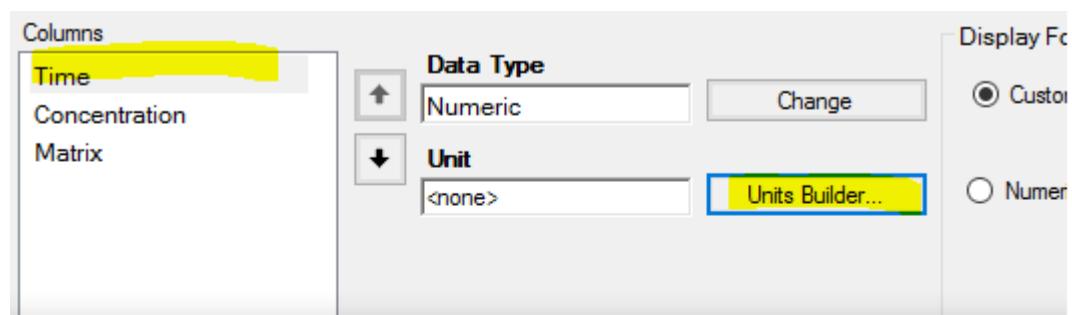
Time	Concentration	Matrix
0.5	22.1	1
1	21.3	1
1.5	19	1
2	18	1
4	15.1	1
6	12.01	1
8	9.1	1
12	6.1	1
18	2.95	1
24	1.48	1
0.5	5.02	2
1	8.11	2
1.5	15.5	2
2	20	2
4	30.6	2
6	45.2	2
8	50	2
12	63.9	2
18	77	2
24	85.5	2

위 자료의 Time은 단위가 h이며, Concentration은 Matrix=1일 경우 혈장 농도(mg/L)이고, Matrix=2일 경우 누적소변배설량(mg)이다.

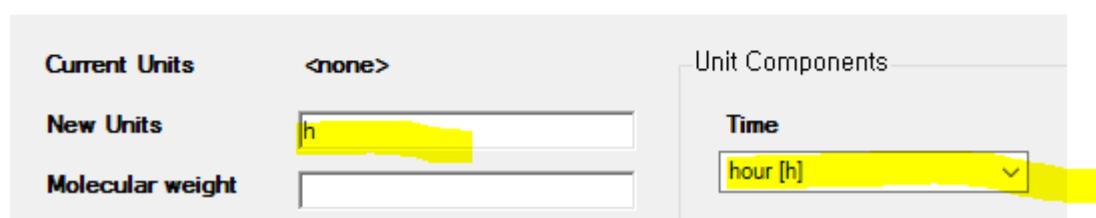
Data 우클릭 → Import → PK5.csv 선택 → 열기 → Finish



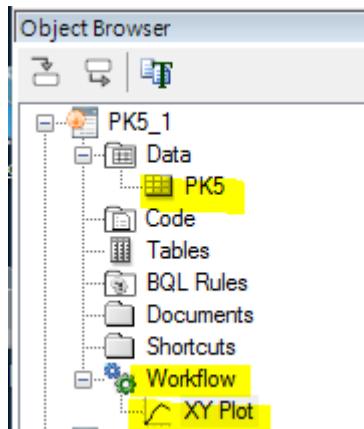
Time의 단위만 h로 설정한다. Concentration은 사실 단위가 두 개이므로 설정하지 않도록 한다.



Units Builder- Time



Data의 PK5 우클릭 → Send to → Plotting → XY Plot을 선택하면 Workflow에 XY Plot 아이콘과 Setup 창에 변수 맵핑 테이블이 나타난다.



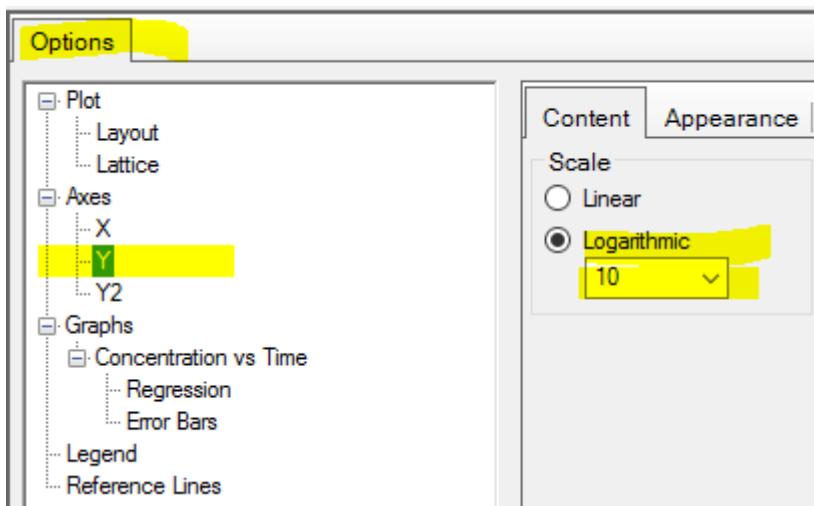
The Setup window displays the following information:

- Tab: XY Data (PK5)
- Source: PK5_1.Data.PK5
- Mappings Table:

	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"/>
Concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Matrix	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

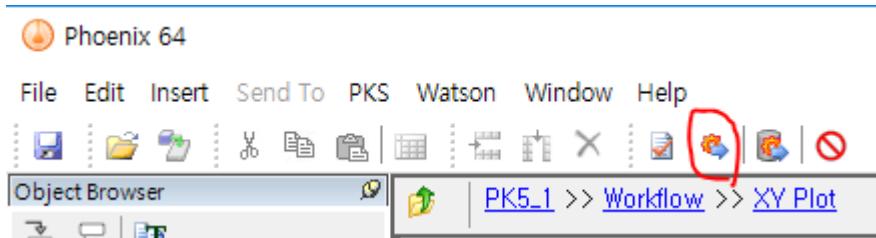
X축은 Time, Y축은 Concentration, Group에 Matrix를 지정한다.

화면 아래쪽 Options 탭에서 Axes >> Y를 선택하고 스케일을 Logarithmic(상용로그)으로 바꾼다.

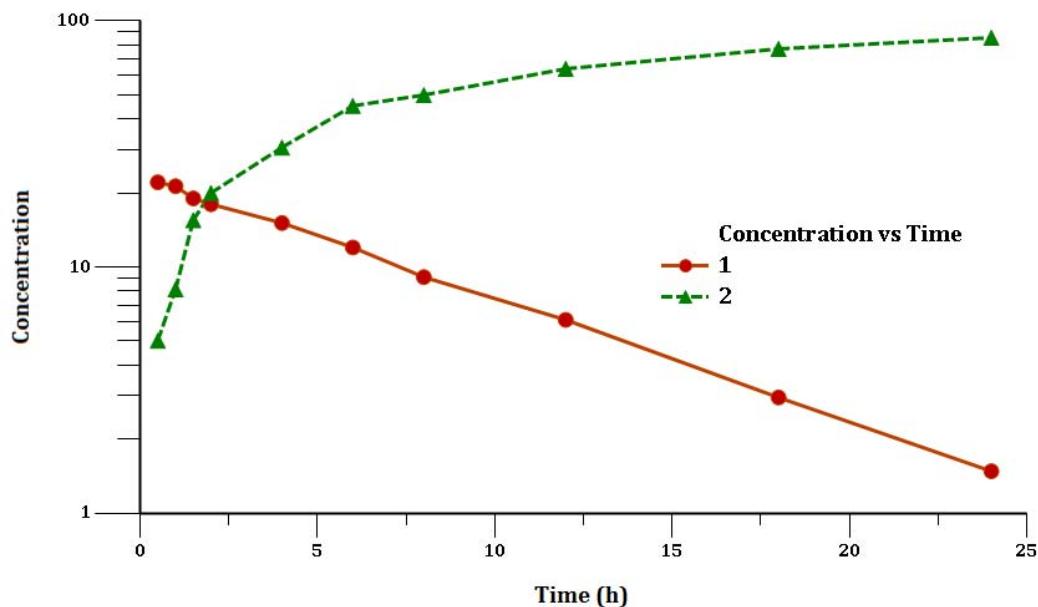


이렇게 하면 농도에 로그를 취한 값의 시간에 따른 양상을 그릴 수 있다. 혈장농도 그래프에서는 제거속도상수(기울기)와 분포용적(Y 절편으로부터 계산), 그리고 소변 누적배설량 그래프에서는 소변배설분율(fe) 값의 추정값을 도출하는 법을 시각적으로 확인할 수 있다.

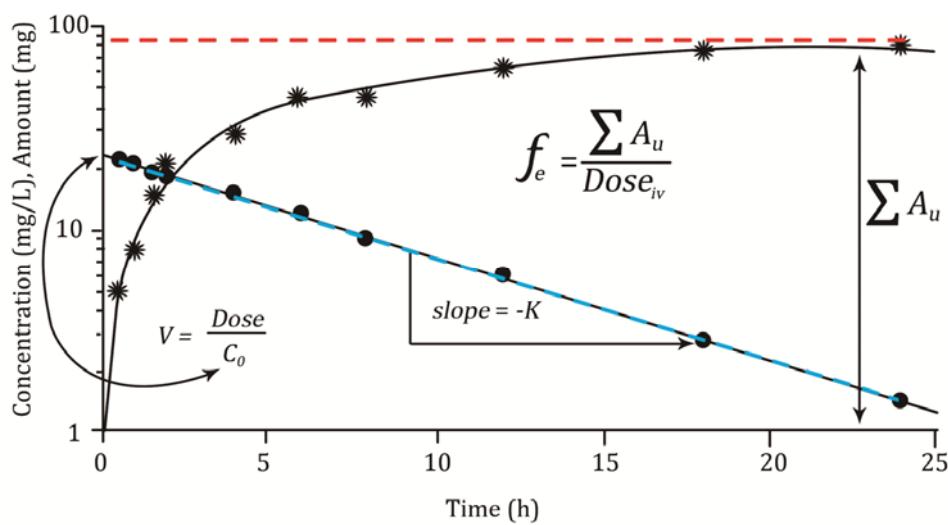
위와 같이 설정해 둔 상태에서 실제 그림을 그리려면 다음의 Execute 버튼을 누른다.



그림은 다음과 같다. 옵션창에서 폰트, 심볼이나 선 종류, 색 등을 다양하게 지정할 수 있다.

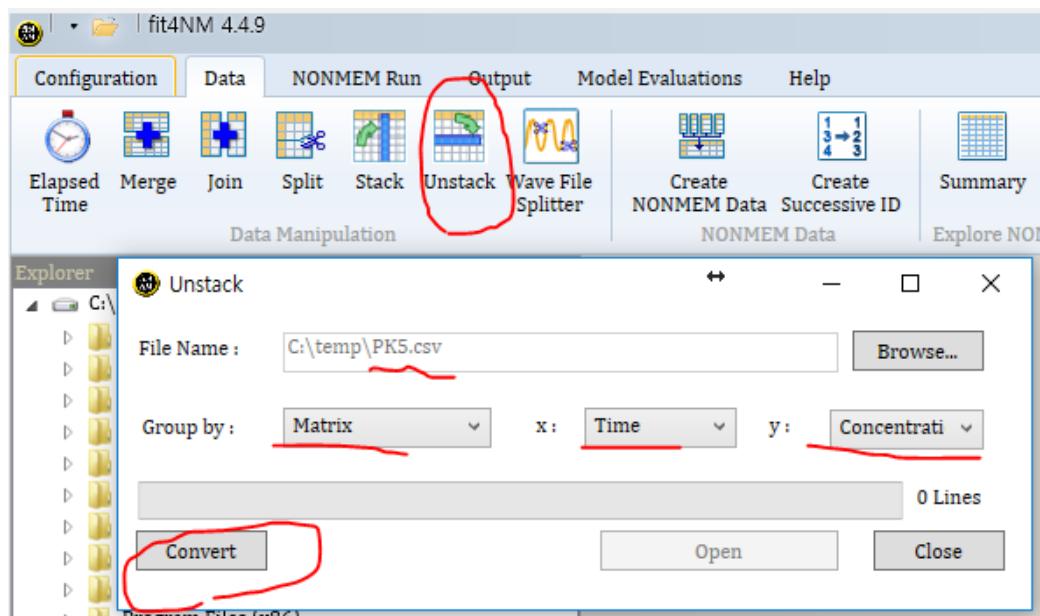


혈장농도(위 그림의 1번 시간농도곡선) 그래프를 보면 대략적으로 시간에 따른 농도 감소가 단항 지수함수적인 것을 관찰할 수 있다. 아래의 그림에서 분포용적(V), 제거속도상수(k), 소변배설분율(f_e)을 어떻게 구하는지 참고하기 바란다.



○ 혈장자료의 비구획분석

먼저 fit4NM을 이용하여 PK5.csv를 다음과 같이 변환한다(피닉스 프로그램에서 할 수도 있으나 여기서는 fit4NM을 사용하도록 한다).

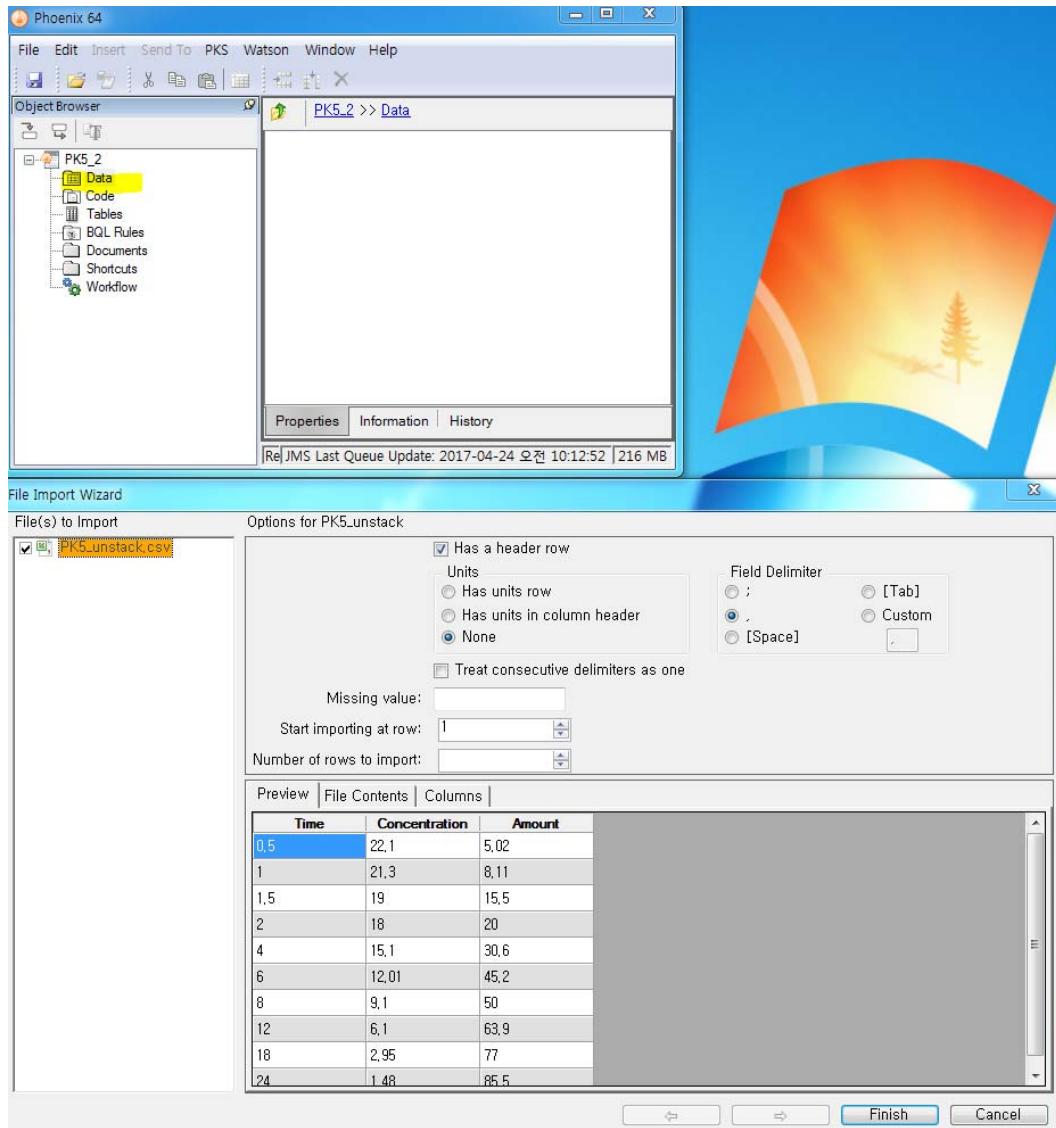


Unstack으로 변환된 파일명을 PK5_unstack.csv로 하고 열어 본다.

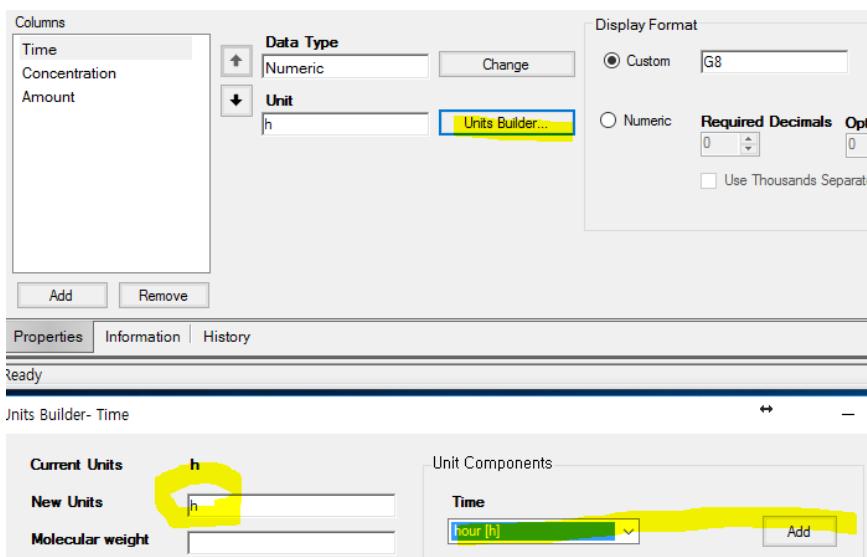
Time	1	2
0.5	22.1	5.02
1	21.3	8.11
1.5	19	15.5
2	18	20
4	15.1	30.6
6	12.01	45.2
8	9.1	50
12	6.1	63.9
18	2.95	77
24	1.48	85.5

1=Concentration, 2=Amount로 바꿔준다. 피닉스 프로그램을 실행하고, 프로젝트명을 PK5_2로 한다.

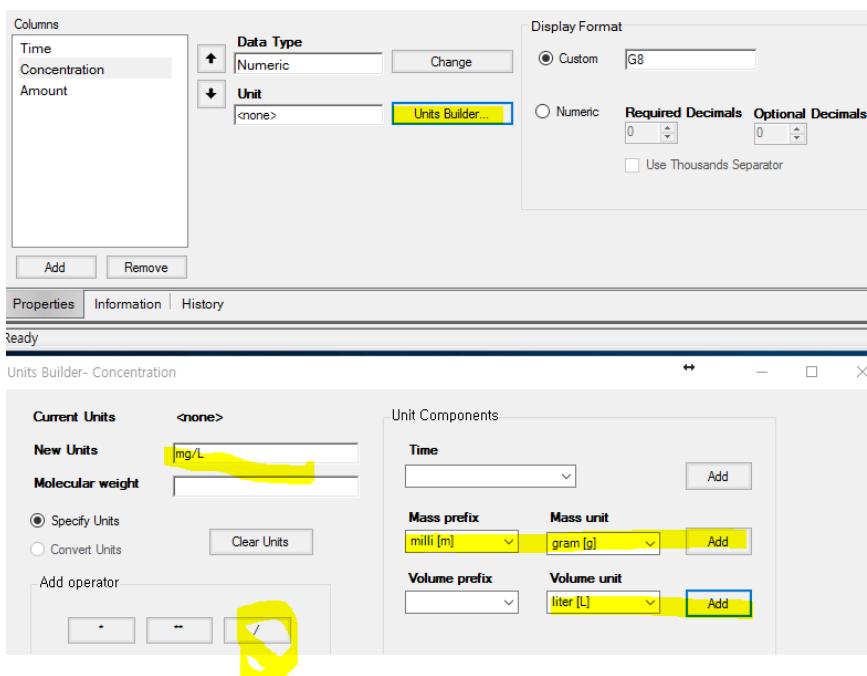
Data 우클릭 → PK5_unstack.csv를 불러 들인다.



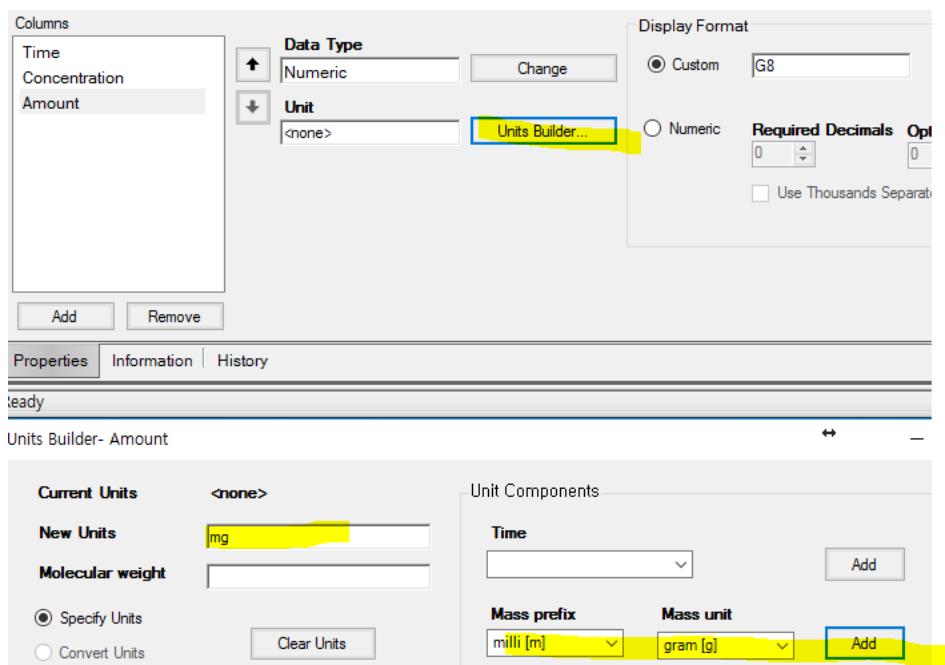
다음은 Unit Builder를 이용하여 시간 단위를 h로 설정해준다.



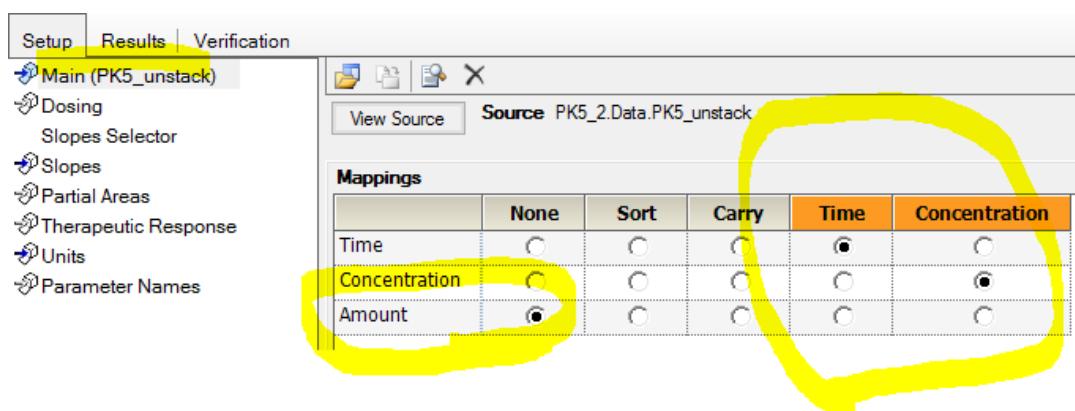
Concentration(혈장농도)의 단위는 mg/L이다.



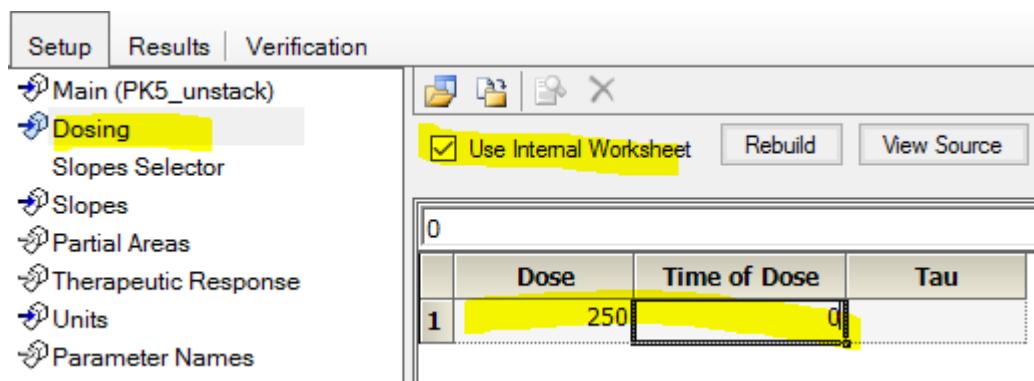
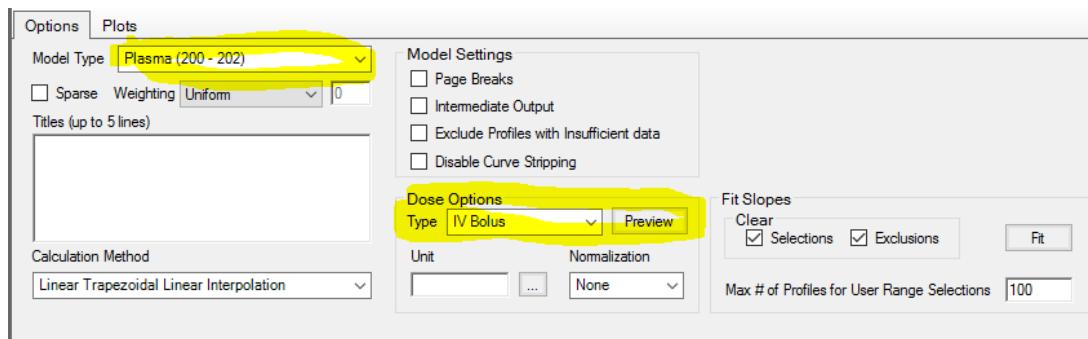
Amount(누적소변배설량)의 단위는 mg이다.



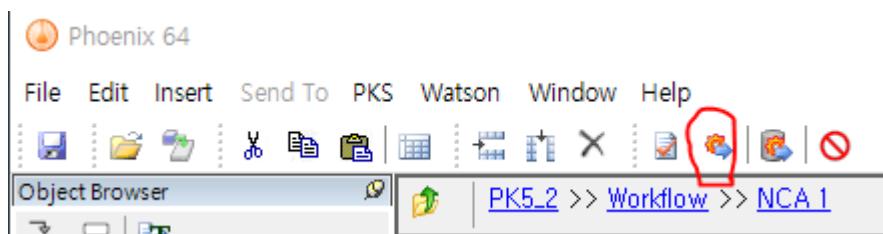
Data의 PK5_unstack 우클릭 → Send to → NCA and Toolbox → NCA 선택한다. Setup 창에서 다음과 같이 설정한다.



옵션창에서 다음과 같이 먼저 설정한 후 이어서 Setup 창에서 투여량을 설정한다.



Execute NCA를 누른다.

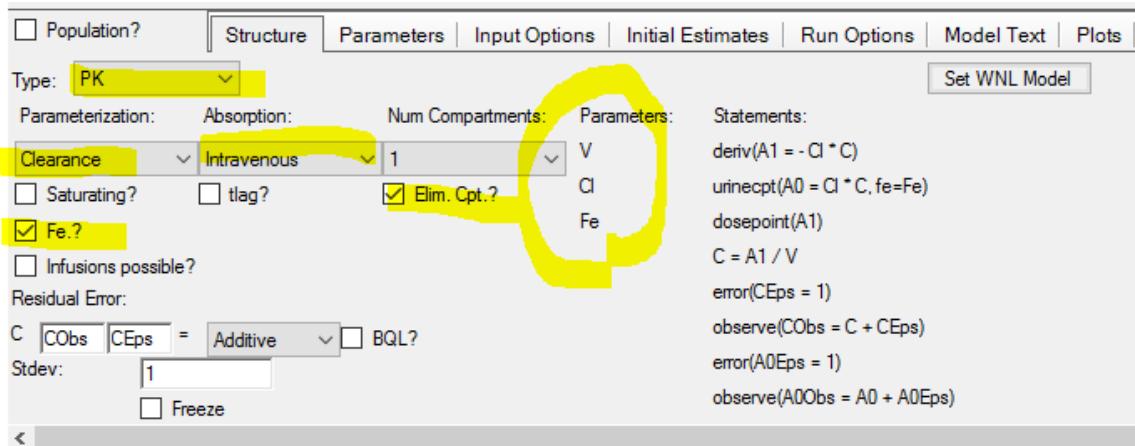


비구획분석의 모수 추정값은 다음과 같다.

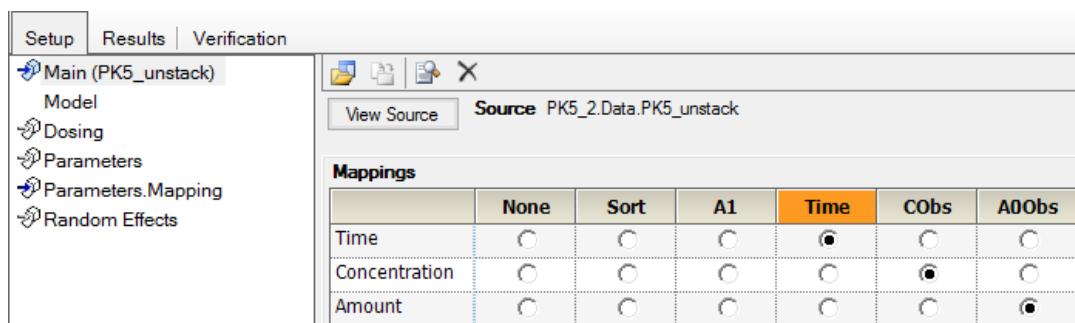
	Parameter	Units	Estimate
1	Rsq		0.99977596
2	Rsq_adjusted		0.99955192
3	Corr_XY		-0.99988797
4	No_points_lambda_z		3
5	Lambda_z		0.11802056
6	Lambda_z_lower		12
7	Lambda_z_upper		24
8	HL_Lambda_z		5.8731055
9	Tmax		0.5
10	Cmax		22.1
11	Cmax_D		0.0884
12	C0		22.930047
13	Tlast		24
14	Clast		1.48
15	AUClast		193.59251
16	AUCall		193.59251
17	AUCINF_obs		206.1327
18	AUCINF_D_obs		0.8245308
19	AUC_%Extrap_obs		6.0835511
20	AUC_%Back_Ext_obs		5.4612935
21	Vz_obs		10.276269
22	Cl_obs		1.212811
23	AUCINF_pred		206.05619
24	AUCINF_D_pred		0.82422475
25	AUC_%Extrap_pred		6.0486781
26	AUC_%Back_Ext_pred		5.4633214
27	Vz_pred		10.280085
28	Cl_pred		1.2132613
29	AUMClast		1349.905
30	AUMCINF_obs		1757.1238
31	AUMC_%Extrap_obs		23.175305
32	AUMCINF_pred		1754.6392
33	AUMC_%Extrap_pred		23.066519
34	MRTlast		6.9729195
35	MRTINF_obs		8.524236
36	MRTINF_pred		8.5153434
37	Vss_obs		10.338287
38	Vss_pred		10.331337

○ 혈장 및 소변자료를 동시에 모형화하여 약동학 모수 V , Cl , f_e 추정하기

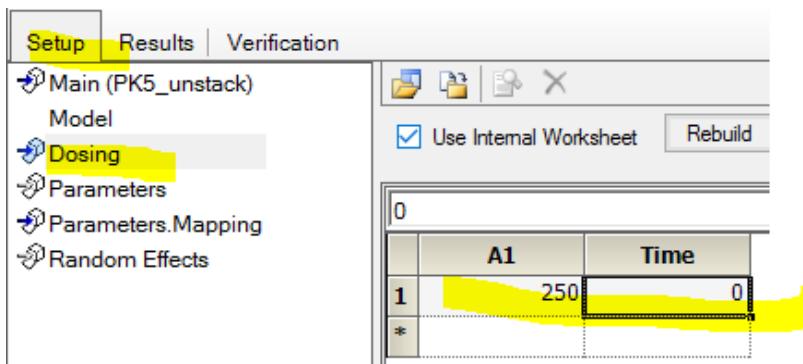
다음은 PK5_unstack 자료를, 단회정주 후 일차역학에 의하여 소변으로 약물이 배설되는 일구획 모형에 적합해보자. Data의 PK5_unstack 우클릭 → Send to → Phoenix Modeling → Phoenix Model을 선택한다. 화면 아래쪽 모형 설정창 Structure 탭에서 다음과 같이 설정하도록 한다.



Elim. Cpt와 Fe를 체크하도록 한다. 다음은 Setup 창에서 다음과 같이 맵핑한다.



Setup 탭에서 투여량을 다음과 같이 설정한다.

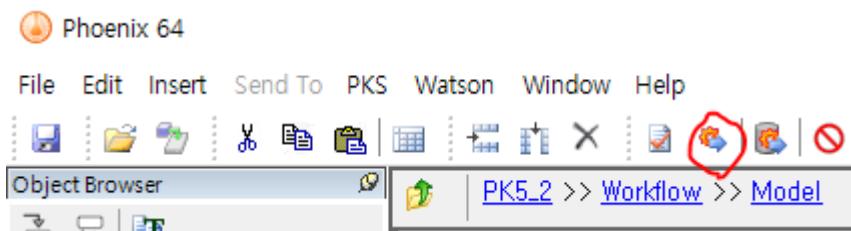


화면 아래쪽 모형 설정창 Initial Estimates 탭에서 다음과 같이 설정하도록 한다. 모수로 지정되어 있는 tvV , $tvCl$, $tvFe$ 의 값을 조절하여 예측선이 관측값을 잘 설명하도록 한다. 이때 비구획분석 분석의 모수 추정값을 초기 추정값으로 사용해 볼 수 있을 것이다. 앞의 비구획분석 분석에서 분포용적 추정값(Vz_{obs})은 10.3 L, 청소율 추정값(Cl_{obs})은 $1.2 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 이다. 마지막 채뇨시점인 24시간의 누적소변배설량은 85.5 mg이다. 이를 $A_{u0-\infty}$ 로 본다면, $f_e = A_{u0-\infty}/\text{Dose} = 85.5/250 = 0.3$ 혹은 30%이다.

따라서 각 모수의 초기 추정값을 아래와 같이 10.2, 1.2, 0.3으로 해볼 수 있을 것이다(화살표를 눌러야 초기 추정값으로 선택된다).



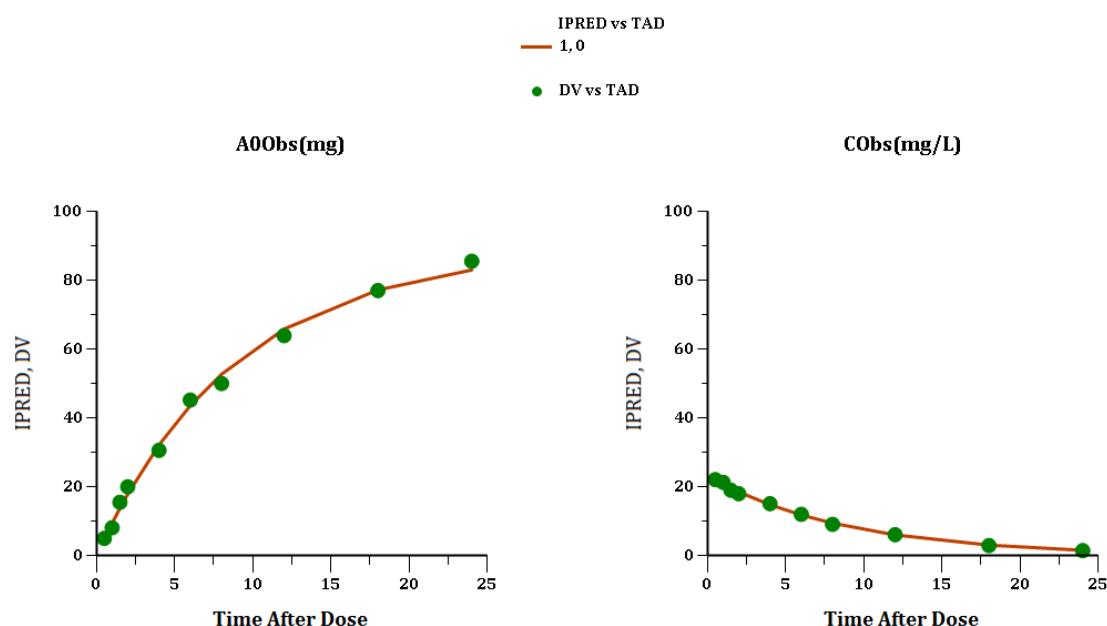
Execute Model 버튼을 누른다.



모수 추정값은 다음과 같다.

	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
1	tvV	10.7965		0.10903211	1.0098838	10.564102	11.028898
2	tvCl	1.2105	L/h	0.023762786	1.9630554	1.1598505	1.2611495
3	tvFe	0.355974		0.0055018179	1.5455673	0.34424708	0.36770092

다음은 시간에 따른 예측값과 관측값 그래프이다.



3. 다구획 모형(multi-compartment models)

3.1. 사슬형 및 유선모형(catenary and mammillary models)

약물이 빠르게 투여되고 농도를 자주 측정할 경우, 시간 농도 곡선의 기울기가 여러 개일 수 있기 때문에, 초기 혈장농도를 예측하는데 있어서 단항 지수함수(mono-exponential) 혹은 일구획모형(one-compartment model)이 항상 적절하지는 않다(그림 3-1).

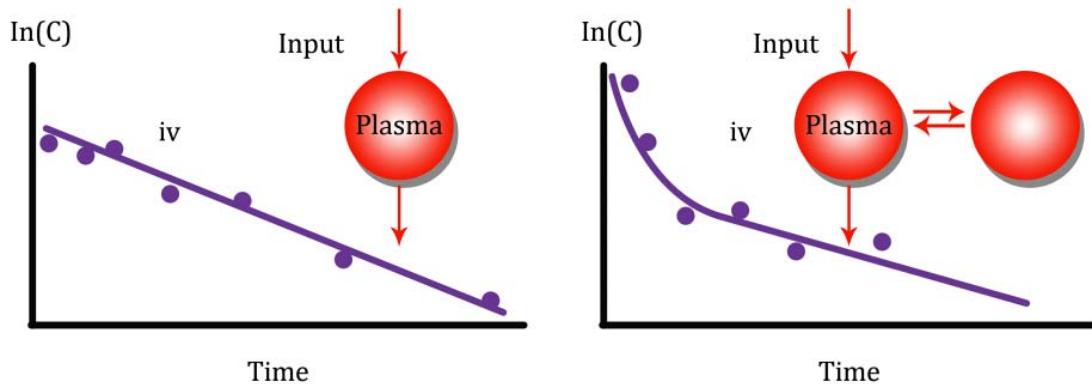


그림 3-1. 단회정주 후 단항 지수함수적 감소(mono-exponential decline, 왼쪽, 일구획모형)와 다항 지수함수적 감소(multi-exponential decline, 오른쪽, 다구획모형)의 모식도.

이러한 현상은 약물이 조직으로 분포되어 평형에 도달하는데 시간이 걸리기 때문에 발생한다. 시간 지연은, 조직으로 약물이 분포되는 도중의 관류 혹은 확산 제한성 과정(perfusion or diffusion limited processes) 때문에 생긴다. 혈장과 조직 간 평형이 순식간에 일어나는 경우는 거의 보기 어렵다. 분자 크기와는 무관하게 대부분의 약물은 다구획 모형을 따른다.

다구획모형은, 중심구획(central compartment, 혈액과 빨리 평형에 도달하는 기관)과 하나 이상의 말초구획(peripheral compartments) 간 분포와 재분포(redistribution)를 설명하기 위하여, 구획을 추가적으로 더 많이 사용하므로 일구획모형보다 복잡하다. 말초구획은, 관류가 좋지 않거나 보호성 막(protective membranes)으로 둘러 쌓여 느리게 평형에 도달하는 조직(slowly equilibrated tissues)을 생각하면 된다. 다구획모형을 따르는 물질일수록, 혈액과 조직 간 유사분포평형(pseudo-distribution equilibrium) 도달시간이 더 길다. 이러한 평형 개념은 사슬형(catenary) 및

유선(mammillary) 모형을 이용하여 그림으로 나타낼 수 있다.

다구획 사슬형 시스템(multi-compartment catenary system)은 다수의 구획이 직렬로 연결되어 있다.

인접 구획 간 물질의 이동은 단방향일 수도 있고 양방향일 수도 있으나, 전체적으로는 직렬로 연결되어 있는 연속적인 구획을 통하여 물질이 순차적으로 이동한다(그림 3-2).

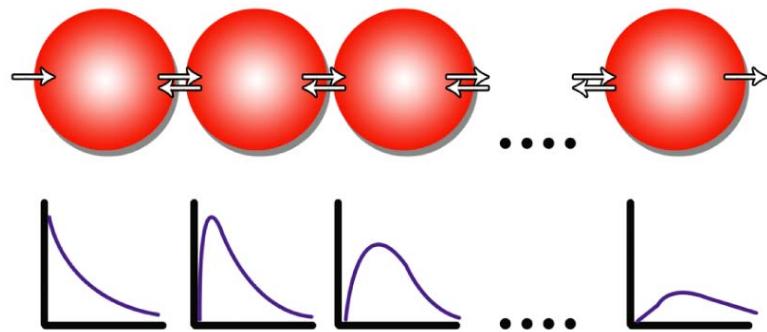


그림 3-2. 다구획 사슬형 모형(multi-compartment catenary model)의 모식도. AUC 는 직렬로 연결되어 있는 모든 구획에서 동일하다.

다구획 유선시스템(multi-compartment mammillary system)은 하나의 중심구획에 다수의 말초구획이 연결되어 있다(그림 3-3). 유선모형(mammillary model)이라는 표현은 말 그대로 유선(mammillary glands)에서 유래된 것이다. 약물 투여와 약물의 비가역적 소실은 중심구획에서만 일어나는 것으로 가정한다.

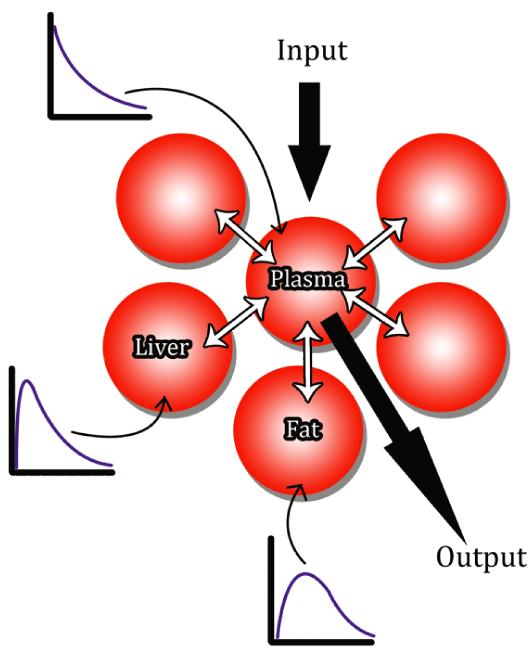


그림 3-3. 다구획 유선시스템의 모식도. 말초구획은 하나의 중심구획에 매달려 있다. 간과 같이 관류가 잘되는 기관은, 지방이나 골수처럼 관류가 좋지 않은 기관 및 조직에 비하여, 최대농도에 더 빨리 도달한다.

일구획 모형에 두 번째 구획 즉, 말초구획을 추가하면 혈장농도 예측곡선에 지수항을 하나 더 넣는 효과가 있고, 이렇게 하면 시간농도곡선이 빠른 초기단계(rapid initial phase)와 느린 말기단계(slow terminal phase)로 구성된다. 실험을 해보면 이런 패턴을 자주 볼 수 있으며, 농도자료를 반로그 척도로 그려보면 확연하게 알 수 있다. 그림 3-4는 단회정주 후 중심구획과 말초구획의 시간농도곡선이다. 시간 0일 때 말초구획의 농도는 0이다. 이후부터는 농도가 증가하기 시작하여 유입(influx)과 유출(efflux)이 같아지는 지점에서 최대농도에 도달하고, 결국에는 다시 감소한다. 말초구획의 농도 증감은, 그 구획 안팎으로의 관류(perfusion)나 확산(diffusion) 등 분포과정(distributional processes) 때문에 발생한다.

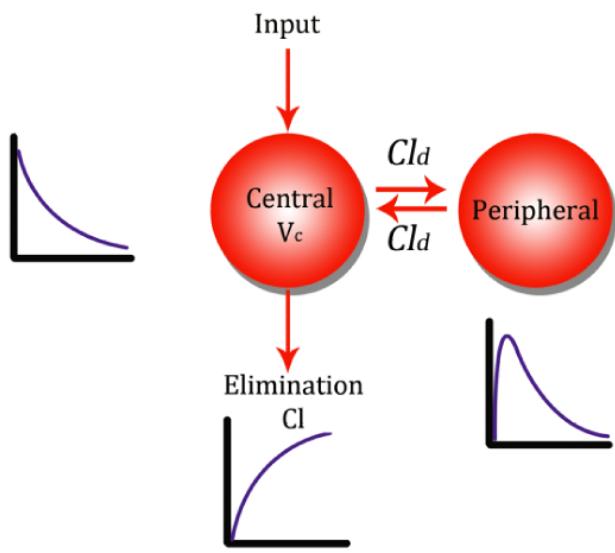


그림 3-4. 단회정주 후 이구획 유선시스템(two-compartment mammillary system). 약물의 시간농도곡선이 중심구획과 말초구획에서 어떻게 변하는지, 누적소변배설량이 어떻게 변하는지 보라.

약물이 소변으로 배설된다고 가정하였을 때, 누적소변배설량의 시간경과를 그림 3-4의 아래 곡선에서 볼 수 있다. 농도를 측정하는 체액이나 조직에 따라서 시간농도곡선이 많이 달라진다. 혈관분포가 많은 조직이나 기관은 약동학이 빠르고 반면에 지방조직이나 골수처럼 관류가 나쁜 조직은 느릴 것이다.

3.2. 단회정주(intravenous bolus administration)

단회정주 후 이항 지수함수적 농도감소는 이구획모형과 연관된다.

$$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad (3-1)$$

식 3-1의 일차 모형모수(primary model parameters)는 A, α, B, β 이다. 자료를 반로그 척도로 그렸을 경우, α 와 β 는 각각 초기 및 말단 기울기이다. 이에 대응되는 반감기는 다음과 같이 계산된다.

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln(2)}{\alpha} \quad (3-2)$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln(2)}{\beta} \quad (3-3)$$

그림 3-5는 단회정주 후 다(이)구획 모형을 따르는 물질의 시간농도자료를 보여주고 있다. 반로그척도에서 이항 지수함수적 감소를 보인다는 것은 이구획 모형을 따른다는 것과 동의어이다. 이 그림에서 이항 지수함수적 농도 감소를 쪼개서 각 항이 주로 작용하는 부분을 볼 수 있다. α 는 잔차방법으로 구한다. 즉, 초기 단계의 실험 자료에서 β 단계의 후방외삽선(back-extrapolated β phase) 상의 점을 빼서 그 차이를 같은 그림에 그린다. 이 차이를 반로그척도에서 그리고 기울기를 구하면 그것이 바로 $-\alpha$ 이다. 시간농도곡선을 후방외삽하여 농도축과 만나는 절편이 C_0 이며 이것은 $A + B_0$ 이다.

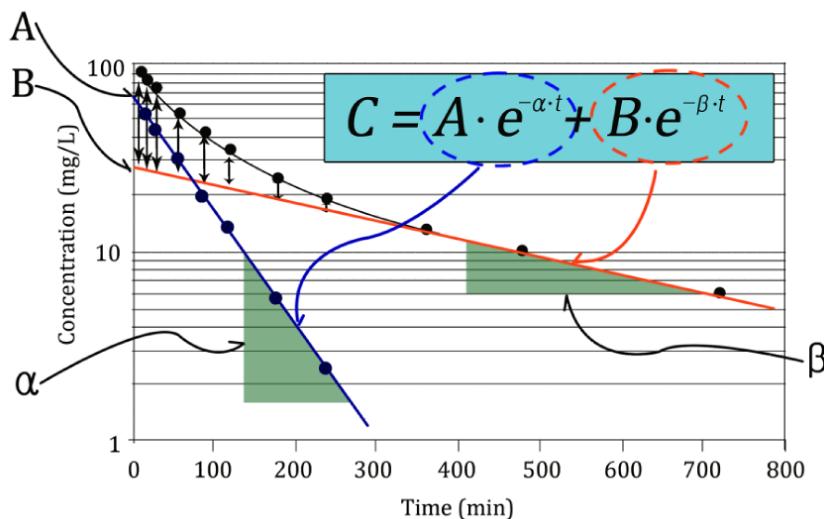


그림 3-5. 단회정주 후 약물의 혈장 농도감소가 이항 지수함수적인 반로그척도 그림. 모수 A 는 약 $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 이고 B 는 $28 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 이다. 기울기 모수(slope parameter) α 는 $\ln(70/10)/130$ 이고 β 는 $\ln(28/10)/450$ 이다. 이들의 단위는 min^{-1} 이다. 적색선과 청색선의 합이 관찰값이다. α 단계와 β 단계의 기울기는 각각 $-\alpha$ 와 $-\beta$ 이다.

식 3-1의 이항 지수함수적 농도감소를 기술하는 모수를 매크로 상수(macro-constants)라고 한다. 반면에 k_{12} , k_{21} , k_{10} , V_c 는 마이크로 상수(micro-constants)라고 한다. 이 모형은 청소율(Cl)과 구획간 분포(intercompartmental distribution, Cl_d), 각 구획의 분포용적(volume of distribution)으로도 모수화(parametrization)할 수 있다(3-6). 이구획모형의 경우, V_c (central compartment volume, 중심구획 용적)는 기본적으로 혈장이나 혈액 그리고 혈관망(vascular bed)을 나타내며, V_t 는 근육이나 지방조직 같은 말초 조직의 용적을 나타낸다. Cl_d 는 혈장과 조직 사이의 구획간 분포(intercompartmental distribution)를 의미하고, 분획(partitioning)뿐만 아니라 관류, 확산, 능동수송(active transport) 과정을 포함한다. Cl_d 는 혈류와 동일한 단위(volume·time⁻¹)를 갖는다. Cl_d 모수를 다음과 같이 마이크로 상수(micro-constant)로 변환할 수 있다.

$$Cl_d = k_{12} \cdot V_c = k_{21} \cdot V_t \quad (3-4)$$

여기서 k_{12} 와 k_{21} 은 구획간 속도상수(intercompartmental rate constant)이다. Cl 은 중심구획의 비가역적 약물 소실을 의미한다.

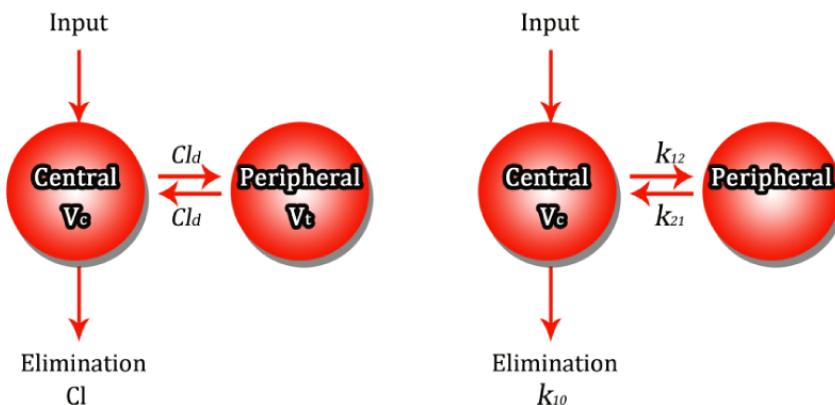


그림 3-6. 생리적 모수(physiological parameter)인 Cl , V_c , Cl_d , V_t 와 마이크로 상수(micro-constant)인 k_{10} , k_{12} , k_{21} , V_c 로 모수화한 이구획 모형(two-compartment model).

마이크로 상수로부터 매크로 상수를 추정할 수 있고, 그 역도 가능하다. 매크로 상수모형에서, A 와 B 는 투여량(dose, D_{IV}), 매크로 상수 기울기($-\alpha$, $-\beta$) 그리고 마이크로 상수인 k_{21} 의 함수이다.

$$A = \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta} \quad (3-5)$$

$$B = \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \frac{\beta - k_{21}}{\beta - \alpha} \quad (3-6)$$

A 와 B 를 이항 지수함수 모형(bi-exponential model)에 대입하면 다음 식처럼 된다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \left\{ \frac{k_{21} - \alpha}{\beta - \alpha} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} \cdot e^{-\beta \cdot t} \right\} \quad (3-7)$$

α 는 다음 식에서 구한다.

$$\alpha = \frac{k_{21} \cdot k_{10}}{\beta} \quad (3-8)$$

k_{10} 은 중심구획으로부터 제거되는 속도상수이다.

β 는

$$\beta = \frac{1}{2} \left[k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21} \cdot k_{10}} \right] \quad (3-9)$$

이고, 식 3-8을 k_{10} 에 대하여 재배열하면 아래와 같다.

$$k_{10} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}} \quad (3-10)$$

k_{12} 는 다음 식에서 구한다.

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} \quad (3-11)$$

k_{21} 은 매크로 상수로부터 직접 추정할 수 있으므로

$$k_{21} = \frac{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}{A + B} \quad (3-12)$$

이고, V_c 는 다음 식으로 추정한다.

$$V_c = \frac{D_{IV}}{A + B} \quad (3-13)$$

총 AUC (total area under the plasma concentration-time curve)는 영차 모멘트 곡선(zero moment curve)이라고 하며, 아래와 같은 식으로 유도할 수 있다.

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad (3-14)$$

α 와 β 단계에 해당하는 농도곡선하 면적은 다음과 같이 따로 계산이 가능하다.

$$AUC_\alpha = \frac{A}{\alpha} \quad (3-15)$$

$$AUC_\beta = \frac{B}{\beta} \quad (3-16)$$

α 와 β 단계의 AUC 는 총 AUC 의 분율로 아래와 같이 구한다.

$$\% AUC_\alpha = \frac{\frac{A}{\alpha}}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \cdot 100 \quad (3-17)$$

$$\% AUC_\beta = \frac{\frac{B}{\beta}}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \cdot 100 \quad (3-18)$$

전체 시간농도곡선하면적에 가장 많이 기여하는 단계를 일반적으로 제거기라고 한다. 전체면적에 대한 각 단계의 면적비는 투여량 대비 해당 단계 동안 제거되는 약물의 비율과 같다. 다르게

표현하면, 아미노글리코사이드 등의 몇 가지 약물에서, 초기 α 단계가 전체 면적 중 가장 많은 부분을 차지할 경우, 이 단계도 제거기가 될 수 있다. 반로그 농도곡선의 α 단계와 β 단계를 초기와 말단기라고 한다. 흔히 말단기를 제거기라고 하지만, 항상 그런 것은 아니다(그림 3-7의 그래프 I를 보라).

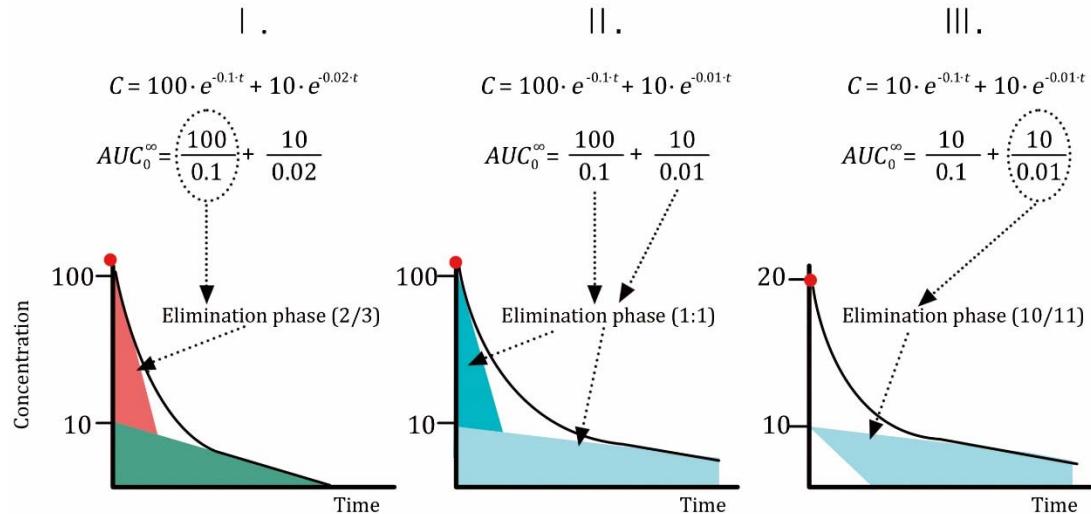


그림 3-7. 이구획 모형에서 초기와 말단기 중 어느 시기가 제거기에 해당하는지 해석하는 방법. 괄호 안의 숫자는 제거기의 상대적 기여 정도를 표시한 것이다. 그림 I에서 초기가 전체 면적의 2/3를 차지하므로, 이 단계가 제거기이다. 그림 II에서는 총농도곡선면적 중 각 단계가 차지하는 정도가 1:1이다. 그림 III에서는 말단기가 총농도곡선면적의 10/11만큼 차지하므로, 참 제거기는 말단기이다. 세 그래프에서 농도의 척도가 동일하지 않음을 유념하자.

표 3-1은 그림 3-7의 세 가지 시나리오에 대하여 평균체류시간(MRT), 유효반감기(effective half-life, $t_{\text{effective}} = \ln 2 \times MRT$), 총곡선하 면적(total AUC)에 대한 α 와 β 단계의 기여도를 요약하고 있다.

표 3-1. 그림 3-7 모형 I-III의 약동학적 특성: α 반감기와 β 반감기, 평균체류시간, 유효 반감기, 가장 주된 단계의 분율 면적(kinetic characteristics of models I-III in figure 3-7 with respect to α and β half-lives, MRT, effective half-life, $t_{\text{effective}}$ and fractional area of dominating phase)

Model	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	MRT	$t_{\text{effective}}$	% AUC
I	6.9	35	23	16	α phase 67%
II	6.9	69	55	38	50 : 50
III	6.9	69	92	64	β phase 91%

청소율은 용량을 총곡선하면적으로 나눈 것이다.

$$Cl = \frac{D_{IV}}{AUC} = \frac{D_{IV}}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \quad (3-19)$$

총일차모멘트곡선하면적(total area under the first moment curve, AUMC)은 매크로 상수로부터 유도된다.

$$AUMC = \frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2} \quad (3-20)$$

중심구획의 용적 V_c 는 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$V_c = \frac{D_{IV}}{A+B} \quad (3-21)$$

평균체류시간(mean residence time, MRT)은 시스템에 분자가 머무르는 평균 시간을 말하며, 단회 정주 후의 AUMC에 대한 AUC의 비로, 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \quad (3-22)$$

유효반감기(effective half-life), $t_{1/2}(e)$ 는 다음과 같다.

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty C dt = \int_0^\infty C_0 \cdot e^{-k \cdot t} dt = \frac{C_0}{k} \quad (1-10)$$

$$AUMC_0^\infty = \int_0^\infty t \cdot C dt = \int_0^\infty t \cdot C_0 \cdot e^{-k \cdot t} dt = \frac{C_0}{k^2} \quad (1-11)$$

$$MRT = \frac{AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} = \frac{\frac{C_0}{k^2}}{\frac{C_0}{k}} = \frac{1}{k}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \ln 2 \cdot MRT$$

$$t_{1/2}(e) = \ln 2 \cdot MRT = t_{1/2\alpha} \cdot \frac{AUC_\alpha}{AUC_0^\infty} + t_{1/2\beta} \cdot \frac{AUC_\beta}{AUC_0^\infty} \quad (3-23)$$

항정상태 분포용적 V_{ss} 는 다음과 같다.

$$V_{ss} = MRT \cdot Cl = \frac{AUMC}{AUC} \cdot \frac{D_{IV}}{AUC} \quad (3-24)$$

V_{ss} 는 중심구획의 용적 V_c 와 말초구획의 용적 V_t 의 합이다. 이구획 모형의 V_{ss} 는 다음과 같다.

$$V_{ss} = V_c \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right] \quad (3-25)$$

식 3-25를 Cl 및 α, β 가 포함된 식으로 유도하면 다음과 같다.

$$V_c = \frac{Cl}{k_{10}}$$

0|므로

$$V_{ss} = \frac{Cl}{k_{10}} \cdot \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right]$$

이다.

$$\alpha = \frac{k_{21} \cdot k_{10}}{\beta} \rightarrow k_{10} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}}, \alpha \cdot \beta = k_{10} \cdot k_{21} \quad (3-8)$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10} \quad (3-11)$$

$$\begin{aligned} V_{ss} &= \frac{Cl}{k_{10}} \cdot \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right] = \frac{k_{21} \cdot Cl}{\alpha \cdot \beta} \cdot \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right] = \frac{Cl}{\alpha \cdot \beta} \cdot [k_{21} + k_{12}] \\ &= \frac{Cl}{\alpha \cdot \beta} \cdot [k_{21} + \alpha + \beta - k_{21} - k_{10}] = \frac{Cl}{\alpha \cdot \beta} \cdot [\alpha + \beta - k_{10}] = \frac{Cl}{\alpha \cdot \beta} \cdot \left[\alpha + \beta - \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}} \right] \\ &= Cl \cdot \left[\frac{1}{\beta} + \frac{1}{\alpha} - \frac{1}{k_{21}} \right] \quad (3-26) \end{aligned}$$

삼구획 모형일 경우, V_{ss} 는 다음과 같게 된다.

$$V_{ss} = V_c \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} + \frac{k_{13}}{k_{31}} \right] \quad (3-27)$$

중심구획에서만 제거될 때, 마이크로 상수를 포함하는 V_{ss} 는 일반적으로 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$V_{ss} = V_c \left[1 + \sum \frac{k_{ii}}{E_i} \right] = V_c \left[1 + \sum \frac{k_{ii}}{k_{ii}} \right] \quad (3-28)$$

E_i 는 i 번째 구획의 출구속도상수(exit rate constant)의 합이다. 위에 적혀 있는 것처럼, $E_i = k_{ii}$ 이다. 이구획 유선모형의 세 가지 형태가 그림 3-8에 나와 있다. 그 중 두 가지 모형은 V_c 와 세 개의 속도상수를 사용하여 모수가 네 개이고, 나머지 한 가지는 V_c 와 속도상수 네 개를 사용하여 모수가 다섯 개인 모형이다. 오른쪽 위에 있는 두 번째 모형의 V_{ss} 는 식 3-29로 기술된다.

$$V_{ss} = V_c \cdot \left[1 + \frac{k_{12}}{k_{20} + k_{21}} \right] = V_c + \frac{Cl_d}{Cl_d + Cl_{20}} \cdot V_t \quad (3-29)$$

Cl_{20} 는 조직청소율(tissue clearance)이며 k_{20} 과 V_t 의 곱이다. $Cl_{20} \ll Cl_d$ 에 비하여 상대적으로 큰 경우, 항정상태 겉보기분포용적은 작아진다. 분획계수(partition coefficient) K_{pi} 의 변화가 없다면, 기관(organ)을 지나면서 추출(extraction)이 많이 될수록 겉보기 분포용적은 작아진다. 식 1-16도

참고하자. 그림 3-8에서 이항 지수함수 혈장농도 곡선으로는 세 모형을 구분할 수 없다. 2, 3번 모형의 청소율 Cl_{20} 을 정확하게 추정하려면 말초구획에 대한 자료가 필요하다. 표 3-2는 이구획 약동학을 보이는 약물을 정주하였을 때 농도 곡선을 분석하기 위한 SHAM (Slope, Height, Area, Moment)을 정리하였다.

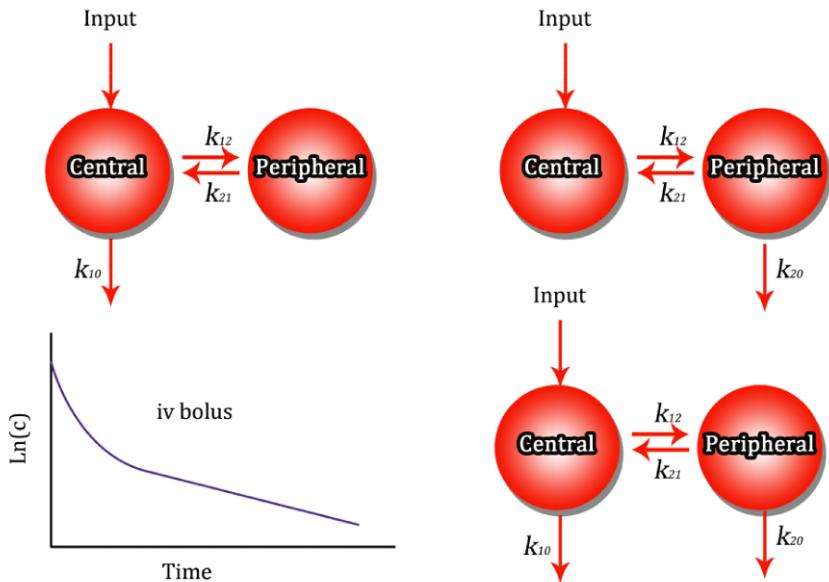


그림 3-8. 세 종류의 이구획 유선모형을 도식화한 그림. 세 가지 모형은 반로그 시간농도곡선을 그렸을 때, 이항 지수함수적 감소를 보인다.

표 3-2. 비구획 모수 및 변수 요약표(summary table of non-compartmental parameters and variables)

Parameters	Equation	Dimension	Comment
Plasma curve	$Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$	amount·volume ⁻¹	IV bolus
Slope (S)	$A\alpha + B\beta$	amount·volume ⁻¹ · t^{-1}	S
Height (H)	$A + B$	amount·volume ⁻¹	H
Area (AUC)	$A \cdot \alpha^{-1} + B \cdot \beta^{-1}$	(amount·volume ⁻¹) t	A
Moment ($AUMC$)	$A \cdot \alpha^{-2} + B \cdot \beta^{-2}$	(amount·volume ⁻¹) t^2	M
Centroid (MRT)	$AUMC \cdot AUC^{-1}$	t	Mean residence time
Centroid ⁻¹	$AUC \cdot AUMC^{-1}$	t^{-1}	Fractional catabolic rate
Height·Slope ⁻¹	$(A + B) \cdot (A\alpha + B\beta)^{-1}$	t	Mean transit time in plasma
Slope·Height ⁻¹	$(A\alpha + B\beta) \cdot (A + B)^{-1}$	t^{-1}	Fractional transcapillary escape
Area·Height ⁻¹	$AUC \cdot (A + B)^{-1}$	t	Mean sojourn time in plasma
Dose·Area ⁻¹ (Cl)	$D \cdot AUC^{-1}$	volume· t^{-1}	Clearance
Dose·Height ⁻¹ (V_c)	$D \cdot (A + B)^{-1}$	volume	Central volume

3.3. 이구획 모형의 재모수화(reparameterization of the two-compartment model)

이항 지수함수 모형을 재모수화할 수 있는데, D_{IV} 와 Cl 을 사용하여 A 를 제거한다. 이 모형은 식 3-1과 식 3-19로부터 다음과 같이 유도한다. 식 3-1에서 C 는 다음과 같다.

$$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad (3-30)$$

식 3-19에서 Cl 은 용량을 면적으로 나눈 값이다.

$$Cl = \frac{D_{IV}}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} \quad (3-31)$$

식 3-31을 재정렬하면 다음과 같다.

$$A = \alpha \cdot \left[\frac{D_{IV}}{Cl} - \frac{B}{\beta} \right] \quad (3-32)$$

식 3-32를 식 3-30에 대입하면 다음과 같다.

$$C = \alpha \cdot \left[\frac{D_{IV}}{Cl} - \frac{B}{\beta} \right] \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad (3-33)$$

원래의 이항 지수함수 모형은 모수가 A, α, B, β 였으나, 새 모형은 Cl, α, B, β 가 모형 모수이다. 식 3-30처럼 모형을 설정할 수도 있고, 아니면 그림 3-9, 식 3-34, 3-37처럼 시간에 대한 함수로서 분포용적을 주는 방법도 있다.

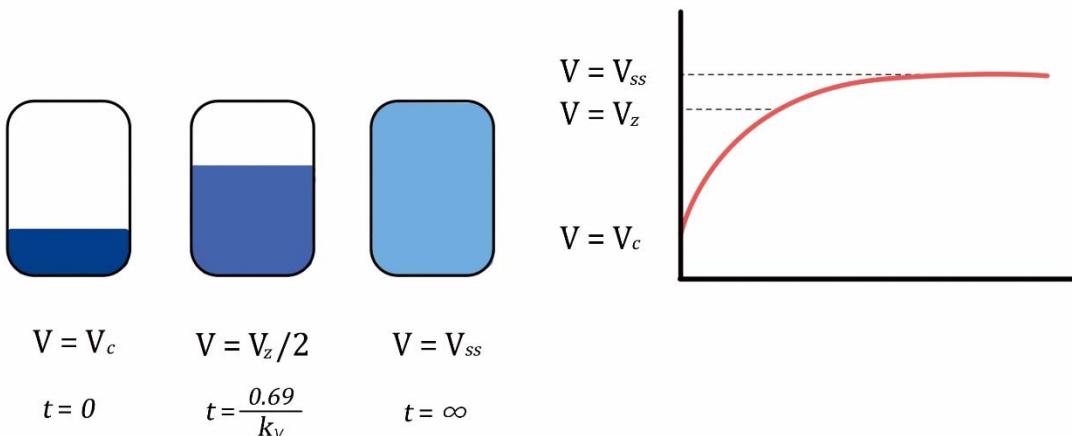


그림 3-9. 시간에 대한 함수로서의 분포용적. 약물이 단회정주되었다고 가정하면, 초기에는 V_c 로 분포하고 점점 시간이 지나면서 V_z 에서 유사평형(pseudo-equilibrium)에 도달한다(V_z 는 이구획 모형의 말초구획 분포용적인 $V_{d\beta}$ 에 해당하며, 말단 제거기에는 농도 감소가 완만하여 유사평형이라는 용어를 사용하였음). k_v 는 식 3-37의 일차 속도상수이다($t = 0.69/k_v$ 는 한번의 제거반감기가 지났다는 의미임). 평형($t=\infty$, 3번째 바)에서는 $V = V_{ss}$ 라는 것에 주의하자.

Takada 분포 모형(distribution model)은 시간에 대한 함수로 V 를 사용한다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V_c + V_t} \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad (3-34)$$

여기서 V_t 는 다음과 같이 정의한다.

$$V_t = \frac{V_{\max} \cdot t}{k_d + t} \quad (3-35)$$

V_{\max} 는 최대 조직용적(maximum tissue volume), k_d 는 최대 분포평형의 반(half-maximal distribution equilibrium)에 도달하는 시간이다. 용적이 시간에 따라서 변하도록 하는 다른 방법(time dependent volume approach)은 식 3-35와 식 3-36 (Colburn [1983])을 활용하는 것이다. Colburn이 정의한 혈장농도는 다음과 같다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V_c + V_t} \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad (3-36)$$

V_t 는

$$V_t = V_{\max} \cdot \left[1 - e^{-k_v \cdot t} \right] \quad (3-37)$$

이다. V_{\max} 는 최대 조직용적, k_v 는 일차 평형속도상수(first-order equilibrium rate constant)이다. 약동학에서는 Cl , V_c , Cl_d , V_t 로 모형을 설정하는 것이 선호되는 모수화 방법이다(그림 3-10).

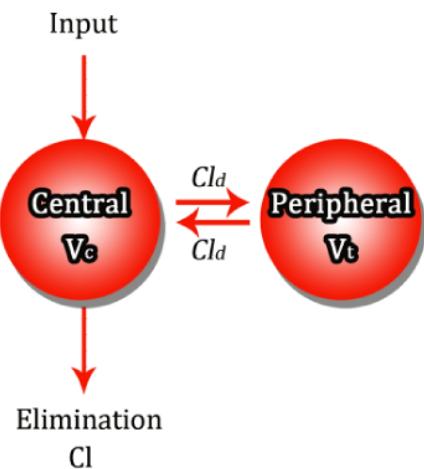


그림 3-10. 중심구획으로부터 제거되는 이구획 모형. Cl , V_c , V_t 과 분포모수인 Cl_d 를 이용하여 모형을 모수화하였다.

이항 지수함수적 감소를 따르는 약물의 초기와 후기의 시간 경과를 그림 3-11에 제시하였다. 물질의 순이동(net flux)은, 초기에는 비가역적인 소실 $Cl \cdot C$ 와 병행하여 말초 $Cl_d \cdot C$ 쪽으로 일어난다. 유사평형에 이르게 되면, 순이동은 중심구획 $Cl \cdot C$ 쪽으로 바뀌는데, 이를 재분포라고 하며, $Cl \cdot C$ 만큼 중심구획에서 밖으로 빠져나간다.

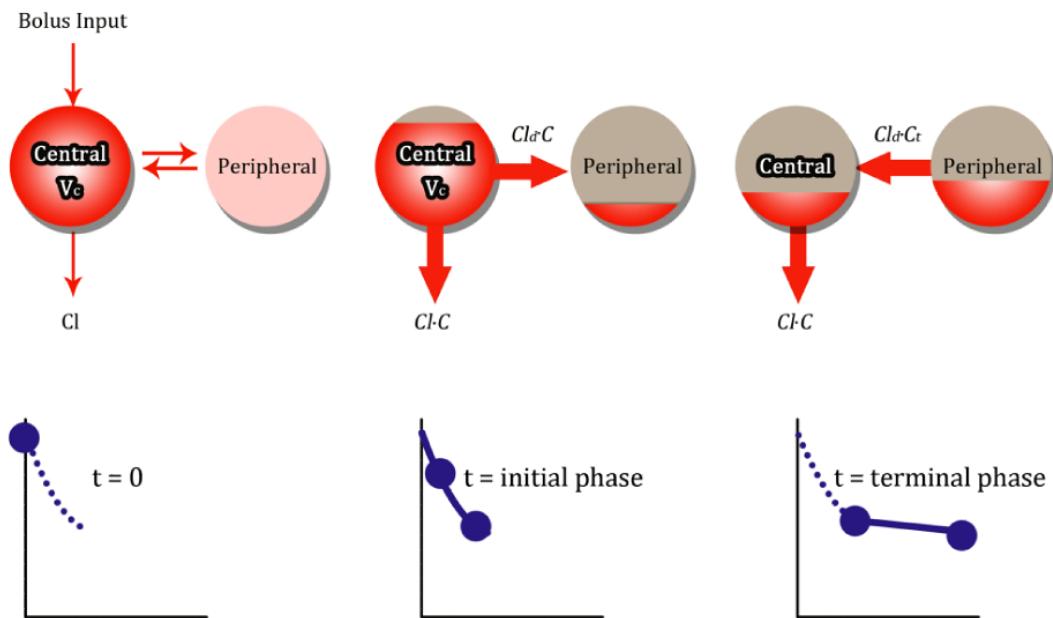


그림 3-11. 단회정주 후 초기 혈장 약물 변화(왼쪽과 가운데). 중심구획을 혈장으로 가정하였다. 말단기(오른쪽)는 재분포 및 제거 과정이 모두 수반된다.

혈류에 비견될 수 있는 구획간 분포모수(inter-compartmental distribution parameter)는 초기 추정값을 다음과 같이 하는 것이 좋다.

$$Cl_d = \lambda_0 \cdot V_c - Cl \quad (3-38)$$

그 이유는 단회정주 후 초반부의 중심구획 농도를 식 3-39와 식 3-40를 이용하여 근사할 수 있기 때문이다. 위에서 λ_0 는 근사적으로 Q/V_{blood} 이며, Q 는 Cl_d 를 이용하여 근사되는 조직 혈류량이다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = -Cl \cdot C - Cl_d \cdot C \quad (3-39)$$

$$\lambda_0 = \frac{Cl_d + Cl}{V_c} \quad (3-40)$$

만약 중심구획의 초기 약물 소실이 다음 식으로 근사된다면, λ_0 는 α 의 최대값이기도 하다.

$$C_{early} \approx \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot e^{-\left(\frac{Cl_d + Cl}{V_c}\right)t} = \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot e^{-\lambda_0 \cdot t} \quad (3-41)$$

다음의 마이크로 상수로부터 구획간 분포모수를 유도할 수 있다

$$k_{12} = \frac{Cl_d}{V_c}, k_{21} = \frac{Cl_d}{V_t} \quad (3-42 a, b)$$

모수 k_{12} 와 k_{21} 은, 중심구획에서 말초 구획으로 약물이 이동하는 속도와 되돌아오는 속도를 각각 결정하는 분율속도상수(fractional rate constant)이다. 식 3-42 a와 b는 마이크로 상수로부터 간단하게 Cl_d 를 계산할 수 있도록 해주나, Cl_d 를 결정하는 요인으로 보면 안된다. 중심 또는 혈장구획에 대한 식은 다음과 같다

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (3-43)$$

In 은 입력함수인데, 여기에서는 단회정주이고 C_t 는 말초 조직의 농도이다. 말초 또는 조직구획에 대한 수식은 다음과 같다.

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (3-44)$$

반복 투여 후 항정상태에 도달하면, $dC/dt=dC_t/dt=0$ 이고, 입력속도 In 은 제거속도 $Cl \cdot C$ 와 같다.

$$In = Cl \cdot C \quad (3-45)$$

혈장구획에서 혈관외 공간으로의 입력속도는 제거속도와 동일하다. 즉, 다음 식과 같다.

$$Cl_d \cdot C = Cl_d \cdot C_t \quad (3-46)$$

양변의 Cl_d 를 약분하면 아래와 같이 되며, 이는 항정상태의 결과이다.

$$C = C_t \quad (3-47)$$

Cl, Cl_d, V_c, V_t 로 모수화하면, 항정상태에서는 식 3-47에 의하여 중심구획과 말초구획의 농도가 같다.

혈관외 구획으로 분획되지 않는다는 전제 하에서, 식 3-43과 3-44처럼 모수화하면, 항정상태에서 중심구획과 말초구획 농도가 같다. 만약 항정상태에서 두 구획의 농도가 같지 않다면, 분획이 된 것이다. 이 경우 두 개의 Cl_d 를 사용함으로써 자료를 모형화할 수 있다. 두 농도의 비가 항정상태의 분획계수이다. 그림 3-12은 혈장구획과 조직구획 사이의 분획계수가 1이고, 중심구획으로부터 제거되는 것이 없을 때, 중심구획과 말초 구획의 시간에 따른 농도 및 이들이 어떻게 서로 접근하는지 설명하고 있다.

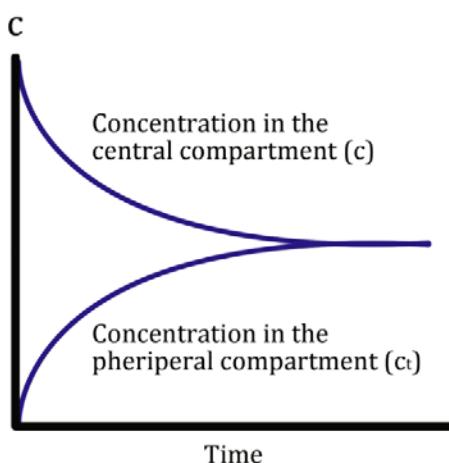


그림 3-12. 그림 3-6(왼쪽) 생리적 구획 모형(physiologic compartment model)의 중심구획과 말초구획 내의 시간농도곡선. 두 구획 사이에 분획이 이루어지지 않으면, 각 구획의 평균 농도는 평형상태에서는 동일하다.

흔히 청소율이 낮은 약물은 혈장에서 단항 지수함수적 농도 감소를 보이는 경향이 있다. 반면에, 청소율이 높은 약물은 다행 지수함수적 농도 감소를 보인다. 추출률이 낮은 물질(low extraction compound)은 친수성이 더 높은데, 이로 인하여 단항 지수함수적 감소가 발생한다 혹은 발생하지 않는다는 것을 말하기는 어렵다. 그러나, 조직에 잘 침투하거나 분포용적이 큰 물질이 흔히 간 추출율(hepatic extraction ratio)이 높다.

다구획 시스템의 경우, 평균체류시간(mean residence time, MRT)은 다음과 같다.

$$MRT = \frac{V_{ss}}{Cl} \quad (3-48)$$

구획의 평균통과시간(mean transit time, MTT)은 약물분자가 구획으로 들어갔다가 나올 때까지 걸리는 평균 시간이다. 이구획모형의 중심구획에서 MTT는 다음과 같다.

$$MTT = \bar{t} = \frac{V_c}{Cl + Cl_d} \quad (3-49)$$

평균체재시간(mean sojourn time, MST)은 약물분자가 조직이나 기관을 1회 통과하는데 소요되는 시간을 말하며, 통과시간이나 체류시간(transit and residence time)처럼, 용적모수(volume parameter)를 유량모수(flow parameter)로 나눈 값이다. 유효반감기(effective half-life)는 $MRT/\ln(2)$ 를 곱한 것이다. 표 3-3에 이구획 모형에 대하여 다섯 가지 모수화 방법을 정리하였다.

표 3-3. 모형 모수의 비교(comparisons of model parameters)

Model	Parameters	Relationship	
Macro-constants	A, α, B, β	See Table 2.2	
Micro-constants	$V_c, k_{10}, k_{12}, k_{21}$	$k_{12} = \frac{Cl_d}{V_c}$	$k_{21} = \frac{Cl_d}{V_t}$
Physiological constants	Cl, V_c, Cl_d, V_t	$Cl = k_{10} \cdot V_c$ $Cl_d = k_{21} \cdot V_t$	$Cl_d = k_{12} \cdot V_c$
Takada and Asada [1981]	$\alpha, V_c, k_d, V_{max}$	$V_t = \frac{V_{max} \cdot t}{k_d + t}$	
Colburn [1983]	$\alpha, V_c, k_v, V_{max}$	$V_t = V_{max} \cdot \left[1 - e^{-k_v \cdot t} \right]$	

3.4. 등속지속 정주(constant rate infusion)

약물을 처음 투여하거나, 치료지수(therapeutic index)가 좁거나, 약리 효과를 관찰 및 평가하고 싶다면, 가능한 한, 등속지속정주가 선호된다. 단회정주나 혈관외 투여는, 투여하는 동안 약물의 입력(투여량, 속도 등)을 통제하기 어렵다. 지속정주 시간이 길어질수록, 농도 감소의 초기 구간(initial phase)이 짧아진다. 그러나, 초기 구간에 채혈을 충분히 자주 하면, 중심구획으로부터 초기 약물 소실로 인한 농도 급락을 관찰할 수 있다(그림 3-13).

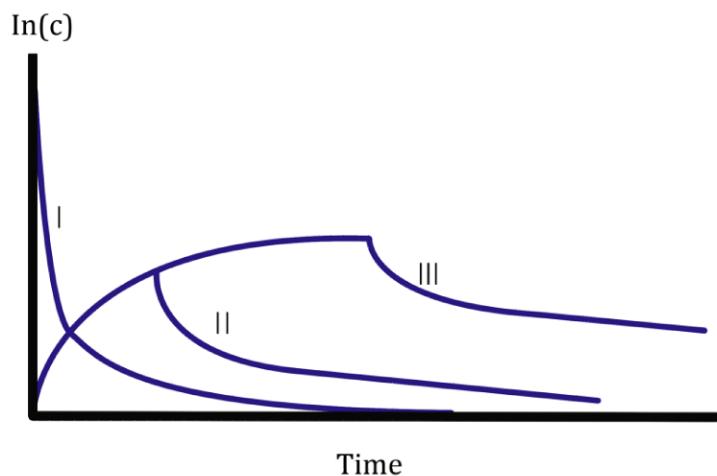


그림 3-13. 다구획을 따르는 약물을 단회정주한 후(I), 짧은 기간 지속정주한 후(II), 항정상태 도달 후 세척기 때(wash-out, III)의 시간농도곡선. 농도가 감소하는 초기 구간의 크기는 단회정주(I) > 짧은 지속 정주(II) > 항정상태 지속정주(III)이다.

식 3-50은 모든 유선구획모형에 적용된다. 말단기 후방외삽선(back-extrapolated terminal phase, 그림 3-14)의 농도축 절편은 다음과 같다.

$$C_0 = C(\lambda_z) = \frac{C' t_{inf} \lambda_z}{e^{\lambda_z \cdot t_{inf}} - 1} \quad (3-50)$$

C' , t_{inf} 및 λ_z 는 각각 지속정주 종료 후 말단기 후방외삽선의 농도축 절편, 지속정주 시간, 말단기 기울기이다. 이구획 시스템에서 β 단계 후방외삽선(back-extrapolated β phase)의 농도축 절편,

$C(\beta)$ 는 다음과 같다.

$$C(\beta) = B = \frac{C^I t_{\text{inf}} \beta}{e^{\beta \cdot t_{\text{inf}}} - 1} \quad (3-51)$$

$C(\beta)$ 는 이구획 모형의 B 에 해당한다. 이와 유사하게, 지속정주 종료 후 초기 단계의 C' 를 추정한다면, 이구획 모형에서 A 혹은 $C(\alpha)$ 또한 계산할 수 있다. 이구획 모형의 초기추정값을 어떻게 유도할까? 그래프를 그려서 유도할 수 있을까? 식 3-50과 식 3-51, 그림 3-14에 유도 방법이 있다.

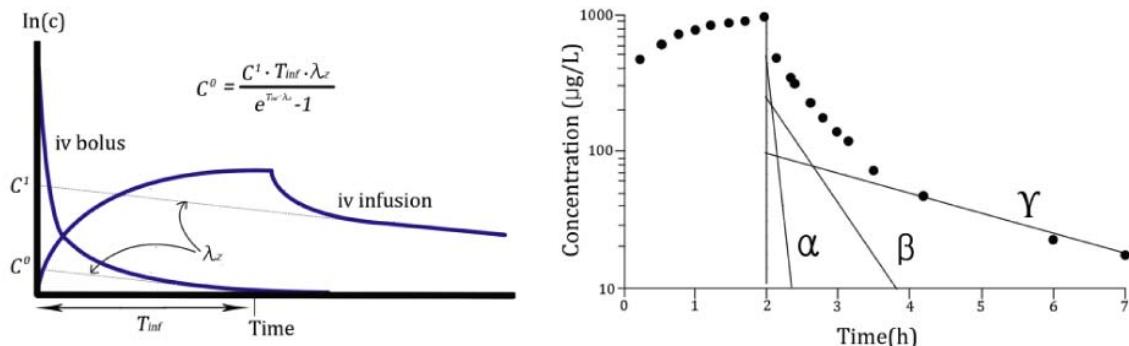


그림 3-14. 왼쪽 그림은 단회정주와 등속지속정주 후 다구획 약동학을 설명하고 있다. 등속지속정주 후 말단 기울기를 후방외삽하여 얻은 절편 C' 와, 단회정주 후 얻은 절편 C'' 를 비교할 수 있다. α , β , γ 의 각 단계에서만 생각할 경우, C'' 는 각각 A , B , C 에 해당한다. 오른편의 시간에 따른 농도의 로그선형 그림에 α , β , γ 기울기를 보여주고 있다. $time = 2$ h의 수직선은 세 기울기를 추정할 때, $time = 0$ 인 지점을 의미한다.

그림 3-14의 등속지속정주 중단 후의 삼항 지수함수적 감소는 그림 3-15의 구획 모형으로 기술할 수 있다.

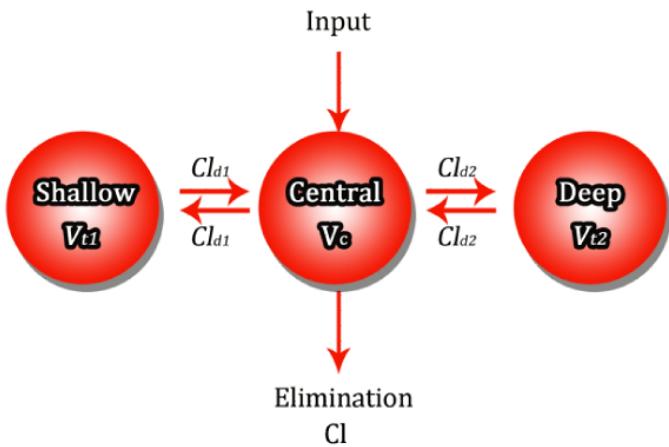


그림 3-15. 6개의 변수(V_c , V_{t1} , V_{t2} , Cl_{d1} , C_{d2} , Cl)를 가진 삼구획 모형. Cl 은 C 와는 독립적이면서 변하지 않는 것으로 가정한다. 얕은 구획(shallow compartment)은 평형에 빨리 도달하는 조직(rapidly equilibrated tissues: 신장, 간)을 의미하고 심부 구획(deep compartment)은 평형에 천천히 도달하는 조직(slowly equilibrated tissues: 지방조직이나 골수)을 뜻한다.

혈장에서 이항 지수함수적 농도 감소를 보이는 약물이 항정상태에 도달하기까지의 시간, 농도 경과는 다음과 같다.

$$C = C_{ss} \cdot \left\{ f_1 \cdot (1 - e^{-\alpha t}) + f_2 \cdot (1 - e^{-\beta t}) \right\} \quad (3-52)$$

f_1 과 f_2 는 각각 초기 α 단계와 말단 β 단계의 면적 분율(fractional area)이고, $f_1 + f_2 = 1$ 이다. 그림 3-16은 단회 정주 후 이구획 모형의 자료이다. MRT 는 277분이다. 이는 한번의 MRT 동안, 즉 277분 동안 약물의 64%(면적의 64%)가 제거된다는 것을 의미한다. 나머지 36%는 3~5 MRT 시간 동안 제거된다. 등속지속 정주 후 MRT 를 추정하려면, 지속정주의 경우 평균 입력 시간(average input time)은 지속정주 시간의 반에 해당하므로 MRT 관측값(AUMC/AUC)에서 $t_{inf}/2$ 를 빼야 한다.

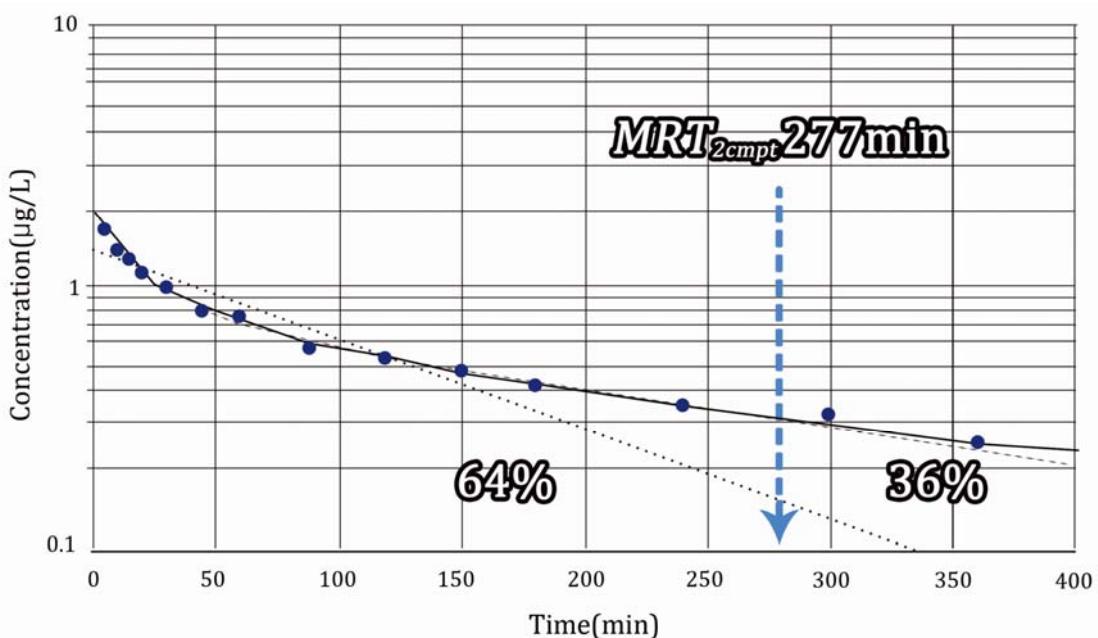


그림 3-16. 단회정주 후에 실험적으로 얻은 시간농도자료(검정색 동그라미). 두 직선(점선)은 일구획 모형과 이구획 모형 적합선이다. 이구획 모형의 자료를 적합하여 평균체류시간(MRT)을 구했을 때, 약물의 64%가 첫 평균체류시간에 제거된다.

3.5. 혈관외 투여(extravascular administration)

가령, 분포와 제거 과정보다 빠른 흡수 과정을 보이는 약물을 혈관외(경구)로 투여하면 그림 3-17와 같은 시간농도곡선을 얻을 수 있다. 투약 당시 $time=0$ 때의 혈장 약물농도는, 약물이 전신순환에 들어가기 전이므로 0이다. 농도가 급격하게 상승하여 혈장 구획으로 들어가는 속도와 빠져나가는 속도가 동일해지면, 농도는 최고점에 다다른다. 이후 농도는 다행 지수함수적으로 감소한다.

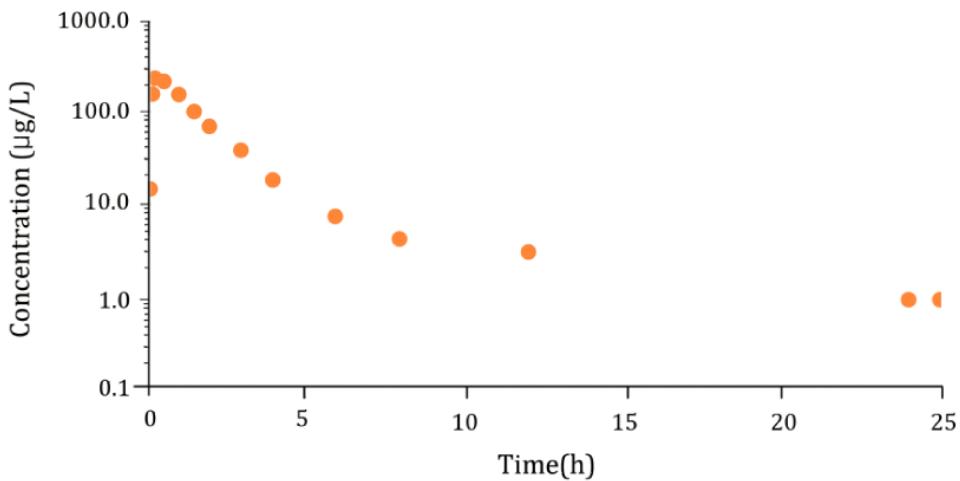


그림 3-17. 경구 투여 후 시간농도자료(칠한 원).

이구획 모형의 미분방정식은 다음과 같다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (3-54)$$

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (3-55)$$

모형은 Cl , V_c , Cl_d , V_t 로 기술된다. 입력함수 In 은 지연시간(lag time)이 없는 경우 다음 식으로 기술된다.

$$\text{Input rate (no lag-time)} = In = k_a \cdot FD_{po} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (3-56)$$

지연시간이 있는 경우 In 은 다음과 같이 기술 된다.

$$\text{Input rate (with lag-time)} = In = k_a \cdot FD_{po} \cdot e^{-k_a \cdot (t-t_{lag})} \quad (3-57)$$

입력속도(input rate)를 표현하는 위의 식에는 두 개의 새로운 모수인 흡수속도 상수(absorption

rate constant, k_a)와 생체이용률(bioavailability, F)이 포함된다. 일차입력상수(k_a)를 이구획 모형에 넣어서 풀면 다음과 같다.

$$C = \frac{k_a F D_{po}}{V_c} \cdot \left[\frac{(k_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - k_a) \cdot e^{-k_a \cdot t}}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \right] \quad (3-58)$$

모수 k_{21} , α , β 는 식 3-7부터 3-12까지에서 정의하였다. 식 3-58은 지연시간이 없는 경우이고, 지연시간이 있는 경우는 다음과 같다.

$$C = \frac{k_a F D_{po}}{V_c} \cdot \left[\frac{(k_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha(t-t_{lag})}}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta(t-t_{lag})}}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} + \frac{(k_{21} - k_a) \cdot e^{-k_a(t-t_{lag})}}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \right] \quad (3-59)$$

여기서 $t > t_{lag}$ 이며, $t \leq t_{lag}$ 이면 $C = 0$ 이다.

3.6. 혈장 및 소변 자료(plasma and urine data)

지금까지 시간, 혈장농도 모형을 분석하였다. 이제는 소변 자료를 가지고 분석할 차례이다. 미분방정식을 이용하여 모형을 설정하면 식이 간단해지는 장점이 있다. 이는 다구획 시스템에서 두드러지며, 특히 단회 정주 이외의 복잡한 투약 방법에 유용하다. 이구획 모형의 혈장 약물량에 대한 미분방정식은 다음과 같다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (3-60)$$

말초구획 약물량에 대한 미분방정식은 다음과 같다.

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (3-61)$$

누적소변배설량에 대한 미분방정식은 다음과 같다.

$$\frac{dX_u}{dt} = Cl_R \cdot C \quad (3-62)$$

신장청소율(Cl_R)을 포함하는 총혈장청소율(total plasma clearance)이 Cl 이다. 입력함수(In)와 초기 조건만 설정하면 된다. 단회 정주에서 In 은 $t=0$ 일 때의 최대 농도점(spike)이고 $C_0 = Dose/VO$ 이다. 일차 입력의 경우, In 은 아래와 같다.

$$In = k_a \cdot FD_{po} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (3-63)$$

$t \leq t_{inf}$ 일 때 영차 입력의 경우에는 In 을 다음과 같이 계산한다.

$$In = \frac{D_{inf}}{t_{inf}} \quad (3-64)$$

$t > t_{inf}$ 이면 $In=0$ 이다. 혈장에서 이항 지수함수적 농도감소를 보이는 경우, 배설잔량과 소변배설속도 그래프는 그림 3-18과 같다.

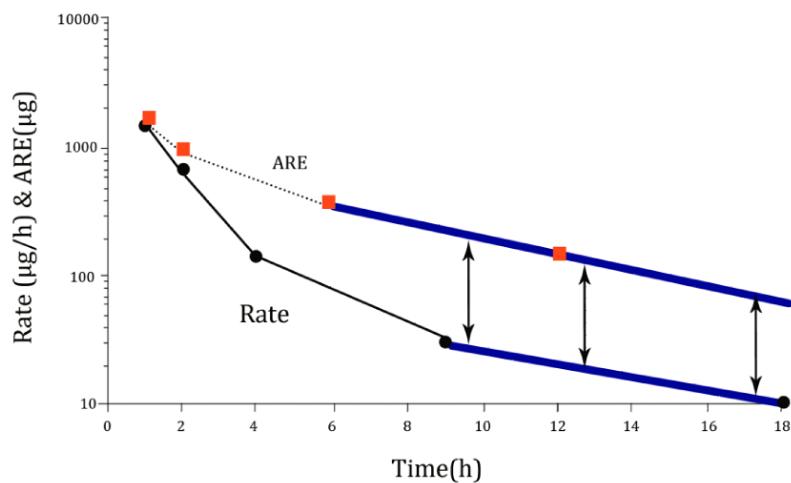


그림 3-18. 혈장에서 이항 지수함수적으로 농도가 감소하는 경우 배설잔량(ARE)과 소변배설속도(urinary excretion rate)의 반로그 그래프. 배설잔량과 소변배설속도가 어떻게 이항 지수함수적 감소를 보이는지 알 수 있다.

3.7. 분석 예제

3.7.1. 이구획 단회정주(two-compartment IV bolus dosing)

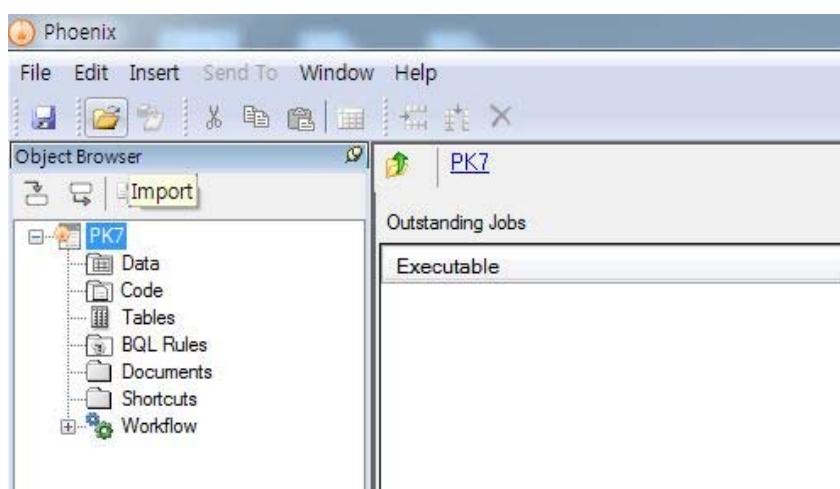
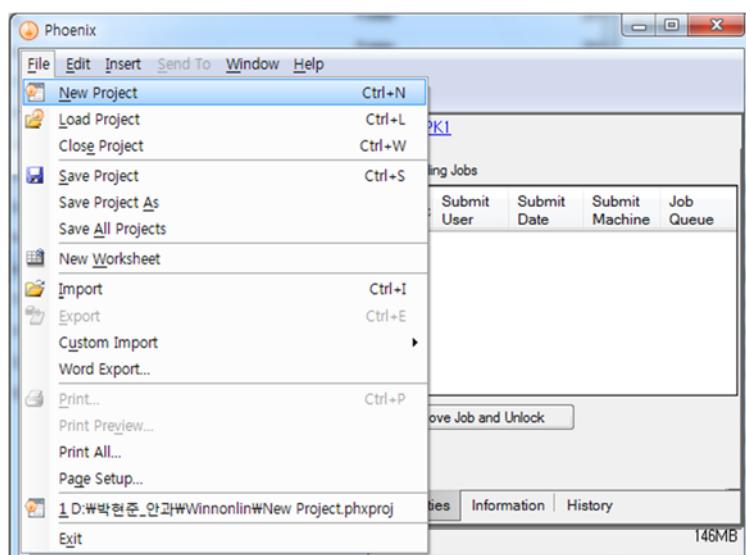
○ 실습목표

단회 정주 자료에 단항, 이항, 삼항지수함수 모형을 적합한다.

○ 단항 지수함수 모형(mono-exponential model)

- 새 프로젝트 생성 및 프로젝트 이름 변경

File → New Project → 프로젝트명에 PK7 입력

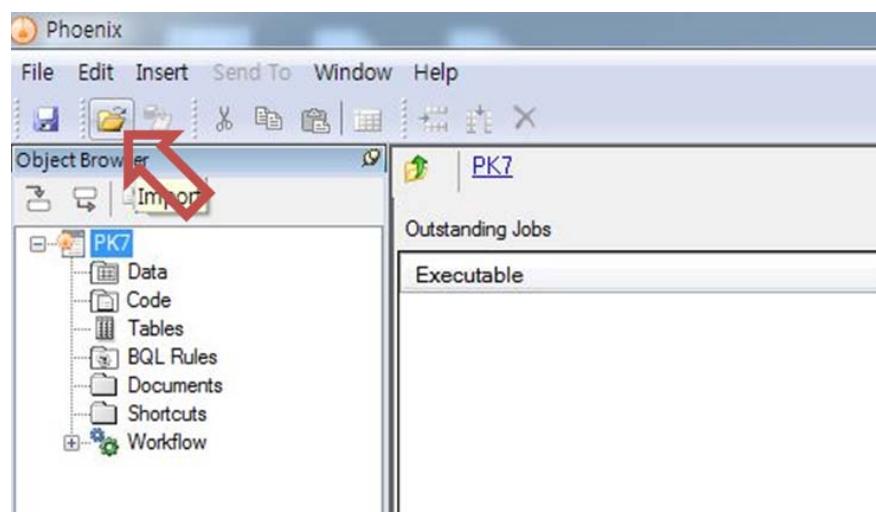


- 분석할 자료 가져오기

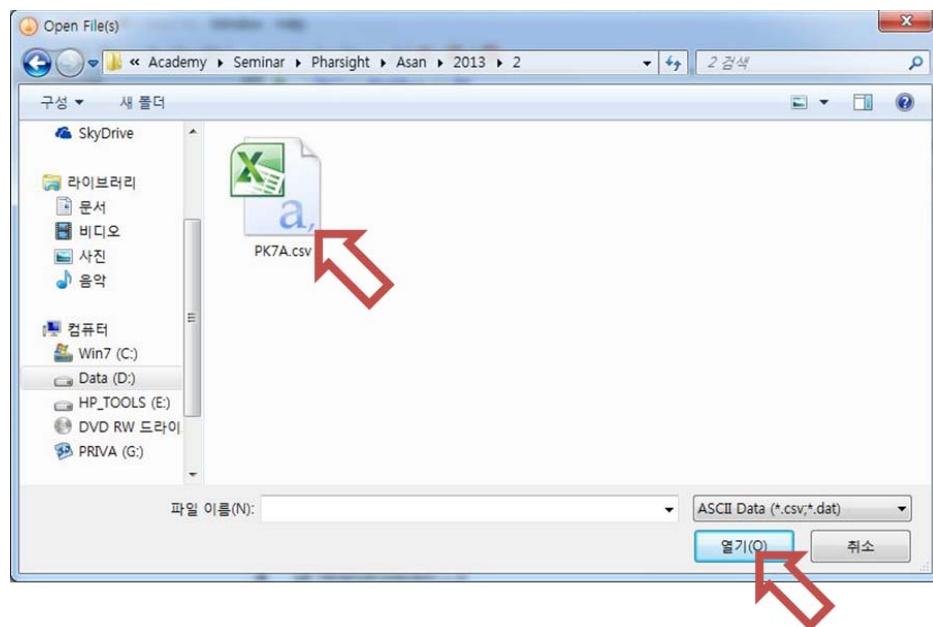
- PK7.csv

5	1.625
10	1.384
15	1.28
20	1.105
30	0.973
45	0.806
60	0.74
90	0.582
120	0.53
150	0.458
180	0.416
240	0.342
300	0.321
360	0.246

Import 아이콘 클릭



PK7.csv를 선택하고 열기 클릭



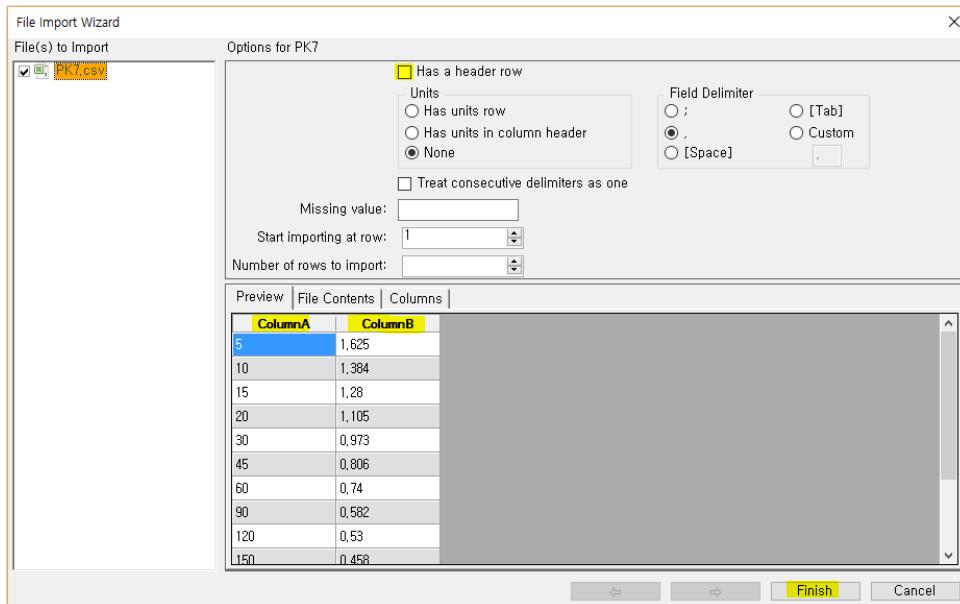
기본적으로 Has header row에 체크되어 있고, Start importing at row는 1이다.

A screenshot of the 'File Import Wizard - Options for PK7' dialog. In the 'File(s) to Import' section, 'PK7.csv' is selected. In the 'Options for PK7' section, the 'Has a header row' checkbox is checked. The 'Start importing at row:' dropdown is set to 1. The 'Preview' tab shows a table with the following data:

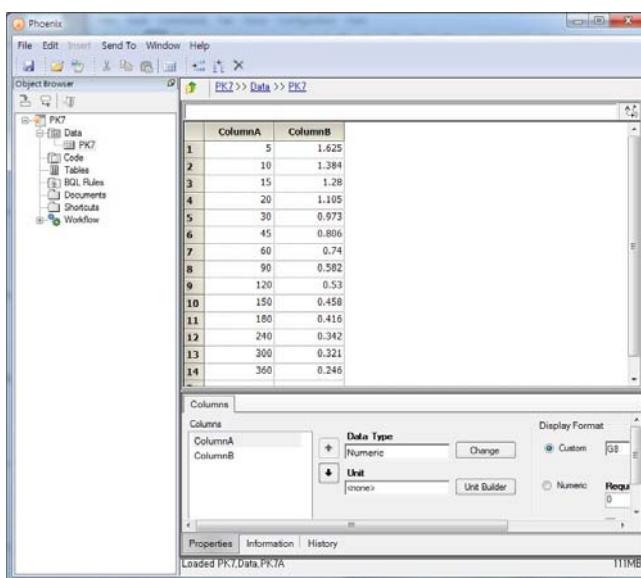
_5	_1_625
10	1,384
15	1,28
20	1,105
30	0,973
45	0,806
60	0,74
90	0,582
120	0,53
150	0,458
180	0,416

The 'Finish' button is visible at the bottom right of the dialog.

Has header row를 체크 해제하면 칼럼 이름이 아래와 같이 바뀐다. 이후 Finish를 클릭한다.

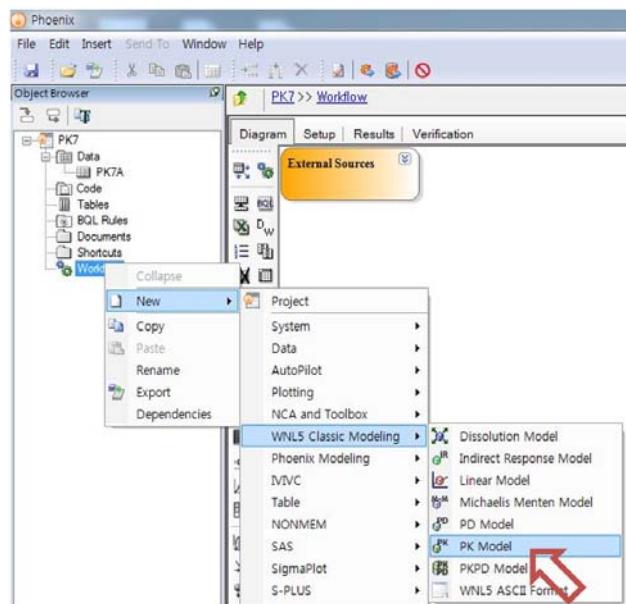


아래와 같이 새로운 창이 생긴다. ColumnA는 시간, ColumnB는 농도이다. 이번 예제에서 단위는 설정하지 않는다.

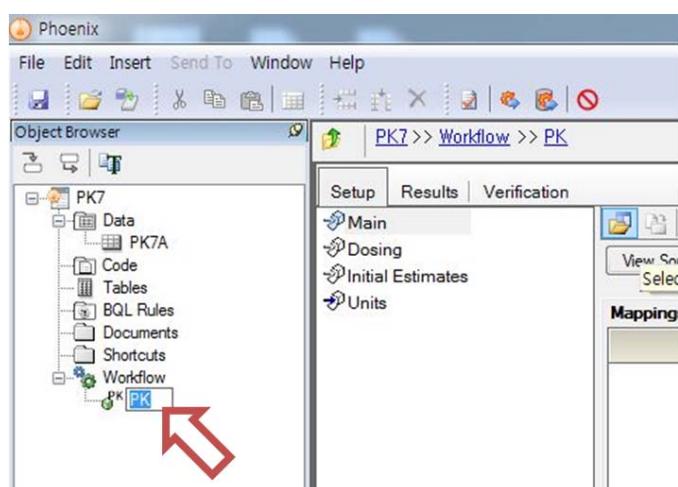


- 모형 설정

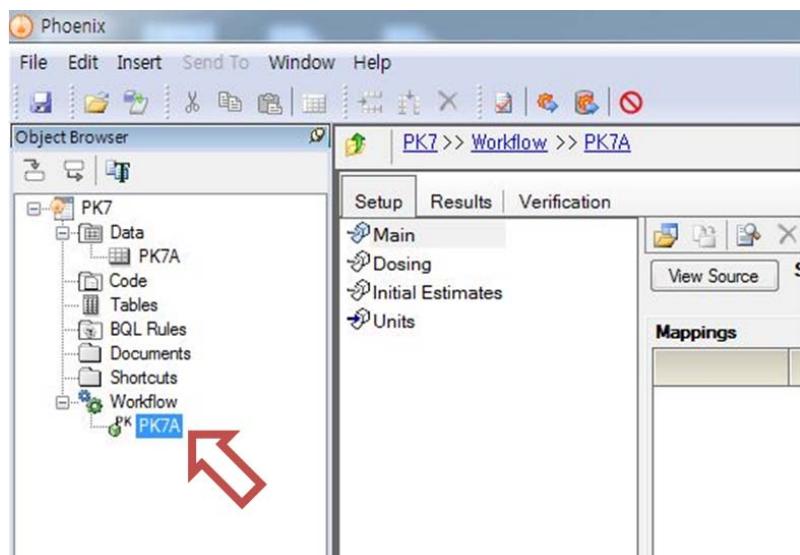
Object browser에서 Workflow를 선택 후 오른쪽 클릭 → New → WNL5 Classic Modeling → PK Model 클릭



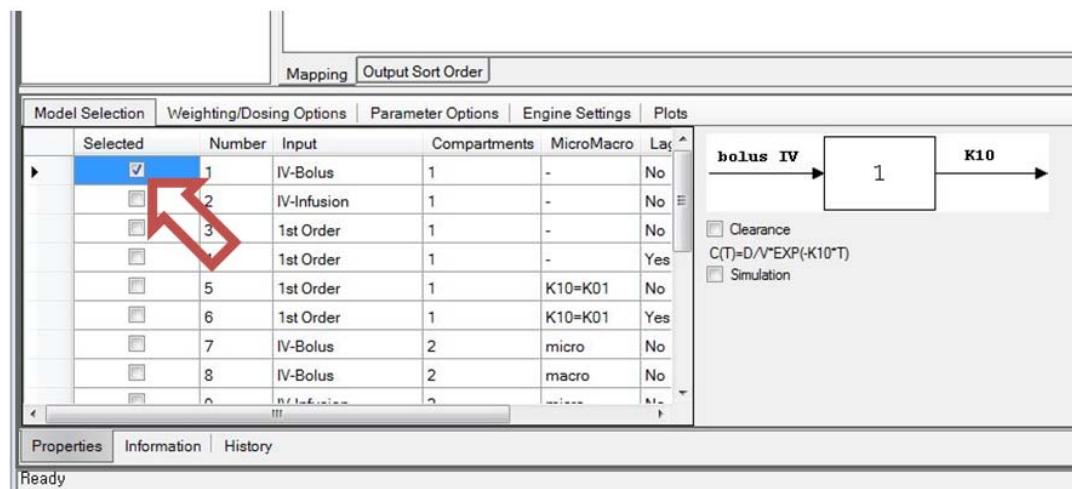
Workflow 아래에 PK가 생성된다.



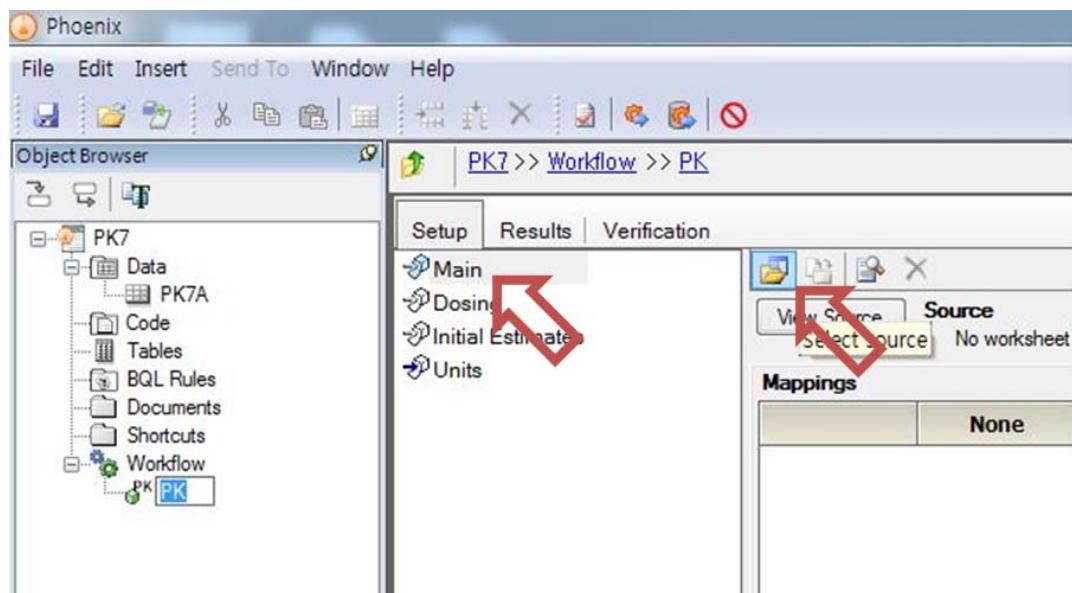
이름을 PK7A로 변경한다.



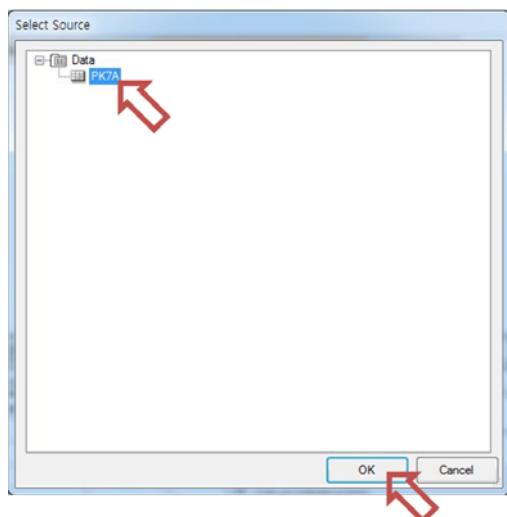
하단 Model Selection 탭에서 첫 번째 모형을 체크한다.



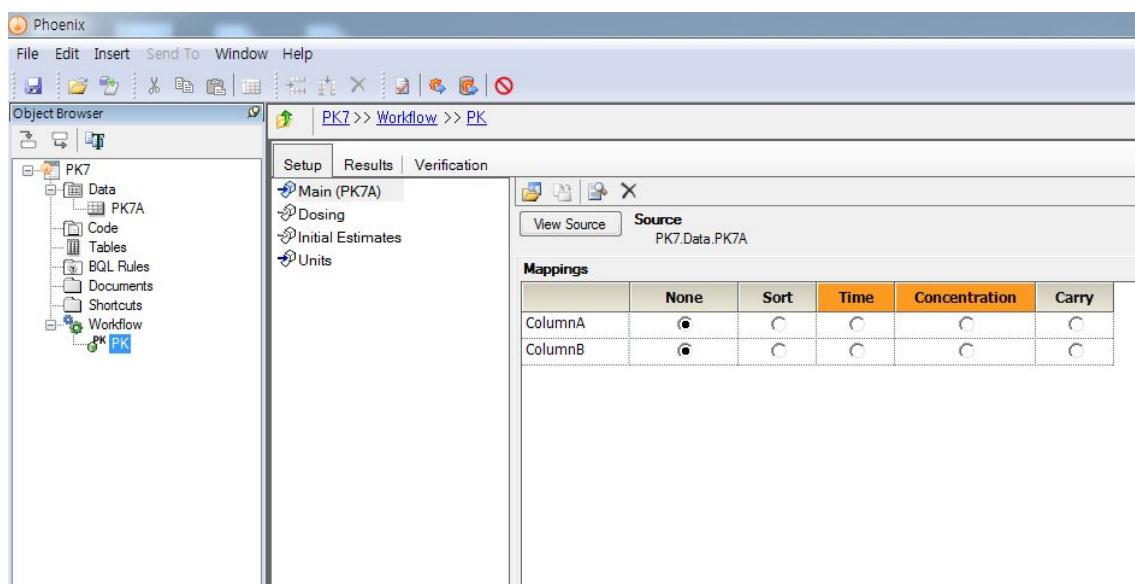
Setup 탭 하단의 Main을 선택하고, 우측의 Select Source 아이콘을 클릭한다.



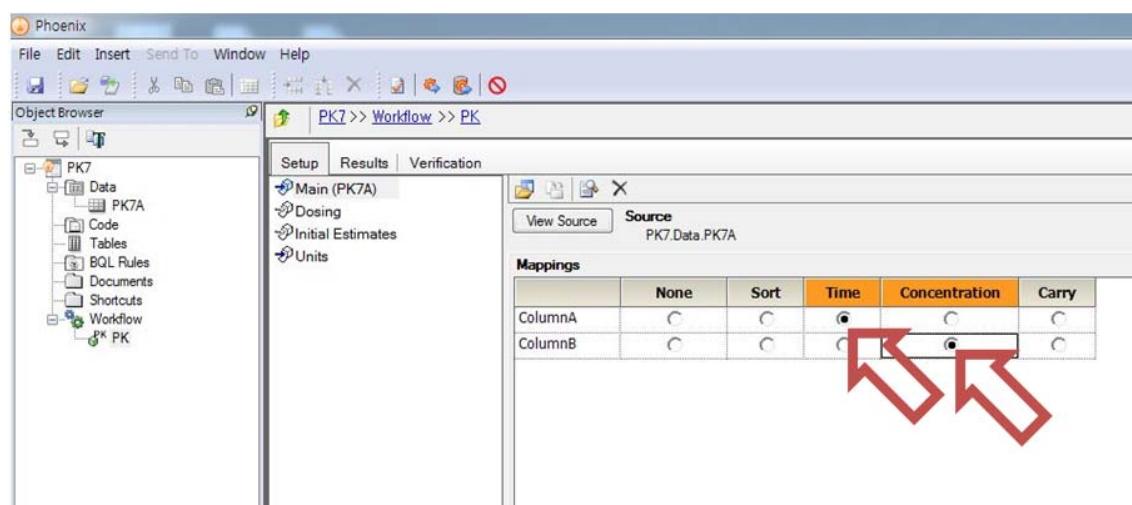
PK7A를 선택하고 OK를 클릭한다.



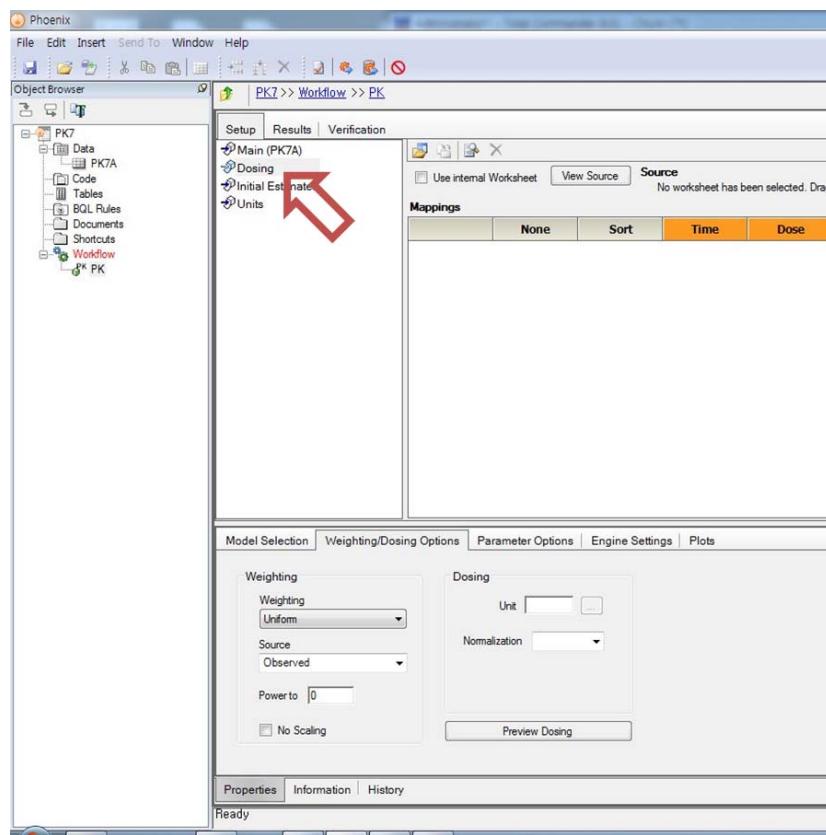
아래와 같이 Source를 맵핑할 수 있게 된다.



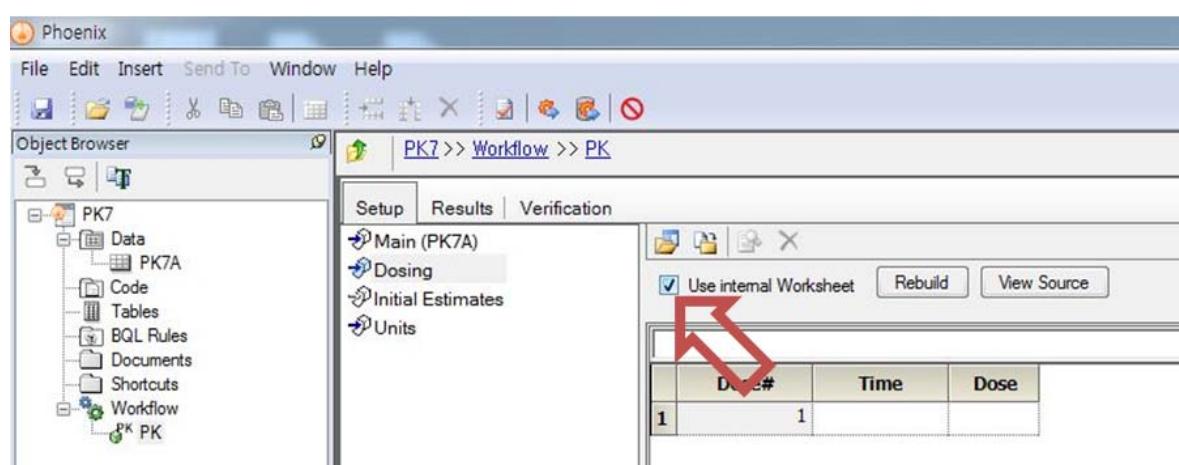
ColumnA는 Time으로, ColumnB는 Concentration으로 변경한다.



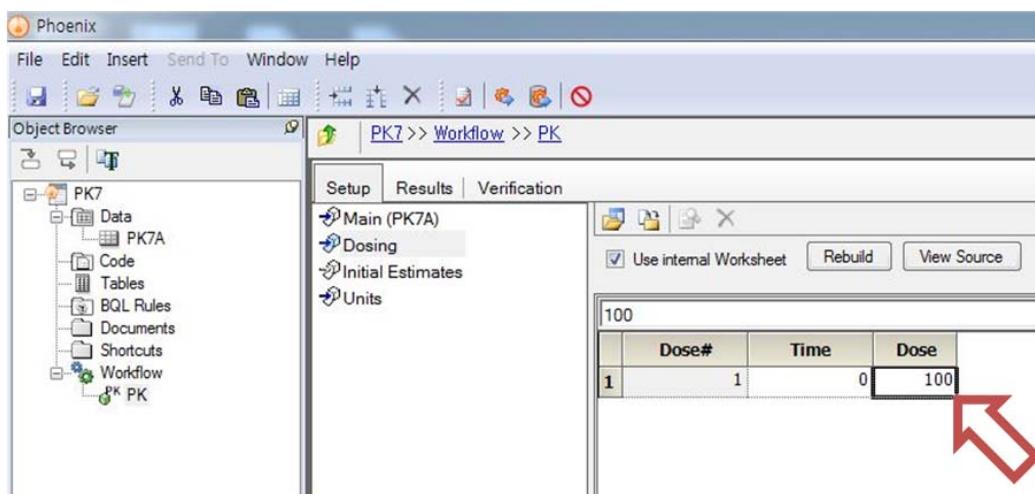
Setup 탭 아래의 Dosing을 클릭하면 다음과 같은 화면으로 바뀐다.



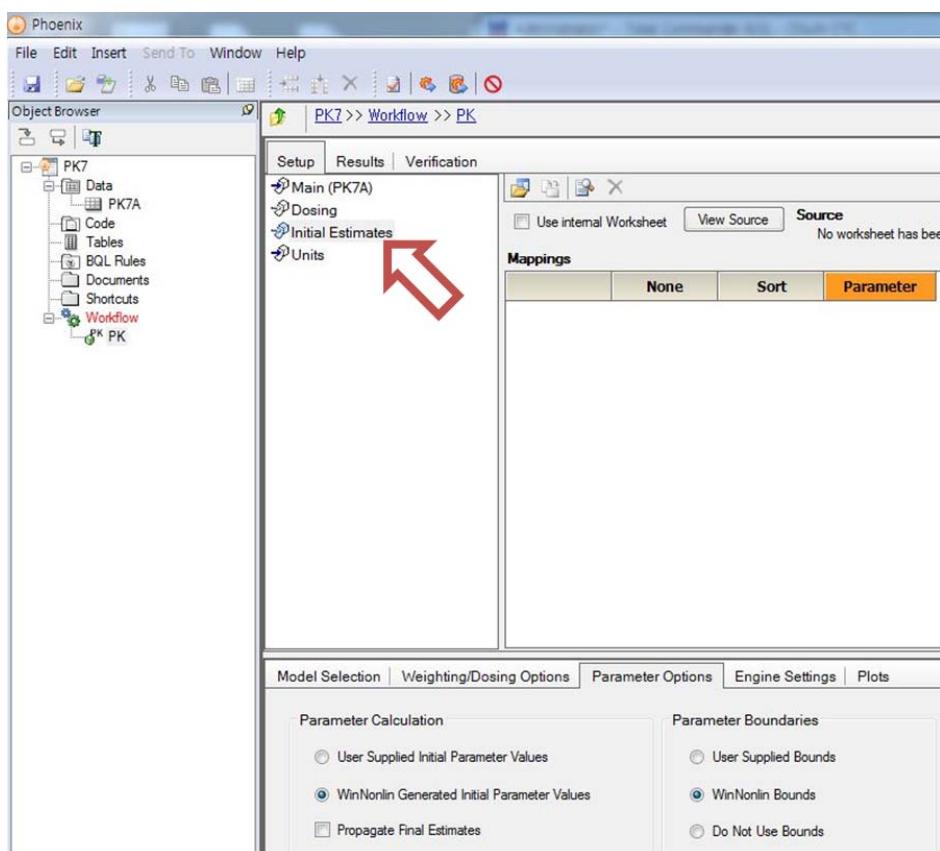
Use internal Worksheet를 체크하면 Time과 Dose를 입력할 수 있다.



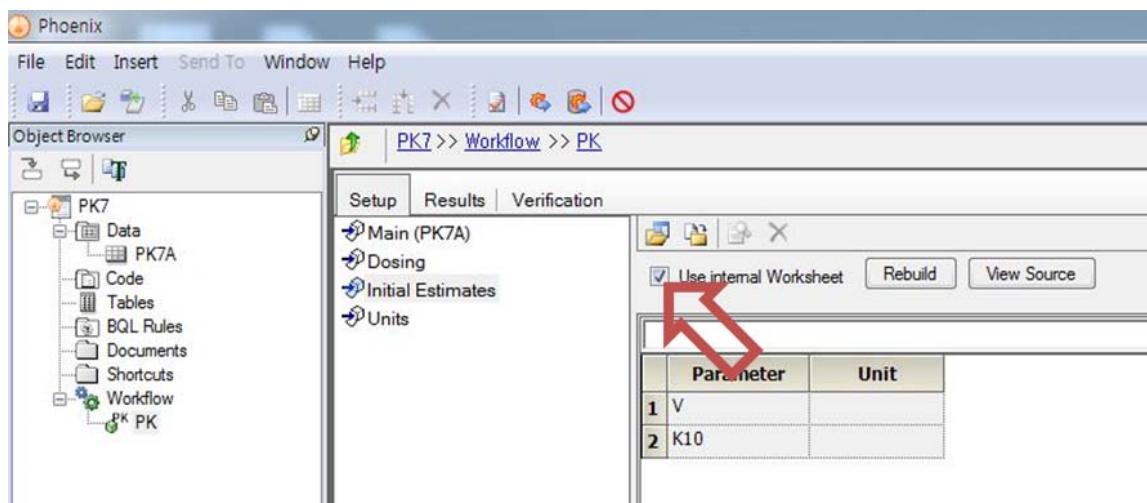
Time에 0을, Dose에 100을 입력한다.



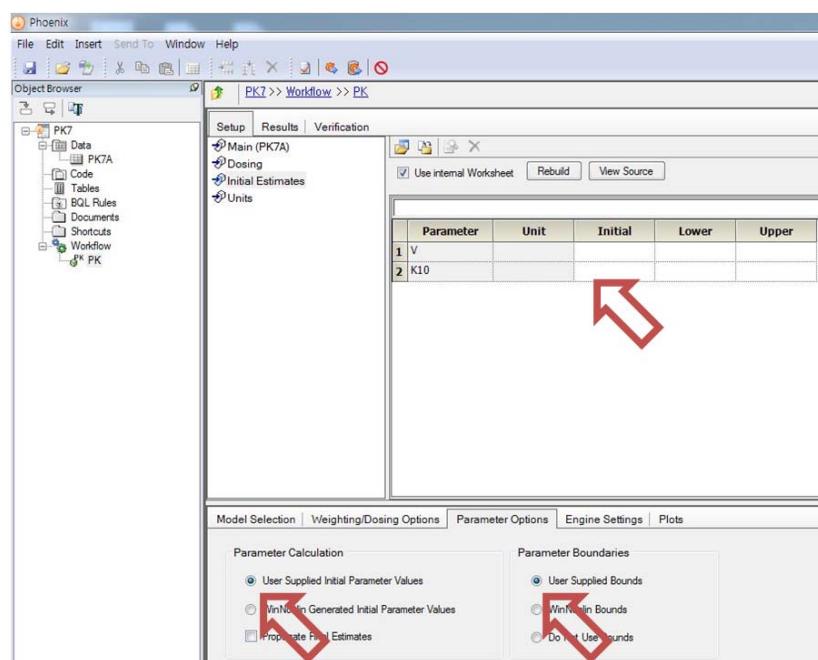
Setup 탭 아래의 Initial Estimates를 클릭하면 아래와 같이 화면이 바뀐다.



Use internal Worksheet를 체크하면 Parameter 관련 표가 생성된다.



하단 Parameter Options 탭 아래에 있는 User Supplied Initial Parameter Values와 User Supplied Bounds를 체크하면 모수의 초기값과 하한값, 상한값을 직접 입력할 수 있다.



아래와 같이 값을 입력한다.

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

- Top menu bar: File, Edit, Insert, Send To, Window, Help.
- Object Browser on the left: PK7 (Data, Code, Tables, BQL Rules, Documents, Shortcuts), Workflow (PK).
- Central workspace: PK7 >> Workflow >> PK.
- Tab bar: Setup (selected), Results, Verification.
- Toolbars: Standard (File, Open, Save, Print, etc.) and Worksheet (New, Open, Save, Close, etc.).
- Worksheet area:
 - Checkboxes: Use internal Worksheet (checked), Rebuild, View Source.
 - Table:

	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	V		50	0	200
2	K10		0.005	0	1

- 분석 실행

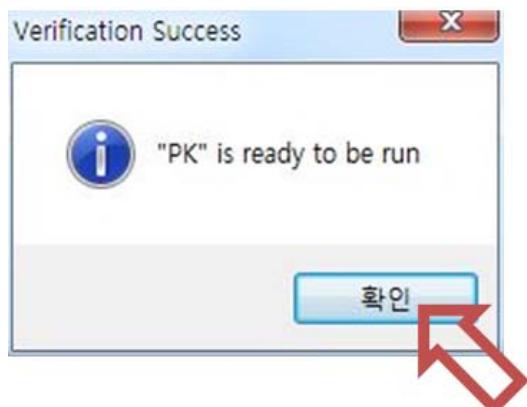
Verify PK 아이콘을 클릭한다.

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

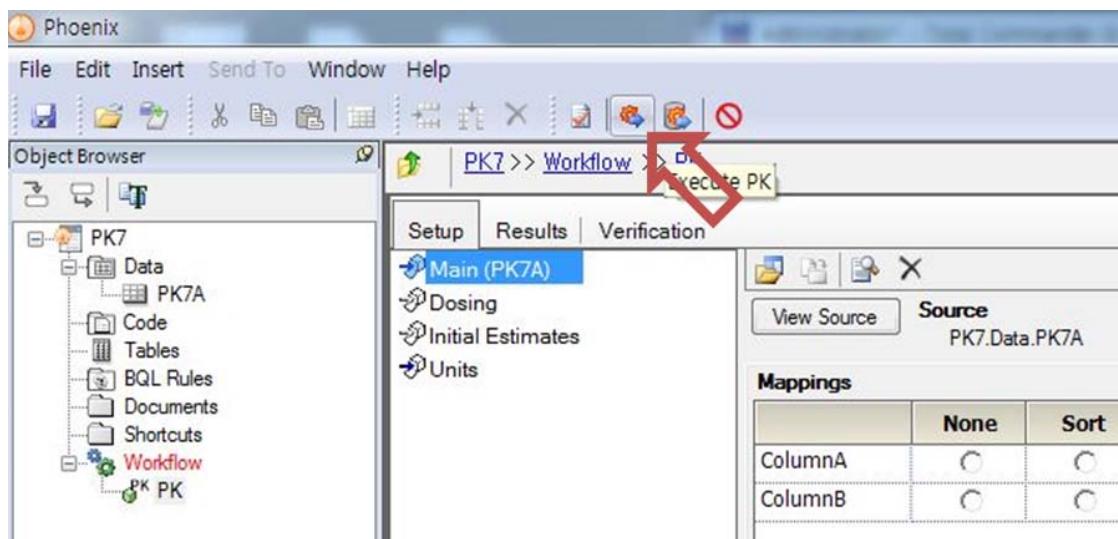
- Top menu bar: File, Edit, Insert, Send To, Window, Help.
- Object Browser on the left: PK7 (Data, Code, Tables, BQL Rules, Documents, Shortcuts), Workflow (PK).
- Central workspace: PK7 >> Workflow >> PK.
- Tab bar: Setup, Results (selected), Verification.
- Toolbars: Standard (File, Open, Save, Print, etc.) and Worksheet (New, Open, Save, Close, etc.).
- Worksheet area:
 - Checkboxes: Use internal Worksheet (checked), Rebuild, View Source.
 - Table:

	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	V		50		
2	K10		0.005		

아래와 같이 분석할 준비가 되었음을 확인한 후 확인을 클릭한다.



Execute PK를 클릭하면 분석이 시작된다.



- 결과 확인

분석이 끝나면 다음과 같이 각 모수의 추정값, 표준오차, CV% 등이 나온다.

The screenshot shows the Phoenix software interface with the 'Results' tab selected. On the left, the Object Browser displays a project structure for 'PK7' with nodes like Data, Code, Tables, BQL Rules, Documents, Shortcuts, and Workflow. The 'Workflow' node is expanded, showing a sub-node 'PK PK'. The main pane shows a table titled 'Output Data' under the 'Final Parameters' section. The table has columns: Parameter, Units, Estimate, StdError, CV%, and UnivarC. Two rows are listed: Row 1 for 'V' with Estimate 71.28696, StdError 4.2098471, and CV% 5.9054939; and Row 2 for 'K10' with Estimate 0.0078922736, StdError 0.0011492266, and CV% 14.561413. A red arrow points to the 'Final Parameters' link in the sidebar.

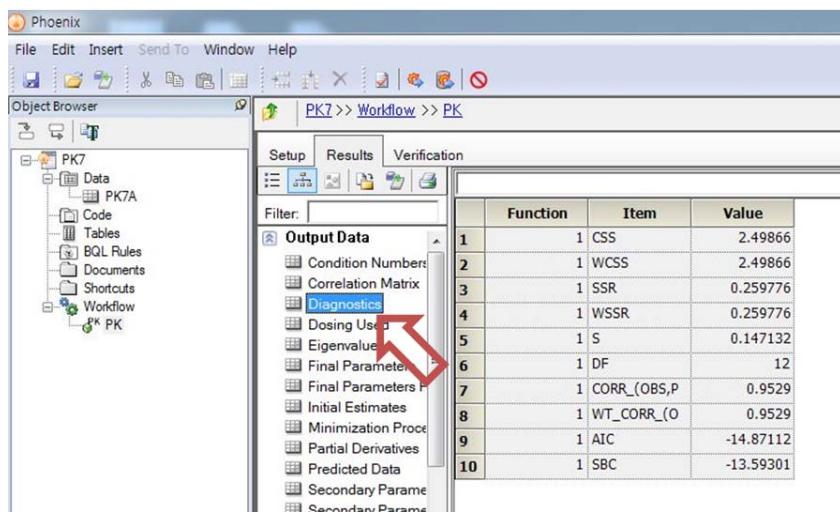
Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%	UnivarC
1 V		71.28696	4.2098471	5.9054939	
2 K10		0.0078922736	0.0011492266	14.561413	0.0

Condition Number를 클릭하면 조건수가 4778임을 알 수 있다.

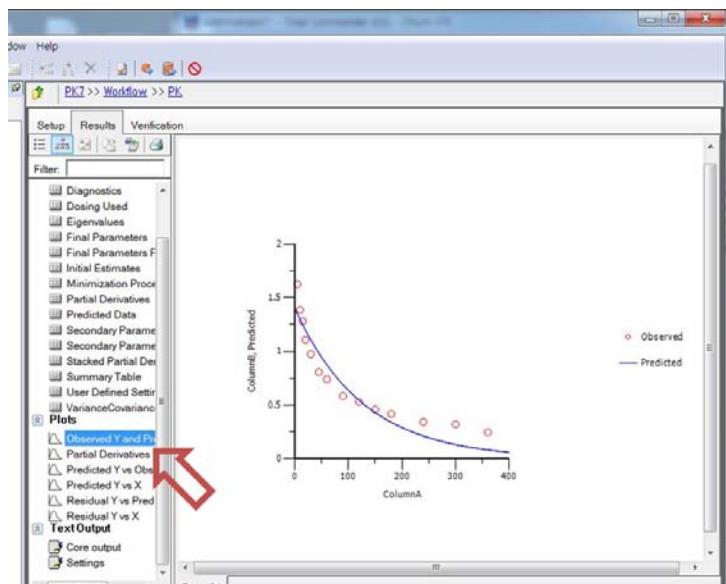
The screenshot shows the same Phoenix software interface with the 'Results' tab selected. The 'Condition Number' link in the sidebar is highlighted with a red arrow. The main pane displays a table titled 'Bounded-Condition Numbers' with columns: Iteration, Rank, Bounded-Condition Numbers, and Condition Number. Four rows are shown, with the last row explicitly labeled '4778' in the 'Condition Number' column. A second red arrow points to the value '4778' in the table.

Iteration	Rank	Bounded-Condition Numbers	Condition Number
1	0	2.1550998	
2	1	2.1071587	
3	2	2.1341714	
4	3	2.1441972	4778

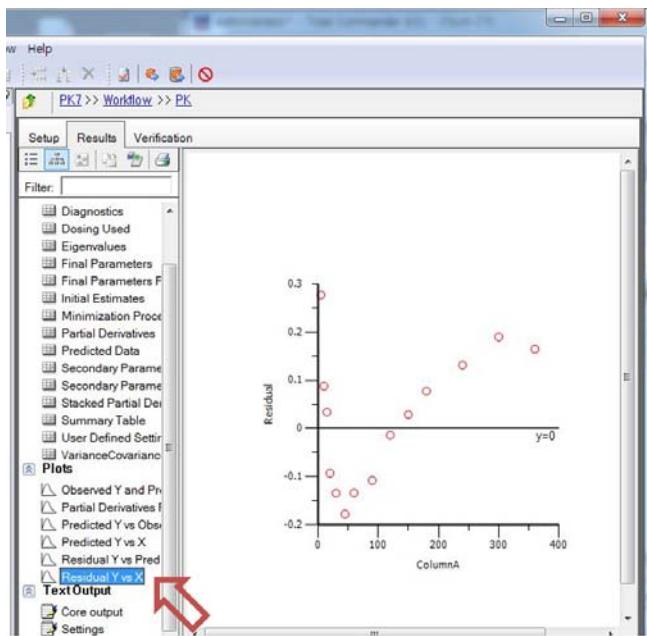
Diagnostics를 클릭하면 WRSS (weighted residual sum of squares)를 알 수 있다. 여기에는 WSSR (weighted sum of squared residuals)로 표시된다. 이 밖에 S (estimate of residual standard deviation), AIC (Akaike information criteria) 등도 계산된다.



Observed Y and Predicted Y vs X를 클릭하면 관측농도와 예측농도를 비교하여 보여준다.



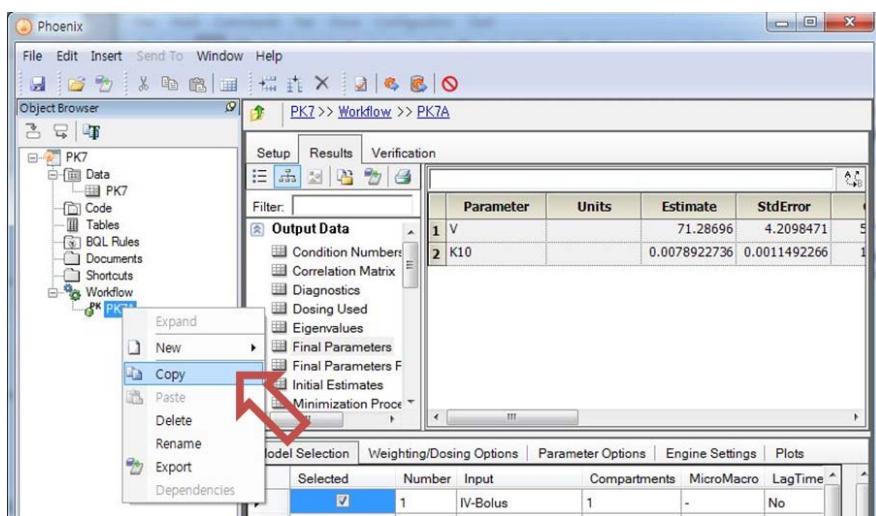
Residual Y vs X를 클릭하면 시간 경과에 따른 잔차의 경향을 그림으로 보여준다.



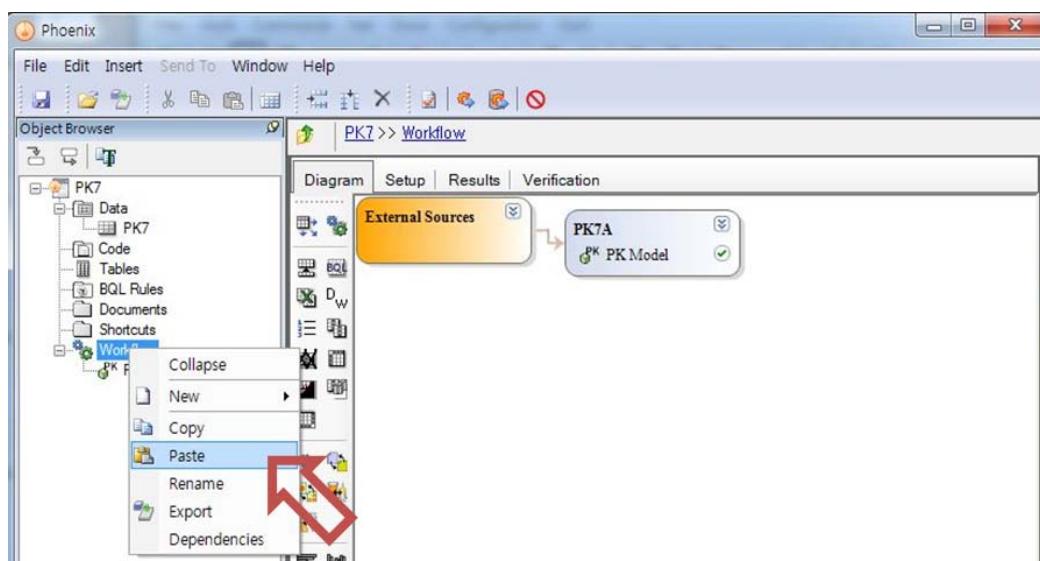
○ 이항 지수함수 모형(bi-exponential model)

- 모형 설정

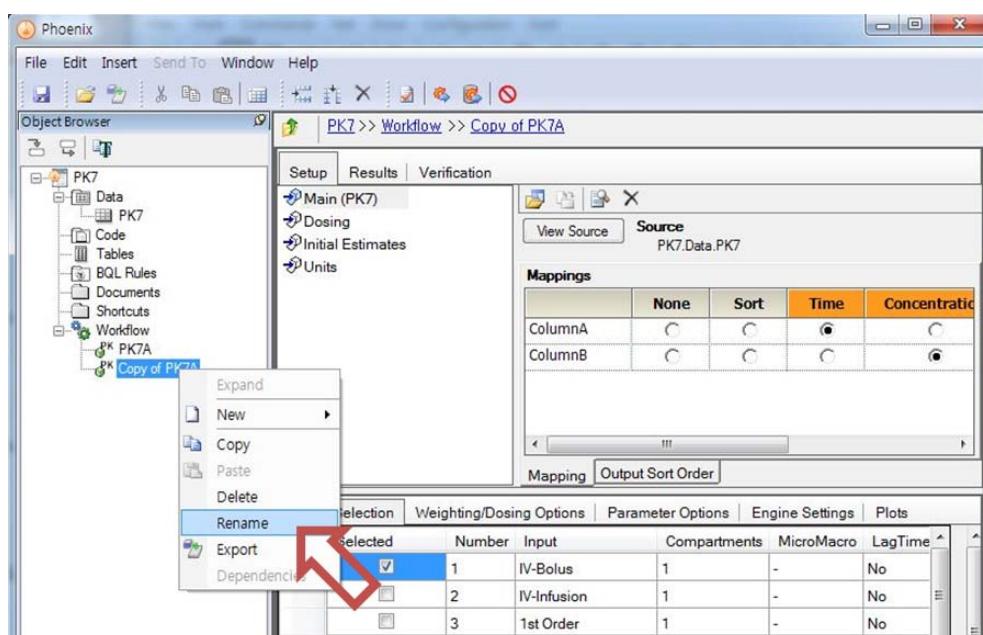
Object browser에서 Workflow 아래의 PK7A를 클릭하고 오른쪽 클릭 후 Copy를 클릭한다.



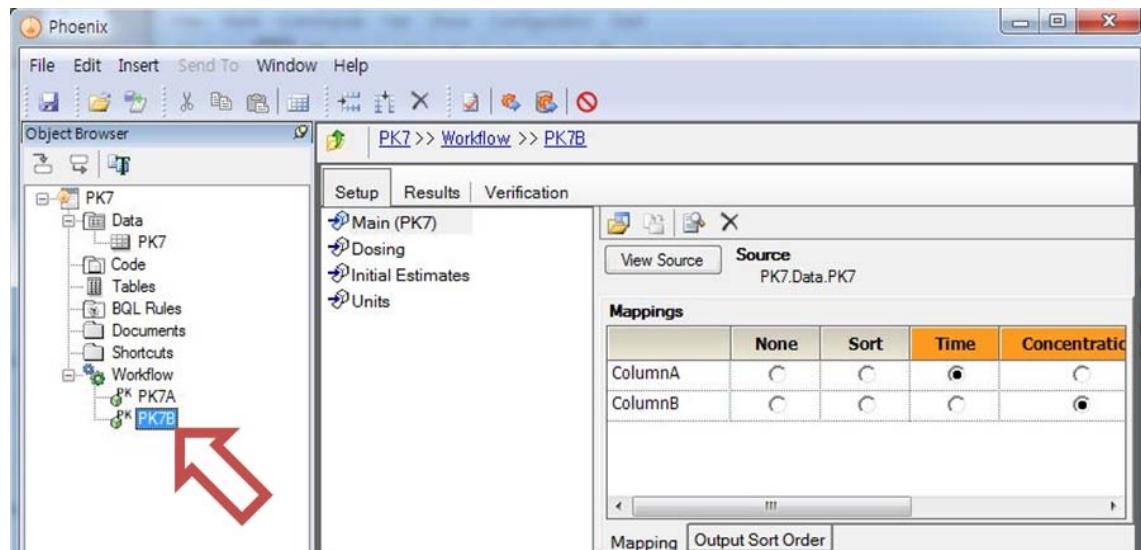
Object browser에서 Workflow를 오른쪽 클릭 후 Paste를 클릭한다.



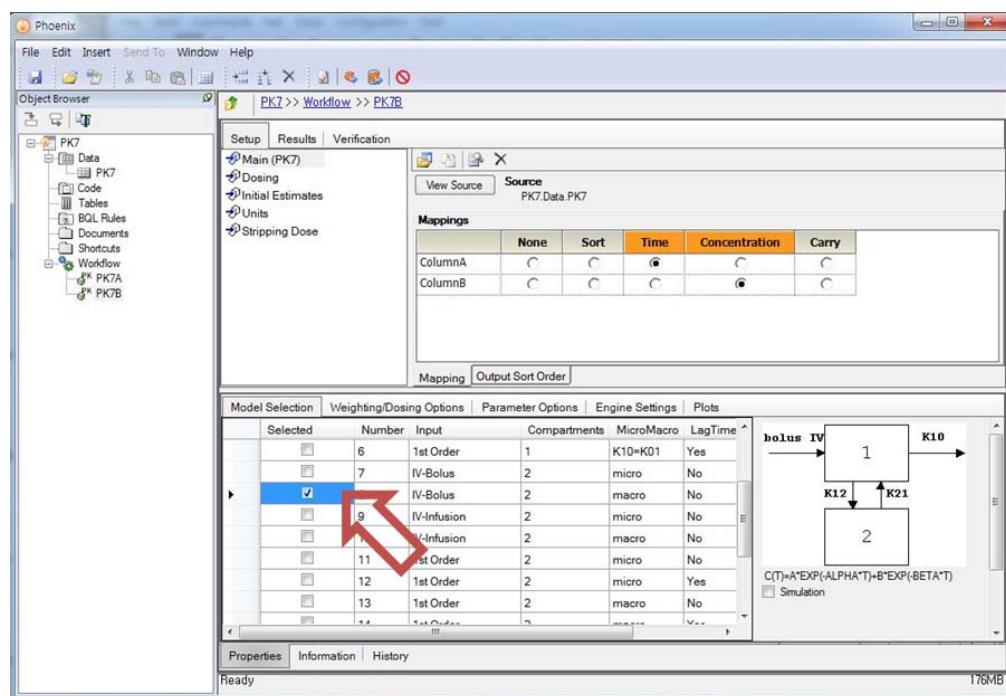
Object browser에서 Workflow 아래 Copy of PK7A가 생성된다. Copy of PK7A를 오른쪽 클릭 후 Rename을 클릭한다.



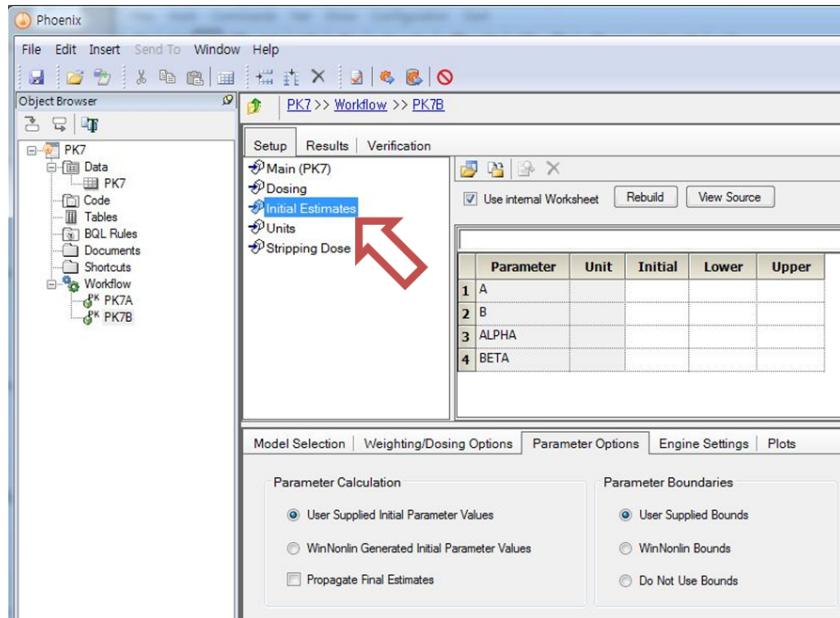
PK7B로 수정한다.



하단의 Model Selection 탭에서 8번 모형을 선택한다.



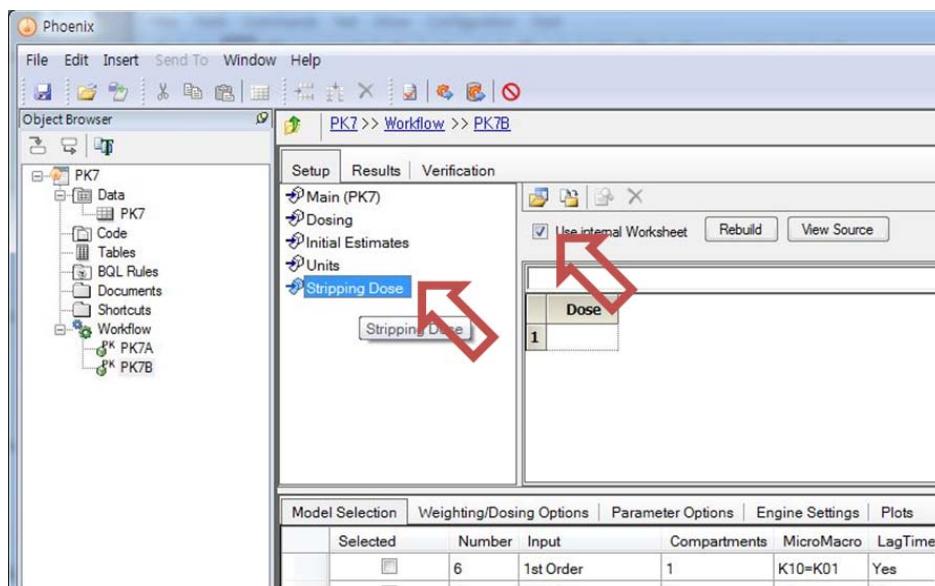
상단의 Setup 탭에서 Initial Estimates를 선택하면 각 모수의 초기값, 하한값, 상한값을 입력할 수 있다.



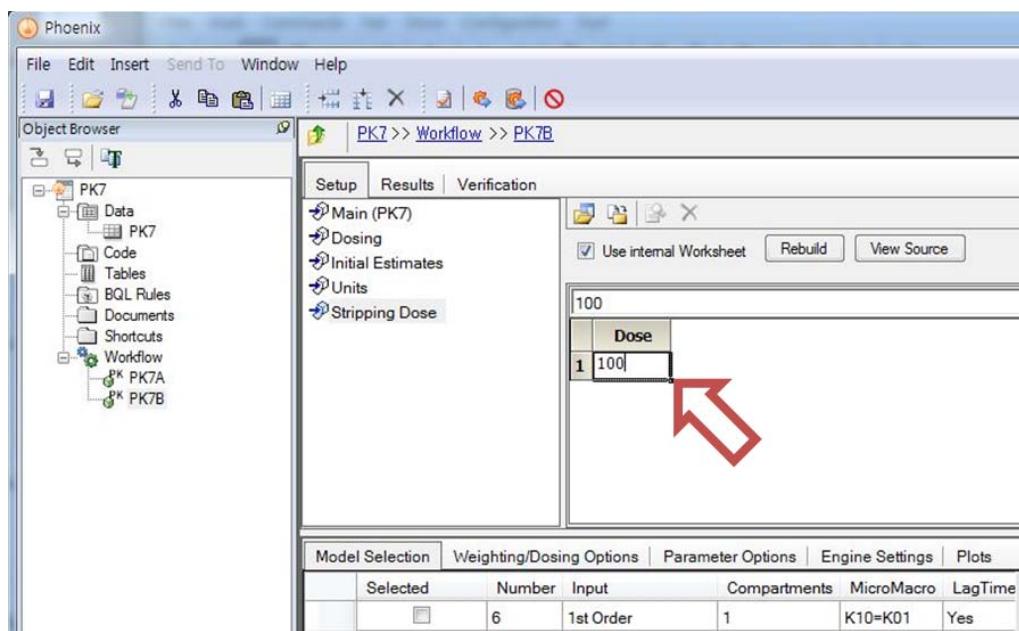
아래와 같이 값을 입력한다.

0.1					
	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	A		1	0	10
2	B		0.8	0	8
3	ALPHA		0.05	0	0.5
4	BETA		0.0033	0	0.1

Stripping Dose를 선택한 후 Use internal Worksheet를 체크한다.

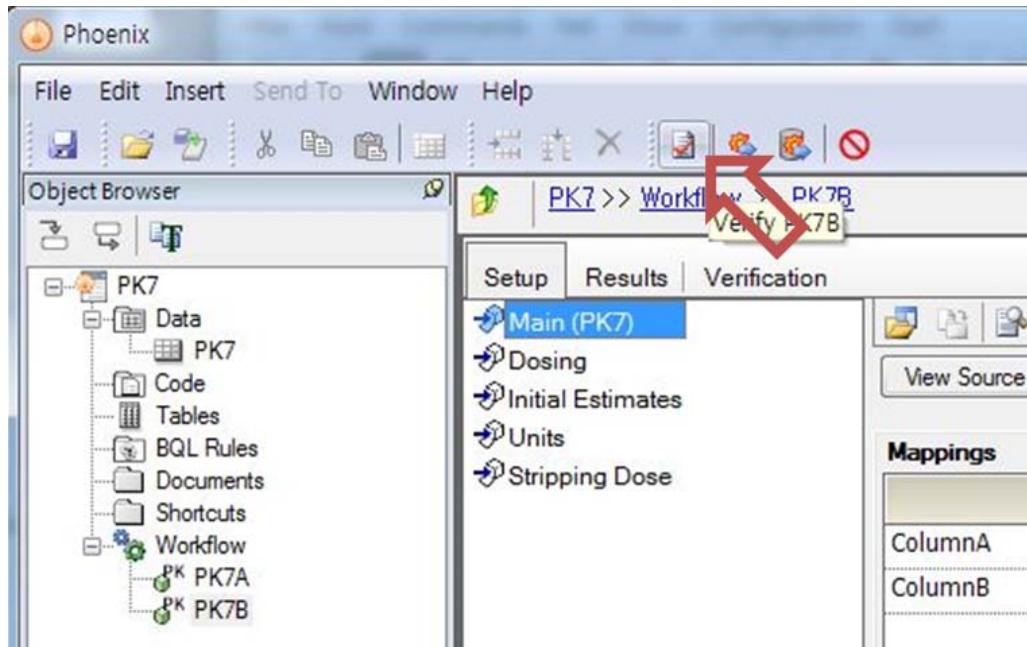


Dose0|| 100을 입력한다.

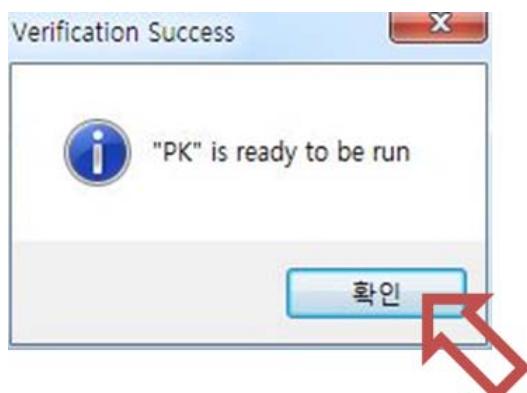


- 분석 실행

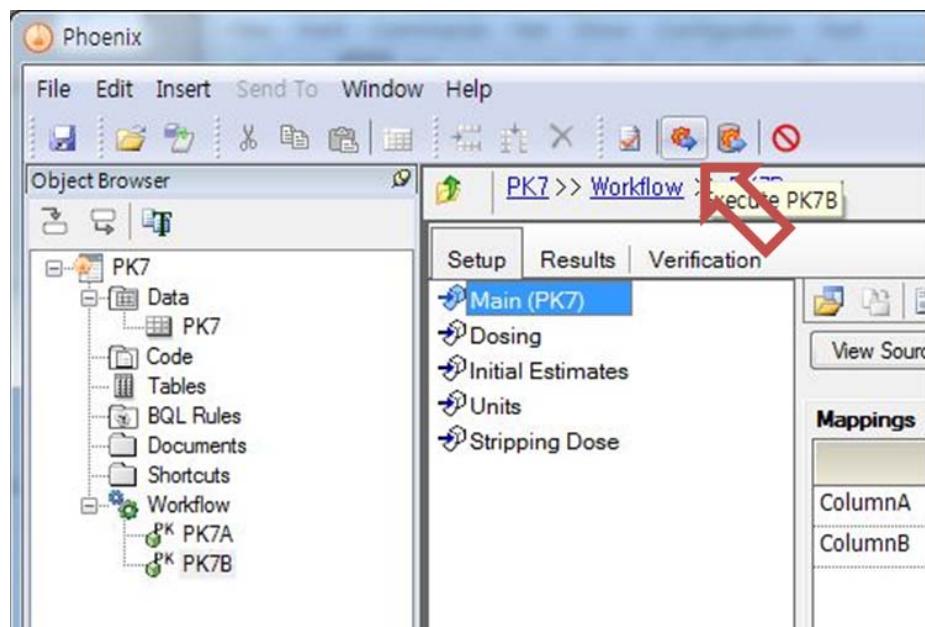
Verify PK 아이콘을 클릭하여 Verification을 시행한다.



다음과 같이 Verification Success를 확인 후 확인을 클릭한다.



Execute PK 아이콘을 클릭하면 분석이 시작된다.



- 결과 확인

분석이 끝나면 다음과 같이 각 모수의 추정값, 표준오차, CV% 등이 나온다.

The screenshot shows the Phoenix software interface with the 'Results' tab active. The left pane is the 'Object Browser' showing the same tree structure as before. The right pane displays a table of estimated parameters:

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%	UnivarCI_Lower	UnivarCI_Upper
1	A		1.0565868	0.045017598	4.2606626	0.95628069	1.1566626
2	B		0.7868366	0.042407727	5.3896484	0.6923457	0.8868366
3	Alpha		0.048235192	0.0047308355	9.8078504	0.037694168	0.058235192
4	Beta		0.0033210513	0.0003050724	9.1860217	0.0026413031	0.0043210513

At the bottom of the interface, there are tabs for 'Model Selection', 'Weighting/Dosing Options', 'Parameter Options', 'Engine Settings', and 'Plots'.

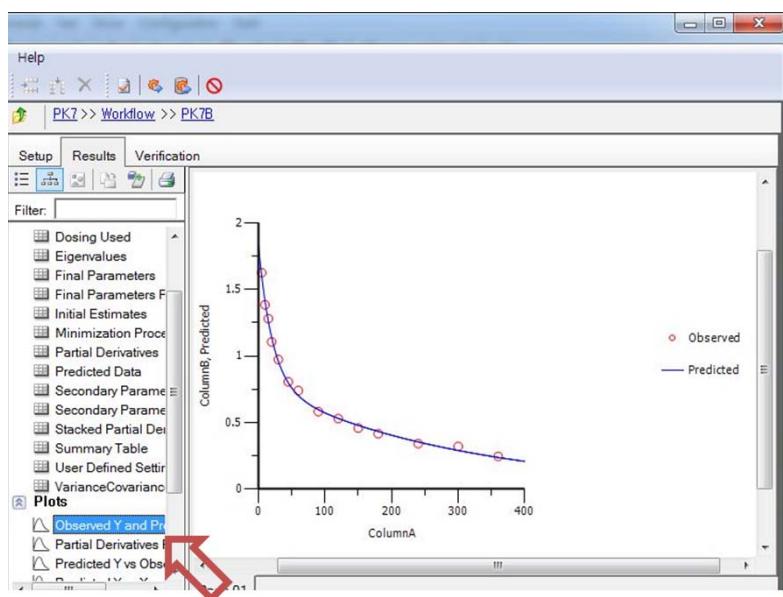
Condition Number를 클릭하면 조건수가 446.1임을 알 수 있다.

The screenshot shows the Phoenix software interface with the title bar "Phoenix". The menu bar includes File, Edit, Insert, Send To, Window, and Help. The toolbar has various icons for file operations. The Object Browser on the left shows a project structure with PK7, PK7A, and PK7B. The main workspace is titled "PK7 >> Workflow >> PK7B". It contains three tabs: Setup, Results, and Verification. The Results tab is active, showing a table titled "Output Data". The table has columns: Iteration, Rank, Bounded-Condition Numbers, and Condition Number. The last row shows Iteration 4, Rank 3, Bounded-Condition Numbers 12.593979, and Condition Number 446.1. A red arrow points to the "Condition Number" column header, and another red arrow points to the value 446.1 in the last row.

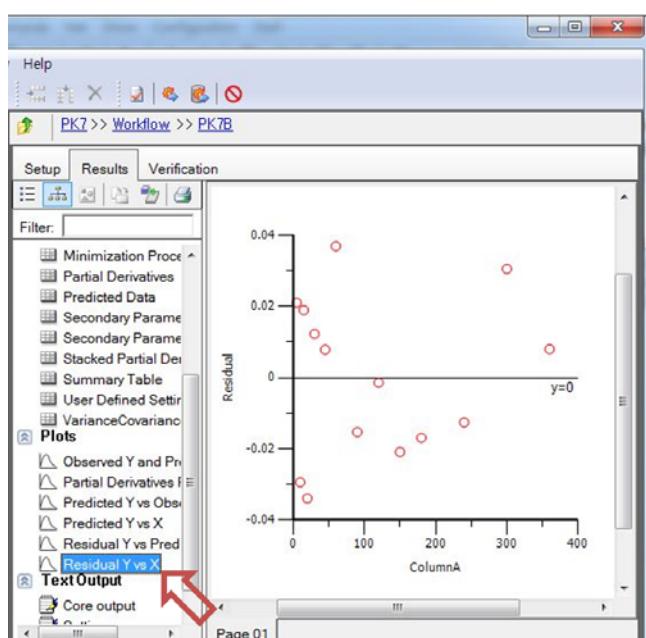
Diagnostics를 클릭하면 WRSS (weighted residual sum of squares)를 알 수 있다. 여기에는 WSSR (weighted sum of squared residuals)로 표시된다. 이 밖에 S (estimate of residual standard deviation), AIC (Akaike information criteria) 등도 계산된다.

The screenshot shows the same Phoenix software interface as above. The Object Browser now shows PK7, PK7A, and PK7B. The main workspace is titled "PK7 >> Workflow >> PK7B". The Results tab is active, showing a table titled "Output Data". The table has columns: Function, Item, and Value. The rows show various statistical values: CSS, WCSS, SSR, WSSR, S, DF, CORR_(OBS,P), WT_CORR_(O), AIC, and SBC. A red arrow points to the "Diagnostics" item in the "Output Data" list, and another red arrow points to the WSSR value in the table.

Observed Y and Predicted Y vs X를 클릭하면 관측농도와 예측농도를 비교하여 보여준다.



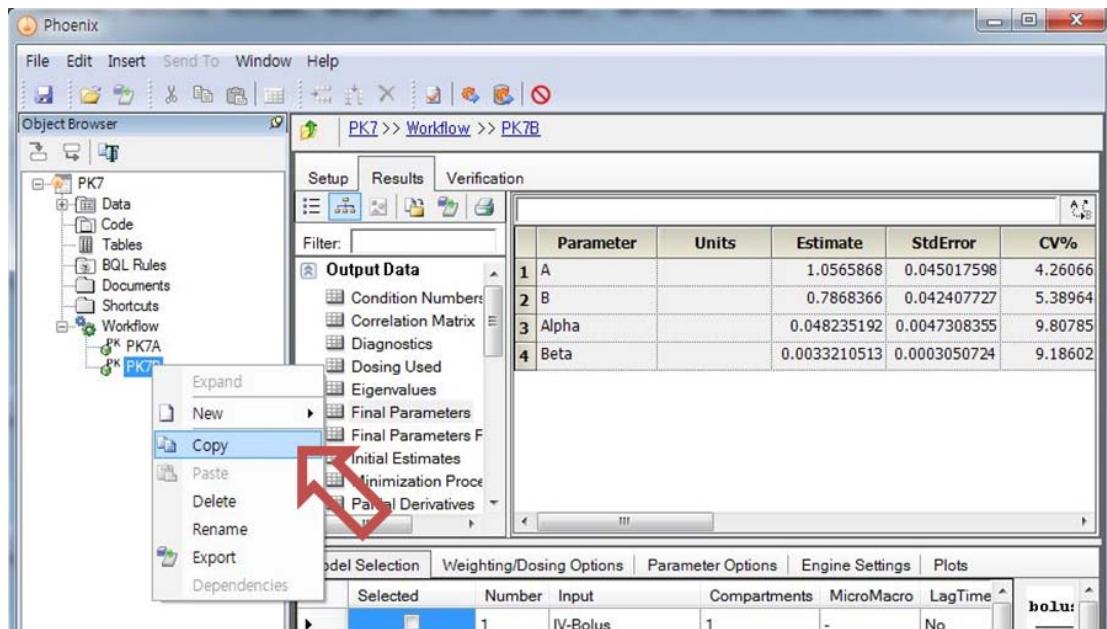
Residual Y vs X를 클릭하면 시간 경과에 따른 잔차의 경향을 그림으로 보여준다.



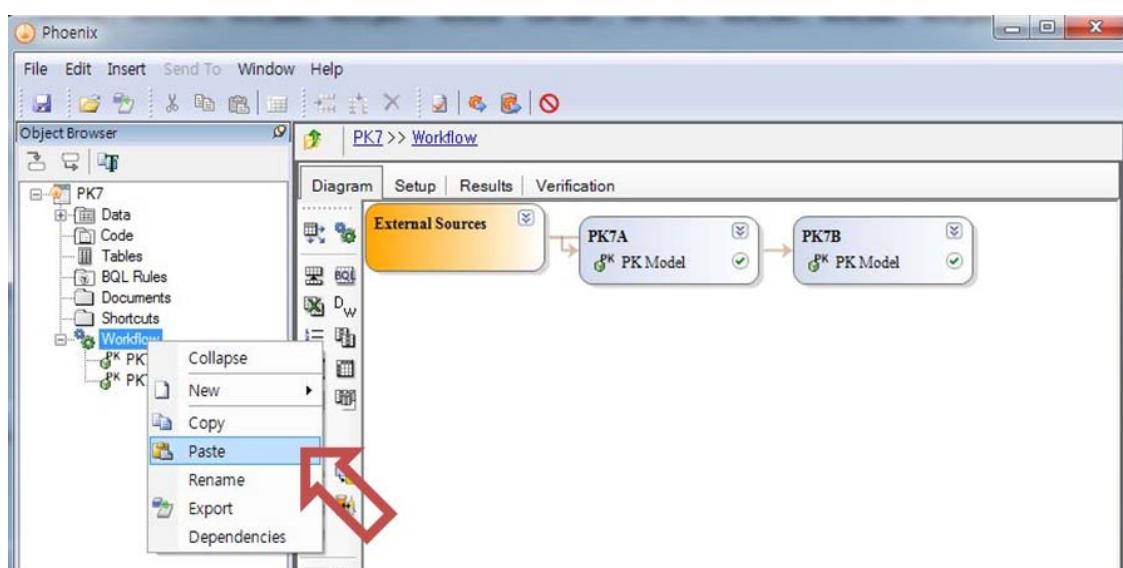
○ 삼항 지수함수 모형(tri-exponential model)

- 모형 설정

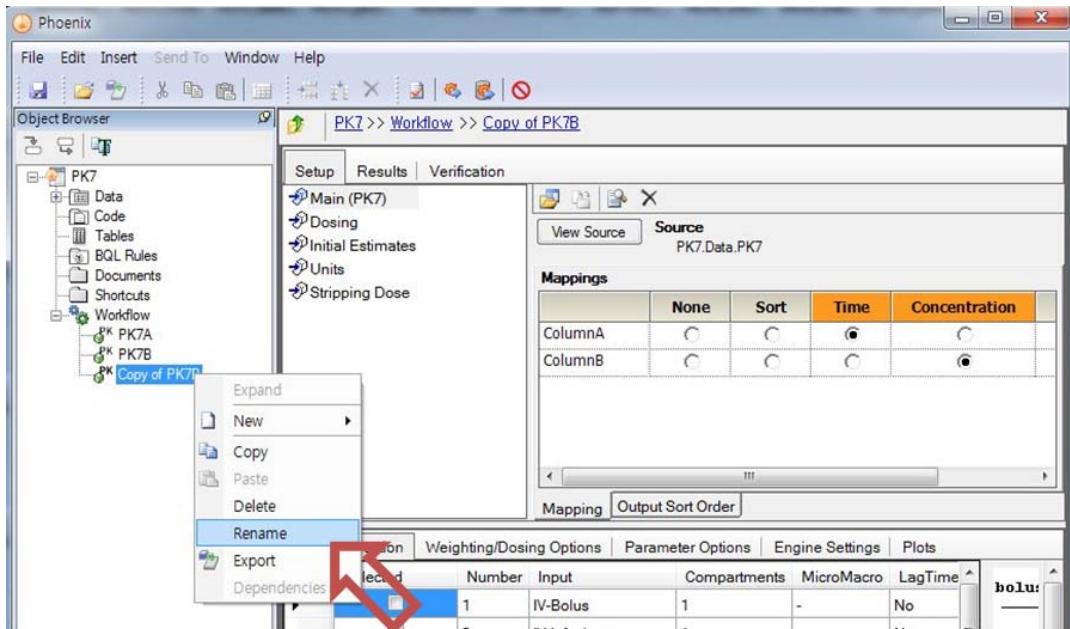
Object browser에서 Workflow 아래의 PK7B를 클릭하고 오른쪽 클릭 후 Copy를 클릭한다.



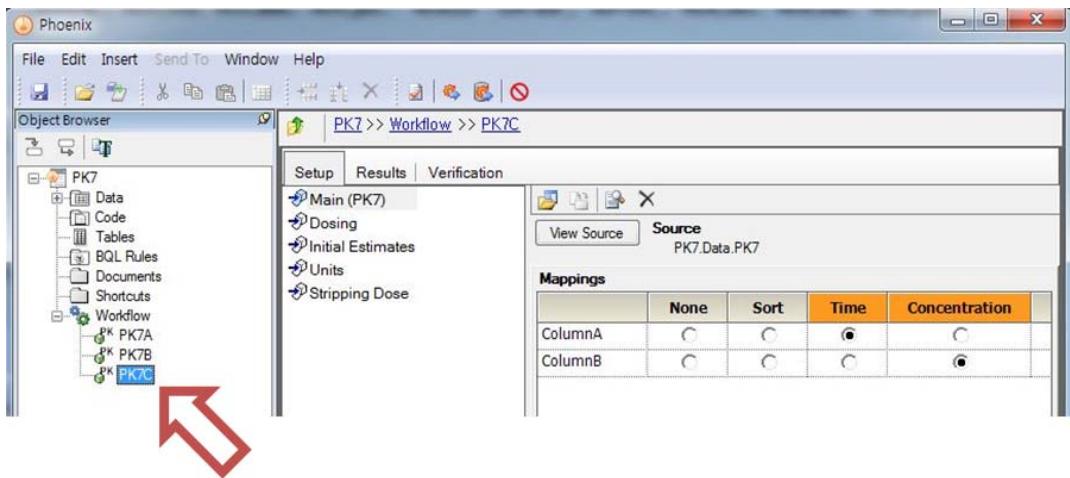
Object browser에서 Workflow를 오른쪽 클릭 후 Paste를 클릭한다.



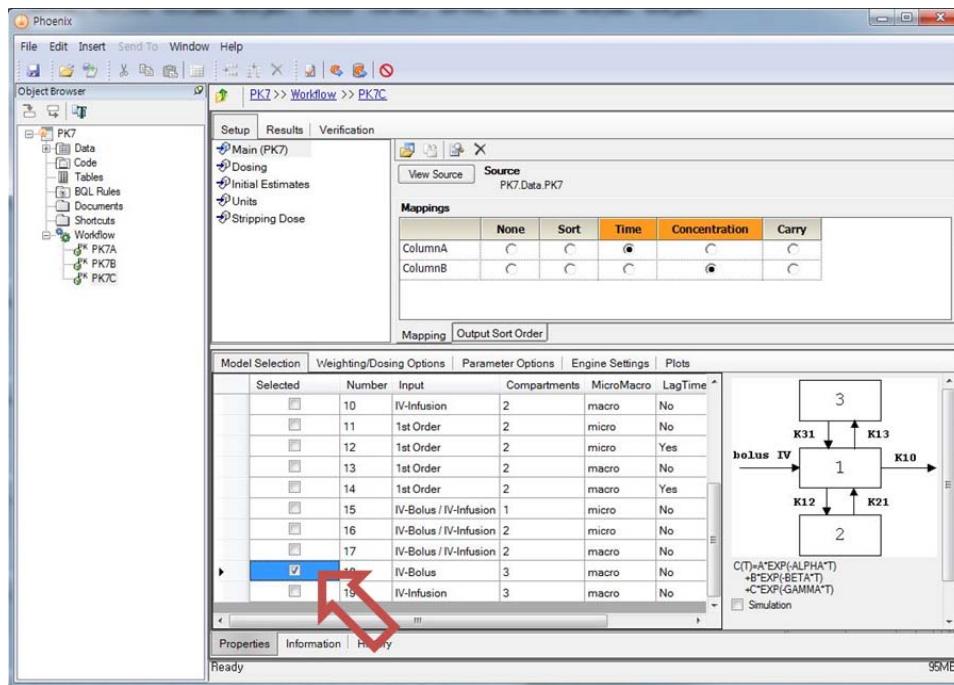
Object browser에서 Workflow 아래 Copy of PK7A가 생성된다. Copy of PK7A를 오른쪽 클릭 후 Rename을 클릭한다.



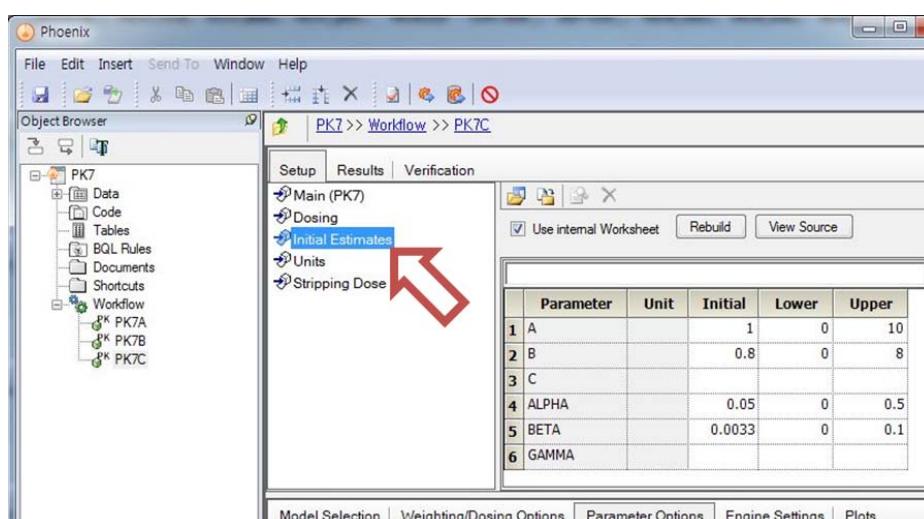
PK7C로 수정한다.



하단의 Model Selection 탭에서 18번 모형을 선택한다.



상단의 Setup 탭에서 Initial Estimates를 선택하면 각 모수의 초기값, 하한값, 상한값을 입력할 수 있다. PK7B 모형에 입력했던 값이 남아 있다.

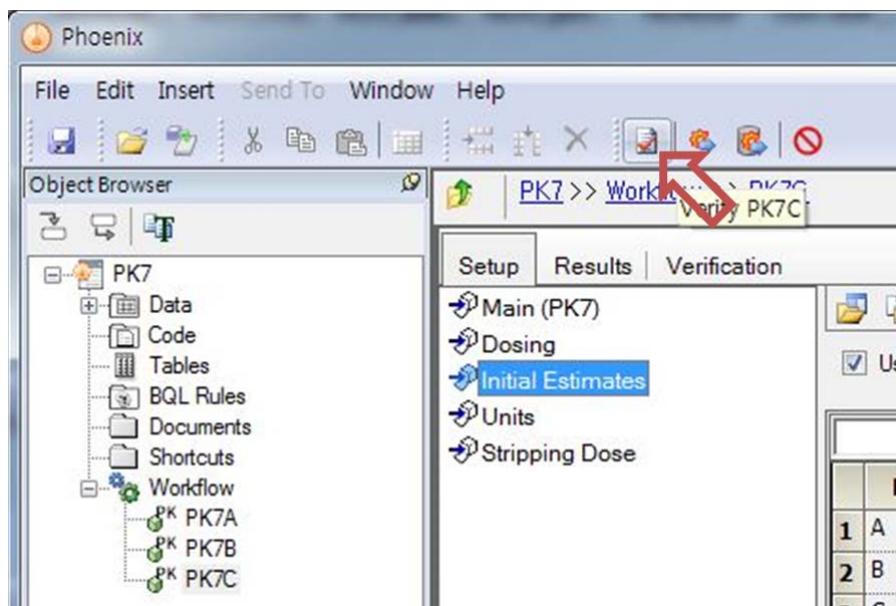


아래와 같이 값을 입력한다.

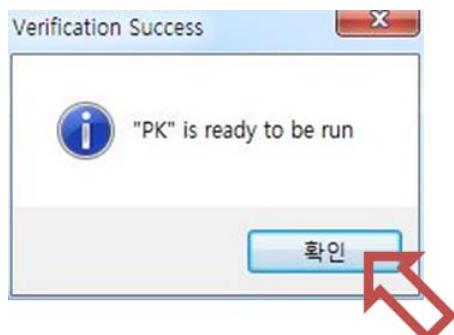
	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	A		0.6	0	6
2	B		0.6	0	6
3	C		0.7	0	7
4	ALPHA		0.08	0	0.8
5	BETA		0.025	0	0.5
6	GAMMA		0.003	0	0.1

- 분석 실행

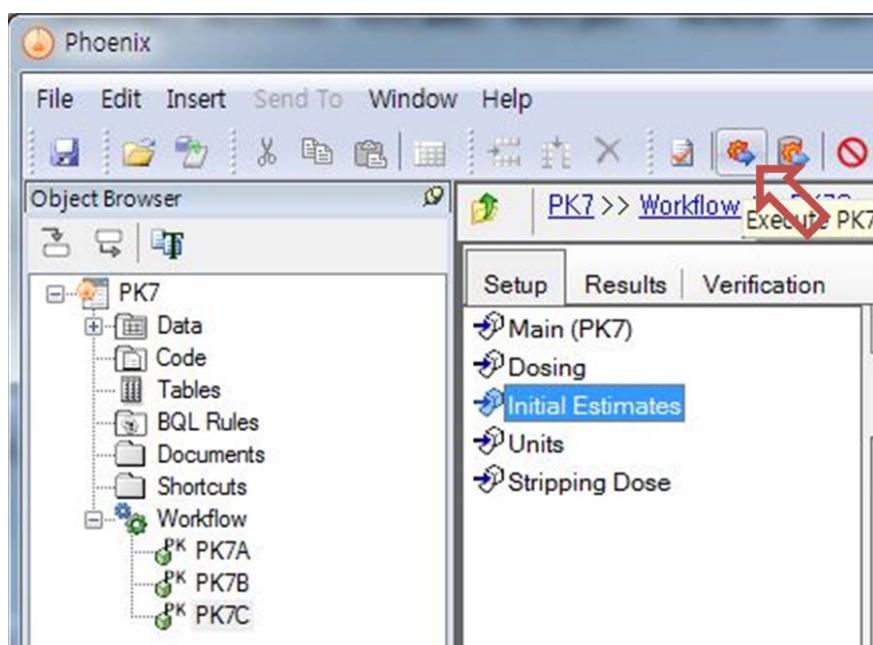
Verify PK 아이콘을 클릭하여 Verification을 시행한다.



다음과 같이 Verification Success를 확인 후 확인을 클릭한다.

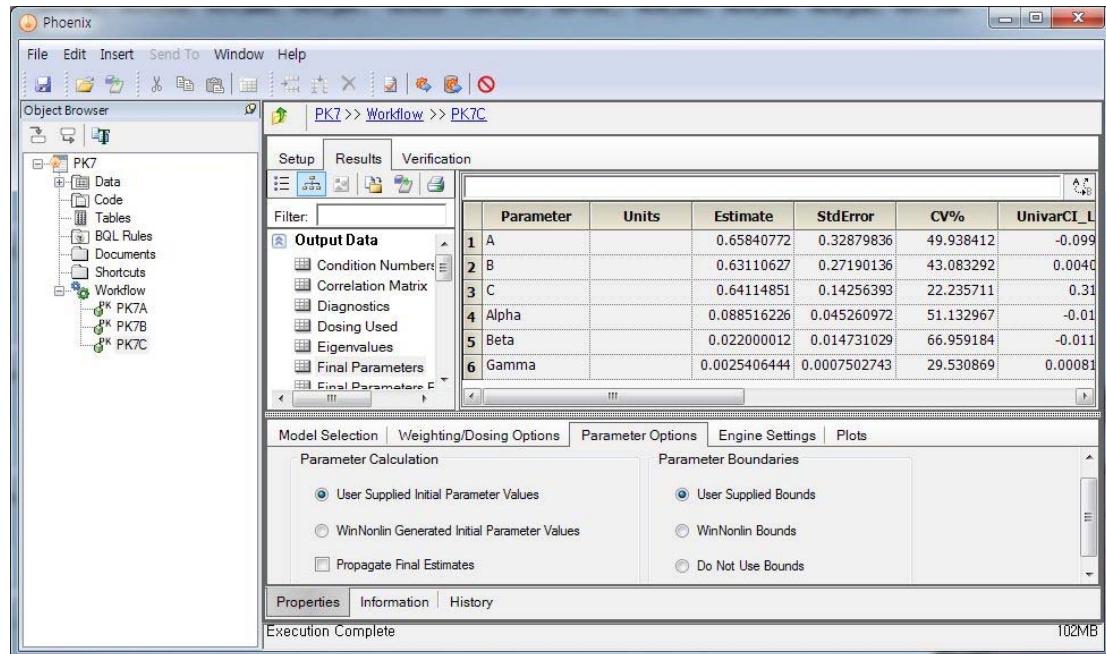


Execute PK 아이콘을 클릭하면 분석이 시작된다.

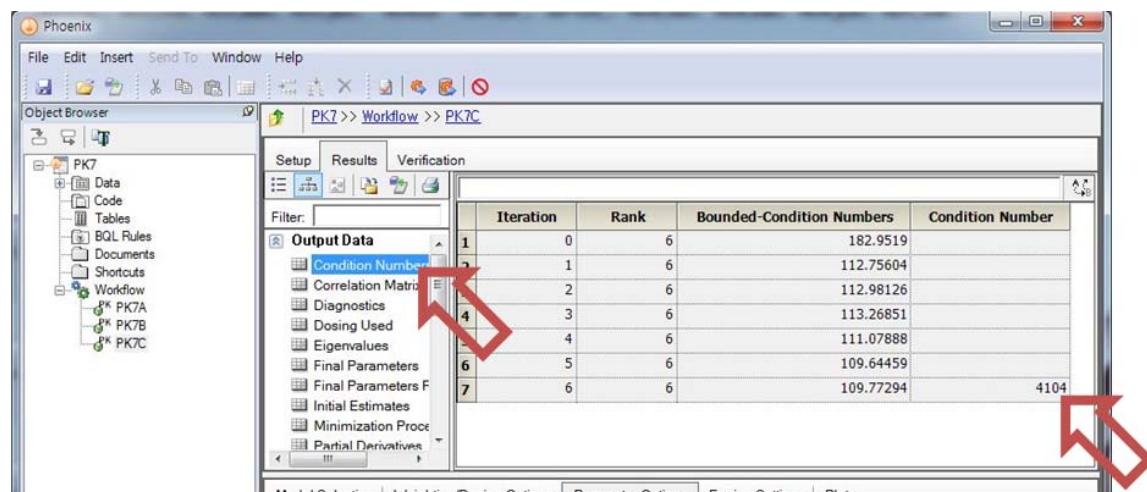


- 결과 확인

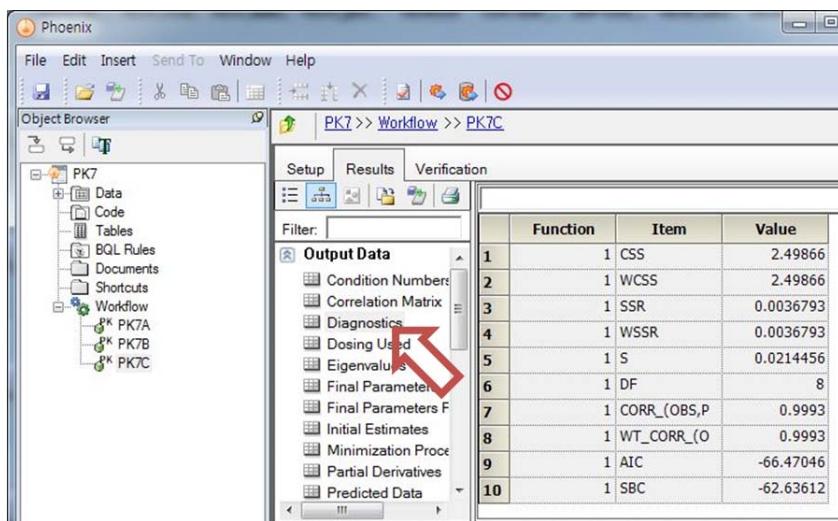
분석이 끝나면 다음과 같이 각 모수의 추정값, 표준오차, CV% 등이 나온다.



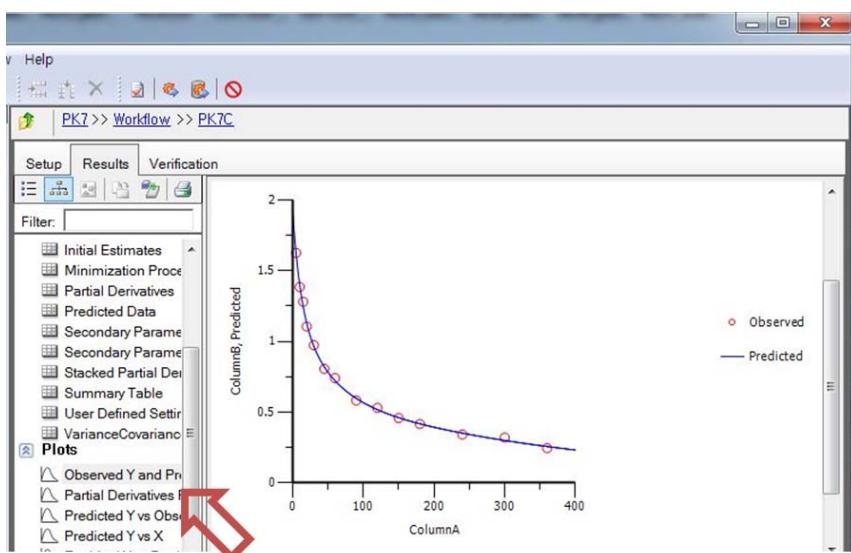
Condition Number를 클릭하면 조건수가 4104임을 알 수 있다.



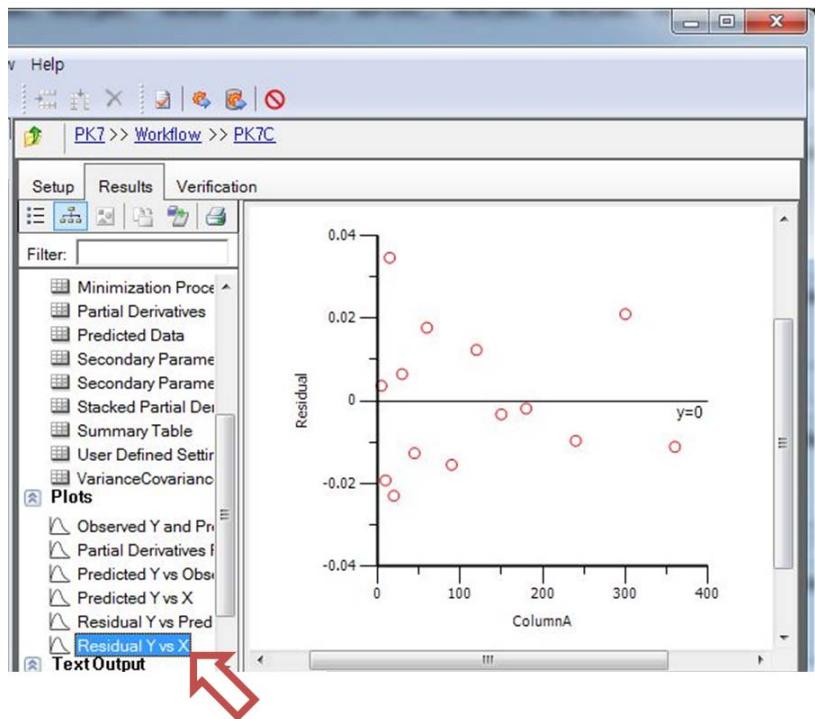
Diagnostics를 클릭하면 WRSS (weighted residual sum of squares)를 알 수 있다. 여기에는 WSSR (weighted sum of squared residuals)로 표시된다. 이 밖에 S (estimate of residual standard deviation), AIC (Akaike information criteria) 등도 계산된다.



Observed Y and Predicted Y vs X를 클릭하면 관측농도와 예측농도를 비교하여 보여준다.



Residual Y vs X를 클릭하면 시간 경과에 따른 잔차의 경향을 그림으로 보여준다.



3.7.2. 다구획 모형 경구 투여(multi-compartment model oral dosing)

○ 실습목표

2구획, 1차흡수 모형을 이용하여 경구 투여 후 자료를 적합한다.

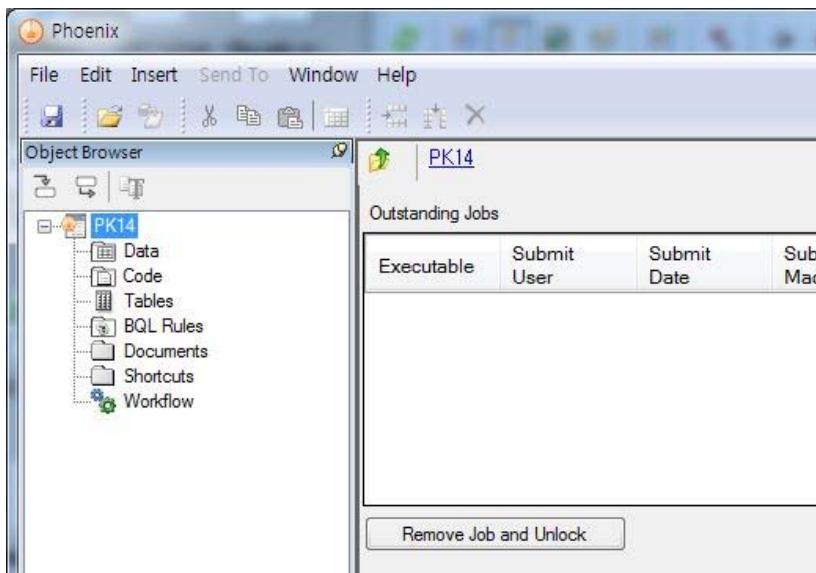
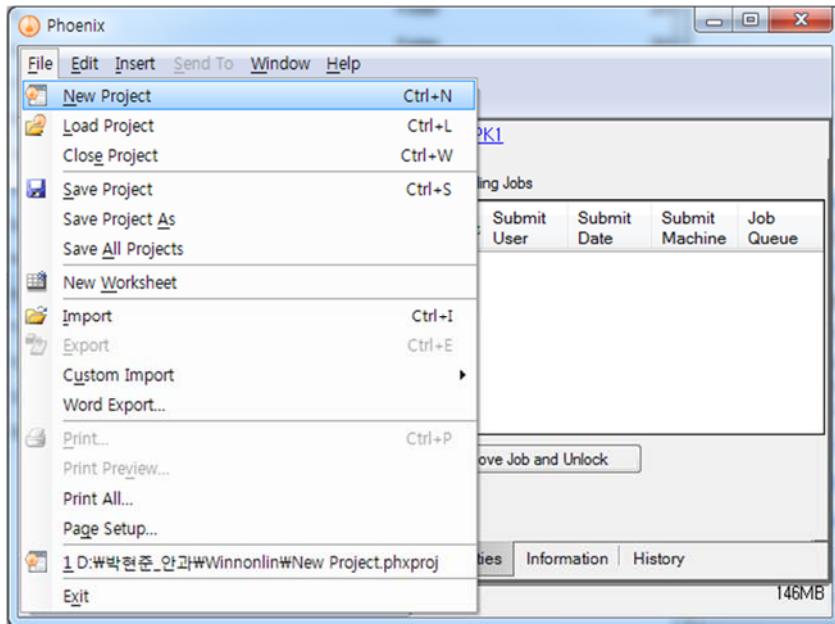
○ 자료 설명

자원자 1명에게 심혈관계 신약 $23,158 \mu\text{g}$ 을 경구로 투여 후 얻은 혈중농도와 시간 자료

○ 경구투여 후, 지연시간, 2구획 1차흡수 모형(two-compartment, first-order absorption model with lag time, after oral dosing)

- 새 프로젝트 생성 및 프로젝트 이름 변경

File → New Project → 프로젝트명에 PK14 입력

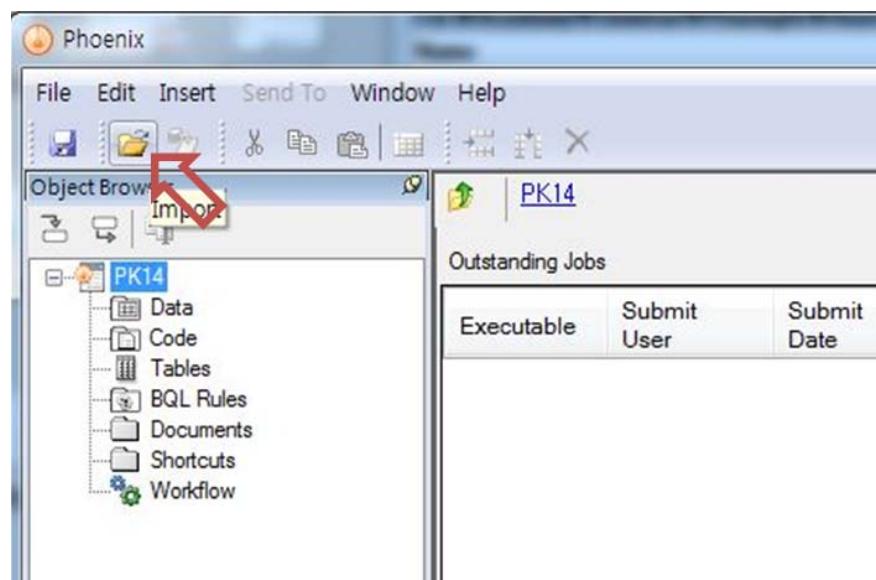


- 분석할 자료 가져오기

- PK14.csv

0.083	13.9
0.167	152
0.25	226
0.5	204
1	149
1.5	100
2	66
3	36
4	17.7
6	6.9
8	3.96
12	2.89
24	0.9
25	0.9

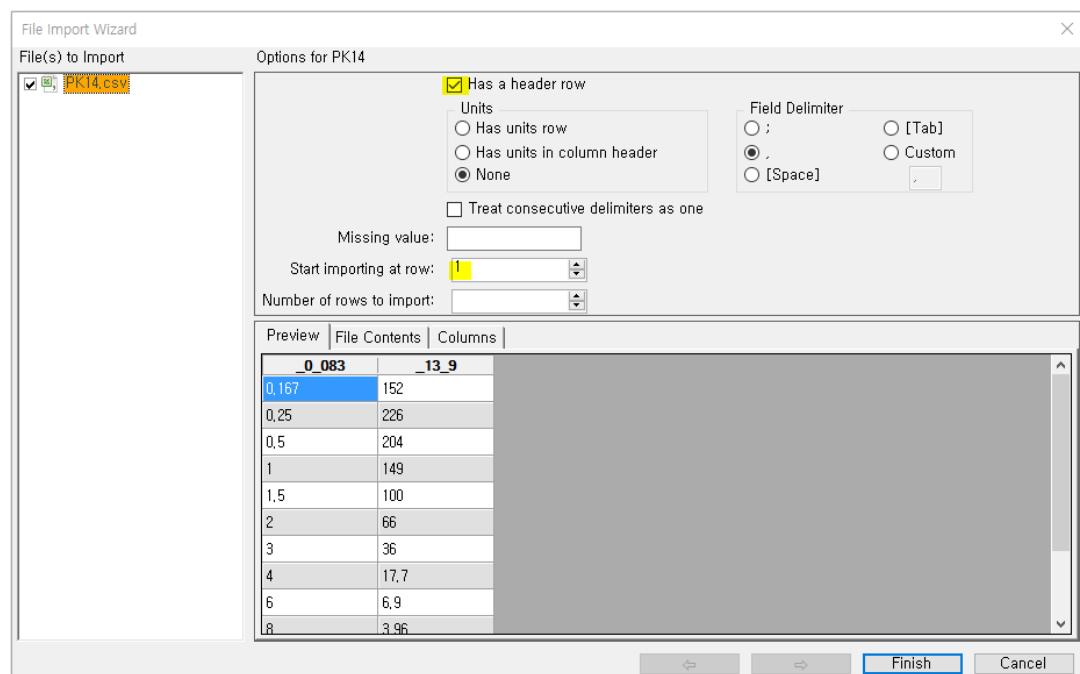
Import 아이콘 클릭



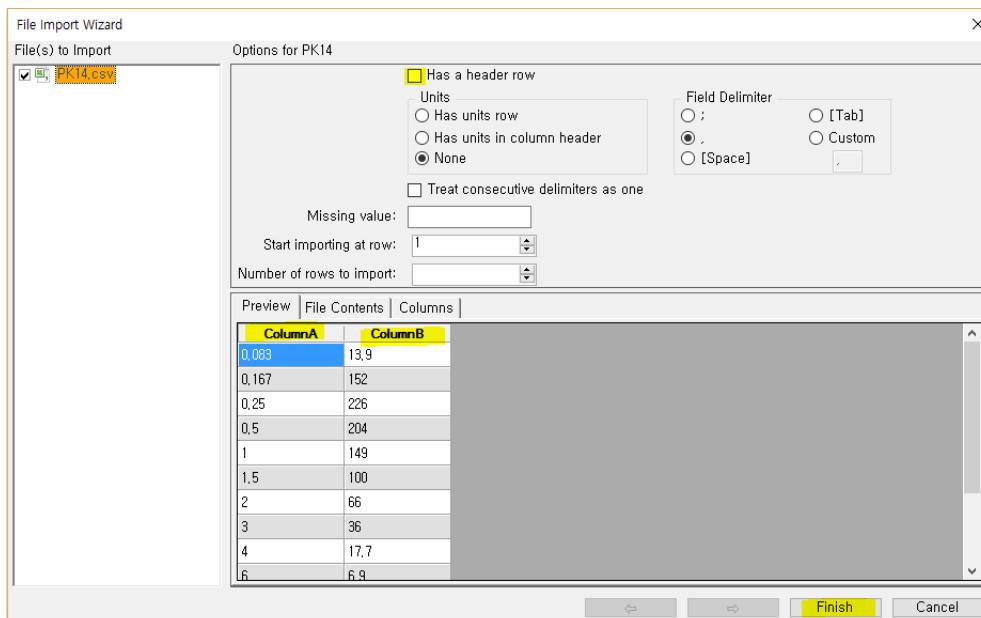
PK14.csv를 선택하고 열기 클릭



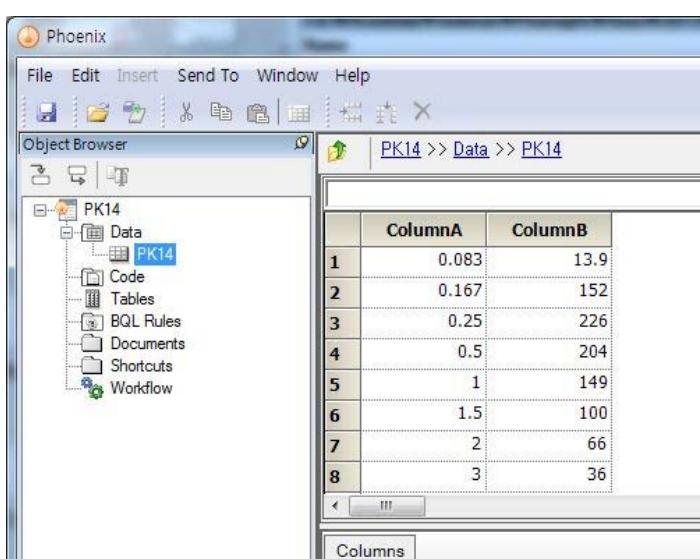
기본적으로 Has header row에 체크되어 있고, Start importing at row는 10이다.



Has header row를 체크 해제하면 칼럼 이름이 아래와 같이 바뀐다. 이후 Finish를 클릭한다.

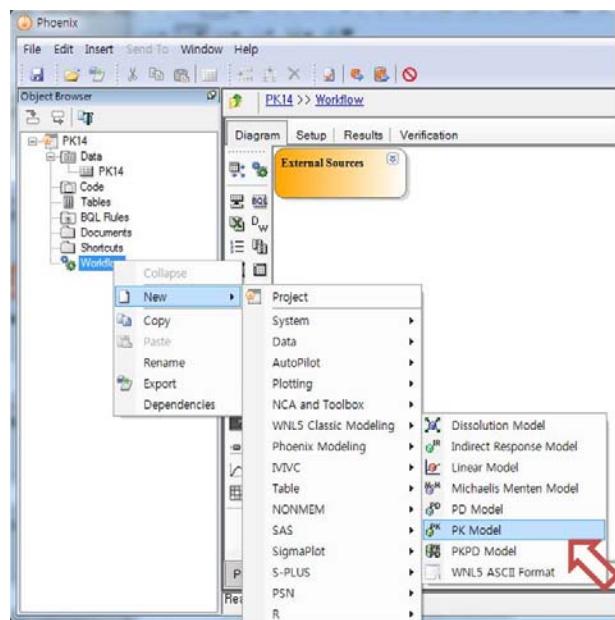


아래와 같이 새로운 창이 생긴다. ColumnA는 시간, ColumnB는 농도이다. 이번 예제에서 단위는 설정하지 않는다.

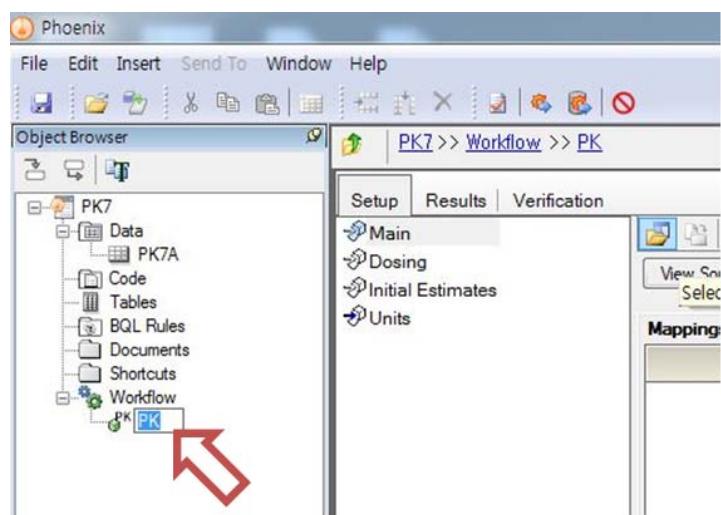


- 모형 설정

Object browser에서 Workflow를 선택 후 오른쪽 클릭 → New → WNL5 Classic Modeling → PK Model 클릭



Workflow아래에 PK가 생성된다.



이름을 PK14로 변경하고 클릭하면 오른쪽에 자료가 보인다.

The screenshot shows the Phoenix software interface. In the Object Browser on the left, under the 'PK14' project, the 'Data' folder is expanded, and the 'PK14' worksheet is selected. A red arrow points to the 'PK14' item in the tree. To the right, the 'PK14 >> Data >> PK14' view displays a table with two columns: 'ColumnA' and 'ColumnB'. The data rows are numbered 1 through 8, with values as follows:

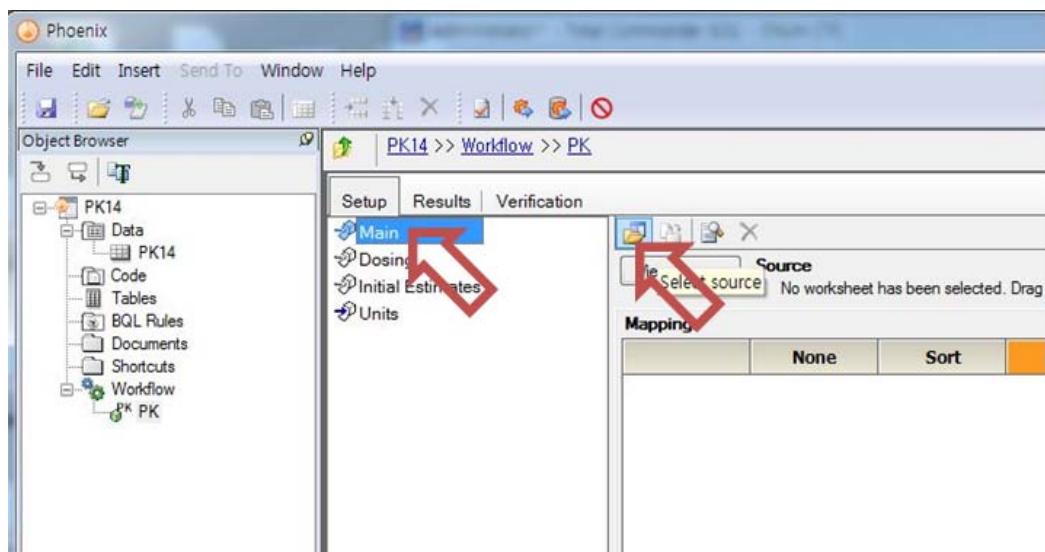
	ColumnA	ColumnB
1	0.083	13.9
2	0.167	152
3	0.25	226
4	0.5	204
5	1	149
6	1.5	100
7	2	66
8	3	36

하단 Model Selection 탭에서 12번 모형을 체크한다.

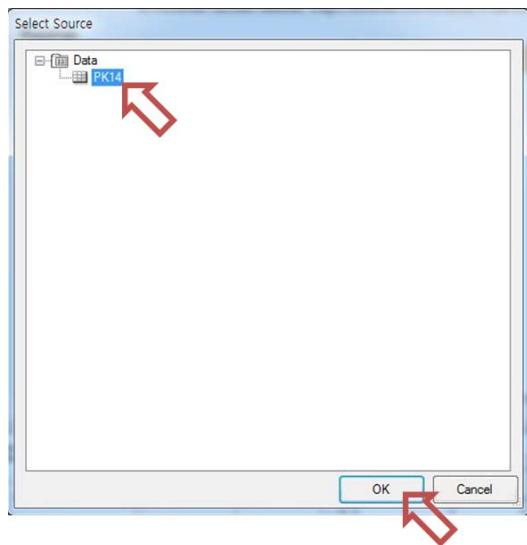
The screenshot shows the Phoenix software interface with the 'PK14 >> Workflow >> PK' view. The 'Setup' tab is active. In the 'Mappings' section, there is a table with columns: Mapping, None, Sort, Time, and Concentration. The 'Time' column is highlighted in orange. Below this table is a 'Model Selection' table with columns: Selected, Number, Input, Compartments, MicroMacro, LagTime, and EliminationRate. The 'Selected' column contains checkboxes. The row for model 12 has its checkbox checked and is highlighted with a blue background. A red arrow points to the checked checkbox for model 12. The 'Model Selection' table data is as follows:

Selected	Number	Input	Compartments	MicroMacro	LagTime	EliminationRate
<input type="checkbox"/>	9	IV-Infusion	2	micro	No	1st order
<input type="checkbox"/>	10	IV-Infusion	2	macro	No	1st order
<input type="checkbox"/>	11	1st Order	2	micro	No	1st order
<input checked="" type="checkbox"/>	12	1st Order	2	micro	Yes	1st order
<input type="checkbox"/>	13	1st Order	2	macro	No	1st order
<input type="checkbox"/>	14	1st Order	2	macro	Yes	1st order
<input type="checkbox"/>	15	IV-Bolus / IV-Infusion	1	micro	No	1st order
<input type="checkbox"/>	16	IV-Bolus / IV-Infusion	2	micro	No	1st order
<input type="checkbox"/>	17	IV-Bolus / IV-Infusion	2	macro	No	1st order

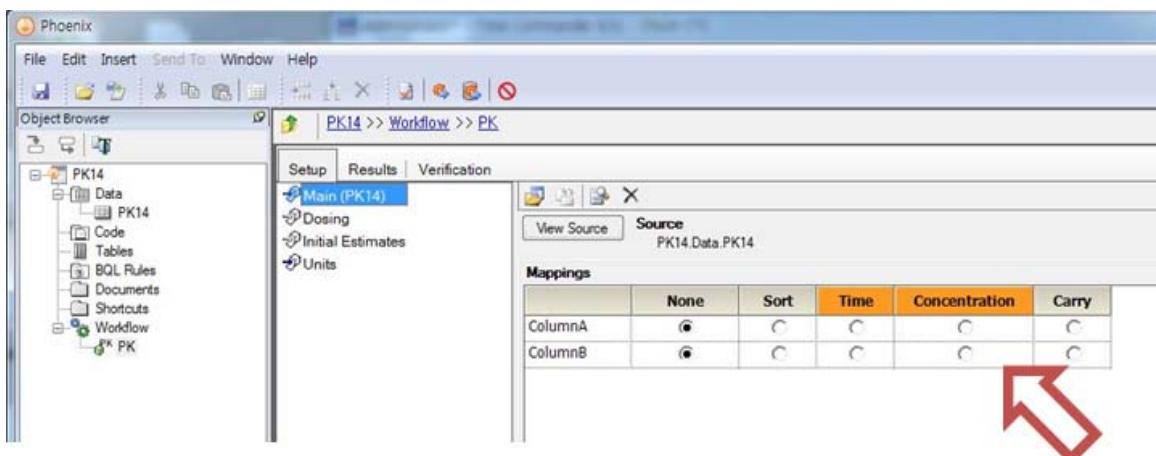
Setup 탭 하단의 Main을 선택하고, 우측의 Select Source 아이콘을 클릭한다.



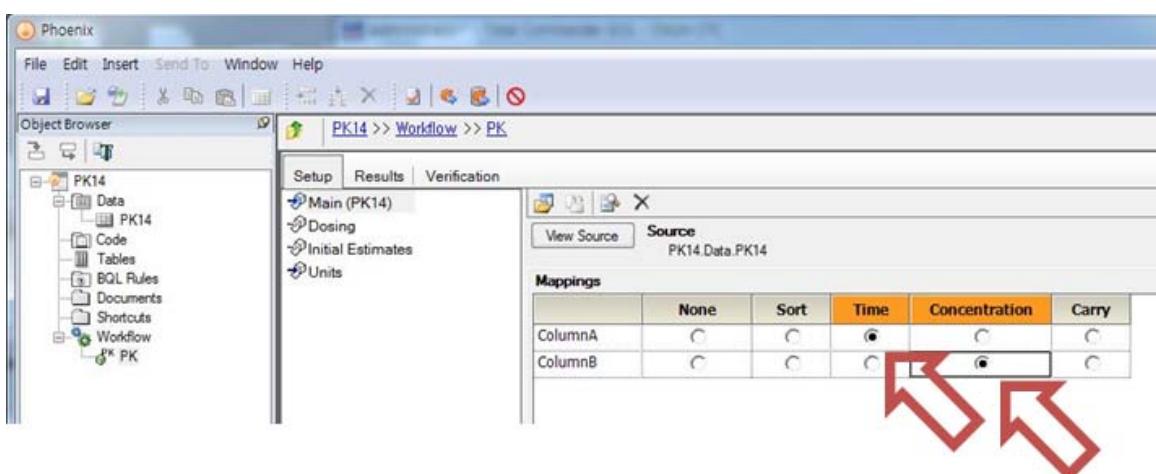
PK14를 선택하고 OK를 클릭한다.



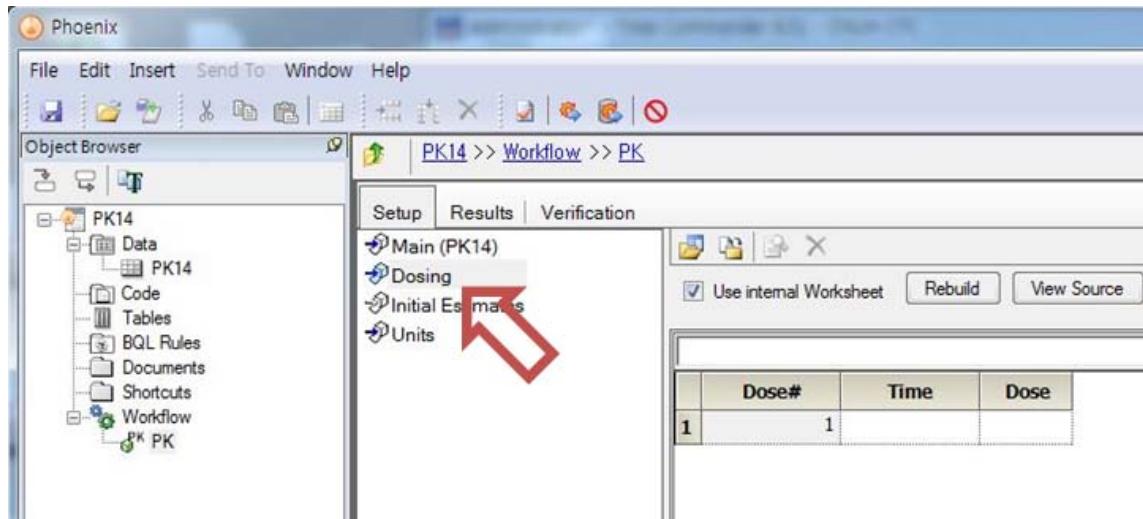
아래와 같이 Source를 맵핑할 수 있게 된다.



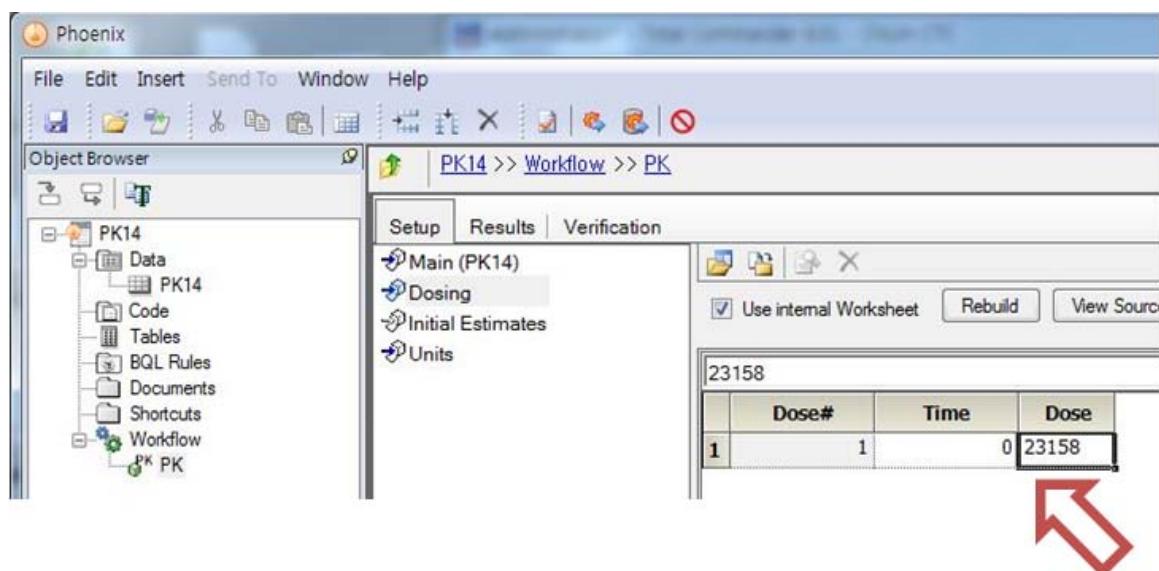
ColumnA는 Time으로, ColumnB는 Concentration으로 변경한다.



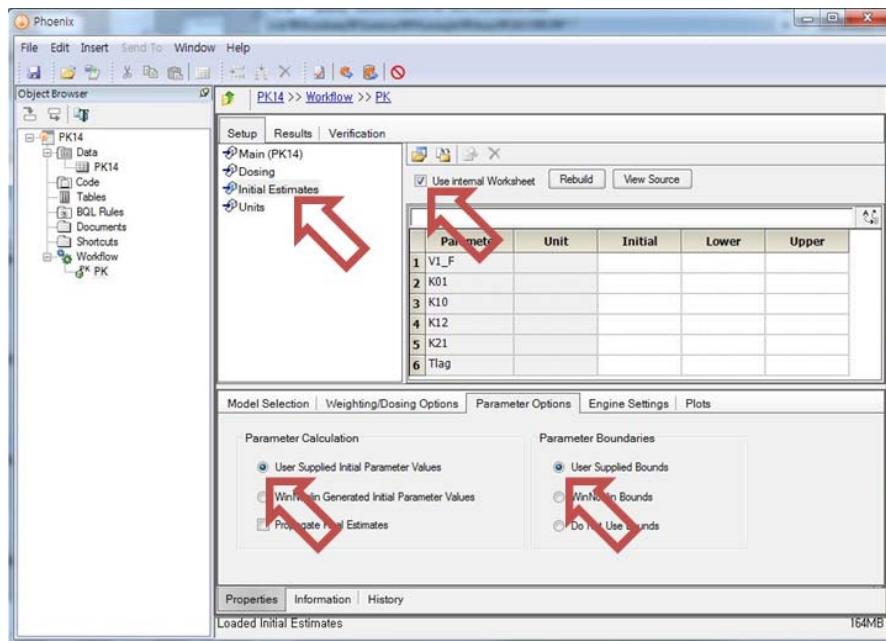
Setup 탭 아래의 Dosing을 클릭하고, Use internal Worksheet를 체크하면 Time과 Dose를 입력할 수 있다.



Time에 0을, Dose에 23158을 입력한다.



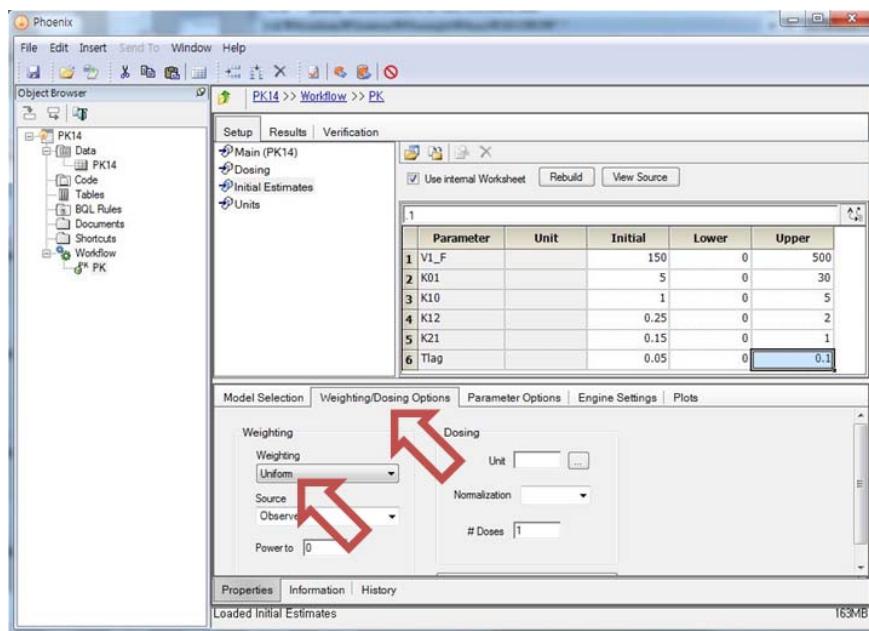
Setup 탭 아래의 Initial Estimates를 클릭하고, Use internal Worksheet를 체크하면 Parameter 관련 표가 생성된다. 하단 Parameter Options 탭 아래에 있는 User Supplied Initial Parameter Values와 User Supplied Bounds를 체크하면 모수의 초기값, 하한값, 상한값을 직접 입력할 수 있다.



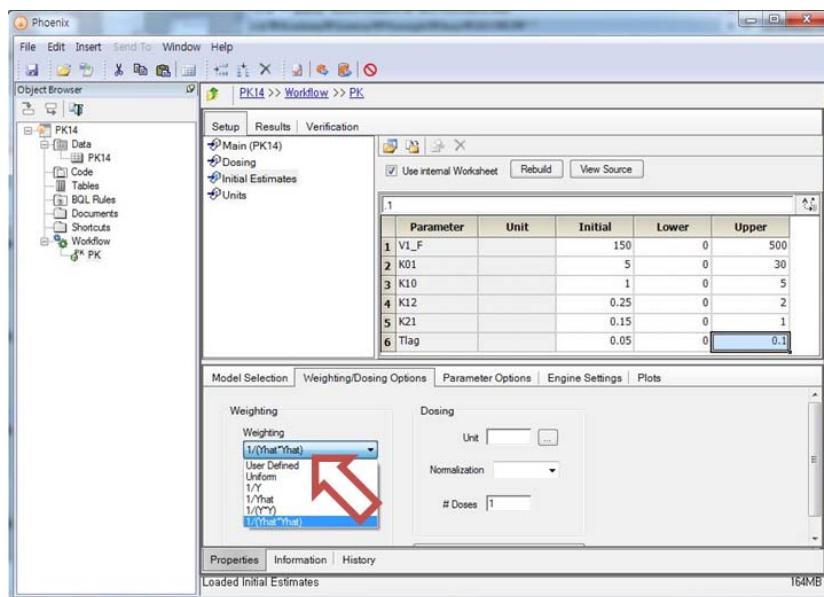
아래와 같이 값을 입력한다.

	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	V1_F		150	0	500
2	K01		5	0	30
3	K10		1	0	5
4	K12		0.25	0	2
5	K21		0.15	0	1
6	Tlag		0.05	0	.1

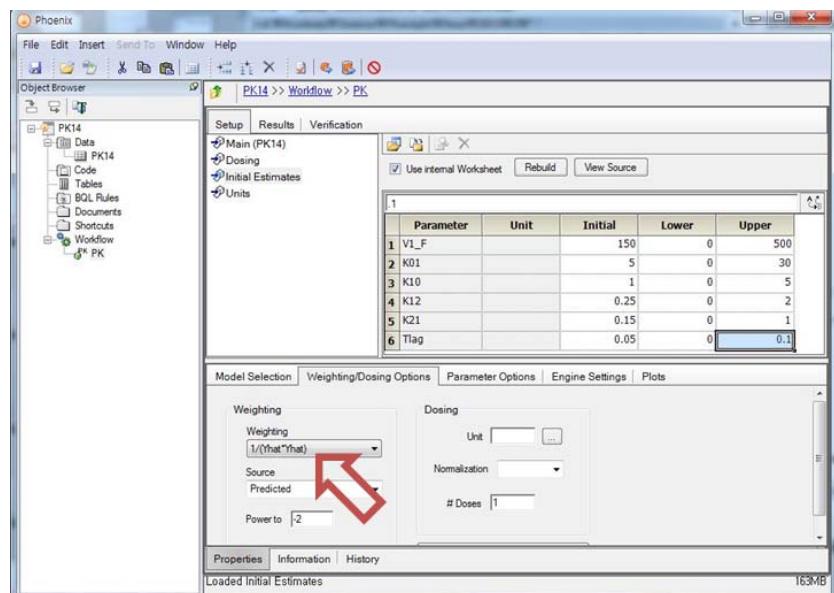
하단의 Weighting/Dosing Options 탭으로 가면, 가중치는 기본적으로 Uniform이다.



Weighting의 드롭다운 메뉴를 클릭하면 아래와 같이 선택할 수 있다.

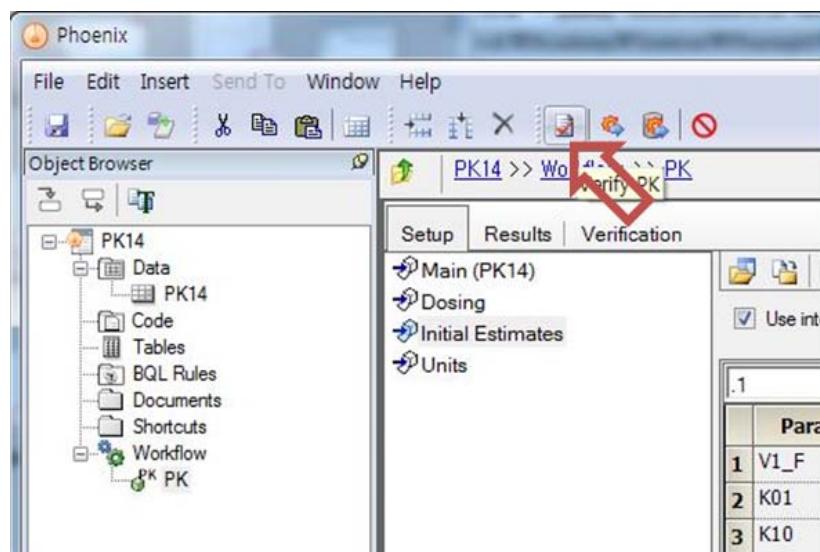


Weighting의 드롭다운 메뉴 중 $1/(Yhat^*Yhat)$ 를 선택한다.

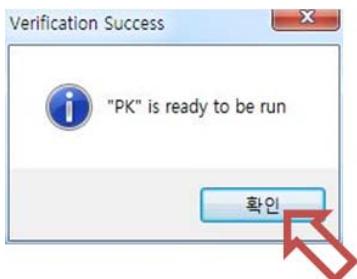


- 분석 실행

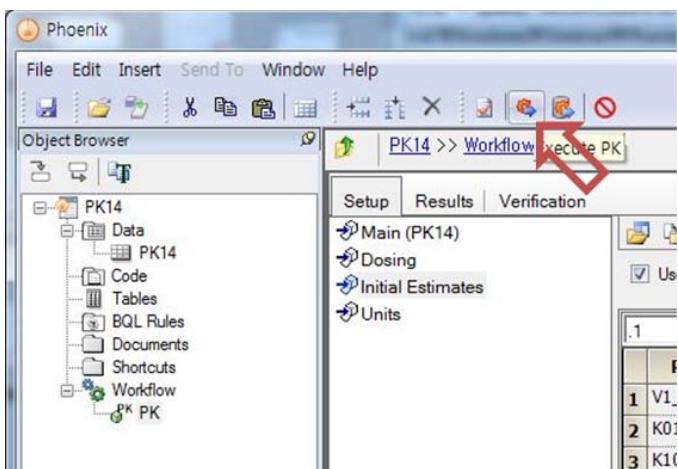
Verify PK 아이콘을 클릭한다.



아래와 같이 분석할 준비가 되었음을 확인한 후 확인을 클릭한다.

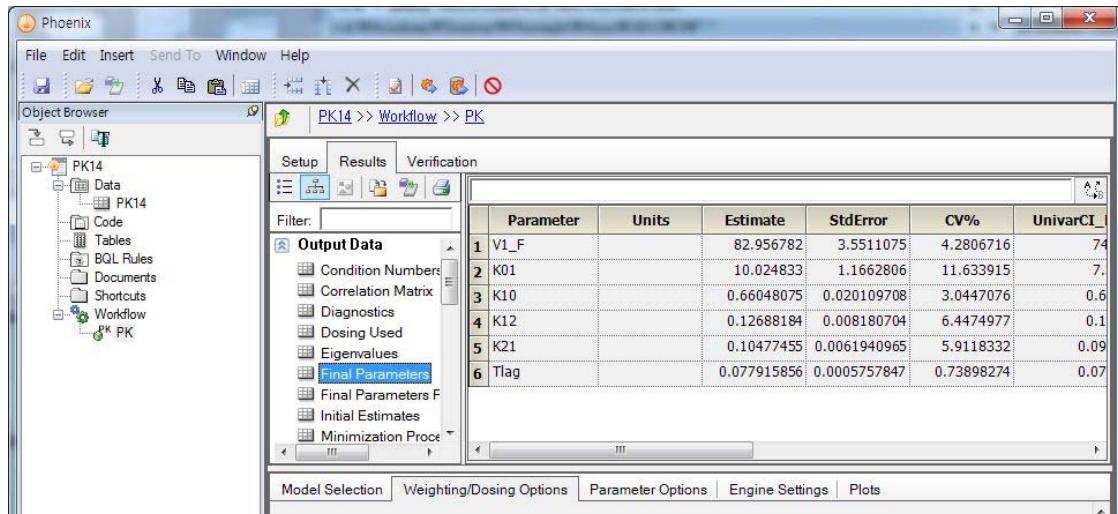


Execute PK를 클릭하면 분석이 시작된다.

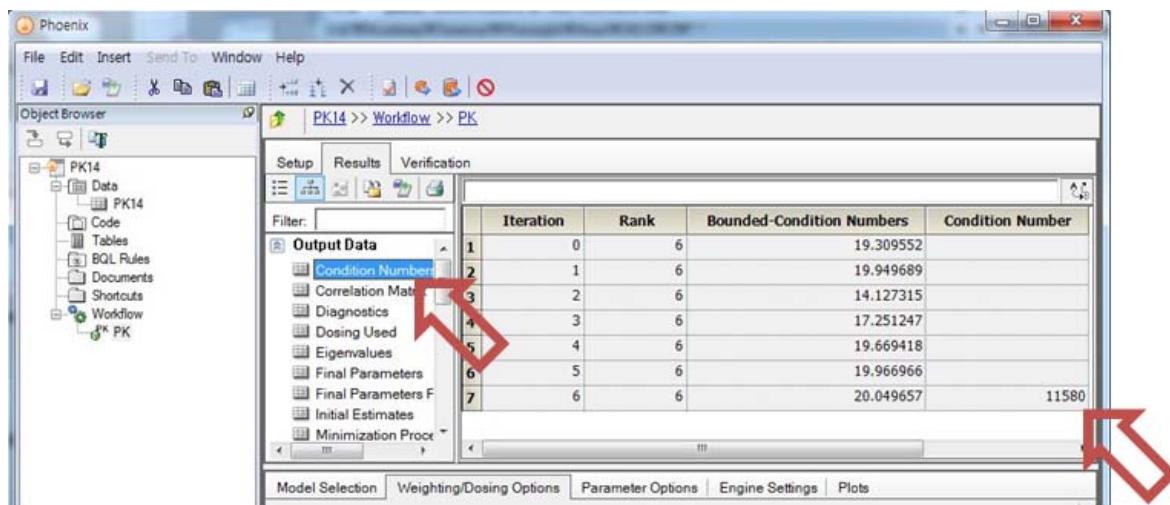


- 결과 확인

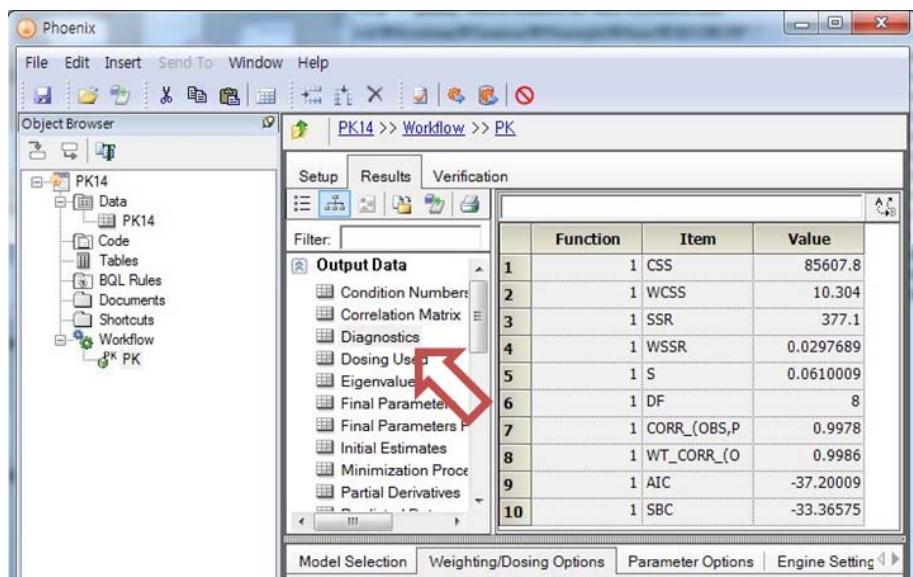
분석이 끝나면 다음과 같이 각 모수의 추정값, 표준오차, CV% 등이 나온다.



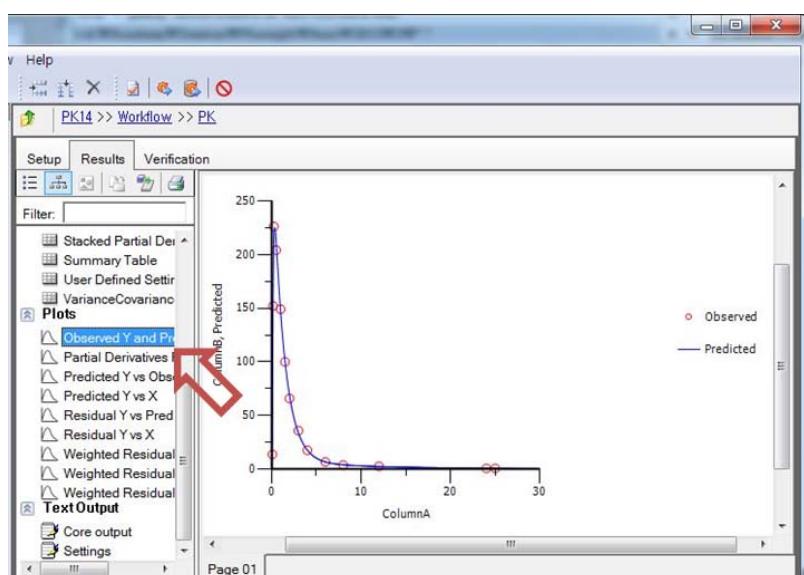
Condition Number를 클릭하면 조건수가 11580임을 알 수 있다.



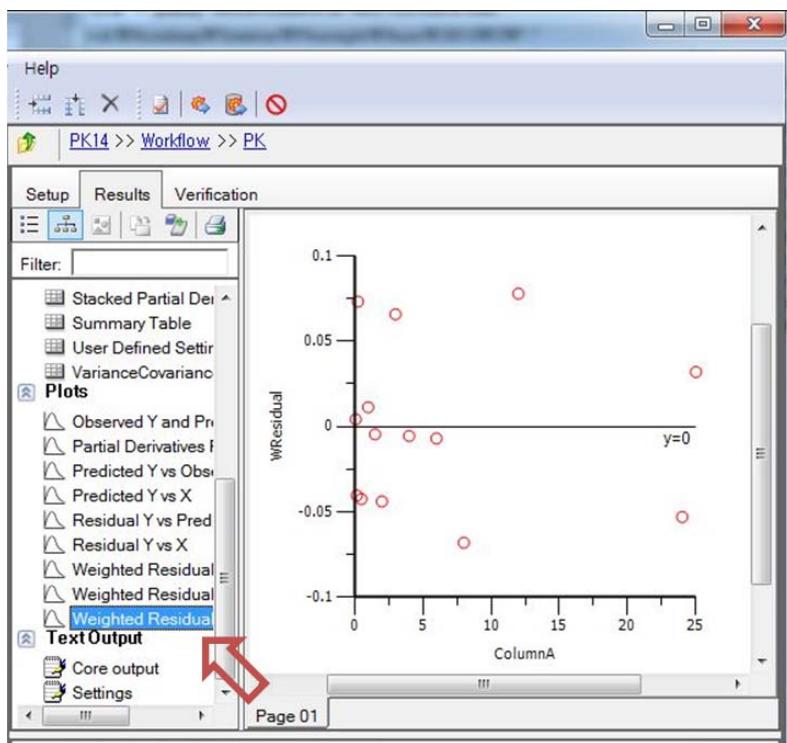
Diagnostics를 클릭하면 WRSS (weighted residual sum of squares)를 알 수 있다. 여기에는 WSSR (weighted sum of squared residuals)로 표시된다. 이 밖에 S (estimate of residual standard deviation), AIC (Akaike information criteria) 등도 계산된다.



Observed Y and Predicted Y vs X를 클릭하면 관측농도와 예측농도를 비교하여 보여준다.



Residual Y vs X를 클릭하면 시간 경과에 따른 잔차의 경향을 그림으로 보여준다.



4. 청소율의 개념(clearance concepts)

4.1. 청소율의 유도(derivation of clearance)

청소율은 여러 약동학 모형에서 약물에 대한 노출(exposure)을 평가하고 용량을 예측하는데 이용하는 중요한 모수이기 때문에, 초기추정값(initial estimate)을 어떻게 유도하는지 아는 것도 가치가 있다. 청소율은, 약물이 들어 있는 혈장 또는 혈액이 단위시간 당 제거되는 용적으로 정의할 수 있다. 청소율은 아래와 같이 제거속도(rate of elimination, dX/dt)와 농도 C 사이의 비례 상수이다.

$$\frac{dX}{dt} = Cl \cdot C \quad (4-1)$$

농도에 대한 제거속도 그래프에서 청소율은 기울기에 해당한다(그림 4-1).

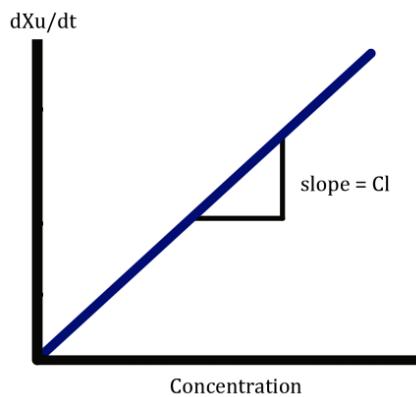


그림 4-1. 혈장 농도의 함수인 제거속도(elimination rate). 기울기는 청소율(Cl)에 해당한다.

식 4-1을 적분하면 용량과 곡선하면적 간의 관계를 구할 수 있는데, 이는 식 4-2에서 제시한 대로 약물을 정주한 후 전신청소율(systemic clearance)을 추정하는데 유용하게 쓰인다. $AUC_{0-\infty}$ 와 AUC_{0-t} 는 단회 투여 후의 총면적과, 항정상태에서 투약 간격 동안의 면적을 각각 의미한다.

$$Cl = \frac{D_{IV}}{AUC_0^\infty(IV)} = \frac{D_{IV}}{AUC_0^r(IV)} \quad (4-2)$$

경구청소율(oral clearance, Cl_o)을 Cl/F 로 표시하는데, 경구로 투여한 약물의 양을 시간혈장농도곡선면적(area under the oral plasma concentration-time curve, AUC_{po})으로 나누어서 구할 수 있다.

$$Cl_o = Cl/F = \frac{D_{po}}{AUC_0^\infty(po)} = \frac{D_{po}}{AUC_0^r(po)} \quad (4-3)$$

경구청소율과 전신청소율(systemic clearance, Cl) 사이의 관계는 다음과 같다.

$$Cl = F \cdot Cl_o \quad (4-4)$$

장간 재순환(enterohepatic recirculation), 비가역적 대사(irreversible metabolism), 다중 흡수처(multiple absorption site), 최대농도(peaks) 같은 다양한 상황에 AUC 를 이용한 방법을 사용할 수 있다. 청소율과 용량은 일차 모수(primary parameter)이고, 면적은 유도된 이차 모수(secondary parameter)이지만, 청소율을 용량과 면적 사이의 비례상수로 볼 수도 있다. 단회 투여 후 시간 0부터 무한대까지의 면적, 혹은 반복 투여 후 투약간격 동안의 면적은 정확하게 계산할 수 있고, 이와 더불어 용량도 정확하게 알고 있으므로, 청소율은 항상 쉽게 추정할 수 있다. 혈액, 혈장 또는 유리약물 농도 중 어떤 것을 사용해도 제거속도를 구하는 식은 동일하다.

$$\frac{dX}{dt} = Cl \cdot C = Cl_u \cdot C_u = Cl_{blood} \cdot C_{blood} = Cl_{ub} \cdot C_{ub} \quad (4-5)$$

여기서 Cl, C, Cl_u, C_u 는 각각 혈장의 청소율, 약물농도, 유리약물 청소율(unbound clearance), 유리약물 농도(unbound concentration), $Cl_{blood}, C_{blood}, Cl_{ub}, C_{ub}$ 는 혈액의 청소율, 농도, 유리약물 청소율, 유리약물 농도이다. 혈장의 경우, 식 4-5를 재배열하면,

$$Cl = \frac{C_u}{C} \cdot Cl_u = f_u \cdot Cl_u \quad (4-6)$$

이다. 식 4-6에서 총청소율(total clearance)은 유리약물 분율(free fraction, f_u)과 유리약물

청소율(unbound clearance, Cl_u)의 함수라는 것을 알 수 있다. 혈액 내 유리약물 분율(free fraction, f_{ub})는 1보다 클 수도 있으나, 이런 특별한 경우의 유리약물 분율(free fraction, f_{ub})은 유리약물 농도(unbound concentration, C_{ub})와 총혈액농도(total blood concentration, C_{blood}) 사이의 비례 상수로만 사용하여야 한다.

4.2. 추출(extraction)

이번 절에서는 장기와 조직을 통과하는 약물의 추출에 대하여 일반론적인 관점에서 다루고, 간에 대하여 좀 더 자세하게 다룬다. 먼저 간관류속도(hepatic perfusion rate) 또는 간혈류량(liver blood flow, Q_H), 간 청소율(liver clearance rate, Cl_H), 간추출율(hepatic extraction ratio, E_H)과 같은 중요 모수(central parameter)를 정의하는 것으로 시작하자.

이 절의 기본 가정은, 약물이 완전하게 흡수되고 제거의 주요 경로는 간청소율(Cl_H)이라는 것이다. 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int})은 혈류 제한(blood flow limitation)이 없는 상태에서, 약물이 포함된 혈액을 간이 청소하는 능력을 말한다. 그림 4-2에서 이 변수들 중의 몇 가지를 설명하고 있다.

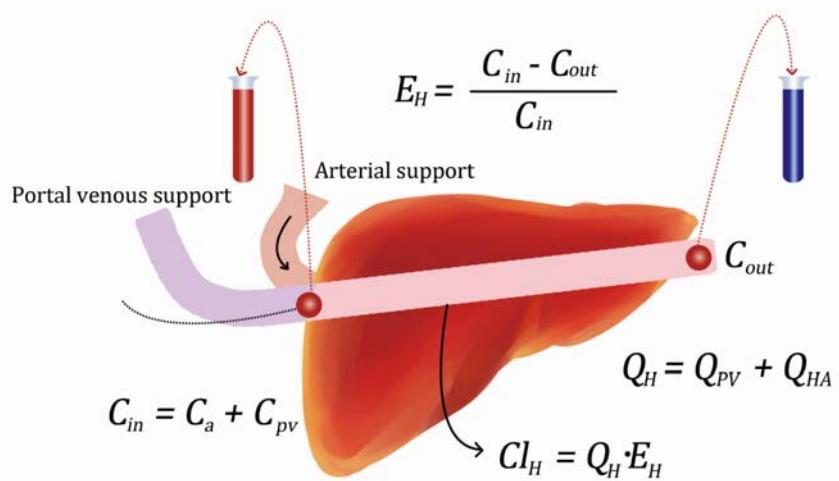


그림 4-2. 간에서의 관류, 추출, 청소 시스템(hepatic perfusion-extraction-clearance system). C_a , C_{pv} , C_{in} , C_{out} 은 각각 동맥, 간문맥, 유입, 유출 농도를 의미한다. Q_{PV} , Q_{HA} , Q_H 는 각각 간문맥, 간동맥, 간 전체의 혈류량을 의미한다. E_H 는 간추출율(hepatic extraction ratio)이고, Cl_H 는 간청소율(hepatic clearance)이다.

관류속도(perfusion rate, Q_H)와 추출율(extraction ratio, E_H)을 이용하여 간청소율(hepatic organ clearance)을 유도할 수 있다. 추출율(E_H)은 유입 농도(C_{in})와 유출 농도(C_{out})로부터 추정한다.

$$E_H = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \quad (4-7)$$

청소율은 아래와 같다.

$$Cl_H = Q_H \cdot E_H = Q_H \cdot \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \quad (4-8)$$

장기를 통과하는 화합물의 추출 과정을 그림 4-3의 조립 라인과 비교해보자. 그림 4-3의 공정 A는 시간당 100병을 채울 수 있고(Q_H), 공정 B는 시간당 1000병의 뚜껑을 닫을 수 있다고(Cl_{int}) 가정하면, 내용물이 들어 있으면서 뚜껑이 닫힌 병은 시간당 100병 밖에 안 될 것이다. 공정 B의

능력은 이미 공정 A의 능력을 초과한 상태이므로, 공정 A가 병을 빠르게 채우거나 느리게 채운다면, 최종 생산물은 공정 A의 속도에 따라 증가하거나 감소할 것이다. 이것이 혈류 의존성 청소율(flow dependent clearance)이다.

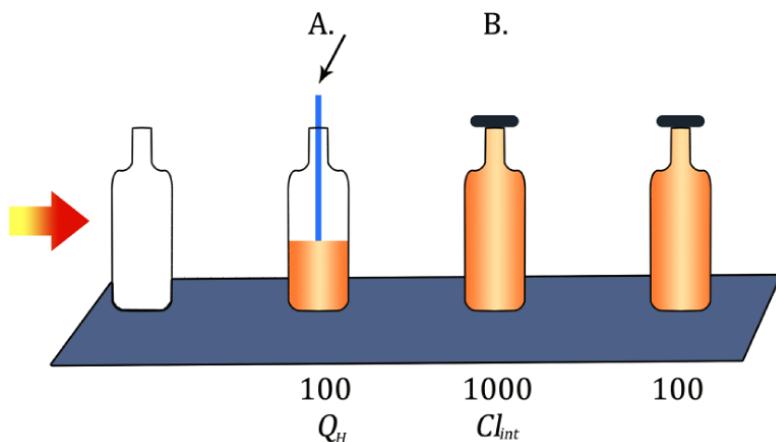


그림 4-3. 조립 라인(assembly line)에 비유한 혈류 의존성 약동학(flow dependent kinetics). 공정 A가 속도제한단계(rate-limiting step)이며, 단위시간당 최종 생산물의 수량을 결정하게 된다. 공정 A가 병을 채울 수 있는 능력을 증가 또는 감소시킨다면 최종 생산물의 수량도 이에 따라서 변하게 될 것이다.

이제 그림 4-4와 같이 공정 A가 단위 시간당 1000병을 채울 능력이 있고 공정 B는 단위시간당 100병의 뚜껑을 닫을 수 있다고 가정하자. 결과적으로 시간당 100개의 병이 채워지고 뚜껑이 닫힌다. 만일 공정 A가 병을 채우는 속도를 올리거나 내리더라도 최종 결과는 변동이 없는데 공정 B가 속도제한단계(rate limiting step)이기 때문이다. 이 경우를 혈류 비의존성 청소율(flow independent clearance)이라고 한다.

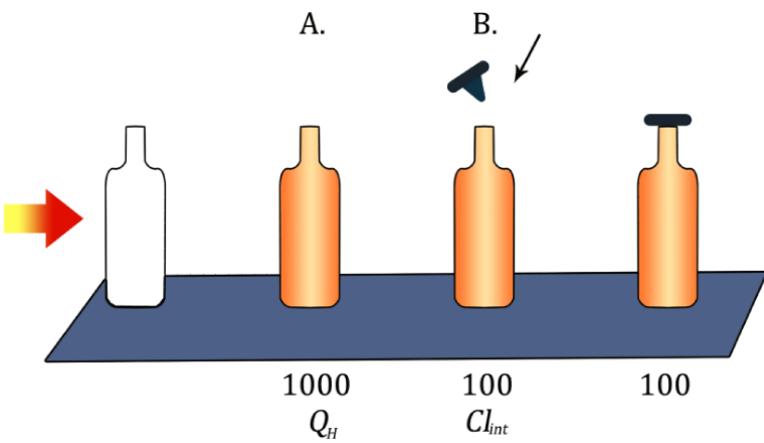


그림 4-4. 대사능 의존성 약동학(kinetics dependent on metabolic capacity)을 조립 라인을 사용하여 설명하였다. 공정 B는 속도제한단계(rate limiting step)로, 시간당 최종 산물의 수를 결정한다. 만약 공정 B가 굉장히 증가하거나 감소하면, 최종 산출물의 수도 그에 따라 변할 것이다.

혈류 제한(blood flow limitations)이 없을 때 장기의 최대 청소 능력인 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int})과 관류속도(perfusion rate, Q_H)로부터 청소율을 유도할 수 있다. 조직으로 약물이 분획되지 않는다고 할 때, 간의 대사와 관련한 식은 다음과 같다.

$$V_H \cdot \frac{dC_H}{dt} = Q_H \cdot C_{in} - Q_H \cdot C_{out} - f_u \cdot Cl_{int} \cdot C_{out} \quad (4-9)$$

지금 장기 청소율(organ clearance)을 혈류와 연관시키고 있으므로, $Q_H \cdot C_{in}$ 은 유입속도(rate of entry), $Q_H \cdot C_{out}$ 은 유출속도(exit rate), $f_u \cdot Cl_{int} \cdot C_{out}$ 은 제거속도(elimination rate), f_u 는 혈액의 유리약물 분율(free fraction)이다. 항정상태에서는 변화율이 0이므로, 다음과 같다.

$$V_H \cdot \frac{dC_H}{dt} = 0 \quad (4-10)$$

따라서, 항정상태에서 다음과 같다.

$$Q_H \cdot C_{in} - Q_H \cdot C_{out} - f_u \cdot Cl_{int} \cdot C_{out} = 0 \quad (4-11)$$

이를 C_{out} 에 대하여 재정렬하면 다음과 같다.

$$C_{out} = \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot C_{in} \quad (4-12)$$

추출률(extraction ratio)은 다음과 같다.

$$E_H = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \quad (4-13)$$

식 4-12를 식 4-13에 대입하면 다음과 같다.

$$E_H = \frac{C_{in} - \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot C_{in}}{C_{in}} \quad (4-14)$$

식 4-14를 재정렬하면 다음과 같다.

$$E_H = 1 - \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} = \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-15)$$

Cl_H 는 추출률(extraction, E_H)과 혈류(blood flow, Q_H)를 곱한 것이다.

$$Cl_H = Q_H \cdot E_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-16)$$

만약 이용률(availability, F_H) 감소가 간추출에만 의한 것이라면, 제거 장기인 간을 통과하고 난 후의 이용률(F_H)을 추정할 수 있다.

$$F_H = 1 - E_H = 1 - \frac{Cl_o}{Q_H + Cl_o} \quad (4-17)$$

다음에서 식 4-17을 유도해 볼 것이다. 먼저 경구청소율(oral clearance, Cl/F , Cl_o)과 $f_u \cdot Cl_{int}$ 의 관계는 다음과 같다.

$$Cl = F_H \cdot Cl_o \quad (4-18)$$

$E_H = 1 - F_H O$ | 고

$$E_H = 1 - \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-15)$$

0 |므로

$$F_H = \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-19)$$

식 4-18에 식 4-19를 대입하면

$$Cl = \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot Cl_o \quad (4-20)$$

식 4-20을 식 4-16과 비교하면

$$Cl_H = Q_H \cdot E_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-16)$$

$$Cl = \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot f_u \cdot Cl_{int} \quad (4-21)$$

따라서, 다음과 같다.

$$Cl_o \approx f_u \cdot Cl_{int} \quad (4-22)$$

식 4-18에 의하여

$$Cl \approx F_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}$$

이다.

$$F_H = 1 - E_H \quad (4-14)$$

$$E_H = \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-15)$$

므로,

$$F_H = 1 - E_H = 1 - \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-16)$$

여기에서 식 4-22를 대입하면

$$F_H = 1 - \frac{Cl_o}{Q_H + Cl_o} \quad (4-17)$$

제거 장기를 거친 후의 이용률(availability, F_H)은 용량과 면적으로 추정할 수 있다

$$F_H = 1 - E_H = 1 - \frac{Cl_o}{Q_H + Cl_o} = 1 - \frac{\frac{D_{po}}{AUC}}{\frac{Q_H}{AUC} + \frac{D_{po}}{AUC}} \quad (4-23)$$

또는

$$F_H = \frac{Q_H}{Q_H + \frac{D_{po}}{AUC}} \quad (4-24)$$

혈류가 일정하고 약물이 완전히 흡수된다는 가정 하에, 이 식은 경구 투여 때 추출률과 생체이용률의 최초 근사값을 구하는 데 사용할 수 있다. 고추출률 약물(high extraction compounds, $E_H > 70\%$)이라고도 불리는 청소율이 높은 약물(highly cleared drugs)은 $f_u \cdot Cl_{int} > Q_H$ 보다 훨씬

크므로 $f_u \cdot Cl_{int}$ 는 상쇄되고, 식 4-16은 식 4-25로 정리할 수 있다.

$$Cl_{H(\text{highly cleared})} = Q_H \cdot E_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H <> f_u \cdot Cl_{int}} \approx Q_H \quad (4-25)$$

청소율이 낮은 약물(poorly cleared drugs), 즉 $E_H < 30\%$ 인 저추출률 약물(low extraction compounds)에서는 $f_u \cdot Cl_{int}$ 가 Q_H 보다 훨씬 작으므로 Q_H 가 상쇄되고, 식 4-16은 식 4-26으로 정리할 수 있다.

$$Cl_{H(\text{poorly cleared})} = Q_H \cdot E_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H >> f_u \cdot Cl_{int}} \approx f_u \cdot Cl_{int} \quad (4-26)$$

Morgan과 Small wood [1990], Mingshen 등 [1994], Iwatsubo 등 [1996]을 참고하자.

4.3. 투여 경로의 영향(impact of route of administration)

투여 경로에 따라서 혈류, 혈장 단백결합, 내인성 청소율이 항정상태농도에 미치는 영향이 서로 다르다. 항정상태 평균 농도(average total drug concentration at steady state, C_{ss})를 투여속도(rate of administration, R_0 혹은 경우에 따라서 R_{in} 으로도 표현)와 전신청소율(systemic clearance, Cl)로 나타내면,

$$C_{ss} = \frac{R_0}{Cl} \quad (4-27)$$

정주한 약물은, 청소율이 높은 약물인가 낮은 약물인가에 따라서 총약물농도가 결정된다. 청소율이 높은 약물의 추출률은 0.7보다 크고, 청소율이 낮은 약물의 추출률은 0.3보다 작다. 청소율이 높은 약물의 총약물농도는 다음과 같다.

$$C_{ss} = \frac{R_0}{Cl} \approx \frac{R_0}{Q_H} \quad (4-28)$$

청소율이 높은 약물의 Cl 은 혈류에 의하여 결정되고, 정주하였을 때 유리약물 분율과는

무관하므로 위와 같은 식이 나온다. 청소율이 높은 약물의 항정상태 유리약물 농도는 다음과 같이 유리약물 분율(free fraction, f_u)의 영향을 받는다.

$$C_{uss} = f_u \cdot C_{ss} = \frac{f_u \cdot R_0}{Cl} \approx \frac{f_u \cdot R_0}{Q_H} \quad (4-29)$$

청소율이 낮은 약물의 Cl 는, 내인성 청소율에 유리약물 분율을 곱한 값에 비례하고, 항정상태 평균 총약물농도(total average drug concentration at steady state, C_{ss})는 다음과 같다.

$$C_{ss} = \frac{R_0}{Cl} \approx \frac{R_0}{f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-30)$$

반면에, 청소율이 낮은 약물을 정주하면, 유리약물농도는 유리약물 분율의 영향을 받지 않는데, 그 이유는 다음과 같다.

$$C_{uss} = f_u \cdot C_{ss} = \frac{f_u \cdot R_0}{Cl} \approx \frac{f_u \cdot R_0}{f_u \cdot Cl_{int}} = \frac{R_0}{Cl_{int}} \quad (4-31)$$

경구 투여의 경우, 추출률이 높든 낮든 총약물 농도와 유리약물 농도를 구하는 것이 더 간단하다. 항정상태 평균 총약물 농도(average total drug concentration)는 투여 속도(R_0)를 청소율(Cl)로 나눈 식에 생체이용률(F)을 곱한 것이다.

$$C_{ss} = F_H \cdot \frac{R_0}{Cl} = \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot \frac{R_0}{\frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-32)$$

$Q_H/(Q_H + f_u \cdot Cl_{int})$ 가 약분되어 평균 총약물농도는 다음과 같다.

$$C_{ss} = \frac{R_0}{f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-33)$$

경구 투여 약물의 유리약물 농도는 다음과 같다.

$$C_{uss} = \frac{R_0}{Cl_{int}} \quad (4-34)$$

그림 4-5는, 경구 투여(왼쪽) 및 정주(오른쪽) 때의 총약물농도와 유리약물농도의 주요 특성을 보여주고 있다. 경구 투여 때, 장벽을 통한 흡수가 100%라고 가정하면 생체이용률 부분이 통분되어 없어진다. 청소율이 높으면서 분포용적이 작은 약물을 정주하는 경우 주의가 필요한데, 혈장과 생체상(biophase) 사이의 평형에 신속하게 도달하는 경우가 된다. 우리가 아는 한, 국소마취제인 etidocaine이 이 범주에 속한다.

Oral administration

$$\begin{aligned} C_{ss} &= F_H \cdot \frac{R_0}{Cl} \\ &= \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot \frac{R_0}{\frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot f_u \cdot Cl_{int}} = \frac{R_0}{f_u \cdot Cl_{int}} \end{aligned}$$

Total concentration

$$C_{ss} = \frac{R_0}{f_u \cdot Cl_{int}}$$

Free concentration

$$C_{uss} = f_u \cdot C_{ss} = \frac{R_0}{Cl_{int}}$$

Intravenous administration

$$C_{ss} = \frac{R_0}{Cl} = \frac{R_0}{\frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \cdot f_u \cdot Cl_{int}} \approx \frac{R_0}{Q_H}; \text{ High } E_H$$

Total concentration

$$C_{ss} = \frac{R_0}{Q_H}$$

Free concentration

$$C_{uss} = f_u \cdot C_{ss} = f_u \cdot \frac{R_0}{Q_H} \quad \text{Warning}$$

그림 4-5. 경구 투여(왼쪽)와 정주(오른쪽) 후의 총혈장농도와 유리약물 혈장농도 유도. 총혈장농도는 투여 속도(dosing rate), 경구 투여 후 유리약물 분율 및 내인성 청소율에 의하여 결정되며, 추출률이 높고, 낮음과는 무관하다. 유리약물 농도는 투여 속도와 내인성 청소율에 따라 달라진다. 그러나, 추출률이 높은 약물을 정주할 경우, 유리약물 농도는 투여 속도, 간혈류, 유리약물 분율에 따라 다르다. 오른쪽 하단의 warning은 청소율이 높은 약물을 정주하였을 때, 유리약물 농도는 유리약물 분율에 따라 달라진다는 것을 의미한다.

4.4. *In vitro* 청소율과 *in vivo* 청소율의 비교(*in vitro/in vivo comparisons of clearance*)

In vitro 자료를 이용하여 청소율을 예측하는 것은 사람의 조직에서 구한 간단한 효소역학

자료(enzyme kinetic data)를 이용하여 수행할 수 있다. 효소역학은 최대대사율(maximum metabolic rate, V_{max})과 Michaelis-Menten 상수라고도 하는 효소약물 친화도 상수(enzyme-drug affinity constant, K_m)로 특성화된다. 이 방법은 동물의 *in vitro* 자료로 예측한 청소율과 전임상의 *in vivo* 자료를 비교하면 더욱 좋다. 그러나, 주요 청소 기전, 장기와 효소에 대하여 몇 가지 가정이 필요하다. 결합에 대한 *in vitro* 자료(*in vitro* binding data)는 유리약물의 K_m (free K_m)을 구하는데 사용할 수 있다. 다음으로 이 자료는 포화가능한 약동학(saturation kinetics)을 따를 가능성 있는지 정량적으로 평가하는데 사용할 수도 있다. 다음과 같이 병렬로 진행되는 모든 대사 경로(parallel metabolic pathway)를 더하여, 효소 활성도로부터 내인성 청소율도 추정할 수 있다.

$$Cl_{int} = \sum \frac{V_{max,i}}{K_{m,i} + C} \quad (4-35)$$

$$Cl_{int} = \frac{V_{max,A}}{K_{m,A} + C} + \frac{V_{max,B}}{K_{m,B} + C} + \dots + \frac{V_{max,N}}{K_{m,N} + C} \quad (4-36)$$

$i = A, B, \dots, N$ 은 약물의 전체 청소율에 관여하는 개별 효소를 가리킨다. 선형 조건에서 $K_{m,i} >> C$ 일 때 Cl_{int} 는 다음 식으로 근사할 수 있다.

$$Cl_{int} = \sum \frac{V_{max,i}}{K_{m,i}} \quad (4-37)$$

그림 4-6의 왼쪽 그림은 기질 농도(substrate concentration)에 대하여 *in vitro* 대사율(*in vitro* metabolic rate)을 그래프로 그린 것이다. 오른쪽 그림은 관류 제한성 추출(perfusion-limited extraction)을 보이는 약물의 농도에 대하여 왼쪽 그림과 동일한 자료를 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int})과 간청소율(hepatic organ clearance, Cl_H)로 변환시켜 그래프로 나타내었다.

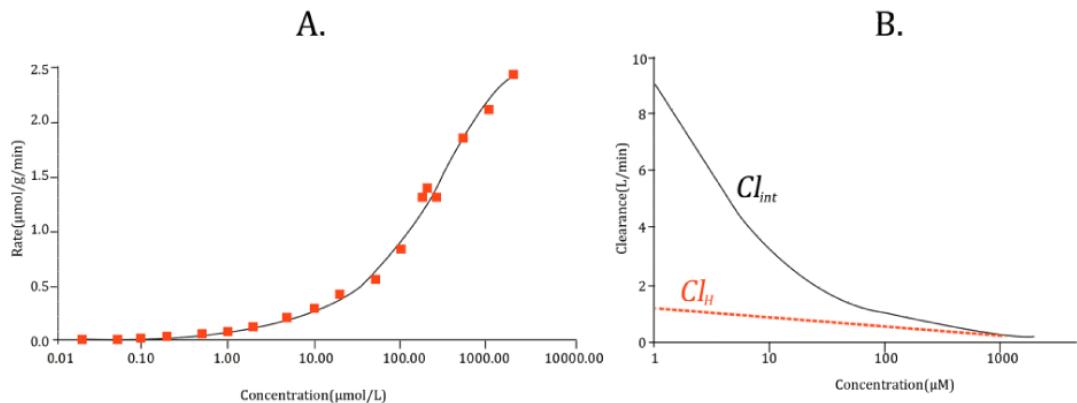


그림 4-6. *In vitro*에서 *in vivo*로 내인성 청소율, 장기 청소율을 외삽하고 예측하는데 사용되는 기질 농도 대 *in vitro* 대사율 그래프(A). B는 가상 약물의 혈장 농도가 증가함에 따라서 장기 청소율 Cl_H 와 내인성 청소율 Cl_{int} 가 어떻게 감소하는지를 보여주고 있다. 약물은 저농도에서 높은 청소율을 보이다, 혈장 농도가 점차 증가하면 간의 내인성 청소율이 점진적으로 변화하고 저추출률 약물이 된다.

어떤 상황에서는 *in vitro*에서 *in vivo*로의 외삽을 적용할 수 없는데, 약제의 청소율이 혈장 단백결합의 차이나 배양배지에 민감한 경우가 해당된다. 이런 경우에,

$$K_{m(free)} = f_{u(inc)} \cdot K_m \quad (4-38)$$

$f_{u(inc)}$: 배양배지의 유리약물 분율

$$Cl_{int} \neq \frac{V_{max}}{K_m} \quad (4-39)$$

$$Cl_{int} = \frac{V_{max}}{K_{m(free)}} = \frac{V_{max}}{f_{u(inc)} \cdot K_m} \quad (4-40)$$

만약 다음과 같이 청소율을 근사하고,

$$Cl \approx \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot \frac{V_{max}}{f_{u(inc)} \cdot K_m}}{Q_H + f_u \cdot \frac{V_{max}}{f_{u(inc)} \cdot K_m}} \quad (4-41)$$

$f_u \approx f_{u(inc)}$ 이면, 식 4-41은 다음과 같이 단순해진다.

$$Cl \approx \frac{Q_H \cdot \frac{V_{max}}{K_m}}{Q_H + \frac{V_{max}}{K_m}} \quad (4-42)$$

결합에서 상당한 종간차이(inter-species difference)를 보이는 약물의 경우, 이상적으로는 혈장단백 결합의 차이를 외삽 과정에 포함시켜야 한다. 이는 단백 결합이 높은 약물의 경우 특히 중요하다. 종간 예측 과정(inter-species scaling process)에 영향을 주는 인자는 K_m 의 종간 차이뿐만 아니라 용량, 흡수정도(extent of absorption, F_a), 흡수속도(rate of absorption, k_a)이다. 적절한 *in vitro* 시스템의 선택, 비대사성 청소율(non-metabolic clearance)과 간외 대사(extra-hepatic metabolism)의 기여 정도, *in vitro* 대사율(*in vitro* metabolic rate)이 *in vivo* 대사율을 정확하게 반영한다는 가정이 *in vitro*에서 *in vivo*로의 외삽 및 종간 비교가 얼마나 성공적일지 결정할 것이다(표 4-1).

표 4-1. 대사율 외삽과 관련된 종간 특징(complication of some inter-species characteristics of relevance to metabolic rate extrapolations)

Species	Body weight (kg)	Liver weight (g)	Blood flow (mL·min ⁻¹)	10^6 cells per g liver	mg microsomes per g liver
Human	70	1500	1450	120	50 (20–77)
Dog	10	320	309	240	50
Rabbit	2.5	77	177	120	50
Rat	0.25	10	13.8	120	50
Mouse	0.020	1.75	1.8	120	50

*In vitro*에서 인간의 간 전체로 스케일링할 때, 미세소체 단백(microsomal protein)의 양을 보정해 주는 인자(correction factor)를 달리 했을 경우 어떤 영향이 있는지 표 4-2에 정리하였다. 저추출률(low extraction ratio)이 과보정되어 중간 추출률(intermediate extraction ratio)이 되기도

하고, 중간추출률(intermediate extraction ratio)이 과보정되어 고추출률(high extraction ratio)이 되기도 한다.

표 4-2. 미세소체 단백의 추출률과 보정 인자(extraction ratio and correction factor milligram microsomal protein, MMP)

Extraction ratio	MMP = 20	MMP = 50	MMP = 77
Low extraction $E_H < 0.3$	0.15	0.31	0.40
Intermediate extraction $0.3 < E_H < 0.7$	0.50	0.70	0.79
High extraction $E_H > 0.7$	0.8	0.93	0.95

적당한 일회통과 특성(first-pass characteristics: 생체이용률이 높을수록, 내인성 청소율이 낮을수록 좋다)을 선정하기 위하여, 약물의 순위를 결정하는 단일포인트 기법(single point method)을 그림 4-7에서 볼 수 있다.

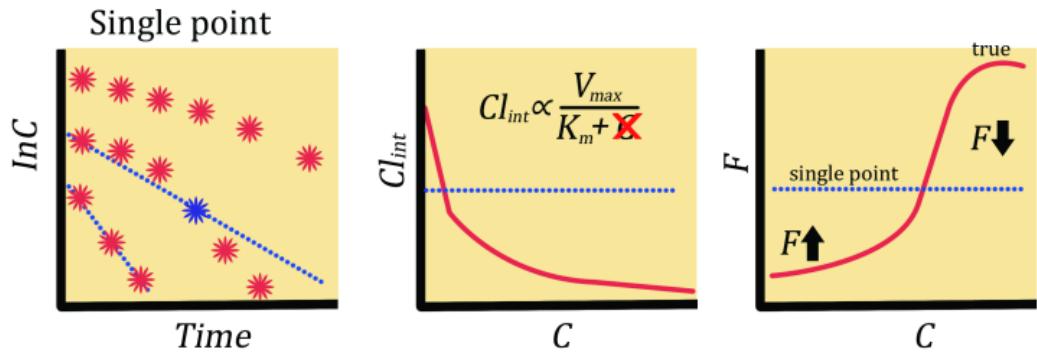


그림 4-7. 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int}) 추정에 사용되는 단일포인트 기법(single point method). 왼쪽 그림은 일회 측정값(파란 눈송이 기호)과 다중 측정값(빨간 눈송이 기호)을 보여준다. 가운데 그림은 농도와 무관한 내인성 청소율(concentration independent clearance)을 가정하였을 때의 결과를 보여준다. 내인성 청소율은 대개 농도 의존적인데(가운데 그림 빨간 실선), 단일포인트 기법을 적용하면 농도와 상관 없이 일정한 값이 된다(가운데 그림 파란 점선). 오른쪽 그림은 단일포인트 기법이 다중 측정법(multiple measurement method)에 비하여 생체이용률을 잘못 계산할 위험이 높다는 것을 보여준다. 단일포인트 기법으로 계산한 생체이용률(오른쪽 그림 파란 점선)은 농도가 낮을 때는 실제보다 높고, 농도가 높을 때는 실제보다 작다.

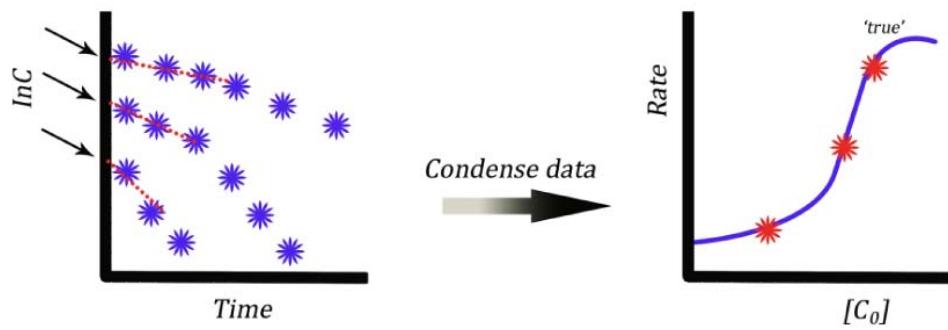
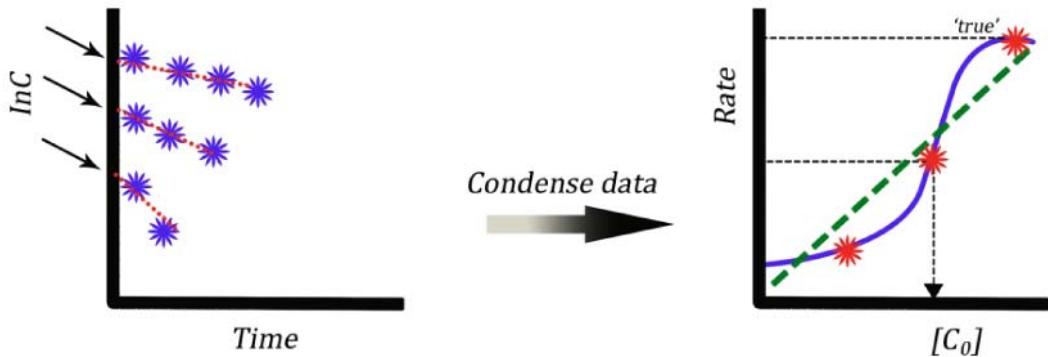


그림 4-8. $t=0$ 인 시점으로 후방외삽하여 *in vitro* 제거속도(*in vitro* elimination rate, v_0)를 추정하는 그림. 각 직선의 기울기는 농도 C_0 일 때의 효소성 제거 속도(enzymatic rate, v_0)를 의미한다(왼쪽). 오른쪽은 이 v_0 값을 해당 C_0 값에 대하여 그래프로 나타낸 것이다. 왼쪽 그림의 실험 자료를 모두 사용하지는 않았다. 즉, 정보가 풍부한 자료세트(왼쪽)가 정보가 덜 풍부하게 변환된 자료세트로 단축되었다(오른쪽).

그림 4-8과 4-9는 V_{max} , K_m 을 추정하는데 사용되는 방법의 또 다른 한계를 보여준다. 그림 4-8을 보면, 모든 자료가 이용되는 것이 아니다. 실험 자료의 일부분만이 후방외삽에 이용되고, 이로부터 얻은 효소성 제거 속도(enzymatic elimination rate, v_0)를 y 축, C_0 를 x 축으로 하여 그래프를 그렸다(그림 4-8의 오른쪽). 이것을 자료 단축(condensation of data)이라고 한다. 꼬리 쪽의 보라색 눈송이 기호들로 표시되는 자료는 사용하지 않았다.



$$V_{medium} \cdot \frac{dC}{ct} = \Sigma - \frac{V_{max,i} \cdot C}{K_{m,i} + C} \Rightarrow \Rightarrow rate = \frac{V'_{max} \cdot C}{K'_m + C}$$

그림 4-9. $t=0$ 까지 후방외삽하여 *in vitro* v_0 를 추정하는 것을 보여주는 그래프. 각 직선의 기울기는 농도 C_0 에서의 효소성 제거속도(enzymatic rate, v_0)를 가리킨다(왼쪽 그래프). 오른쪽 그래프는 이 v_0 값을 해당 C_0 에 대하여 그린 것이다. 왼쪽 그래프에서 명확하게 보이는 비선형성(nonlinearity)이 오른쪽 그림에서는, 자료량을 줄였기 때문에 이러한 비선형성을 알지 못하게 되었을 뿐만 아니라 오히려 겉보기에는 제거속도(v)와 농도(C_0)가 선형 관계인 것처럼 보인다. 즉, 정보가 풍부한 자료세트(왼쪽)가, 정보가 덜 풍부하게 변환된 자료세트(오른쪽)로 단축되었다. 오른쪽의 점 3개짜리 그래프는 직선이므로 겉보기 V_{max} 와 K_m 모수를 구하는데 사용할 수 없다. 왼쪽 그림의 제거속도 자료에 비선형 모형을 적합하는 것이 V_{max} 와 K_m 를 구할 가능성이 더 높다.

그림 4-9는 시간농도곡선(좌측)을 농도, 제거속도 곡선(우측)으로 변환할 때의 문제점을 설명하고 있다. 풍부한 자료세트(좌측)가 정보가 빈약한 자료(우측)로 단축된다. 서로 다른 최초 농도가 5개밖에 안되는 자료를 줄여서 변환한 후, 농도, 제거속도 곡선을 그릴 경우, 이 다섯 개의 자료 포인트에만 근거할 수밖에 없을 것이다. 따라서 원래의 시간 농도곡선을 만들어 낼 수 있는, 두 세트의 V_{max} 와 K_m 값을 거의 얻을 수 없게 된다. 겉보기 V_{max} , K_m 값의 변환된 세트는 낮은 혈장 농도에서 대사능과 친화도가 큰 것(high capacity, high affinity: V_{max} 0.97, K_m 0.091, 비 10.7)과 높은 혈장 농도에서 대사능이 크고 친화도가 낮은 것(high capacity, low affinity: V_{max} 1.02, K_m 8.9, 비

0.11)을 인지하지 못하도록 만들어 버릴 것이다. 그림 4-7부터 4-9에서 우리가 주장하고자 하는 것은 V_{max} 와 K_m 값을 구하는데 있어서, 자료량을 줄여서 변환하는 것보다는 변환하지 않은 시간 농도 자료로 분석하는 것이 더욱 강건하다는 것이다.

4.5. 간청소모형(hepatic clearance models)

간의 내인성 청소율, 장기청소율, 추출률, 간을 통과한 후의 이용률을 잘 예측하고자 다양한 간청소모형(hepatic clearance models)이 개발되었다. 여기서는 여러 모형 중 일부인 균질 모형(well stirred model), 평행관 모형(parallel tube model), 산란 모형(dispersion model) 및 분포 모형(distributed model)을 기술하고자 한다. 이러한 모형은 전체 간이나 동굴모양혈관(sinuoid) 같은 간의 세부 구조 등 좀 더 큰 관점에서 보기로 한다(그림 4-10, 4-12).

균질 모형(well-stirred model)은 정맥 평형 모형(venous equilibrium model)이라고도 하며, 약물 농도가 전체 간 구획/hepatic compartment)에서 일정하고, 유출농도(outflow concentration)와 같다고 가정한다. 평행관 모형(parallel tube model)은 동굴 모형(sinusoidal model)으로도 불리며, 간세포로의 약물 섭취(uptake)가 관(tube)의 문맥 쪽 말단(portal venous end)에서 더 크다고 가정한다. 약물 농도는 관을 따라서 지수적으로 감소하게 된다. 장기 내 평균약물농도는 유입농도(C_{in})와 유출농도(C_{out})의 기하평균(logarithmic average, $\sqrt{C_{in} \cdot C_{out}}$)이다.

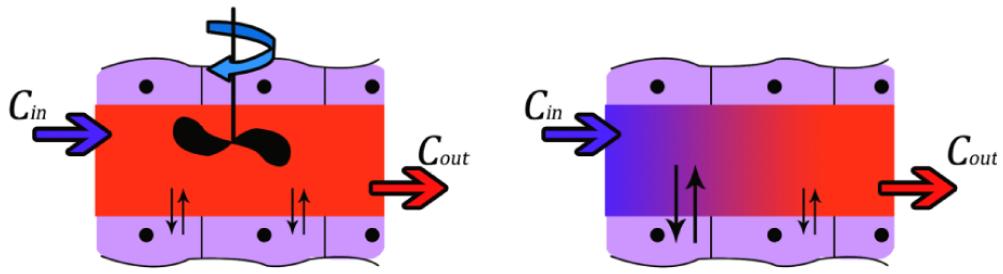


그림 4-10. 왼쪽은 균질모형(well-stirred model) 또는 정맥평형모형(venous equilibrium model), 오른쪽은 평행관 모형(parallel tube model) 또는 동굴모형(sinusoidal model). 약물이 간세포에서 대사된다고 하고, 간세포(hepatocyte)가 탱크(tank)를 싸고 있다고 하자. 작고 검은 화살표는 동굴(sinusoid, 탱크)과 간세포 사이의 약물교환을 의미한다. 색의 변화는 약물이 섭취(uptake)되는 곳을 표시하고, 간을 통과할 때 약물이 섭취됨에 따라서 농도가 변함을 의미한다.

균질모형(well stirred model)의 이론을 적용하면, 간정맥 농도(hepatic venous concentration, C_{out})와 혼합 내장 동정맥혈 유입농도(incoming mixed arterial and venous splanchnic blood concentration, C_{in}), 간혈류/hepatic blood flow, Q_H) 그리고 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int})의 관계는 다음과 같다.

$$C_{out} = C_{in} \cdot (1 - E_H) = C_{in} \cdot F_H = C_{in} \cdot \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-43)$$

f_u 는 혈액의 유리약물 분율을 의미한다. 간청소율/hepatic organ clearance, Cl_H)는 다음과 같다.

$$Cl_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-44)$$

E_H 와 F_H 는 각각 간추출률과 간생체이용률을 의미한다. $f_u \cdot Cl_{int}$ 를 간단하게 Cl_{int} 로 나타낼 수 있다. 혈류(Q_H)를 이용하여 장기청소율(Cl_H)을 유도할 때는 언제나 f_u 가 유리약물 분율을 의미한다. 그림

4-11은 간과 같은 청소 장기로 혈류가 많이 갈수록 청소율이 어떻게 변하는지를 보여주고 있다.

청소 장기의 내인성 청소율과 혈류가 같아질 때, 장기청소율은 최대값의 50%가 된다.

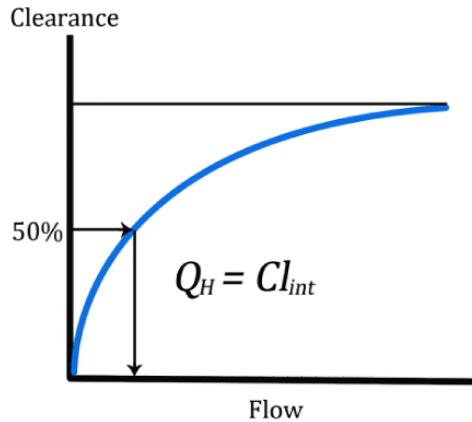


그림 4-11. 균질모형에서 간혈류(Q_H)의 변화에 따른 장기청소율의 변화. 빨간선은 식 4-44를 그래프에 그린 것이다.

관류속도(perfusion rate, Q_H)가 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int})과 같아지면, 추출률은 50%가 된다. $0 \leq \text{추출률} \leq 1$ 이므로

$$0 \leq \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \leq 1 \quad (4-45)$$

평행관 모형(parallel tube model)이 간추출률을 예측하는데 타당하다고 가정하고, 종속변수인 C_{out} 과 두 가지 독립변수인 C_{in} 과 Q_H , 그리고 내인성 청소율(Cl_{out}) 사이의 관계를 다음과 같이 유도할 수 있다. 평행관 모형에서 약물 농도는 관을 따라서 지수적으로 감소한다는 것을 기억하라.

$$C_{out} = C_{in} \cdot (1 - E_H) = C_{in} \cdot F_H = C_{in} \cdot e^{-\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H}} \quad (4-46)$$

$$Cl_H = Q_H \cdot \left[1 - e^{-\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H}} \right] \quad (4-47)$$

그림 4-12는 분포모형(distributed model)과 산란모형(dispersion model)을 모식적으로 설명하고 있다.

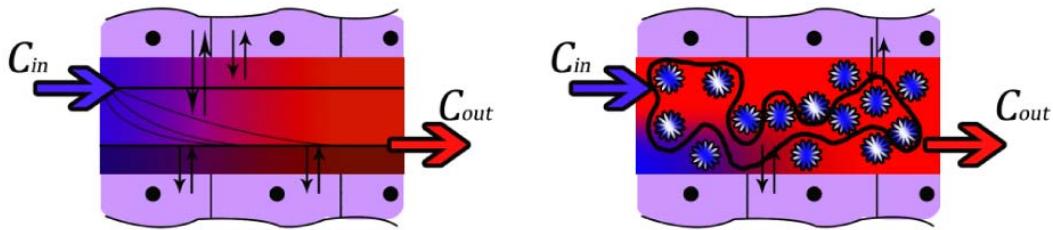


그림 4-12. 왼쪽은 분포모형(distributed model), 오른쪽은 산란모형(dispersion model). 약물이 간세포에서 대사된다고 하고, 간세포(hepatocyte)가 탱크(tank)를 싸고 있다고 하자. 작고 검은 화살표는 동굴(sinusoid, 탱크)과 간세포 사이의 약물교환을 의미한다. 분포모형은 기능적으로 서로 다른 평행관(parallel tubes, 동굴, sinusoids)이 직렬로 구성되어 있으나, 산란모형과는 달리 혈액의 혼합을 고려하지 않는다.

분포모형(distributed model)은, 간의 관/hepatic tubes 혹은 동굴/sinusoids)이 기하학적으로 서로 다른 평행관 모형(parallel tube models, 동굴모형, sinusoidal models)이 직렬로 여러 개 모인 것으로 볼 수 있으며, 각 평행관 모형은 개별 혈류(q_i)와 개별 내인성 청소율(intrinsic clearance, $Cl_{int,i}$)을 가진다. q_i 와 $Cl_{int,i}$ 가 관끼리 서로 다를수록, 균질모형(well stirred model)과 비슷해지고, 같아질수록 평행관모형(parallel tube model)과 비슷해진다. 분포모형(distributed model)에서 유출농도(outcoming concentration, C_{out})는 다음과 같은 식으로 표현할 수 있다.

$$C_{out} = C_{in} \cdot (1 - E_H) = C_{in} \cdot F_H = C_{in} \cdot e^{-\left(\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} + \frac{1}{2} \epsilon^2 \left[\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} \right]^2\right)} \quad (4-48)$$

분포모형(distributed model)에서 간청소율(Cl_H)은 다음과 같다.

$$Cl_H = Q_H \cdot \left[1 - e^{-\left(\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} + \frac{1}{2} \varepsilon^2 \left(\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} \right)^2 \right)} \right] \quad (4-49)$$

이 식에서 ε^2 은 전체 간에서 각 동굴(sinusoid) 간 분산(variance)이다. ε 는 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl_{int})과 같이 모수이고, 모형 적합 과정에서 추정할 수 있다. 분포모형(distributed model)에서 Q_H 가 Cl_{int} 보다 아주 크거나, ε 가 아주 작으면 평행관모형(parallel tube model)으로 축소된다.

산란모형(dispersion model)은 유속(flow rates)과 관의 길이(path lengths) 측면에서 동굴(sinusoid) 내 혈액 혼합을 고려한다. 혼합 정도는 산란수(dispersion number, D_N)로 주어진다. 산란모형(dispersion model)의 D_N 이 무한대에 근접하면(혈액이 무한대로 혼합되면) 균질모형(well stirred model)으로, D_N 이 0에 근접하면(혈액이 전혀 혼합되지 않는다면), 평행관모형(parallel tube model)으로 짜부라진다. 산란모형(dispersion model)에서 유출농도(outcoming concentration, C_{out})와 Cl_H 는 다음과 같은 식으로 표현할 수 있다.

$$C_{out} = C_{in} \cdot (1 - E_H) = C_{in} \cdot \frac{4a}{(1+a)^2 e^{\left[\frac{a-1}{2D_N} \right]} - (1-a)^2 e^{\left[\frac{a+1}{2D_N} \right]}} \quad (4-50)$$

$$Cl_H = Q_H \cdot \left[1 - \frac{4a}{(1+a)^2 e^{\left[\frac{a-1}{2D_N} \right]} - (1-a)^2 e^{\left[\frac{a+1}{2D_N} \right]}} \right] \quad (4-51)$$

변수 a 는 $(1+4R_N D_N)^{1/2}$ 과 같다. 내인성 청소율(Cl_{int})과 D_N 은 적합 과정에서 추정할 모수이다. 효율수(efficiency number, R_N)는 $f_u \cdot Cl_{int}/Q_H$ 와 같다. 표 4-3은 각각의 간청소모형(hepatic clearance model)의 모형 모수를 보여 주고 있고 동시에 간추출률(E_H), 간생체이용률(F_H), 및 간청소율(Cl_H)의 식을 요약하여 보여 주고 있다.

표 4-3. 네 가지 간청소모형의 특성 요약(summary of the characteristics of the four hepatic clearance models)

	Well-stirred	Parallel tube	Distributed	Dispersion
E_H	$\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}}$	$1 - e^{-\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H}}$	$1 - e^{\left[\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} + \frac{1}{2} \varepsilon^2 \left(\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} \right)^2 \right]}$	$1 - \frac{4a}{(1+a)^2 e^{\left[\frac{a-1}{2D_N} \right]} - (1-a)^2 e^{\left[\frac{a+1}{2D_N} \right]}}$
F_H	$\frac{Q_H \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}}$	$e^{-\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H}}$	$e^{\left[\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} + \frac{1}{2} \varepsilon^2 \left(\frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H} \right)^2 \right]}$	$\frac{4a}{(1+a)^2 e^{\left[\frac{a-1}{2D_N} \right]} - (1-a)^2 e^{\left[\frac{a+1}{2D_N} \right]}}$
Cl_H	$Q_H \cdot E_H$	$Q_H \cdot E_H$	$Q_H \cdot E_H$	$Q_H \cdot E_H$
Parameter	f_u, Cl_{int}	f_u, Cl_{int}	$f_u, Cl_{int}, \varepsilon$	R_N, D_n

4.6. 추가공부(additional readings)

청소율의 개념에 대하여 본질적인 내용을 담고 있는 Riggs [1963], Wilkinson과 Shand [1975], Lassen과 Perl [1979], Roberts와 Rowland [1985, 1986a-c, 1988], Tozer와 Winter [1992], Rowland과 Tozer [1995]의 저서를 소개한다.

4.7. 분석 예제

4.7.1. *In vitro/in vivo extrapolation*

○ 배경

간에서의 약물 대사속도를 예측하기 위하여, *in vitro* 실험으로 약물농도, 대사속도 자료를 얻었다.

이를 모형화하여 *in vivo* 상태에서의 간대사 관련 주요 모수를 예측해 보자.

○ 실습목표

- *In vitro* 자료에 적절한 대사속도 모형을 적합한다.
- 내인성 청소율, 기관 청소율, 기관 추출율, 기관 이용률을 예측한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정: 미분방정식
- 분석 실행
- 결과 확인
- 자료 추가

○ 자료 확인 및 불러오기

- 현재 개발 중인 새로운 고혈압 치료제가 사람에서 생체이용률이 얼마나 되는지 예측하기 위하여, V_{max} , K_m 값을 구하기 위한 *in vitro* 실험을 사람의 미세소체(microsome)로 수행하여 다음과 같은 자료를 얻었다. 이 신약은 간 대사로만 제거되며, 모약물이 소변으로 배설되지는 않는다.

- PK37.csv(약물 농도, 대사속도의 *in vitro* 자료)

Concentration	Rate
0.02	0.0024
0.05	0.0053
0.1	0.0115
0.5	0.0157

1	0.0486
2	0.0682
5	0.1131
10	0.2067
20	0.4157
50	0.5516
100	0.8368
180	1.307
200	1.378
250	1.332
500	1.844
1000	2.123
2000	2.401

먼저 다음 식을 기억하라.

$$\frac{dX}{dt} = Cl \cdot C \quad (4-1)$$

$$Cl_{\text{int}} = \sum \frac{V_{\max,i}}{K_{m,i} + C} \quad (4-35)$$

단일 효소의 경우 기질 농도 C와 대사속도 Rate는 다음과 같은 관계가 있다.

$$Rate = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

$$Cl_{\text{int}} = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

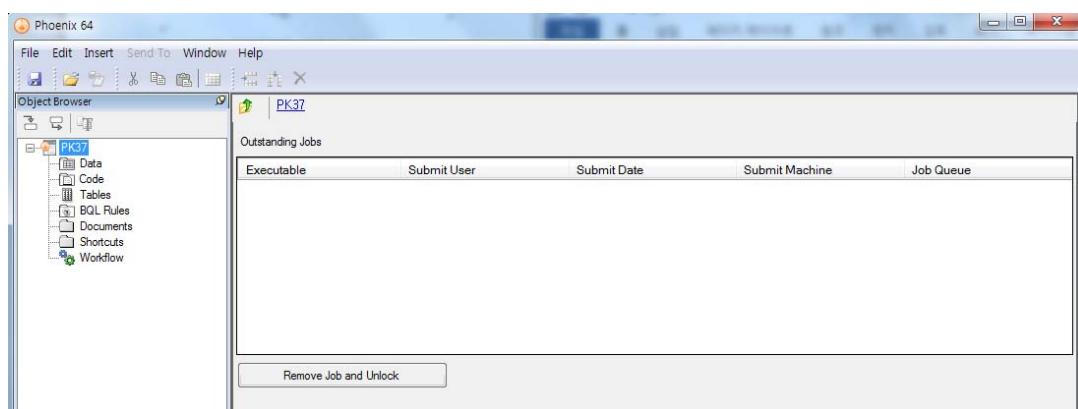
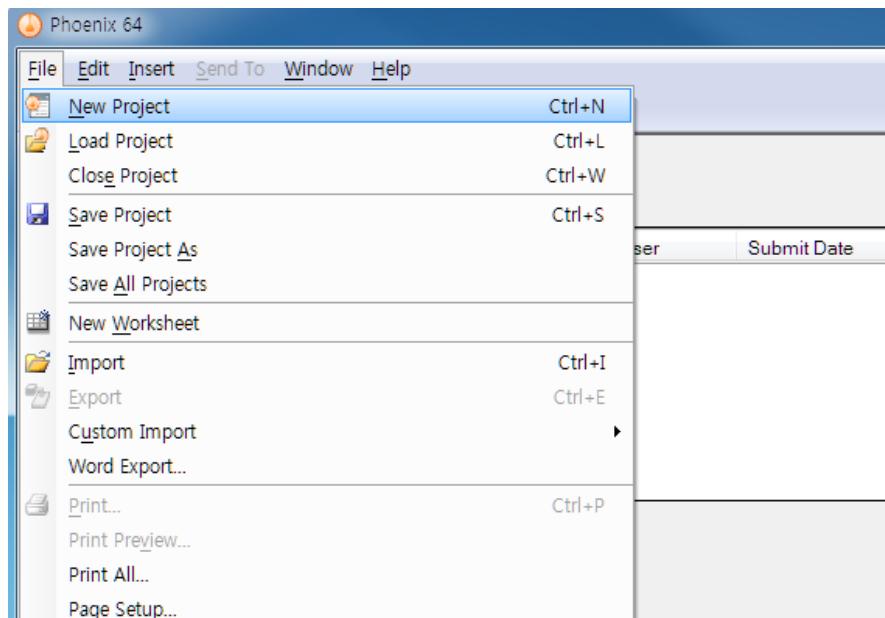
본 예제의 신약 자료에 위 모형을 적합해보면 관측값과 예측값 사이에 전반적인 편향이 발생하여, 식 4-35와 같이 다음의 모형으로 다시 적합해 보기로 한다.

$$Rate = \frac{V_{\max,1} \cdot C}{K_{m,1} + C} + \frac{V_{\max,2} \cdot C}{K_{m,2} + C}$$

$$Cl_{int} = \frac{V_{\max,1}}{K_{m,1} + C} + \frac{V_{\max,2}}{K_{m,2} + C}$$

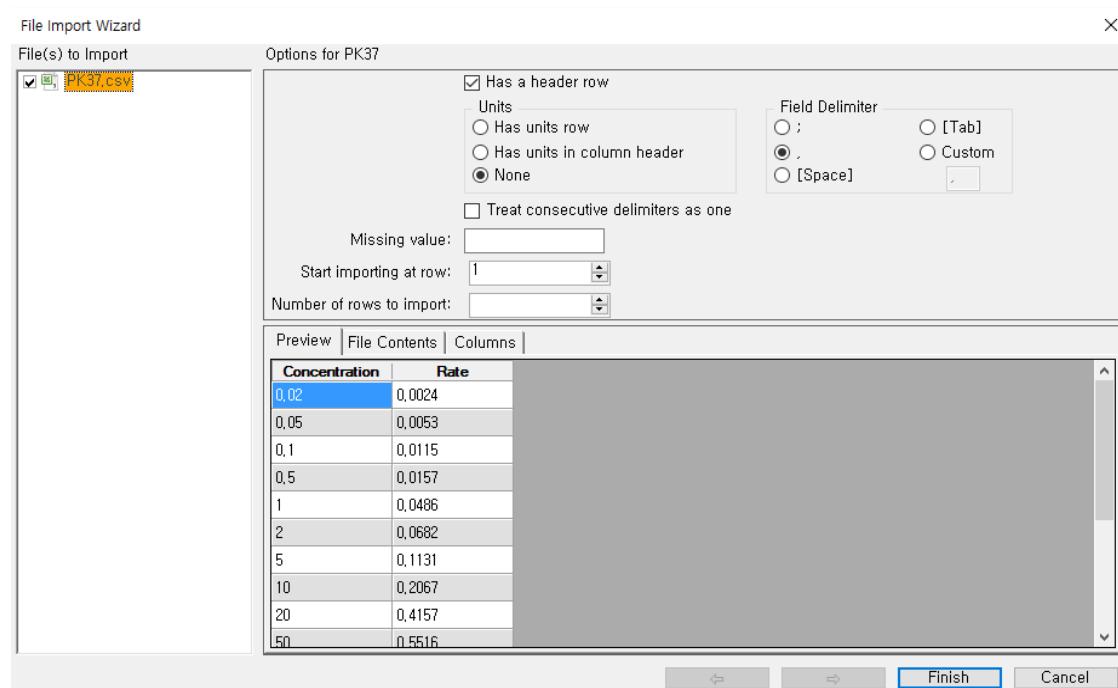
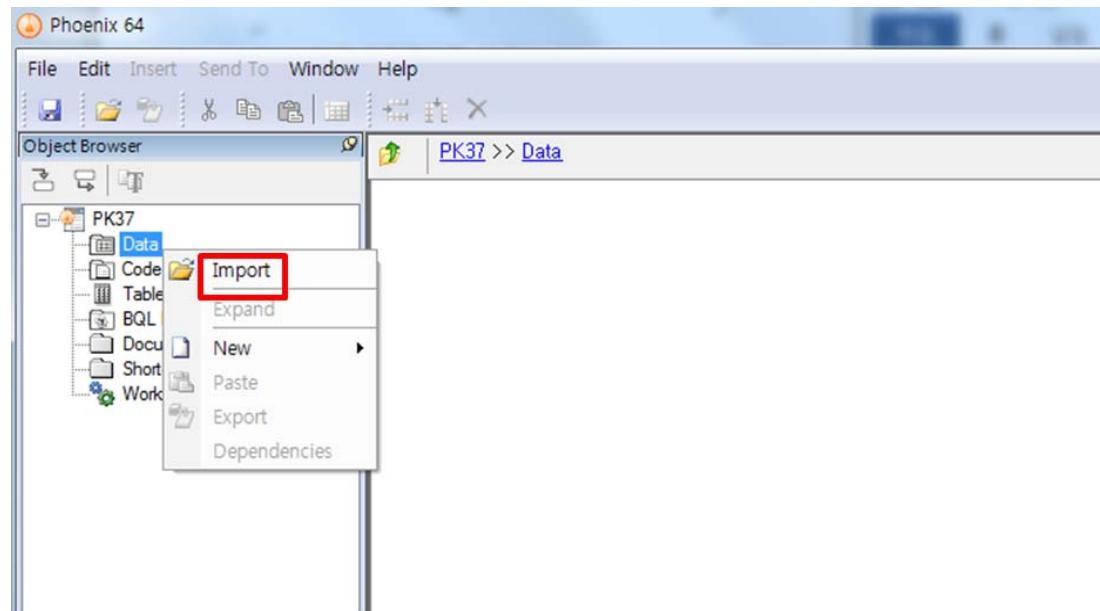
– 새 프로젝트를 열고 PK370이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK37 입력



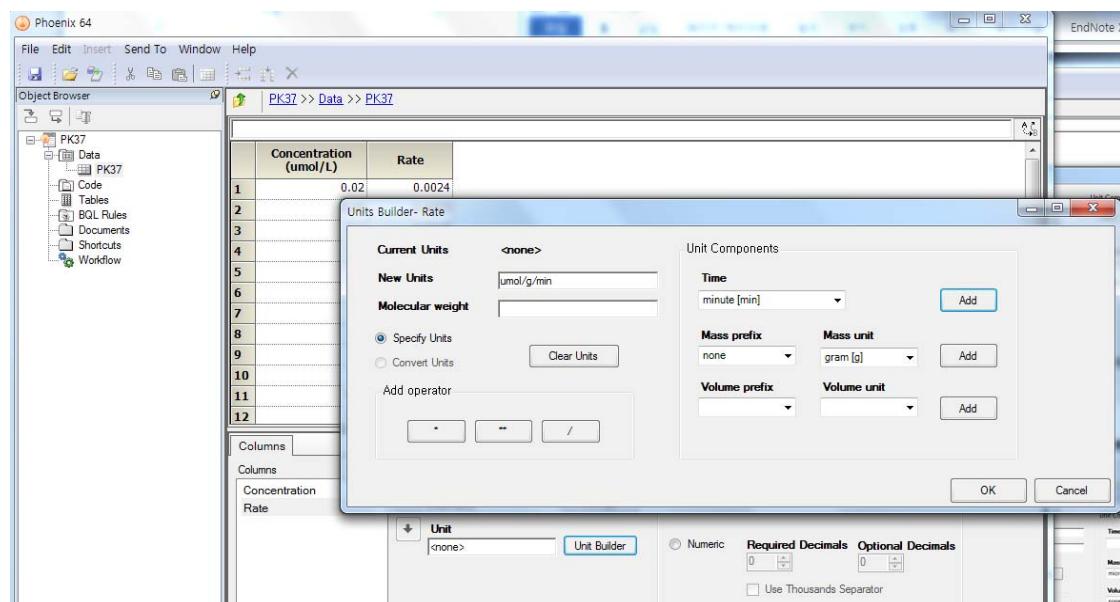
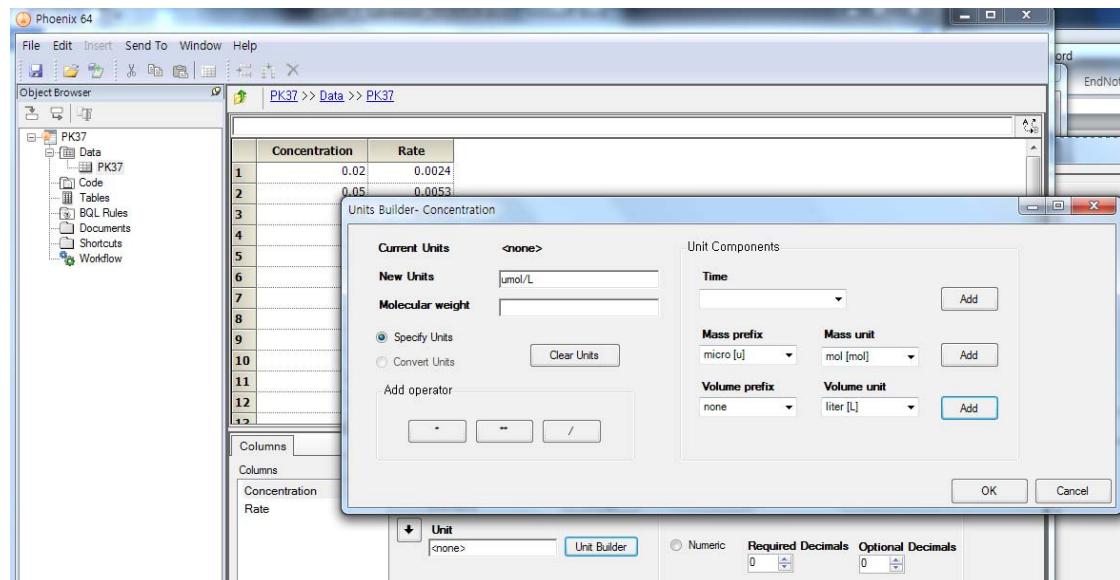
– PK37.csv를 불러 온다.

File → Import → PK37.csv 선택 → 열기 → Finish and open(혹은 Data 우클릭 → Import)



- 단위를 설정한다(생략 가능).

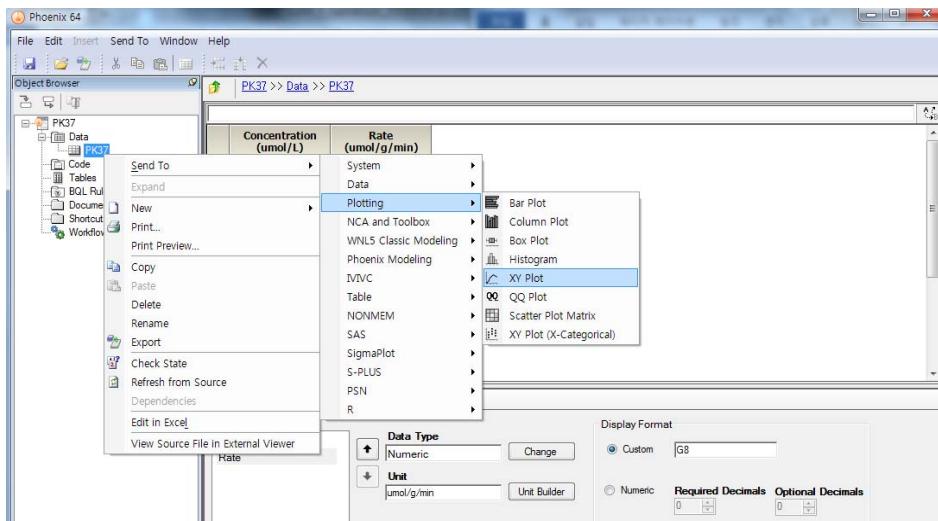
데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 Concentration의 단위를 $\mu\text{mol}/\text{L}$, Rate의 단위를 $\mu\text{mol}/\text{g}/\text{min}$ 로 기입한다. 직접 입력하거나 Unit Builder를 사용할 수 있다.



○ 자료 탐색: 도표작성

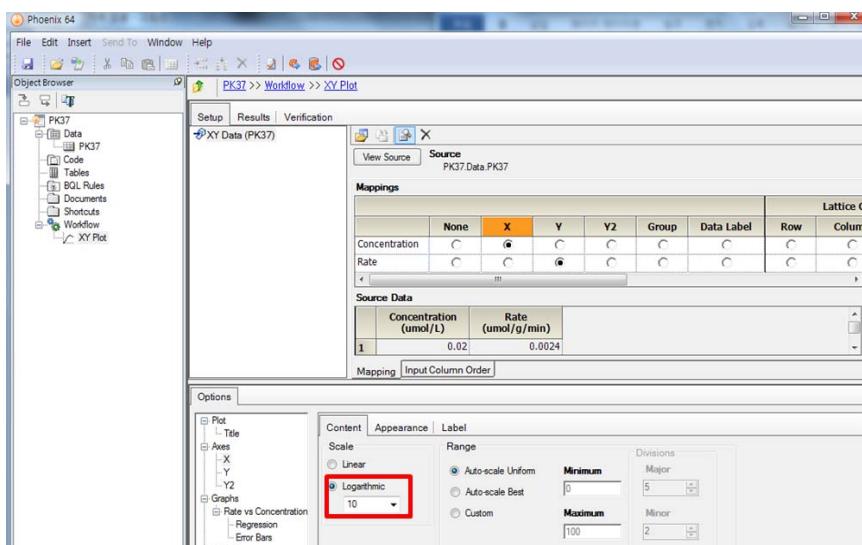
- XY Plot 실행

데이터 시트 우클릭 → Send to → Plotting → XY Plot → 실행



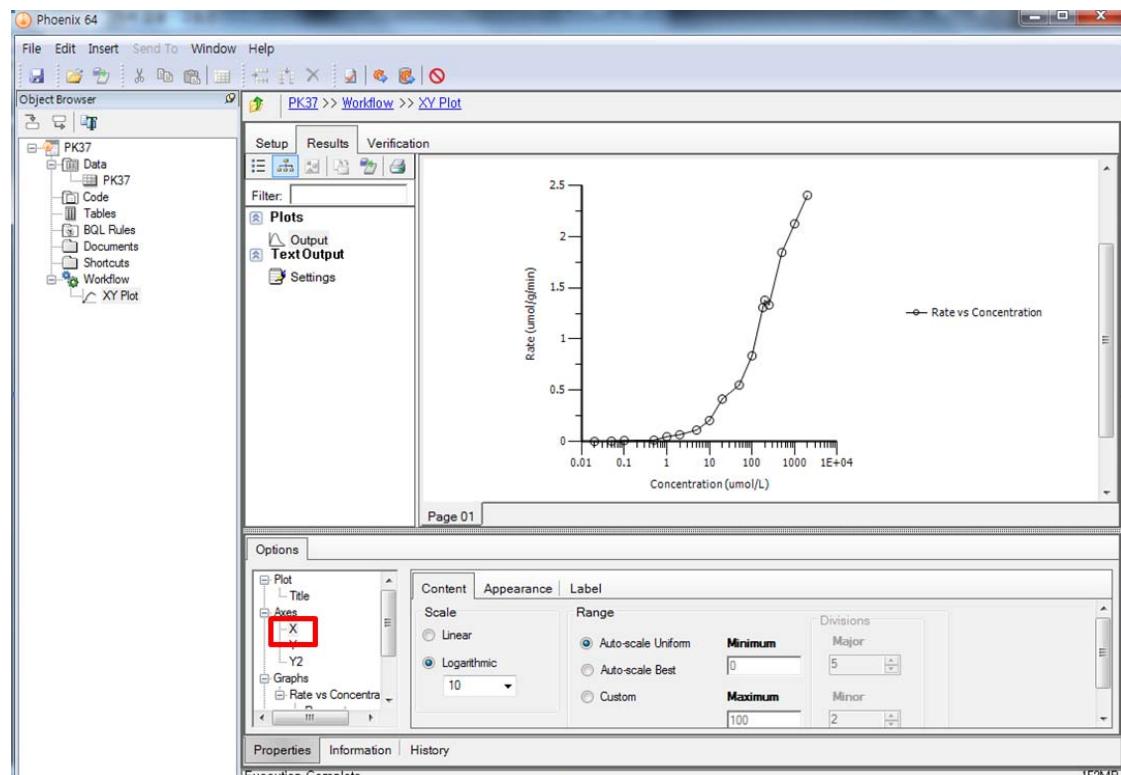
- XY축 지정 및 X축 스케일 로그화

화면 위쪽 Setup 탭에서 Concentration을 X축, Rate를 Y축에 맵핑한다. Options → Axes → X를 클릭하고, Content에서 스케일을 Logarithmic으로 선택한다.



– Plotting 실행 후 결과 확인

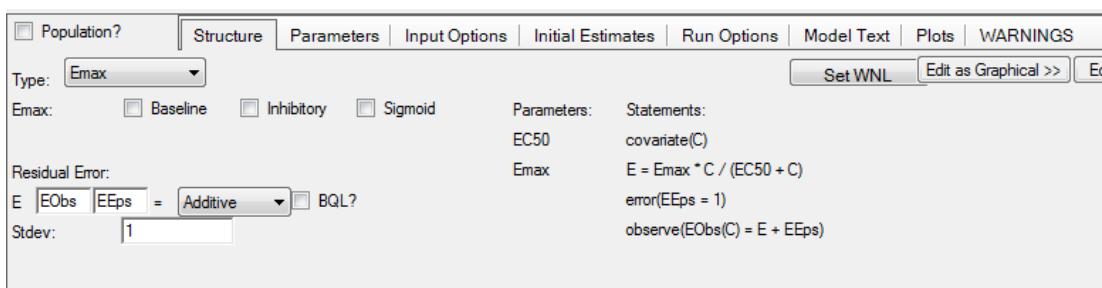
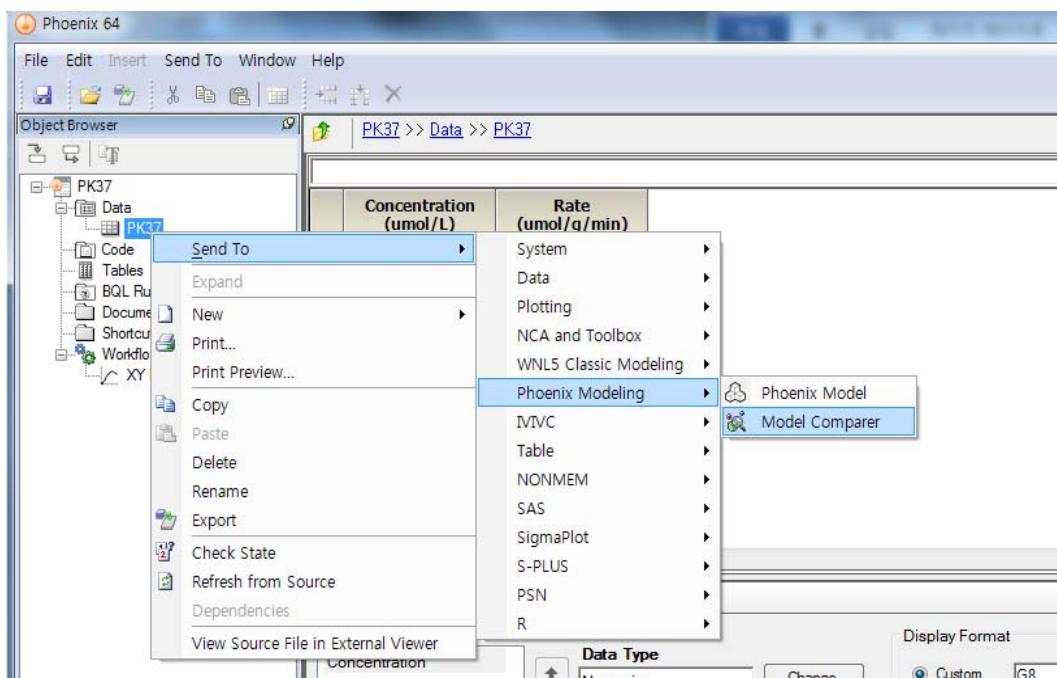
메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭한다. 실행이 완료되면 Result 탭 → Plots → Output을 선택하여 결과를 확인한다.



○ 모형 설정

- 내장모형

데이터 시트 우클릭 → Send to → Phoenix Modeling → Phoenix Model(본 예제는 Phoenix Model 내
내장모형 중 적절한 것이 없음)



$\text{Rate} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$ 와 같은 단일 효소 시스템으로 적합하려면 Emax 모형을 활용할 수 있겠으나, 본 예제의 경우 $\text{Rate} = V_{\max 1} \cdot C / (K_{m1} + C) + V_{\max 2} \cdot C / (K_{m2} + C)$ 로 하여야 하므로 내장모형으로는 안되며, 모형을 텍스트 형태로 직접 입력한다.

- 모형 직접 입력

- ASCII format으로 코드 직접 작성(이 과정은 WinNonLin으로 수행하지 않는 것으로 하였음)

PK37_S1_model.txt

MODEL

COMM

NPARAM 4

PNAME 'Vmax1', 'Km1', 'Vmax2', 'Km2'

END

FUNC 1

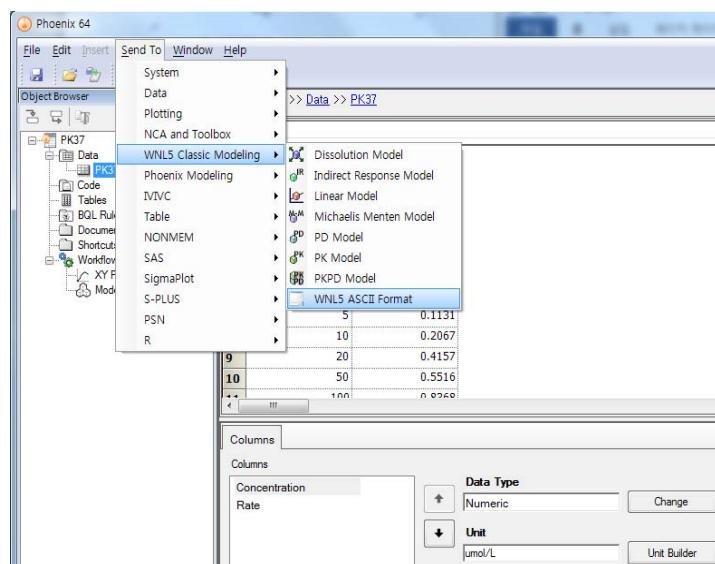
C = X

F = Vmax1*C/(Km1 + C) + Vmax2*C/(Km2 + C)

END

EOM

데이터 시트 우클릭 → Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format



직접 코드를 입력할 경우, WNL5 ASCII Format → Use internal text object를 클릭 → 입력창에

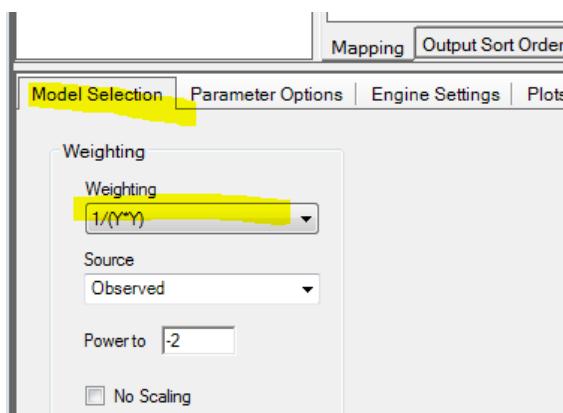
PK37_S1_model.txt의 모형 코드(MODEL부터 EOM까지)를 복사

```
1 MODEL
2 COMM
3 NPARM 4
4 PNAME 'Vmax1', 'Km1', 'Vmax2', 'Km2'
5 END
6
7 FUNC 1
8 C = X
9 F = Vmax1*C/(Km1 + C) + Vmax2*C/(Km2 + C)
10 END
11 EOM
12
```

Setup의 Main에서 자료를 아래와 같이 맵핑한다.

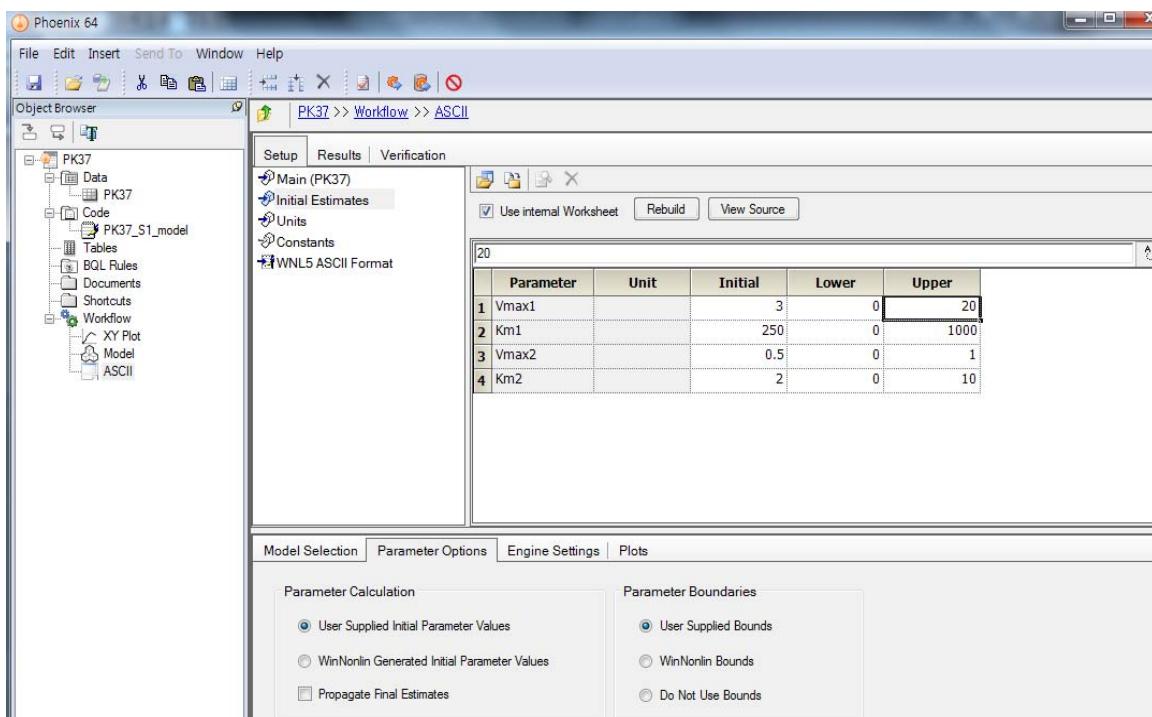
	None	Sort	Time	Concentration	Function	Carry
Concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>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

Model Selection 창에서 가중치를 $1/(Y^*Y)$ 로 선택한다.

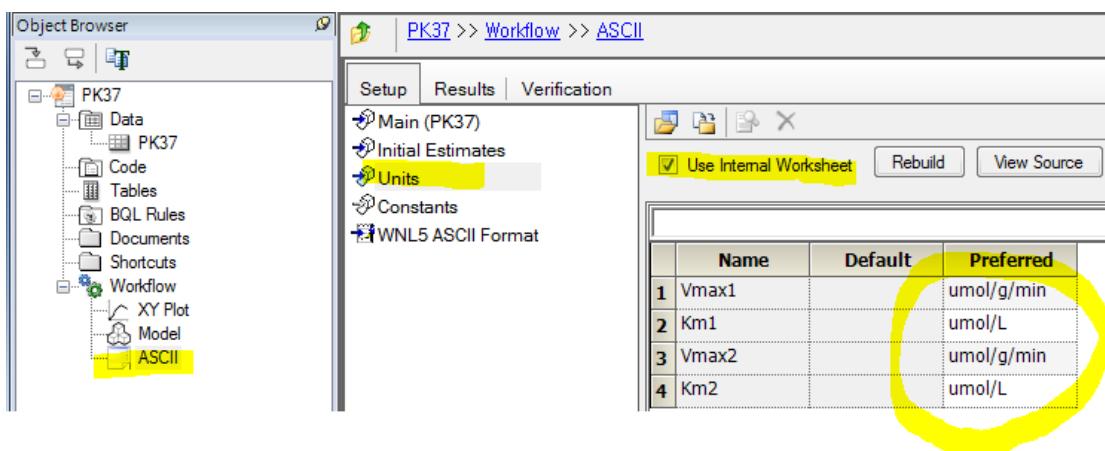


Initial Estimates를 선택한 후, Parameter Options 창에서 User Supplied Initial Parameter Values와 User Supplier bounds를 선택하여 다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력



Units는 다음과 같이 입력한다.

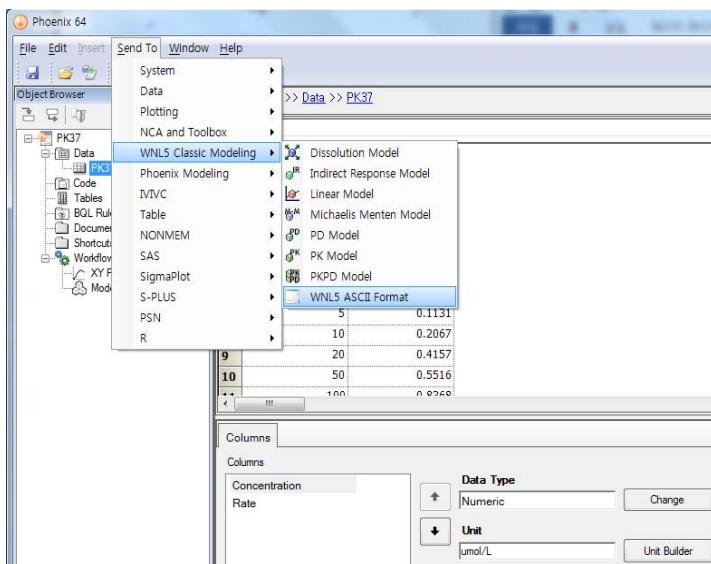


Constants는 입력하지 않는다.

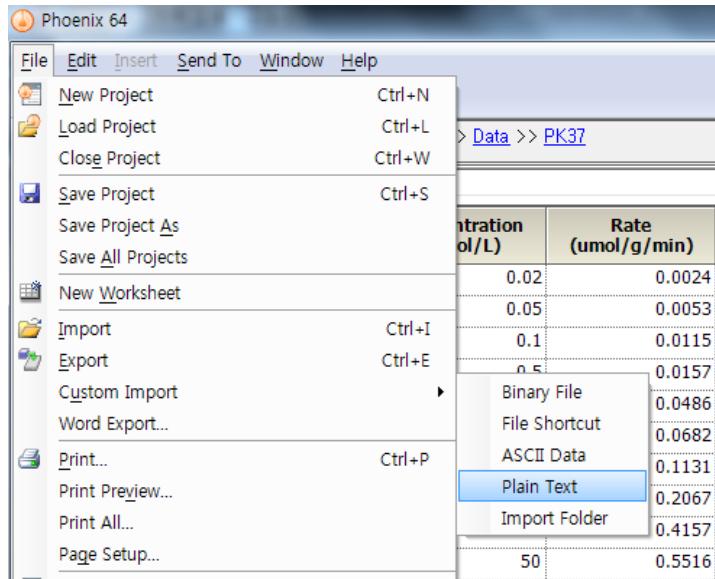
모형 결과는 작성된 코드 파일을 불러 오는 경우를 설명한 다음에 제시하도록 하겠다.

- 작성된 코드 파일을 불러오는 경우(이 과정은 WinNonLin으로 수행하는 것으로 함)

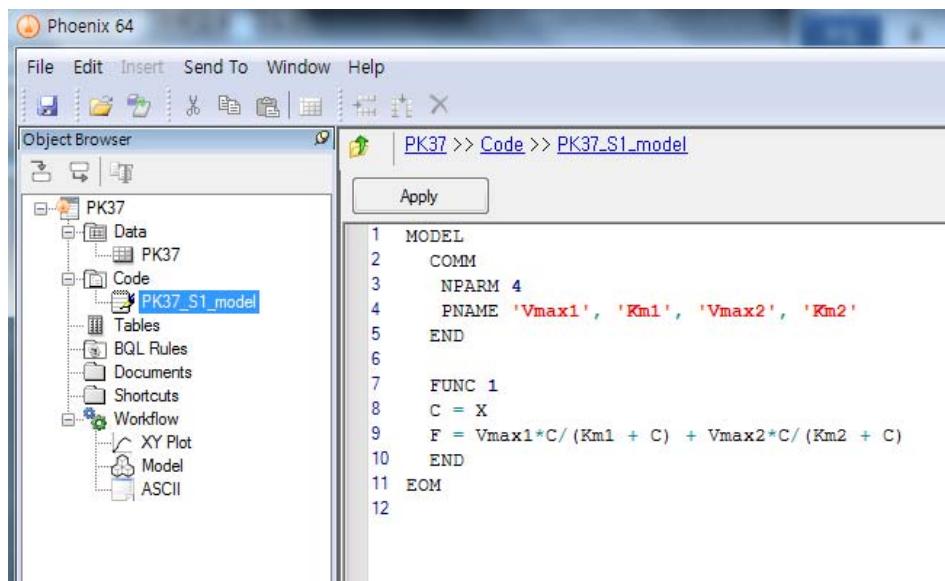
데이터 시트 우클릭 → Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format



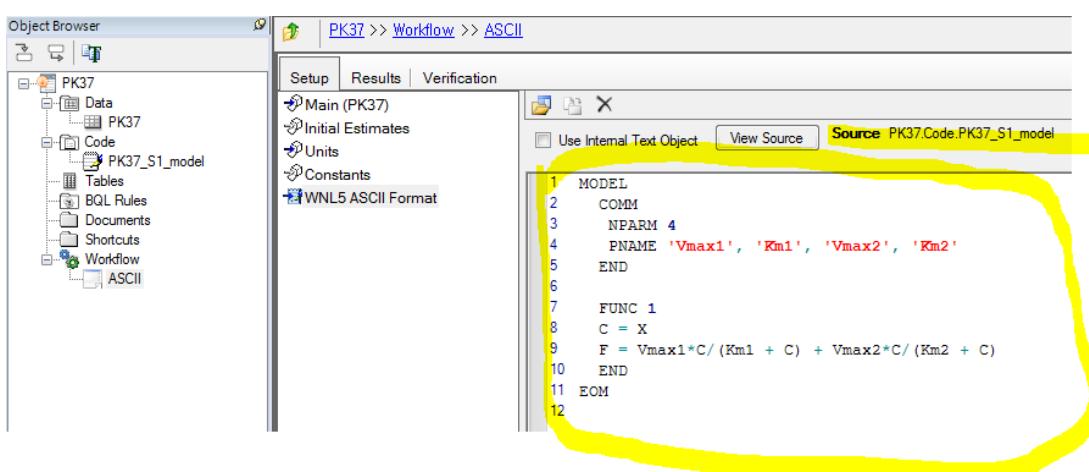
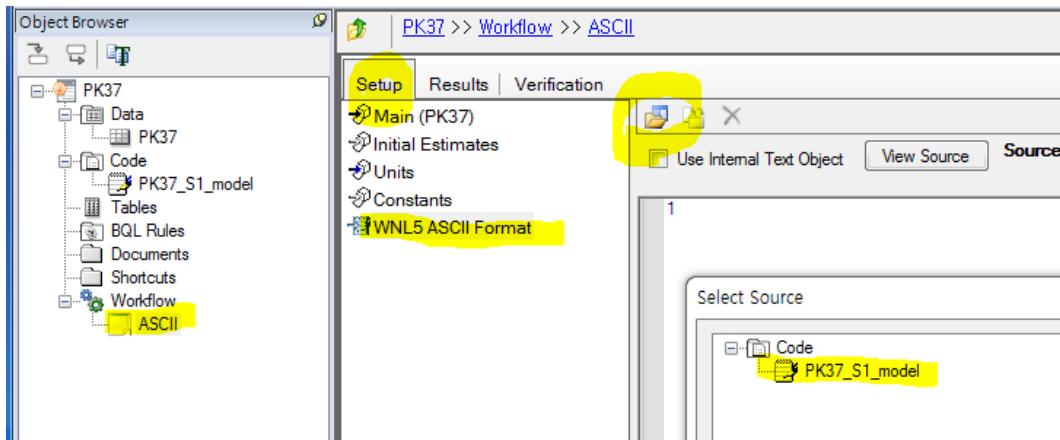
코드를 작성한 후 불러올 경우, File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후,
PK37_S1_model.txt를 불러온다.



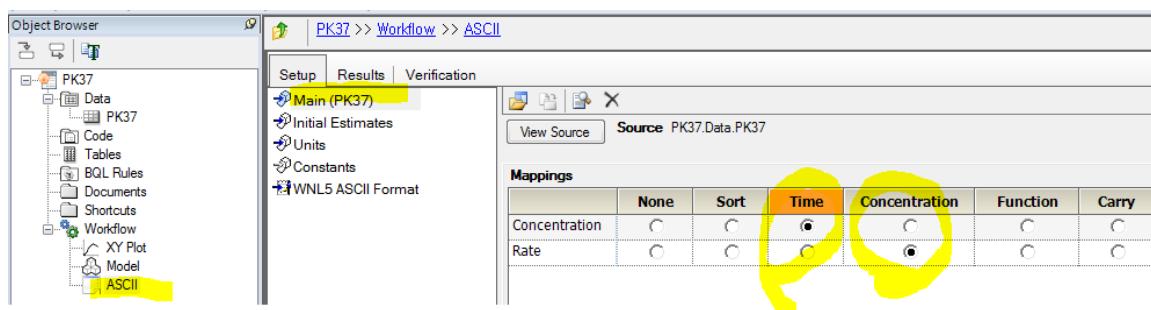
아래와 같이 Code 아래에 PK37_S1_model이 생성되었다.



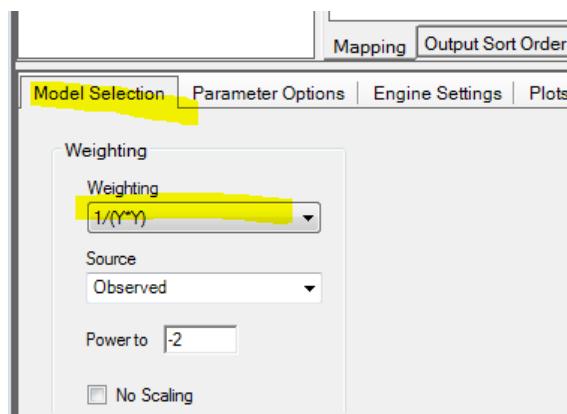
Workflow의 ASCII → Setup → WNL ASCII Format → Select Source → PK37_S1_model을 모형 코드로 지정한다.



Setup의 Main에서 자료를 아래와 같이 맵핑한다.

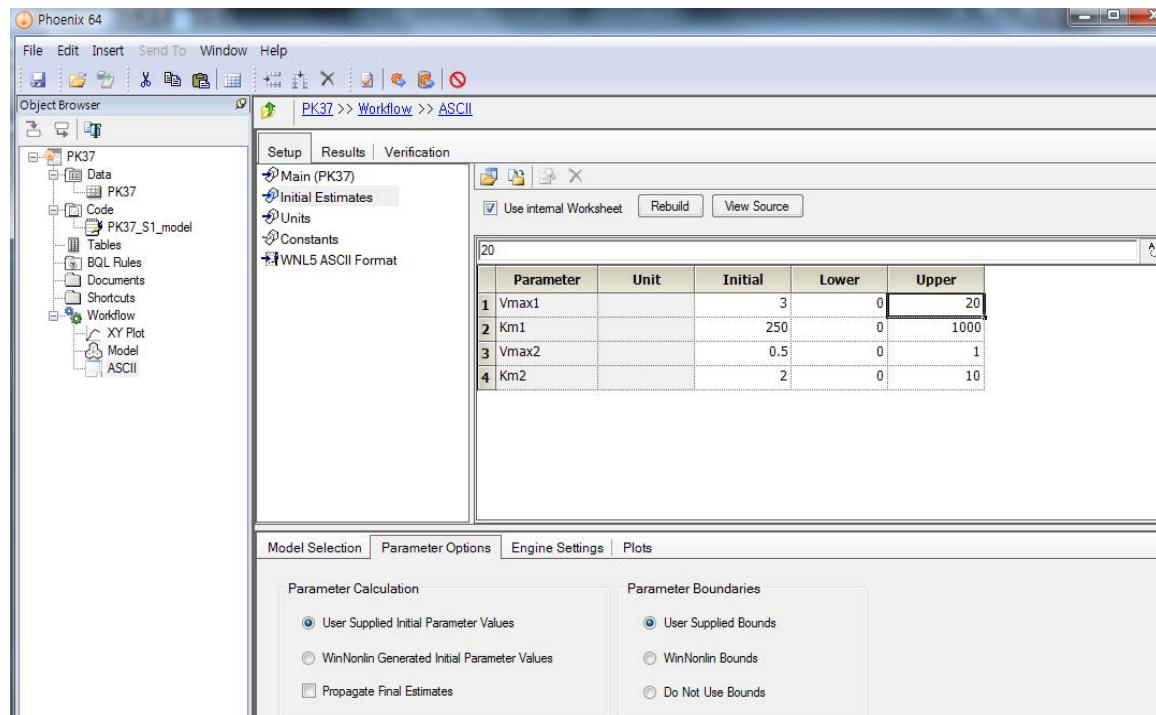


Model Selection 창에서 가중치를 $1/(Y^2)$ 로 선택한다.

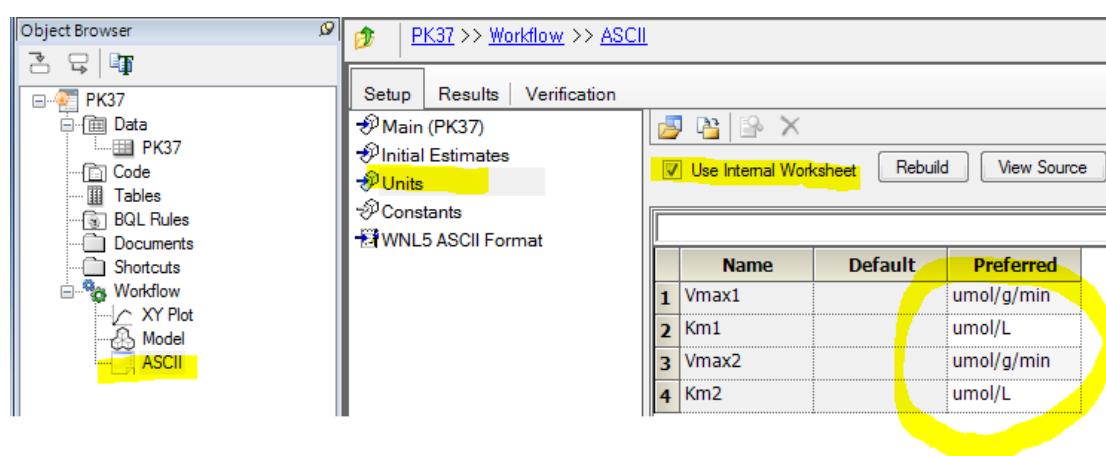


Initial Estimates를 선택한 후, Parameter Options 창에서 User Supplied Initial Parameter Values와 User Supplier bounds를 선택하여 다음과 같이 초기값을 설정한다.

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력



Units는 다음과 같이 입력한다.



Constants는 입력하지 않는다.

다음에서 모형 결과를 제시하도록 하겠다.

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행해서 문제가 없는지 확인한다

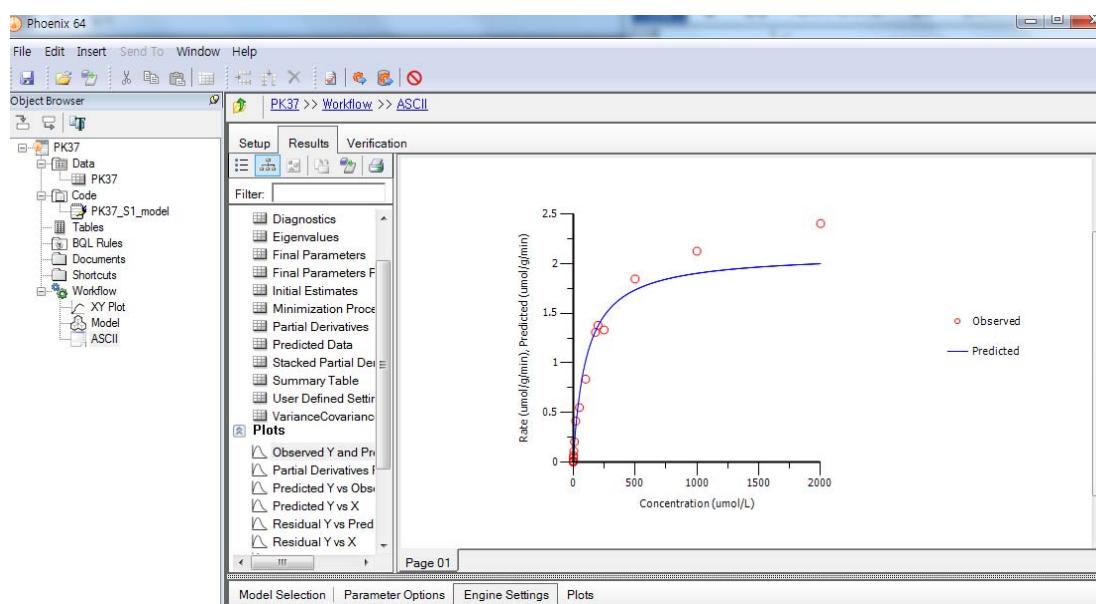
- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭하여 실행한다.

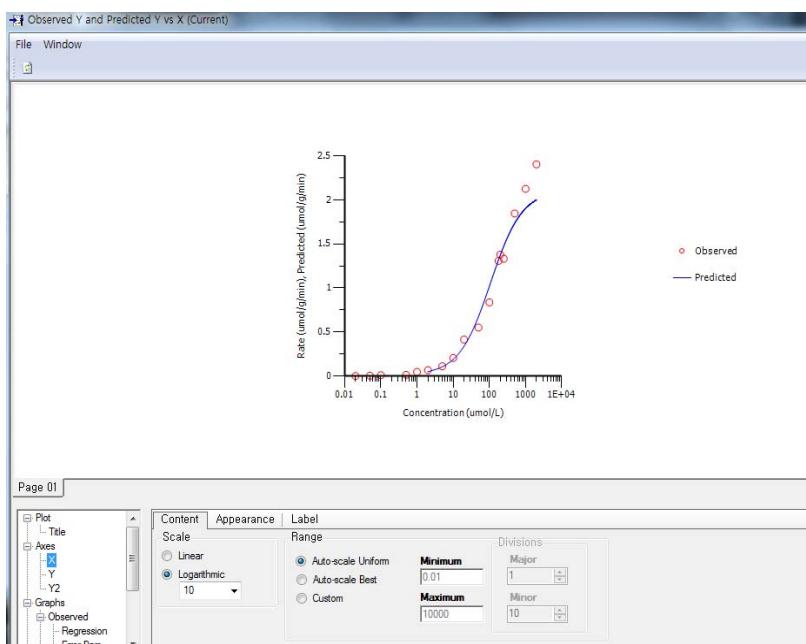
○ 결과 확인

- Plots 확인

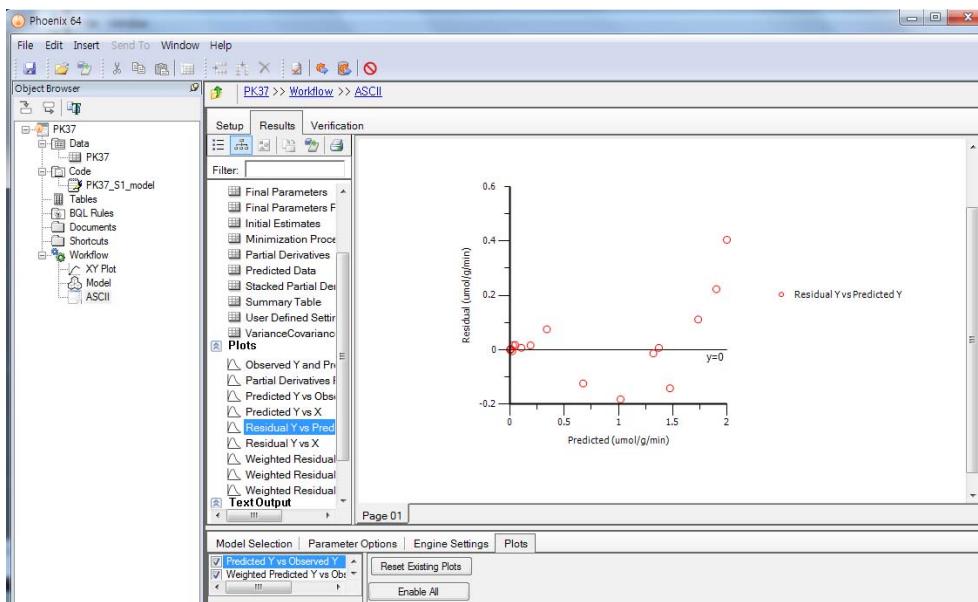
관측값과 예측값 그래프: Observed vs. predicted concentration.



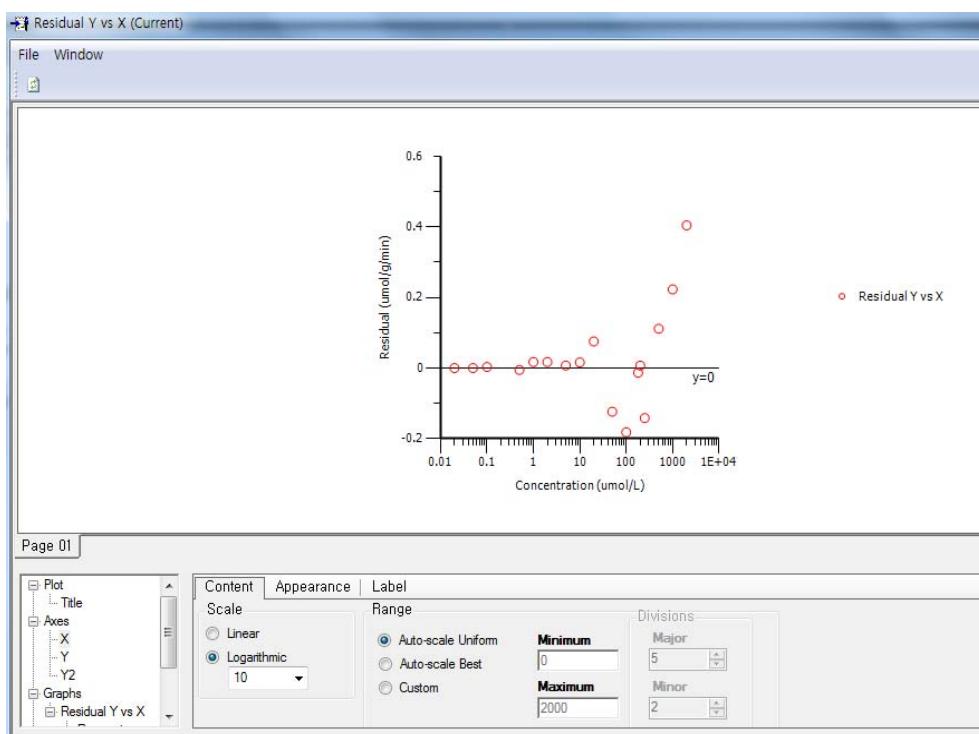
그래프를 더블 클릭하면 X축의 스케일을 로그로 할 수 있다.



잔차의 경향성 여부 확인

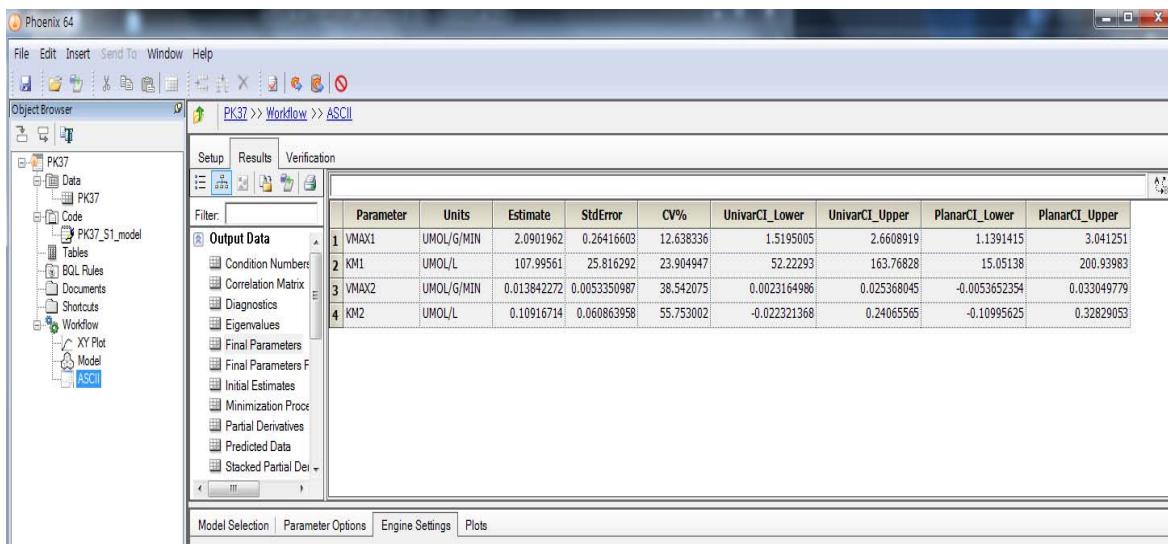


그래프를 더블 클릭하면 X축을 로그척도로 만들 수 있다.

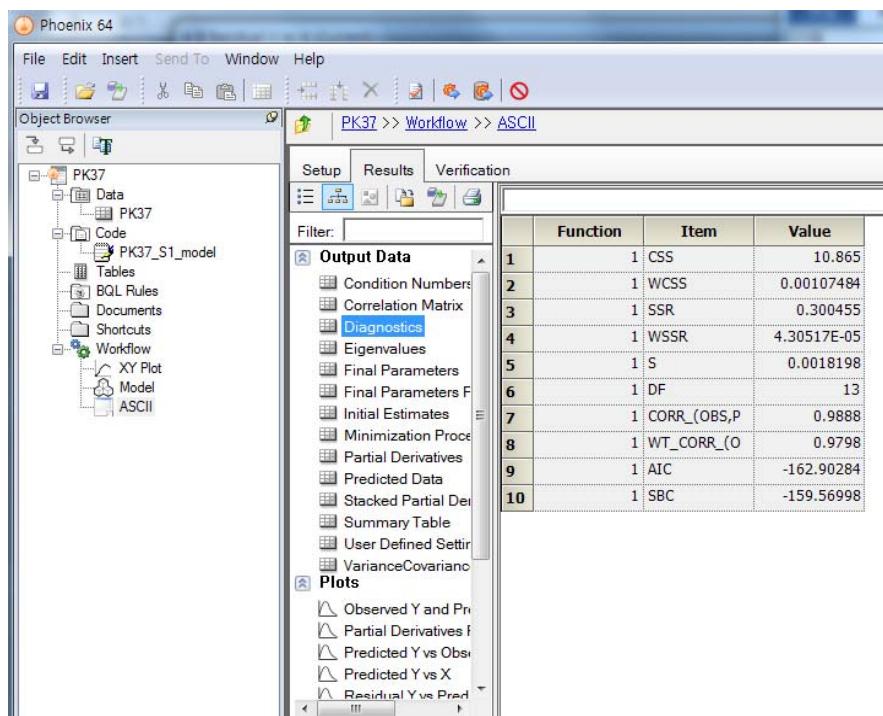


- Output Data 확인

최종 모수 확인

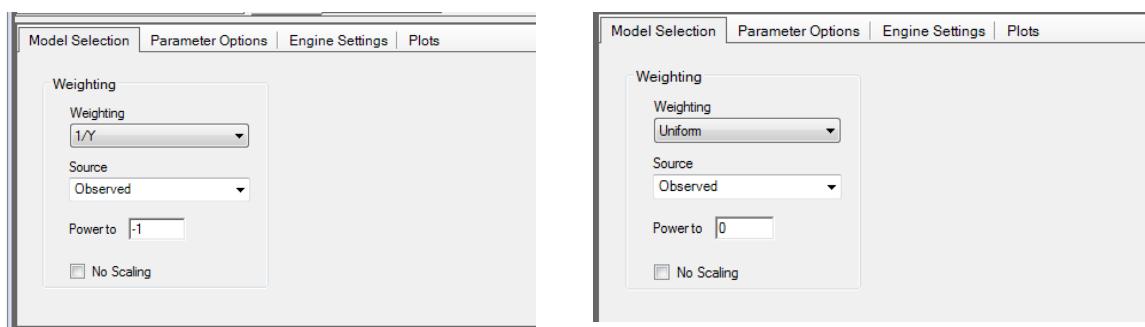


Diagnostics 확인



○ 추가적인 분석

가중치를 $1/Y$, Uniform 등으로 변경하여 실행한 결과를 비교하여 가장 적합한 모형을 선정한다.



가중치가 $1/Y^2$ 이면 비례오차(proportional error), $1/Y$ 이면 포아송 오차(Poisson error), 1이면 고정 절대오차(constant absolute error)이다.

○ 시뮬레이션

Data에 PK37_sim.csv, Code에 PK_37_S4_model1.txt(내인성 청소율, 간청소율 시뮬레이션)과 PK_37_S4_model2.txt(간 통과 후 생체이용률과 간 추출률 시뮬레이션)를 불러들이고, 각각 시뮬레이션을 수행하여 *in vivo* 상태를 예측한다.

– PK37_sim.csv

Concentration	Rate
0.02	.
0.05	.
5	.
10	.
20	.
50	.
100	.
180	.
200	.
250	.
500	.
10000	.
20000	.

In vitro 자료를 1500 g의 간에 맞도록 척도조절하기 위하여, MPPGL(microsomal protein per gram liver, 간 1 g당 미세소체 단백량)을 77 mg microsomal protein/g liver로 가정하자. 77 mg은 77×10^{-3} g이다. $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ microsomal protein(*in vitro* 자료)에 77×10^{-3} g microsomal protein/g liver $\times 1500$ g liver 즉, 77×1.5 를 곱해주면 사람 간 1.5 kg에 대한 대사율을 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (*in vivo* 자료)으로 변환할 수 있다. 아래 식에서 분자의 단위가 $\mu\text{mol}/\text{min}$ 이 되고, 분모는 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 이므로 사람 간의 내인성 청소율을 L/min 단위로 구할 수 있게 된다.

$$CL_{int} = \left(\frac{V_{max,1}}{K_{m,1} + C} + \frac{V_{max,2}}{K_{m,2} + C} \right) \times 77 \times 1.5$$

간 청소율은 다음과 같다.

$$Cl_H = Q_H \cdot E_H = \frac{Q_H \cdot f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-16)$$

위 식에서 $f_u=1$ 로 가정하면 결국 다음과 같다.

$$Cl_H = \frac{Q_H \cdot Cl_{int}}{Q_H + Cl_{int}}$$

간 추출률은 다음과 같다.

$$E_H = 1 - \frac{Q_H}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} = \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}} \quad (4-15)$$

$f_u=10$ |므로

$$E_H = \frac{Cl_{int}}{Q_H + Cl_{int}}$$

간 통과 후 이용률은

$F_H = 1 - E_H$ |므로

$$F_H = 1 - E_H = 1 - \frac{Cl_{int}}{Q_H + Cl_{int}} = \frac{Q_H}{Q_H + Cl_{int}}$$

여기서 조직 및 혈장단백 결합에 대한 보정은 고려하지 않는다. 또한 간혈류를 1.4 L/min으로 가정한다.

- PK_37_S4_model1.txt

MODEL

rema Simulation model for **Clint**, **ClH**

COMM

NFUN 2

NPARM 4

NCON 1

PNAME 'Vmax1', 'Km1', 'Vmax2', 'Km2'

END

TEMP

QH = CON(1)

END

FUNC 1

rema This function simulates Clint

C = X

F = (Vmax1/(Km1 + C) + Vmax2/(Km2 + C)) * 77 * 1.5

END

FUNC 2

rema This function simulates ClH

C = X

Clint=(Vmax1/(Km1 + C) + Vmax2/(Km2 + C)) * 77 * 1.5

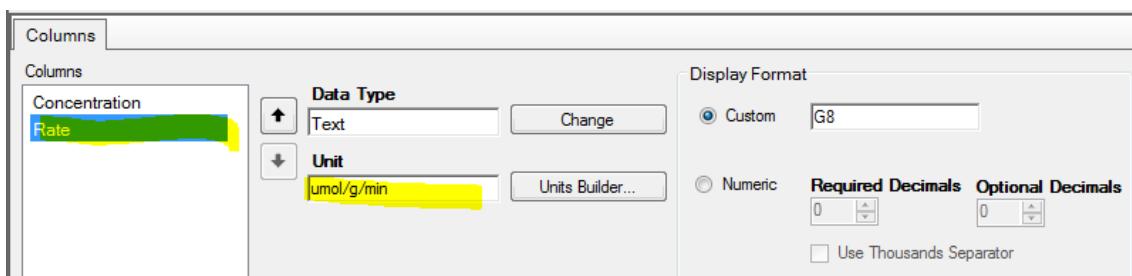
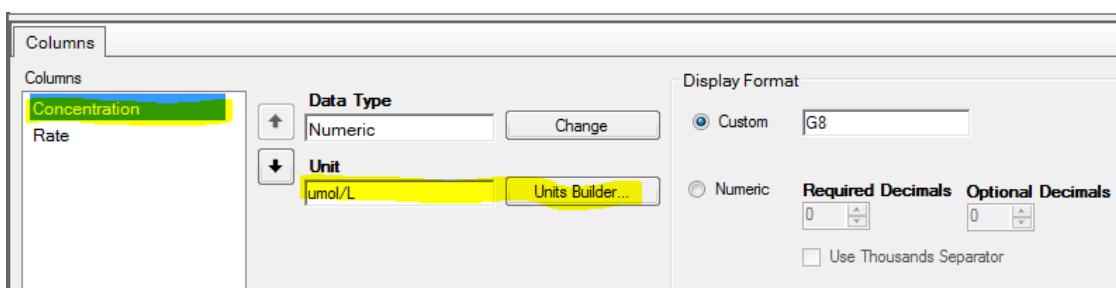
F = QH * Clint / (QH + Clint)

END

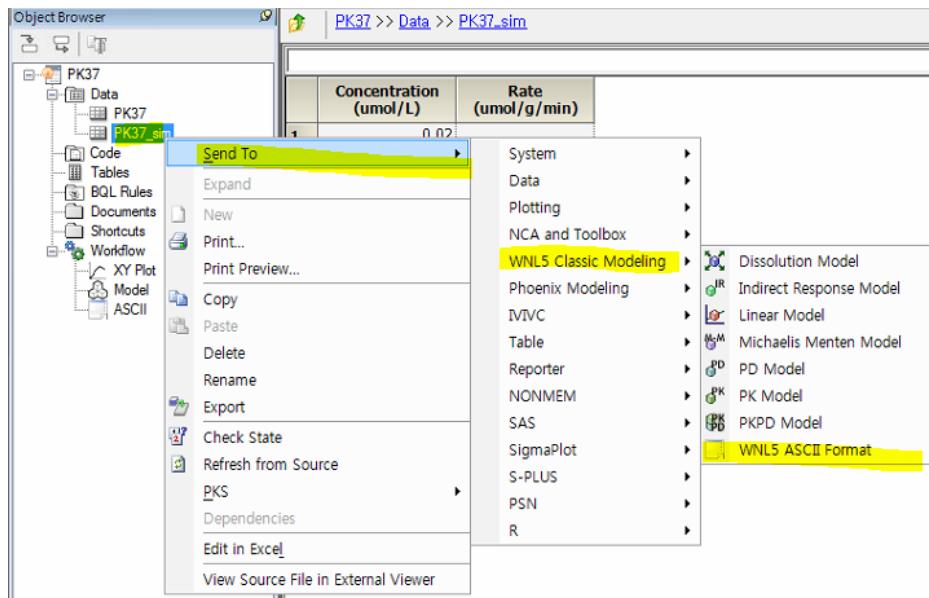
EOM

Data 우클릭, PK37_sim.csv를 불러 들인다. Concentration은 $\mu\text{mol/L}$, Rate는 $\mu\text{mol/g/min}$ 으로 단위를 설정한다.

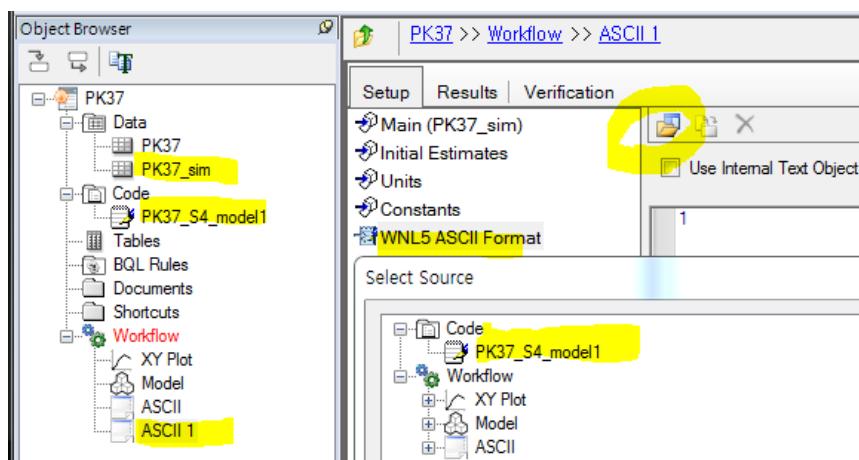
	Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	Rate ($\mu\text{mol/g/min}$)
1	0.02	.
2	0.05	.
3	5	.
4	10	.
5	20	.
6	50	.
7	100	.
8	180	.
9	200	.
10	250	.
11	500	.
12	10000	.
13	20000	.
*		



PK37_sim 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format



먼저 내인성 청소율, 간청소율을 시뮬레이션하기 위하여 PK37_S4_model1.txt를 불러 오도록 한다(File → Custom Import → Plain Text → PK37_S4_model1.txt). 이어서 Workflow의 ASCII 1 → Setup → WNL ASCII Format → Select Source → PK37_S1_model을 모형 코드로 지정한다.



The screenshot shows the PK37 software interface. On the left is the Object Browser with a tree view of project components. In the center is a code editor window titled "PK37 >> Workflow >> ASCII 1". The tab bar at the top of the code editor has "Setup" selected. The code editor displays the following WNL5 ASCII Format source code:

```

1 MODEL
2
3 rema Simulation model for Clint, ClH
4
5 COMM
6 NFUN 2
7 NPARM 4
8 NCON 1
9 PNAME 'Vmax1', 'Km1', 'Vmax2', 'Km2'
10 END
11
12 TEMP
13 QH = CON(1)
14 END
15
16 FUNC 1
17 rema This function simulates Clint
18 C = X
19 F = (Vmax1/(Km1 + C) + Vmax2/(Km2 + C)) * 77 * 1.5
20 END
21
22 FUNC 2
23 rema This function simulates ClH
24 C = X
25 Clint = (Vmax1/(Km1 + C) + Vmax2/(Km2 + C)) * 77 * 1.5
26 F = QH * Clint / (QH + Clint)
27 END
28
29 EOM

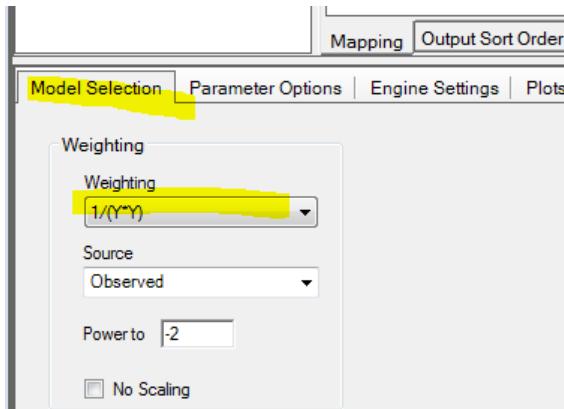
```

Setup의 Main에서 자료를 아래와 같이 맵핑한다.

The screenshot shows the PK37 software interface with the Object Browser on the left. In the center, a mapping configuration window is open under the "Setup" tab. The window title is "PK37 >> Workflow >> ASCII 1". The "Source" dropdown is set to "PK37.Data.PK37_sim". The "Mappings" table is displayed, with the "Time" and "Function" columns highlighted by yellow boxes.

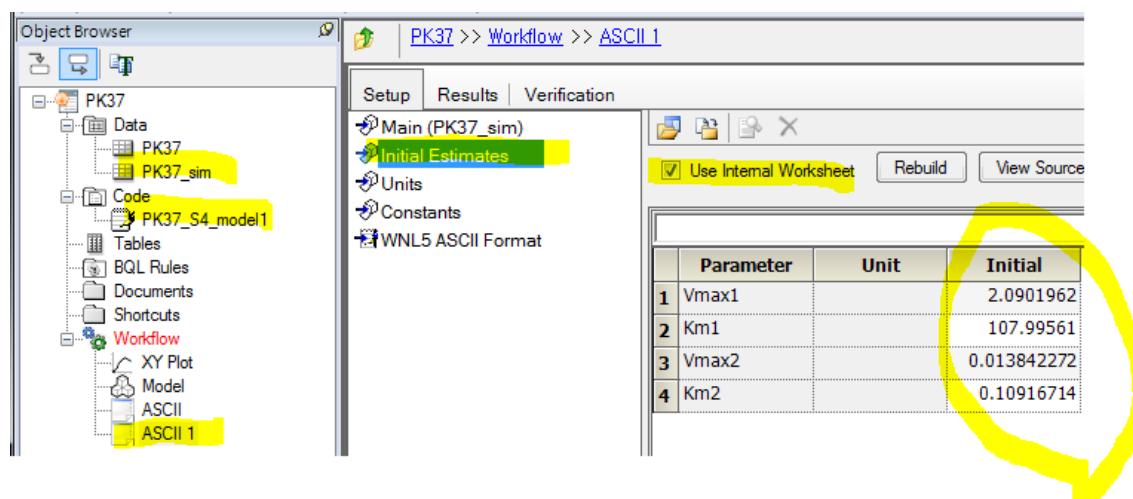
	None	Sort	Time	Concentration	Carry	Function
Concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>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

Model Selection 창에서 가중치를 $1/(Y^*Y)$ 로 선택한다(시뮬레이션 상황이므로 어떤 가중치를 사용해도 예측값은 동일하다).

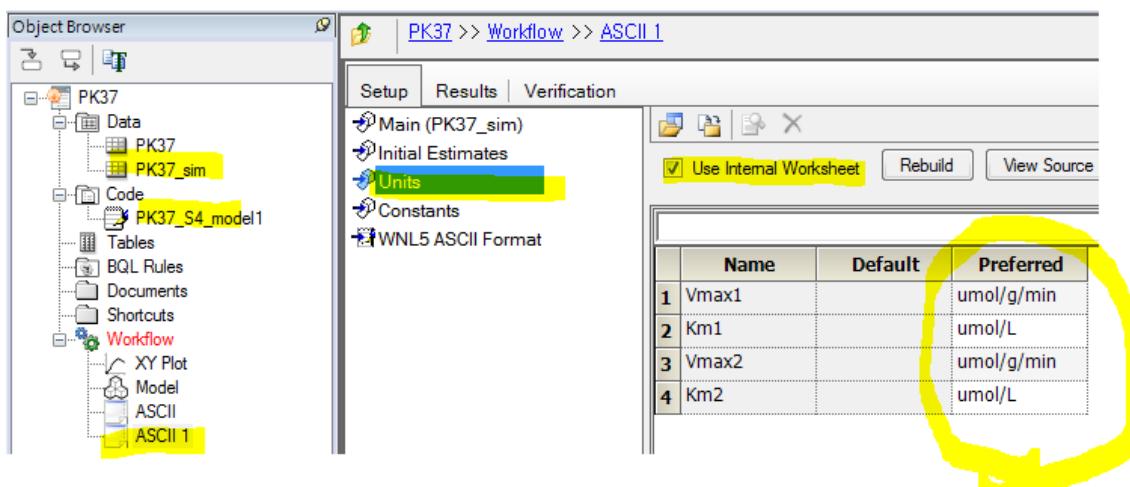


Initial Estimates를 선택한 후, Parameter Options 창에서 User Supplier Initial Parameter Values와 Do Not Use Bounds를 선택하여 PK37.csv 예제에서 구했던 모수 추정값을 입력한다(시뮬레이션 상황에서는 추정구간이 불필요하다).

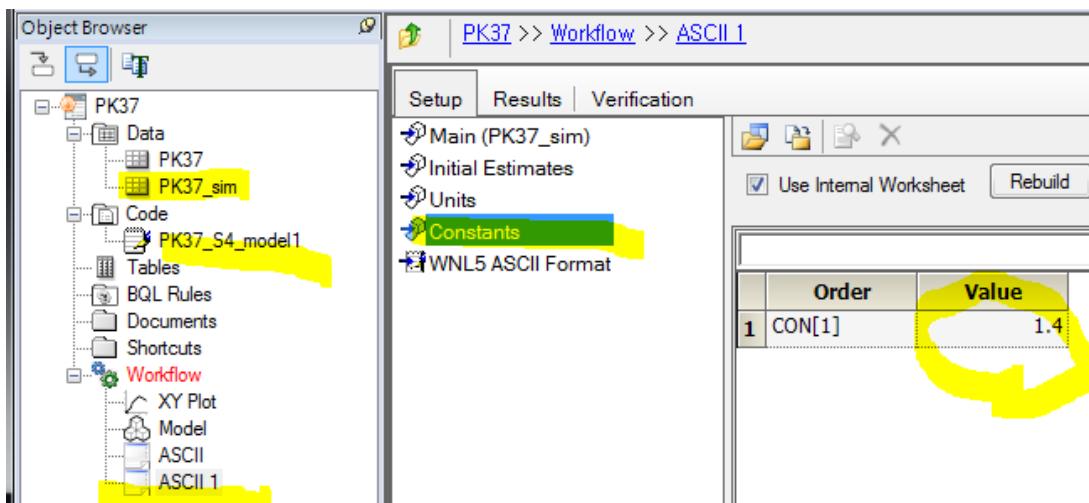
Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력



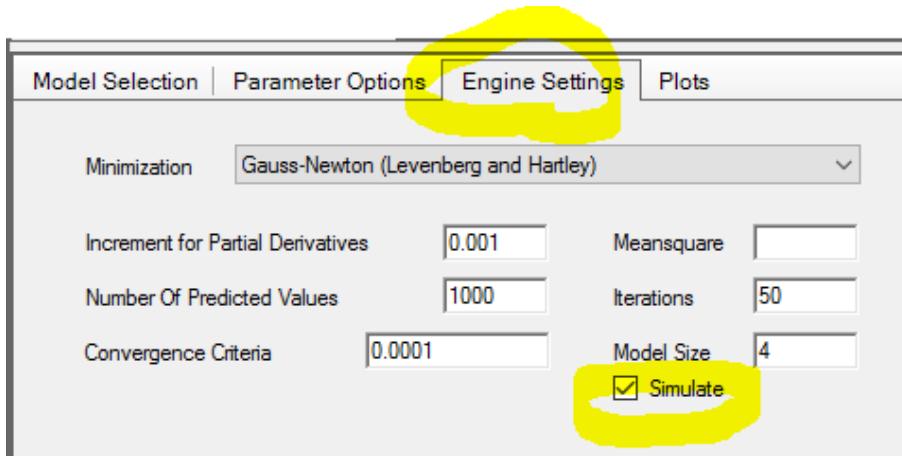
Units는 다음과 같이 입력한다.



Constants에서 간헐류 1.4 L를 다음과 같이 입력한다.



마지막으로 Engine Settings 창에서 Simulate에 체크를 한다.



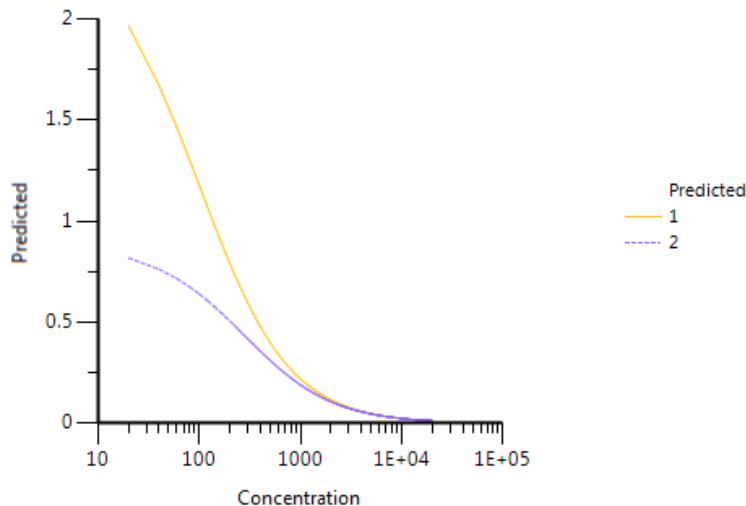
Verification → Execute

Workflow → ASCII 1 → Results → Output Data → Predicted Data를 보면, 코드에서 정의되어 있는 Function별로 농도, 예측값이 출력됨을 알 수 있다. Function 1이 내인성 청소율이고, Function 2가 간청소율이다.

	Function	Concentration	Predicted
1	1	0	16.8807
2	1	20.02	1.96527
3	1	40.04	1.67063
4	1	60.0601	1.46311
5	1	80.0801	1.30356
6	1	100.1	1.17608
7	1	120.12	1.07161
8	1	140.14	0.984325
9	1	160.16	0.910264
10	1	180.18	0.846612

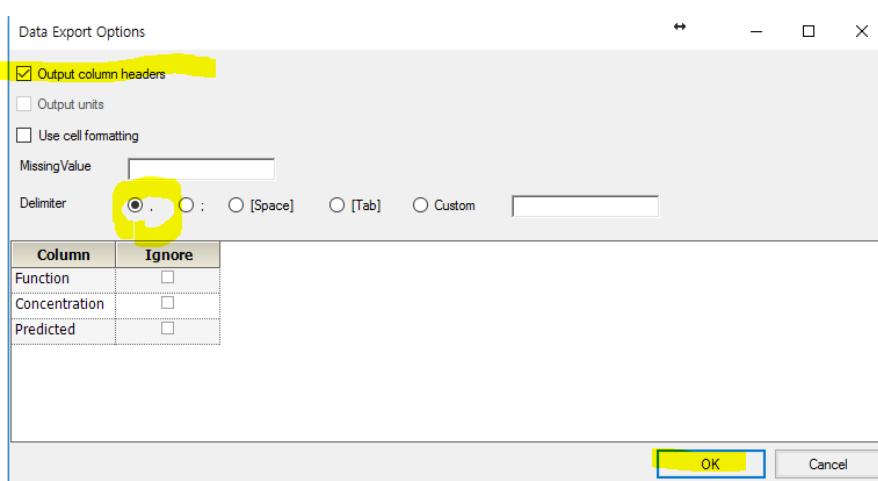
	Function	Concentration	Predicted
1001	2	0	1.29278
1002	2	20.02	0.81758
1003	2	40.04	0.761694
1004	2	60.0601	0.715429
1005	2	80.0801	0.675029
1006	2	100.1	0.639155
1007	2	120.12	0.606995
1008	2	140.14	0.577965
1009	2	160.16	0.551612
1010	2	180.18	0.527575

Predicted Y vs X에서 시뮬레이션으로 추정한 Cl_{int} (1)과 Cl_H (2)를 확인할 수 있다(X축을 로그 스케일로 설정).



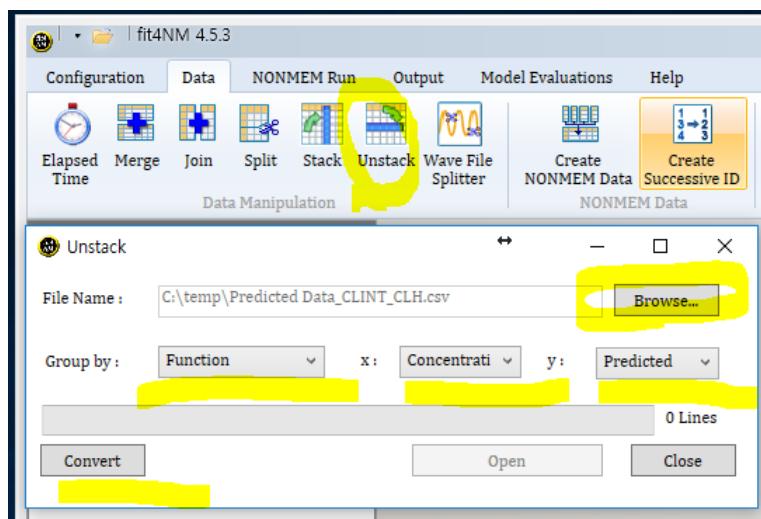
시뮬레이션이 어떻게 수행되는지 엑셀을 이용하여 확인해보자.

ASCII 1 → Predicted Data 우클릭 → Export → 파일명과 파일 포맷을 Predicted Data_CLINT_CLH.csv으로 지정한다.



fit4NM의 Unstack 기능을 이용하여 Predicted Data_CLINT_CLH.csv를 Function별로 정리한다.

Function 1이 내인성 청소율(Cl_{int})이고, Function 2가 간청소율(Cl_H)이다.



변환된 파일명을 Predicted Data_CLINT_CLH_unstack.csv로 한다.

1	Concentration	1	2
2	0	16.8807	1.29278
3	20.02	1.96527	0.81758
4	40.04	1.67063	0.761694
5	60.0601	1.46311	0.715429
6	80.0801	1.30356	0.675029
7	100.1	1.17608	0.639155
8	120.12	1.07161	0.606995
9	140.14	0.984325	0.577965
10	160.16	0.910264	0.551612

Predicted Data_CLINT_CLH_unstack.csv를 열어서 사용하였던 V_{max1} (2.0901962), K_m1 (107.99561), V_{max2} (0.013842272), K_m2 (0.10916714), QH (1.4)와 모형 코드에 정의되어 있는대로 내인성 청소율(Cl_{int}), 간청소율(Cl_H)를 계산하는 수식을 만든다.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Concentration	1	2	V_{max1}	K_m1	V_{max2}	K_m2	QH	Clint	CIH	Δ_{Clint}	Δ_{CIH}
2	0	16.8807	1.29278	2.0901962	107.99561	0.013842272	0.10916714	1.4	16.88071119	1.292783165	-1.11887E-05	-3.16474E-06
3	20.02	1.96527	0.81758						1.965271651	0.81758045	-1.65091E-06	-4.50163E-07
4	40.04	1.67063	0.761694						1.670629088	0.761694316	9.12239E-07	-3.16056E-07

I2	=(\$D\$2/(\$E\$2+A2)+\$F\$2/(\$G\$2+A2))*77*1.5
A	B
1 Concentration	1
2 0	16.8807

J2	=\$H\$2*I2/(\$H\$2+I2)
A	B
1 Concentration	1
2 0	16.8807

위의 수식대로 계산한 값과 모형 예측값을 빼보면($\Delta_{Clint}=1 - Clint$, $\Delta_{CIH} = 2 - CIH$) 그 차이가 거의 0이라는 것을 알 수 있다.

시뮬레이션을 위하여 주어졌던 PK37_sim.csv를 보면, 0.02부터 2000 사이의 농도자료 13개가 적혀 있는데, 실제 시뮬레이션 된 결과를 보면, 농도의 범위는 동일하나 농도 자료의 개수가 2000개로 늘어나 있음을 알 수 있다. 내인성 청소율, 간청소율, 간 통과 후 생체이용률, 간 추출률을 시뮬레이션 한다는 것은, 이미 추정되어 있는 모수값을 시뮬레이션용 코드의 모형 수식에 넣어서, 촘촘해진 농도별로 단순 계산한 것이다. 그러므로 시뮬레이션 상황에서는 가중치, 추정 구간의 영향을 전혀 받지 않는다.

- PK_37_S4_model2.txt

MODEL

rema Simulation model for **Bioavailability** and **Extraction** across the liver

COMM

NFUN 2

NPARM 4

NCON 1

PNAME 'Vmax1', 'Km1', 'Vmax2', 'Km2'

END

TEMP

QH = CON(1)

END

FUNC 1

rema This function simulates Bioavailability (across the liver)

C = X

Clint=(Vmax1/(Km1 + C) + Vmax2/(Km2 + C)) * 77 * 1.5

F = QH / (Clint + QH)

END

FUNC 2

rema This function simulates Extraction (across the liver)

C = X

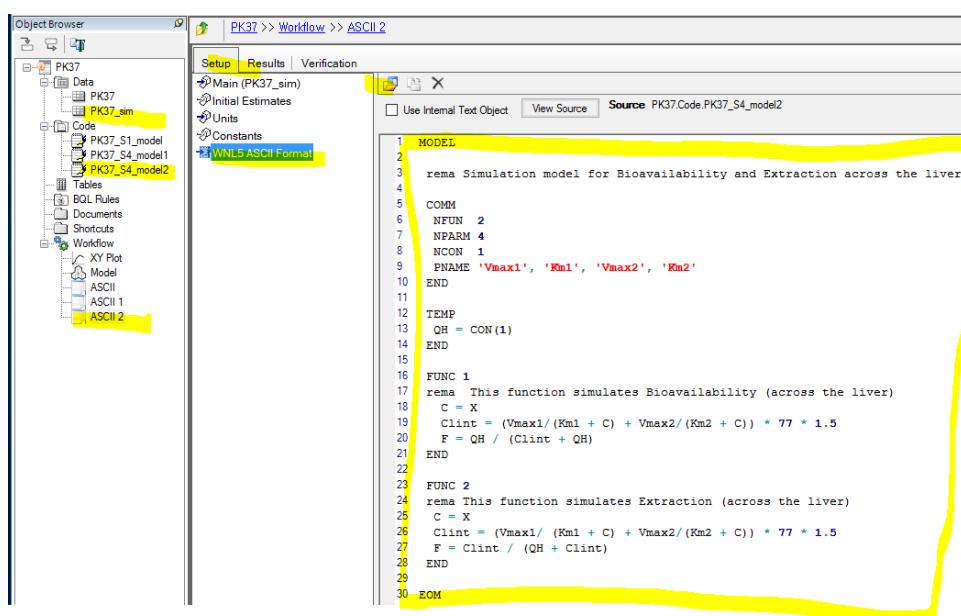
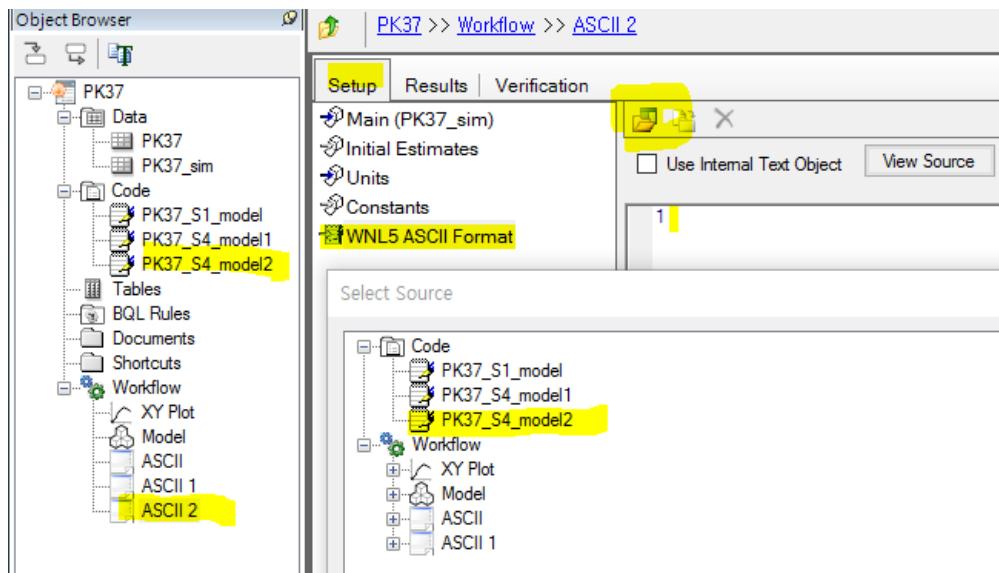
Clint=(Vmax1/ (Km1 + C) + Vmax2/ (Km2 + C)) * 77 * 1.5

F = Clint / (QH + Clint)

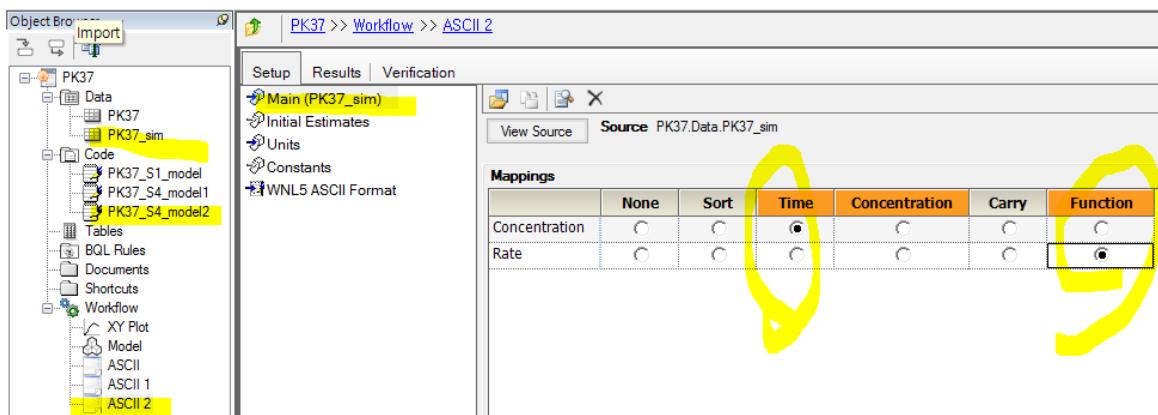
END

EOM

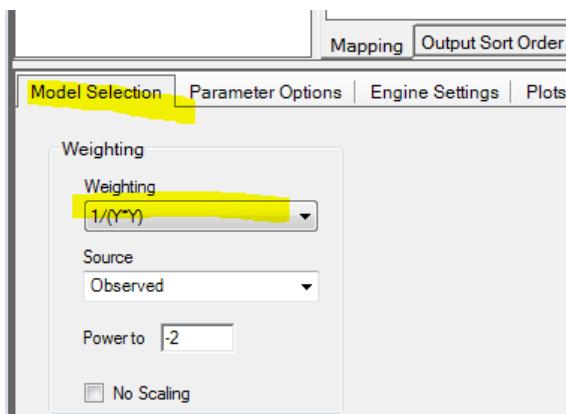
다음은 간 통과 후 생체이용율과 간 추출률을 시뮬레이션하기 위하여 PK_37_S4_model2.txt을 불러 오도록 한다(File → Custom Import → Plain Text → PK37_S4_model2.txt). 이어서 Data의 PK37_sim 우클릭 → Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format. Workflow의 ASCII 2 → Setup → WNL ASCII Format → Select Source → PK37_S4_model2를 모형 코드로 지정한다.



Setup의 Main에서 자료를 아래와 같이 맵핑한다.

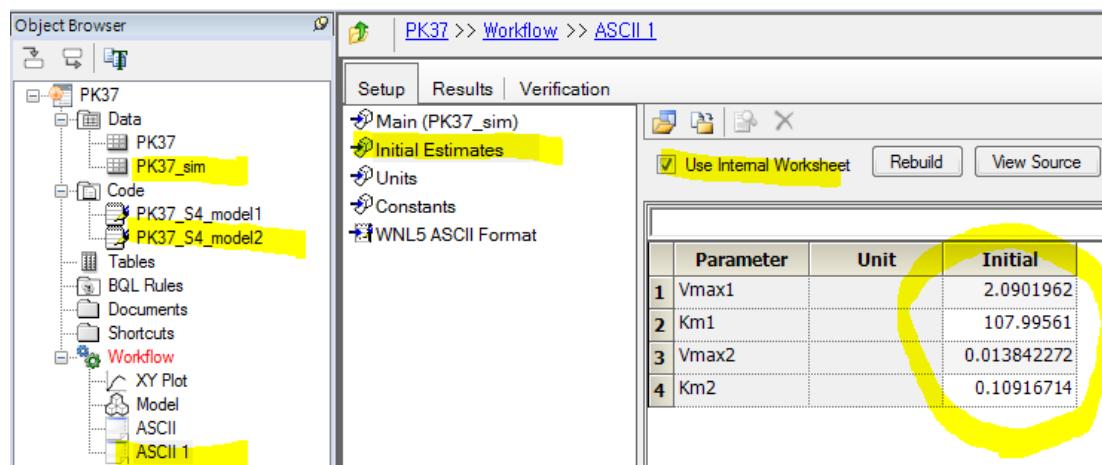


Model Selection 창에서 가중치를 $1/(Y^2)$ 로 선택한다(시뮬레이션 상황이므로 어떤 가중치를 사용해도 예측값은 동일하다).

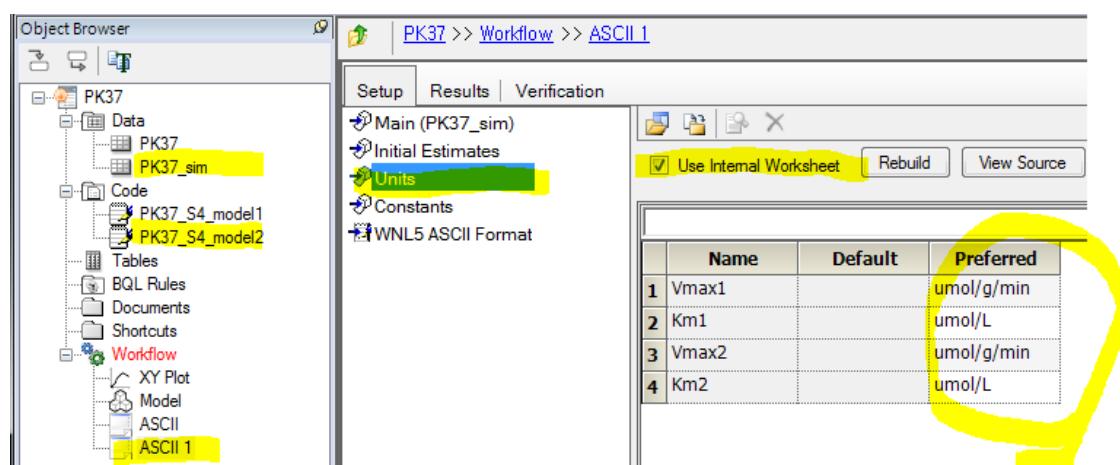


Initial Estimates를 선택한 후, Parameter Options 창에서 User Supplier Initial Parameter Values와 Do Not Use Bounds를 선택하여 PK37.csv 예제에서 구했던 모수 추정값을 입력한다(시뮬레이션 상황에서는 추정구간이 불필요하다).

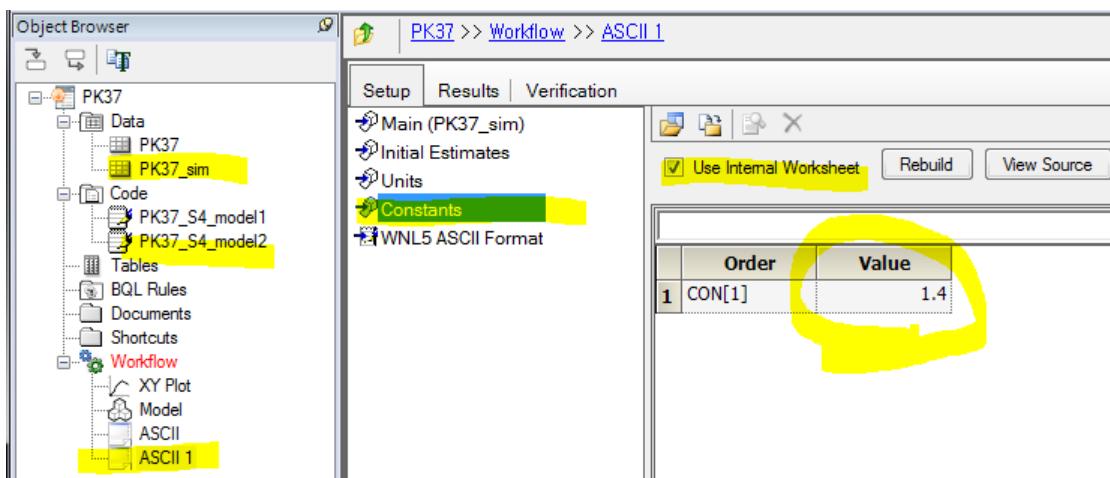
Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력



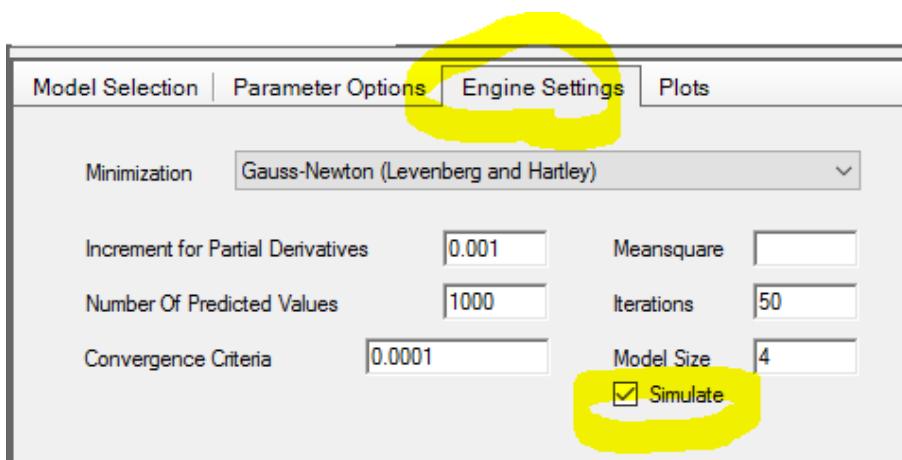
Units는 다음과 같이 입력한다.



Constants에서 간혈류 1.4 L를 다음과 같이 입력한다.



마지막으로 Engine Settings 창에서 Simulate에 체크를 한다.



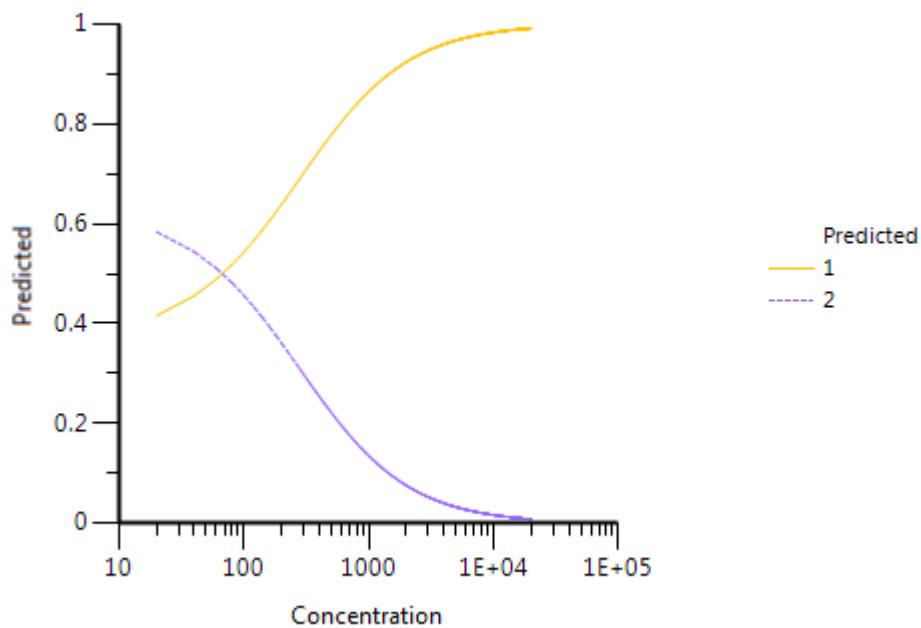
Verification → Execute

Workflow → ASCII 2 → Results → Output Data → Predicted Data를 보면, 코드에서 정의되어 있는 Function별로 농도, 예측값이 출력됨을 알 수 있다. Function 1이 간 통과 후 생체이용률이고, Function 2가 간추출률이다.

	Function	Concentration	Predicted
1	1	0	0.0765835
2	1	20.02	0.416014
3	1	40.04	0.455933
4	1	60.0601	0.48898
5	1	80.0801	0.517836
6	1	100.1	0.543461
7	1	120.12	0.566432
8	1	140.14	0.587168
9	1	160.16	0.605991
10	1	180.18	0.62316

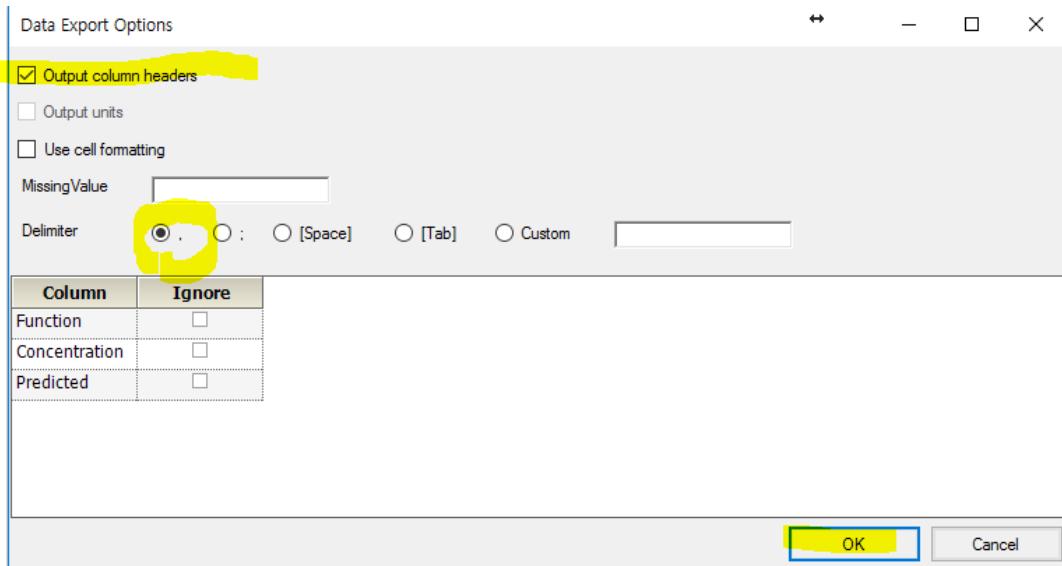
	Function	Concentration	Predicted
1001	2	0	0.923417
1002	2	20.02	0.583986
1003	2	40.04	0.544067
1004	2	60.0601	0.51102
1005	2	80.0801	0.482164
1006	2	100.1	0.456539
1007	2	120.12	0.433568
1008	2	140.14	0.412832
1009	2	160.16	0.394009
1010	2	180.18	0.37684

Predicted Y vs X에서 시뮬레이션으로 추정한 bioavailability (1)와 extraction (2)을 확인할 수 있다(X축을 로그 스케일로 설정).



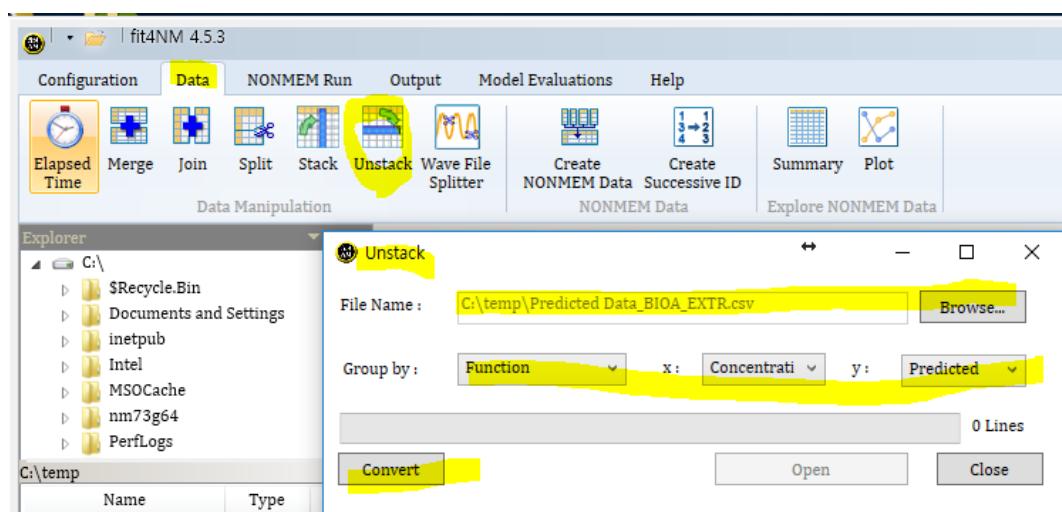
여기서도 시뮬레이션이 어떻게 수행되는지 엑셀을 이용하여 확인해보자. ASCII 2 → Predicted Data

우클릭 → Export → 파일명과 파일 포맷을 Predicted Data_BIOA_EXTR.csv으로 지정한다.



fit4NM의 Unstack 기능을 이용하여 Predicted Data_BIOA_EXTR.csv를 Function별로 정리한다.

Function 1이 간 통과 후 생체이용률(BIOA)이고, Function 2가 간 추출률(EXTR)이다.



변환된 파일명을 Predicted Data_BIOA_EXTR_unstack.csv로 한다.

1	Concentration	1	2
2	0	0.0765835	0.923417
3	20.02	0.416014	0.583986
4	40.04	0.455933	0.544067
5	60.0601	0.48898	0.51102
6	80.0801	0.517836	0.482164
7	100.1	0.543461	0.456539
8	120.12	0.566432	0.433568
9	140.14	0.587168	0.412832
10	160.16	0.605991	0.394009

Predicted Data_BIOA_EXTR_unstack.csv를 열어서 사용하였던 V_{max1} (2.0901962), K_m1 (107.99561), V_{max2} (0.013842272), K_m2 (0.10916714), Q_H (1.4)와 모형 코드에 정의되어 있는대로 간 통과 후 생체이용율(BIOA)과 간 추출률(EXTR)을 계산하는 수식을 만든다. BIOA와 EXTR을 계산하려면 Clint와 CIH가 있어야 하는데, 앞의 Predicted Data_CLINT_CLH_unstack.csv를 열어 보면 시뮬레이션 된 농도가 동일함을 알 수 있다. 따라서 여기서 계산된 Clint와 CIH를 그대로 사용하면 된다. 모두 추정값, Clint, CIH를 Predicted Data_CLINT_CLH_unstack.csv에서 복사해서 아래와 같이 삽입하도록 한다.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	
1	Concentration	1	2	V_{max1}	K_m1	V_{max2}	K_m2	Q_H	Clint	CIH	BIOA	EXTR	Delta_BIOA	Delta_EXTR
2	0	0.0765835	0.923417	2.0901962	107.99561	0.013842272	0.10916714	1.4	16.88071119	1.292783165				
3	20.02	0.416014	0.583986						1.965271651	0.81758045				
4	40.04	0.455933	0.544067						1.670629088	0.761694316				

K2	$=\$H\$2/(I2+\$H\$2)$										
A	B										
1	Concentration										
2	0	0.0765835	0.923417	2.0901962	107.99561	0.013842272	0.10916714	1.4	16.88071119	1.292783165	0.076583454

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	
1	Concentration	1	2	Vmax1	Km1	Vmax2	Km2	QH	Clint	CIH	BIOA	EXTR	
2		0	0.0765835	0.923417	2.0901962	107.99561	0.013842272	0.10916714	1.4	16.88071119	1.292783165	0.076583454	0.923

모형 예측값에서 위의 수식대로 계산한 값을 빼보면($\Delta_{BIOA} = 1 - BIOA$, $\Delta_{EXTR} = 2 - EXTR$)

그 차이가 거의 0이라는 것을 알 수 있다.

5. 전환(turnover)

5.1. 배경(background)

이번 절의 목적은 전환의 개념을 이론적으로 개괄하고, 약동학과 약력학에서 전환 개념이 왜 중요한 역할을 하는지 설명하며, 다양한 모델을 소개하는 것이다. 호르몬(estradiol E₂), 효소(CYP450 유도), 단백질(hyaluronan, recombinant human superoxide dismutase), 체온(circadian rhythm 즉, 하루주기리듬의 예)이 전환의 예가 된다. 수분, 금속, 탄수화물, 호르몬, 아미노산, 단백질 등 대부분의 내인성 화합물의 항상성은 생산(production: 합성 synthesis과 분비 secretion)과 소실(loss: 이화 catabolism와 여과 filtration) 사이의 평형에 의하여 유지된다. 거의 모든 내인성 화합물이 그렇듯이, 효소는 영차 과정으로 합성되고, 일차 과정으로 제거된다. 효소의 생물학적 반감기는 효소마다 다르다. 화합물의 생산 증가, 소실 감소, 혹은 둘 다에 의하여 화합물의 양이나 농도가 정상값 이상으로 증가한다. 이 부분에 바로 전환의 개념이 적용된다. 한 사람에서의 합성과 이화 속도가 똑같이 다른 사람의 두 배인 경우, 두 사람의 화합물 농도는 같다. 그러나 두 사람에서 합성과 이화속도가 이와 다른 상황일 경우, 한 사람은 단백질 농도가 100, 다른 사람은 50일 수도 있다. 이러한 차이는 전환속도(turnover rate), 제거속도(elimination rate), 혹은 둘 다가 다르기 때문에 발생한다.

전환속도(분비 secretion; 합성 synthesis; 외부 유입 exogenous input) 또는 입력(input), 장기의 용적, 그리고 분율전환속도(fractional turnover rate: 이화 catabolism, 여과 filtration, 배설 excretion) 또는 소실이 내인성 화합물의 양이나 농도를 좌우한다(그림 5-1).



그림 5-1. 이 그림은 전환속도(turnover rate, R_{in} : k_{in} 으로 표시), 분율전환속도(fractional turnover rate, k_{out}), 항정상태의 기질 양(A_{ss})을 포함하는 기본 전환모형을 개념적으로 보여 주고 있다. 왼쪽의 빨간 화살표는 내인성 전환속도(endogenous turnover rate)와 평행하게, 지속정주, 피하 또는 경구 투여 등의 외인성 투여(exogenous input)에 의하여 입력속도(input rate) 또는 소실속도(loss rate)가 조절될 수 있는 곳을 가리킨다. 오른쪽 화살표는, 그에 따른 소실이 어떻게 변하는지 보여준다. Rescigno와 Segre [1961]의 전환 개념(turnover concepts)과 Norberg 등 [2005]의 수분전환(water turnover)을 참고하라.

일부 대사과정(metabolic process)은 높은 농도에서 포화(saturation)될 수 있고, 이 경우 Michaelis-Menten 유형의 시스템 등으로 설명하는 것이 더 좋을 수도 있다. 전환은 항정상태를 전제로 한다. 화합물의 전환을 완전하게 특성화하려면, 전환속도(turnover rate, R_{in})나 분율전환속도(fractional turnover rate, k_{out}) 중 하나와 개체에서 화합물 A 의 양, 두 가지에 대한 정보가 있어야 한다. 전환속도는 단위 시간당 분비되거나 합성되는 화합물의 양을 말한다. 분율전환속도는 단위시간당 제거되는 일정한 분율인데, 일정한 양이 아님을 유의하라. 분율이 일정하다 하더라도, 양이 많아지거나 농도가 높아질수록 제거속도는 커진다. 분율전환속도가 화합물의 농도와 반드시 무관하여야 하는 것은 아니다(뒤로 가면, 화합물의 농도가 높아질수록 분율전환속도가 커지는 예를 볼 수 있음). 단위시간당 화합물의 변화속도(rate of change)는, 동적 전환모형(dynamic turnover model)에서 k_{in} 으로 표시되는 영차전환속도(zero-order turnover rate) R_{in} 과, 일차소실(first-order loss, $k_{out} \cdot A$)로 기술할 수 있다.

$$\frac{dA}{dt} = R_{in} - k_{out} \cdot A \quad (5-1)$$

항정상태 또는 기저상태에서 변화속도는 0이다.

$$\frac{dA}{dt} = R_{in} - k_{out} \cdot A_0 = 0 \quad (5-2)$$

따라서 다음식이 된다.

$$R_{in} - k_{out} \cdot A_0 = 0 \quad (5-3)$$

재배열하고 전환속도에 대하여 정리하면

$$R_{in} = k_{out} \cdot A_0 \quad (5-4)$$

분율전환속도(fractional turnover rate, k_{out} , time⁻¹)는 R_{in} 과 A_0 의 비로 나타낼 수 있다.

$$k_{out} = \frac{R_{in}}{A_0} \quad (5-5)$$

k_{out} 에 대한 R_{in} 의 비율은 항정상태에서 개체 내 화합물의 양이며, 기저값(baseline, A_0)이라고도 한다.

$$A_0 = \frac{R_{in}}{k_{out}} \quad (5-6)$$

분율전환속도가 0.1 h⁻¹이라는 것은 항정상태에서 개체 내 약물량 중 시간당 10%가 전환된다는 것을 의미한다(즉, 생산되고 소실된다). 전환시간(turnover time, t_t)은 개체 내 약물량을 전환속도로 나누면 구할 수 있다. 소실이 없다는 전제 하에서, 전환시간은 항정상태의 시스템 내에 존재하는 약물량과 동일한 양을 분비 또는 합성하는데 걸리는 시간이다.

$$t_t = \bar{t} = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{1}{k_{out}} \quad (5-7)$$

예를 들어, 양동이의 용적이 10 L이고(A_0 는 물 10리터이다), 수도꼭지에서 나오는 물의 속도가 1 $L \cdot min^{-1}$ (R_{in})이면, 전환속도(t_t)는 10분이 된다. 인체에는 약 42 L의 물이 있다. 물의 섭취 혹은 전환속도는 하루에 약 2.5 L이다. 그러면 물의 전환시간(turnover time)은 대략 17일(42/2.5일)이 된다. 전환시간은 다음의 식에 따라서, 약동학 모수인 Cl 과 V_{ss} 로부터 계산할 수도 있다.

$$t_t = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{C_0 \cdot V_{ss}}{C_0 \cdot Cl} = \frac{V_{ss}}{Cl} = MRT \quad (5-8)$$

그러므로, 전환시간을 평균체류시간(mean residence time, MRT)으로 볼 수 있다.

$$t_t = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{C_0 \cdot V_{ss}}{V_{ss} \cdot \frac{dC}{dt}} = \frac{C_0}{\frac{dC}{dt}} \quad (5-9)$$

일구획 시스템에서 평균체류시간은 제거속도상수의 역수이므로, 전환시간은 분율전환속도상수(fractional turnover rate constant)의 역수이다. 반감기와 전환시간 사이의 관계는 다음 식과 같다.

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_{out}} = \ln(2) \cdot t_t \quad (5-10)$$

그림 5-2은, 내인성 물질의 전환속도 또는 분율전환속도를 변화시켰을 때의 시간농도곡선을 보여준다.

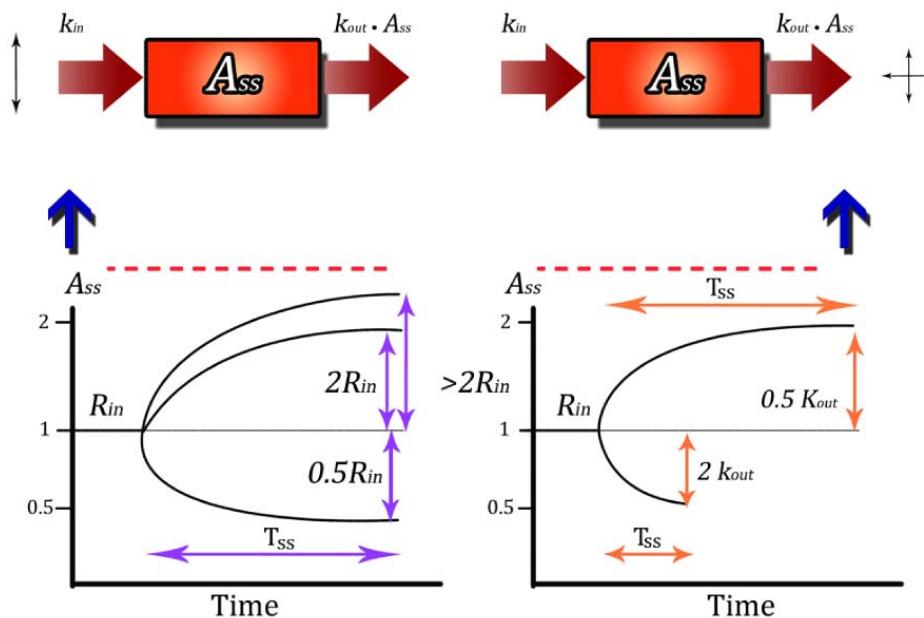


그림 5-2. 전환속도(turnover rate, R_{in} , 왼쪽그림)나 분율전환속도(fractional turnover rate, k_{out} , 오른쪽 그림)의 변화에 따른 영향(빨간 화살표)을 개념적으로 설명한 그림. 전환속도의 변화(촉진 stimulus, 억제 inhibition)는 항정상태에서 약물의 양, 농도, 반응에만 영향을 미치고, 항정상태 도달시간(T_{ss})에는 영향을 미치지 못한다. 그러나, 분율전환속도의 변화(촉진 stimulus, 억제 inhibition)는 반감기에 영향을 미치기 때문에, 반감기의 증감에 따라 항정상태 도달시간(T_{ss}) 또한 증가하거나 감소된다. 이와 더불어, 항정상태 약물량, 농도, 반응도 증가하거나 감소한다.

전환속도를 변화시키는 것은 약물의 지속정주 속도를 변화시키는 것과 동일하다. 항정상태 약물농도는 전환속도에 따라 다르지만, 약동학이 선형적이면 새로운 항정상태에 도달하는 시간은 동일하다. 이와 반대로, 분율전환속도가 변화되면 청소율(따라서 반감기 $t_{1/2}$)을 조절하는 것과 다름이 없으므로, 항정상태 농도는 물론 새 항정상태 도달시간도 달라진다.

5.2. 단백질, 펩타이드, 항체의 전환 소개(introduction to turnover of proteins, peptides, and antibodies)

이 절에서 단백질, 펩타이드, 항체의 약동학에 대하여 다루겠다. 혈관외(경구, 피하, 근육내, 십이지장내, 직장, 국소 등)로 투여한 단백질과 펩타이드의 흡수속도와 흡수 정도는 낮고, 일정하지 않으며 지연된다. 최고혈장농도 도달시간이 지연되는 것은 분자가 커서 세포막 투과성이 떨어지기 때문이다. 용량을 증가시키면 흔히 생체이용률은 증가한다. 단백질의 경우, 흡수속도의 지표 중 하나인 평균입력시간(mean input time, MIT)도 정주 후 평균체류시간(mean residence time, MRT)에 비하여 상당히 길다. 단백질과 펩타이드를 피하로 투여하면 림프계를 통하여 혈액으로 소송된다. 림프계는 간질에서 혈액으로 단백질과 수액을 수송하는 역할을 한다. 수액은 압력 차이 때문에 모세혈관에서 새나온다. 림프관에 있는 림프액은 가슴 림프관(ductus thoracicus)를 통하여 혈액으로 재유입된다. 이처럼 매일 2 L의 림프액이 이동한다. 음식을 섭취하면 림프액이 증가하고, 근육을 마사지하거나 운동을 하면 국소적으로 림프액이 증가한다. 대략 총혈장 단백질 풀의 50% 가량이 매일 혈액으로 되돌아간다. 인슐린과 인터페론(IFN_α)은 분자량이 5에서 19 kDa인데, 피하로 주면 림프계에 축적된다. 큰 분자량을 가진 약물을 경구 투여하면 미세용모를 통하여 림프관으로 흡수된다. 그러므로, 이러한 약물들은 간문맥을 통하여 흡수되지 않기 때문에 간을 우회하고 초회통과효과(first-pass effect) 또한 일어나지 않는다. 단백질의 분포용적은 많은 저분자량 약물에 비하여 작다. 일부 예외적인 수송단백질(transporter proteins)도 있다. 림프계로 분포되는 약물은 분자량이 16 kDa 이상인 약물이며, 1 kDa 이하의 약물은 흡수되지 않는다. 음전하단백은 양전하단백에 비하여 림프계로 더 잘 흡수된다. 초기 분포용적(initial volume of distribution, V_c)은 혈관내강(vascular space)의 용적과 유사하다. Erythropoietin은 약 50 mL·kg⁻¹이고, 알부민은 100 mL·kg⁻¹, IL-3은 300 mL·kg⁻¹이다(표 5-1). 분자량이 증가할수록, 분포용적(volume of distribution, V_{ss})이 감소하고 모세혈관 투과성이 줄어들며, 사구체 여과율이 감소하는 경향을 보인다.

단백질과 결합단백(binding protein) 간의 친화도가 단백질과 수용체 간의 친화도보다 높은 경우도 있다. 이런 경우, 결합단백은 단백질이 수용체와 결합하는 것을 방해한다. 결합단백은 종 간에 매우 다르기 때문에 종간 외삽(inter-species extrapolation)이 어려울 때도 있다. 알부민(M_w 69,000

D)은 비특이적 결합단백이다. 순환기계를 벗어난 알부민은 림프계를 통하여 다시 혈장으로 돌아온다. 약 80%–85%가 가슴 림프관(thoracic duct)을 통하여 2일 이내에 전환된다(돌아온다).

표 5-1. 분자량이 큰 화합물의 분포용적 비교(comparison of volume of distribution of some large molecular weight compounds)

Compound	Volume (mL·kg ⁻¹)	Compound	Volume (mL·kg ⁻¹)
Erythropoietin	49	Albumin	100
IL-2	64	rtPA	106
IL-2 PEG	73	uPA	210
Orosomucoid	73	rTNF	250
Heparin	75	Relaxin	275
CD4-IgG	95	RH IL-3	320

몸 전체에 있는 단백분해효소(proteolytic enzyme)는 거의 모든 단백질을 대사시킨다. 신장은 단백질과 펩타이드의 제거에 있어 가장 중요한 장기이다. 주요 청소 기전은 주로 세포외 가수분해(extracellular hydrolysis, M_w < 500), 운반체 매개성 간세포 섭취(carrier-mediated uptake into hepatocytes, M_w 500–1,000), 사구체 여과(glomerular filtration, M_w 1,000–50,000), 수용체 매개성 세포내이입(receptor-mediated endocytosis, M_w 50,000–200,000), 옵소닌화(opsonization)와 식균작용(phagocytosis)이다. 신장의 대사능은 이러한 화합물의 전반적인 제거 정도를 결정한다. Relaxin, MAO-B, insulin과 같은 단백질은 청소율과 전환속도를 종간 스케일링(interspecies scaling)하기가 용이하다. 조직 플라스미노겐 활성제(tissue plasminogen activator, t-PA), 대식세포 자극인자(macrophage stimulating factor)와 hyaluronan의 용량을 증가시키면, 대사능 제한성 제거(capacity limited elimination)를 보이기도 하였다.

그림 5-3은 Cynomolgus 원숭이에게 항체를 연속 5회 용량 증가 지속정주하였을 때의 약동학이다. 모수가 4개인 선형 이구획 모형을 따르는 항체가 있다고 하자. 여기서 기억할 것은, 기존에 알려진 항체의 분포용적이 틀렸을 수 있다는 점이다. 재분포 속도상수(rate constant for redistribution, k_{21})가 말초구획에서의 비가역적 항체 제거 속도상수(elimination rate constant, k_{20})보다 훨씬 작은 경우에는, 항정상태 분포용적(V_{ss})이 잘못 추정될 것이다. 중심구획에서 제거된다는 가정은 몇몇 항체를 비롯한 많은 화합물에 있어서는 맞지만, 그렇지 않은 경우도

있다. 항체는 개체 내 조직 전체에서 이화되는 것으로 알려져 있다. 항체가 분포하는 조직의 자료가 없다면, 중심구획에서 제거되고 모수 4개로 이루어진 전통적인 유선구획모형으로는 항체의 분포용적을 제대로 구할 수 없다. 자세한 것은 3.2절의 식 3-29를 보자.

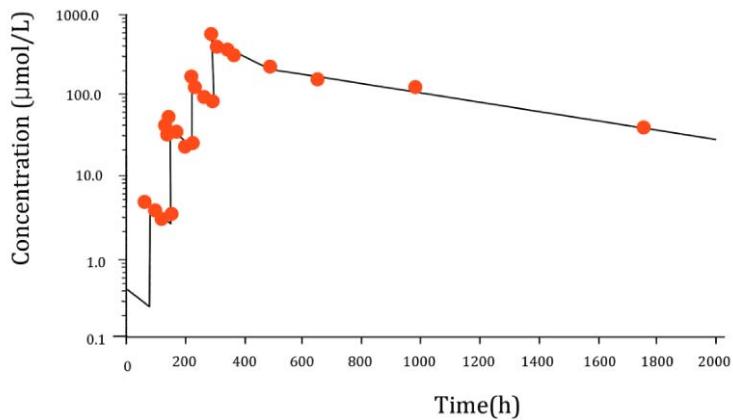


그림 5-3. Cynomolgus 원숭이에 $0.77 \mu\text{mol/kg}$ 부터 $771 \mu\text{mol/kg}$ 까지 실험용 항체를 연속 5회 용량 증가 지속정주(five consecutive ascending infusions)한 후 그린 반지수 척도의 시간농도곡선.

그림 5-4는 정상쥐와 신장을 절제한 쥐에서 유전자 재조합 인간 과산소 디스뮤타제(recombinant human superoxide dismutase, r-hSOD)의 약동학을 보여주고 있다. 청소율($3.0, 0.22 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$)과 항정상태 분포용적($V_{ss}, 45, 30 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)을 추정하기 위하여, 두 군의 자료 평균값에 이구획 모형을 적합하였다. 정상 쥐에서 V_{ss} 가 더 큰데, 혈장수분의 용적인 $0.05 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 과 유사하다.

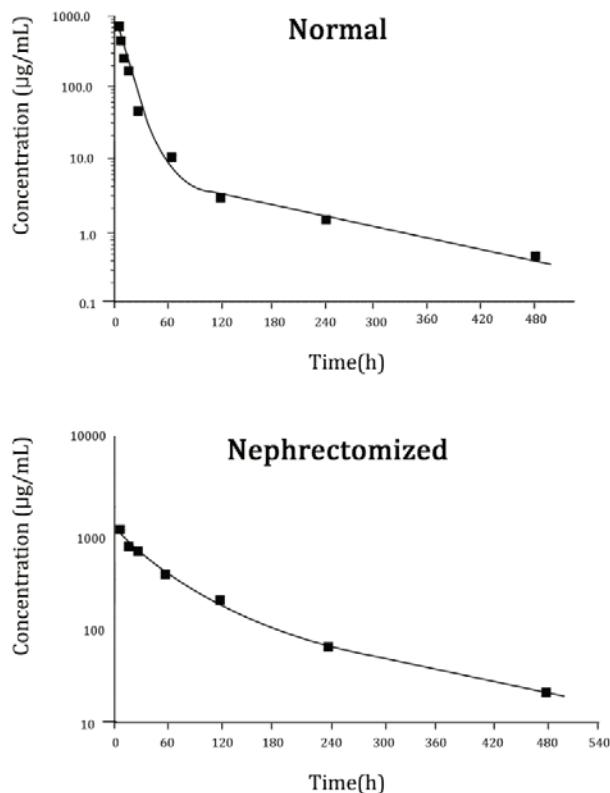


그림 5-4. 정상쥐와 신장을 절제한 쥐에게 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 의 r-hSOD를 15초 동안 급속 지속정주하였을 때의 시간에 따른 농도 측정값(점)과 예측값(선)을 반로그 척도로 그린 그래프. 두 그림의 농도축 단위가 다름에 유의하자.

신장이 절제된 동물의 약동학 모수가 어떻게 되는지 그림 5-5에 설명하였다. 신장 청소(CL_R)가 차단된다. 신장이 겉보기에는 중심구획의 일부가 되면서, r-hSOD의 분포용적이 이미 작아져 있으므로 중심구획 분포용적의 상당 부분이 줄어든다. 따라서 총용적은 감소한다.

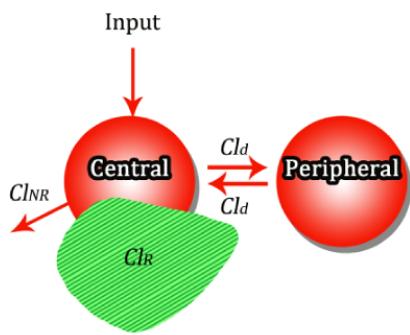


그림 5-5. 쥐에서 신장절제(nephrectomization)가 r-hSOD의 약동학에 미치는 영향을 나타낸

그림. 녹색 영역은 신장제거(renal elimination, Cl_R)는 없어지고, 사소한 신장외 경로(minor non-renal route, Cl_{NR})만 남는다는 것을 의미한다. 중심구획 분포용적이 또한 감소된다.

정상쥐와 신장 절제 쥐에 r-hSOD를 급속 정주한 예에서 볼 수 있듯이, 말초조직에서 국소적으로 이화(local catabolism)되지 않는 한, 분자량이 큰 화합물은 분포용적이 혈장 용적(plasma water space) 정도로 작다.

5.3. 면역글로불린의 전환(turnover of immunoglobulins)

분율전환속도와 전환시간을 구하기 위하여, 건강 자원자에게 $40 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 성장 호르몬 IgX를 피하로 투여하였다. 실험기간 동안 IgX의 혈장 농도를 측정하였다(그림 5-6). 투약 전 평균 농도는 $32 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 이었다.

청소율(Cl/F), 분포용적(V/F), 반감기와 같은 기본 약동학 모수를 추정하였다. 전환시간에 해당하는 평균체류시간(mean residence time, MRT), 피하 저장고(subcutaneous depot)로부터의 평균입력시간(mean input time, MIT), 흡수 속도 상수(k_a)를 추가로 추정하였다. 피하 투여량(In_{sc}), 내인성 전환속도(R_{in}), 겉보기 청소율(Cl/F , 식 5-11에서는 Cl 로 표시하였다)를 함께 고려한 미분방정식은 다음과 같다.

$$V \cdot \frac{dC_{\lg X}}{dt} = R_{in} + In_{sc} - Cl \cdot C_{\lg X} \quad (5-11)$$

C_{IgX} 는 혈장 농도이다. In_{sc} 는 피하투여 입력함수이고 다음과 같이 정의한다.

$$In_{sc} = k_a \cdot FD_{sc} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (5-12)$$

생체이용률을 1로 고정, 즉 100% 흡수가 된다고 하고, 이 용량(dose), 용법(regimen), 시간 틀(time frame)에서는 유의한 정도의 되먹임 제어(feedback control)가 일어나지 않는다고 가정한다. 기저 약동학은 변하지 않으며(모수 안정성 parameter stationarity), 이 연구의 농도 및 시간 범위 내에서는 선형적 약동학을 보인다. 피하로부터의 IgX 흡수속도는 일차이다. $C_{IgX} = R_o/C_l$ 로 비율을 이루므로, 청소율(C_l)과 합성속도(rate of synthesis: 전환속도 turnover rate)를 식별하려면 피하 용량으로부터 얻은 정보가 추가적으로 필요하다(그림 5-6).

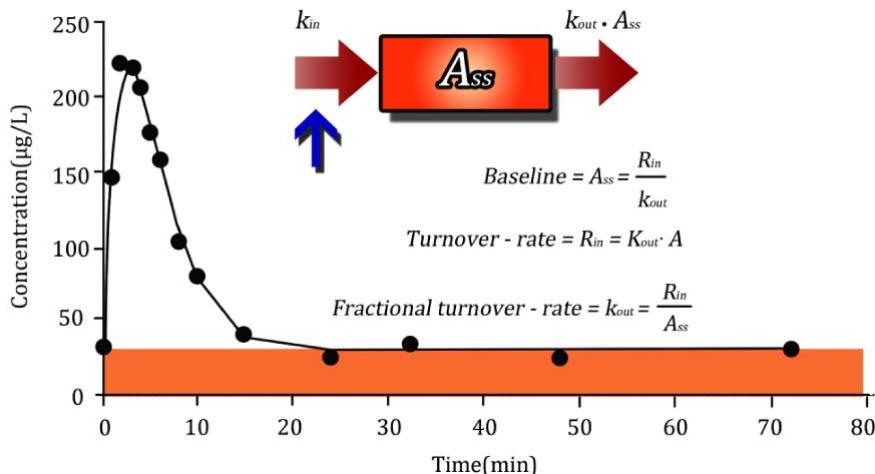


그림 5-6. $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 성장 호르몬 IgX를 피하 투여하였을 때, 시간에 따른 농도 관측값(검정색 동그라미)과 예측값(검은 실선)을 나타낸 그래프. R_{in} 은 IgX의 내인성 전환속도(turnover rate: 합성속도 rate of synthesis)이고, 이 내인성 합성에 추가하여 피하로 더 투여되었다. 곡선 아래 주황색 사각형은 평균 투약전 농도를 나타낸다. A/V 는 IgX의 농도와 같다.

Cl/F 와 겉보기 분포용적(V/F)은 각각 $0.03 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 과 $0.10 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 이었다. 정주 후 구한 실제 배치 모수(disposition parameter) Cl 과 V_d 는 이보다 훨씬 작을 것이다. 합성속도(rate of synthesis) 또는 전환속도(turnover rate)는 $0.78 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 이었다. 전환시간과 평균입력시간(MIT)은 각각 2.7, 1.8시간이었다. 전환시간(turnover time, t_t)과 평균입력시간(mean input time, MIT)을 구분하려면 정주 자료가 있어야 한다. 말단 반감기(terminal half-life)는 2.5시간이었고 이때의 분율전환속도(겉보기 청소율/겉보기 분포용적)는 0.27 h^{-1} 이었다(반감기= $0.693/\text{분율전환속도}$). 이는 시간당 체내 약물(body load)의 약 27%씩 제거된다는 의미이다. 항정상태에서 IgX의 총량은 전환속도를 분율전환속도로 나눈 값인 $2.9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 이다. 표 5-2는 다섯 가지 면역글로불린(immunoglobulin)의 전환 자료이다.

표 5-2. 면역글로불린의 전환 특성 비교(comparison of turnover characteristics of some immunoglobulins, Waldmann 등 [1970], Frazer와 Capra [1999])

Characteristics	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
Molecular weight (kD)	160 (400)	175	190	150	950(1150)
Serum level ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1.5–2.6	0.02–0.04	0.0003	9.5–12.5	0.7–1.7
Molecular form	Monomer, dimer	Monomer	Monomer	Monomer	Pentamer, hexamer
Valence	2, 4	2	2	2	10, 12
% of total pool in plasma	42	75	51	45	76
Total circulating pool	95	1.1	0.019	494	37
Fractional catabolic rate (% of plasma pool·day $^{-1}$)	25	37	89	6.7	18
Half-life (days)	5.8	2.8	2.5	23	5.1
Turnover rate ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$)	24	0.4	0.016	33	6.7

혈청 면역글로불린은 전환속도가 혈청 농도나 총량에 의하여 제어되지 않으므로, 정상 농도라는 것이 없다. 혈청 면역글로불린의 농도는 세균 환경(bacterial environment)이나 항원 노출의 영향(impact of antigenic exposure)으로 결정된다. 추가적으로 나이, 항체 농도, 유전적 배경, 개체의 호르몬 인자(hormonal factors)가 공변량으로 작용한다. 이화(catabolism)는 모든 혈청 단백질에 영향을 주는 인자가 부분적으로 결정하나, 면역글로불린 종류(immunoglobulin class)마다 특이적인 요소도 이를 결정한다.

5.4. 호르몬의 전환, estradiol (turnover of hormones-estradiol)

Estradiol의 내인성 농도(endogenous level)는 폐경후 여성에서 고도로 억제되어 있다. 이에 대한 원인이 전환속도가 감소되었기 때문인가 아니면 청소율이 증가되기 때문일까? 이 시기 여성에서 혈장 estradiol의 생체 리듬(biological rhythm)은 무시할 정도로 작다. 외부에서 estradiol을 추가 투여하더라도 기저 전환속도가 영향을 받지 않는다면, 전환속도를 평가할 수 있다. 그러나, 외부에서 estradiol이 투여될 경우, 가끔 되먹임 제어(feedback control)가 내인성 전환속도(endogenous turnover rate)를 조절하여 평형(equilibrium)을 유지하기 때문에 항상 그런 것은 아니다. 기저 관찰값(baseline observations)과 급속 지속정주(rapid intravenous infusion, iv_{inf}) 후 측정값으로부터 estradiol의 Cl , V_c , V_t , Cl_d 와 내인성 전환속도(endogenous turnover rate, R_{in})를 추정하였다(그림 5-7).

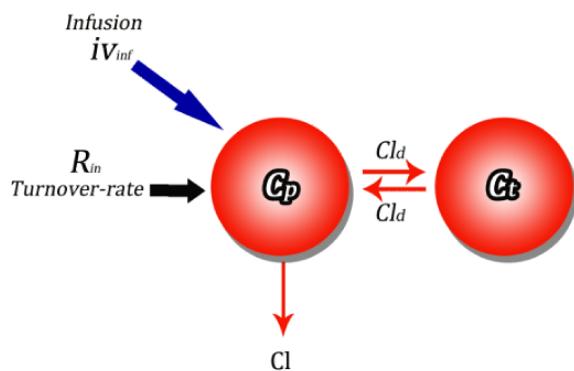


그림 5-7. Estradiol의 내인성, 외인성 입력 및 전환 모형(endogenous and exogenous input and turnover model of estradiol)에 대한 모식도. C_p 와 C_t 는 각각 estradiol의 중심구획 농도와 말초구획 농도를 의미한다(Gabrielsson 등 [1995]).

혈청과 혈관외 공간(extravascular space)에서의 식은 각각 다음과 같다.

$$V_c \cdot \frac{dC_p}{dt} = R_{in} + In_{inf} - Cl \cdot C_p - Cl_d \cdot C_p + Cl_d \cdot C_t \quad (5-13)$$

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C_p - Cl_d \cdot C_t \quad (5-14)$$

In_{inf} 는 급속 등속지속정주(rapid constant intravenous infusion)이고, R_{in} 은 estradiol의 내인성 전환속도(endogenous turnover rate)이다. 그림 5-8은 실험 자료를 보여준다.

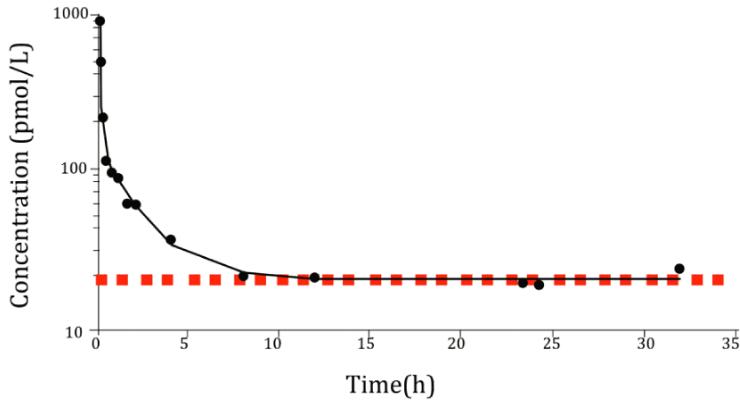


그림 5-8. 폐경기 여성에게 estradiol을 1분에 걸쳐 급속 지속정주(rapid intravenous infusion)하였을 때, 시간, 농도경과(concentration time course)의 반로그 그래프.

Cl 과 V_{ss} 를 이용하여, 반감기($t_{1/2}$), 전환 시간, 분율전환속도를 유도할 수 있다.

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V_{ss}}{Cl} = \ln(2) \cdot \frac{V_c + V_t}{Cl} \quad (5-15)$$

전환 시간

$$t_t = \frac{V_c + V_t}{Cl} \quad (5-16)$$

분율전환속도

$$k_{out} = \frac{1}{t_t} \quad (5-17)$$

Estradiol의 예측 전환속도(predicted turnover rate)는 기존 문헌보고와 일치하였지만, estradiol의 시간, 농도경과는 여러 문헌자료에서 예상한 것보다 더 빠른 감소(washout)를 보인다. 표 5-3에 15명의 폐경기 여성으로부터 얻은 자료를 요약하였다.

표 5-3. 15명의 폐경기 여성으로부터 수집한 estradiol의 평균 약동학 자료(mean kinetic data for estradiol from 15 post-menopausal women)

	R_{in} ($\mu\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$)	C_{ss} ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Cl ($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	V_{ss} (L)	$t_{1/2z}$ (min)	MRT (min)
Mean	19	–	1.6	50	26	18
SD	8.1	–	0.58	30	29	20
CV %	43	–	36	60	110	110
Max	36	41	2.9	140	120	85
Min	< 1	<20	0.76	20	9.0	6.3

연구된 폐경기 인구집단에서 전환속도는 평균이 $19 \mu\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ 이었고, 최소값과 최대값은 각각 $1 \mu\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ 미만과 $36 \mu\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$ 이었다. 분율전환속도의 범위는 분당 1%에서 15%였고, 평균은 분당 3%였다. 따라서 estradiol의 총량은 $19 \mu\text{g}/24 \text{ h}/(0.03 \times 60)/\text{h} = 0.4 \mu\text{g}/\text{h}$ 된다. 이 인구집단에서 청소율은 $0.76\text{--}2.9 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 이었고, 가임기 여성의 청소율과 유사하다. 그러므로, 폐경기 여성에서 estradiol의 수치가 더 낮은 것은 청소율 증가보다는 전환속도 감소가 원인이다.

5.5. 모형비교(comparison of model)

항상성에는 포화 가능한 여러 과정이 병렬로 동시에 관여한다. 여기에는 포화 가능한 흡수(saturable uptake), 포화 가능한 신장 재흡수(saturable renal reabsorption) 및 되먹임(feedback)이 포함될 수 있다. 이런 요인이 합쳐지면 내인성 화합물의 전환자료(예: 생체이용률) 분석과 해석이 더욱 복잡해진다. 투약 후 값(post-dosing values)에서 기저값(baseline)을 뺀으로써 기저값에 대하여 투약 후 값을 조절하는 방법은 기저값이 상수이거나 매우 짧은 시간 동안에 측정되는 경우에만 적절하다. 그러나 기저값이 일정한 경우는 다소 예외적인 면이 있다(그림 5-9).

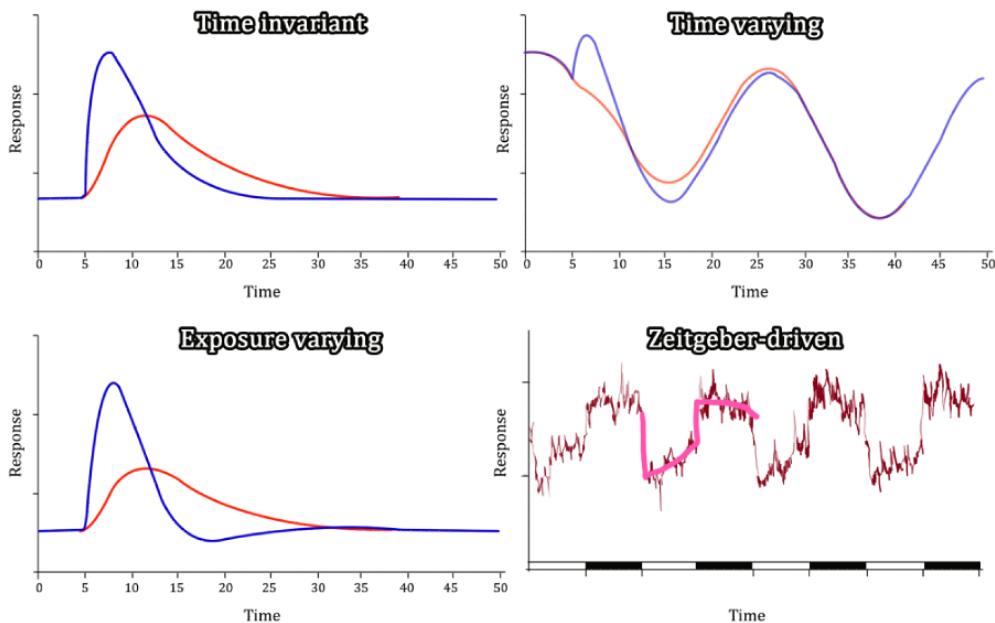


그림 5-9. 일정한 기저값(왼쪽 위), 하루 변이(diurnal variation)에 의한 진동 기저값(oscillating baseline, 오른쪽 위), 되먹임(feedback)에 의하여 조절되는 기저값(왼쪽 아래), 비대칭 진동 기저값(oscillating asymmetric baseline, 오른쪽 아래). 주황색 선은 느린 입력 함수로 투여되는 화합물 X의 시간, 농도 관계이며, 파란 선은 시스템에 신속하게 입력되는 경우를 나타낸다. 입력 속도가 느린 시스템과 빠른 시스템의 용량은 동일하며, 이것은 왼쪽 위 그림에서 AUC가 동일하다는 것으로 알 수 있다. 투약 후 값에서 투약 전 기저값을 빼면 하루 변이(오른쪽 위), 되먹임(왼쪽 아래), 일정 시간마다 투약되는 경우(timekeeper driven, 오른쪽 아래) 잘못된 결과가 나올 수 있다. 내인성 농도가 되먹임에 의하여 조절되는 왼쪽 아래 그림에서 보면, 신속투여제형(rapid dosage form)에서는 경미한 반동(rebound, 예상 기저값보다 낮은 부분) 또한 보인다. 오른쪽 아래 그림은 생체시계(Zeitgeber, timekeeper, 예: 동물실험실의 12/12시간 명암 주기) 방법으로, 예를 들어 체온과 같은 반응을 외부에서 조절하는 것을 의미한다.

전환속도와 효소의 분해는 세포내 과정의 역학에 대하여 중요한 정량적 자료를 제공한다. 간효소에 대하여 이러한 정보는 매우 방대하나, 신경효소(neuronal enzyme)의 전환속도 정보는 다소 부족하다. 전환 과정(turnover process)은 신체의 어떤 부위에서는 신속하지만 다른 곳에서는

느릴 수 있다. 이에 대한 좋은 예는 아세틸콜린 에스테르 분해효소(acetylcholinesterase, AChE)의 전환속도인데, 성숙한 쥐(rat)의 대뇌에서 약 2-3일이다(Waldmann 등 [1970], Wenthol 등 [1974]). 반면에 혈액에서 AchE의 전환속도는 아마도 적혈구의 생존기간(60일)과 관련되어 있는 것 같다. Hyaluronan은 전환 과정이 포화 가능하다. 표 5-4에서, 일구획 모형(one-compartment model), 기본 전환모형(basic turnover model), 약력학에서 사용되는 전환모형(turnover model used in pharmacodynamics)에 대한 일부 식과 식마다의 모수화 방식(parameterization)을 비교하였다.

표 5-4. 청소모형, 전환모형, 반응모형의 모수, 식, 기저값, 항정상태 결정인자, 반감기, 전환 시간, 청소율, 제거속도, 평균체류시간, 척도 인자 비교(comparisons of clearance, turnover, and response models with respect to parameters, equations, baseline value, determinants of steady state, half-life, turnover time, and scaling factors for clearance, elimination rate, and mean residence time)

	Clearance model	Turnover model	Response model
Model			
Primary variable	C (amount·volume ⁻¹)	A (arbitrary units)	R (arbitrary units)
Parameters	V, Cl	R_{in}, k_{out}	k_{in}, k_{out}
Equation	$V \cdot \frac{dC}{dt} = R_0 - Cl \cdot C$	$\frac{dA}{dt} = R_{in} - k_{out} \cdot A$	$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot R$
Determination of steady state	$C_{ss} = \frac{R_0}{Cl}$	$A_0 = \frac{R_{in}}{k_{out}}$	$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$
Baseline	0	$A_0 = \frac{R_{in}}{k_{out}}$	$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}}$
Half-life	$\frac{\ln(2) \cdot V}{Cl}$	$\frac{\ln(2)}{k_{out}}$	$\frac{\ln(2)}{k_{out}}$
Turnover time or MRT	$MRT = \frac{V}{Cl} = \frac{1}{K}$	$\bar{t} = \frac{1}{k_{out}}$	$\bar{t} = \frac{1}{k_{out}}$
Scale factor	$Cl \propto BW^b$	$R_{in} \propto BW^b$	$k_{in} \propto BW^b$
Scale factor	$K \propto BW^{-0.25}$	$k_{out} \propto BW^{-0.25}$	$k_{out} \propto BW^{-0.25}$
Scale factor	$MRT \propto BW^{0.25}$	$\bar{t} \propto BW^{0.25}$	$\bar{t} \propto BW^{0.25}$

5.6. 체온의 전환(turnover of body temperature)

체온은 전환 개념과 음성 되먹임(negative feedback)에 대한 좋은 예이다. 다음 절에서 단순 전환모형으로 체온을 모형화할 수 있는 방법에 대하여 살펴 보겠다. 체온은 설정점(set point)으로

특성화할 수 있다. 체온 설정점은 인체의 내부표준(internal standard)과 같은 것인데, 체온 설정점 주변으로 체온이 변할 수 있다. 사람은 37°C 를 기준으로 체온이 변동한다. 살리실산염(salicylates)은 고열 상태의 체온을 낮추지만, 체온 설정점을 낮추지는 않는다. 아세트아미노펜(acetaminophen)은 체온 설정점 아래로도 체온을 낮출 수 있다.

한 실험에서 5-HT_{1A} 작용제(agonist)인 8-OH-DPAT 0, 30, 125, 500, 2000 μg 을 각각 다섯 군의 쥐(rat)에게 피하 투여하였다. 이 약물은 간접적으로 체온을 낮춘다. 기저 체온곡선 밑으로 체온이 감소하고, 그림 5-10에 이를 평균값으로 그렸다.

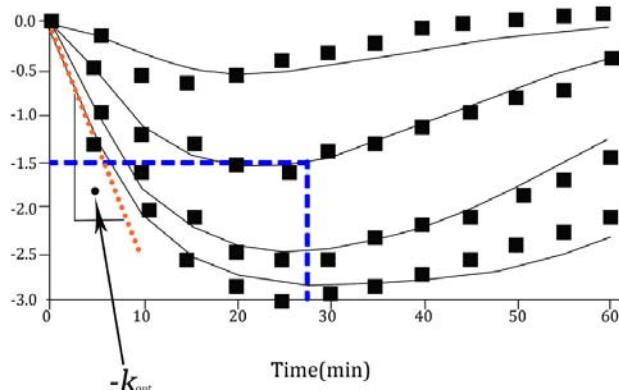


그림 5-10. 8-OH-DPAT를 네 용량으로 피하 투여하였을 때 측정값과 예측값에 대한 시간 반응 그래프. 각 군에서의 반응, 즉 평균 체온 감소(mean decrease in body temperature)는 기저군(baseline group, 0 μg)과의 차이로 나타내었다.

역제 함수(inhibitory function) $H(A)$ 는 다음과 같다.

$$H(A) = 1 - \frac{I_{\max} A^n}{ID_{50}^n + A^n} \quad (5-18)$$

I_{\max}, ID_{50}, n 은 각각 $H(A)$ 함수의 최대 약효, 역가(potency), 시그모이드 요소(sigmoidicity factor)이다. A 는 생체상(biophase)에서의 약물의 양이다. 반응 R 에 대한 전환함수(turnover function)는 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot H(A) - k_{out} \cdot R \quad (5-19)$$

8-OH-DPAT가 체온을 감소시키는 것은 반응소실(loss of response)을 촉진시켰다가 보다는, 전환속도 k_{in} 에 대한 억제작용(inhibitory action) 때문으로 가정한다. 동적 항정상태(dynamic steady state)에서 식 5-19의 연합반응(combined response)과 식 5-18의 억제함수(inhibitory function) 간의 관계는 다음과 같다.

먼저 기저상태에서 식 5-19는 다음과 같다.

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

$$R_0 = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot H(A)$$

$$A = 0$$

$$H(A) = 1 - \frac{I_{\max} A^n}{ID_{50}^n + A^n} = 1$$

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

동적 항정상태에서 식 5-19는 다음과 같다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot H(A) - k_{out} \cdot R_{ss} = 0$$

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot H(A)$$

$$A \neq 0$$

$$H(A) = 1 - \frac{I_{\max} A^n}{ID_{50}^n + A^n}$$

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

$$R_{ss} = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left(1 - \frac{I_{\max} A^n}{ID_{50}^n + A^n} \right) = R_0 \cdot H(A)$$

$$R_{ss} = R_0 \cdot H(A) = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 - \frac{I_{\max} A^n}{ID_{50}^n + A^n} \right] \quad (5-20)$$

이 관계식은 주에서 8-OH-DPAT에 의한 체온의 용량반응함수(dose-response function)이다. 함수는

값 k_{in}/k_{out} 에서 시작하여, A 또는 용량을 증가시킴에 따라 감소하게 된다. 기저 온도 R_0 와의 가장 큰 차이인 Δ_{max} 는 다음과 같이 표현한다. 최대효과 $R_0 \cdot H(A)$ 는 A 가 대단히 커져서(∞) 아래 식의 ID_{50}^n 을 무시할 수 있을 때 나온다.

$$\Delta_{max} = R_0 - R_0 \cdot H(A) = \frac{k_{in}}{k_{out}} - \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot \left[1 - \frac{I_{max} A_{\infty}^n}{ID_{50}^n + A_{\infty}^n} \right] = \frac{k_{in}}{k_{out}} \cdot I_{max} \quad (5-21)$$

그림 5-11는 위에서 논의한 실험의 용량반응곡선을 보여준다. 이 곡선으로부터 ID_{50} 또는 Δ_{max} 를 쉽게 구할 수 있다. Δ_{max} 는 약에 의한 최대 체온감소폭이다. 그림 5-11에서 $k_{in}=1$, $k_{out}=0.13$, $I_{max}=0.41$ 이고, $\Delta_{max}(I_{max}/k_{out}=0.41/0.13)$ 은 3°C 이다.

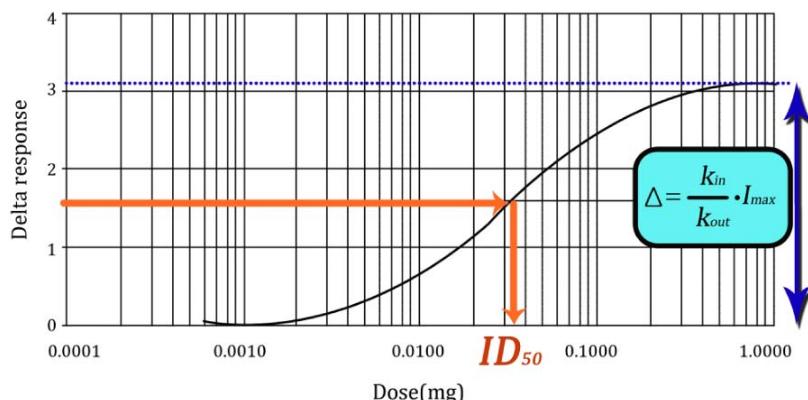


그림 5-11. 용량에 대한 델타 반응(delta response) 시뮬레이션. 델타 반응은 기저값으로부터의 변화에 해당한다. $k_{in}=1$, $k_{out}=0.13$, $I_{max}=0.41$ 이고, Δ_{max} 는 $0.41/0.13$ 이다.

체온은 음성 되먹임 조절 시스템임을 명심하자. 위의 분석은 60분까지로 제한되어 있어서, 전환 특성을 되먹임 조절이 없는 단순모형으로 근사할 수 있다. 주의 체온 자료는 두 개의 병렬 결합 전환모형(parallel coupled turnover model)으로 확장하여 분석할 수도 있다. 이 모형은 일간 체온 리듬(circadian temperature rhythm), 화학적으로 유발된 저체온증(chemically induced hypothermia), 저체온에 대한 내성 발생(tolerance development to hypothermic response) 및 동물 조작(handling of the animals)과 관련된 체온 변화를 다룰 수 있다(그림 5-12. Sällström 등 [2005]).

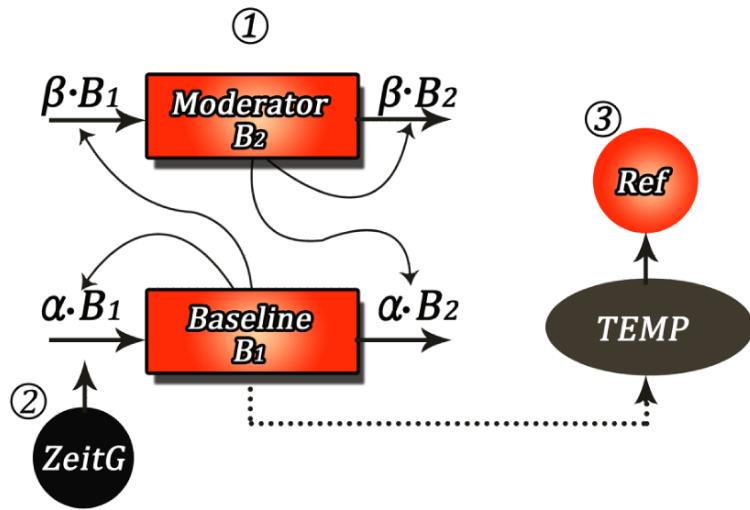


그림 5-12. 외부 생체시계(external Zeitgeber, Block 2)가 내인성 바이오리듬 모형(intrinsic biorhythm model, Block 1)의 생체리듬(biorhythm)을 바꾸는 것을 도식화한 그림

기저값(baseline, B_1)과 조절기(moderator, B_2)의 행태(behavior)를 기술해주는 Peletier 모형의 미분 방정식은 수학적으로 표현하면 다음과 같다.

$$\begin{cases} \frac{dB_1}{dt} = \alpha \cdot (B_1 - B_2) - B_1^3 + g(t) \\ \frac{dB_2}{dt} = \beta \cdot (B_1 - B_2) \end{cases} \quad (5-22)$$

α 와 β 는 일차 속도상수(first-order rate constants, min^{-1})이다. 생체시계(Zeitgeber, timekeeper) $g(t)$ 는 외부 조명의 조건(on/off)을 기술한다. B_1 과 B_2 의 전환속도는 B_1 가 좌우하나, 소실(loss)은 B_2 가 좌우한다. 음성 되먹임 고리는 조절기(moderator)에 의하여 형성된다. B_1 의 증가가 B_2 의 증가를 자극하며, 이것은 다시 B_1 로 되먹임되어 B_1 의 소실이 증가한다. B_1 의 변화는 $-B_1^3$ 항 때문에 세제곱으로 소실이 증가되는 형태로 증폭된다. $g(t)$ 를 0으로 설정하면, α 가 β 보다 크다는 조건 하에 평균이 0이면서 이 주위로 진동하는 시스템이 될 것이다. 동물실험실(animal room)에서 $g(t)$ 의 영향은 네모형 파동함수(square wave function)로 모형화할 수 있다.

$$g(t) = \begin{cases} 0 & 6AM - 6PM \\ dark & 6PM - 6AM \end{cases} \quad \begin{matrix} (light on) \\ (light off) \end{matrix} \quad (5-23)$$

불이 꺼지면 동물이 더욱 활동적으로 변하기 때문에, $g(t)$ 는 강도모수(intensity parameter, *dark*로 표시)를 가지는 야간 촉진제(night stimulus) 형태로 모형화하였다. 진동일반함수(oscillatory generic function)인 B_l 은 실제 생리적 변수(이 경우에는 체온, 심박수 혹은 혈압)의 크기와 그에 해당하는 진폭(amplitude)으로 다시 척도를 조절할 필요가 있다(기준 온도 reference temperature T_{ref} $37.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 진폭 amplitude 3%).

$$T_{baseline} = T_{ref} \cdot (1 + amplitude \cdot B_l) \quad (5-24)$$

하루주기 모형(circadian model)은, 불이 들어오고 나감에 따라서 온도가 비대칭적으로 변화되는 것(asymmetric light on/off temperature profile)을 적절하게 기술해준다. 불이 켜져 있는 동안 낮은 온도로($\sim 37.2^{\circ}\text{C}$) 느리게 증가한다. 불이 꺼지면 온도가 갑자기 증가하여 불이 꺼져 있는 동안 비교적 일정한 온도($\sim 37.8^{\circ}\text{C}$)를 유지한다. 그러다가 다시 불이 켜지면 온도는 빠르게 떨어진다(그림 5-13).

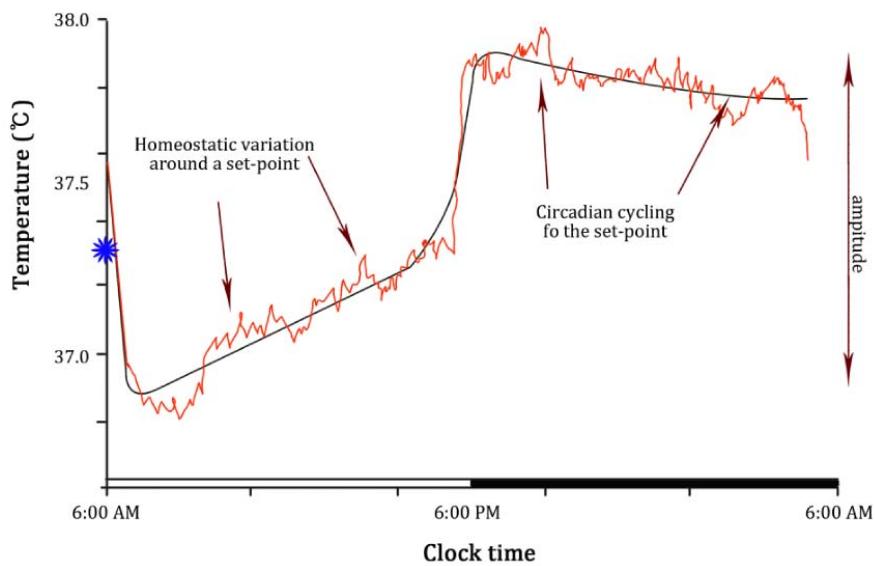


그림 5-13. 12/12시간 명암주기(12/12 hour light/dark cycle)에서 처치하지 않은 주(untreated rats)의 체온 하루주기 리듬(circadian rhythm).

표 5-5. 대조동물에서 하루주기 체온의 모수, 단위, 추정값, 상대 표준편차[parameter, units, estimate and relative standard deviation (CV %, inter-individual variability) of the circadian body temperature model in control animals]

Parameter	Units	Estimate	CV%
α	min^{-1}	0.026	5
β	min^{-1}	0.0037	3
dark	–	0.053	2
T_{ref}	°C	37.3	.02
amplitude		0.033	2

기저 모형(식 5-21)으로 수행한 시뮬레이션과 표 5-5의 모수는 $g(t)$ 가 0으로 고정될 때도 진동이 안정적임을 보여 주었다. 시스템 반응의 시간경과는 대칭적이었으며, 생체시계(Zeitgeber)가 존재할 때보다 진폭이 작았고, 주기(period)가 짧음과 동시에, 현저한 온도 변화도 적었다(그림 5-14).

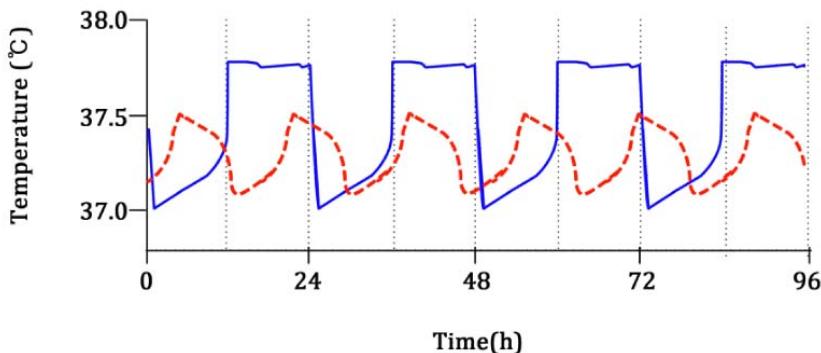


그림 5-14. 생체시계(Zeitgeber)를 이용하지 않는 경우(free-running, 점선)와 생체시계(Zeitgeber)를 이용하여 주기(period)를 바꾼 경우(entrained, 실선)의 온도 진동. 생체시계를 이용하지 않은 경우는 주기는 24시간 미만이었으나, 외부 생체시계(external Zeitgeber)를 이용하면 이 주기는 12/12시간 명암주기(12/12 hour light/dark cycle)와 같아진다. Sällström 등 [2005]의 모형을 사용하여 시뮬레이션 하였다.

5.7. 되먹임(feedback)

세 가지 다른 형태의 되먹임 즉, 고유(inherent), 양성(positive), 음성(negative) 되먹임(feedback)에 대하여 간단하게 논의하여 보자. 뒤에 나오는 약력학에서도 되먹임에 대하여 다루고 있지만 주로 반응(response)에 초점을 두고 있다.

가장 간단한 유형의 되먹임은 고유 되먹임이고, 다음과 같은 관계를 가진다.

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C \quad (5-25)$$

이 식의 의미는 농도가 낮을수록, 농도 감소속도가 줄어든다는 것이다.

양성 되먹임의 예로 세균증식(bacterial growth)을 들 수 있다. 다음 식에서 나온 것처럼, 세균의 수(A)가 증가할수록 군집성장속도(rate of growth of the population, dA/dt) 역시 증가한다.

$$\frac{dA}{dt} = k_{growth} \cdot A - k_{kill} \cdot C(t) \cdot A \quad (5-26)$$

시간 t 에서의 농도 $C(t)$ 는 약물노출(drug exposure)에 대한 함수이다.

음성 되먹임 시스템을 설명하기 위하여 Ackerman 등 [1964]이 개발한 호르몬 당 모형(hormone-glucose model)을 약간 수정하였다. 그림 5-15에 이 모형을 어떻게 수정하였는지 나타내었다. 이 모형에서 $H(t)$ 로 되어 있는 $H(C)$ 는 R (생화학적 생체지표 biochemical biomarker, 혹은 기능적 반응 functional response)의 전환속도를 촉진시키거나 억제하는 약물함수이다. 분율전환속도(fractional turnover rate, k_{out})와 조절기(moderator)의 역가(potency, M_{50}) 또한 모형의 특성을 결정한다.

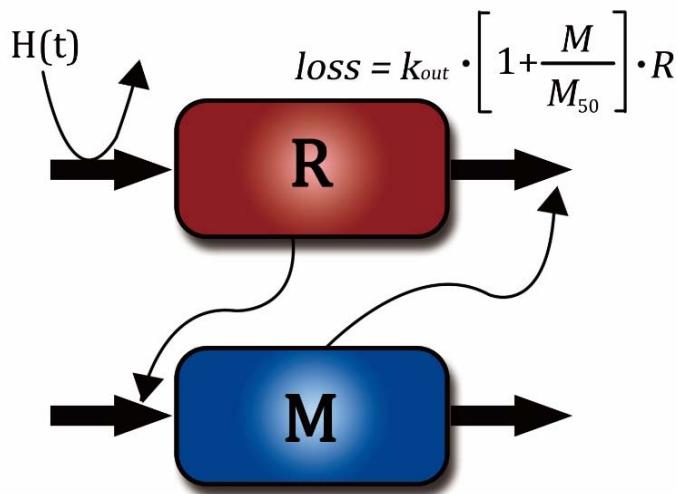


그림 5-15. 수정된 Ackerman 등 [1964]의 호르몬 당 모형(hormone-glucose model). R 은 관찰된 반응 구획(observed response compartment)이고 M 은 조절기(moderator)이다. $H(t)$ 는 R 의 전환속도(turnover rate)를 촉진 또는 억제하는 약물 함수(drug function)이다. 분율전환속도(fractional turnover rate, k_{50})와 조절기(moderator)의 역가(potency, M_{50})도 이 모형의 특성을 결정지을 수 있다.

반응(R)의 전환은 다음과 같이 정의한다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot H(C) - k_{out} \cdot M \quad (5-27)$$

반응 조절기(M)의 전환은 다음과 같다.

$$\frac{dM}{dt} = k_{tol} \cdot R - k_{tol} \cdot M \quad (5-28)$$

모수 k_{tol} 은 조절기의 생성 및 소실을 결정하는 일차속도상수이다. R 의 소실은 조절기(M)에 따라서 달라지기도 하는 비선형 과정이다. R 의 소실은 다음과 같이 표현한다.

$$loss = k_{out} \cdot M \quad (5-29)$$

이 관계식은 조절기의 농도가 높을수록 R 의 소실 속도가 커진다는 것을 보여준다. 다시 말해, 음성 되먹임 시스템은, 조절기가 증가하거나(식 5-27) 반응 수준이 증가할수록(식 5-28), 반응 소실이 커지므로(식 5-29), 반응의 반감기가 짧아진다. 따라서 음성 되먹임 시스템은 동적 항정상태에 빨리 도달하고, 최대 반응 도달시간이 짧아진다. 그림 5-16에서 이 현상을 잘 볼 수 있다.

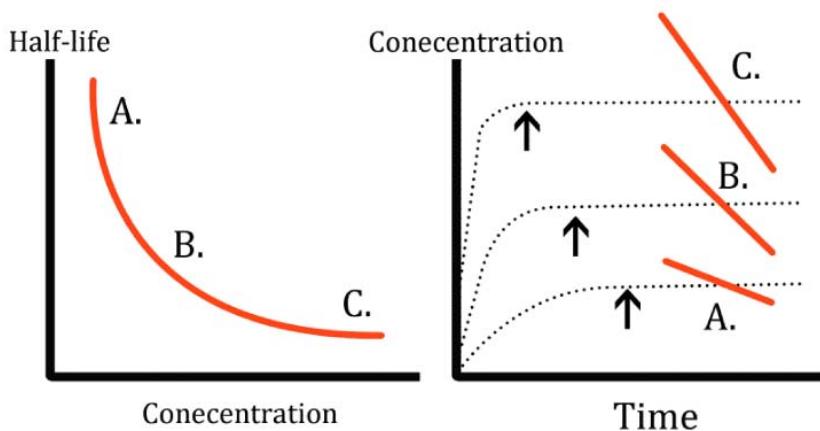


그림 5-16. 제거가 음성 되먹임에 의하여 조절되는 시스템에서 농도, 반감기 그래프(왼쪽)와 이 시스템에서 세 종류의 지속정주속도로 시뮬레이션한 시간, 농도 그래프(오른쪽).
왼쪽 그림에서 농도가 높을수록, 반감기가 짧은 것을 볼 수 있다. 오른쪽 그림에서 지속정주속도가 높을수록 농도가 증가하므로, 반감기가 짧아지고, 항정상태 도달시간도 짧아진다. 오른쪽 그림 A, B, C의 기울기가 급할수록 반감기는 짧은 것이다.

가령, 면역글로불린, 크레아티닌 같은 내인성 시스템이나 반응을 항정상태로 유지하면서 단회정주로 표지약물(tracer dose)을 투여할 경우, 표지자(tracer)는 그림 5-16 오른쪽 그래프의 기울기 A, B, C의 속도로 소실될 것이다. 이 기울기를 가장 간단한 형태의 음성 되먹임 모형으로부터 유도하면 원래는 k_{out} 과 M 의 함수이나, 동적 항정상태에서는 $M=R$ 이어서 다음과 같게 된다.

$$Slope_{A,B \text{ or } C} = k_{out} \cdot \left[1 + \frac{R_{A,B \text{ or } C}}{M_{50}} \right] \quad (5-30)$$

예를 들어, 혈청 IgG는 농도가 증가할수록 반감기가 점진적으로 짧아진다. 그러나 혈청농도 $30 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 가 되면, 반감기가 한계점인 11일 정도가 되고(Waldmann 등 [1970]), 혈청 IgG 농도가 더 증가한다고 하여도 반감기는 더 이상 짧아지지 않는다. 여기에 대한 기전으로 IgG에 특이한 포화 가능한 방어 시스템(saturable protection system)을 가정하고 있다.

5.8. 분석 예제

5.8.1. 전환: 면역 글로불린의 피하 투여(turnover-Sc dosing of immunoglobulin)

○ 배경

투약 전 성장호르몬의 평균 농도가 $32 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 인 자원자에게 $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 성장호르몬 IgX를 피하로 투여한 후 시간농도 자료를 얻었다(그림 5-6).

○ 실습목표

- 내인성 화합물의 전환을 모형화한다.
- 전환 속도와 청소율을 동시에 추정한다.
- 흡수속도상수, 주입 시간 및 전환 시간을 추정한다.
- 미분방정식을 세워본다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정: 미분방정식
- 분석 실행
- 결과 확인
- 자료 추가

○ 자료 확인 및 불러오기

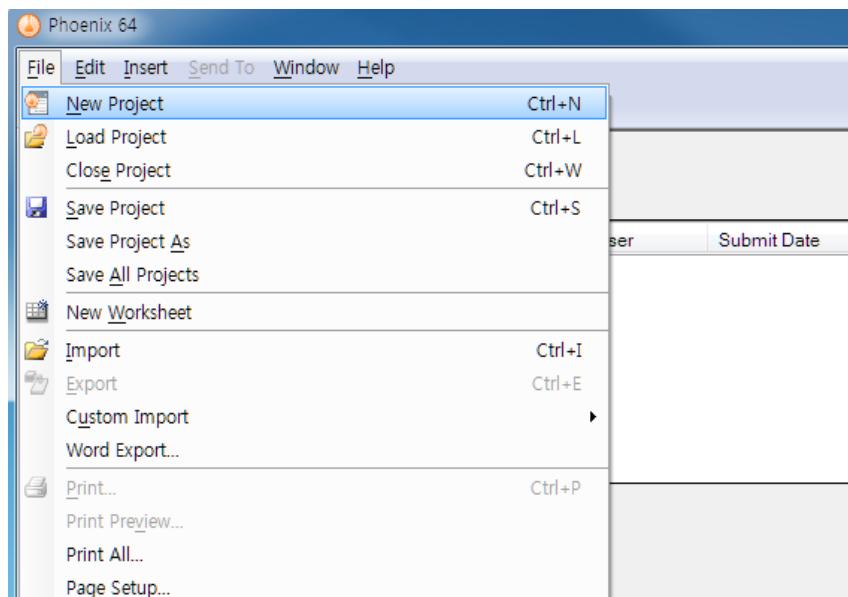
- PK30.csv

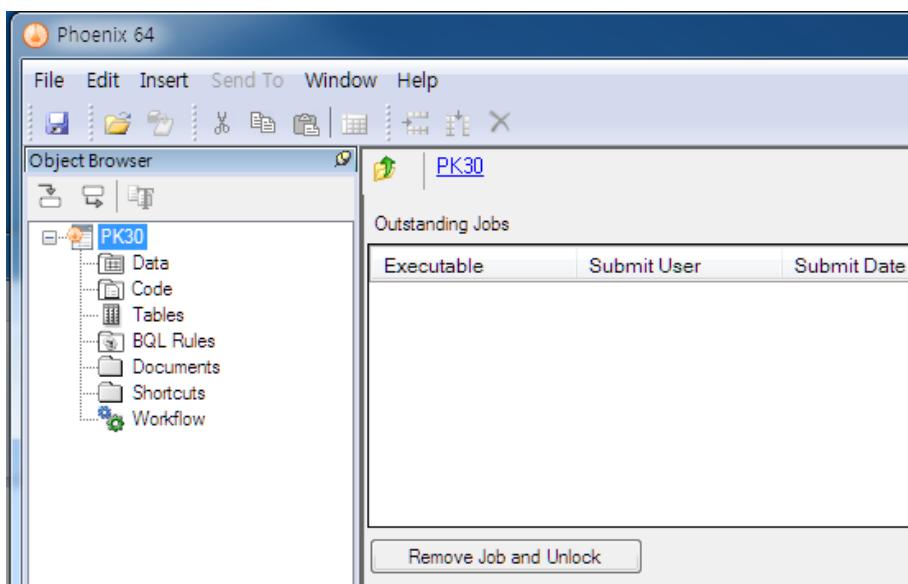
Time	Concentration
0	32
2	221
3	213
4	203
5	175
6	157

8	102
10	77
15	40
24	26
32	32
48	22
72	29

- 새 프로젝트를 열고 PK30이라 명명한다.

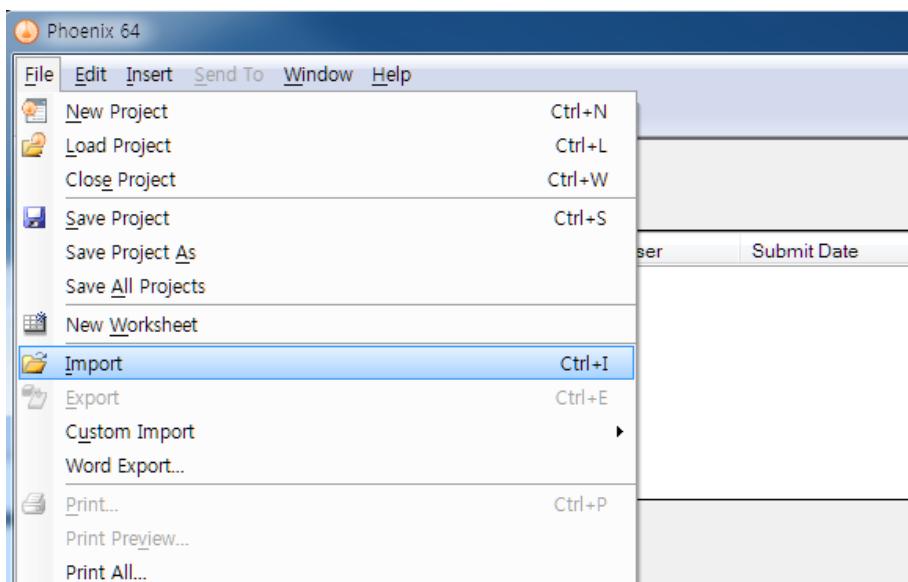
File → New Project → 프로젝트명에 PK30 입력

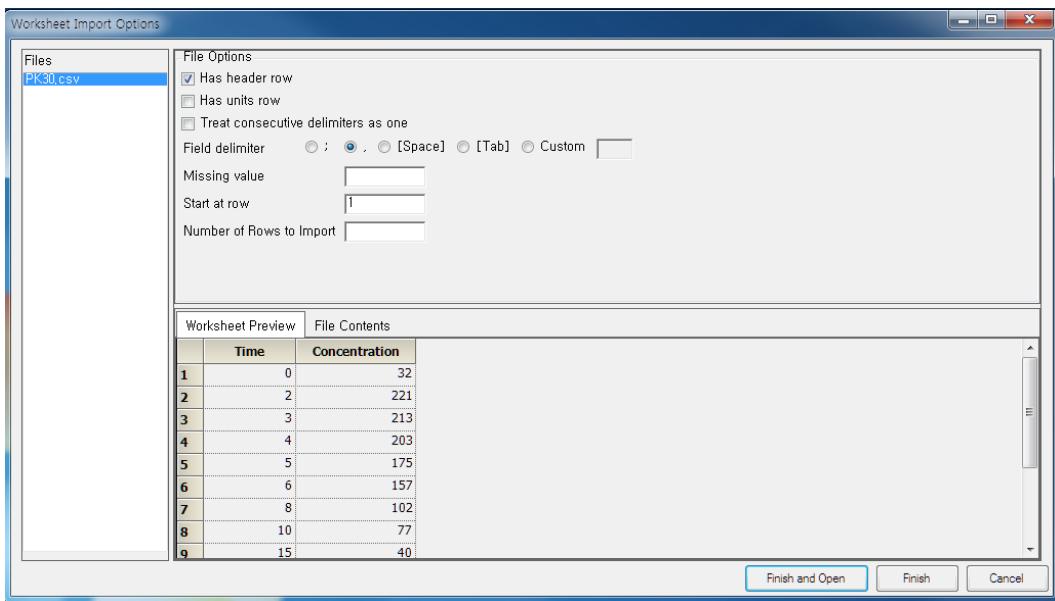




– PK30.csv를 불러 온다

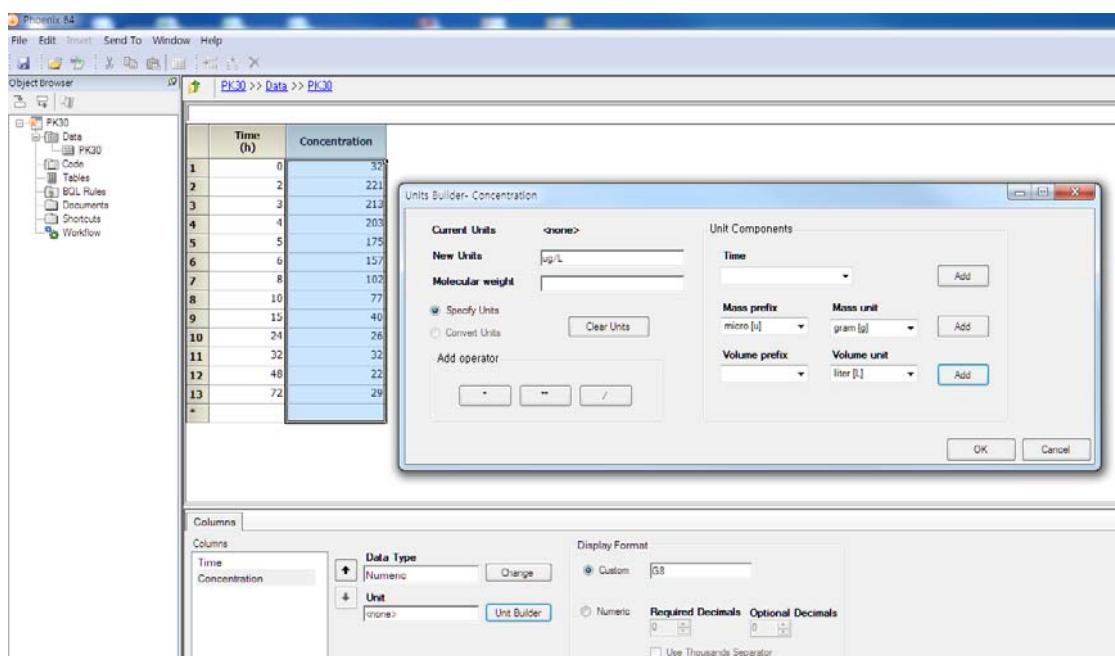
File → Import → PK30.csv 선택 → 열기 → Finish and open(혹은 Data 우클릭 → Import)





– 단위를 설정한다(생략 가능).

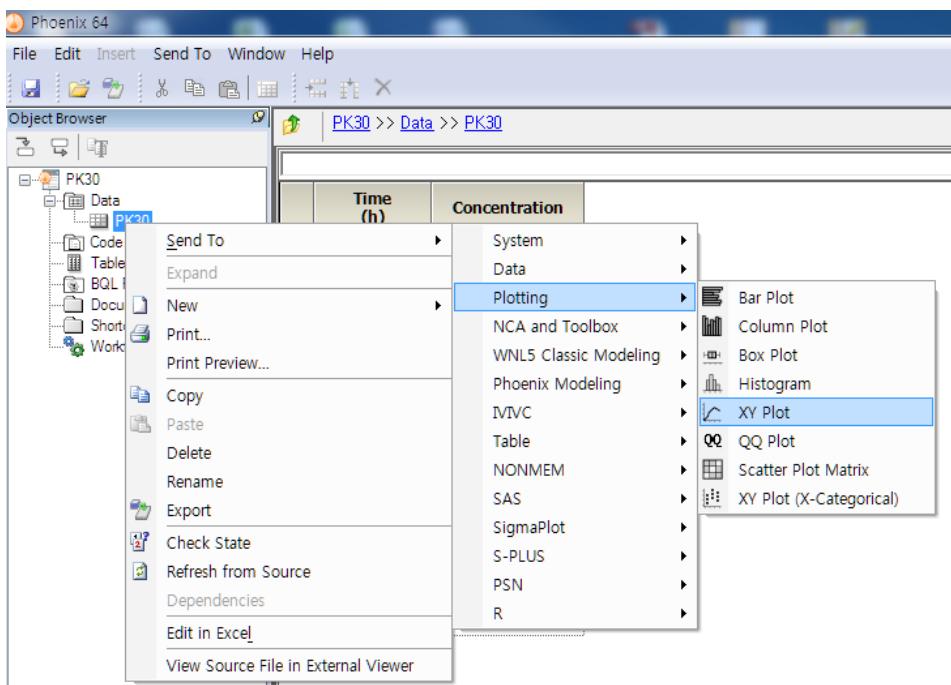
데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 Time의 단위를 h, Concentration의 단위를 µg/L로 기입한다. 직접 입력하거나 Unit Builder를 사용할 수 있다.



○ 자료 탐색: 도표작성

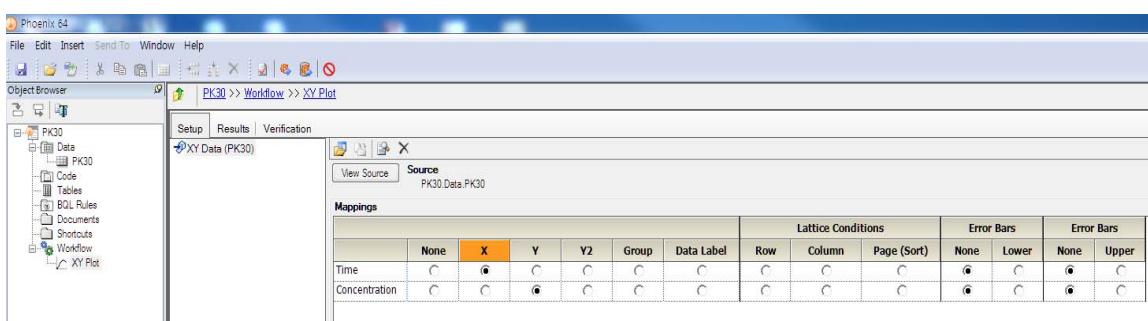
- XY Plot 실행

데이터 시트 우클릭 → Send to → Plotting → XY Plot → 실행



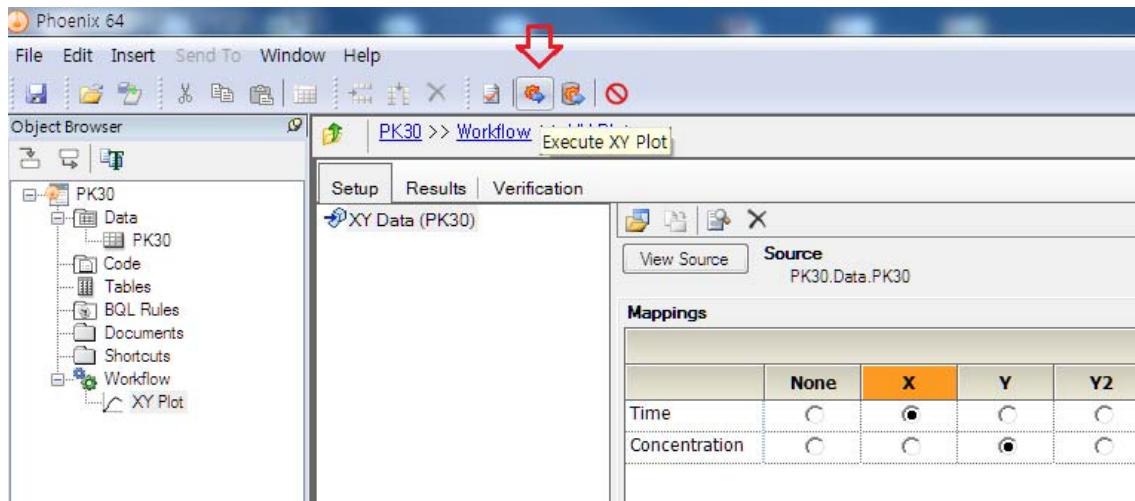
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Concentration을 Y축에 맵핑한다.



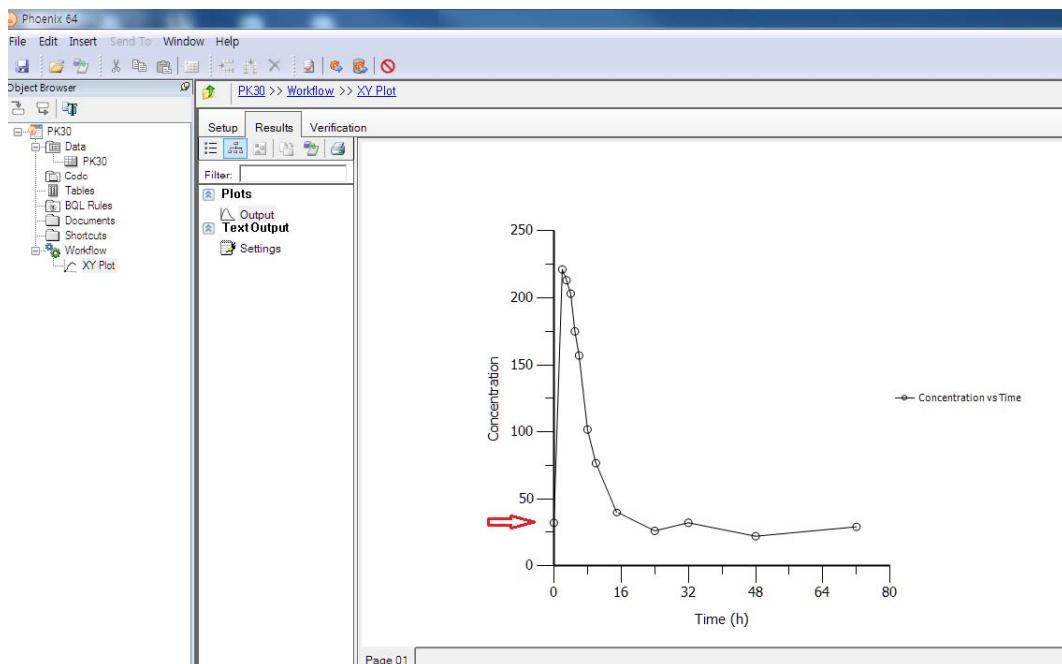
– Plotting 실행

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭한다.



– Plotting 결과

Result 탭 → Plots → Output을 선택한다.



혈장 농도 그래프에서 투약 전 평균 농도가 $32 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 임을 확인할 수 있다.

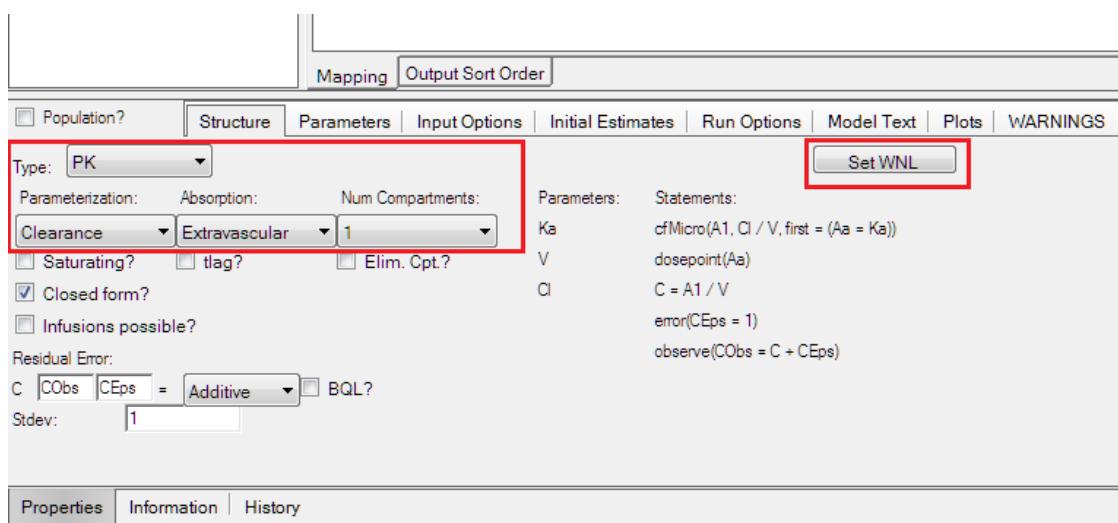
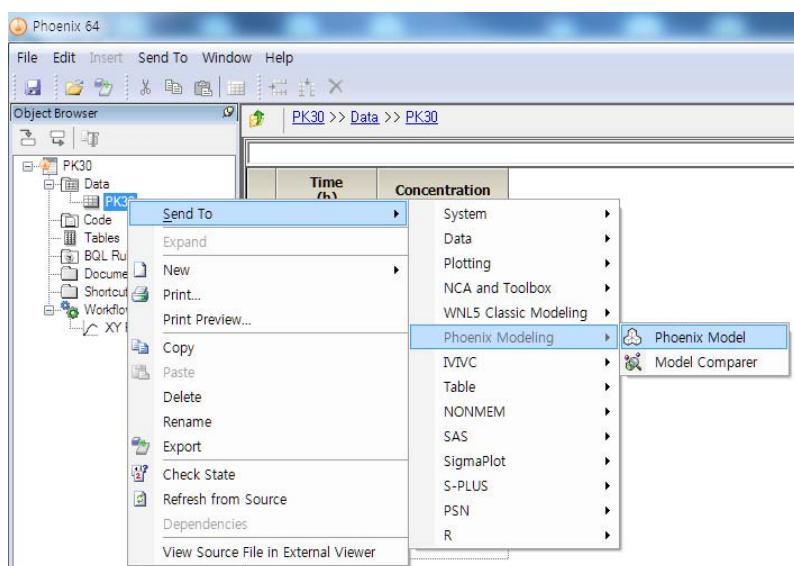
○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(built-in model vs. user-defined model)

PK turnover 모형을 위한 버튼 형식의 그래픽 인터페이스를 제공하는지 확인한다.

Data sheet 우클릭 → Send to → Phoenix Modeling → Phoenix Model → 실행



Phoenix는 다음의 내장 약동학 모형을 제공한다.

Model Selection		Weighting/Dosing Options		Parameter Options		Engine Settings		Plots	
	Number	Input	Compartments	MicroMacro	LagTime	EliminationRate			
▶	1	IV-Bolus	1	-	No	1st order			
	2	IV-Infusion	1	-	No	1st order			
	3	1st Order	1	-	No	1st order			
	4	1st Order	1	-	Yes	1st order			
	5	1st Order	1	K10=K01	No	1st order			
	6	1st Order	1	K10=K01	Yes	1st order			
	7	IV-Bolus	2	micro	No	1st order			
	8	IV-Bolus	2	macro	No	1st order			
	9	IV-Infusion	2	micro	No	1st order			
	10	IV-Infusion	2	macro	No	1st order			
	11	1st Order	2	micro	No	1st order			
	12	1st Order	2	micro	Yes	1st order			
	13	1st Order	2	macro	No	1st order			
	14	1st Order	2	macro	Yes	1st order			
	15	IV-Bolus / IV-Infusion	1	micro	No	1st order			
	16	IV-Bolus / IV-Infusion	2	micro	No	1st order			
	17	IV-Bolus / IV-Infusion	2	macro	No	1st order			
	18	IV-Bolus	3	macro	No	1st order			
	19	IV-Infusion	3	macro	No	1st order			

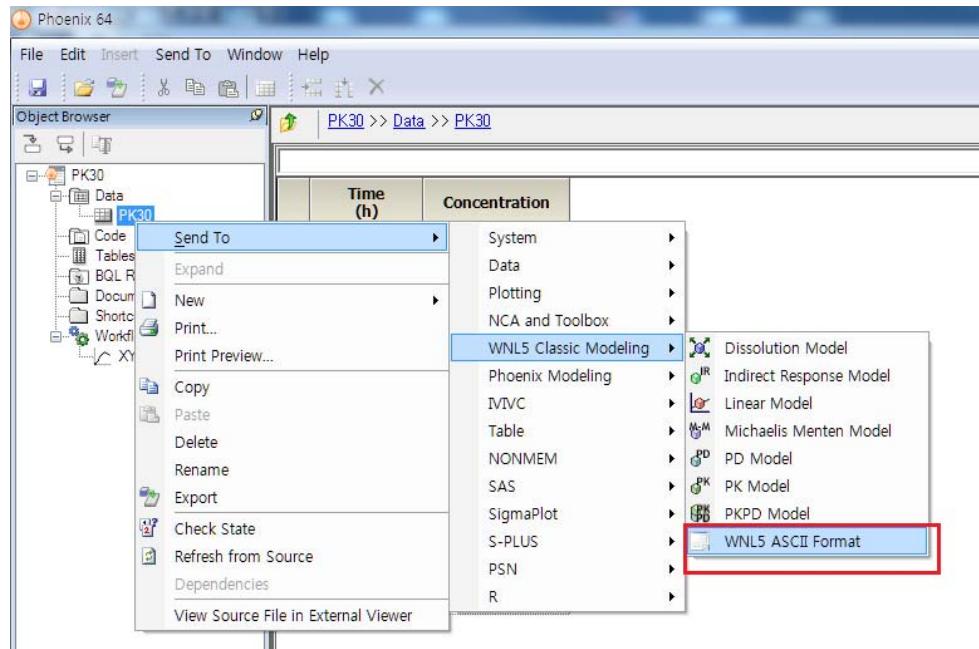
PK turnover 모형은 내장되어 있지 않으므로 직접 텍스트 형태의 코드를 입력하여야 한다.

- 작성 언어 선택

입력은 Phoenix modeling language (PML) 또는 ASCII format로 할 수 있다. 여기서는 ASCII format을 선택한다.

Windows 메모장을 이용하여 모형을 입력한다. 데이터 시트 우클릭 → Send to → WNL5 Classic

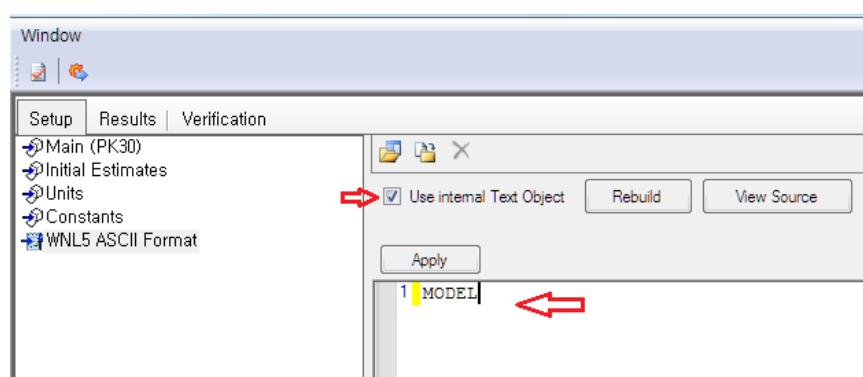
Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행



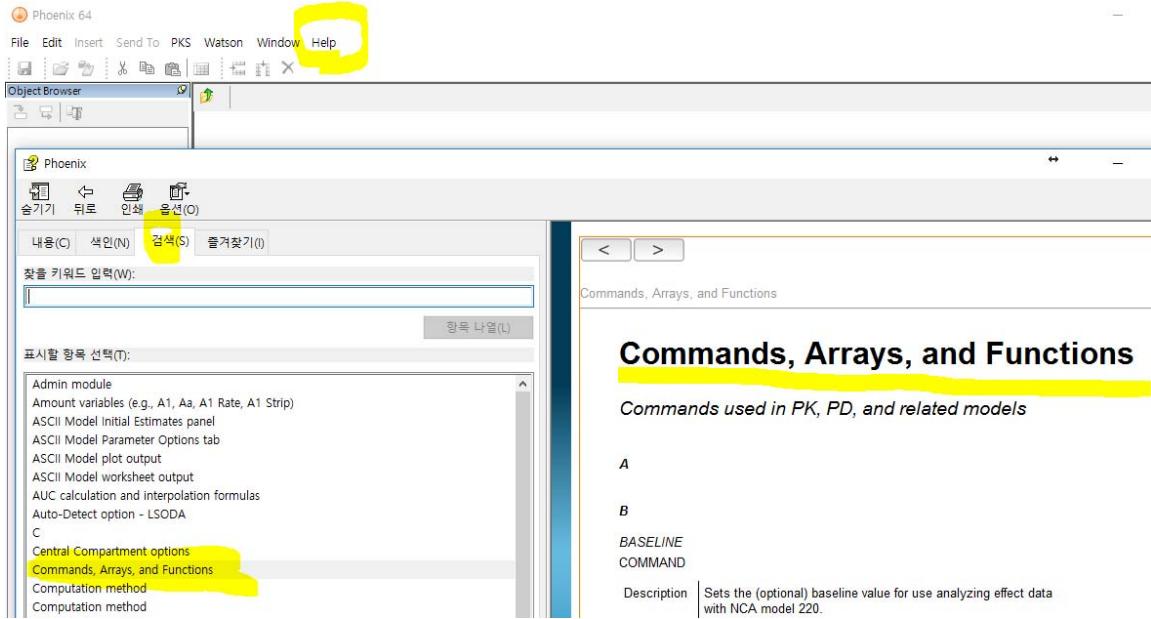
- ASCII format으로 코드 작성

직접 코드를 입력하거나, 코드를 작성한 후 불러온다.

직접 코드를 입력할 경우, WNL5 ASCII Format → Use internal text object를 클릭 → 입력창에 입력



ASCII 포맷으로 코드를 작성할 때 피닉스 번들 프로그램의 도움말 기능을 활용하면 코드를 명확하게 이해할 수 있다.



아래 코드의 여러 명령어를 상기 도움말에서 찾아 볼 수 있다. 아래와 같은 코드 파일을 command file이라고 한다(NONMEM에서는 제어파일 control file이라고 한다). MODEL: 사용할 모형을 기술한다. COMM: COMMANDS 블록의 시작이며 END로 해당 블록이 끝난다. NDER: 미분방정식의 수, NPAR: 추정할 모수의 수, NSEC: 이차모수의 수, NCON: 상수의 개수, PNAM: 추정할 모수의 이름, SNAM: 이차모수의 이름, CON(번호): 상수(번호),

```

PK30_model.txt
MODEL
COMM
  NDER  1
  NPAR  4
  NSEC  5
  NCON  2
  PNAM  'VF', 'Ka', 'Synt', 'Cl'
  SNAM  'Css', 'T12', 'Tss', 'MRT1', 'MRT2'
END

```

```

TEMP
Dose1= CON(1)
Tlag = CON(2)
T=X
IF T LE Tlag Then
  FINF = 0.0
ELSE
  FINF = Dose1*Ka*exp(-Ka*(t-tlag))
ENDIF
END
START
Z(1)=Synt/CL
END
DIFF
DZ(1)=(FINF + Synt - CL*Z(1))/VF
END
func 1
f = z(1)
end
SECO
Css=Synt/CL
T12=0.693*VF/CL
Tss=3.5*T12
MRT1=VF/CL
MRT2=1/(CL/VF) - 1/Ka
END
EOM

```

항정상태 또는 기저상태에서 다음과 같다.

$$A_0 = \frac{R_{in}}{k_{out}} \quad (5-6)$$

$$Cl = V \cdot k_{out}, k_{out} = \frac{Cl}{V}, t_{1/2} = 0.693 / k_{out} = 0.693 \cdot \frac{V}{Cl}$$

$$C_0 = \frac{R_{in}}{V \cdot k_{out}} = \frac{R_{in}}{Cl}$$

$$Z(1) = \text{Synt} / CL$$

$$Z(1) \equiv C_{lgX}$$

Synt는 내인성 전환속도(endogenous turnover rate) R_{in}

또한

$$CSS = \text{Synt} / CL$$

$$V \cdot \frac{dC_{lgX}}{dt} = R_{in} + In_{sc} - Cl \cdot C_{lgX} \quad (5-11)$$

$$\frac{dC_{lgX}}{dt} = (R_{in} + In_{sc} - Cl \cdot C_{lgX}) / V$$

$$DZ(1) = (FINF + Synt - CL * Z(1)) / VF$$

$$DZ(1) \equiv dC_{lgX}/dt$$

VF는 V/F (apparent volume of distribution)

FINF는 In_{sc} 이며, 식 5-12에 시간지연(tlag)을 넣은 것이다.

$$In_{sc} = k_a \cdot FD_{sc} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (5-12)$$

$$In_{sc} = k_a \cdot FD_{sc} \cdot e^{-k_a \cdot (t - t_{lag})}$$

$$FINF = Dose1 * Ka * \exp(-Ka * (t - t_{lag}))$$

$$Dose1 \equiv D_{sc} (\text{피하 투여량})$$

0| 모형은, 투여량의 100%가 흡수되고($F=1$), 0| 용량, 용법, 시간 틀에서는 되먹임이 발생하지

않으며, 모두 안정성(parameter stationarity)과 선형 약동학을 가정한다.

전환시간은 다음과 같다.

$$t_{\bar{t}} = \bar{t} = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{1}{k_{out}} \quad (5-7)$$

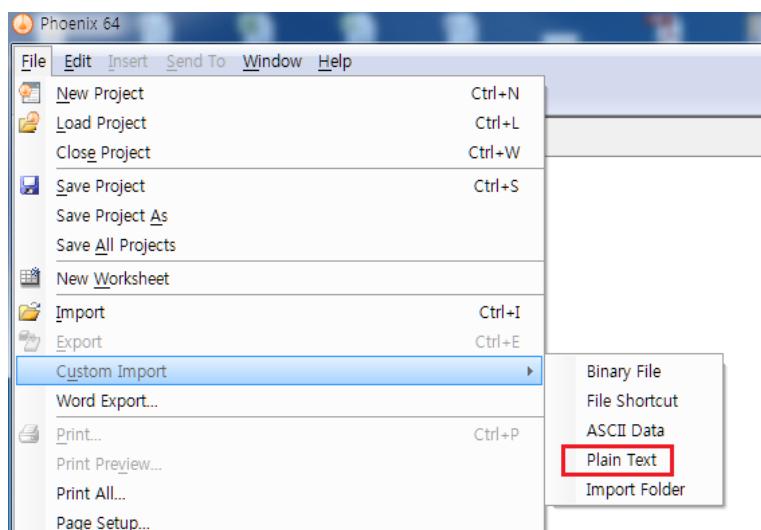
$$\bar{t} = \frac{1}{k_{out}} = \frac{V}{Cl}$$

$$t_i = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{C_0 \cdot V_{ss}}{C_0 \cdot Cl} = \frac{V_{ss}}{Cl} = MRT \quad (5-8)$$

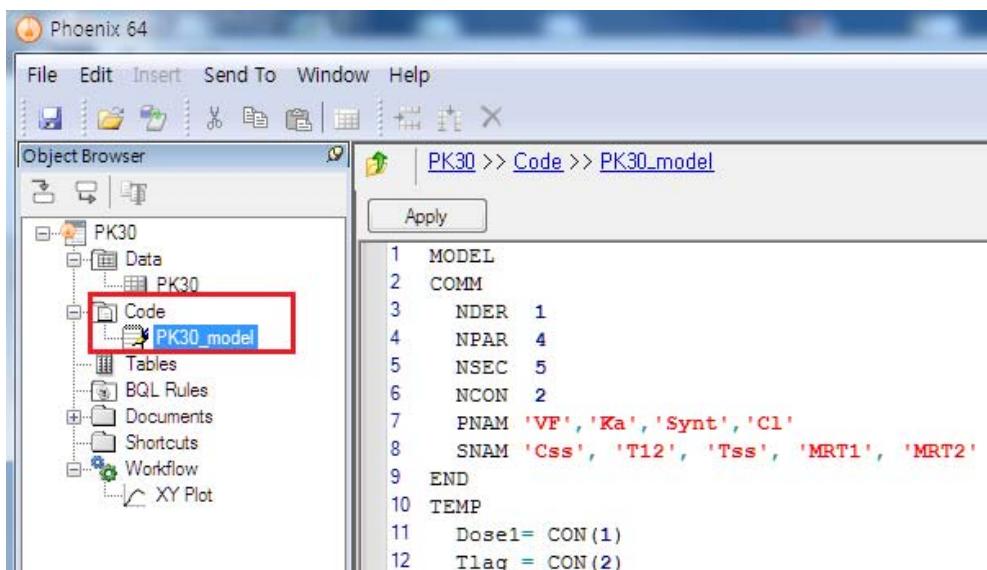
일차입력(first-order input)의 MRT 는 다음과 같다.

$$MRT = \frac{AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} - \frac{1}{k_a} \quad (7-20)$$

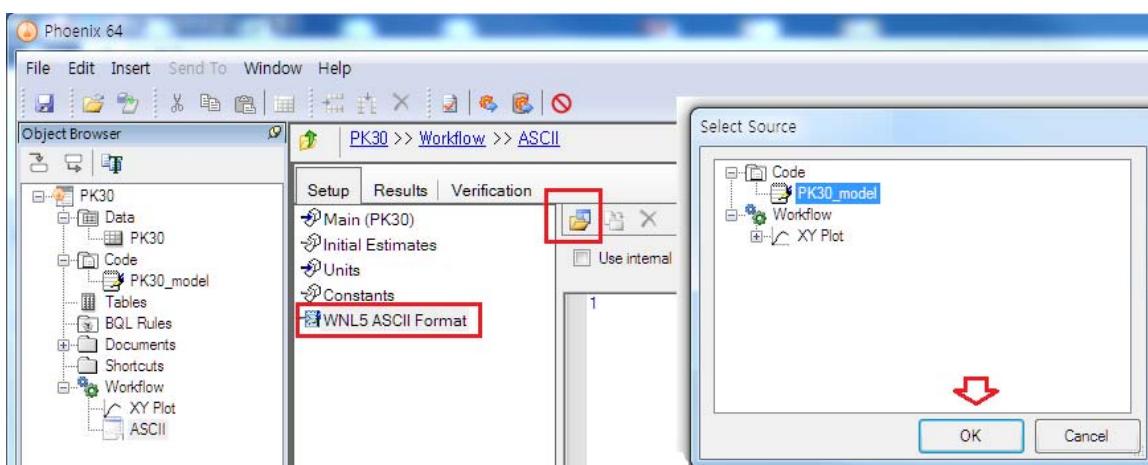
코드를 작성한 후 불러 올 경우, File → Custom Import → Plain Text 실행한 후, PK30_model.txt를 불러온다.



다음과 같이 Code 아래에 PK30_model이 생성되었다.



파일 버튼을 클릭한 후, 불러들인 PK30_model을 지정한다(OK 클릭).

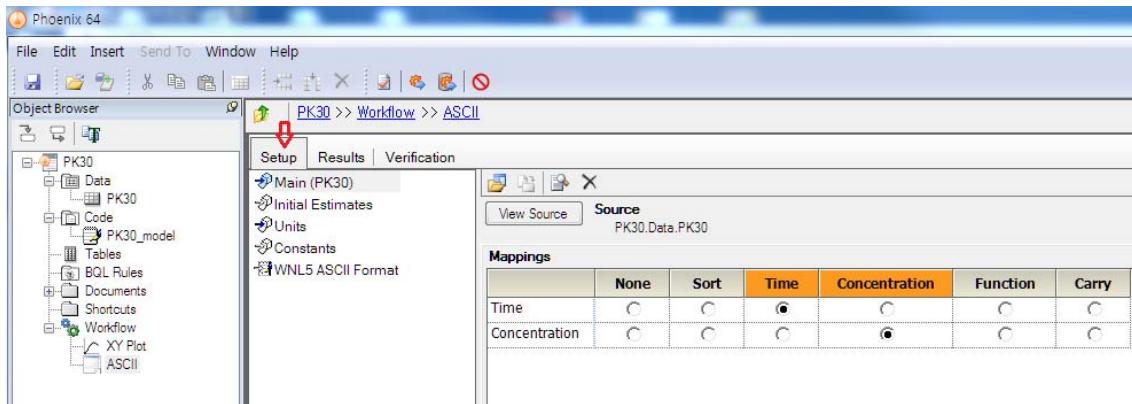


- Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration을 지정한다(이 경우 칼럼 헤더와 동일하여 프로그램에서 자동으로 지정되었다).



- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다. 여기서는 F 를 1로 가정하자.

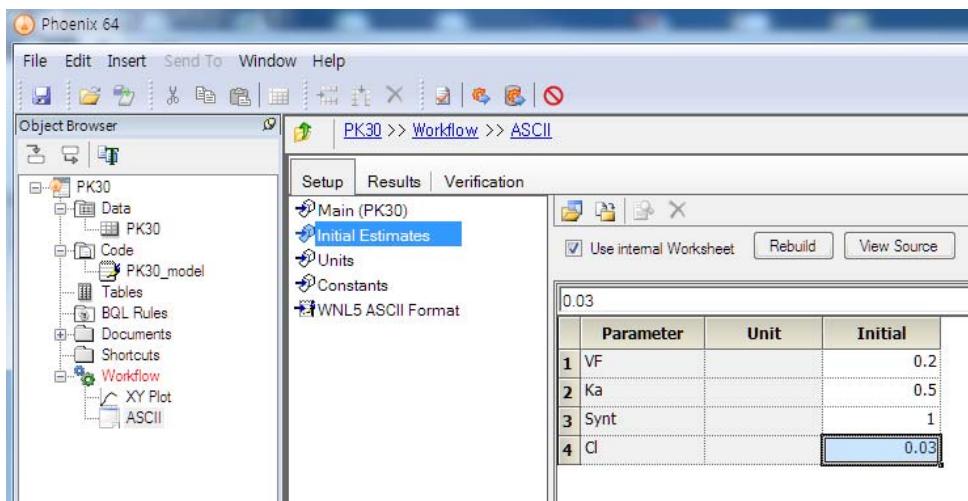
$$V/F = 0.2 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1} (\text{Dose}/\text{Cmax} = 40/200=0.2)$$

$$Cl = 0.03 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1} (\text{이전 추정 결과})$$

$$k_a = 0.5 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{Turnover} = 1 \mu\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1} (\text{코드에서 Synt으로 표기되었음})$$

Initial Estimates → Use internal Worksheet 클릭 → Initial estimate 입력



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

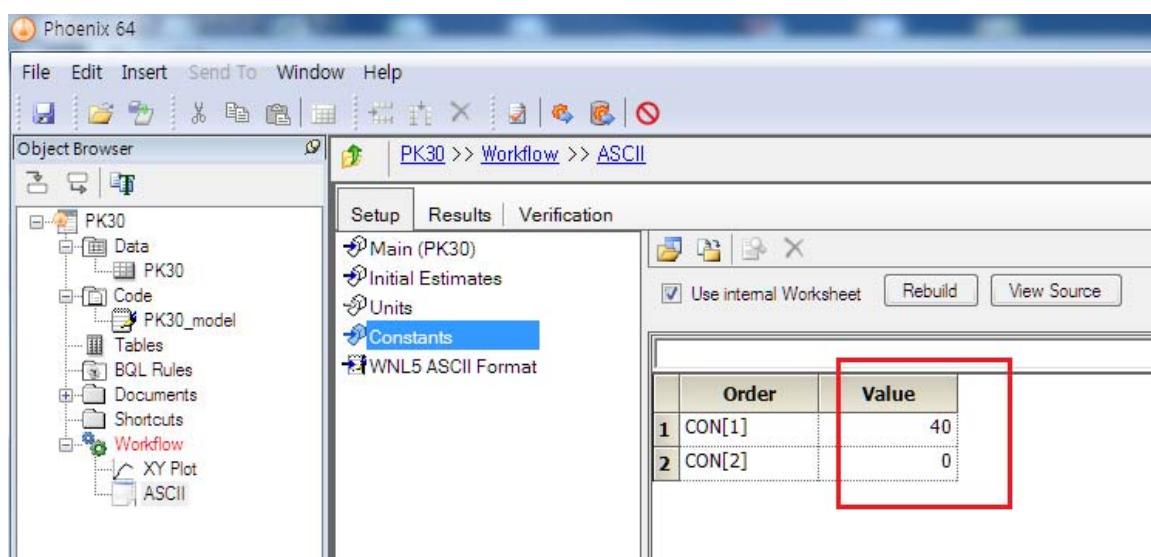
- Constants

단회정주 또는 일차 입력 모형일 경우 다음 정보를 입력한다(코드에 이 정보를 포함시킬 경우 입력할 필요가 없다).

$\text{CON}(1) = 40$ (투여 용량)

$\text{CON}(2) = 0$ (약물 투여 시간)

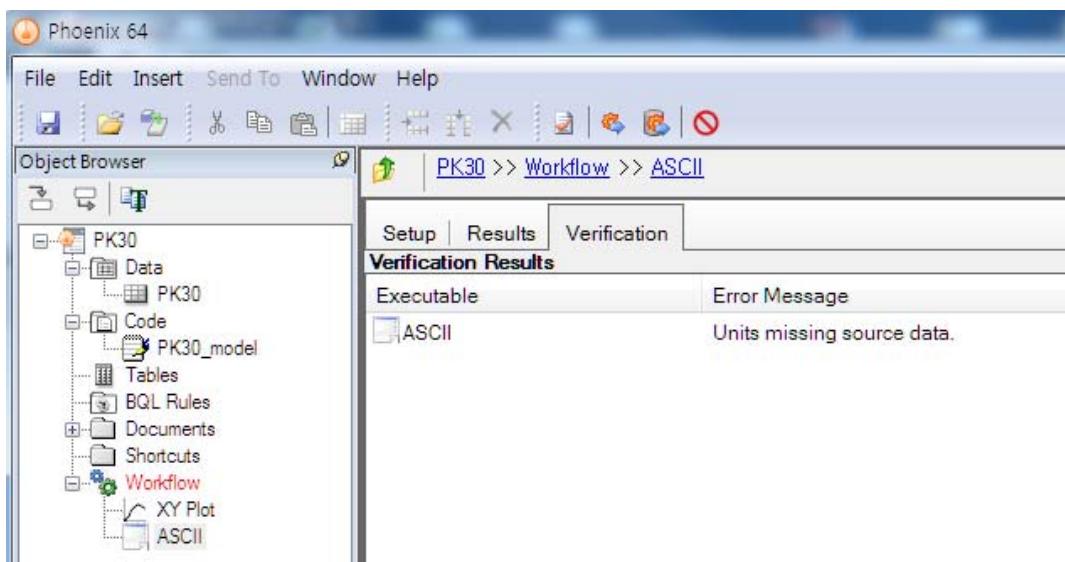
Constants → Use internal worksheet 클릭 → Value 입력



○ 분석 실행

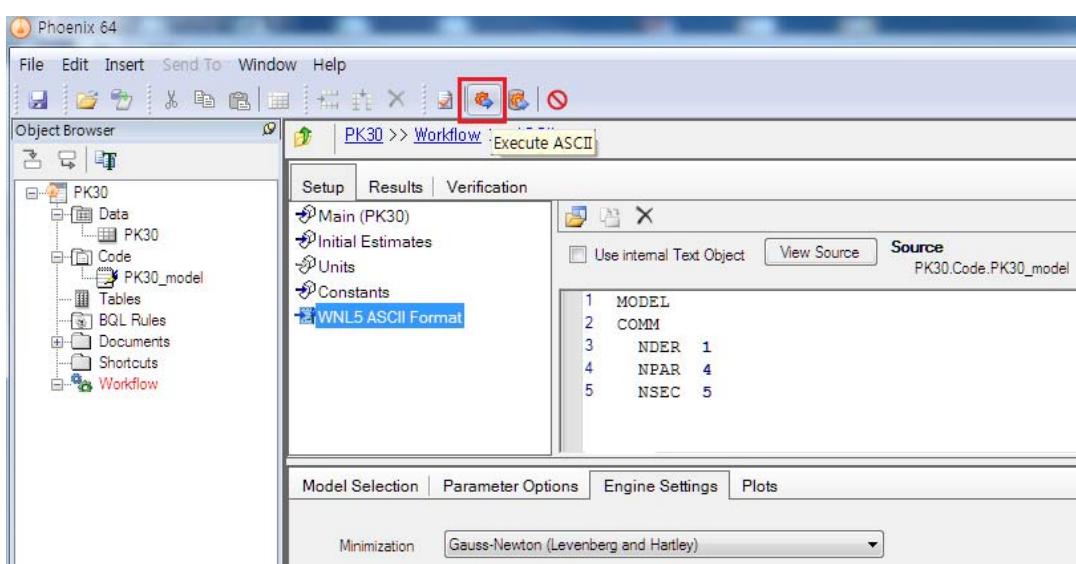
- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다 → 단위가 입력되지 않았음을 알려준다.



- Execution(실행)

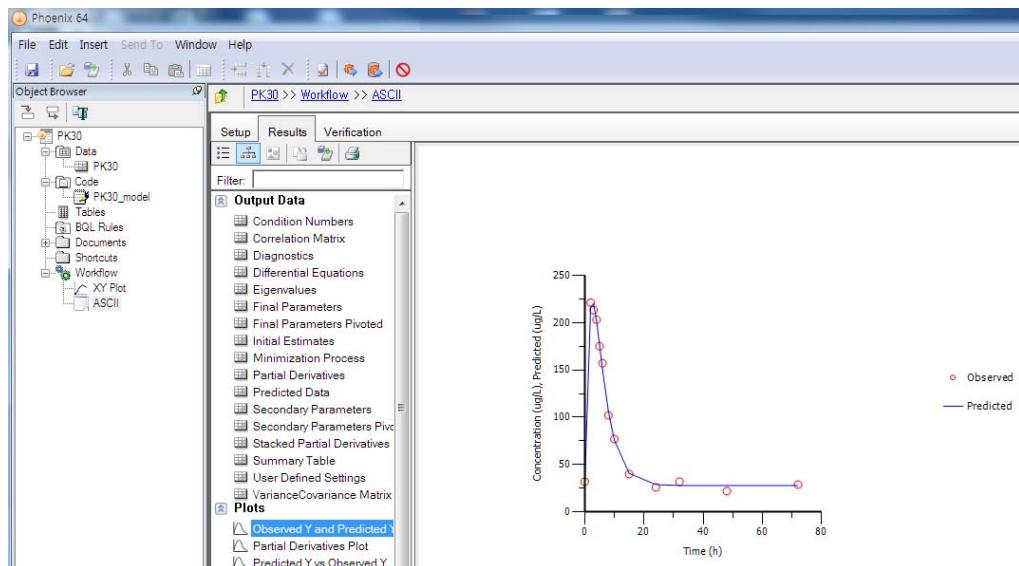
Execute 버튼을 클릭한다.



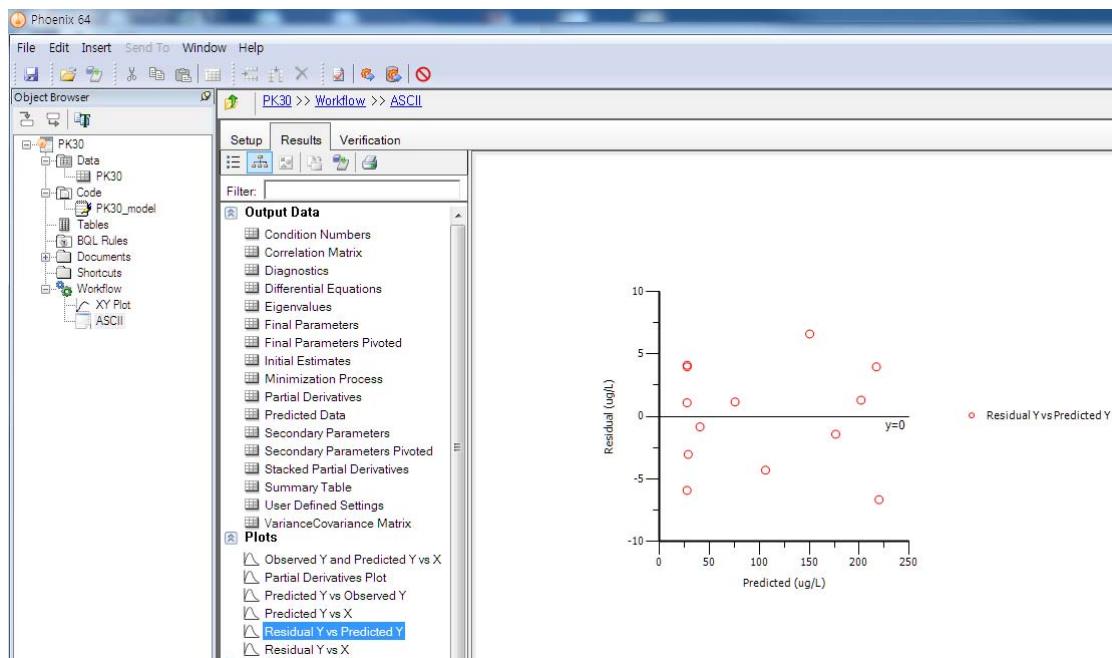
○ 결과 확인

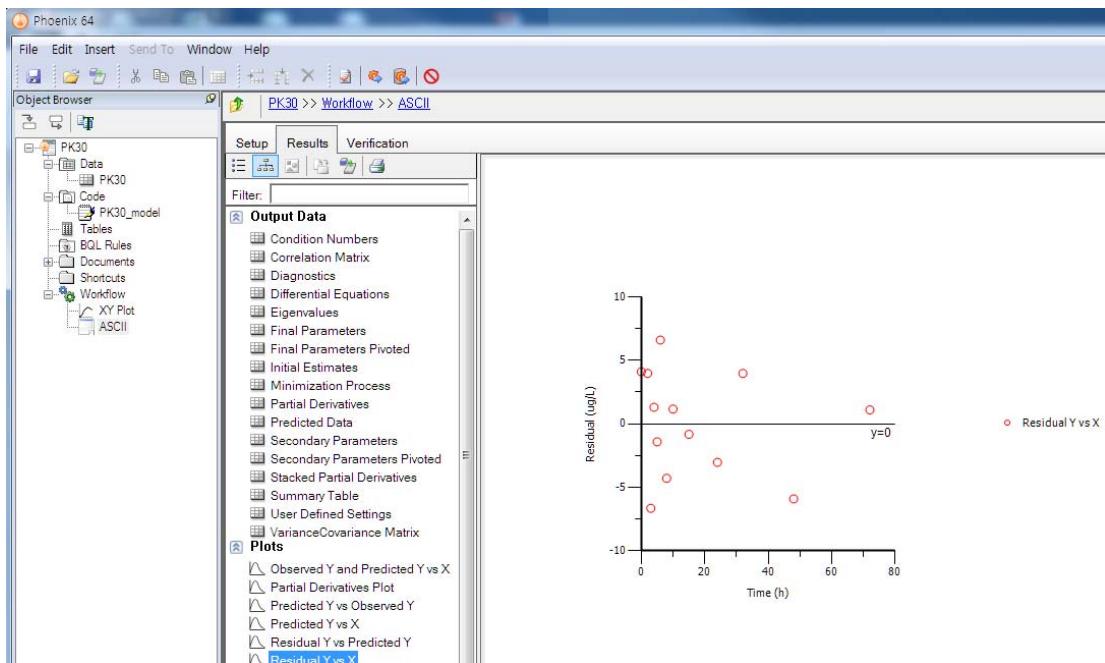
- Plots 확인

관측값과 예측값을 비교한다.



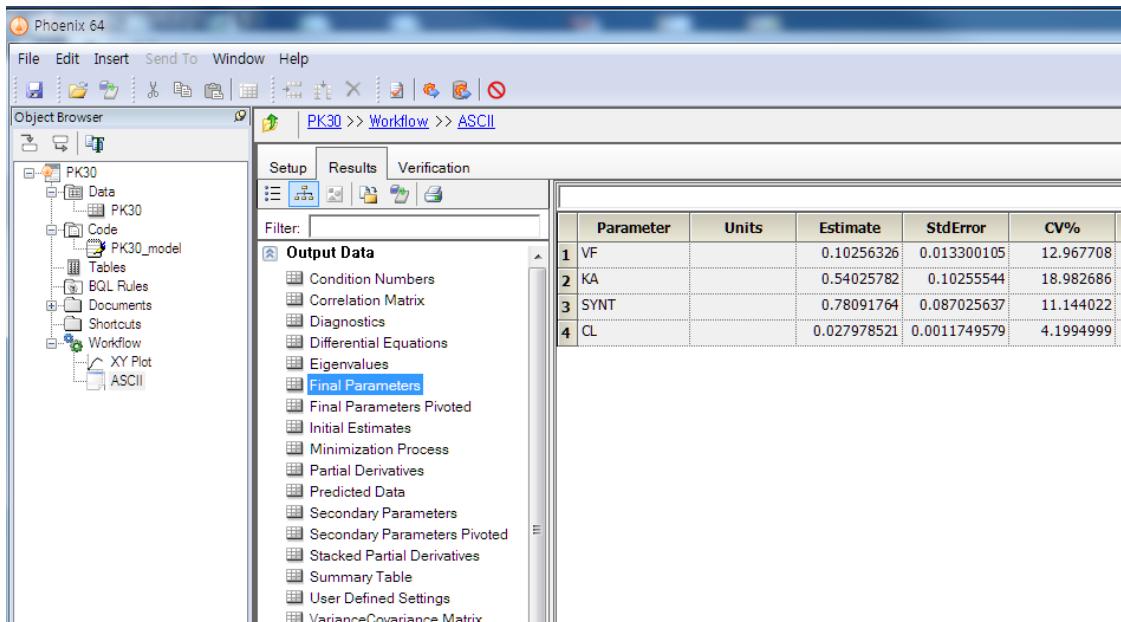
잔차의 경향성이 있는지 확인한다.



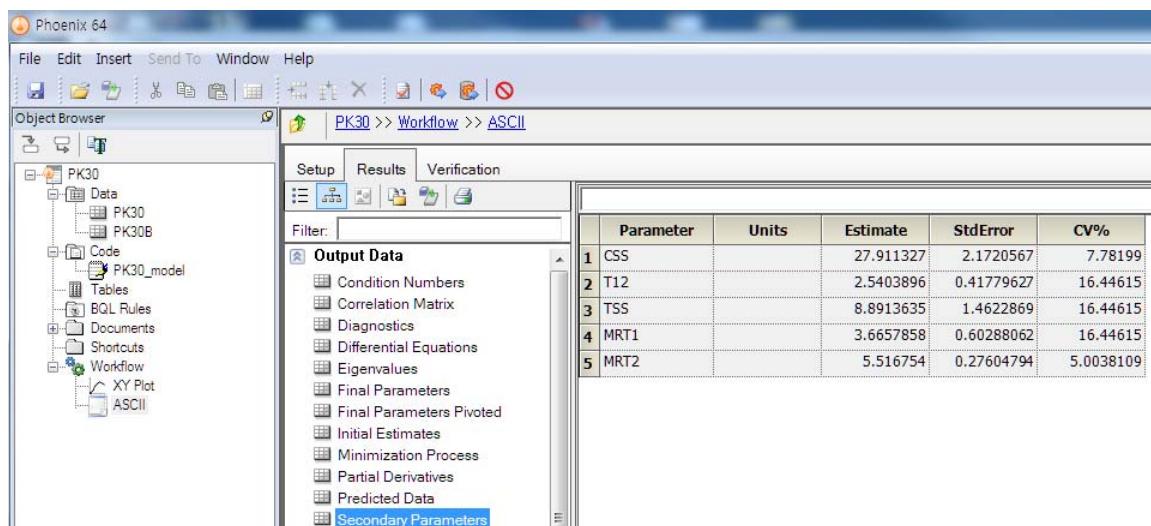


– Output Data 확인

최종 모수를 확인한다.



Secondary parameter를 확인한다.



○ 자료 추가

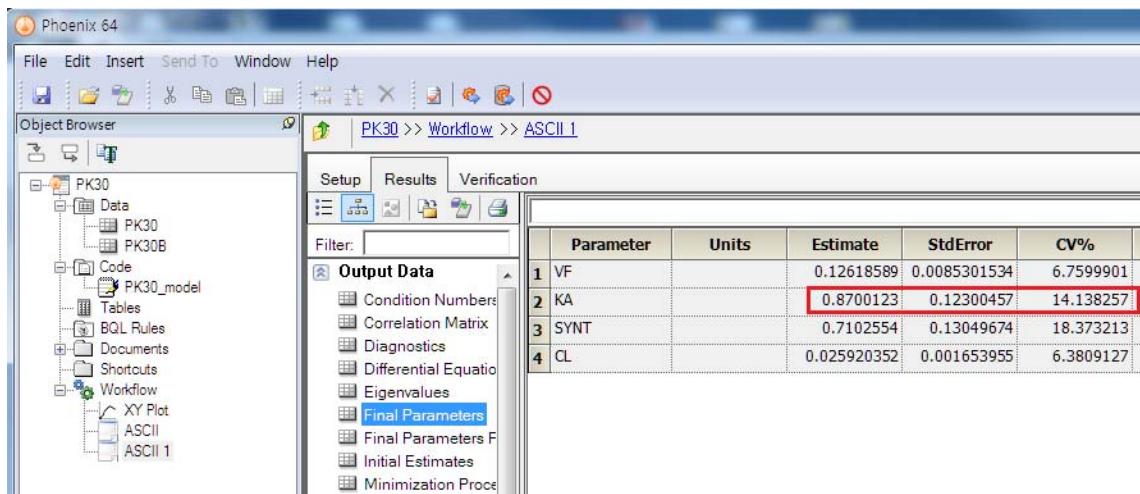
자료를 추가(0.5 h의 IgX 농도는 $144 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 후 실행한 모형 결과와 이전 자료로 실행한 모형 결과를 비교한다. 모형 과정은 동일하다.

– PK30B.csv

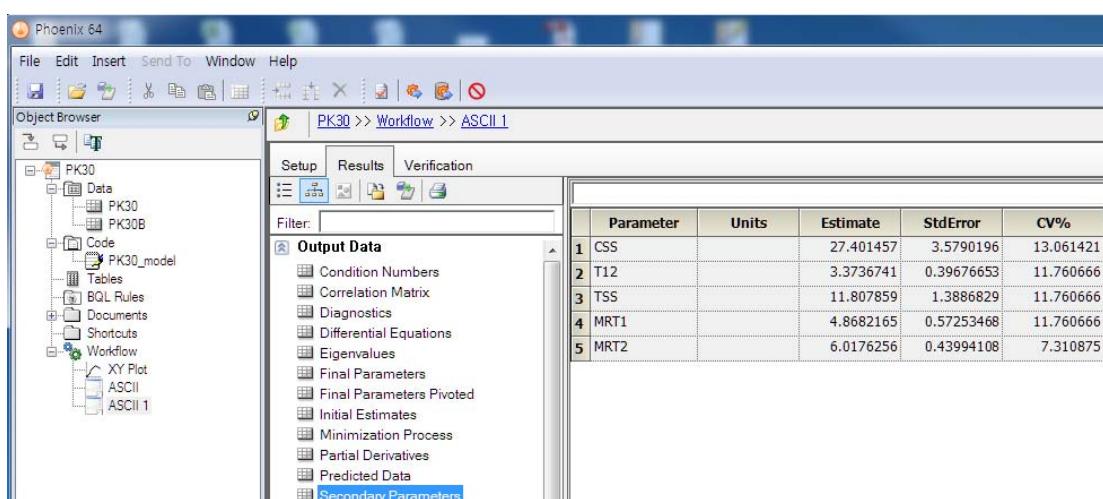
Time	Concentration
0	32
0.5	144
2	221
3	213
4	203
5	175
6	157
8	102
10	77
15	40
24	26
32	32

48	22
72	29

최종 모수 확인: 이전 결과와 비교할 때, K_a 의 추정값이 0.54 h^{-1} 에서 0.87 h^{-1} 로 변하였으며, K_a 의 CV%가 약 19%에서 14%로 감소하였다. 자료 추가에 의한 다른 모수의 변화는 미미하다.



Secondary parameter 확인: 이전 결과와 비교할 때, 자료를 추가한 후 모형화한 후 얻은 이차 모수의 CV%가 전반적으로 감소하였다.



호르몬을 빠른 속도로 지속정주하였을 때의 전환모형 command 파일은 다음과 같다(본문 그림 5-7과 5-8).

```
MODEL
COMM
NDER 2
NPARM 5
NCON 2
NSEC 3
PNAMES 'SYNT', 'CL', 'CLD', 'VC', 'VT'
SNAMES 'MRT', 'ASS', 'T1/2'
END
TEMP
T=X
TINS = CON(1)
DOSE1 = CON(2)

IF T LE TINS THEN
  RTE1 = DOSE1/TINS
ELSE
  RTE1 = 0.0
ENDIF
END
START
Z(1) = SYNT/CL
CSS = SYNT/CL
END
DIFF
DZ(1) = (RTE1 + SYNT - CL * Z(1) + CLD * Z(2))/VC
DZ(2) = (CLD * Z(1) - CLD * Z(2))/VT
END
FUNC 1
F = Z(1)
END
SECO
S(1) = (VC + VT)/CL
S(2) = (SYNT/CL) * (VC + VT)
S(3) = 0.693 * (VC + VT)
```

END

EOM

항정상태 또는 기저상태에서 다음과 같다.

$$A_0 = \frac{R_{in}}{k_{out}} \quad (5-6)$$

$$Cl = V \cdot k_{out}$$

$$C_0 = \frac{R_{in}}{V \cdot k_{out}} = \frac{R_{in}}{Cl} \quad (5-7)$$

$$R_{in} = SYNT$$

$$Z(1) = SYNT/CL$$

$$CSS = SYNT/CL$$

$$V_c \cdot \frac{dC_p}{dt} = R_{in} + In_{inf} - Cl \cdot C_p - Cl_d \cdot C_p + Cl_d \cdot C_t \quad (5-13)$$

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C_p - Cl_d \cdot C_t \quad (5-14)$$

$$In_{inf} = RTE1$$

$$DZ(1) = (SYNT + RTE1 - CL * Z(1) - CLD * Z(1) + CLD * Z(2)) / VC$$

$$DZ(2) = (CLD * Z(1) - CLD * Z(2)) / VT$$

S(1): 전환 시간(MRT))

$$t_r = \frac{V_c + V_t}{Cl} \quad (5-16)$$

S(2): Ass

$$Ass = CSS * Vss = SYNT/CL * (VC + VT)$$

S(3): 반감기

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V_{ss}}{Cl} = \ln(2) \cdot \frac{V_c + V_t}{Cl} \quad (5-15)$$

분율전환속도

$$k_{out} = \frac{1}{t_t} \quad (5-17)$$

다음은 내인성 화합물인 hyaluronan (HA)의 전환을 분석해보자. 자원자 한명에게 다음과 같이 단회정주 및 여러 번의 지속정주로 HA를 투여하고 7.5시간 이상 혈장농도를 측정하였다.

	급속지속정주1	지속정주1	급속지속정주2	지속정주2	급속지속정주3	지속정주3
용량(μg)	1669	1131.8	1701	1884.4	1733	6300
간격(분)	$t=0$ 에서	0~30.1	125~126	125.2~154.3	260~261	260.1~290.1
단회정주						

MODEL

COMM

NDER 1

NPAR 4

NCON 14

NSEC 3

PNAM 'VC', 'VM', 'KM', 'KIN'

SNAM 'T12', 'KOUT', 'MRT'

END

TEMP

T3 = CON(1) ; 260.1(지속정주3의 시작시간)

TI3 = CON(2) ; 30(지속정주3의 시간간격)

DI3 = CON(3) ; 6300(지속정주3의 용량)

T2 = CON(4) ; 125.2(지속정주2의 시작시간)

TI2 = CON(5) ; 29.1(지속정주2의 시간간격)

```

DI2 = CON(6) ; 1884.4(지속정주2의 용량)

TI1 = CON(7) ; 30.1(지속정주1의 마지막 시간이면서 시간간격)

DI1 = CON(8) ; 1131.8(지속정주1의 용량)

BD3 = CON(9) ; 1733(급속지속정주3의 용량)

BD2 = CON(10) ; 1701(급속지속정주2의 용량)

ETT=CON(11) ; 1(급속지속정주2와 3의 시간간격)

TB3 = CON(12) ; 260(급속지속정주3의 시작시간)

TB2 = CON(13) ; 125(급속지속정주2의 시작시간)

BD1 = CON(14) ; 1669(급속지속정주1의 용량)

T=X

DOSI = 0.0 ; 지속정주

DOSB = 0.0 ; 급속지속정주

IF T GT T3 AND LT T3 + TI3 THEN ; 지속정주3 동안
    DOSI = DI3/TI3
ELSE
    IF T GT T2 AND LT T2 + TI2 THEN ; 지속정주2 동안
        DOSI = DI2/TI2
    ELSE
        IF T LT TI1 ; 지속정주1 동안
            DOSI = DI1/TI1
        ENDIF
    ENDIF
ENDIF

IF T GT TB3 AND LT TB3 + ETT THEN ; 급속지속정주3 동안
    DOSB = BD3/ETT
ELSE
    IF T GT TB2 AND LT TB2 + ETT THEN ; 급속지속정주2 동안
        DOSB = BD2/ETT
    ELSE
        ENDIF
    ENDIF
ENDIF

```

```

START
Z(1) = BD1/VC + KIN/(VM/(KM + 20.2)) ; HA 농도 기저값 = 20.2 μg/L
END
DIFF
DZ(1) = DOSI/VC + DOSB/VC + KIN/VC - (VM * Z(1))/(KM + Z(1))/VC
FUNC 1
F = Z(1)
END
SECO
T12 = 0.693 * VC/(VM/(KM + 0))
KOUT=(VM/(KM + 0))/VC
MRT=1/KOUT
END
EOM

```

HA의 전환은 다음과 같다. 청소율은 대사능 제한성이다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In + k_{in} - Cl \cdot C$$

$$Cl = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

In: 입력

k_{in}: 전환속도

기저상태에서는 다음과 같다.

$$\frac{dA}{dt} = R_{in} - k_{out} \cdot A_0 = 0 \quad (5-2)$$

이를 본 예제의 상황에 맞게 변환하면 다음과 같다. 청소율이 농도에 따라서 변하고, 식 5-2는 기정상태이므로, 기저상태의 청소율 *Cl₀*에 대하여 식을 전개하여야 한다. 또한 HA는 내인성이기도 하고 본 예제에서는 외부에서 투여하기도 하는데, 식 5-2는 내인성 HA (*Cendogenous*)에 적용된다.

$$R_{in} = k_{in}, k_{out} = \frac{Cl_0}{V_c}$$

$$V_c \cdot \frac{dC_{endogenous}}{dt} = k_{in} - \frac{Cl_0}{V_c} \cdot A_0 = k_{in} - Cl_0 \cdot C_{endogenous} = 0$$

본 예제에서 내인성 HA의 기저농도($C_{baseline}$)가 $20.2 \mu\text{g/L}$ 였다.

$$Cl_0 \cdot C_{endogenous} = k_{in}$$

$$Cl_0 = \frac{V_{max}}{K_m + C_{baseline}}, C_{baseline} = 20.2 \mu\text{g / L}$$

$$C_{endogenous} = \frac{k_{in}}{\frac{V_{max}}{K_m + 20.2}}$$

본 예제에서 $t=0$ 에서의 HA의 농도(C_0)는 급속지속정주1(단회정주)과 내인성 HA 모두가 영향을 미친다. 따라서 C_0 는 BD1과 $C_{endogenous}$ 의 함수이다.

$$C_0 = \frac{BD1}{V_c} + \frac{k_{in}}{\frac{V_{max}}{K_m + 20.2}}$$

위 식은 아래 미분방정식에 해당되는 것이다.

$$Z(1) = BD1/VC + KIN/(VM/(KM + 20.2))$$

다음 미분방정식이 어떻게 유도되는지 생각해보자.

$$DZ(1) = DOSI/VC + DOSB/VC + KIN/VC - (VM * Z(1))/(KM + Z(1))/VC$$

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In + k_{in} - Cl \cdot C$$

$$Cl = \frac{V_{max}}{K_m + C}$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{In}{V_c} + \frac{k_{in}}{V_c} - \frac{V_{max}}{K_m + C} \cdot \frac{C}{V_c}$$

In 은 지속정주량(DOSI)과 급속지속정주량(DOSB) 모두를 고려하여야 한다.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DOSI + DOSB}{V_c} + \frac{k_{in}}{V_c} - \frac{V_{\max}}{K_m + C} \cdot \frac{C}{V_c} = \frac{DOSI}{V_c} + \frac{DOSB}{V_c} + \frac{k_{in}}{V_c} - \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C} \cdot \frac{1}{V_c}$$

반감기

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{out}} = \frac{0.693}{\frac{Cl}{V_c}} = \frac{0.693 \cdot V_c}{\frac{V_{\max}}{K_m + 0}}$$

분율전환속도(k_{out})

$$k_{out} = \frac{Cl}{V_c} = \frac{\frac{V_{\max}}{K_m + 0}}{\frac{V_{\max}}{V_c}} = \frac{V_{\max}}{V_c \cdot (K_m + 0)}$$

MRT

$$t_r = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{C_0 \cdot V_{ss}}{C_0 \cdot Cl} = \frac{V_{ss}}{Cl} = MRT \quad (5-8)$$

$$t_r = \bar{t} = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{1}{k_{out}} \quad (5-7)$$

$$MRT = \frac{1}{k_{out}}$$

앞의 상황에 선형 전환모형을 적용하면 command 파일은 다음과 같다.

```

MODEL
COMM
NDER 1
NPAR 3
NCON 14
NSEC 3
PNAM 'VC', 'CLP', 'KIN' ; CLP는 청소율
SNAM 'T12', 'KOUT', 'MRT'
END
TEMP
T3 = CON(1) ; 260.1(지속정주3의 시작시간)
TI3 = CON(2) ; 30(지속정주3의 시간간격)
DI3 = CON(3) ; 6300(지속정주3의 용량)
T2 = CON(4) ; 125.2(지속정주2의 시작시간)

```

```

TI2 = CON(5) ; 29.1(지속정주2의 시간간격)

DI2 = CON(6) ; 1884.4(지속정주2의 용량)

TI1 = CON(7) ; 30.1(지속정주1의 마지막 시간이면서 시간간격)

DI1 = CON(8) ; 1131.8(지속정주1의 용량)

BD3 = CON(9) ; 1733(급속지속정주3의 용량)

BD2 = CON(10) ; 1701(급속지속정주2의 용량)

ETT=CON(11) ; 1(급속지속정주2와 3의 시간간격)

TB3 = CON(12) ; 260(급속지속정주3의 시작시간)

TB2 = CON(13) ; 125(급속지속정주2의 시작시간)

BD1 = CON(14) ; 1669(급속지속정주1의 용량)

T=X

FI1 = 0.0

FI2 = 0.0

FI3 = 0.0

DOSI = 0.0 ; 지속정주

DOSB = 0.0 ; 급속지속정주

IF T GT T3 AND LT T3 + TI3 THEN ; 지속정주3 동안
    DOSI = DI3/TI3
ELSE
    IF T GT T2 AND LT T2 + TI2 THEN ; 지속정주2 동안
        DOSI = DI2/TI2
    ELSE
        IF T LT TI1 ; 지속정주1 동안
            DOSI = DI1/TI1
        ENDIF
    ENDIF
ENDIF

IF T GT TB3 AND LT TB3 + ETT THEN ; 급속지속정주3 동안
    DOSB = BD3/ETT
ELSE

```

```

IF T GT TB2 AND LT TB + ETT THEN ; 급속지속정주2 동안
DOSB = BD2/ETT
ELSE
ENDIF
ENDIF
START
Z(1) = BD1/VC + KIN/CLP
END
DIFF
DZ(1) = DOSI/VC + DOSB/VC + KIN/VC - (CLP * Z(1))/VC
FUNC 1
F = Z(1)
END
SECO
T12 = 0.693 * VC/CLP
KOUT=CLP/VC
MRT=1/KOUT
END
EOM

```

HA의 전환은 다음과 같다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In + k_{in} - Cl \cdot C$$

In: 입력

k_{in}: 전환속도

기저상태에서는 다음과 같다.

$$\frac{dA}{dt} = R_{in} - k_{out} \cdot A_0 = 0 \quad (5-2)$$

이를 본 예제의 상황에 맞게 변환하면 다음과 같다. 청소율이 농도에 따라서 변하고, 식 5-2는 기정상태이므로, 기저상태의 청소율 *Cl₀*에 대하여 식을 전개하여야 한다. 또한 HA는 내인성이기도

하고 본 예제에서는 외부에서 투여하기도 하는데, 식 5-2는 내인성 HA ($C_{endogenous}$)에 적용된다.

$$R_{in} = k_{in}, k_{out} = \frac{Cl}{V_c}$$

$$V_c \cdot \frac{dC_{endogenous}}{dt} = k_{in} - \frac{Cl}{V_c} \cdot A_0 = k_{in} - Cl \cdot C_{endogenous} = 0$$

$$Cl \cdot C_{endogenous} = k_{in}$$

$$C_{endogenous} = \frac{k_{in}}{Cl}$$

본 예제에서 $t=0$ 에서의 HA의 농도(C_0)는 급속지속정주1(단회정주)과 내인성 HA 모두가 영향을 미친다. 따라서 C_0 는 BD1과 $C_{endogenous}$ 의 함수이다.

$$C_0 = \frac{BD1}{V_c} + \frac{k_{in}}{Cl}$$

위 식은 아래 미분방정식에 해당되는 것이다.

$$Z(1) = BD1/VC + KIN/CLP$$

다음 미분방정식이 어떻게 유도되는지 생각해보자.

$$DZ(1) = DOSI/VC + DOSB/VC + KIN/VC - (CLP * Z(1))/VC$$

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In + k_{in} - Cl \cdot C$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{In}{V_c} + \frac{k_{in}}{V_c} - \frac{Cl \cdot C}{V_c}$$

In 은 지속정주량(DOSI)과 급속지속정주량(DOSB) 모두를 고려하여야 한다.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DOSI + DOSB}{V_c} + \frac{k_{in}}{V_c} - \frac{Cl \cdot C}{V_c} = \frac{DOSI}{V_c} + \frac{DOSB}{V_c} + \frac{k_{in}}{V_c} - \frac{Cl \cdot C}{V_c}$$

반감기

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{out}} = \frac{0.693}{\frac{Cl}{V_c}} = \frac{0.693 \cdot V_c}{Cl}$$

분율전환속도(k_{out})

$$k_{out} = \frac{Cl}{V_c}$$

MRT

$$t_t = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{C_0 \cdot V_{ss}}{C_0 \cdot Cl} = \frac{V_{ss}}{Cl} = MRT \quad (5-8)$$

$$\bar{t}_t = \bar{t} = \frac{A_0}{R_{in}} = \frac{1}{k_{out}} \quad (5-7)$$

$$MRT = \frac{1}{k_{out}}$$

6. 비선형 시스템: 대사능, 시간, 혈류, 결합(nonlinear systems - capacity, time, flow, and binding)

6.1. 왜 비선형성이 나타나며 어떻게 평가할까?(what causes nonlinearity and how is it assessed?)

이 절에서는 대사능(capacity), 시간(time), 혈류(flow), 결합(binding)의 측면에서 비선형 약동학을 설명하고, 이러한 변수가 청소율 등의 모수에 어떤 영향을 미치는지 알아보자. 비선형 약동학은 과량 투여에 의한 고농도 및 질병 상태에서 자주 발생한다. 비선형 약동학은 종(species)에 따라서도 달라지므로 잘 문서화해 두어야 한다. 전임상 안전성 연구(preclinical safety study)의 목적은, 반응을 유발하여 약물 노출(exposure)과의 관계를 규명하고 안전역(safety margin)을 평가하는 것이므로, 설계할 때 비선형 약동학(nonlinear kinetics)을 철저하게 규명하여야 한다. 유해반응(adverse reaction)은 심혈관계 효과(예, QT 연장)처럼 급속하게 나타날 수도 있고, 세포사(cell death)처럼 천천히 진행할 수도 있다. 더욱이 대사능, 시간, 혈류 의존성을 동시에 고려하여야 하는 에탄올 전환(ethanol turnover)에서와 같이 비선형 약동학을 유발하는 서로 다른 원인이 동시에 발생할 수도 있다.

비선형 시스템에 대한 소개로 Levy [1982]의 고전적인 구절을 아래에 인용한다.

대사능 의존성(capacity dependency) 즉, 용량 의존성과 시간 의존성(time dependency)을 구분해 주는 주요한 특징은, 시간 의존성은 문제가 되는 약물배치모수(drug disposition parameter) 관련 장기에 실제 생리적 혹은 생화학적 변화가 수반된다는 것이다. 예를 들어, 자가유도형(autoinduction) 또는 이형 효소유도형(heteroinduction) 시간 의존성은, 단백질 합성으로 효소량이 증가됨으로써 약물의 내인성 청소율이 증가한다. 그러나 전형적인 Michaelis-Menten 식 대사능(용량) 의존성은, 청소율이 농도에 따라 달라지는데, 약동학 모수가 시간에 따라 달라진다는 이유만으로는 시간 의존적이라고 할 수 없다. 만약 진짜 시간 의존성 시스템이라면, 약물 농도가 시간에 따라 변하지 않는 동안(time invariant), 청소율이 시간에 따라 달라져야 한다. 물론, 대사능 의존성과 시간 의존성이 동시에 존재하는 경우도 있다.

면적(area)과 농도의 범위가 아주 넓을 경우, 고농도와 저농도를 비교하기가 쉽지 않다. 이러한 문제를 피하기 위하여, 농도 또는 면적을 용량으로 표준화하여 각 측정 농도 또는 면적의 상대적 기여도를 구한다. 이는 흔히 쓰이는 방법이며, 용량에 대한 농도(C) 또는 곡선하면적(AUC)을

그려보면 그 유용성을 확인할 수 있다. 모형 도출 전에 이 같은 탐색적 자료분석(exploratory data analysis)을 먼저 해보기를 추천한다. 예를 들어, 비선형 조직 결합(nonlinear tissue binding) 상황이 있을 수 있는데, 탐색적 자료분석을 하여 다음과 같은 것을 알아낼 수 있을 것이다; 첫 투여 때의 분포용적과 겉보기 청소율이 이후 투여 때보다 더 커서 생체이용률 및 생물학적동등성 연구에 영향을 미칠 수 있다; 투여량이 증가함에 따라 겉보기 용적과 청소율이 감소한다; 지속정주속도를 증가시킴에 따라 지속정주 항정상태농도 도달시간은 더 빨라진다; 참 말단기 시간농도곡선 후방외삽선의 Y 절편이 용량에 비례하지 않고, 용량과 거의 독립적이다(Cheung and Levy [1989]).

탐색적 자료분석 때 그림을 먼저 그려보면 여러가지 복잡한 문제를 쉽게 알아낼 수 있다. 따라서 선형, 반지수적도, 용량표준화 시간농도곡선을 먼저 그릴 것을 추천한다. 그 다음은 시간농도곡선하면적 대 용량(AUC vs. Dose) 그림과 용량표준화 곡선하면적 대 용량(AUC/Dose vs. Dose) 그림을 그려본다. 만약 청소율이 감소하거나 생체이용률이 증가한다면 그림 6-1의 A 또는 C의 상황과 유사한 관계를 얻게 될 것이고, 청소율이 증가하거나 생체이용률이 감소하다면 B 또는 D의 상황이 발생하게 된다.

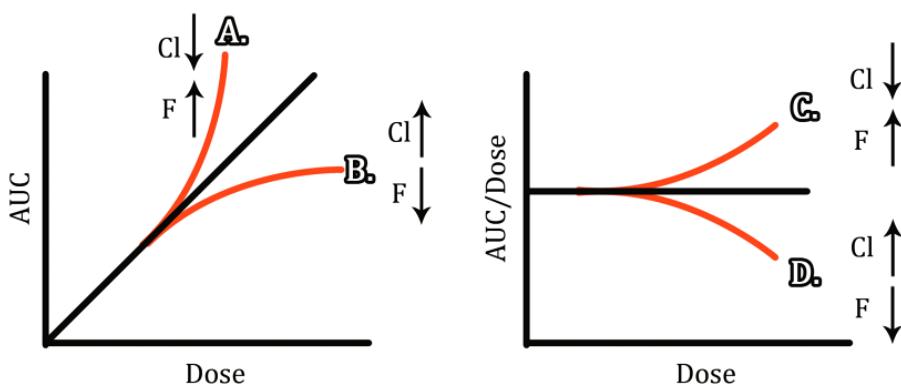


그림 6-1. 비선형 흡수 및 배치와 선형 흡수 및 배치를 비교하여 보여주는 그림. 검은 직선은 선형 약동학, 빨간 곡선은 비선형 약동학이다. 곡선 A는 청소율의 감소, 생체이용율의 증가 또는 두 가지 모두를 나타낸다. 곡선 B는 청소율의 증가, 생체이용율의 감소 또는 두 가지 모두일 경우의 효과를 보여준다. 곡선 C와 D는 동일한 상황을 용량 표준화 면적에서 나타낸 것이다.

약물의 배치(Cl , V_c , Cl_d , V_t)가 변하면 정주 후 반감기에서 비선형성이 관찰된다. 만약 AUC 가 변한다면, F 나 $|Cl_0|$ 변하였을 수가 있다. 중첩의 원리(principle of superposition)가 위배된다면, Cl 이나 F 그리고 분포(V_c , V_t 또는 Cl_d)가 변하였을 수가 있다. 다음은, 네 가지 모형에서 용량과 용량표준화 면적(dose-normalized area) 사이의 관계를 공부해보자(그림 6-2).

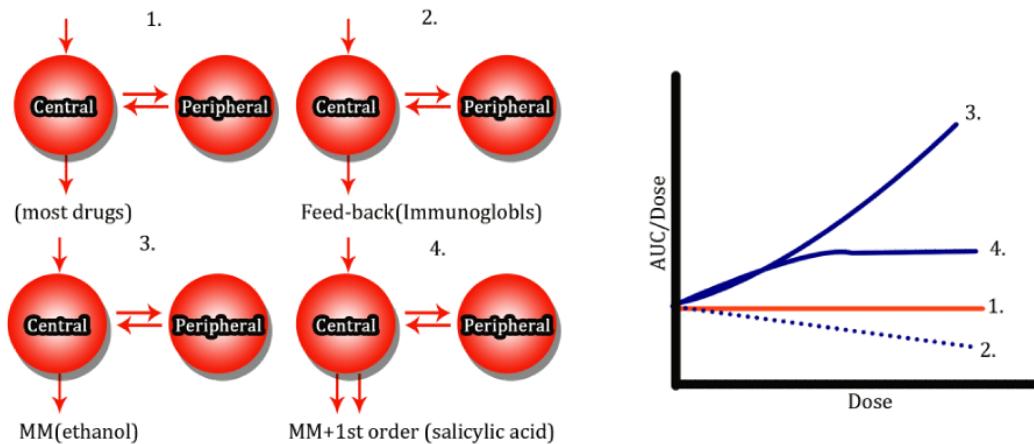


그림 6-2. (1) 선형 제거(linear elimination), (2) 되먹임에 의하여 조절되는 제거(feedback-governed elimination), (3) 포화 가능한 제거(saturable Michaelis-Menten elimination, MM), (4) 병렬 선형 및 포화 가능한 제거(parallel linear plus saturable elimination)의 차이(왼쪽). 각 시스템에서 용량에 대하여 용량표준화 곡선면적(dose-normalized AUC)을 그래프로 그렸다(오른쪽).

첫 번째 예 (1)은 일차선형모형(first-order linear model)이다. 두 번째 예 (2)는 되먹임(feedback)이 있는 모형이고, 여기서는 중심구획의 농도가 높을수록, 되먹임의 영향이 커진다. 이 경우 용량표준화 면적은 용량이 증가할수록 감소한다. 세 번째 예 (3)에서 Michaelis-Menten (MM) 제거 약동학을 볼 수 있고, 이것은 포화가능한 약동학(saturable kinetics)을 의미한다. 용량표준화 면적은 용량이 증가할수록 커진다. 마지막 예 (4)는 MM 제거와 일차 제거(first-order elimination)가 병렬로 같이 있다. 낮은 용량에서는 용량 표준화 면적이 MM 제거과정과 일차 제거 과정의 상대적인 기여 정도에 따라 다르게 증가한다. 매우 높은 용량에서는 MM 경로를 통한 제거가 매우 적으며, 시스템은 겉보기 일차시스템처럼 행동한다 즉, 전반적인 제거 과정이 일차

제거를 따른다.

6.2. 비선형 약동학: 대사능(nonlinear kinetics-capacity)

이 절에서는 대사능 제한성 약동학(*capacity limited kinetics*)의 여러 원인과 이것이 Cl 이나 혈장 농도에 어떻게 영향을 미치는지 알아보자. 모형 구축과 비선형 모형의 모수화를 강조하여 알아 볼 것이다. 이 절의 일차적 목적은 비선형 과정의 구성(scheme)과 이것을 미분방정식으로 표현하는 방식에 익숙해지도록 하는데 있다. 이와 더불어서 V_{max} 와 K_m 을 어떻게 추정하는지, 실험 설계는 어떻게 하는지 보여주고자 한다. 표 6-1에 약동학 모수의 비선형성을 야기하는 몇 가지 원인을 요약하였다.

표 6-1. 약동학 비선형성의 여러 가지 원인(different causes of kinetic nonlinearities).

Source of nonlinearity	Examples of affected kinetic parameters
Solubility/dissolution limited absorption	k_a, F
Saturation of transporters	$V, Cl, t_{1/2}, F, k_a$
Saturation of enzymes	$Cl, t_{1/2}, F$
Saturation of protein binding	$V, t_{1/2}, Cl$
Dynamics affect kinetics (e.g., changes in perfusion)	$Cl, V, t_{1/2}$

선형 약동학 모형은 중첩 원리를 적용할 수 있다. 식 6-1에서, 투여량을 2배 늘리면 혈장 농도가 2배 증가한다.

$$C = C^0 \cdot e^{-k \cdot t} = \frac{D_{IV}}{V} \cdot e^{-\frac{Cl}{V} \cdot t} \quad (6-1)$$

이 모형은 농도 변화속도(dC/dt)와 농도가 직접적으로 비례하도록 미분방정식을 사용하여 표현할 수 있다.

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C = -\frac{Cl}{V} \cdot C \quad (6-2)$$

고농도에서는, 일반적으로 대사(metabolism)와 신장배설(renal secretion)이 시스템의 대사능 한계에

도달하여, 더 이상 제거속도가 k 와 같은 상수가 아니다. 그림 6-3에 이 현상을 도식적으로 설명하였는데, 비선형 대사능 제한성 시스템(nonlinear capacity limited system)과 중첩 원리를 따르는 선형 시스템을 비교하였다. 선형 시스템과 비선형 시스템을 구분하려면, 두 용량 이상을 투여하여 대사능 제한성 시스템의 양상을 파악할 수 있는 자료를 얻는다(그림 6-3, 6-5 참고).

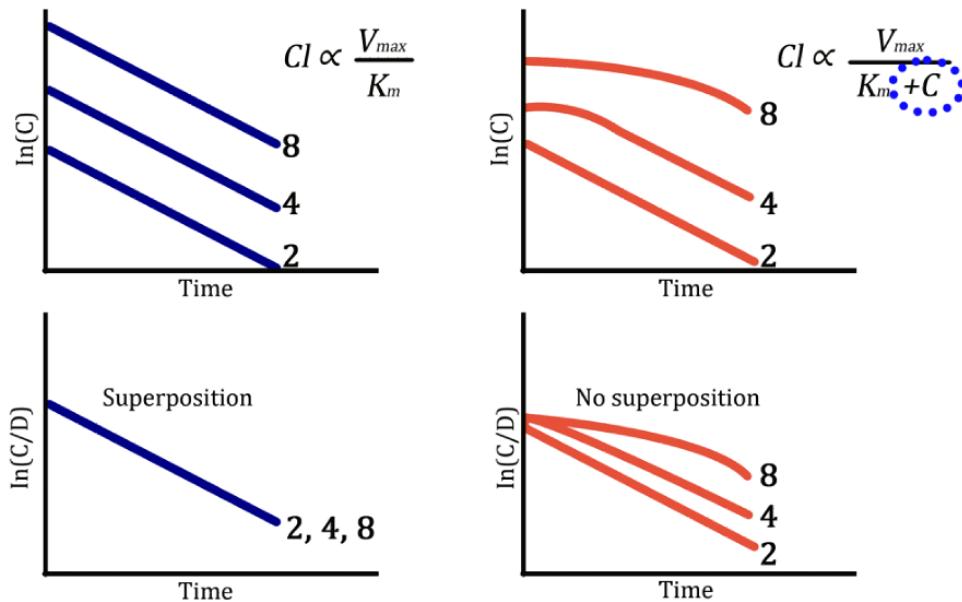


그림 6-3. 중첩의 원리가 적용되는 선형 시스템(왼쪽)과 적용되지 않는 대사능 제한성 비선형 시스템(capacity-limited nonlinear system, 오른쪽). 두 시스템 모두 단회정주를 가정하였다. 각각에서 2, 4, 8은 용량을 뜻한다.

실제에서 많이 하듯이, 식 6-2의 모수를 k 가 아닌 청소율과 분포용적으로 추정할 것이다. Cl 을 아래의 식 6-3으로 나타내면, 식 6-2는 Michaelis-Menten 제거 모형(Michaelis-Menten elimination model)이 된다.

$$Cl = \frac{V_{\max}}{k_m + C} \quad (6-3)$$

V_{\max} 와 K_m 은 각각 최대 대사율(maximum metabolic rate)과 Michaelis-Menten 상수(Michaelis-Menten

constant)이다. 이 모형에서 농도가 0이면 $Cl=V_{max}/K_m$, 농도가 무한대이면 $Cl \rightarrow 0$ 이다(그림 6-4).

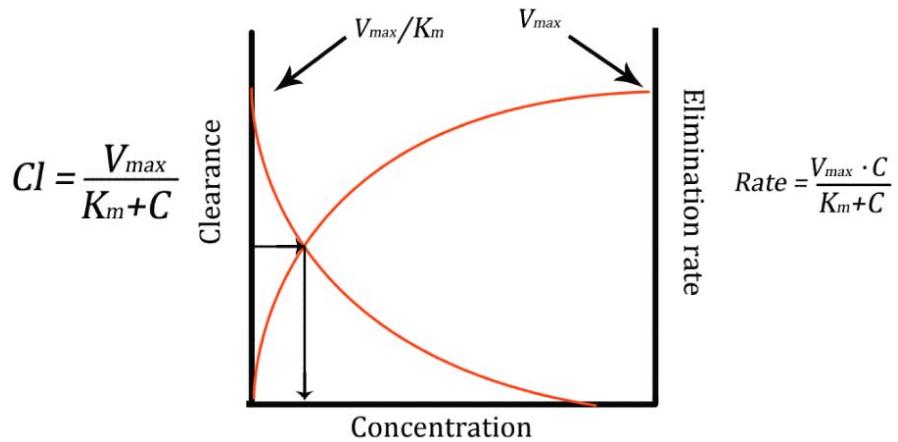


그림 6-4. 비선형 시스템에서 농도 변화에 따른 청소율과 제거속도(rate of elimination)의 변화.

청소율이 혈장 농도에 따라 달라지므로, 유용성이 제한적이며, 사용할 때 주의하여야 한다(식 6-3). 청소율이 일정하지 않기 때문에, $AUC=Dose/Cl$ 로 구한 AUC 도 일정하지 않으며 따라서 이를 바탕으로 생체이용률을 계산하는 것도 적절하지 않다.

그림 6-5는 대사능 제한성 제거를 보이는 약물을 두 피험자에게 각각 다른 용량으로 단회정주하였을 때의 시간농도곡선이다. 농도가 높아질수록 비선형적이다($t=0$ 에서만 농도가 용량에 비례한다. 그러나 용량을 4배로 증가시키면 농도가 4배 이상으로 증가한다). 용량표준화 시간농도곡선의 2시간째 채혈시점을 보라. 두 피험자간에 20배의 차이가 있으며 시간이 지남에 따라 피험자간 농도 차이는 더욱 증가한다. 이 예제는 중첩의 원리가 적용되지 않는다. 곡선의 비선형 구간에서 혈장 반감기가 지속적으로 변하는 것도 보라(식 6-9 참고).

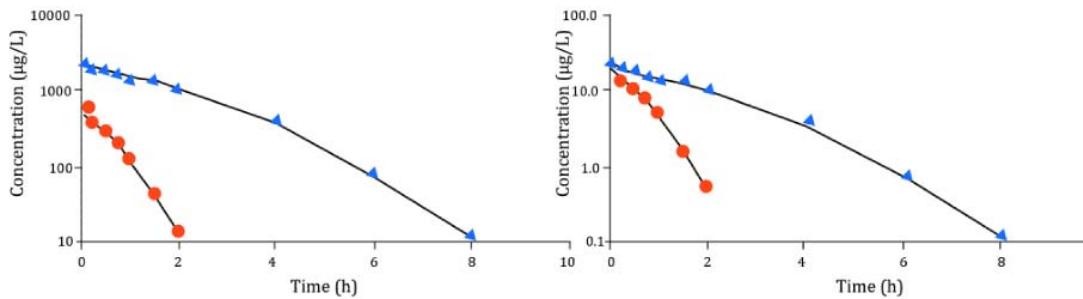


그림 6-5. 한 피험자에게는 25 mg(아래쪽 곡선), 다른 피험자에게는 100 mg(위쪽 곡선)을 단회정주한 후 얻은 반로그 척도의 시간농도곡선. 왼쪽 그림은 실제 자료이며 오른쪽 그림은 용량표준화 자료이다. 말단 기울기가 서로 다른 것은 두 피험자의 K_m 이 다르기 때문이다. 위쪽 곡선에서 K_m 은 약 $1,000 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 이고 아래 곡선에서 K_m 은 약 $300 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 이다.

전형적인 Michaelis-Menten 시스템은 제거속도(elimination rate)를 다음과 같이 혈장농도(C)에 대한 함수로 표현할 수 있다.

$$\text{Rate} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C} \quad (6-4)$$

Rate 는 $CL=V_{\max}/(K_m + C)$ 에 비례한다(식 6-4와 그림 6-4). $C \gg K_m$ 이면 Cl 은 0에, 제거속도는 V_{\max} 에 근접한다. Michaelis-Menten 약동학에서 $C \gg K_m$ 인 경우, 제거속도가 다음과 같이 그 한계인 V_{\max} 에 근접한다.

$$\text{Rate} \approx V_{\max} \quad (6-5)$$

이때, 제거속도는 혈장농도와 관계없이 일정한 속도인 영차 약동학을 따른다.

$C \ll K_m$ 인 경우, 원래의 Michaelis-Menten 식은 다음처럼 축소된다.

$$\text{Rate} \approx \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m} = K \cdot C \quad (6-6)$$

모수 V_{max} 는 K_m 과 분리할 수 없으므로 V_{max}/K_m 를 모수 K' 라고 하자. 그림 6-4를 참고하자. 농도가 0일 때 Cl 축의 절편은 V_{max}/K_m 이다. V_{max} 와 K_m 을 정확하게 추정하려면 시간농도곡선의 구부러진 부분(curvature) 대부분을 포함하는 혈장농도를 측정해야 한다. V_{max} 추정과 무관하게 별도로 K_m 을 정확하게 추정하려면, K_m 으로부터 얻은 농도 정보와 낮은 농도 자료가 필요하다. 그러므로, 고용량 및 저용량 양쪽 시간농도자료에 약동학 모형을 동시 적합할 것을 권장한다. 이렇게 하면 V_{max} 와 K_m 을, 충분히 정확하고 정밀하면서 두 모수 간의 상관관계(correlation)도 비교적 낮게, 분리 추정할 수 있다.

6.2.1. 단회정주 때의 대사능 제한성 제거(bolus input - capacity limited elimination)

식 6-7은 단회정주로 투약한 후 Michaelis-Menten 제거를 따르는 모형이다. $t=0$ 일 때 농도 $C(0)$ 은 C_0 이고, C 의 감소는 다음과 같다.

$$\begin{aligned} Cl &= \frac{V_{max}}{K_m + C} = V \cdot k \\ k &= \frac{V_{max}}{K_m + C} \cdot \frac{1}{V} \\ \frac{dA}{dt} &= -k \cdot A \\ \frac{1}{V} \cdot \frac{dA}{dt} &= -k \cdot A \cdot \frac{1}{V} \\ \frac{dC}{dt} &= -k \cdot C = -\frac{V_{max}}{K_m + C} \cdot \frac{1}{V} \cdot C \\ \frac{dC}{dt} &= -\frac{V_{max}}{K_m + C} \cdot C \cdot \frac{1}{V} \quad (6-7) \end{aligned}$$

단회정주 후 Michaelis-Menten 제거를 따르는 일구획 시스템에서 곡선하면적(AUC)는 다음과 같이 추정할 수 있다.

식 6-7은 다음과 같이 재배열할 수 있다.

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_{\max}}{K_m + C} \cdot C \cdot \frac{1}{V}$$

$$\frac{dt}{dC} = -\frac{K_m + C}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{C} \cdot V$$

$$C \cdot dt = -\frac{K_m + C}{V_{\max}} \cdot V \cdot dC$$

위 식을 $t=0$ ($C=C_0$)부터 ∞ ($C=0$)까지 적분하면

$$\int_0^\infty C dt = -V \int_{C_0}^0 \frac{K_m + C}{V_{\max}} dC$$

$$AUC = -V \left[\frac{K_m}{V_{\max}} \cdot C + \frac{C^2}{2V_{\max}} \right]_{C_0}^0 = -V \left(-\frac{K_m}{V_{\max}} \cdot C_0 - \frac{C_0^2}{2V_{\max}} \right) = \frac{V \cdot C_0}{V_{\max}} \left(K_m + \frac{C_0}{2} \right)$$

$$AUC = \frac{V \cdot C_0}{V_{\max}} \left(K_m + \frac{C_0}{2} \right) \quad (6-8)$$

C_0 는 $t=0$ 에서 $Dose/VO$ 이다. 비선형 시스템에서 반감기는 혈장 농도의 함수이다. 따라서 이 경우의 반감기는 체내 약물의 절반이 제거되는데 필요한 시간이 아니라, 분율제거속도(fractional rate of elimination)가 일정하다고 가정할 때, 현재 남아 있는 약물의 절반이 제거되는데 필요한 시간의 순간값이다(Tozer와 Winter [1992]).

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V_{ss}}{V_{\max}} \left[K_m + C \right] \quad (6-9)$$

6.2.2. 등속지속정주 때의 대사능 제한성 제거(constant rate input - capacity limited elimination)

등속지속정주와 같은 영차 입력(zero-order input)으로 투약 후 Michaelis-Menten 제거를 따른다고 할 때, C 의 감소에 대한 식은 다음과 같다.

$$\frac{dC}{dt} = \left(Input - \frac{V_{\max}}{K_m + C} \cdot C \right) \cdot \frac{1}{V} \quad (6-10)$$

위 식에서 $t > t_{inf}$ 0이라고 할 때, $Input$ 은 지속정주하는 동안에는 $Dose/t_{inf}$ 이고, 멈춘 후는 0이다.

$Input \gg V_{\max}$ 일 경우, C 는 흔들리기 시작하고 항정상태에 도달하지 못한다. 다시 말하면 시스템의

대사능이 포화된 것이다.

6.2.3. 일차입력 때의 대사능 제한성 제거(first-order input - capacity limited elimination)

약물의 입력이 일차이고, 제거가 Michaelis-Menten을 따를 때, C 는 다음과 같다.

$$\frac{dC}{dt} = \left(k_a \cdot F \cdot D_{ev} \cdot e^{-k_a \cdot t} - \frac{V_{max}}{K_m + C} \cdot C \right) \cdot \frac{1}{V} \quad (6-11)$$

k_a , F , D_{ev} 는 각각, 일차흡수속도상수(first-order absorption rate constant), 생체이용률(bioavailability), 혈관외 투여용량(extravascular dose)이다. D_{ev} 가 증가할수록, 최고농도(C_{max})에 도달하는 시간(t_{max})은 증가한다. 그림 6-6은 경험상, 비경구 투여(왼쪽), 경구 투여(오른쪽) 모두 잘 설명할 수 있는 대사능 제한성모형(capacity limited model) 두 가지를 설명하고 있다.

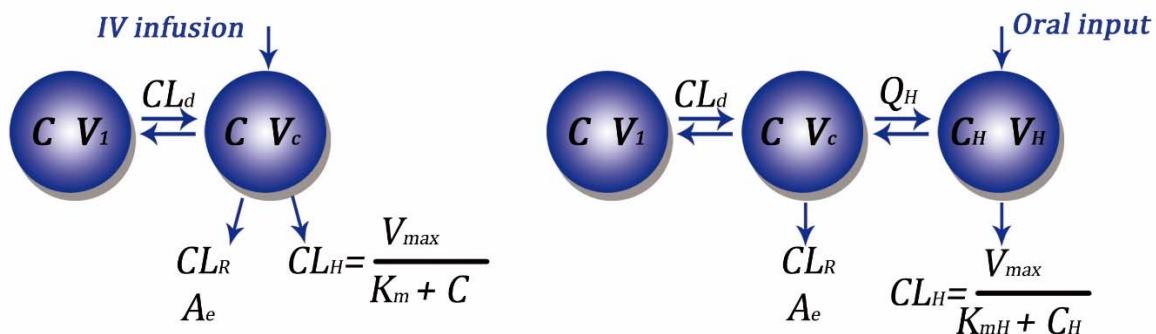


그림 6-6. 에탄올의 약동학 모형 두 가지를 도식화한 그림. 왼쪽 모형은 비경구 투여(parenteral dosing), 오른쪽 모형은 경구 투여(enteral dosing)한 경우이다. 내인성 청소율(intrinsic clearance, Cl)은 V_{max} , K_m , C_H 의 함수이다.

6.2.4. 대사능 제한성 제거에 대한 결론(conclusions for capacity limited elimination)

고농도에서는 대사와 신장배설이 시스템의 대사능 한계에 대개 도달한다. 청소율과 반감기는 일차역학을 따르는 선형 약동학의 모수이므로, 비선형 시스템에서 가장 유용한 모수는 V_{max} , K_m , V_{ss} 이다. 효소 활성이 증가하면, V_{max} 는 증가하지만 K_m 은 변하지 않는다. K_m 은 효소의 특성에 따라 변하기 때문에, 유리약물 농도에 근거한 K_m 값은 상대적으로 일정하다. Phenytoin의 비선형 약동학이 Tozer와 Winter [1992]에 잘 정리되어 있다. 일구획, 이구획 모형에서 V_{max} 와 K_m 의 초기 추정값을 어떻게 구하는지 대사능 제한성 약동학 예제에서 설명하고 있다. C 가 K_m 보다 아주 작을 때는 선형 약동학을 보이고, C 가 K_m 에 가까워지거나 더 커지면 영차 약동학을 따른다는 점을 기억하라. 농도가 K_m 의 10–20%만 되어도 비선형 특성을 보일 수 있다. 효소 반응은 포화 가능하고, 최대 속도(maximal rate)가 있으며, 기질(substrate)에 의하여 제한된다.

6.3. 비선형 약동학: 시간(nonlinear kinetics-time)

6.3.1. 배경(background)

유도(induction)와 같은 시간 의존적인 현상은 급성 투약(acute dosing) 때에는 좀처럼 나타나지 않는다. 유도를 좀 더 세밀하게 관찰하고 분석하려면, 반복투여 시간농도곡선(repeated dose concentration-time profile)이 필요하다. 때때로 유도는 대사능 제한성 제거에 의하여 상쇄되기도 한다. 그러므로, 대사능 제한성 제거와 시간 의존성 유도를 구분하기 위해서는 두 가지 이상의 용량을 반복투약하는 것이 필요하다. 여기서는 시간 의존성 약동학(time dependent kinetics)에 대하여 논의하고, 이것이 청소율과 시간농도곡선에 어떻게 영향을 주는지 살펴보겠다. 모형을 어떻게 구축하는지에 중점을 둘 것이며 유도의 전환 측면을 검토할 것이다. 시간 의존성 약동학은, (1) 자가유도(autoinduction) 또는 이형효소유도(heteroinduction)-청소율 증가, (2) 생성물 억제(product inhibition)-청소율 감소, (3) 청소율의 하루주기 리듬(circadian rhythms in clearance)-유도과정(induction process) 혹은 관류량 변화 같은 비유도 과정(non-induction process) 때문에 청소율이 진동-으로 대부분 설명된다.

유도는 약물을 대사하는 효소 [E]의 합성(synthesis) 증가-발현(expression) 또는 합성(synthesis) 증가에 따른 전환속도(turnover rate)의 증가-또는 소실 감소-분율전환(fractional turnover)의 감소-

에 따른 효과이다. 두 과정 모두 효소의 총량(enzyme pool)을 증가시킨다. 유전자의 전사(transcription), 번역(translation) 또는 효소 [E]의 분율전환속도(fractional turnover rate)에 대한 정보는 일반적으로 얻기가 어려우므로, k_{out} 이 속도 제한단계(rate limiting step)의 척도이다(그림 6-7). 유도는 효소량, 활성도 혹은 둘 다에 영향을 준다. 효소 활성도가 증가하면 약물 분자의 단위시간당 전환이 빨라지게 된다.

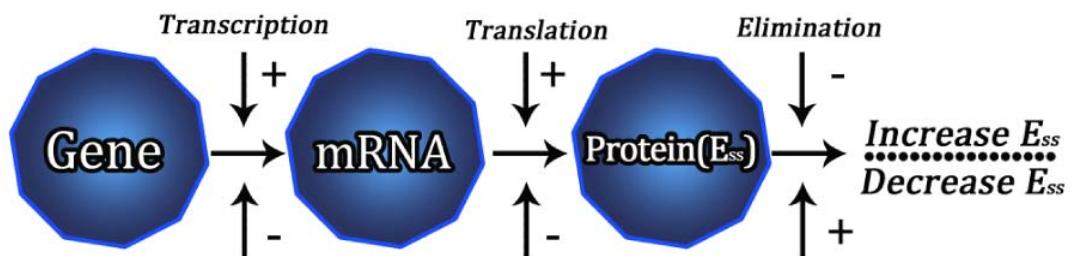


그림 6-7. 효소량(enzyme level) A_{ss} 의 변화를 일으킬 수 있는 원인을 보여 주는 그림. 양의 부호는 합성(synthesis) 즉, 생산(production)의 증가 또는 효소 E의 소실(loss) 증가를 의미하고 음의 부호는 그 반대이다. 입력 증가 또는 소실 감소가 효소량을 증가시킨다. 입력 감소(예: 억제) 또는 소실 증대는 효소량을 감소시킨다.

여러 약물이 동일한 효소를 유도한다고 할 때, 약물 반감기와 유도되는 효소 반감기의 상대적인 값에 따라 해당 약물의 항정상태농도 도달시간은 다르다 하더라도, 유도 반감기(induction half-life) 즉, 유도된 효소의 전환 반감기(turnover half-life)는 모두 같아야 한다. Carbamazepine, pentobarbital, methadone, ifosfamide, cyclophosphamide 등 잘 알려져 있는 유도제(inducer)에서 효소의 k_{out} 에 대한 반감기 추정값을 표 6-2에 나열하였다. 우리가 구한 효소의 전환 반감기 평균값 140시간(48–284시간)은, 다른 연구에서 보고된 methadone(94시간, 62–205시간), carbamazepine(106시간, 53–282시간), clonazepam(72시간, 20–146시간), ethosuximide(85–806시간)의 자가유도(autoinduction) 반감기와 비슷하다. Park 등 [1996]을 참고하자.

표 6-2. 효소 유도 약물과 효소의 반감기(compilation of some inducing agents and the induced enzyme half-lives)

Inducer	Type of induction	$t_{1/2}$ of k_{out} (h)
• Carbamazepine affecting carbamazepine, clonazepam, and ethosuximide	Auto and hetero-induction	24–806
• Phenobarbital affecting nortriptylin	Heteroinduction	140
• Ifosfamide affecting ifosfamide	Autoinduction	2–6
• Methadone affecting methadone	Autoinduction	94
• Cyclophosphamide affecting cyclophosphamide	Autoinduction	6–240

(Levy et al [1976], Lai et al [1978], von Bahr et al [1998], Rostami-Hodjegan et al [1999])

시간 의존성 투약에 대한 것은 Vrijens 등 [2005]을 참고하라.

6.3.2. 유도의 전환(turnover of induction)

Gibaldi와 Perrier [1982]는 효소 농도의 시간 의존성 변화에 대한 청소율 공식을 유도하였다. 식 6-12로 효소 E 의 전환을 설명할 수 있다고 가정하자.

$$\frac{dE}{dt} = R_{in} - k_{out} \cdot E \quad (6-12)$$

효소가 유도되기 전의 기저 조건(식 6-12의 좌변이 0)에서 다음과 같다.

$$E_0 = \frac{R_{in}}{k_{out}} \quad (6-13)$$

유도된 효소가 새로운 항정상태 농도(steady state level, E')에 도달하면,

$$E' = \frac{R'_{in}}{k_{out}} \quad (6-14)$$

식 6-13과 식 6-14를 합쳐서, 두 단계 간의 이행(transition)을 E_t 로 나타내보자. 단순히 E_0 가 t 시간 후에 E' 이 되는 것이 아니라, t 시간 동안 E_0 가 일차역학으로 감소하고 이것까지 감안하여 E' 이 되는 것이다.

먼저 E_0 가 시간 t 동안 일차역학으로 감소하고 남는 양은 다음과 같다.

$$\left[E_0 \xrightarrow{t(\text{remained})} \right] = E_0 \cdot e^{-k_{out} \cdot t} = \frac{R_{in}}{k_{out}} \cdot e^{-k_{out} \cdot t}$$

E_0 가 시간 t 동안 일차역학으로 감소하고 남는 양으로부터 E 까지의 증가량은, E 의 시간 t 동안 일차역학으로 소실되는 양과 동일하다.

$$\left[\xleftarrow{t(\text{lost})} E' \right] = E' \cdot (1 - e^{k_{out} \cdot t}) = \frac{R'_{in}}{k_{out}} \cdot (1 - e^{k_{out} \cdot t})$$

위의 두 식을 더해주면 E_0 로부터 E' 로의 이행 E_t 가 될 것이다.

$$\begin{aligned} E_t &= \left[E_0 \xrightarrow{t(\text{remained})} \right] + \left[\xleftarrow{t(\text{lost})} E' \right] \\ &= \frac{R_{in}}{k_{out}} \cdot e^{-k_{out} \cdot t} + \frac{R'_{in}}{k_{out}} \cdot (1 - e^{k_{out} \cdot t}) \\ &= \frac{R'_{in}}{k_{out}} - \left(\frac{R'_{in}}{k_{out}} - \frac{R_{in}}{k_{out}} \right) \cdot e^{-k_{out} \cdot t} \end{aligned} \quad (6-15)$$

V_{max} 가 총효소농도(E_t)에 정비례한다고 가정하자(부록 4 참조)

E_t 를 총효소농도, k_2 를 대사체 생성속도상수라고 하였을 때

$$k_2 \cdot E_t = V_{max}$$

$$E_t = \frac{V_{max}}{k_2}$$

효소 유도 전에는 $E_t = E_0$ 이므로

$$E_0 = \frac{R_{in}}{k_{out}} = \frac{V_{max}}{k_2} \quad (6-16)$$

유도된 상태 동안에도 V_{max} 가 효소 농도(E_t)에 정비례한다고 가정하자.

효소 유도 후의 $E_t = E'$ 이라고 하면

$$E' = \frac{R'_{in}}{k_{out}} = \frac{V'_{max}}{k_2} \quad (6-17)$$

식 6-16과 식 6-17을 이용하여 식 6-15의 모든 R_{in} 을 V_{max} 로 대체하면 V_{max} 를 시간에 대한 함수, $V_{max,t}$ 로 표현할 수 있다.

$$\begin{aligned} \frac{V_{max,t}}{k_2} &= \frac{V'_{max}}{k_2} - \left(\frac{V'_{max}}{k_2} - \frac{V_{max}}{k_2} \right) \cdot e^{-k_{out} \cdot t} \\ V_{max,t} &= V'_{max} - (V'_{max} - V_{max}) \cdot e^{-k_{out} \cdot t} \end{aligned} \quad (6-18)$$

V_{max} 를 대응되는 청소율(Cl)로 대체하면 Cl 의 시간에 대한 함수 Cl_t 는

$$Cl_t = Cl' - (Cl' - Cl) \cdot e^{-k_{out} \cdot t} \quad (6-19)$$

여기에서 Cl_t 는 청소율의 시간 의존성 변화(time dependent change)에 대한 변수이다. Cl_t 를 k_0 의 속도로 등속지속정주(constant intravenous infusion) 할 때의 관계식에 넣으면, 다음과 같다.

$$C_t = \frac{k_0}{Cl_t} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl_t}{V} \cdot t} \right] \quad (6-20)$$

투약과 유도시작 사이의 지연시간(lag-time)을 추가하면,

$$C_t = \frac{k_0}{Cl_t} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl_t}{V} (t - t_{lag})} \right] \quad (6-21)$$

유도기의 효소 농도는, 유도 전 효소 총량 $[R_{in}]_{pre}/k_{out}$ 과 유도 후 항정상태 효소 총량 $[R_{in}]_{ss}/k_{out}$, 그리고 효소 분해의 일차속도상수 k_{out} 에 의존한다(식 6-15). 자가유도되는 약물이나 약물 및 유도제 시스템의 시간혈장농도곡선은 흥미롭다. 등속지속 입력되는 약물의 시간농도곡선은 다음과 같다.

$$Cl_t = \frac{k_0}{Cl_t} \cdot \left[1 - e^{-\frac{Cl_t}{V}(t-t_{lag})} \right] \quad (6-22)$$

$t > t_{lag}$ 일 때, Cl_t 는 다음과 같이 정의된다.

$$Cl_t = Cl_{t,during-induction} = Cl_{ss} - [Cl_{ss} - Cl_{pre}] \cdot e^{-k_{out} \cdot (t-t_{lag})} \quad (6-23)$$

유도 후 상태(post-induction state)에는,

$$Cl_t = Cl_{t,post-induction} = Cl_{pre} - [Cl_{pre} - Cl_{ss}] \cdot e^{-k_{out} \cdot (t-t_{lag})} \quad (6-24)$$

만약 $t \leq t_{lag}$ 일 경우, $t-t_{lag}$ 은 0이다. 식 6-22와 6-23을 살펴보면, 항정상태 약물 농도(steady state drug concentration, k_0/Cl_t)와 항정상태 도달시간(time to steady state, $\ln(2) \cdot V/Cl_t$ 의 3-4배) 둘 다의 변화가 분명해진다. 이 식들을 효소가 유도된 약물의 가장 단순한 약동학 모형으로 이용하여 시간, 농도경과를 시뮬레이션 해보면, 그림 6-8의 상황을 볼 수 있다.

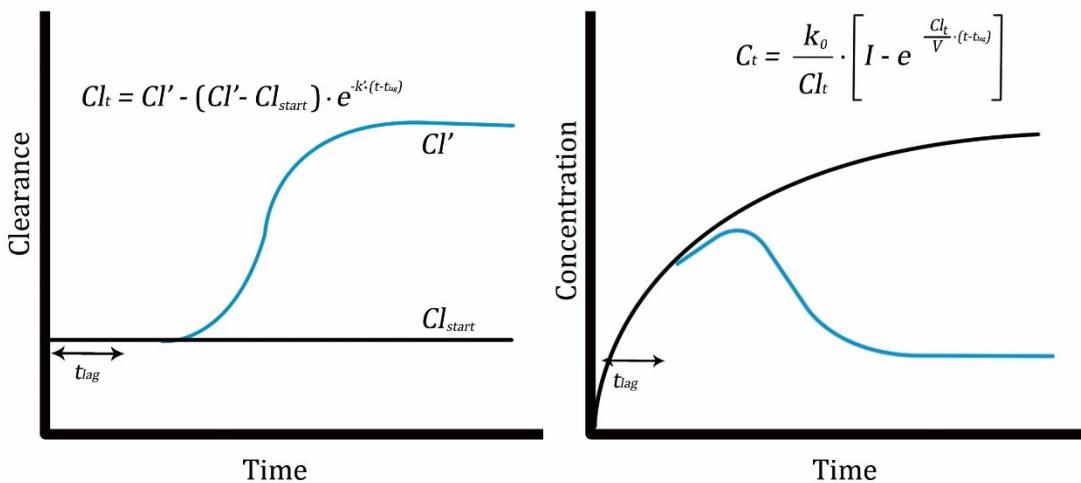


그림 6-8. 효소가 유도되었을 때의 약물 청소율(하늘색선)과 유도되지 않았을 때의 약물 청소율(검은선)의 시간에 따른 변화(왼쪽). 그에 따른 시간, 농도 그래프(오른쪽).

유도는 투여량과 성별에 따르는 노출(exposure)뿐만 아니라 시간에 따르는 노출도 평가하는 독성동태학 연구(toxicokinetic study)에서도 관찰된다. 그림 6-9는 쥐와 개에게 동일한 단위체중(kg)당 용량을 반복투여하는 시뮬레이션이다. 두 종 모두 대사능 제한성 제거를 보이나, 약물 대사효소 유도는 개에서만 관찰할 수 있다. 약동학의 종간 차이로 노출 패턴이 이와 같이 달라지기 때문에, 약리를 비교할 때 반드시 농도를 사용하여야 한다. 동일한 단위체중당 용량을 투여하였어도 쥐는 약물대사효소 유도가 없어서, 농도가 개보다 훨씬 높았으므로(쥐의 약물 노출이 개보다 20배 정도 높았음), 약물에 대한 반응이 개보다 강하게 나왔을 것이다. 농도를 측정하지 않고 투여량만 보았다면, 쥐가 약물에 더 민감한 것으로 보일 뻔하였다.

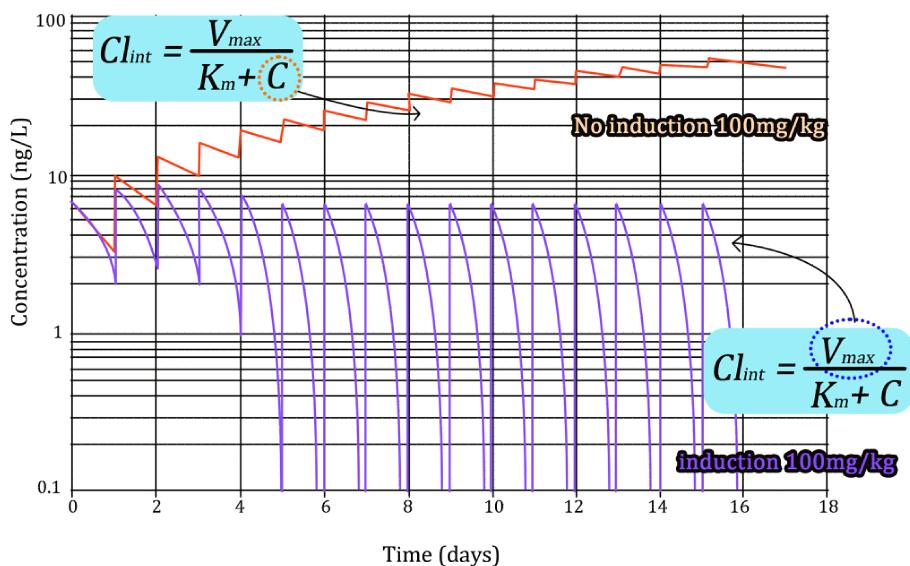


그림 6-9. 포화 가능한 제거만 있는 시스템(위쪽 그래프)과 포화 가능한 제거에 유도가 함께 있는 시스템(아래쪽 그래프)의 반로그 척도 시간농도곡선 시뮬레이션.

6.3.3. 이형효소유도: pentobarbital에 의한 nortriptyline 유도(heteroinduction - pentobarbital induction of nortriptyline)

다음 예는 이형효소유도 모형(heteroinduction model)을 적용하여 nortriptyline 대사 효소의 전환반감기(turnover half-life)를 간접적으로 평가한 것이다. Pentobarbital은 nortriptyline 대사 효소의 총량에 영향을 미치는 유도약물(inducer)이다(그림 6-10).

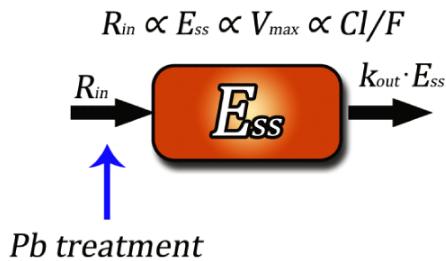


그림 6-10. 전환 모형(turnover model). 유도약물(inducer) phenobarbital (Pb)은 효소(E)의 생성(production, R_{in})을 촉진한다. E 의 반감기는 영향을 받지 않는다. R_{in} , E_{ss} , V_{max} 이 증가하면 경구청소율(oral clearance, Cl/F)이 비례적으로 증가한다고 가정한다.

그림에서 전환속도(R_{in})가 증가함에 따라 효소의 농도 $[E_{ss}]$ 증가하지만, k_{out} 은 영향을 받지 않기 때문에 새로운 $[E_{ss}]$ 로의 항정상태 도달시간은 변하지 않는다. 항정상태 도달시간은 k_{out} 이 변할 때만 달라진다. k_{out} 의 변화는 항정상태 도달시간뿐만 아니라 실제 항정상태 효소 농도에도 영향을 준다. 효소 유도가 시간 의존성 약동학(time-dependent kinetics)의 가장 흔한 원인 중 하나지만, 신기능, 소변 산도(urine pH), 혈장 단백농도, 호르몬 농도의 일변화(diurnal variation) 등도 시간 의존성의 원인이 될 수 있다.

Pentobarbital (PB)에 의하여 nortriptyline (NT)의 약물대사효소가 유도되는지 알기 위하여 연구를 수행하였다. NT는 경구로 8시간마다 10 mg씩 총 29일간 투여하였다. 9일 후에, NT 투여 시작일로부터 21.5일까지 PB(유도약물, inducer)를 투여하였다. 그림 6-11에 PB 투여 전, 중, 후의 NT 농도 관찰값 및 예측값의 시간경과를 그렸다. A는 유도 전 시간, B는 파란 막대기로 표시된 전체 유도 기간, C는 파란 막대기 이후의 전체 기간을 나타내고 있다.

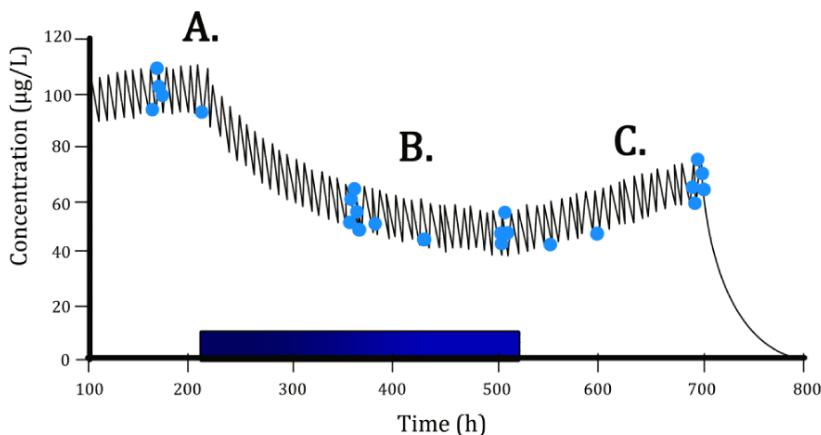


그림 6-11. 유도(induction) 전(A), 중(B), 후(C)의 혈장 농도 관찰값(파란 동그라미)과 예측값(실선). Penobarbital 투약 기간을 파란색 수평 막대기로 표시하였다.

모형은 유도약물인 PB의 약동학을 직접 보여주지 않는다. 유도된 효소의 k_{out} 은 약물의 반감기보다 긴 반감기를 가진다고 가정한다. 덧붙여 효소 활성도의 수준 변화에 대한 시간 경과는 효소의 분율전환속도(fractional turnover rate)에 따라 결정된다고 가정한다. PB는 효소의 분율전환속도(fractional turnover rate)와 소실속도(rate of loss)를 변화시키지 않는다고 가정한다. PB 투여 시작과 NT의 농도 변화 중간에 지연시간(lag-time)은 넣지 않는다. NT의 약동학은 일구획 일차입력모형(one-compartment first-order input model)으로 근사한다. PB는 NT 대사효소의 전환속도(R_{in})에 영향을 미치고, NT의 청소율은 효소 총량(enzyme pool)에 직접적으로 비례한다. 흡수속도(absorption rate)와 흡수 지연시간(absorption lag time) 또한 추정할 것이다. 유도 전(pre-induction)과 유도 후(post-induction)의 NT의 경구 청소율(Cl_{po})은, 유도 전과 유도 후의 평균체류시간(mean residence time, MRT)과 동시에 추정할 것이다. 유도 전 경구 청소율은 $Dose/AUC_{po}$ 로 추정하고, 유도 시작 후의 유도주변기(peri-induction) 경구 청소율은 $Dose/AUC_{ss}$ 로 계산한다. V/F 는 유도 전 단계의 $Dose/C_{max}$ 로 근사한다. R_{in} , $[A_{ss}]$ (E_{ss} 로 표시), V_{max} 가 증가하면 Cl_{po} 가 비례적으로 증가한다고 가정한다. 유도 전 NT의 경구청소율은 $46 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, 유도 후 NT의 경구청소율은 $118 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 로 추정되었다. 이는 효소 농도의 대응되는 증가와 일치하였고, 이와 같은 효소 농도 증가는 다시 생체이용률(bioavailability)과 간추출(hepatic extraction)에도 영향을 줄

것이다. 분포용적(V/F)은 1,680 L이다. 관측 시간틀 내에서 NT의 평균혈장농도는 절반이 되었는데, 이는 효소가 유도되어 100% 증가한 것과 일치한다. k_{out} 의 반감기는 약 158시간이며, 자료를 그래프로 그려보면 예상할 수 있다. 그림 6-12은 유도 전(pre-induction), 유도 주변기(peri-induction), 유도 후(post-induction) 한번의 투약간격 내 nortriptyline의 시간농도곡선이다.

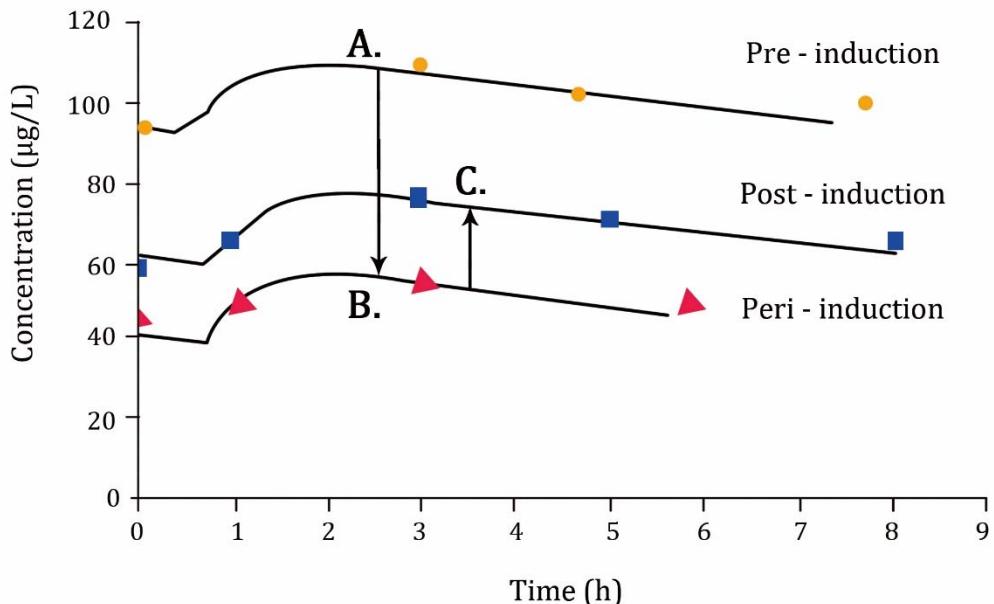


그림 6-12. 경구 투여 후 유도 전(pre-induction), 유도 주변기(peri-induction), 유도 후(post-induction) 한번의 투약간격 내 nortriptyline의 농도 측정값과 예측값. 흡수 과정이 속도 제한단계이다(플립플롭, flip-flop). 화살표는 곡선의 시간 순서를 나타낸다(von Bahr 등 [1998]).

항정상태 도달시간을 결정하는 반감기($t_{1/2}$)는 분포용적과 청소율에 의하여 결정된다(식 6-25). 유도 동안 청소율(Cl)이 증가되어 반감기가 짧아지면 항정상태 도달시간이 짧아진다.

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V}{Cl} \quad (6-25)$$

유도약물을 제거하면, Cl 은 감소하고 반감기는 유도 전 값으로 회복되는데 유도 동안의 반감기에 비하여 길다. 그러므로 유도 상태에서 정상 수준으로 회복되는 시간이 유의하게 지연된다. 그림

6-13의 오른쪽은 반복 투여 후 얻은 시간농도곡선이며, 유도 전(A), 중(B), 후(C)의 각 부분이 표시되어 있다. 왼쪽은 각 부분에 해당하는 혈장 농도의 감소(기울기)를 반로그 척도로 보여주고 있다.

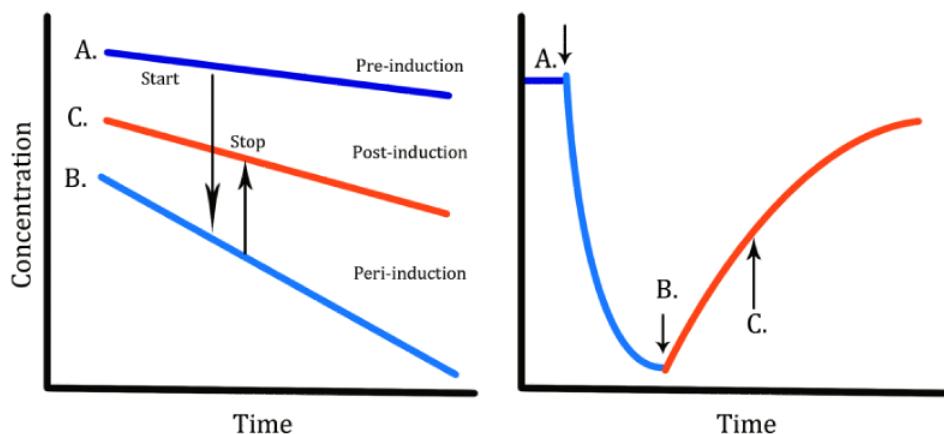


그림 6-13. 왼쪽은 nortriptyline을 정주한 후 얻은 유도 전(A), 중(B), 후(C)의 로그 시간농도곡선이며 오른쪽은 등속지속정주 후 시뮬레이션한 시간농도곡선이다. 유도 중에는 반감기가 짧아져서 항정상태 도달시간도 짧아지나, 유도 후에는 반감기가 다시 길어져서 유도 전 수준으로 회복된다, 따라서 유도 후에는 항정상태 도달시간도 다시 길어진다. 두 그래프의 시간 척도가 다름을 유의하라.

유도 전과 후의 평균체류시간(mean residence time, MRT)은 각각 36시간과 14시간이었다. 흡수속도상수는 2.1 h^{-1} , 흡수 전 지연 시간은 50분이었다. 유도약물의 약동학이나 혹시 있을지도 모르는 중간 화합물은 고려하지 않았으나, 이들이 부분적으로는 속도 제한 단계일 수 있다. 이러한 어려운 부분은 유도약물 자체의 약동학을 분석함으로써 극복할 수 있다. 위의 예에서, 유도약물인 pentobarbital은 반감기가 15–48시간 정도이며 속도 제한 단계와의 관련성은 아마도 배제할 수 있을 것 같다. 이 실험은 유도약물을 한 용량으로만 투여하였으므로, 가능한 최대 유도 정도를 예측하지는 못한다. 두 가지 이상의 투약 속도를 선택하였더라면 이상적이었을 것이다. 그러나, 이 실험 설계의 강점은 실험 기간 전체에 걸쳐서 NT의 최저농도값(trough value)를

반복하여 얻었다는 것이다. 이로부터 분율전환속도(fractional turnover rate, k_{out})에 관한 정보를 얻는다. 실험 기간 전체에 걸쳐서 NT의 최저농도값을 반복하여 얻지 못했더라면, 그림 6-14의 파란 대시선이나 빨간 대시선처럼 되었을 것이다.

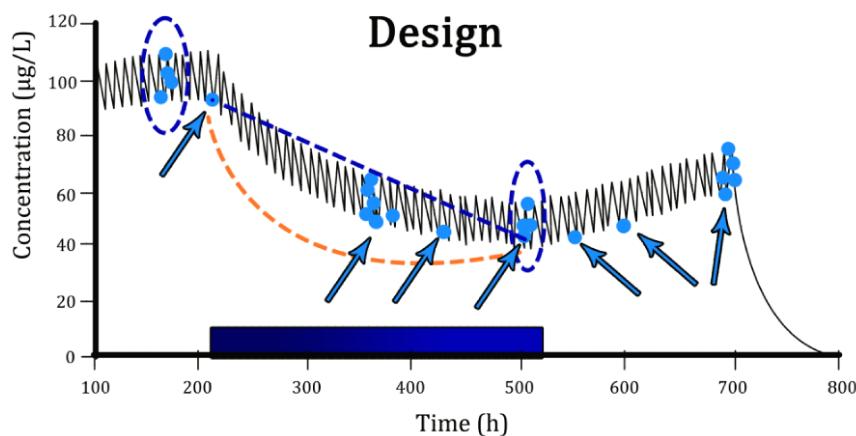


그림 6-14. 유도약물(inducer)인 pentobarbital에 노출되기 전, 중, 후의 nortriptyline의 시간 농도 곡선. 유도(induction)의 시간 경과와 유도된 효소의 분율전환속도(fractional turnover rate)를 파악하는데 결정적인 자료 포인트를 화살표로 표시하였다. 시간농도곡선에서 파란색 대시선으로 그린 원 부분은 두 개의 투약간격을 의미하는데, 하나는 유도 전(pre-induction), 다른 하나는 유도 후(post-induction)이다. 유도 기간 동안의 자료가 없었더라면 유도과정의 시간경과가 빨간 대시선이나 파란 대시선처럼 되었을 것이다.

6.3.4. 자가유도(autoinduction)

앞서 소개한 모형의 대안으로 되먹임 모형(feedback model)이 있다. 그림 6-15의 모형에 대하여 좀 자세하게 설명할 것이다. 이 모형은 약물 모형(drug model, 약동학)과 청소 혹은 효소 모형(clearance/enzyme model, 효소 약동학)을 포함한다. 혈장 농도로 이 과정을 모형화하고 유도 과정의 전반적 척도를 구할 것이다. 약물의 혈장 농도가 올라가면 효소 농도가 증가되고, 이로 인하여 약물 청소율이 증가되는 것을 볼 수 있다. 이처럼 약물과 효소는 약물의 혈장 농도에 대하여 서로를 상쇄하는 효과가 있으므로, 음성 되먹임(negative feedback)이라고 한다. 그러나 유도의 원인이 무엇인지 밝힐 수 있는 가장 적절한 방법은 그림 6-15와 같이 개별 과정을

측정하는 것이다. 대사체와 대사 효소를 동시에 측정하면 모형 모수를 보다 정밀하게 추정할 수 있다.

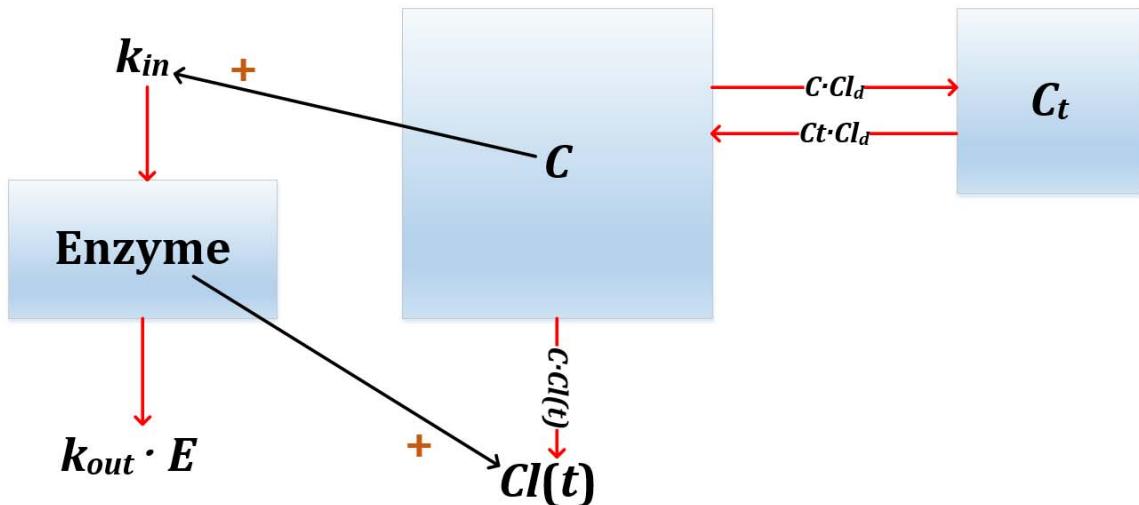


그림 6-15. 이구획 약물 모형(two-compartment drug model)과 일구획 효소 모형(one-compartment enzyme model) 간의 관계. 혈장약물농도 C 와 청소율 $Cl(t)$ 를 이용하여 효소 약동학(enzymatic kinetics)과 약물의 약동학(pharmacokinetics)을 연계한다. k_{in} 은 효소전환속도(입력 혹은 생성속도)이며, k_{out} 은 효소 분율전환속도(소실속도)이다. E 는 효소구획 내 효소의 양이다. k_{out} 은 일차속도상수이므로 효소의 시간당 소실량은 $k_{out} \cdot E$ 가 된다. C_t 는 말초구획 내 약물농도이다. 약물의 혈장농도 C 가 높아질수록 k_{in} 을 자극하여 효소 생성속도가 빨라진다. 이렇게 증가된 E 는 다시 $Cl(t)$ 를 증가시킴으로써 약물의 혈장농도를 감소시키는 음성 되먹임 고리를 형성한다.

분포모수(distribution parameter)와 혈관외용적(volume of extravascular space)으로 설정한 이구획모형(two-compartment model)의 미분방정식은 다음과 같다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl(t) \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (6-26)$$

좌변은 농도에 분포용적이 곱해진 형태이므로 중심구획 약물량의 변화이다. 우변에서

청소율(단위를 ml/min이라고 가정)과 농도(단위를 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 라고 가정)의 곱은 약물량의 변화($\mu\text{g}/\text{min}$)를 의미한다. $Cl(t) \cdot C$ 는 중심구획에서 체외로, $Cl_d \cdot C$ 는 중심구획에서 말초구획으로 빠져나가는 약물량 변화이다. $Cl_d \cdot C_t$ 는 말초구획에서 중심구획으로 들어오는 약물량 변화이다. $Cl(t)$ 는 유도 가능한 혈장 청소율(inducible plasma clearance)의 함수이다. In 은 단회 투여(bolus input)와 같은 입력함수(input function)이다. 말초구획(peripheral compartment)의 방정식은 다음과 같다.

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (6-27)$$

우변의 $Cl_d \cdot C$ 는 중심구획에서 말초구획으로 들어오는 약물량 변화, $Cl_d \cdot C_t$ 는 말초구획에서 중심구획으로 빠져 나가는 약물량 변화이다.

효소량이 많아지면 약물의 청소율이 증가하도록, 약물의 청소율을 다음 수식으로 기술할 수 있다고 가정하자.

$$Cl(t) = Cl_s \cdot (1 + E) \quad (6-28)$$

Cl_s 는 효소농도와 청소율 사이의 비례인자이다.

자가유도(autoinduction)는 전사(transcription), 번역(translation)의 증가 또는 효소 소실의 감소 때문에 발생할 수 있다. 이 예제에서는, 약물의 농도가 높아질수록 효소생성(production of enzyme)이 다음과 같이 증가하는 형태의 자가유도가 일어난다고 가정한다.

$$\frac{dE}{dt} = k_{in} \cdot [C + E_0] - k_{out} \cdot E \quad (6-29)$$

식 6-26, 6-27과 같이 식 6-29를 생각해보자. 식 6-29의 좌변은 효소구획의 분포용적을 1로 고정한 것과 같다. 이 경우 효소량과 효소농도는 동일한 값을 가지게 된다. 즉, E 나 E_0 가 효소량이든 효소농도는 상관없다는 의미이다. 기저상태에서는 효소량의 변화가 없을 것이다. 따라서 식 6-29는 다음과 같다.

$$\frac{dE}{dt} = k_{in} \cdot [C + E_0] - k_{out} \cdot E = 0$$

기저상태에서는 혈장약물농도 $C=0$ 이다.

$$\frac{dE}{dt} = k_{in} \cdot [0 + E_0] - k_{out} \cdot E = 0$$

$$k_{in} = k_{out} \cdot \frac{E}{E_0}$$

위에서 E 는 시간에 따른 효소량 함수이고 E_0 는 기저상태의 효소량이다. E_0 를 모른다면, k_{in} 을 추정하기 어렵다. 따라서 효소구획의 입력 및 출력 속도상수를 k_{out} 으로 같다고 가정한다. 그럴 경우 약물이 체내에 없는 기저상태에서 다음과 같이 식이 성립한다.

$$\frac{dE}{dt} = k_{in} \cdot [0 + E_0] - k_{out} \cdot E = 0$$

$$k_{out} \cdot [0 + E_0] - k_{out} \cdot E = 0$$

$$E_0 = E$$

그러므로 식 6-28에서 효소가 유도되기 전의 기저 청소율 Cl_0 은 다음과 같다.

$$Cl_0 = Cl_s \cdot (1 + E_0) \quad (6-30)$$

적절한 용량용법(dosage regimen)을 설계할 수 있으려면, 유도된 청소율(induced clearance)과 유도평형 도달시간(time to induction equilibrium)도 추정하여야 한다. 불행하게도 한 용량에 대한 자료만 있으므로, 유도 과정을 완벽하게 평가하기에는 부족하다. 이 모형의 좋은 점은 농도(C)가 효소 활성도(E)에 의하여 상쇄된다는 것이다. 이 덕분에 다중 투여용법(multiple dose regimen)에도 이 모형을 사용할 수 있으며, 이는 기전근거모형(mechanistically oriented model)의 전제조건이다. 더욱이, 투약간격을 최적화한 후 두 용량 이상을 투여하면 유도 과정을 적절하게 이해할 수 있을 것이다. 그림 6-16은, 앞서 언급한 유도 모형(induction model)으로 예측한 시간, 농도 양상과 관찰값을 같이 보여주고 있다.

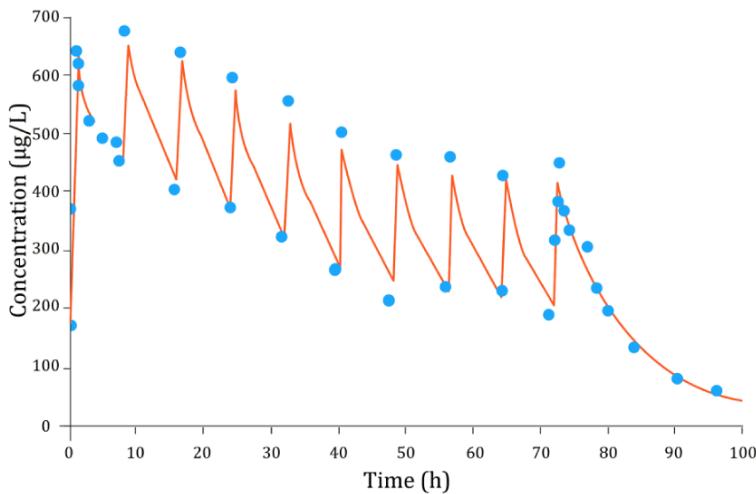


그림 6-16. 되먹임 모형(feedback model)으로 예측한 시간, 농도경과(실선)와 관측값(원).

유전자 전사(transcription), 번역(translation), 또는 효소 [E]의 분율전환속도(fractional turnover rate)에 대한 정보가 없으므로, k_{out} 이 걸보기 속도제한단계(apparent rate limiting step)의 척도이다. 표 6-3은 적합된 두 모형의 모수($V_c, V_t, a, k_{12}, k_{21}, E_0, Cl_d, k_{out}$) 최종 추정값에 대한 정보이다. 모형 I은 마이크로상수(micro-constant)를 사용하였고, 모형 II는 분포용적과 분포 모수(distribution parameter)를 기반으로 하였다. 제안된 모형은 다중 투여(multiple dosing) 및 여러가지 상이한 투여 경로 때에도 사용할 수 있다. 효소 농도는 약물 농도에 따라서 조절된다.

표 6-3. 모형 간 비교(comparison of models)

Parameter	Model I (mean \pm CV %)	Model II (mean \pm CV %)
V_c (L)	146 ± 5	146 ± 5
CL_s (L·h $^{-1}$)	0.041 ± 8	0.041 ± 8
Cl_d (L·h $^{-1}$)	—	115 ± 34
V_t (L)	—	58.4 ± 11
k_{12} (h $^{-1}$)	0.80 ± 32	—
k_{21} (h $^{-1}$)	1.98 ± 19	—
k_{out} (h $^{-1}$)	0.023 ± 11	0.023 ± 11
E_0	137 ± 17	138 ± 30

결론적으로, 효소의 양 또는 활성도(기질 전환, substrate turnover)는 유도 중에 변한다. 더욱이, 효소의 기저값은 개인 간 변이가 매우 크다. 그러므로, 유도 정도는 개인별로 유도 전 값과 비교하여야 한다. 유도의 최대 정도는 여전히 잘 알려져 있지 않다.

6.4. 비선형 약동학: 혈류(nonlinear kinetics - flow)

비선형 약동학에 대한 세 번째 설명은, 간과 신장 등 제거 장기의 관류 변화이다. 혈류의 영향에 대한 논의는 4장의 청소율 모형(clearance model)을 참고하라.

6.5. 비선형약동학: 결합(nonlinear kinetics - binding)

총약물농도(total concentration)를 이용하여 추정되는 약동학 모수가 혈장단백결합의 변동에 따라 많이 변하면, 임상적 효과의 중요한 변화도 예측할 수 있는 것처럼 자주 인용된다. 혈장단백결합의 변화와 임상적 효과가 연관될 때면 거의 항상, 혈장단백결합과는 무관한 기전에 의하여 유리약물 청소율(unbound drug clearance)이 변하기 때문인 것으로 밝혀져 왔다(Levy [1986], Tucker [2005]).

약물이 혈구에 섭취(uptake)되는 것을 무시한다면, 혈장의 약물은 유리된 채로(C_u), 혹은 알부민(albumin)이나 α_1 산당단백(acid-glycoprotein)과 같은 혈장단백에 결합하여(C_b) 순환한다(Kremer 등 [1988], Mingshen 등 [1994]). 그림 6-17은 유리약물과 결합약물의 혈장농도 간, 조직농도 간 평형과정을 설명하고 있다.

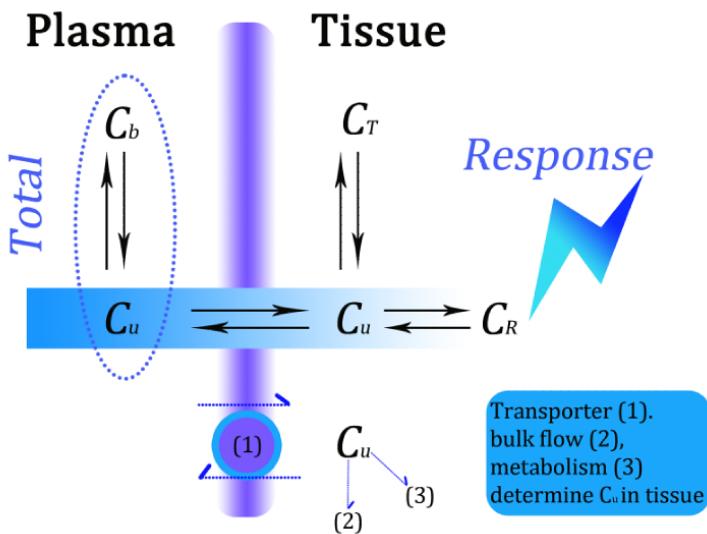


그림 6-17. 혈장과 조직에서 결합 약물(bound drug)과 유리 약물(unbound drug)의 평형과정(equilibrium process). 1) 수송체(transpoter), 2) 덩이흐름(bulk flow, 뇌척수액 흐름), 3) 대사(metabolism)가 조직의 유리약물농도(unbound tissue concentration)에 작용할 때, 조직 C_u 에 대한 혈장 C_u 의 비율(ratio)이 1에서 벗어나게 된다. 조직에서 약물은 유리약물(C_u), 조직에 비특이적으로 결합하거나(C_T), 수용체에 결합한 형태(C_R)로 존재한다. Total은 총혈장농도(plasma total concentration)를 뜻한다.

혈장에서 유리약물(unbound)과 결합약물(bound) 간의 평형상태(equilibrium)는 다음과 같은 요인에 의하여 결정된다.

- 유리약물 농도(unbound concentration, C_u)
- 결합단백 농도(concentration of binding protein, $[P_T]$)
- 단백 분자당 결합 부위의 수(number of binding site per protein molecule, n)
- 약물과 단백질의 친화상수(affinity constant, K_a)

유리약물 농도(C_u)는 투약 속도(dose rate)와 유리약물 청소율(Cl_u)에 의하여 결정된다.

$$C_u = \frac{Dose\ rate}{Cl_u} \quad (6-31)$$

총농도(C)는 유리약물 농도와 결합약물 농도의 합이다.

$$C = C_u + C_b \quad (6-32)$$

총혈장약물농도(C)는 유리약물 혈장농도(C_u)와 단백질의 최대결합능(maximum binding capacity, B_{max})의 함수로 나타낼 수 있다(부록 5 참조).

$$C = C_u + \frac{C_u \cdot B_{max}}{C_u + 1/K_a} = C_u \cdot \left[1 + \frac{B_{max}}{C_u + 1/K_a} \right] \quad (6-33)$$

여기서 B_{max} 는 $n \cdot [P_T]$ 로 단백 분자당 결합부위의 수와 결합 농도의 곱(maximum binding concentration)이고 K_a 는 결합상수(해리상수의 역수: $1/K_d$)이다. 이제 총농도(C)와 유리약물 농도(C_u) 사이의 비례상수를 소개하고자 한다. 이 비례상수를 유리약물 분율(free fraction, f_u)이라 하며, 결합단백농도($[P_T]$), 단백 분자당 결합부위수(n), 약물과 단백 사이의 친화도(K_a)에 의하여 결정된다. C_u 가 높을 경우 유리약물 분율은 유리약물 혈장농도에 대하여 비선형이 된다. 식 6-34는, 하나의 단백에 결합하는 약물의 유리약물 분율(free fraction)을 보다 자세하게 설명한다.

$$f_u = 1 - \frac{1}{1 + \frac{C_u}{n \cdot [P_T]} + \frac{1}{n \cdot K_a \cdot [P_T]}} \quad (6-34)$$

여기서 n 은 단백분자 당 결합부위수, P_T 는 총단백농도, K_a 는 약물과 단백 사이의 친화상수, C_u 는 유리약물 농도이다. 약물 농도가 낮으면 식 6-34를 다음과 같이 간단하게 만들 수 있다.

$$f_u \approx \frac{1}{1 + n \cdot K_a \cdot [P_T]} \quad (6-35)$$

여기서 f_u 는 상수이고 $K_a, n, [P_T]$ 의 함수이다. 높은 약물 농도에서($C_u \gg 1/K_a$), 식 6-34는 다음과 같이 간소화된다.

$$f_u \rightarrow 1 \quad (6-36)$$

그림 6-18은 유리약물 농도 증가에 따른 C 와 f_u 사이의 관계를 보여준다. 여기에는 특히 흥미로운 3개 영역이 있는데, 유리약물 농도가 낮을 경우($C_u \ll 1/K_a$), 결합은 선형이고 f_u 는 C_u 와 무관하다. 보다 높은 유리약물 농도에서는, C_u 가 $1/K_a$ 에 접근하다가 넘어서기 때문에 f_u 가 증가하기 시작한다. 결합단백이 포화되었을 때, 유리약물 농도(unbound concentration)가 증가하면서 f_u 는 1에 근접하고 총약물농도와 유리약물 농도(unbound concentration)는 평행하게 증가한다.

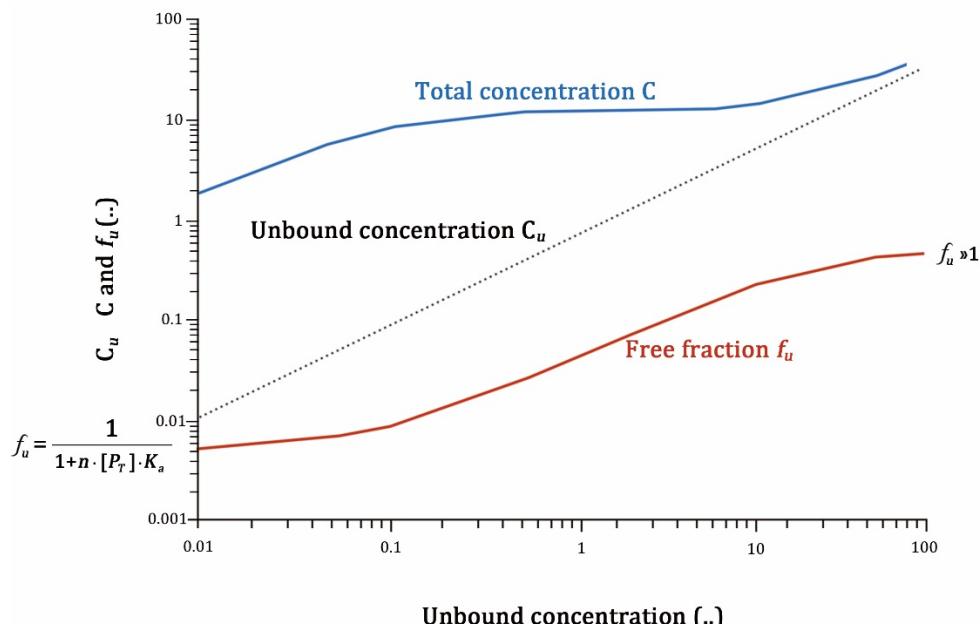


그림 6-18. C 와 f_u 에 대한 C_u 의 이중로그척도 그래프(double logarithmic plot).

단백마다 n 개의 부위에서 결합한다고 가정해 보자. $[P_T]$ 는 총혈장단백농도이고, n 은 단백 분자당 결합부위수이다. 약물과 결합단백 사이의 친화상수는 추정할 모형 모수인 K_a 로 표시한다. 그림 6-19는 7가지 종에서 유리혈장농도 C_u 의 함수인 유리약물 분율 f_u 의 변화를 보여주고 있다. 유리약물분율은 종, 농도 모두에 고도로 의존적이다.

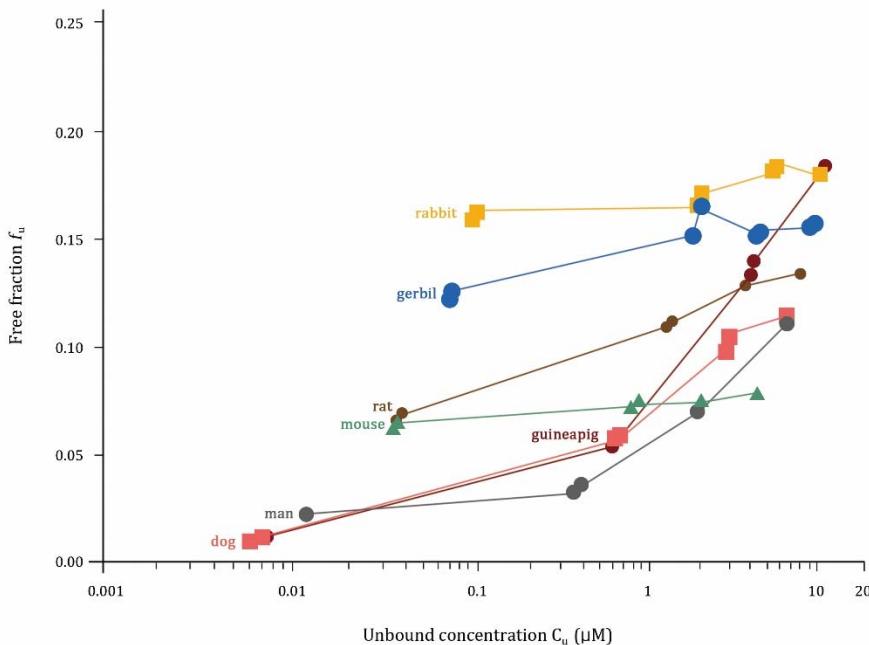


그림 6-19. 사람, 개, 기니피, 생쥐, 쥐, 게르빌루스쥐, 토끼 혈장에서 유리약물농도(C_u)의 함수로 표현된 유리약물 분율(free fraction, f_u). 약리적 농도(< 0.1 μM)에서 f_u 는 중간 차이가 크고, 유리약물농도가 증가할수록 f_u 가 농도 의존적으로 증가한다.

총약물농도(C)는 유리약물 농도(unbound concentration)를 유리약물 분율(free fraction)로 나눈 값으로 볼 수 있다.

$$C = \frac{C_u}{f_u} \quad (6-37)$$

의존성과 함수관계(dependency and functionality)를 개념화할 때, 이 식을 재배열하면 안된다. 따라서 유리약물 농도와 유리약물 분율의 변이는 총약물농도에 곱하기 형태의 효과(multiplicative effect)를 미칠 수 있다. 식 6-33과 6-37을 조합하고, $1/K_d$ 를 K_d 로 치환하면 다음과 같은 식이 된다.

$$B_{\max} = n \cdot [P_T], \frac{1}{K_a} = K_d$$

$$f_u = \frac{1}{1 + \frac{B_{\max}}{C_u + \frac{1}{K_a}}} = \frac{C_u + K_d}{C_u + K_d + n \cdot [P_T]} \quad (6-38)$$

유리약물분율(f_u)은 평형투석(equilibrium dialysis) 또는 초여과기법(ultrafiltration technique)을 사용하여 유리약물 농도(C_u)와 총약물농도(C)를 측정한 다음, 두 농도의 비율을 얻으면 된다.

$$f_u = \frac{C_u}{C} \quad (6-39)$$

총약물농도는 서로 독립적인 유리약물농도와 유리약물분율을 변수로 가지는 함수이다. 유리약물농도와 총약물농도는 약물 노출의 척도인 반면, f_u 는 단위가 없는 비례상수이다. 유리약물농도는 약물 투여속도(dosing rate)와 유리약물 청소율(Cl_u)의 함수이므로, 식 6-40에 따라서 총약물농도(C)를 추정하는 데 활용할 수 있다.

$$C_u = \frac{\text{Dose rate}}{Cl_u} \quad (6-41)$$

$$f_u = 1 - \frac{1}{1 + \frac{C_u}{n \cdot [P_T]} + \frac{1}{n \cdot K_a \cdot [P_T]}} \quad (6-34)$$

$$C = \frac{C_u}{f_u} = \frac{\frac{\text{Dose rate}}{Cl_u}}{1 - \frac{1}{1 + \frac{C_u}{n \cdot [P_T]} + \frac{1}{n \cdot K_a \cdot [P_T]}}} \quad (6-40)$$

유리약물농도보다 총약물농도의 변이가 큰 이유는, 총약물농도는 유리약물분율의 변이도 포함하기 때문이다.

예전에는 혈장 결합 부위로부터의 전치(displacement)를 잘못 이해한 적이 있었다. 그 자체로는 유리약물 혈장농도와 이에 따르는 약리적 효과가 일시적으로 약간 증가할 뿐이다. 혈장 결합

부위로부터의 전치 때문이라고 믿었던, 임상적으로 중요한 상호작용을 약물 대사의 억제로 설명할 수 있다(예를 들면, warfarin과 phenylbutazone). 비록 많은 논문에서 혈장단백 결합 변화의 임상적 중요성에 대하여 의문을 제기하였으나, 신약 개발 과정에 종사하는 전임상 및 임상 과학자는 유리약물 혈장농도를 변화시키는 약물상호작용과 질병 약물 상호작용의 관련성에 대하여 여전히 고민하고 있다.

In vitro 결합 연구(닫힌 시스템, closed system)를 토대로, *in vivo*에서도 혈장단백과 결합을 많이 할수록 약리 효과가 작아질 것이라고 오해하는 경우가 자주 있다. 각기 다른 세 가지의 *in vitro* 결합 시스템(binding system)을 그림 6-20에 개략적으로 도식화하였다.

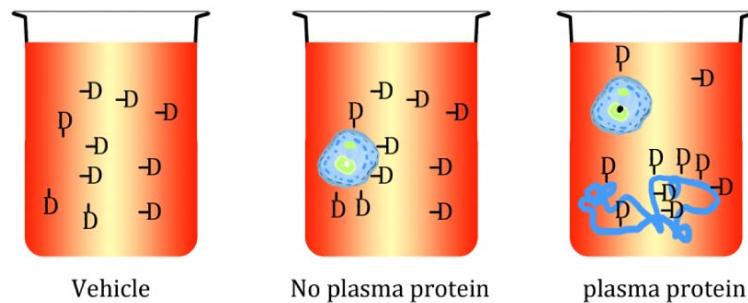


그림 6-20. 같은 양의 약물 D (10)를 넣어 전체 농도가 10이 되도록 한 세 가지 *in vitro* 결합 시스템. 왼쪽 그림은 약물을 완충액에 넣은 것으로, 결합 성분이 없기 때문에 모든 약물은 유리된 상태이다. 가운데 그림은 *in vitro* 약리학적 모형, 즉 세포 시스템이다. 이 세포 시스템은 각 세포마다 다섯 개의 약물 분자가 결합되기 때문에 약리 반응이 좋다. 화학계량학적 평형상태(stoichiometric equilibrium)에서 결합약물과 유리약물의 비는 1:1이다. 오른쪽 그림은 세포 시스템에 혈장단백을 첨가한 것이다. 비록 훨씬 적은 양의 약물이 세포와 결합하고 있지만, 여전히 화학계량학적 평형상태에서 결합약물과 유리약물의 비는 1:1이다. 이 세포 시스템은 각 세포 당 결합하고 있는 약물 분자수가 적기 때문에 약리 반응은 낮을 것이다. 혈장단백 쪽으로 평형이 이루어지기 때문에, 훨씬 적은 양의 약물이 유리 상태로 순환한다. 이와 같이 닫힌 *in vitro* 결합 시스템에서는 혈장단백결합이 매우 높기 때문에 아주 적은 수의 약물만이 세포 시스템에 접근할 수 있다.

닫힌 *in vitro* 결합 시스템에서 얻은 결론은, *in vitro* 세포 시스템에 경쟁 결합단백을 추가하면 세포에 결합할 수 있는 약물 분자의 수가 아마도 감소할 것이다. 그러나 이것은 입력(input)과 제거(elimination)가 없는 닫힌 시스템에서는 당연한 결과이다.

지금부터는 그림 6-21에 설명된 열린 *in vivo* 결합시스템에 대하여 알아보자. 열려 있다는 말은 약물이 일정 속도(K_d)로 시스템에 투여되고, 유리약물 청소율(unbound clearance, Cl_u)에 따라서 제거된다는 것을 의미한다. 이 예에서는 왼쪽 그림에서 볼 수 있듯이, K_d 와 Cl_u 의 비에 의하여 항정상태 유리약물 농도가 5단위가 된다. K_d 와 Cl_u 의 비는 아래 세 가지 시나리오에서 일정하다.

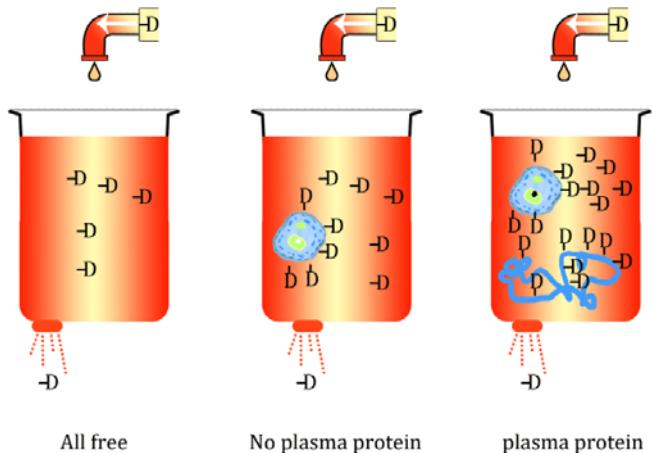


그림 6-21. 유리약물 농도가 5단위가 되도록, 투여 속도와 약물 D의 유리약물 청소율(unbound clearance)의 비가 조절되어 있는 세 가지 *in vivo* 결합 시스템. 세 시스템 모두 투여 속도(dosing rate)와 약물 D의 유리약물 청소율은 동일하다. 왼쪽 그림은 입력과 제거만 있는 시스템이며 항정상태 유리약물 농도는 5단위이다. 약물이 결합될 곳이 없으므로 총농도는 유리약물 농도와 같다. 가운데 그림은 세포 표면에 약물과 결합하는 수용체가 있는 *in vivo* 약리학적 모형이다. 이 세포 시스템은 세포 당 약물 분자 5개가 결합되므로 약리 반응이 좋다. 화학계량적 평형(stoichiometric equilibrium) 상태에서 결합약물과 유리약물의 비는 1:1이다. 투여속도와 제거(Cl_u)는 변하지 않으므로 유리약물 농도는 여전히 5단위이다. 오른쪽 그림은 혈장단백이 추가된 세포 시스템이다. 항정상태에서 약물 분자 5개가 수용체에 결합되어 있고 5단위가 유리 상태로 있다. 그러나, 혈장단백에 결합되어 있는 비활성 약물 저장분도 상당량 있다. 이 세포 시스템은 투여 속도와 Cl_u 의 변화가 없으므로 C_u 역시 변하지 않는다. 따라서 가운데 그림과 동일한 약리 반응을 보인다. 그러나, 약물이 혈장단백에 결합되므로 약물의 총농도는 급격하게 증가되어 있다.

혈장 단백결합, 유리약물분율, 혈장유리약물농도에 관하여 다음과 같이 결론을 내리고 싶다. (1) 정주되는 고추출율 약물, (2) 총혈장농도가 색다른 양상을 보일 때 이에 대한 해석을 하여야 할 경우, (3) 약동학 모수(예, Cl , V , Cl/F 등)와 약력학 모수(예, EC_{50})를 종간 외삽하는 경우, (4) 결합

부위 물농도(molar concentration)의 10% 이상에 95% 이상 고도 결합하면서 분포용적이 작은 약물의 경우, 실제 농도 범위에서의 결합과 유리약물분율 정보가 중요하다.

혈장단백 결합의 변화는 약동학 모수를 변화시킬 수 있지만, 일반적으로 환자의 임상 결과를 바꾸지는 않는다. 따라서 용량 조절은 대부분 필요하지 않다. 그러나 드물지만 예외가 있다. 추출률이 높고 치료창이 좁은 정주용 약물, 더 드물게는 경구 투여 후 매우 신속하게 약동학적, 약력학적 평형에 도달하면서 치료지수가 좁은 약물에서는 용량 조절이 필요하다. 우리가 알기로, 정맥으로 투여되며 치료간격(therapeutic interval)이 좁고, 농도와 반응 사이에 평형 시간(equilibration time)이 짧은 약물을 하나 알고 있는데 그것은 bupivacaine이다. 이 약만 예외로 하고, 유리약물 농도는 닫힌 시스템에서는 단백 농도에 의존적이지만, 열린 시스템에서는 혈장단백 농도나 조직 결합과 무관하다고 결론 내릴 수 있다. 단백결합 정도가 높은 화합물 A가 다른 화합물 B에 의하여 결합 단백으로부터 떨어져 나올 경우, A의 유리약물 농도가 일시적으로 급격히 상승할 수 있고, 이로 인하여 유해반응(adverse effects)이 발생할 수 있다. 흔히 인용되는 전형적인 약물 상호작용은 warfarin과 phenylbutazone이다. 두 약 모두 높은 혈장단백 결합을 보이기 때문에(warfarin f_u 0.01, phenylbutazone f_u 0.03), 약동학적 상호작용은 혈장단백 결합 수준에서의 상호작용 때문이라고 여겨져 왔다. 그러나, 최근 연구에서 두 약의 대사가 같은 동질효소(isozyme)인 CYP2C9을 통하여 조절되고, 병용투여하면 임상적으로 유의한 억제가 일어난다는 것을 알게 되었다. 그러므로, 치료지수가 좁은 CYP2C9 기질의 경우, 개인별 투여량 조절이 필수적이다(Miners and Birkett [1998], He *et al* [2001]). 이 절에서 기억하여야 할 중요한 메시지는 결합단백 농도의 변화는 유리약물 분율을 변화시킨다는 것이다. 이상적으로는, 유리약물 분율을 총농도와 유리약물농도 사이의 비선형 비례 상수로 간주하여야 한다. 유리약물분율은 단백질과 약물 사이의 친화상수(affinity constant, K_a), 결합 부위의 총농도 $n \cdot [P_T]$ 에 따라서 결정될 뿐만 아니라, 약물의 물농도가 결합 단백 물농도의 10% 이상될 때 유리약물 농도(C_u)에 의해서도 결정된다. 총농도(종속변수, dependent variable)는 유리약물 농도(독립변수, independent variable)와 유리약물분율의 함수이다.

6.6. 약물과 대사체의 비선형모형(nonlinear drug and metabolite models)

약물 A를 $10, 50, 300 \mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 세 가지 용량으로 급속정주 후 약물 A와 대사체 B의 혈장 농도를 측정하였다. 약물은 농도 측정 부위인 혈장구획에서만 Michaelis-Menten 대사경로에 의하여 제거된다고 가정한다. 그림 6-22는 좌측에 약물 A를, 우측에 대사체 B의 농도 관측값과 모형 예측값을 보여주고 있다. 약물 A의 C_{max} 는 투여량에 비례하여 증가하나, 대사체 B는 이보다는 작게 증가한다. 약물 A의 시간혈장농도곡선에서 30분부터 180분까지의 직선 기울기는 투여량이 적을수록 감소한다.

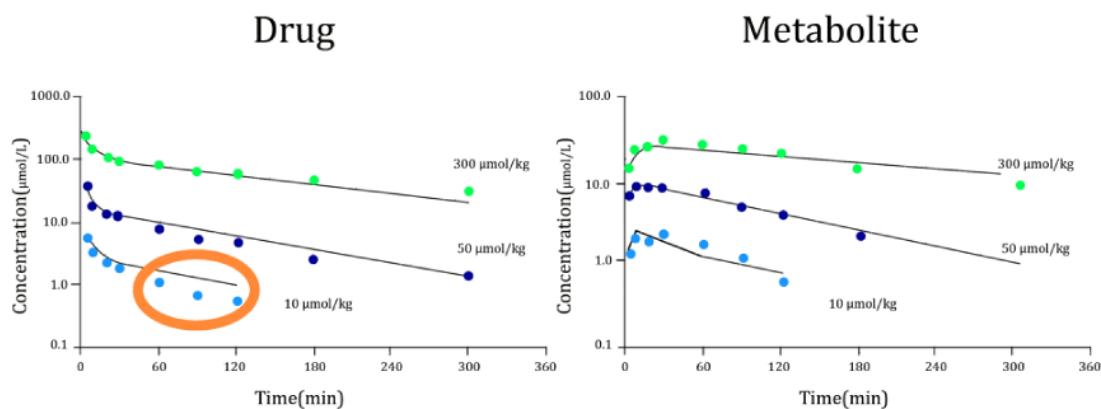


그림 6-22. 약물(왼쪽)과 대사체(오른쪽)의 관측값(기호)과 예측값(실선)을 나타낸 시간, 농도 그래프. 농도가 증가함에 따라 반감기가 변함을 주목하라. 관측값과 예측값 사이에 체계적인 편차(systematic deviation)가 있는 부분을 주황색 원으로 표시하였다.

약물 A는 Michaelis-Menten 제거를 가진 이구획 모형을 따르며, 제거된 약물은 모두 대사체로 변하되, 대사체는 일구획 모형을 따른다(그림 6-23). 이 간단한 모형은 대사체 약동학에서 만날 수 있는 더욱 복잡한 모형으로 쉽게 확장할 수 있다.

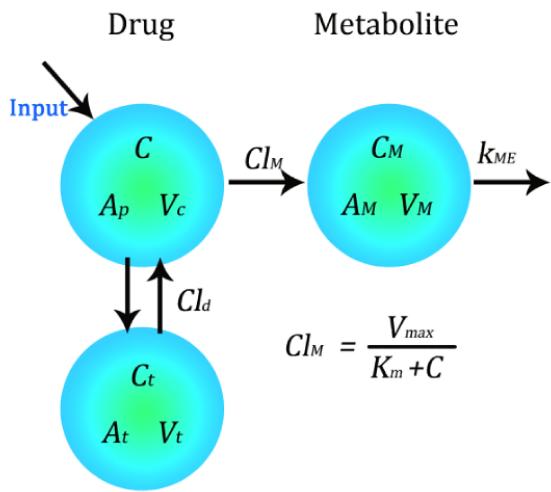


그림 6-23. 약물과 대사체 배치(disposition)에 관한 모형.

중심구획(혈장구획)에 대한 식은 다음과 같다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl_M \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (6-41)$$

여기서 In 은 정주 입력함수(intravenous input function)이고, Cl_M 은 다음과 같다.

$$Cl_M = \frac{V_{max}}{K_m + C} \quad (6-42)$$

대사체의 생성은 대사능 제한적이고, Michaelis-Menten 식으로 근사할 수 있다.

$$Cl_M \cdot C = \frac{V_{max} \cdot C}{K_m + C} \quad (6-43)$$

여기서 Cl_M 은 약물에서 대사체로의 대사 청소율(metabolic clearance)이고, C 는 약물의 농도이다. V_{max} 는 모약물에서 대사체로의 최대대사속도(maximum metabolic rate)이며 K_m 은 Michaelis-Menten 상수이다. 말초구획에 대한 식은 다음이 된다.

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (6-44)$$

혈장에서 대사체의 농도는 다음과 같다.

$$V_M \cdot \frac{dC_M}{dt} = Cl_M \cdot C - Cl_{ME} \cdot C_M \quad (6-45)$$

Cl_{ME} ($K_{ME} \cdot V_M$ 에 해당)와 V_M 은 각각 대사체의 청소율 및 분포용적이다. Cl_M 은 약물의 대사 청소율(metabolic clearance)이면서, 대사체 입장에서는 생성 청소율(formation clearance)이기도 하다. 이 모형에서 유일한 제거 경로는 단일 대사체를 생성하는 것이다. 모약물 $10 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 을 투여하였을 때 전반적인 적합은 좋으나, 말단 농도 관측값과 모형 예측값 간에 체계적인 편차가 관찰된다(표 6-4).

표 6-4. 모약물과 대사체 자료 모두를 이용한 모수 추정값과 이들의 정밀도(parameter estimates and their precision using both parent drug and metabolite data in the model)

Parameter	Mean	SD	CV%
$V_c (\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	1.07	0.062	5.7
$V_t (\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	2.0	0.098	5.0
$Cl_d (\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1})$	0.13	0.014	10
$V_{max} (\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1})$	1.69	0.16	9.3
$K_m (\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	57.0	8.88	16
$k_{ME} (\text{min}^{-1})$	0.14	0.02	14
$V_{ME} (\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	0.29	0.039	13

모약물의 Michaelis-Menten 제거에 대한 K_m 의 추정값은 $57 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 이고, V_{max} 는 $1.7 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, V_{ss} 는 $3 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 이다. V_{max} , K_m , V_{ss} 의 값을 알면, 식 6-46를 이용하여 농도별로 반감기를 추정할 수 있다. 농도가 0이면 반감기는 69분으로 가장 짧다.

항정상태에서

$$Cl_M = V_{ss} \cdot k$$

$$k = \frac{Cl_M}{V_{ss}}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k} = \ln(2) \cdot \frac{V_{ss}}{Cl_M}$$

$$Cl_M = \frac{V_{\max}}{K_m + C}$$

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V_{ss}}{\frac{V_{\max}}{K_m + C}} = \ln(2) \cdot \frac{V_{ss}}{V_{\max}} [K_m + C] \quad (6-46)$$

농도가 100, 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 로 증가하면, 반감기는 각각 198, 326분이다(표 6-5). 농도가 10, 100, 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 일 때 생성속도상수(formation rate constant)는 각각 0.008, 0.003, 0.002 min^{-1} 지만, 제거속도상수(elimination rate constant)는 약 0.14 min^{-1} 이기 때문에 모든 용량의 대사체 자료에서 플립플롭현상(flip-flop situation)이 보인다. 대사체의 생성이 속도조절단계(rate limiting step)인데, 이는 대사체의 말단 혈장농도 양상(terminal plasma profile)과도 일치한다.

표 6-5. 모약물과 대사체 자료를 이용하여 예측한 Cl , $t_{1/2}$, MRT (predicted Cl , $t_{1/2}$, MRT and using parent drug and metabolite data in the model)

C ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	Cl ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}$)	$t_{1/2}$ (min)	MRT (min)
1	0.029	73	106
10	0.025	84	122
50	0.016	135	195
100	0.011	198	286
200	0.007	326	468
500	0.003	707	1015

청소율은 약물의 혈장농도에 반비례하였다. 대사체의 예측 반감기(predicted half-life)는 10분 이내였다. 이는 투약 후 혈장에서 관찰한 대사체의 말단반감기가 생성반감기였다는 것을 의미한다. 이 결과에 근거하여 대사체 약동학을 더 외삽하면 안된다. 이상적으로는, 대사체의 배치 약동학을 알기 위하여 대사체를 따로 투여하여야 한다. 그림 6-24은 청소율과 농도 간의 관계와 모약물의 반감기와 농도 간의 관계를 나타내고 있다.

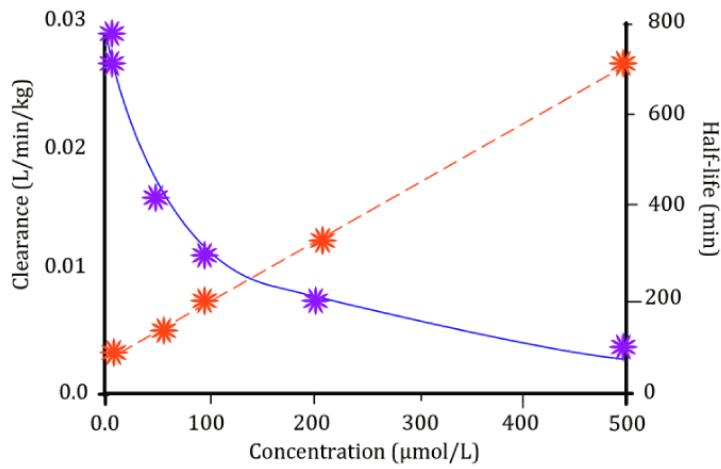


그림 6-24. 혈장 농도에 따른 혈장 청소율(왼쪽 축과 파란색 곡선)과 약물의 반감기(오른쪽 축과 주황색 직선).

Michaelis-Menten 모수가 높은 정밀도로 잘 추정되었던 한 가지 이유는, 약물의 제거와 대사체의 축적 및 제거에 대한 자료가 있었기 때문이다. 약물 모형과 대사체 모형 모두 자료가 있으므로 이상적인 상황이다. 이 모형의 예측력은 선형제거모형(linear elimination model)보다 우수하다. 또한 이 모형은 자료의 내삽(interpolation)이나 현재 용량 범위 밖으로의 외삽(extrapolation)도 더 낫다. 모약물만의 약동학을 특성화하는 축소모형(reduced model)을 모약물의 시간농도자료에 적합하였다(그림 6-25). 이 모형의 결과는 모약물의 전신노출이 적당한지 판단하여야 하는 상황에 적용할 수 있다.

Drug

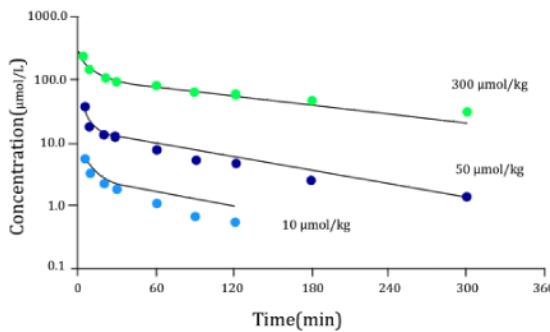


그림 6-25. 세 가지 용량 투여 후 혈중 농도의 관측값과 예측값. 약물 농도만 모형화하였다.

V_{max} 와 K_m 추정값이 반으로 줄어든 것을 제외하면, 모든 모수 추정값이 완전모형(full model)의 결과와 일치하였다(표 6-4와 6-6을 비교하라). V_{max} 와 K_m 이 40–50% 감소하면 K_m 보다 낮은 농도에서의 예측이 영향을 받을 수 있으나, 100 μM 이상의 혈장농도에서는 별로 영향이 없다.

표 6-6. 모약물의 자료만을 이용하여 얻은 모수 추정값과 정밀도(parameter estimates and their precision using only parent drug data in the model)

Parameter	Mean	SD	CV%
V_c ($L \cdot kg^{-1}$)	1.10	0.055	2.3
V_t ($L \cdot kg^{-1}$)	2.15	0.107	5.0
Cl_d ($L \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	0.11	0.011	10
V_{max} ($\mu mol \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	1.11	0.11	10
K_m ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	27.5	5.30	19

Correlation between V_{max} and K_m is 0.91

이 모형은 0, 50, 200 μM의 약물 혈장농도에서 청소율을 각각 40, 14, 5 $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ 로 예측하는데, 완전모형에서 얻은 청소율인 30, 16, 7 $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ 과 아주 비슷하다.

6.7. 에탄올은 대사능, 시간, 혈류 의존성을 모두 가진다(ethanol combines capacity, time and flow dependencies)

앞 절에서 대사능, 시간, 혈류 현상을 분리하여 다루었다. 우리는 이제 에탄올에 대하여 세 가지를 한꺼번에 다룰 것이다. 임상의학과 법의학(forensic science)에서 에탄올의 흡수와 배치의 변이는 중요한 결과를 유발한다. 혈중 에탄올 농도 $10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 이하에서 에탄올의 약동학은 일차이고, 관류속도 제한성 제거(perfusion rate limited elimination) 즉, 혈류 의존성을 나타낸다. $50 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 미만의 혈중 에탄올 농도부터는 대사능 제한성 제거(capacity limited elimination)를 보이기 시작한다. 대사능과 혈류 두 효과가 혈중 에탄올 청소율에 미치는 영향을 그림 6-26에 나타내었다.

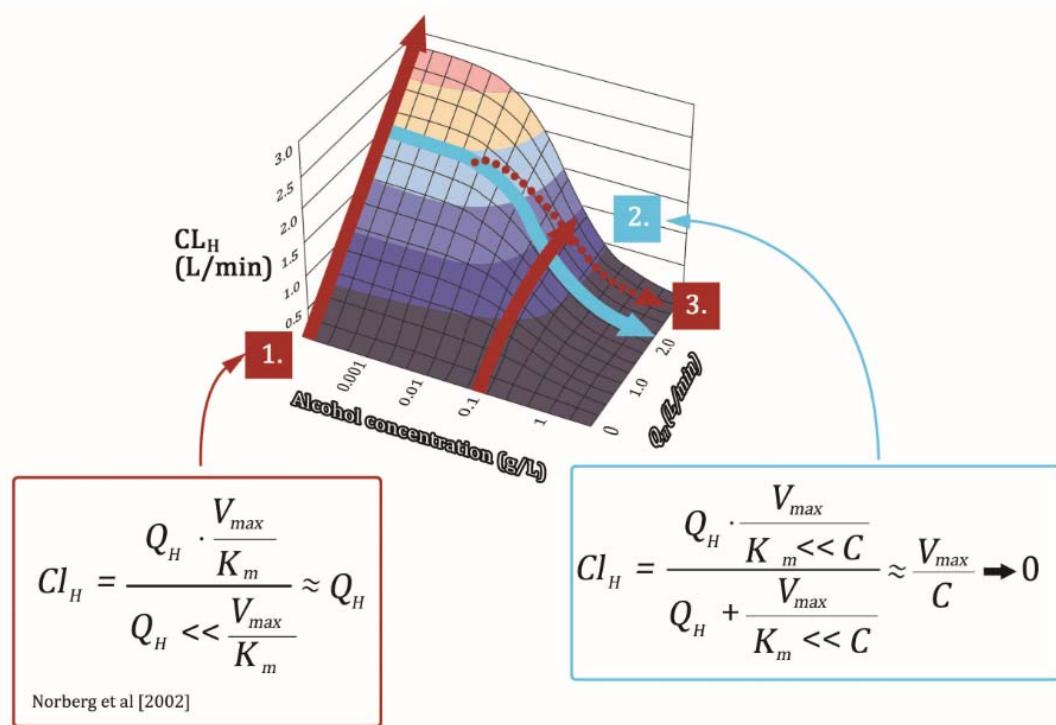


그림 6-26. 알코올 혈중농도($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)와 간혈류($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)에 대한 혈중 에탄올 청소율($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)의 3차원 그래프. 1은 관류 제한성 청소율(perfusion limited clearance), 2는 포화가능한 청소율(saturable clearance), 3은 유도(induction)에 의한 영향을 나타낸다.

그림 6-26에서 빨간 점선은 에탄올 농도가 증가하면 에탄올 청소율이 감소한다는 것을 보여준다.

즉, 에탄올 청소율은 낮은 농도에서 관류 속도 제한(고추출율), 높은 농도에서 대사능 속도 제한(비선형적이면서 저추출율)으로 바뀐다. 대사능 제한성 제거의 결과는 중첩의 원리가 더 이상 유효하지 않다는 것이다. 이것은 그림 6-27에서 볼 수 있다. 왼쪽 그림의 대사능 제한성 시스템(capacity limited system)은 오른쪽 그림의 일차 시스템(first-order system)과 대조를 이룬다. 일차 시스템에서 용량을 증가시키면 비례적으로 농도가 상승하는 것을 주목하자. 대사능 제한성 시스템은 그렇지 않다.

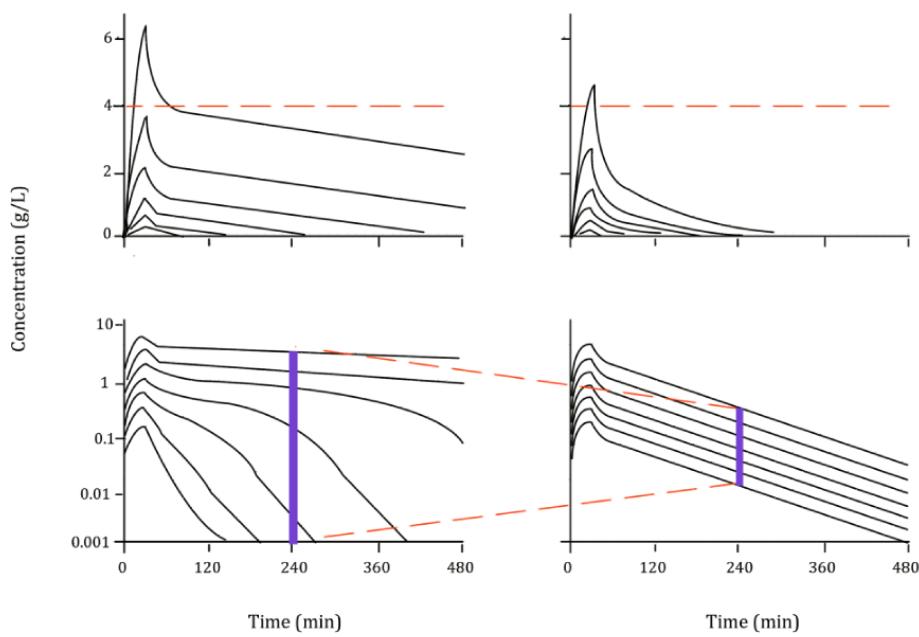


그림 6-27. 비선형 약동학(왼쪽)과 선형 약동학(오른쪽). 선형 약동학(오른쪽)과 비교할 때 왼쪽의 대사능 제한성 시스템에서는 용량이 증가할 때 농도의 변이가 크다는 점에 주의하자.

*CYP2E1*은 에탄올의 제거에 관여하는 효소로 유도가 가능하다. 그러나, 이 효소가 에탄올의 전체 제거에 어떤 정도로든 관여하는지 아직 확실하지 않다. 그러나, 개념적인 관점에서 저농도의 에탄올이 *CYP2E1*을 안정화시켜서 효소를 유도하는 것처럼 보이는 것은 흥미롭다. 에탄올이 고농도일 때, 추가적으로 효소가 유도되는 것은 *CYP2E1*의 전환속도 증가 때문이라고 생각된다. 아직까지 에탄올 전환속도의 증가와 분율전환속도 감소가 합쳐져서 나타나는 곱하기 효과(multiplicative effect)에 대하여 명확하게 밝힌 연구는 없다. 에탄올 약동학의 이러한 변이는

유전과 환경적 요인의 복합적인 작용과, 용량(대사능), 시간, 혈류 의존성 현상에 의한 에탄올 배치 자체의 비선형성 때문이다. 이런 이유 때문에 음주 패턴에 근거하여 혈중 알코올 농도를 예측하기란 매우 어렵다. 그림 6-28를 보면 몇몇 피험자는 흡수가 매우 빨라 첫 번째 농도 측정시점에서 최대농도에 도달하는 반면, 다른 피험자는 흡수가 눈에 띄게 지연되어 두 시간째에 최대농도에 도달하였다. 이 정도로 혈중 에탄올 농도의 변이가 크므로 법의학 수사에서 활용할 때 주의하여야 한다. 또한, 일차 선형 농도범위(first-order linear concentration range)에 도달한 몇몇 사람은 7시간째의 말단 에탄올 농도가 다른 사람에 비하여 30배나 차이가 있다는 것도 주목하라.

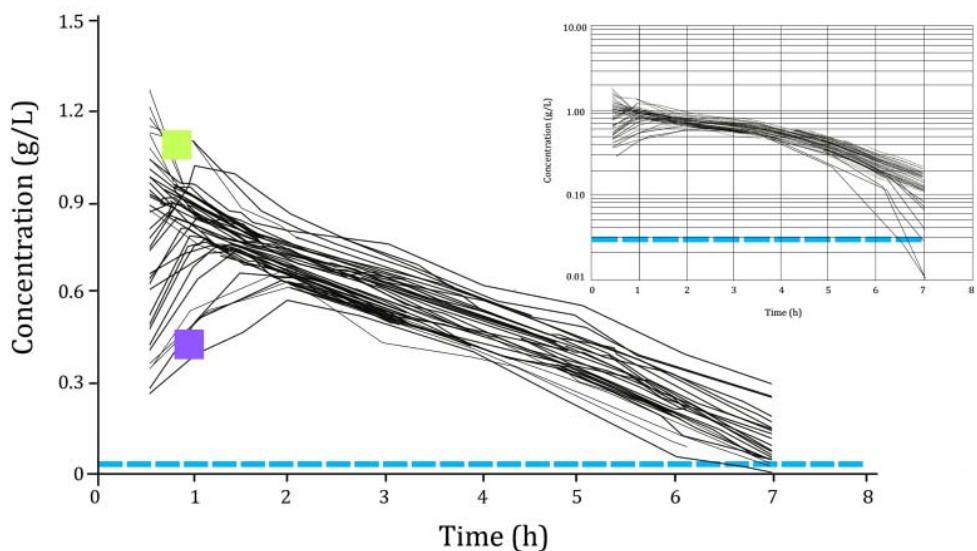


그림 6-28. 표준화된 조건에서 48명의 남성 자원자에게 표준화된 용량의 에탄올을 투여하였을 때, 시간, 농도 그래프. 확대한 그림은 반로그 척도로 나타내었다. 하늘색 수평 대시선은 Norberg 등 [2003]이 제시한 평균 K_m 값을 의미한다. 두 명의 피험자에서 에탄올 농도를 초록색, 보라색 사각형 기호로 나타내었다. Norberg 등 [2003]의 에탄올 약동학 종설을 참고하라.

위와 소장에서 전신 순환으로의 에탄올 흡수 속도 및 정도는 대사능, 시간 및 혈류 제한성 제거의 결과로 변이가 크고, 간세포가 에탄올에 실제 노출된 정도에 매우 의존적이다. 따라서

AUC에 근거한 에탄올 흡수 정도(생체이용률)는 대사능 의존적(비선형) 제거로 인하여 잘못된 결과가 나올 수 있다. 대사능 의존 초회통과(capacity dependent first-pass)의 경우에, 위 및 소장에서의 에탄올 섭취 속도는 흡수 정도에 대한 근거를 해석하는데 혼란을 준다. 비슷한 용량의 에탄올을 경구 투여한 경우에도 섭취 속도가 느리면 흡수 정도 또한 낮을 것이다. 이런 경우에 해당하는 피험자를 그림 6-28에 보라색 사각형 기호로 표시하였다.

6.8. 분석 예제

6.8.1. 비선형 약동학: 대사능 제한성 제거(nonlinear kinetics - capacity limited elimination)

○ 배경

체중과 나이가 매우 비슷한 건강 피험자에게 새로운 항생제 X를 단회정주한 후 얻은 혈장 농도 자료로부터 비선형 모델을 적합하고자 한다.

○ 실습목표

- 세 명의 피험자로부터 얻은 비선형 시간농도자료를 분석한다.
- 자료의 양상에 따라 추정값의 정확성이 개선됨을 확인한다.
- 총혈장농도와 비결합분획(f_u)을 고려한 유리혈장농도를 이용한 모형분석을 한다.

○ 모형화 과정

- 자료 탐색: 실제 자료와 용량 표준화 자료
- 모형1: 단회정주 후 제거가 대사능 제한성인 일구획 모형, 피험자 2명
- 모형2: 유리약물 분율 이용
- 모형3: 피험자 3명

○ 자료 확인 및 불러오기

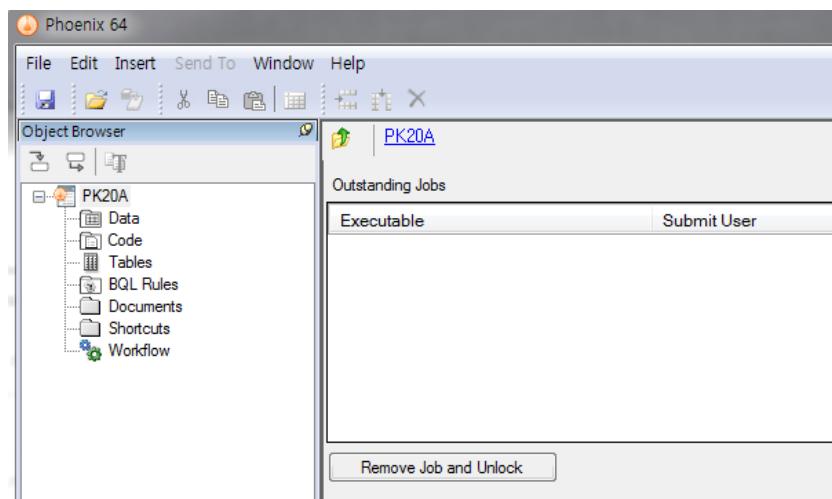
- PK20A.csv를 확인한다(그림 6-5).

0.08	554.4	1
0.25	358.1	1
0.5	272.9	1

0.75	200	1
1	122.4	1
1.5	40	1
2	13.1	1
0.08	2290	2
0.25	1876	2
0.5	1776	2
0.75	1531	2
1	1395	2
1.5	1279	2
2	1038	2
4	391.5	2
6	79.5	2
8	11.4	2

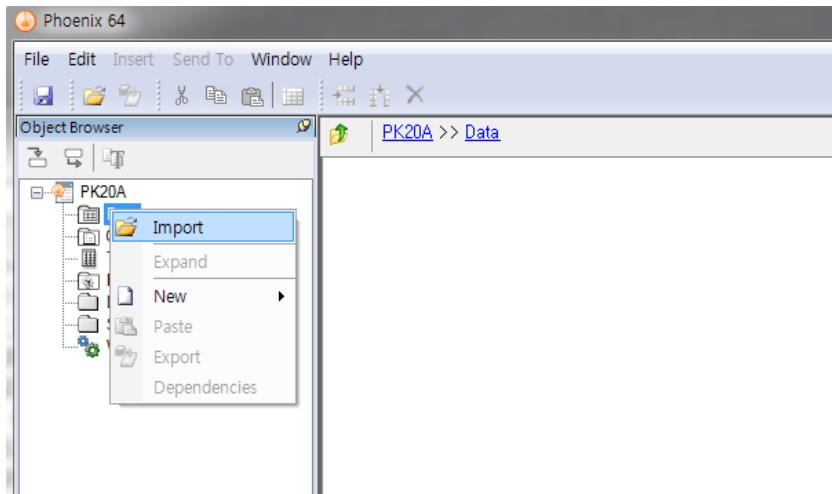
- 새 프로젝트를 열고 PK20A이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK20A 입력

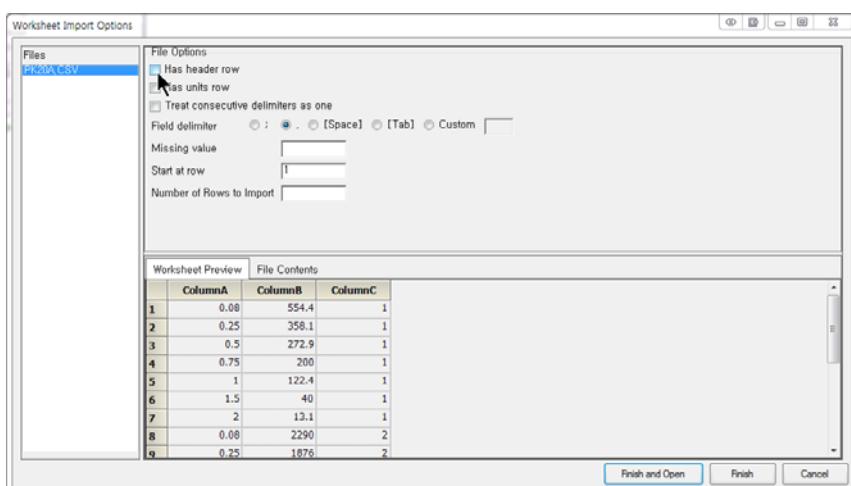


– PK20A.csv를 불러 온다

PK20A → Data 우클릭 → Import → PK20A.csv 선택 → 열기



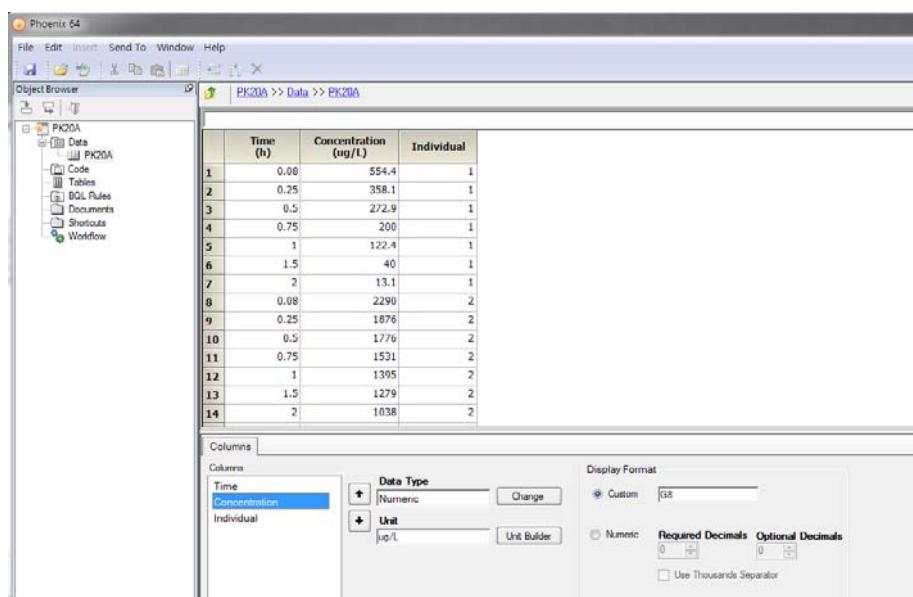
이후 Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제



– 컬럼 이름 및 단위를 설정한다(생략 가능).

데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 Time의 단위를 h, Concentration의 단위를 µg/L로
기입한다. 직접 입력하거나 Unit Builder를 사용할 수 있다.

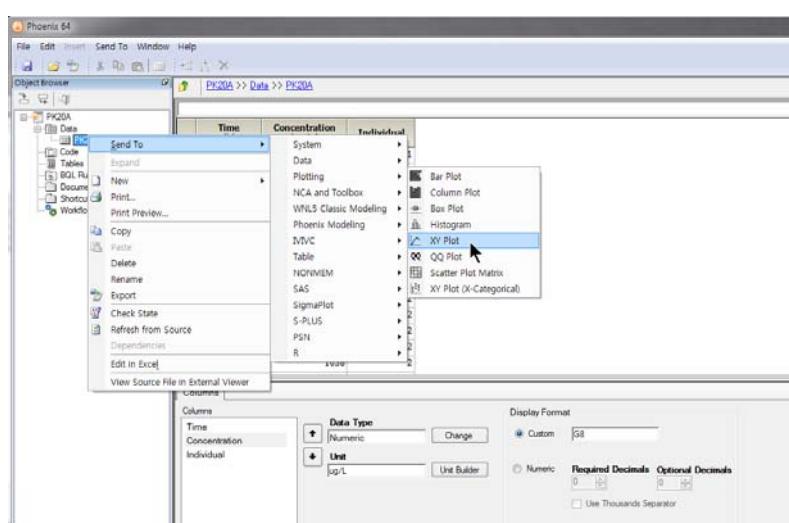
Column A → Time(단위: h), Column B → Concentration(단위: µg/L), Column C → Individual(단위 없음)



○ 자료 탐색: 도표작성

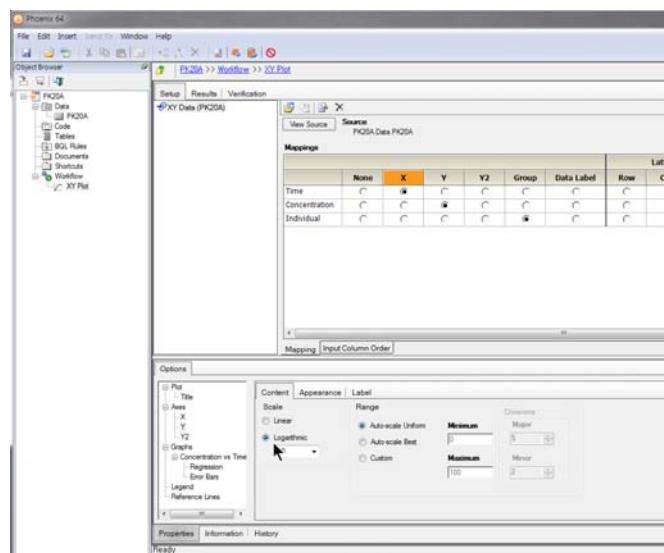
- XY Plot 실행

데이터 시트(PK20A)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



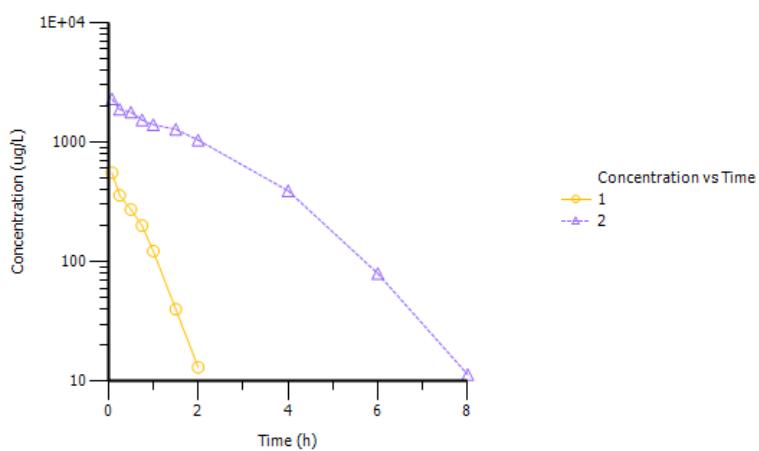
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Concentration을 Y축, Individual을 Group에 맵핑하고, Option의 Y축 스케일을 Logarithmic으로 선택한다.



- Plotting 실행 및 결과

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



○ 자료 확인 및 불러오기 2

- 용량 표준화 자료가 포함된 새 자료 파일(PK20A_DN.csv)를 확인한다.

컬럼 D에 용량(25 mg, 100 mg)과 컬럼 E에 해당하는 각 용량으로 나누어 용량표준화한 농도값이 있음을 확인한다.

0.08	554.4	1	25	22.176
0.25	358.1	1	25	14.324
0.5	272.9	1	25	10.916
0.75	200	1	25	8
1	122.4	1	25	4.896
1.5	40	1	25	1.6
2	13.1	1	25	0.524
0.08	2290	2	100	22.9
0.25	1876	2	100	18.76
0.5	1776	2	100	17.76
0.75	1531	2	100	15.31
1	1395	2	100	13.95
1.5	1279	2	100	12.79
2	1038	2	100	10.38
4	391.5	2	100	3.915
6	79.5	2	100	0.795
8	11.4	2	100	0.114

- 프로젝트 PK20A에 새로운 자료(PK20A_DN.csv)를 추가하고 PK20A_DN이라 명명한다.

1) PK20A → Data 우클릭 → Import → PK20A_DN.csv 선택 → 열기

2) Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제

3) 컬럼 이름 및 단위를 설정한다(생략 가능).

Column A → Time(단위: h), Column B → Concentration(단위: $\mu\text{g}/\text{L}$), Column C → Individual(단위 없음),

Column D → Dose(단위: mg), Column E → DN_Concentration(단위 없음)

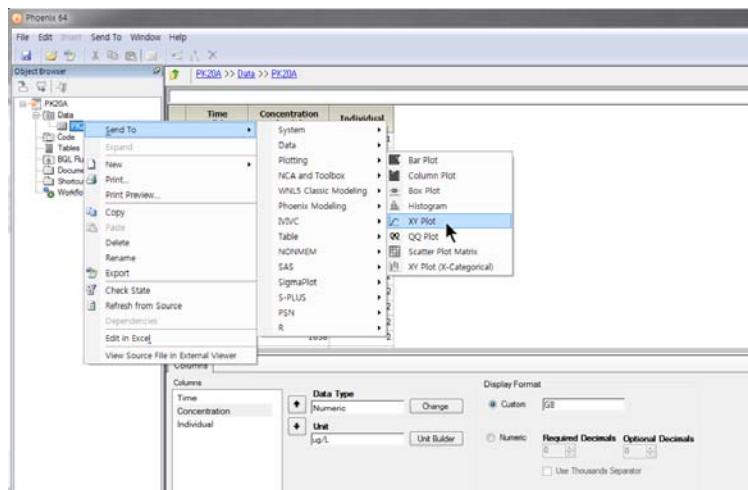
The screenshot shows the Phoenix 64 software interface. The main window displays a data table titled '3.915' with 14 rows of data. The columns are labeled: Time (h), Concentration ($\mu\text{g}/\text{L}$), Individual, Dose (mg), and DN_Concentration. Below the table, there is a 'Columns' configuration panel. This panel includes a 'Columns' list on the left containing 'Time', 'Concentration', 'Individual', 'Dose', and 'DN_Concentration'. On the right, there are 'Data Type' and 'Display Format' settings. Under 'Data Type', 'Concentration' is set to 'Numeric' and 'Dose' is set to '<none>'. Under 'Display Format', 'Concentration' is set to 'Custom' with 'G8' and 'Dose' is set to 'Numeric' with '0'. There are also 'Required' and 'Unit' fields, both currently empty.

	Time (h)	Concentration ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Individual	Dose (mg)	DN_Concentration
1	0.08	554.4	1	25	22.176
2	0.25	358.1	1	25	14.324
3	0.5	272.9	1	25	10.916
4	0.75	200	1	25	8
5	1	122.4	1	25	4.896
6	1.5	40	1	25	1.6
7	2	13.1	1	25	0.524
8	0.08	2290	2	100	22.9
9	0.25	1876	2	100	18.76
10	0.5	1776	2	100	17.76
11	0.75	1531	2	100	15.31
12	1	1395	2	100	13.95
13	1.5	1279	2	100	12.79
14	2	1038	2	100	10.38

○ 자료 탐색: 도표작성

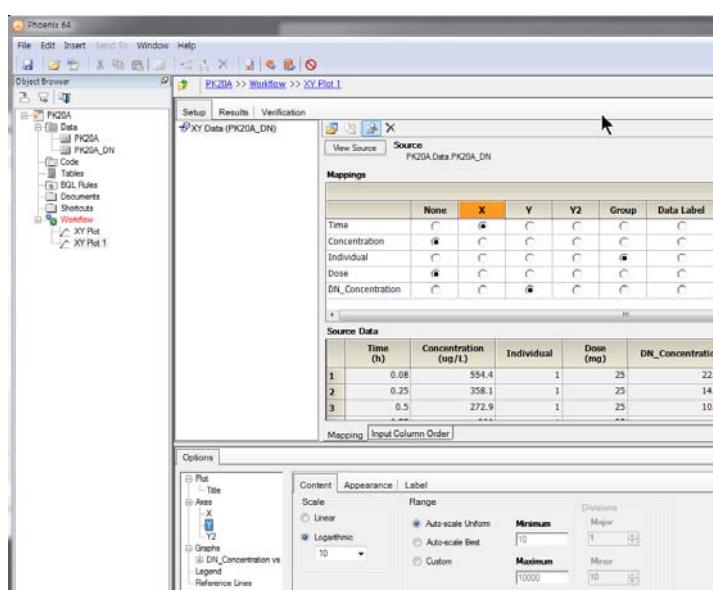
- XY Plot 실행

데이터 시트(PK20A_DN)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행



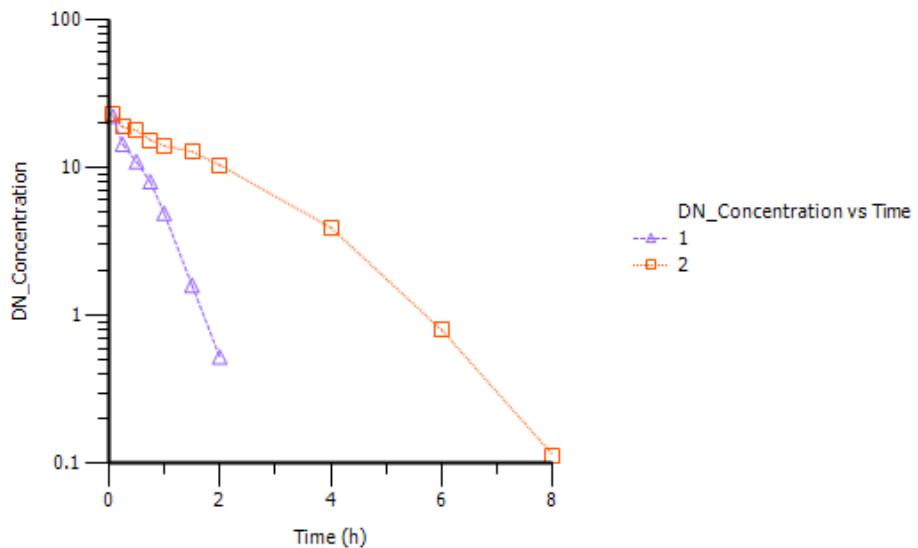
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, DN_Concentration을 Y축, Individual을 Group에 맵핑하고, Option의 Y축 스케일을 Logarithmic으로 선택한다.



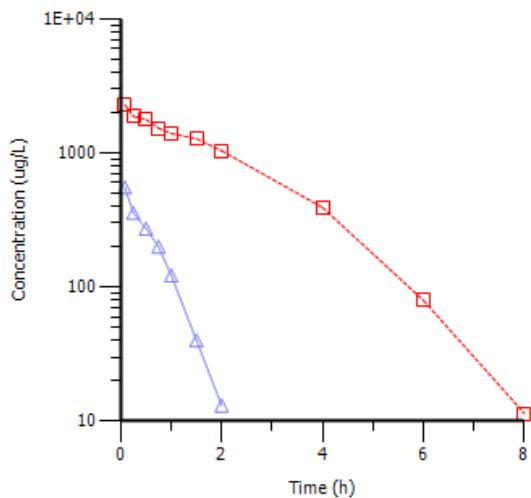
– Plotting 실행 및 결과

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

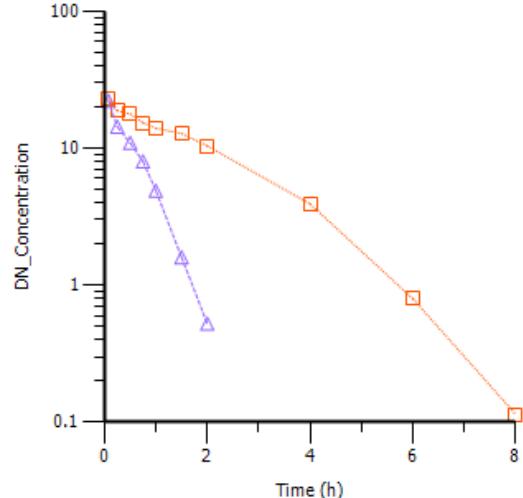


Actual Data와 Dose-Normalized Data의 결과를 비교한다(그림 6-5 참고).

Actual Data



Dose-Normalized Data



○ 모형1 설정

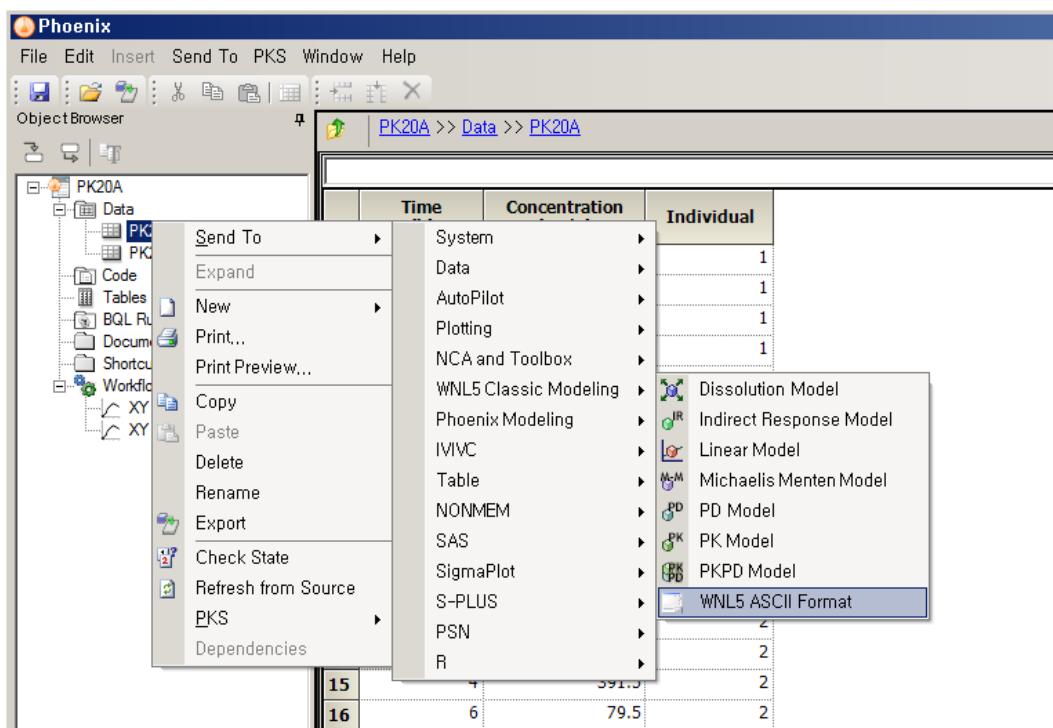
- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

Windows 메모장을 이용하여 모형을 입력한다.

데이터 시트 우클릭 → Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행



- ASCII format으로 코드 작성

작성된 다음의 코드(PK20A.txt)를 불러온다.

```

Model
REMA Variability in Km
COMM
NDER 2
NFUN 2
NCON 2
NPAR 4
PNAM 'V', 'Vmax', 'Km1', 'Km2'
END
TEMP
Dose1=CON(1)
Dose2=CON(2)
END
START
Z(1)=Dose1/V
Z(2)=Dose2/V
END

DIFF
DZ(1)=(-Vmax*Z(1)/(Km1 + Z(1)))/V ; 피험자 1
DZ(2)=(-Vmax*Z(2)/(Km2 + Z(2)))/V ; 피험자 2

```

; 단회정주 후 제거가 대사능 제한성인 일구획 모형이다.

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C = -\frac{Cl}{V} \cdot C \quad (6-2)$$

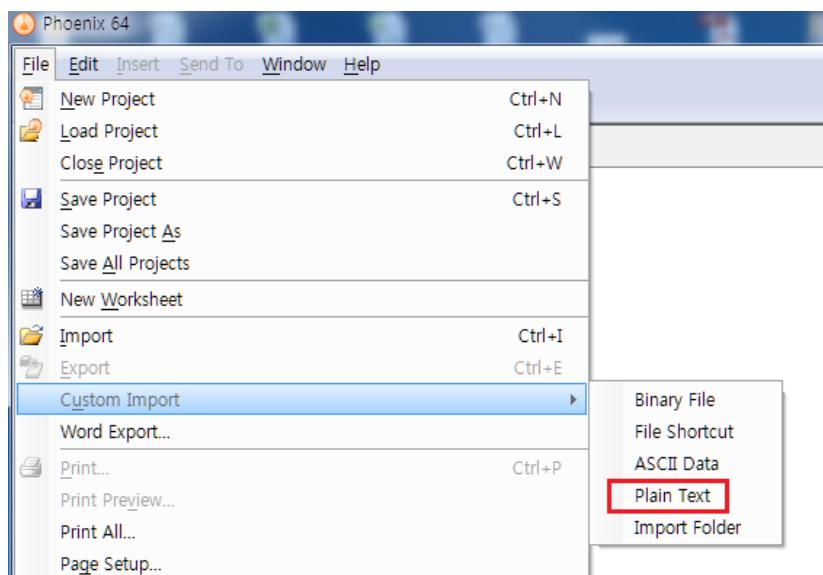
$$Cl = \frac{V_{\max}}{k_m + C} \quad (6-3)$$

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{\frac{V_{\max}}{k_m + C}}{V} \cdot C = -\frac{V_{\max} \cdot C}{k_m + C} \cdot \frac{1}{V}$$

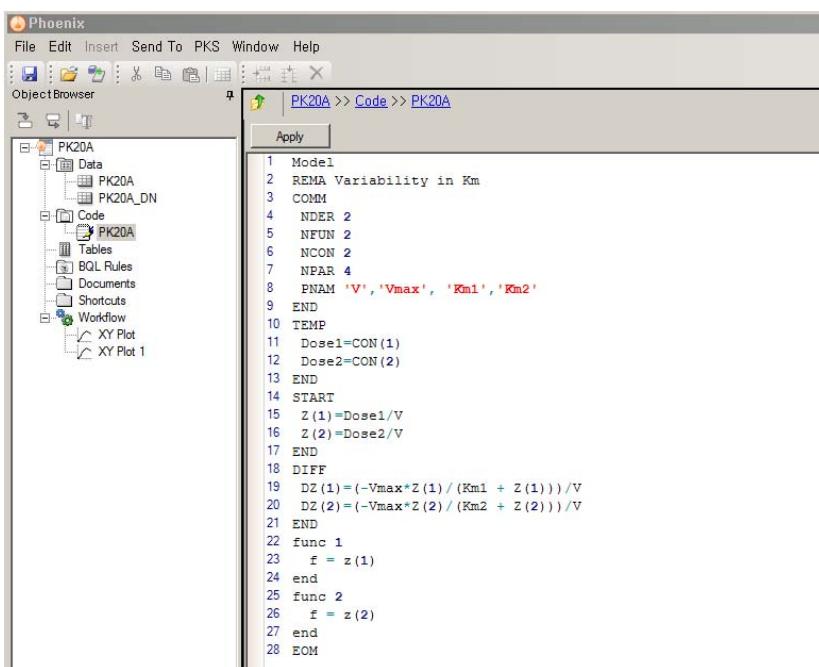
END

```
func 1
  f = z(1)
end
func 2
  f = z(2)
end
EOM
```

File → Custom Import → Plain Text 실행한 후, PK20A.txt를 불러온다.

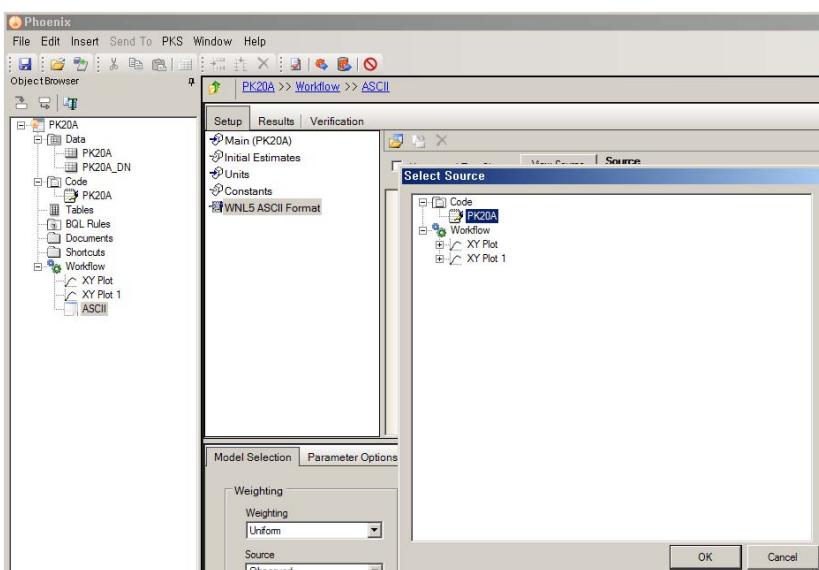


다음과 같이 Code 아래에 PK20A가 생성되었다.



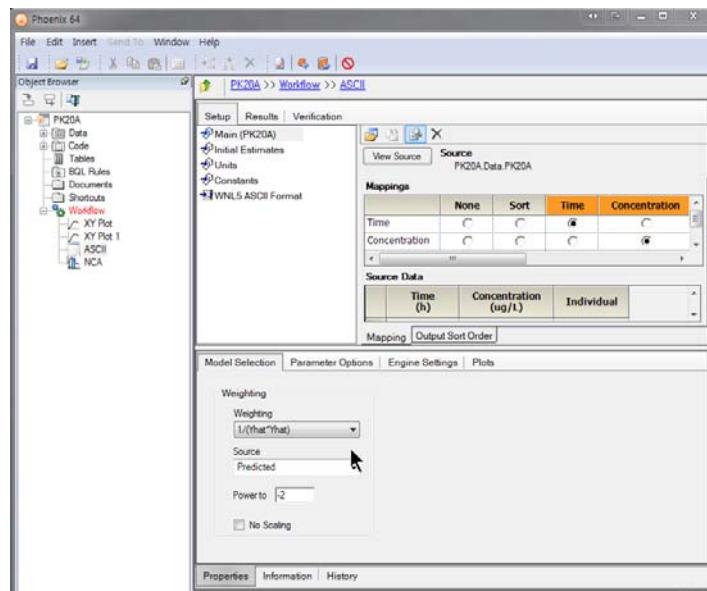
```
1 Model
2 REMA Variability in Km
3 COMM
4 NDER 2
5 NFUN 2
6 NCON 2
7 NPAR 4
8 PNAM 'V', 'Vmax', 'Km1', 'Km2'
9 END
10 TEMP
11 Dose1=CON(1)
12 Dose2=CON(2)
13 END
14 START
15 Z(1)=Dose1/V
16 Z(2)=Dose2/V
17 END
18 DIFF
19 DZ(1)=(-Vmax*Z(1)/(Km1 + Z(1)))/V
20 DZ(2)=(-Vmax*Z(2)/(Km2 + Z(2)))/V
21 END
22 func 1
23 f = z(1)
24 end
25 func 2
26 f = z(2)
27 end
28 EOM
```

파일 버튼을 클릭한 후, 불러들인 PK20A 코드를 지정한다(OK 클릭).



– Model Selection 설정

고농도 관측값과 저농도 관측값들의 균형을 맞추기 위하여 가중치를 예측값 제곱의 역수 $1/(Y_{\text{hat}}^* Y_{\text{hat}})$ 로 한다.



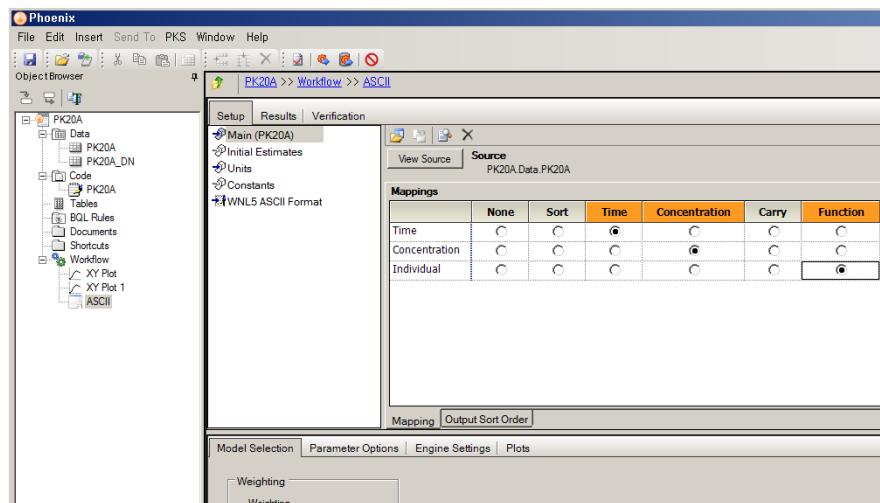
– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration을 지정한다(칼럼 헤더와 동일하여 프로그램에서 자동으로 지정됨).

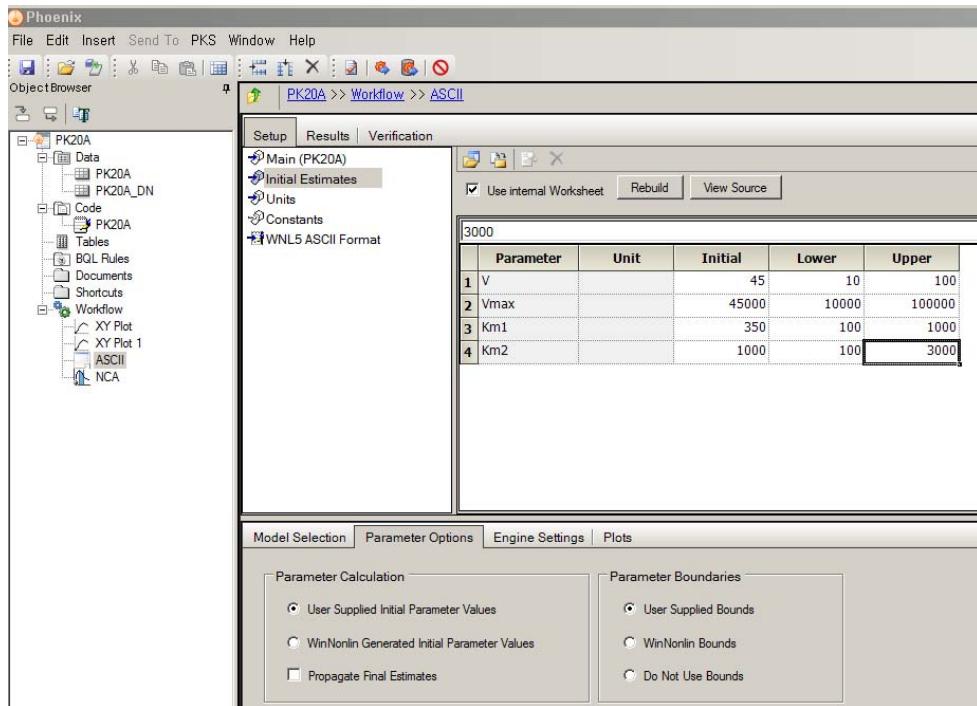
Function은 Individual로 지정한다.



- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다. 이 예제의 경우 체중과 연령이 매우 비슷한 건강한 피험자 2명에게 각각 투약 후 얻은 결과를 분석하고 있으며, Michaelis-Menten 상수인 K_m 은 개인간 차이가 있고, V_{max} 나 V 는 차이가 없는 것으로 가정하였다.

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.

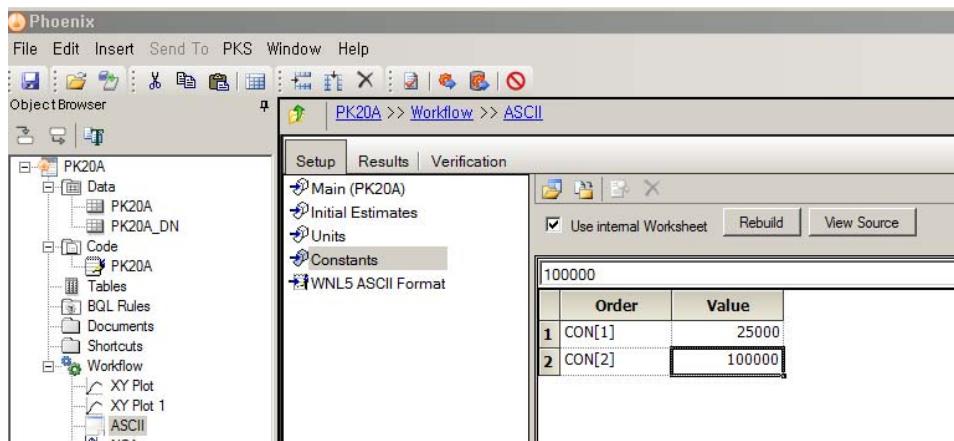
- Constants

단회정주 또는 일차 입력 모형일 경우 다음 정보를 입력한다(코드에 이 정보를 포함시킬 경우 입력할 필요가 없다).

$CON(1) = 25000$ (1번 피험자 투여 용량, 단위 μg)

$CON(2) = 100000$ (2번 피험자 투여 용량, 단위 μg)

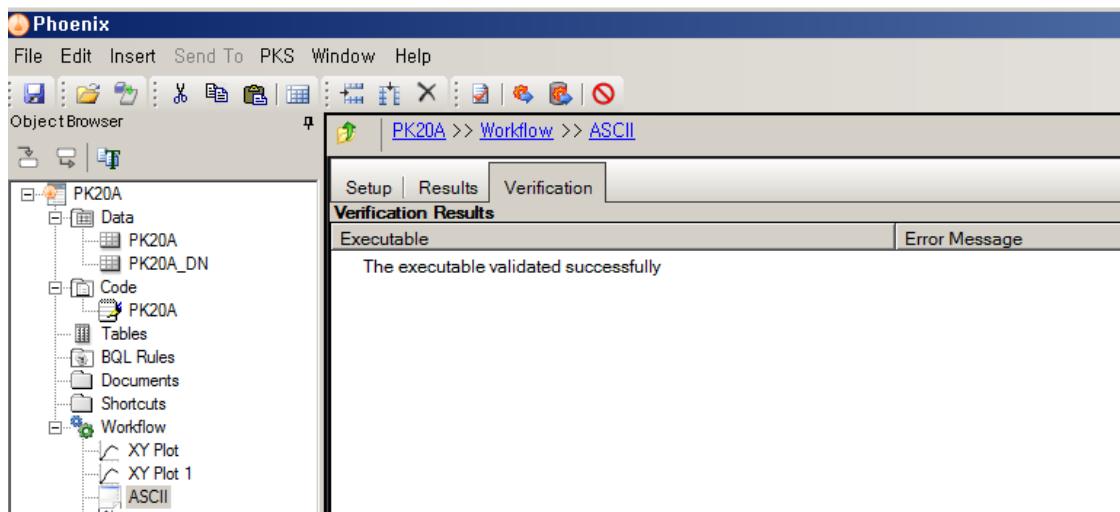
Constants → Use internal worksheet 클릭 → Value 입력



○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다



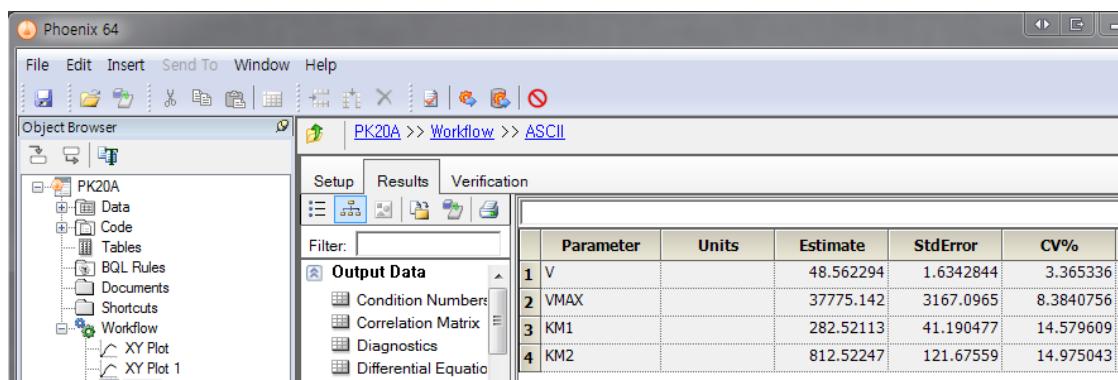
– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

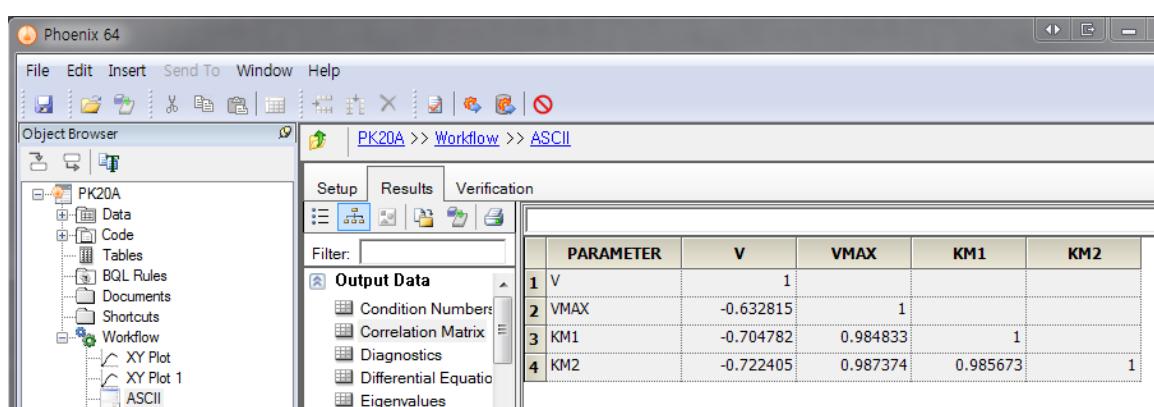
– 최종 모수 확인

V, V_{max}, K_m1, K_m2 의 추정값을 확인한다.



– 상관행렬 확인

V_{max}, K_m1, K_m2 간의 상관계수가 매우 높음(0.98–0.99)을 확인할 수 있다.



○ 모형2 설정

모형1의 경우 총혈장농도에 기반하여 K_{m1} , K_{m2} 를 추정하였다. 약물의 유리약물 분율(f_u)을 조사하여 피험자 1은 $f_u=0.03$, 피험자 2는 $f_u=0.01$ 이라는 정보가 추가되었다. 모형 1에서 추정한 $K_{m1} = 282$, $K_{m2} = 812$ 와 각 개인의 유리약물 분율(f_u)을 고려하여 K_m 을 계산하면, 피험자 1의 경우 $K_m = 282 \times 0.03 = 0.846$, 피험자 2의 경우 $K_m = 812 \times 0.01 = 0.812$ 로 매우 유사하다. 모형2 (PK20B.txt)에서는 공통의 K_m 을 개인의 유리약물 분율로 나누어서 각 개인의 K_m 을 추정하도록 하였다.

- 모형2 (PK20B.txt)

```
Model
REMA Variability in Km
COMM
NDER 2
NFUN 2
NCON 2
NPAR 3
PNAM 'V', 'Vmax', 'Km'
END
TEMP
Dose1=CON(1)
Dose2=CON(2)
END
START
Z(1)=Dose1/V
Z(2)=Dose2/V
END
DIFF
Km1 = Km/0.03
Km2 = Km/0.01
DZ(1)=(-Vmax*Z(1)/(Km1 + Z(1)))/V
DZ(2)=(-Vmax*Z(2)/(Km2 + Z(2)))/V
END
func 1
f = z(1)
end
func 2
f = z(2)
```

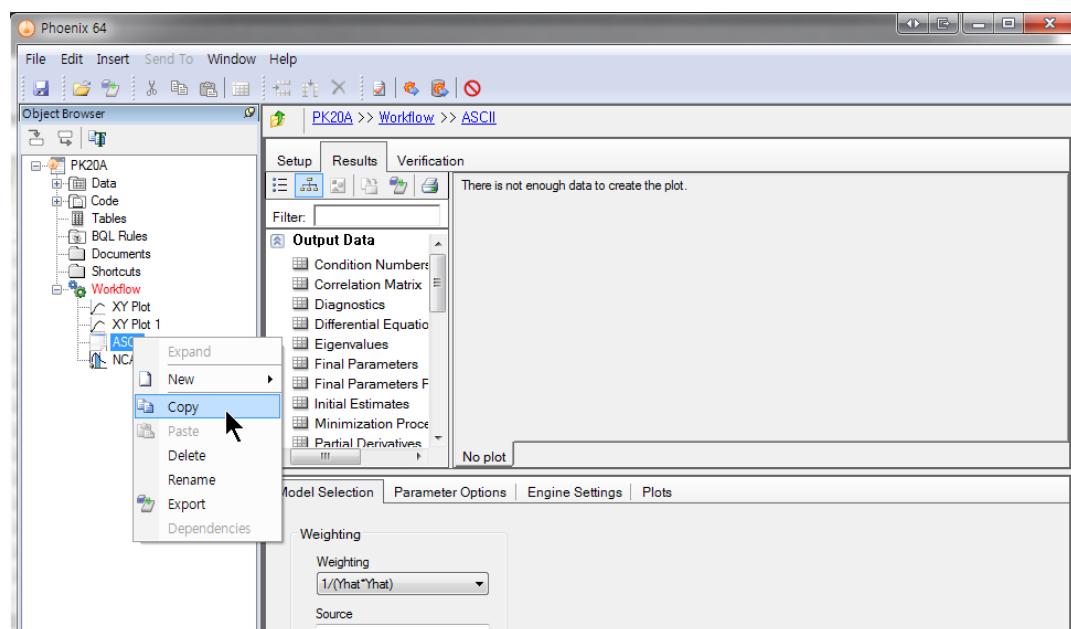
```
end
```

```
EOM
```

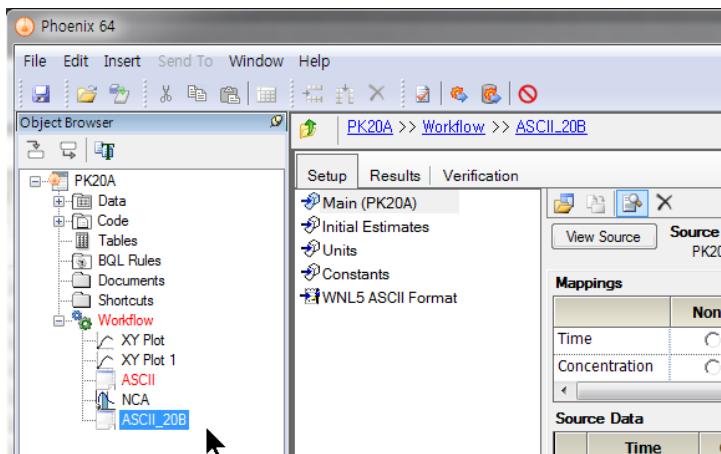
- 모형2 구축

- 모형 추가

PK20A → Workflow → ASCII를 우클릭, Copy를 클릭한다.

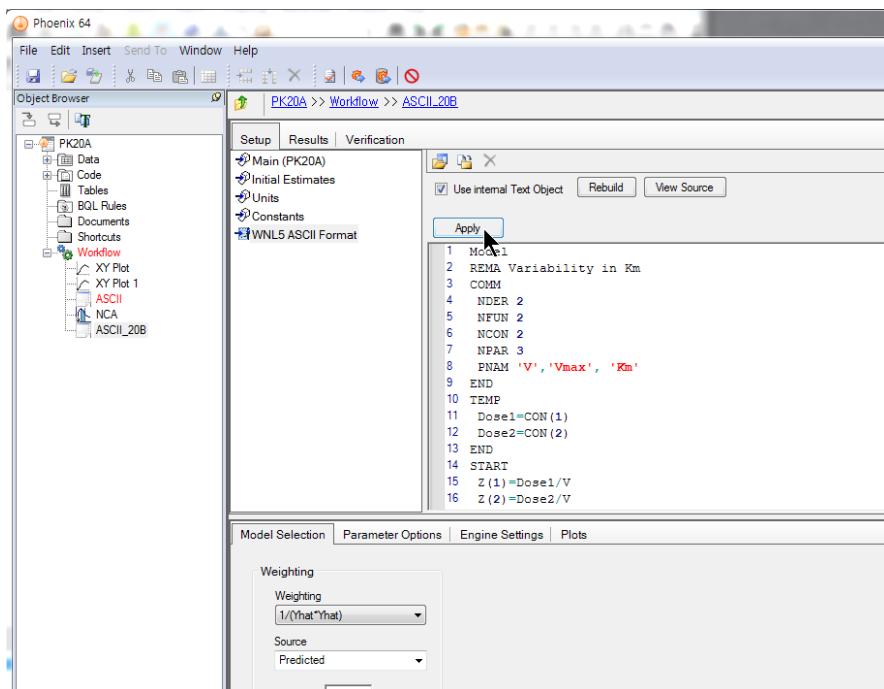


PK22 → Workflow를 우클릭, Paste를 클릭하고, 이름을 ASCII_PK20B로 수정한다.



- ASCII format 코드 입력

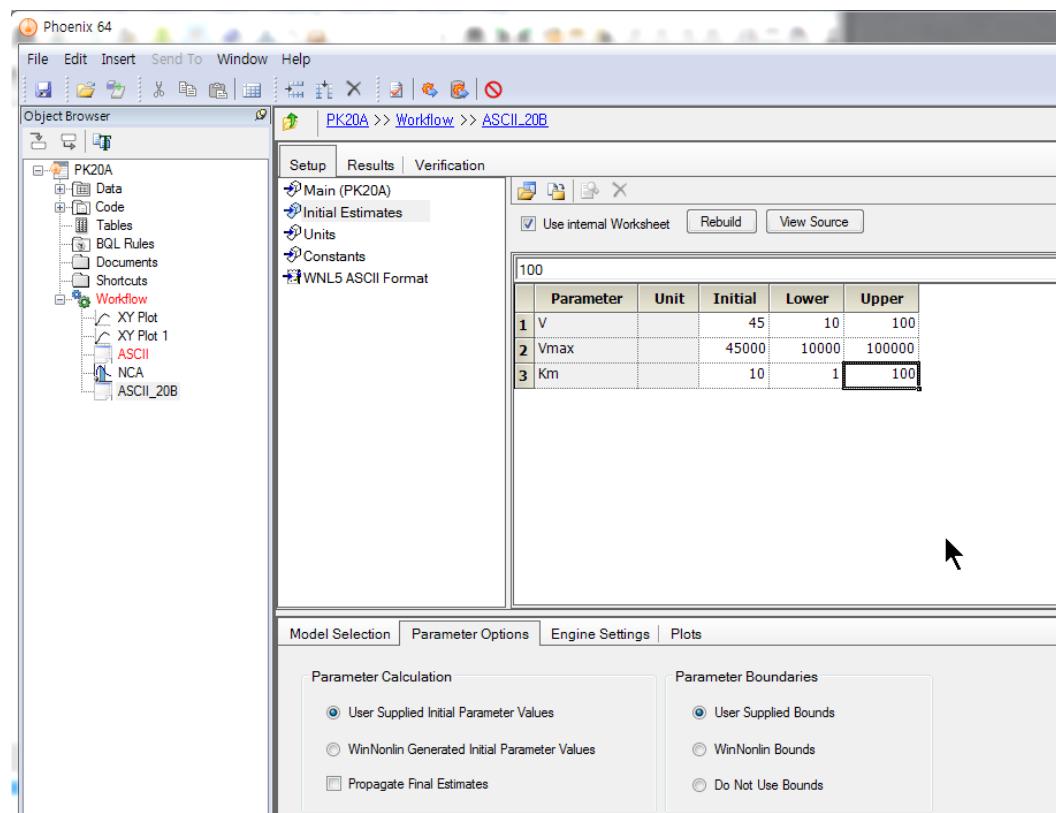
PK20A → Workflow → ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format를 선택 후 Use internal Text Object를 체크한 후 기존 코드를 삭제한다. PK20B.txt의 코드를 전체 복사 후 붙여 넣기 한다. 이후 Apply 버튼을 클릭한다.



– Setup 설정

- Initial Estimates 설정(K_m)

Initial Estimates에서 새로운 모수인 K_m 의 초기추정값을 입력한다.



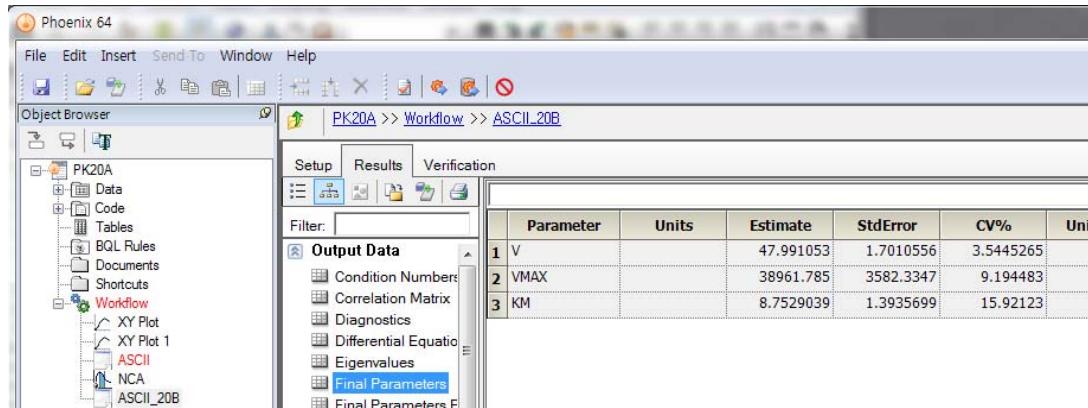
– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

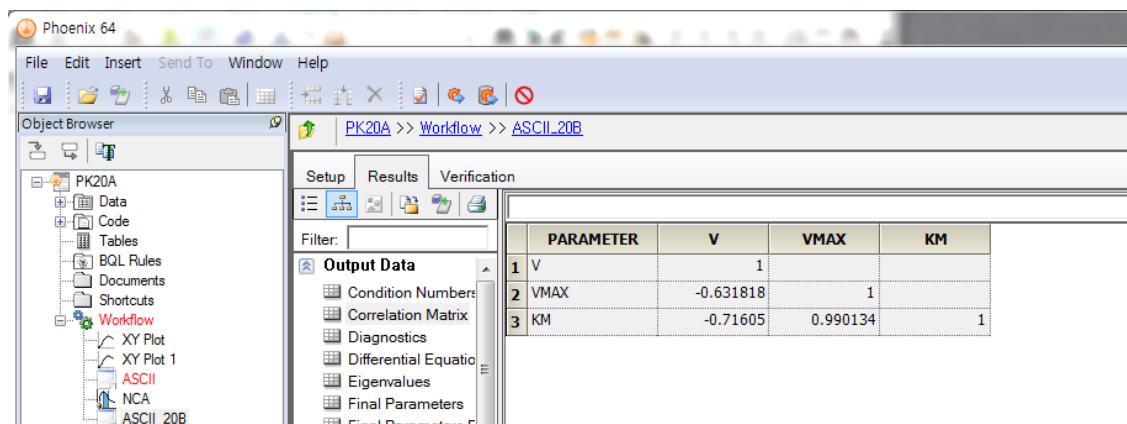
- 최종 모수 확인

V, V_{max}, K_m 의 추정값을 확인한다.



- 상관행렬 확인

V_{max}, K_m 간의 상관계수가 매우 높음(0.98–0.99)을 확인할 수 있다.



여전히 V_{max}, K_m 간의 상관계수가 매우 높음(0.98–0.99)을 확인할 수 있으며, 현 모델로 정확한 약동학 모수를 추정하기 어려운 것으로 판단할 수 있다.

○ 모형3 설정

모형1의 경우 총혈장농도에 기반하여 K_{m1} , K_{m2} 를 추정하였다. 모형2에 유리약물 분율을 반영하여 공통의 K_m 으로부터 각 개인의 K_m 을 추정하도록 하였으나 여전히 V_{max} , K_m 간의 상관관계가 높다. 모형 1, 2는 2명의 피험자에 대해 분석을 하였으며, 600 mg을 단회정주 후 농도를 측정하였고, 유리약물 분율이 0.02인 세 번째 피험자의 정보를 추가한 자료를 분석하고자 한다.

○ 자료 확인 및 불러오기

- 세 번째 피험자의 농도자료가 추가된 자료(PK20C.csv)를 확인한다.

0.08	554.4	1
0.25	358.1	1
0.5	272.9	1
0.75	200	1
1	122.4	1
1.5	40	1
2	13.1	1
0.08	2290	2
0.25	1876	2
0.5	1776	2
0.75	1531	2
1	1395	2
1.5	1279	2
2	1038	2
4	391.5	2
6	79.5	2
8	11.4	2
0.08	12500	3
0.25	12300	3
0.75	12000	3
1.5	11000	3
3	9987	3
5	8500	3
8	6000	3
9	5000	3
10	4850	3

11	4000	3
12	3300	3
13	2500	3
14	2000	3
15	1250	3
16	790	3
17	300	3
18	87	3
19	14	3
20	2.5	3

- 새 데이터를 추가하고 PK20C라 명명한다.

Data 우클릭 → Import → PK20C.csv 선택, 이후 Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제, PK20C로 명명

The screenshot shows the Data IDE application window. On the left, the Object Browser displays a project structure under 'PK20A'. The 'Data' folder contains 'PK20A', 'PK20A_DN', and 'PK20C'. Other folders like 'Code', 'Tables', 'BQL Rules', 'Documents', 'Shortcuts', and 'Workflow' are also listed. In the center, a preview window titled 'PK20A >> Data >> PK20C' shows a table with 14 rows and 3 columns. The columns are labeled 'ColumnA', 'ColumnB', and 'ColumnC'. The data is as follows:

	ColumnA	ColumnB	ColumnC
1	0.08	554.4	1
2	0.25	358.1	1
3	0.5	272.9	1
4	0.75	200	1
5	1	122.4	1
6	1.5	40	1
7	2	13.1	1
8	0.08	2290	2
9	0.25	1876	2
10	0.5	1776	2
11	0.75	1531	2
12	1	1395	2
13	1.5	1279	2
14	2	1038	2

– 컬럼 이름 및 단위를 설정한다(생략 가능).

Column A → Time(단위: h), Column B → Concentration(단위: $\mu\text{g}/\text{L}$), Column C → Individual(단위 없음)

	Time (h)	Concentration ($\mu\text{g}/\text{L}$)	Individual
1	0.08	554.4	1
2	0.25	358.1	1
3	0.5	272.9	1
4	0.75	200	1
5	1	122.4	1
6	1.5	40	1
7	2	13.1	1
8	0.08	2290	2
9	0.25	1876	2
10	0.5	1776	2
11	0.75	1531	2
12	1	1395	2
13	1.5	1279	2

○ 자료 탐색: 도표작성

– XY Plot 실행

데이터 시트(PK20C)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

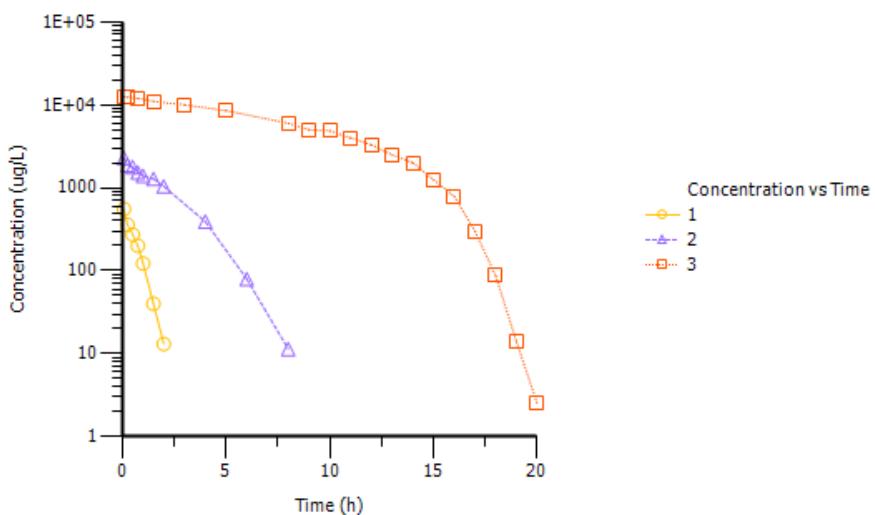
– XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Concentration을 Y축, Individual을 Group에 맵핑하고, Option의

Y축 스케일을 Logarithmic으로 선택한다.

- Plotting 실행 및 결과

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



○ 모형3 (PK20C.txt) 설정

- 모형3 (PK20C.txt)

```
Model
REMA Variability in Km
COMM
NDER 3
NFUN 3
NCON 3
NPAR 3
PNAM 'V', 'Vmax', 'Km'
END
TEMP
Dose1=CON(1)
Dose2=CON(2)
Dose3=CON(3)
END
START
Z(1)=Dose1/V
```

```

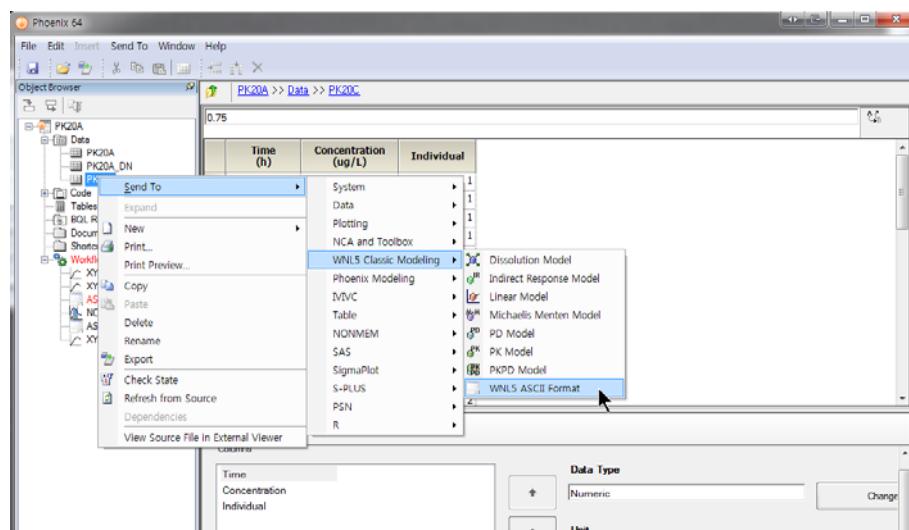
Z( 2 )=Dose2/V
Z( 3 )=Dose3/V
END
DIFF
Km1 = Km/0.03
Km2 = Km/0.01
Km3 = Km/0.02
DZ(1)=(-Vmax*Z(1)/(Km1 + Z(1)))/V
DZ(2)=(-Vmax*Z(2)/(Km2 + Z(2)))/V
DZ(3)=(-Vmax*Z(3)/(Km3 + Z(3)))/V
END
func 1
f = z(1)
end
func 2
f = z(2)
end
func 3
f = z(3)
end
EOM

```

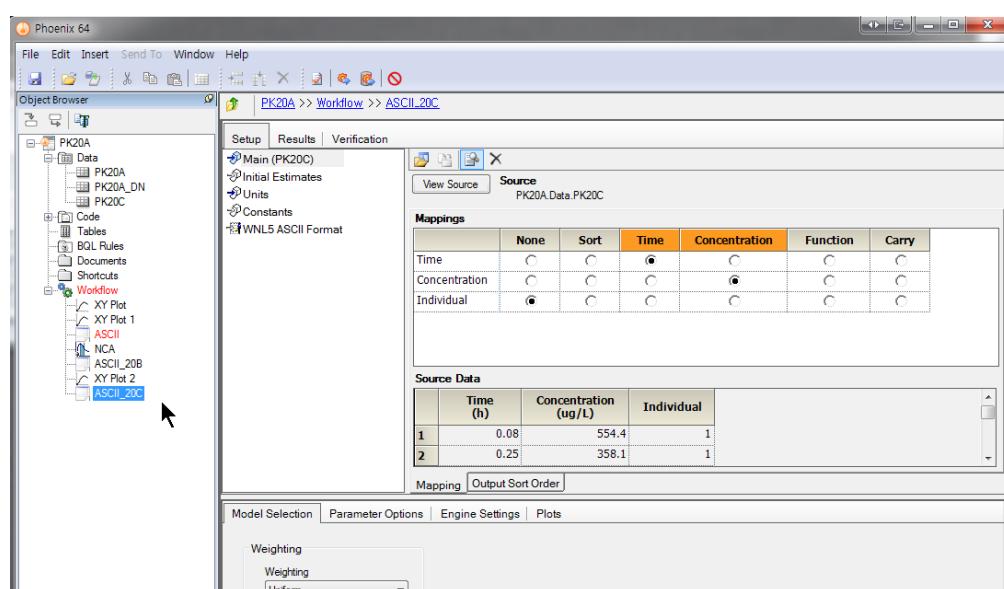
- 모형3 구축

• 모형 추가

PK20A - Data - PK20C을 우클릭 후, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format을 클릭한다.



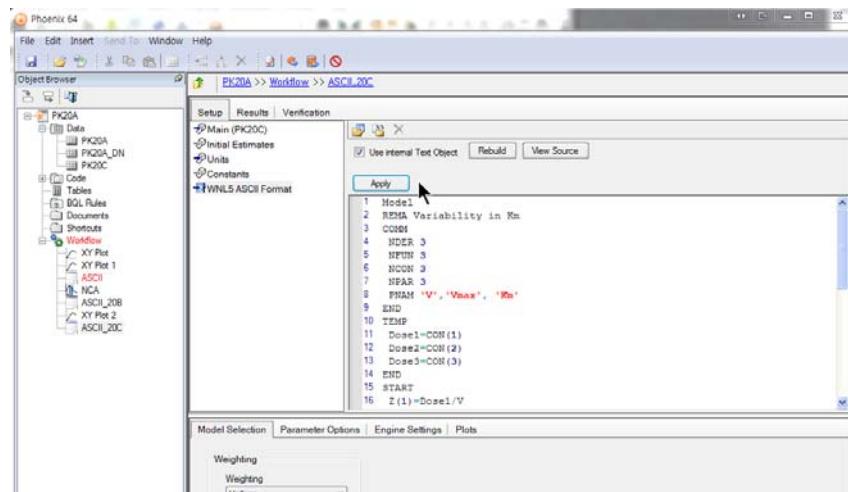
PK22 → Workflow → ASCII 1의 이름을 ASCII_PK20C로 수정한다.



- ASCII format 코드 입력

PK20A → Workflow → ASCII_20C → Setup → WNL5 ASCII Format를 선택하여 Use internal Text

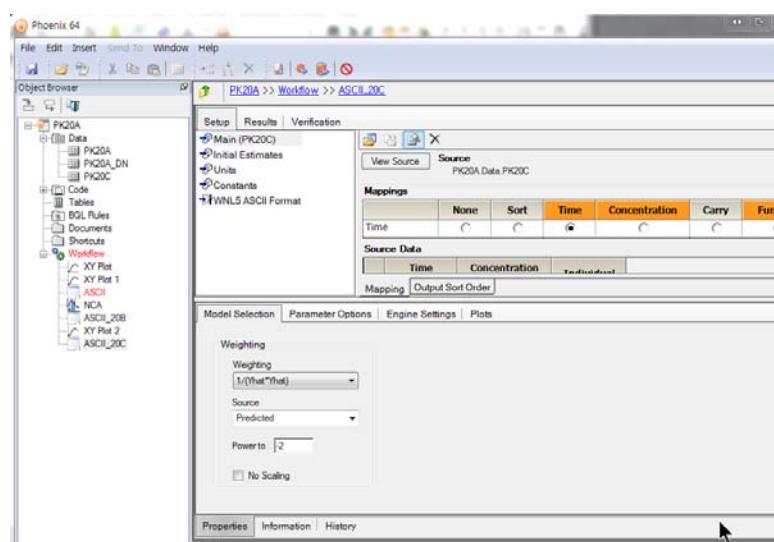
Object를 체크한 후 PK20C.txt의 코드를 복사한다. Apply 버튼을 클릭한다.



- Model Selection 설정

고농도 관측값과 저농도 관측값의 균형을 맞추기 위하여, 가중치를 예측값 제곱의 역수

$1/(Y_{hat}^* Y_{hat})$ 으로 한다.



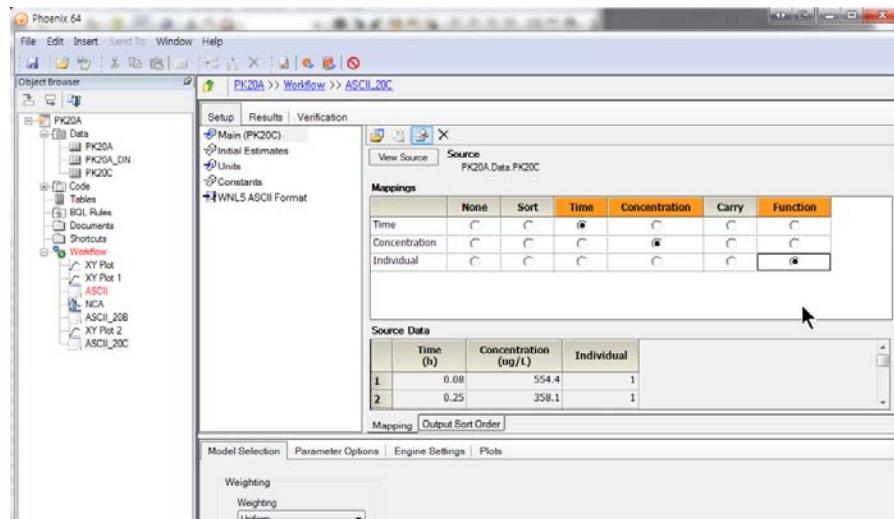
- Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration을 지정한다(칼럼 헤더와 동일하여 프로그램에서 자동으로 지정됨).

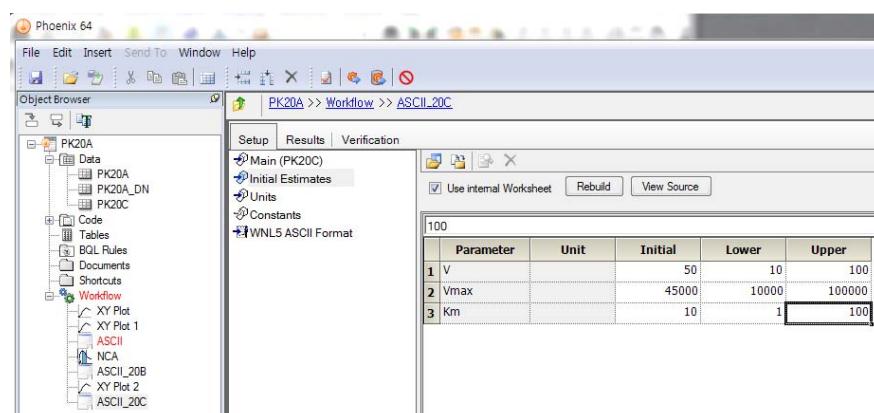
Function은 Individual로 지정한다.



- Initial Estimates

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

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



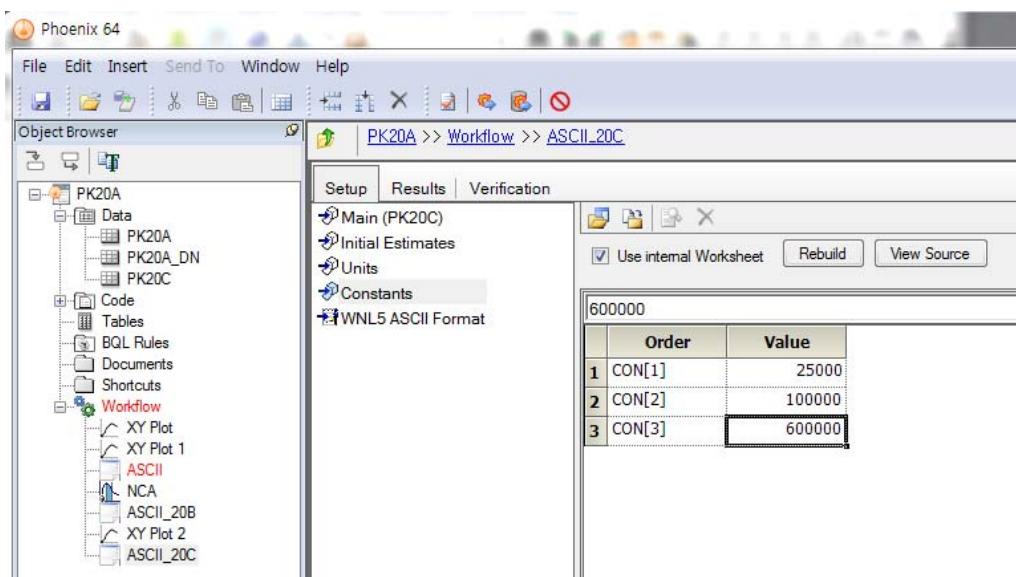
- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

$\text{CON}(1) = 25000$ (1번 피험자 투여량, μg), $\text{CON}(2) = 100000$ (2번 피험자 투여량, μg), $\text{CON}(3) = 600000$ (3번 피험자 투여량, μg)

Constants → Use internal worksheet → Value 입력



○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인

V, V_{max}, K_m1, K_m2 의 추정값을 확인한다.

The screenshot shows the Phoenix 64 software interface. The menu bar includes File, Edit, Insert, Send To, Window, and Help. The toolbar has various icons for file operations. The Object Browser on the left shows a project structure with PK20A, Data, Code, Tables, BQL Rules, and Documents. The main workspace is titled "PK20A >> Workflow >> ASCII_20C". It contains three tabs: Setup, Results (which is selected), and Verification. The Results tab has a "Filter:" input field and a "Output Data" section with options for Condition Numbers, Correlation Matrix, and Diagnostics. Below this is a table:

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	V		48.567104	0.63730764	1.3122208
2	VMAX		38951.93	100.04099	0.25683192
3	KM		8.6494671	0.13828738	1.5987965

- 상관행렬 확인

V_{max}, K_m 간 상관계수가 모델2에 비하여 많이 감소하였음을 확인할 수 있다.

The screenshot shows the Phoenix 64 software interface, similar to the previous one but with different parameter values. The main workspace is titled "PK20A >> Workflow >> ASCII_20C". The Results tab is selected. The table of output parameters is:

	PARAMETER	V	VMAX	KM
1	V	1		
2	VMAX	-0.0840556	1	
3	KM	-0.697453	0.704983	1

○ 세 모델간 결과 비교

- 최종 모수

모델1 (PK20A)

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	V		48.562294	1.6342844	3.365336
2	VMAX		37775.142	3167.0965	8.3840756
3	KM1		282.52113	41.190477	14.579609
4	KM2		812.52247	121.67559	14.975043

모델2 (PK20B)

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	V		47.991053	1.7010556	3.5445265
2	VMAX		38961.785	3582.3347	9.194483
3	KM		8.7529039	1.3935699	15.92123

모델3 (PK20C)

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	V		48.567104	0.63730764	1.3122208
2	VMAX		38951.93	100.04099	0.25683192
3	KM		8.6494671	0.13828738	1.5987965

- 상관행렬

모델1 (PK20A)

	PARAMETER	V	VMAX	KM1	KM2
1	V	1			
2	VMAX	-0.632815	1		
3	KM1	-0.704782	0.984833	1	
4	KM2	-0.722405	0.987374	0.985673	1

모델2 (PK20B)

	PARAMETER	V	VMAX	KM
1	V	1		
2	VMAX	-0.631818	1	
3	KM	-0.71605	0.990134	1

모델3 (PK20C)

	PARAMETER	V	VMAX	KM
1	V	1		
2	VMAX	-0.0840556	1	
3	KM	-0.697453	0.704983	1

6.8.2. 비선형 약동학: 이형효소유도(nonlinear kinetics - heteroinduction)

○ 배경

Nortriptyline (NT)을 대사하는 약물대사효소가 pentobarbital (PB)에 의하여 유도된다.

○ 실습목표

- 효소전환모형을 이용한 효소의 유도 모형을 적용한다.
- 치료 중 유도제 투여 전후의 경구 청소율을 추정한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정: 분석 실행
- 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PK21.csv)를 확인한다(그림 6-14).

168	94
171	109
172.67	102
175.67	99
216	93
360	52
361.17	60
363.17	64
365.42	56
368	50
384	51
432	46
504	44
505.08	48
507.08	55

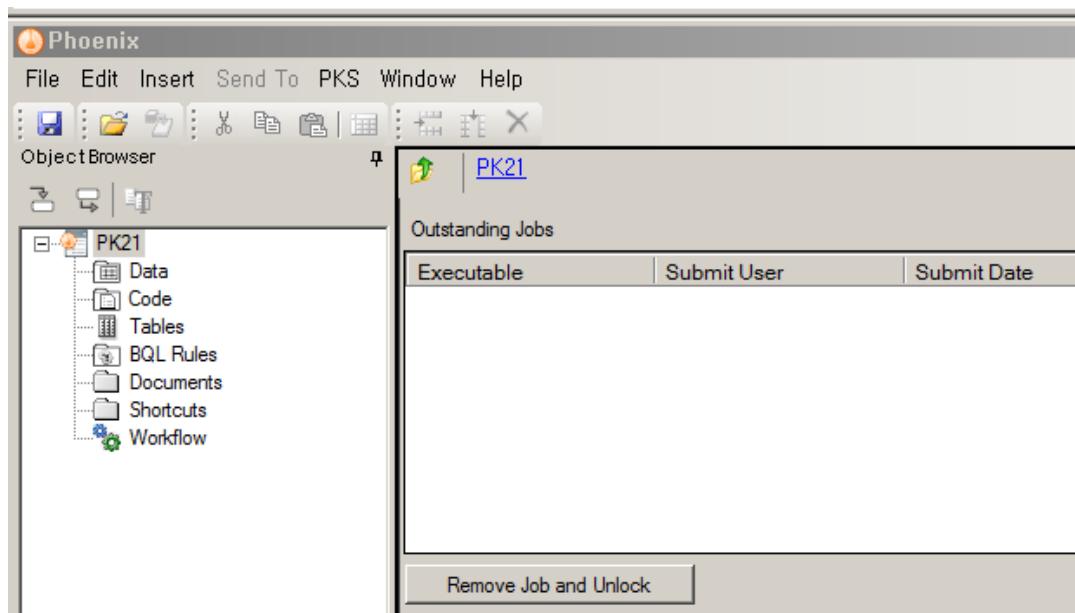
509.75	48
552	43
600	48
696	59
697	65
699	75
701	70
704	64

– 자료(PK21.csv)는 NT 10 mg을 8시간마다, 총 29일(696 h)까지 경구 투여하였을 때 얻은 자료이다.

NT 경구 투약을 시작한지 9일(216 h)째부터 12.5일(300 h) 동안 PB를 병용 투여하였다. 즉, NT 투여시작 후 21.5일(516 h)까지 PB를 투여하였다.

– 새 프로젝트를 열고 PK21이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK21 입력



– PK21.csv를 불러 온다

PK21 → Data 우클릭 → Import → PK21.csv 선택 → 열기, 이후 Worksheet Import Options 창에서
Has header row 체크 해제

The screenshot shows the Phoenix software interface. The main window displays a worksheet titled "PK21 >> Data >> PK21". The worksheet contains two columns: "Time" and "Concentration". The data rows are numbered from 6 to 23. The "Time" column values are: 360, 361.17, 363.17, 365.42, 368, 384, 432, 504, 505.08, 507.08, 509.75, 552, 600, 696, 697, 699, 701, 704. The "Concentration" column values are: 52, 60, 64, 56, 50, 51, 46, 44, 48, 55, 48, 43, 48, 59, 65, 75, 70, 64. Below the worksheet, there is a "Columns" panel. In the "Columns" panel, the "Time" column is selected, and its properties are shown: "Data Type" is set to "Numeric" and "Unit" is set to "ug/L". In the "Display Format" section, the "Custom" radio button is selected, and the format is set to "G8". There is also a "Unit Builder" button.

	Time	Concentration
6	360	52
7	361.17	60
8	363.17	64
9	365.42	56
10	368	50
11	384	51
12	432	46
13	504	44
14	505.08	48
15	507.08	55
16	509.75	48
17	552	43
18	600	48
19	696	59
20	697	65
21	699	75
22	701	70
23	704	64

- 컬럼 이름 및 단위를 설정한다(생략 가능).

데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 Time의 단위를 h, Concentration의 단위를 µg/L로
기입한다. 직접 입력하거나 Unit Builder를 사용할 수 있다.

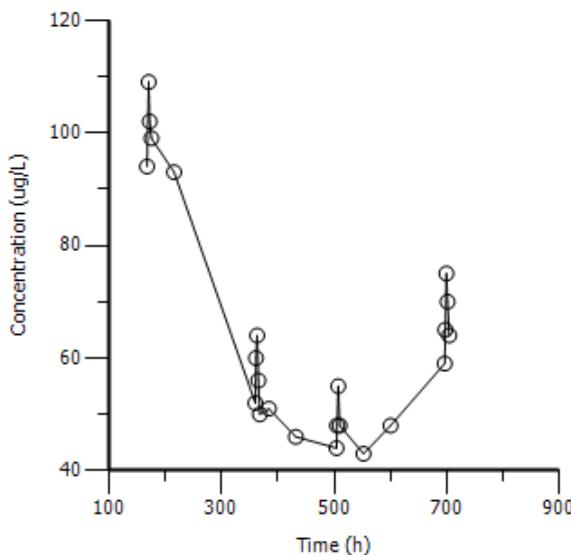
Column A → Time(단위: h), Column B → Concentration(단위: µg/L)

The screenshot shows the Phoenix software interface. The main window displays a data table titled 'PK21' with two columns: 'Time' and 'Concentration'. The 'Time' column contains values such as 360, 361.17, 363.17, etc., and the 'Concentration' column contains values such as 52, 60, 64, etc. Below the table, the 'Object Browser' pane shows a tree structure with 'PK21' selected, and the 'PK21' node is expanded to show 'Data', 'Code', 'Tables', 'BQL Rules', 'Documents', 'Shortcuts', and 'Workflow'. At the bottom of the screen, a 'Columns' dialog box is open for the 'PK21' table. It lists the columns 'Time' and 'Concentration'. For 'Time', the 'Data Type' is set to 'Numeric' and the 'Unit' is set to 'h'. For 'Concentration', the 'Data Type' is set to 'Numeric' and the 'Unit' is set to 'µg/L'. The 'Display Format' section shows 'Custom' selected with 'G8' as the format. There are also options for 'Required Decimals' (set to 0) and 'Optional Decimals' (set to 0). A checkbox for 'Use Thousands Separator' is also present.

○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행 및 결과

데이터 시트(PK21)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행, 화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Concentration을 Y축에 맵핑하고 실행한다.



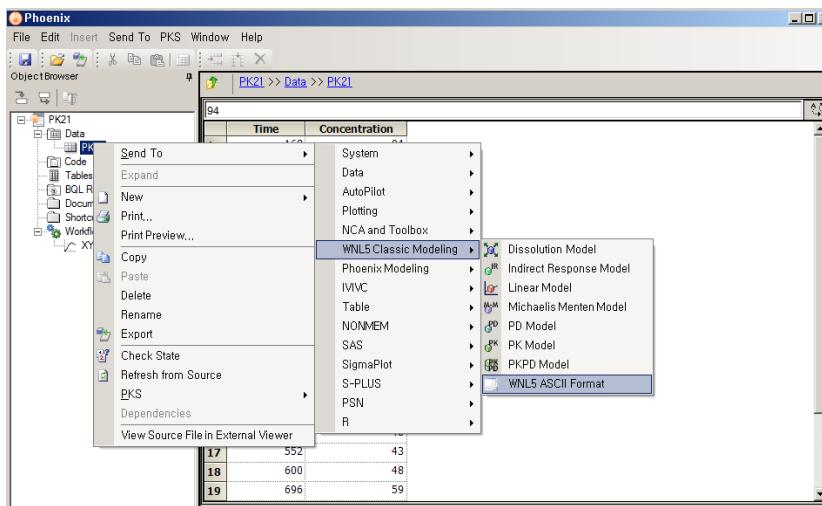
○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 시트(PK21)를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format 선택



- ASCII format 코드 입력

작성된 코드(PK21.txt): 투약 관련 사항은 PK21_Dose.csv를 볼 것.

```
Model
COMM
NPAR 6
NSEC 4
PNAM 'Ka', 'CLss', 'TLAG', 'CLpre', 'RKd', 'V'
SNAM 'MRT1', 'MRT2', 'MRTenz', 'T12enz'
END
TEMP
END
FUNC1
I=0
J=1
L=CON(1)

REMA CON(1) = NUMBER OF ADMINISTERED DOSES ; NT 투여회수는 총 88회
```

GREEN: ; x 시간 동안 NT 투여 회수 계산

REMARK GREEN LOOP CALCULATES HOW MANY DOSES TAKEN UP TO TIME X

I=I+1 ; 1, 2, 3.....으로 증가한다.

J=J+2 ; 3, 5, 7.....로 증가한다.

IF X <= CON(J) THEN GOTO RED ; NT 투여 전이라면 RED로 가라.

ELSE IF I < L THEN GOTO GREEN ; NT 투여 이후면서 투여회수가 88회 미만이라면

; GREEN 루프로 가라.

ENDIF

ENDIF

I=I+1

RED: ; 초기상태

L=I-1

SUM=0

I=0

J=1

BLUE: ; NT 투여 때마다 농도 계산하여 중첩시킴.

REMARK BLUE LOOP USES SUPERPOSITION TO DETERMINE PREDICTED CONC.

I=I+1

J=J+2

T=X - CON(J) - TLAG ; NT 투여 이후 자연시간부터 시간 x까지

D=CON(J-1) ; NT 투여량(2부터 짹수로 증가, 매번 10 mg)

Dkor = 379.694 ; NT 생체이용률 × 1000

TBP = 216. ; phenobarbital 투여 시작시간

TBP2 = 516. ; phenobarbital 투여 종료시간

RKpre = CLpre/V ; k = CL/V의 형태, CLpre, V는 모형 모수임, 효소 유도 전의 NT

; 제거속도상수

RKss = CLss/V ; CLss가 모형 모수임, 항정상태의 NT 제거속도상수.

```

IF X LT TBP THEN ; phenobarital 투여 전이라 효소 유도 전
K10=RKpre ; K10는 아래 COEF와 AMT에 들어가는 NT의 제거속도상수
; 효소 유도 전의 CLpre/v를 K10로 지정
ENDIF

IF X GE TBP AND X LT TBP2 THEN ; phenobarital 투여 중(효소 유도 중)


$$Cl_t = Cl_{t,during-induction} = Cl_{ss} - [Cl_{ss} - Cl_{pre}] \cdot e^{-k_{out} \cdot (t-t_{lag})} \quad (6-23)$$


K10=RKss - (RKss - RKpre)*DEXP(-RKd*(X - TBP))
; RKpre는 효소 유도 이전 단계의 CLpre/v
; RKss = CLss/V
; RKd는 식 6-23의 kout
; X - TBP는 phenobarital 투여 시작부터 시간 x까지
ENDIF

IF X GE TBP2 THEN ; phenobarital 투여 종료 이후
ass=RKss - (RKss - RKpre)*DEXP(-RKd*(TBP2 - TBP))
; ass는 효소 유도 종(TBP2 - TBP)의 NT 제거속도상수이므로 식 6-23에 의하여 위와 같음
K10=RKpre - (RKpre - ass)*DEXP(-RKd*(X - TBP2))
; 효소 유도 종료 이후를 기준으로 보면, 이전 단계가 효소 유도 종이므로 ass 사용
ENDIF

COEF=D*Dkor*Ka/((Ka-K10)*V) ; K10가 phenobarital 투여 전, 중, 후로 변화
AMT=MAX(0, COEF*(DEXP(-K10*T)-DEXP(-Ka*T))) ; NT 10 mg마다의 시간, 농도

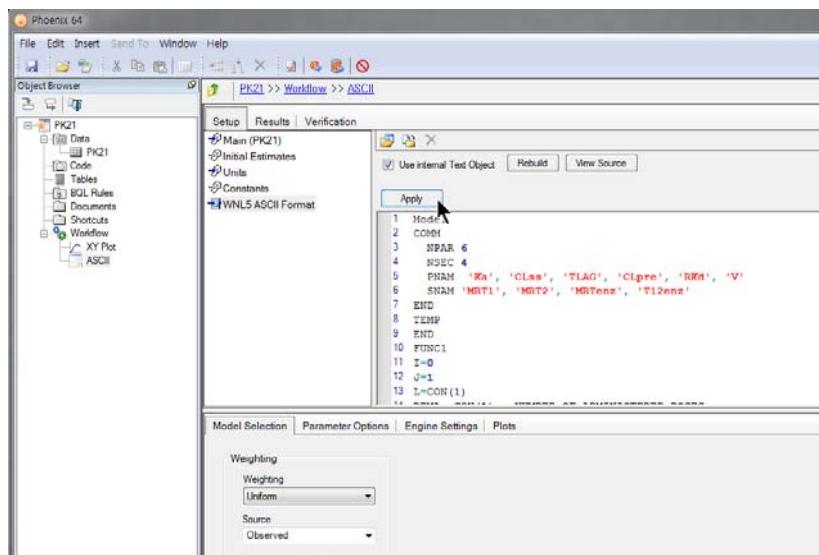
```

$$C = \frac{k_a FD_{po}}{V(k_a - k)} \cdot \left[e^{-k(t-t_{lag})} - e^{-k_a(t-t_{lag})} \right] \quad (1-39)$$

SUM=SUM + AMT ; NT 투여 88회에 대하여 농도를 누적하여 더함

```
IF I < L THEN GOTO BLUE
ENDIF
F=SUM
END
SECO
MRT1=1/Ka + 1/rkpre - tlag
MRT2=1/Ka + 1/rkss - tlag
MRTENZ=1/rkd
T12enz=0.693/rkd
END
EOM
```

PK21 → Workflow → ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format를 선택 후 Use internal Text Object를 활성화한 뒤 PK21.txt의 코드를 전체 복사 후 붙여넣기 한다. 이후 Apply 버튼을 클릭한다.

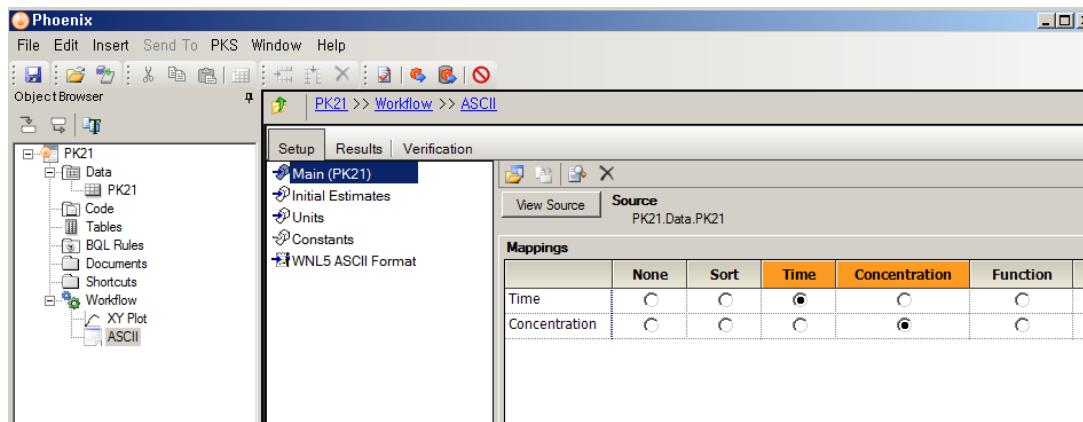


– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration을 지정한다(칼럼 헤더와 동일하여 프로그램에서 자동으로 지정됨).



- Initial Estimates

다음과 같이 초기값을 설정한다.

$k_a = 3 \text{ h}^{-1}$; Absorption rate constant

$CL_{ss} = 140 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; Induced CL_o (oral or intrinsic clearance) = Dose /AUC_{ss}

TLAG = 0.7 h; Lag time

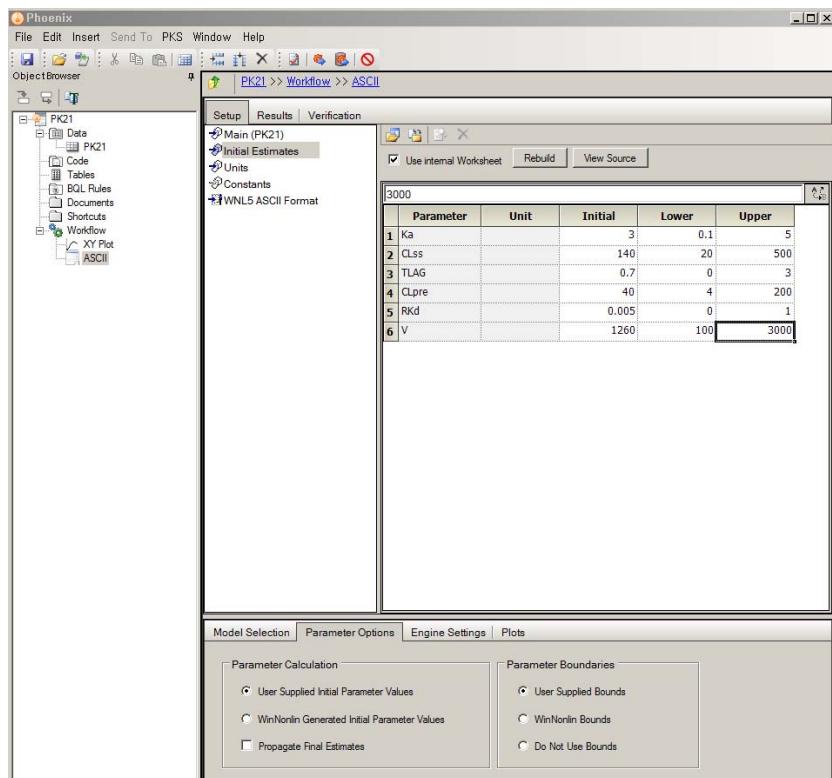
$CL_{pre} = 40 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; Pre-Induced CL_o (oral or intrinsic clearance) = Dose /AUC_{pre}

$RKd = 0.005 \text{ h}^{-1}$; fractional turnover rate, k_{out}

$V = 1260 \text{ L}$; Volume of distribution (V/F)

각 값에 맞추어 User Supplied Bounds도 입력한다.

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



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

이 예제의 경우 NT를 매 8시간마다 10 mg을 29일(696 h)까지 반복 투여하였다(PK21_Dose.csv 파일 참고). 이 모델의 경우 유도제인 PB의 약동학 모형은 포함하지 않고 있으며, 따라서 PB의 투약 정보(투약 시작 시간 TBP=216, 투약 종료 시간 TBP2=516)는 모형에 포함되어 있고, 별도의 투약정보를 지정하지 않는다.

PK21 → Data 우클릭 → Import → PK21_Dose.csv 선택 → 열기, 이후 Worksheet Import Options

창에서 Has header row 체크 해제

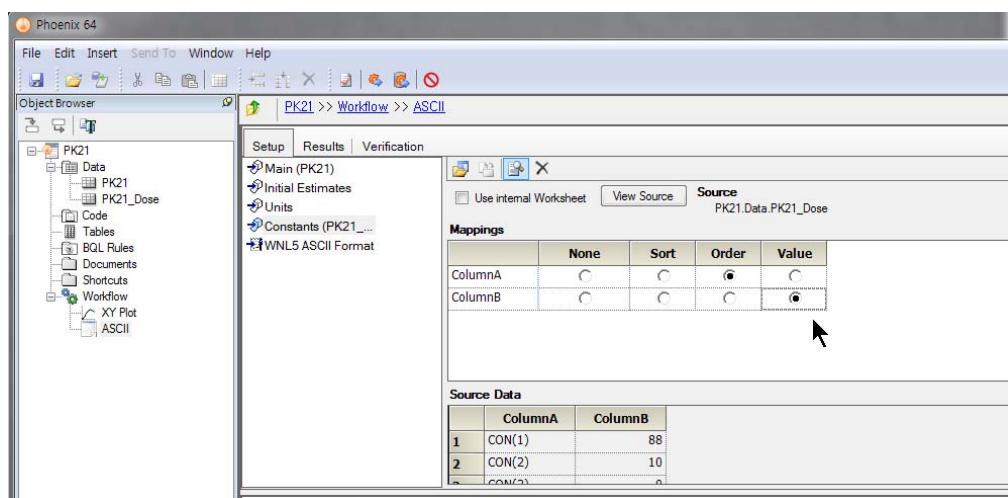
	ColumnA	ColumnB
1	CON(1)	88
2	CON(2)	10
3	CON(3)	0
4	CON(4)	10
5	CON(5)	8
6	CON(6)	10
7	CON(7)	16
8	CON(8)	10
9	CON(9)	24
10	CON(10)	10
11	CON(11)	32
12	CON(12)	10

PK21 → Workflow → ASCII → Setup 탭 선택 → Constants → Select Source 아이콘 클릭 →

PK21_Dose 선택

The dialog window title is 'PK21 >> Workflow >> ASCII'. The 'Setup' tab is active. On the left, a tree view shows 'Main (PK21)', 'Initial Estimates', 'Units', 'Constants', and 'WNL5 ASCII Format'. In the center, a 'Select Source' dialog shows a tree view of 'Data' and 'PK21_Dose'. At the bottom, there are 'OK' and 'Cancel' buttons.

이후 맵핑에서 ColumnA → Order, ColumnB → Value로 지정



○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다

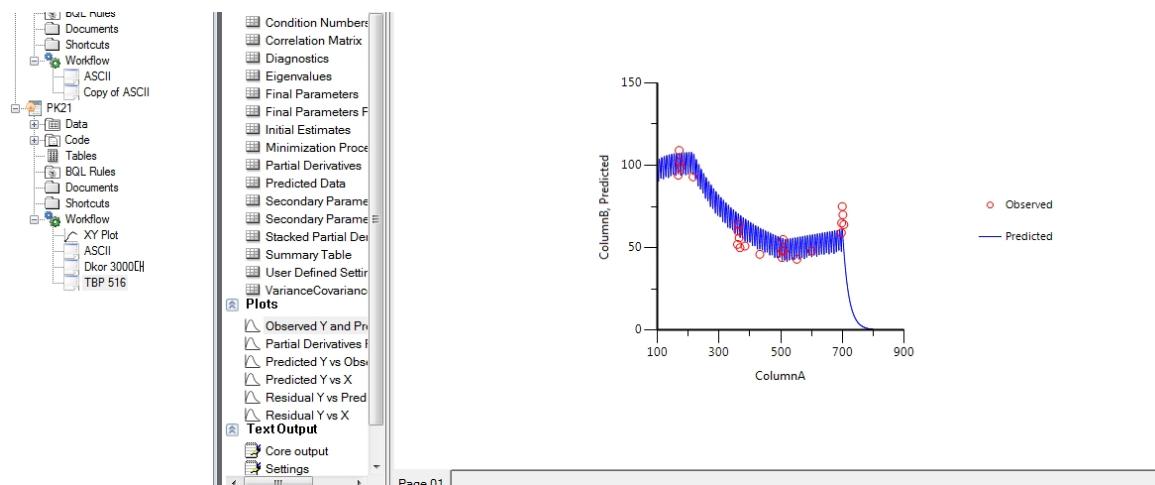
– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- Plots 확인

관측값과 예측값을 비교한다.



- Output Data 확인

최종 모수를 확인한다.

The figure shows a software interface with tabs for 'Setup', 'Results', and 'Verification'. The 'Results' tab is active. On the left, there is a sidebar with a 'Filter:' input field and a 'Output Data' section containing a tree view of parameters: Condition Numbers, Correlation Matrix, Diagnostics, Eigenvalues, Final Parameters, Final Parameters F, and Initial Estimates. The main area displays a table of final parameter estimates:

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	KA		0.89702362	2.6049032	290.39404
2	CLSS		20.004964	6.8654521	34.318742
3	TLAG		0.47475034	1.3866193	292.07336
4	CLPRE		4.6235938	0.1903797	4.1175698
5	RKD		0.0012981876	0.0007502517	57.792243
6	V		159.07257	150.70798	94.741651

원 코드의 Dkor 값(3796.94), TBP2 값(512) 대신 각각 379.694(단위를 고려하면 천단위의 수가 나올 수 없음), 516(본문을 따름)을 사용하여 적합하면 본문과는 다른 결과가 나온다. 유도 전의

경구 청소율(CLpre)은 4.6 L/h로 추정되었고, 유도 동안의 CLss는 20 L/h로 추정되어 약 334%로 상승하였다.

6.8.3. 비선형 약동학: 자가유도(nonlinear kinetics-autoinduction)

○ 배경

약물 X를 지속적으로 반복 투여할 경우 feedback model에 의하여 대사효소의 유도가 나타난다.

○ 실습목표

- Autoinduction에 의한 청소율의 변화율을 구한다.
- Vt, CLd로 모수화한 모델과 K12, K21으로 모수화한 모델의 결과를 비교한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정: 분석 실행
- 결과 확인
- 모형2 설정: 분석 실행(Optional)
- 결과 확인(Optional)

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PK22.csv)를 확인한다.

자료(PK22.csv)는 약물 X를 첫 회에 1시간 동안 총 120 mg을 지속정주하였고, 이후 8시간 간격으로 30분 동안 40 mg을 9번 지속정주하였다.

- 새 프로젝트를 열고 PK22이라 명명한다.
- PK22.csv를 불러 온다

0.25	174
0.5	370

1	636
1.25	616
1.5	582
3	518
5	491
7	481
7.75	452
8.5	670
15.75	405
16.5	640
23.99	370
24.5	590
31.75	327
32.5	550
39.75	265
40.5	500
47.99	217
48.5	461
55.75	238
56.5	460
63.75	226
64.5	426
72	191
72.25	320
72.5	442
72.75	392
73	373
73.5	368
74.5	333
76.5	302
78.5	232
80.5	199
84.5	134
90.5	82
96	61.4

PK22 → Data 우클릭 → Import → PK22.csv 선택 → 열기, 이후 Worksheet Import Options 창에서
Has header row 체크 해제

	ColumnA	ColumnB
1	0.25	174
2	0.5	370
3	1	636
4	1.25	616
5	1.5	582
6	3	518
7	5	491
8	7	481
9	7.75	452
10	8.5	670
11	15.75	405
12	16.5	640
13	23.99	370

– 컬럼 이름 및 단위를 설정한다(생략 가능).

Column A → Time(단위: h), Column B → Concentration(단위: µg/L)

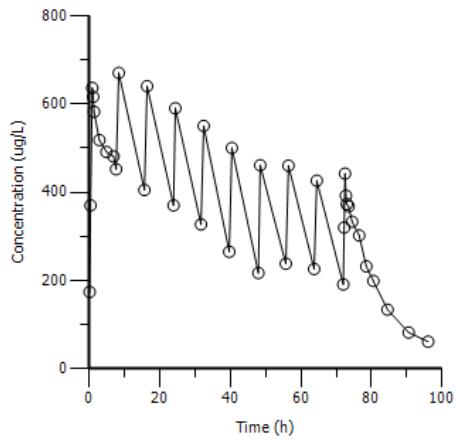
	Time (h)	Concentration (µg/L)
1	0.25	174
2	0.5	370
3	1	636
4	1.25	616
5	1.5	582
6	3	518
7	5	491
8	7	481
9	7.75	452
10	8.5	670
11	15.75	405
12	16.5	640
13	23.99	370

○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행 및 결과

데이터 시트(PK22)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Concentration을 Y축에 맵핑하고 실행한다



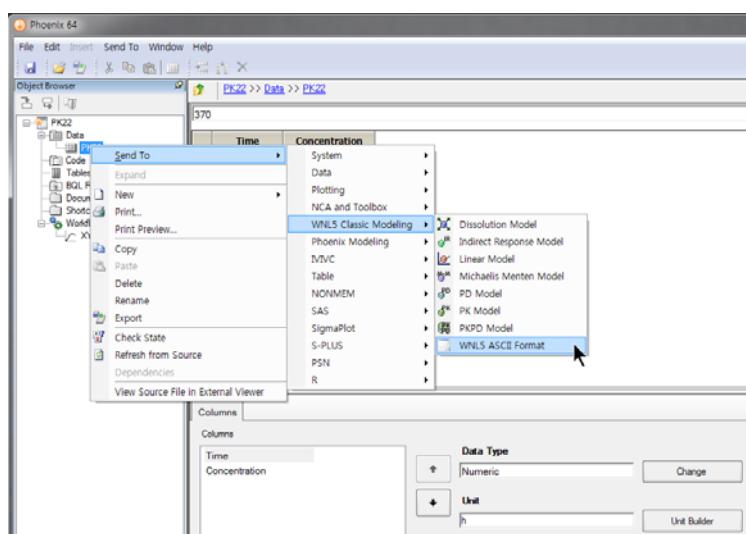
○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 시트(PK22)를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format 선택



- ASCII format 코드 입력

작성된 코드(PK22.txt)

```
MODEL
REMA Kinetic modeling of auto-induction
COMM
NDER 3
NPARM 6
PNAME 'Vc', 'CLs', 'Cld', 'Vt', 'kout', 'E0'
END
TEMP
T=X
END
```

```

START
    Z(1)=0.0 ; 중심구획의 약물 농도

    Z(2)=0.0 ; 말초구획의 약물 농도

    Z(3)=E0 ; 효소의 농도

END
DIFF9
j = 0

ndose = con(1) ; 총 투여 횟수

rema Count up the number of doses administered up to time x
do i = 1 to ndose

j = j+3 ; 지속정주 시작시간(3의 배수로 증가)

if x <= con(j) then goto red ; 약물 x를 투여하기 전이라면 RED로 가라
endif
next
rema Perform superposition

red: ; 초기상태

ndose = i-1
sum=0
j=0
if x > 0 then
    do i = 1 to ndose
        j = j + 3
        t=x - con(j) ; t는 지속정주 시작 이후 흐른 시간
rema
dose = con(j-1)*1000 ; 지속정주 동안 투여량(3의 배수 - 1씩 증가, 첫 투여량은
;120 mg, 이후 지속정주 동안은 40 mg씩 투여)
rema
ti = con(j+1) - con(j) ; con(j+1)은 지속정주 종료 시간(3의 배수 + 1씩 증가),
; 여기서 지속정주 시작 시간인 con(j)를 빼므로 지속정주
; 시간이 되며, ti=0.5 h로 일정하다.

```

```

del = t - ti
denom = max(1.d-20,abs(del))
tstar = max(0,del/denom)

if x>0 and t=0 then ; 지속정주 시간 이후 흐른 시간이 0이라면(즉, 직전 정주가
;완료된 시점에서)

z(1) = z(1) + dose / Vc ; 중심구획의 약물 농도는 앞의 정주 기간동안 준 약물량
; dose를 분포용적 vc로 나눈 값

endif
next
else

ti = con(4) - con(3) ; 첫 지속정주 종료 시간 con(4)에서 첫 지속정주 시작
; 시간 con(3)을 빼라. ti는 1 h

z(1) = 0
dose = con(2); 첫 지속정주 용량 120 mg
tstar = 0
endif
Input=(dose/ti/Vc)*(1-tstar)

DZ(1) = Input -(Cld*Z(1)-Cld*Z(2)+CLS*Z(1)*(1+Z(3)))/Vc ; 중심구획에서의
;약물량의 변화

```

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl(t) \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (6-26)$$

; 여기서 $-CLS*(1+Z(3))$ 는

$$Cl(t) = Cl_s \cdot (1 + E) \quad (6-28)$$

DZ(2) = Cld*Z(1)/Vt - Cld*Z(2)/Vt ; 말초구획에서의 약물량의 변화

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (6-27)$$

$$DZ(3) = k_{out} * (E_0 + Z(1)) - k_{out} * Z(3)$$

; 중심구획 약물 농도에 따른 효소 농도의 변화

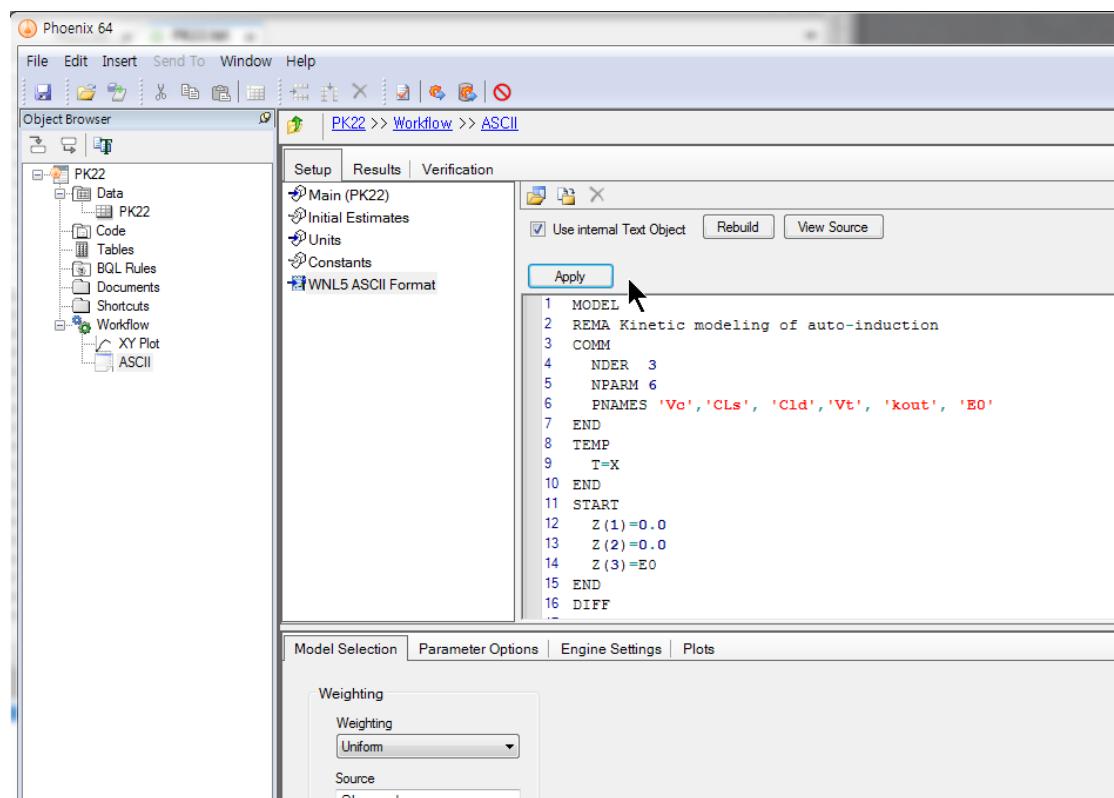
$$\frac{dE}{dt} = k_{out} \cdot [C + E_0] - k_{out} \cdot E \quad (6-29)$$

```

END
Func 1
f = z(1)
end
EOM

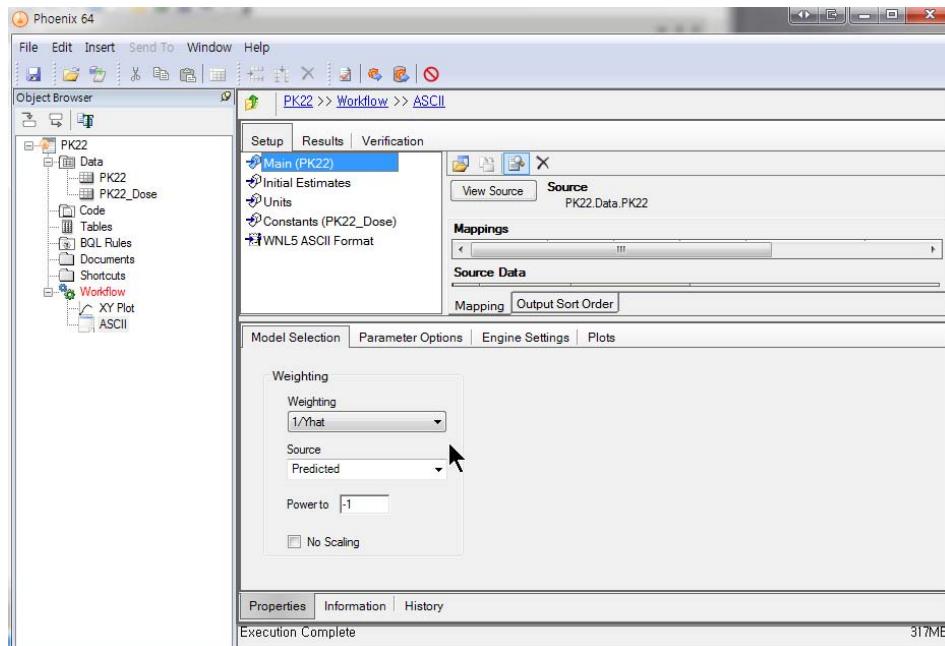
```

PK22 → Workflow → ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format를 선택 후 Use internal Text Object를 활성화한 뒤 PK22.txt의 코드를 전체 복사 후 붙여 넣기 한다. 이후 Apply 버튼을 클릭한다.



- Model Selection

고농도 관측값과 저농도 관측값의 균형을 맞추기 위하여 가중치를 예측값의 역수로 한다.

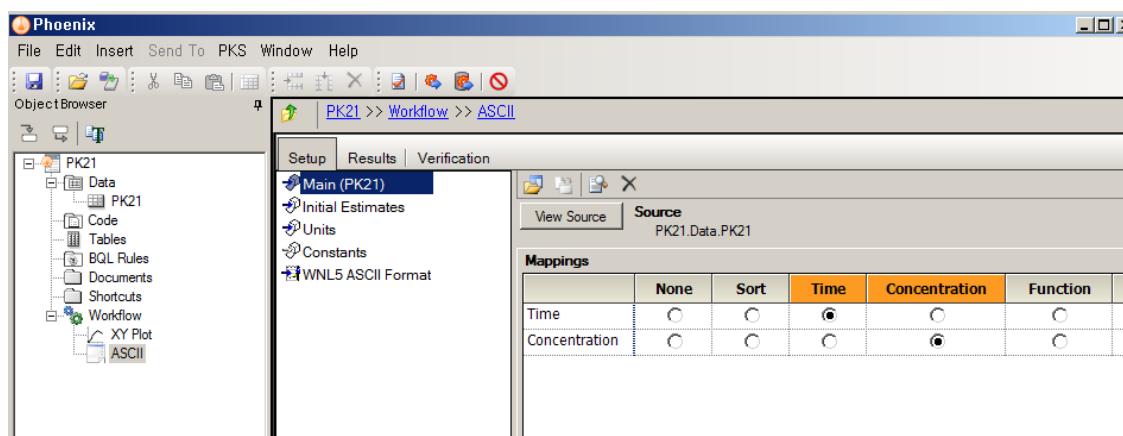


- Setup 설정

- Main

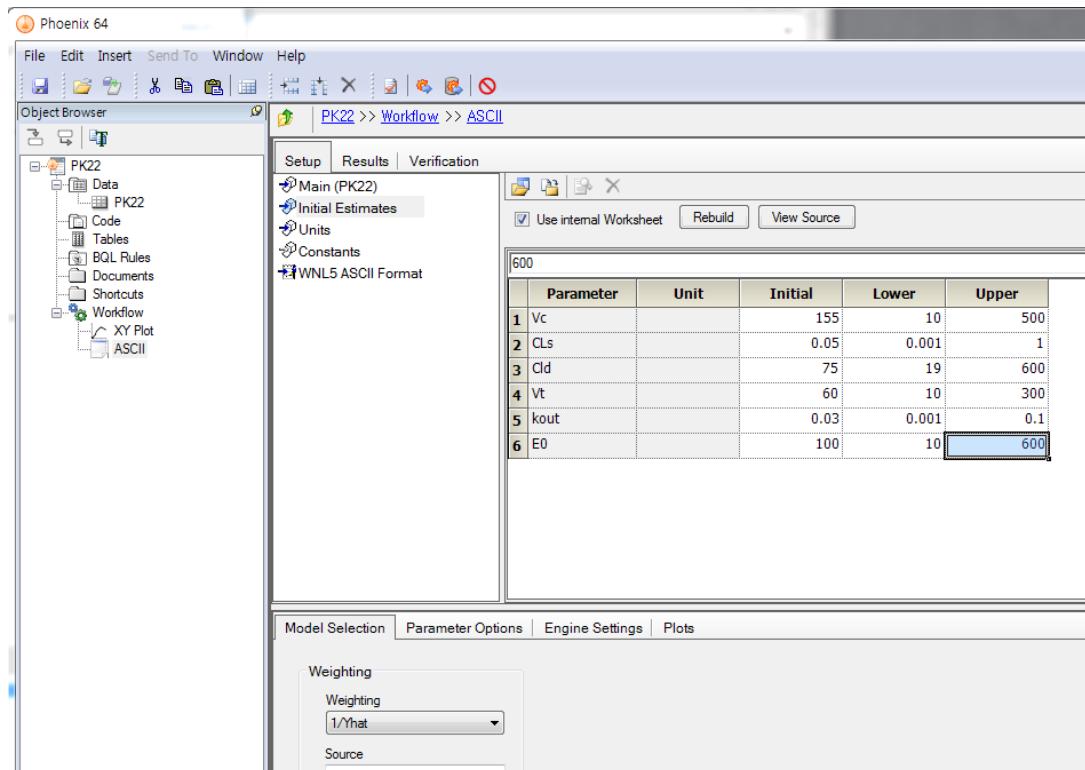
자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration을 지정한다(칼럼 헤더와 동일하여 프로그램에서 자동으로 지정됨).



- Initial Estimates 설정

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



- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

이 예제의 경우 약물 X를 첫 회에 1시간 동안 총 120 mg을 지속정주 하였고, 이후 8시간 간격으로 30분 동안 40 mg을 9번 지속정주하였다(PK22_Dose.csv 파일 참고).

PK22_Dose.csv

CON(1)	10
CON(2)	120

CON(3)	0
CON(4)	1
CON(5)	40
CON(6)	8
CON(7)	8.5
CON(8)	40
CON(9)	16
CON(10)	16.5
CON(11)	40
CON(12)	24
CON(13)	24.5
CON(14)	40
CON(15)	32
CON(16)	32.5
CON(17)	40
CON(18)	40
CON(19)	40.5
CON(20)	40
CON(21)	48
CON(22)	48.5
CON(23)	40
CON(24)	56
CON(25)	56.5
CON(26)	40
CON(27)	64
CON(28)	64.5
CON(29)	40
CON(30)	72
CON(31)	72.5

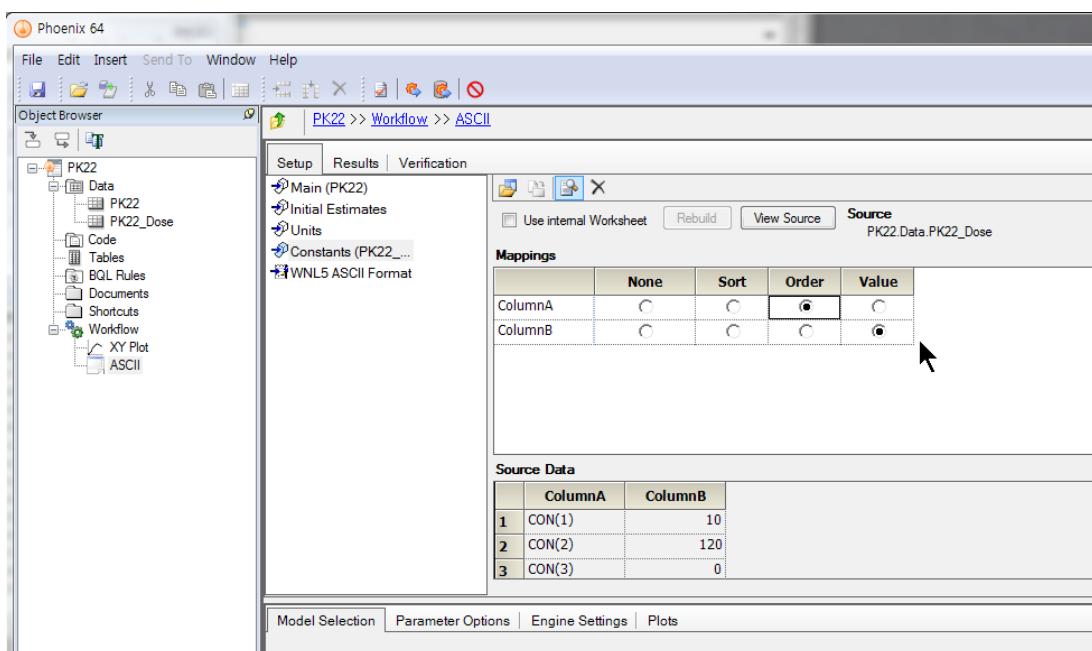
PK22 → Data 우클릭 → Import → PK22_Dose.csv 선택 → 열기

이후 Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제

	ColumnA	ColumnB
1	CON(1)	10
2	CON(2)	120
3	CON(3)	0
4	CON(4)	1
5	CON(5)	40
6	CON(6)	8
7	CON(7)	8.5
8	CON(8)	40
9	CON(9)	16
10	CON(10)	16.5
11	CON(11)	40
12	CON(12)	24
13	CON(13)	24.5
14	CON(14)	40

PK22→Workflow → ASCII → Setup 탭 선택 → Constants → Select Source 아이콘 클릭 → PK22_Dose 선택

이후 맵핑에서 ColumnA → Order, ColumnB → Value로 지정



○ 분석 실행

– Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다

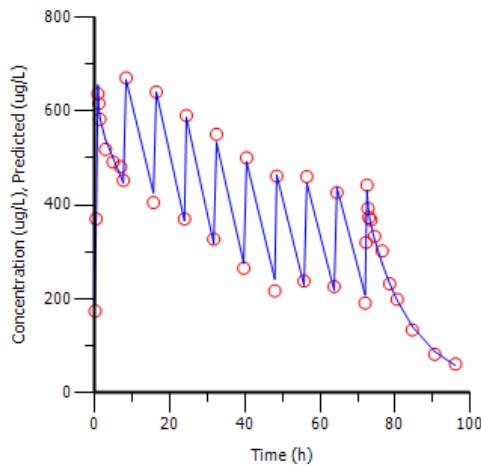
– Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- Plots 확인

관측값과 예측값을 비교한다.



- Output Data 확인

최종 모수를 확인한다.

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VC		146.02841	6.8080837	4.6621638
2	CLS		0.040598066	0.0033431512	8.2347548
3	CLD		115.93483	39.815138	34.342689
4	VT		58.413817	6.4398258	11.024491
5	KOUT		0.023209012	0.0025913353	11.165212
6	E0		138.2957	31.746299	22.955377

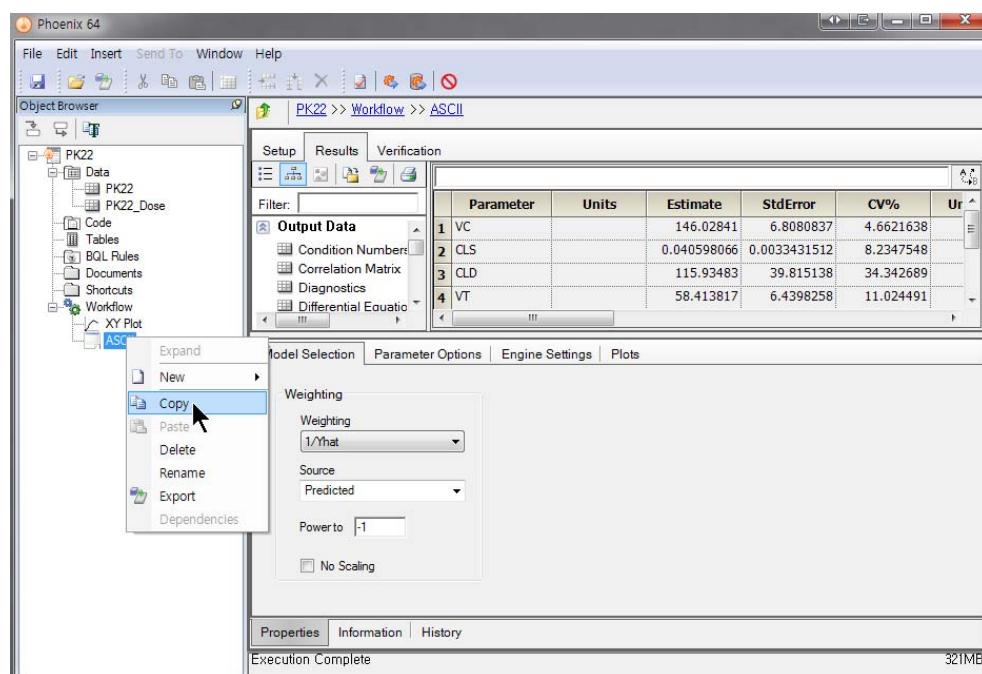
○ 모형 설정 II(Optional)

CL_d 와 V_t 대신에 micro constant (k_{12}, k_{21})를 추정하기 위한 두 번째 모델을 적용한다.

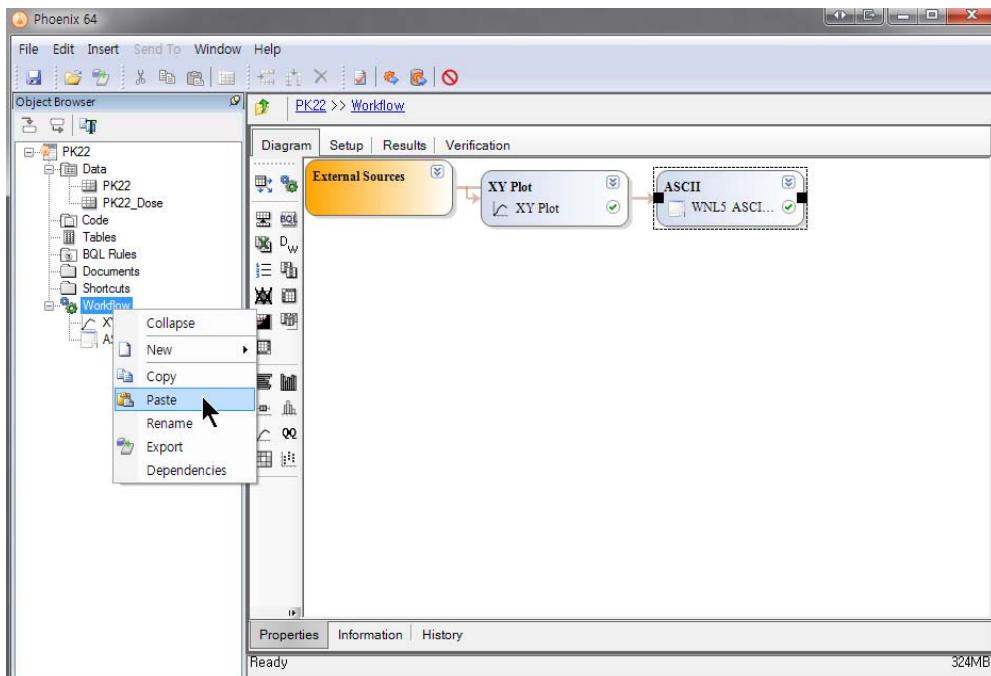
- 모형2 구축

• 모형 추가

PK22 → Workflow → ASCII를 우클릭, Copy를 클릭한다.



PK22 – Workflow 를 우클릭, Paste 를 클릭한다.



- ASCII format 코드 입력

작성된 코드(PK22_II.txt)

```
MODEL
REMA Kinetic modeling of auto-induction
COMM
NDER 3
NPARM 6
PNAME 'Vc', 'CLs', 'k12', 'k21', 'kout', 'E0'
END
TEMP
T=X
END
START
Z(1)=0.0
Z(2)=0.0
Z(3)=E0
END
```

```

DIFF
j = 0
ndose = con(1)
rema Count up the number of doses administered up to time x
do i = 1 to ndose
j = j+3
if x <= con(j) then goto red
endif
next
rema Perform superposition
red:
ndose = i-1
sum=0
j=0
if x > 0 then
  do i = 1 to ndose
    j = j + 3
    t=x - con(j)
    dose = con(j-1)*1000
    ti = con(j+1) - con(j)
    del = t - ti
    denom = max(1.d-20,abs(del))
    tstar = max(0,del/denom)
    if x>0 and t=0 then
      z(1) = z(1) + dose / Vc
    endif
  next
else
  ti = con(4) - con(3)
  z(1) = 0
  dose = con(2)
  tstar = 0
endif

```

```

cld = k12*Vc
vt = cld/k21
; cld와 vt 대신에 k12, k21를 추정.

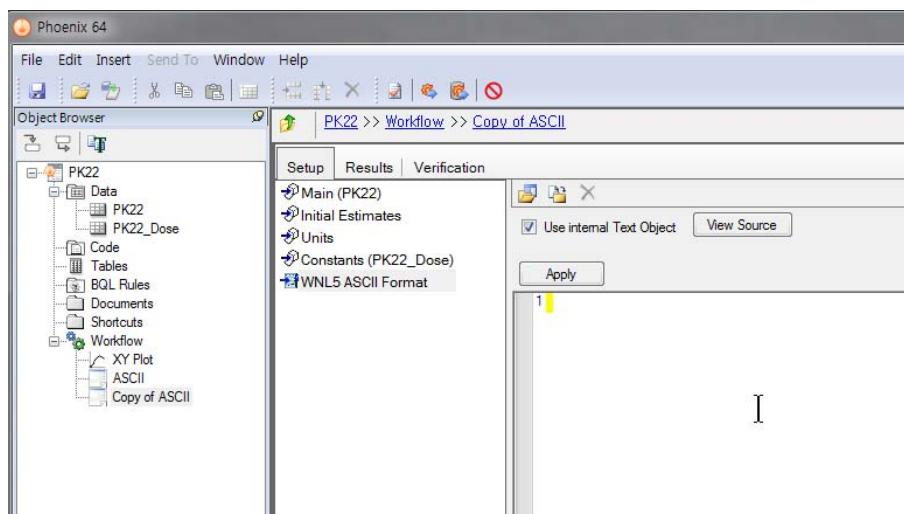
```

```

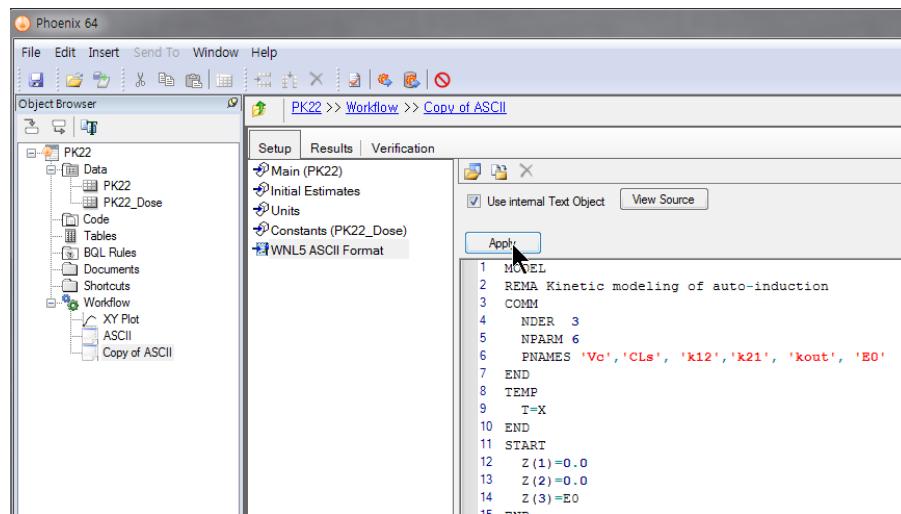
Input=(dose/ti/Vc)*(1-tstar)
DZ(1) = Input -(Cld*Z(1)-Cld*Z(2)+CLs*Z(1)*(1+Z(3)))/Vc
DZ(2) = Cld*Z(1)/Vt - Cld*Z(2)/Vt
DZ(3) = kout*(E0 + Z(1)) - kout*Z(3)
END
Func 1
f = z(1)
end
EOM

```

PK22 → Workflow → ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format를 선택 후 기존 코드를 삭제한다. 후 PK22_II.txt의 코드를 전체 복사 후 붙여 넣기 한다. 이후 Apply 버튼을 클릭한다.



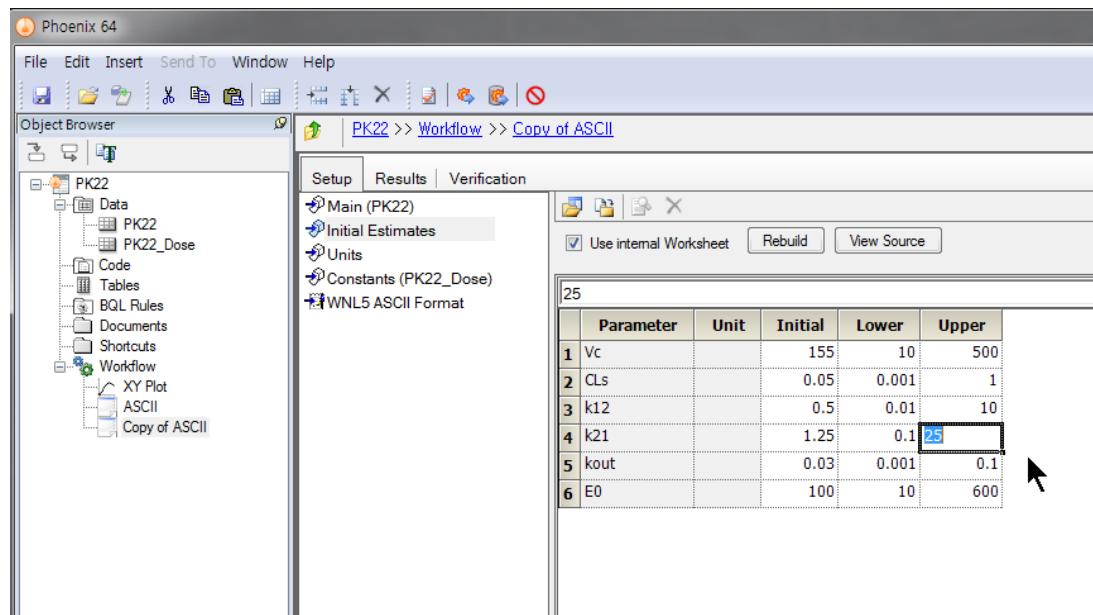
PK22_II.txt의 코드를 전체 복사 후 붙여 넣기 한다. 이후 Apply 버튼을 클릭한다.



– Setup 설정

- Initial Estimates 설정(k_{12}, k_{21})

Initial Estimates에서 새로운 모수인 k_{12}, k_{21} 의 초기추정값을 입력한다.



- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- Output Data 확인

최종 모수를 확인한다.

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VC		146.02841	6.8080837	4.6621638
2	CLS		0.040598066	0.0033431512	8.2347548
3	CLD		115.93483	39.815138	34.342689
4	VT		58.413817	6.4398258	11.024491
5	KOUT		0.023209012	0.0025913353	11.165212
6	E0		138.2957	31.746299	22.955377

이전 모델의 최종 모수와 비교한다.

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VC		145.89787	7.0199311	4.8115376
2	CLS		0.040751071	0.0022720576	5.575455
3	K12		0.79704073	0.25300476	31.743015
4	K21		1.9812518	0.38174296	19.267766
5	KOUT		0.023241858	0.0026544301	11.420903
6	E0		137.02482	23.589116	17.215214

6.8.4. 비선형 약동학: 에탄올의 약동학(nonlinear kinetics - ethanol kinetics)

○ 배경

에탄올은 비선형 약동학을 나타내는 대표적인 약물이다.

○ 실습목표

에탄올 투여 후 나타나는 비선형 약동학을 제거가 대사능 제한성인 이구획 배치모형으로 설명한다.

○ 모형화 과정

- 자료 확인 및 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 모형 설정: 분석 실행
- 결과 확인

○ 자료 확인 및 불러오기

- 자료(PK18.csv)를 확인한다.

5	0.362
10	0.566
15	0.715
20	0.823
25	0.936
30	0.994
35	0.732
40	0.687
45	0.652
50	0.592
55	0.581
60	0.552
70	0.527
75	0.508
80	0.494

85	0.481
90	0.472
95	0.459
105	0.446
110	0.433
115	0.424
120	0.412
125	0.4
130	0.404
135	0.38
140	0.381
145	0.373
150	0.361
155	0.356
160	0.354
165	0.335
170	0.318
175	0.319
180	0.307
190	0.297
195	0.282
200	0.277
205	0.255
210	0.259
215	0.257
220	0.234
225	0.226
230	0.221
235	0.21
240	0.195
255	0.176
270	0.143
285	0.107
300	0.0717
315	0.0494
330	0.0329
345	0.0223

360	0.0153
-----	--------

자료(PK18.csv)는 자원자에게 에탄올을 체중(평균체중 70kg) 당 0.4 g씩 정맥주사로 30분간 정주하고, 정주시작부터 5분 간격으로 정주시작 후 6시간까지 호기 에탄올 농도를 측정한 자료이다.

– 새 프로젝트를 열고 PK18이라 명명한다.

– PK18.csv를 불러 온다

PK18 → Data 우클릭 → Import → PK18.csv 선택 → 열기

이후 Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제

	ColumnA	ColumnB
1	5	0.362
2	10	0.566
3	15	0.715
4	20	0.823
5	25	0.936
6	30	0.994
7	35	0.732
8	40	0.687
9	45	0.652
10	50	0.592
11	55	0.581
12	60	0.552
13	70	0.527

- 컬럼 이름 및 단위를 설정한다(생략 가능).

Column A → Time(단위: min)

Column B → Concentration(단위: g/L)

The screenshot shows the Phoenix 64 software interface. The main window displays a data table titled "PK18 >> Data >> PK18". The table has two columns: "Time (min)" and "Concentration (g/L)". The data rows are numbered from 1 to 12, with values decreasing over time. Below the table, there is a "Columns" section where "Time" is set to "Numeric" and "Concentration" is set to "g/L". The "Object Browser" on the left shows a project structure with "PK18" expanded, containing "Data", "Code", "Tables", "BQL Rules", "Documents", "Shortcuts", and "Workflow".

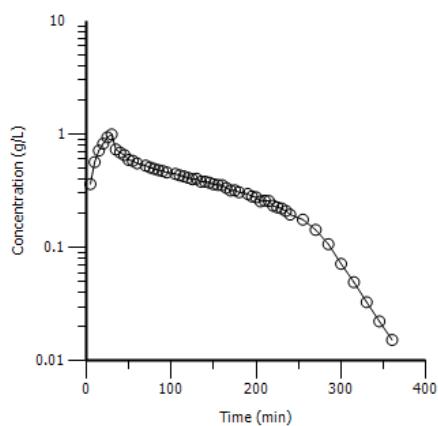
	Time (min)	Concentration (g/L)
1	5	0.362
2	10	0.566
3	15	0.715
4	20	0.823
5	25	0.936
6	30	0.994
7	35	0.732
8	40	0.687
9	45	0.652
10	50	0.592
11	55	0.581
12	60	0.552
	70	0.527

○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행 및 결과

데이터 시트(PK18)를 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot → 실행

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Concentration을 Y축에 맵핑하고 Y축은 로그 스케일을 선택 후 실행한다



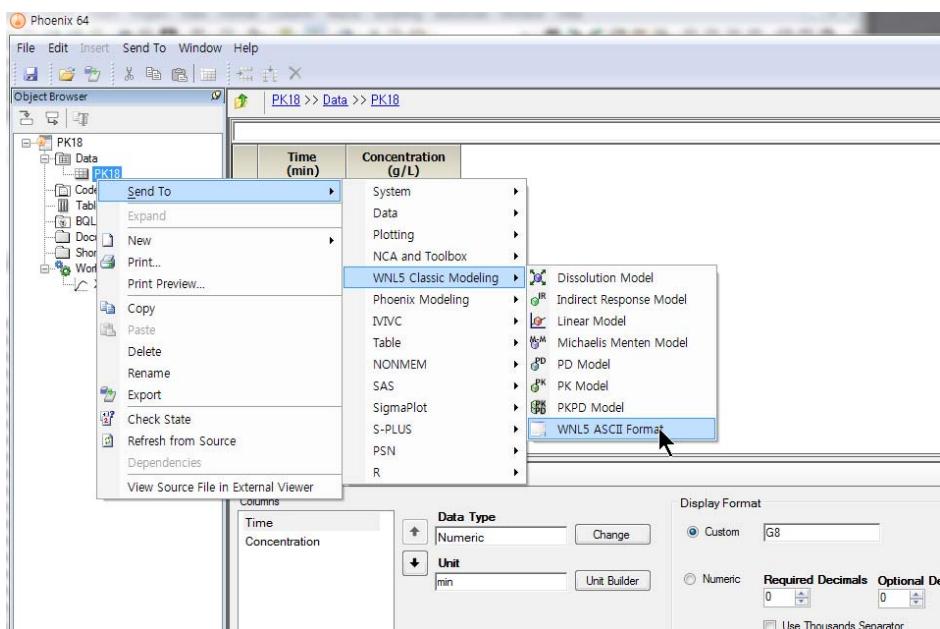
○ 모형 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

데이터 시트(PK22)를 우클릭, Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format 선택



- ASCII format 코드 입력

작성된 코드(PK18.txt)

```
MODEL
REMA Kinetic modeling of ethanol
COMM
NDER 2
NPAR 5
NCON 2
NSEC 3
PNAM 'Vc', 'CLD', 'Vt', 'Vmax', 'Km'
SNAM 'Vss', 'MRT', 'T12'
END
TEMP
T=X
Dose1 = CON(1)
Tinf1 = CON(2)
END
```

```

START
Z(1)=0
Z(2)=0
END
DIFF
IF T LE Tinf1 THEN
  Finf1 = Dose1/Tinf1
ELSE
  Finf1 = 0.0
ENDIF
CL = Vmax/(Km + Z(1)) ; 대사능 의존성

```

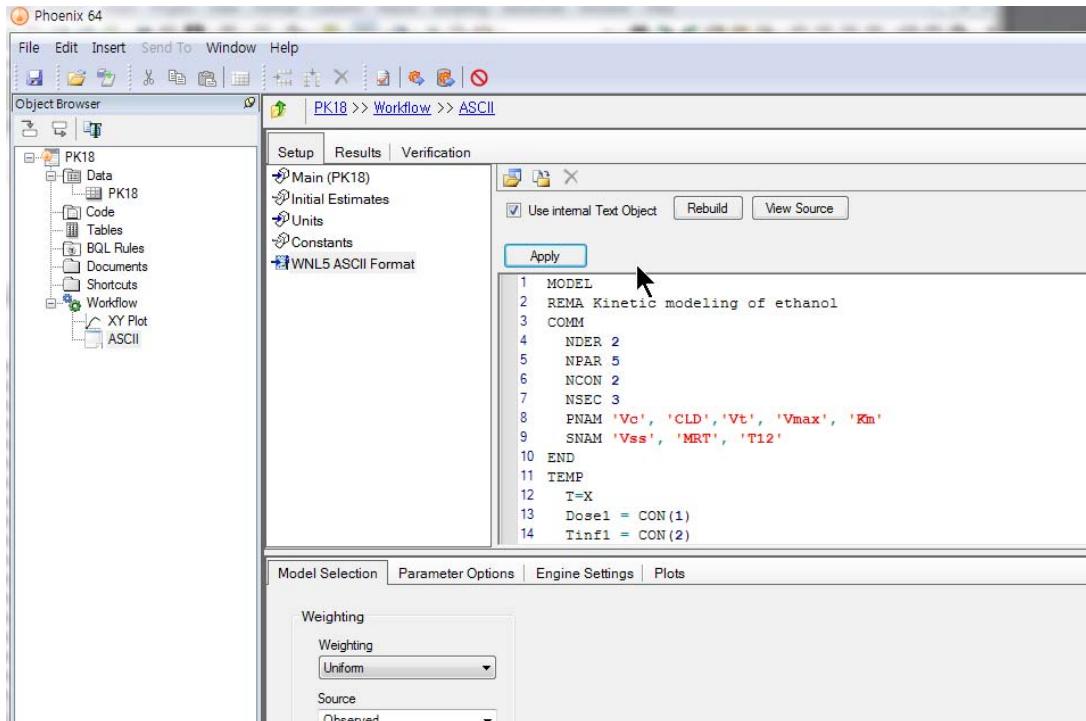
$$Cl = \frac{V_{\max}}{k_m + C} \quad (6-3)$$

```

DZ(1)=(Finf1 - CL*Z(1) - CLD*Z(1) + CLD*Z(2))/Vc
DZ(2)=(CLD*Z(1) - CLD*Z(2))/Vt
END
SECO
Vss = Vc + Vt
Cli = Vmax/Km
MRT=Vss/CLi
T12 = 0.693*Vss/CLi
END
func 1
f = z(1)
end
EOM

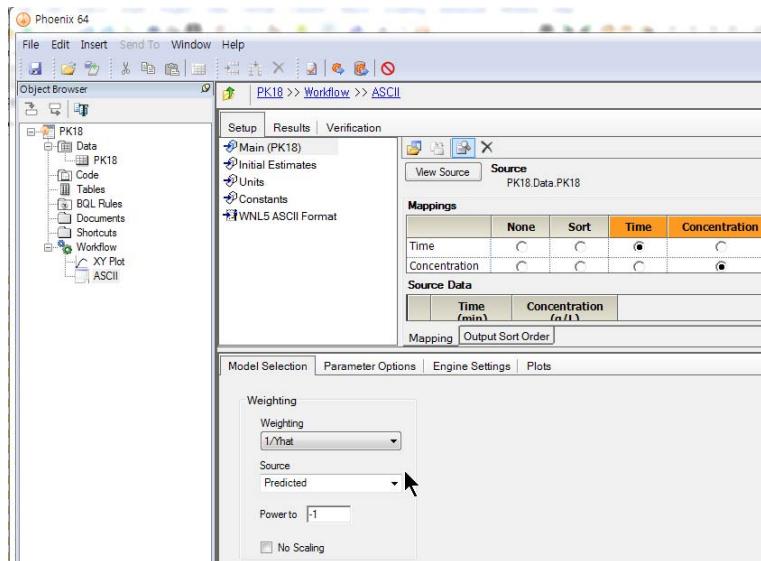
```

PK18 → Workflow → ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format를 선택 후 Use internal Text Object를 활성화한 뒤 PK18.txt의 코드를 전체 복사 후 붙여 넣기 한다. 이후 Apply 버튼을 클릭한다.



- Model Selection

고농도 관측값과 저농도 관측값들의 균형을 맞추기 위하여 가중치를 예측값의 역수로 한다.

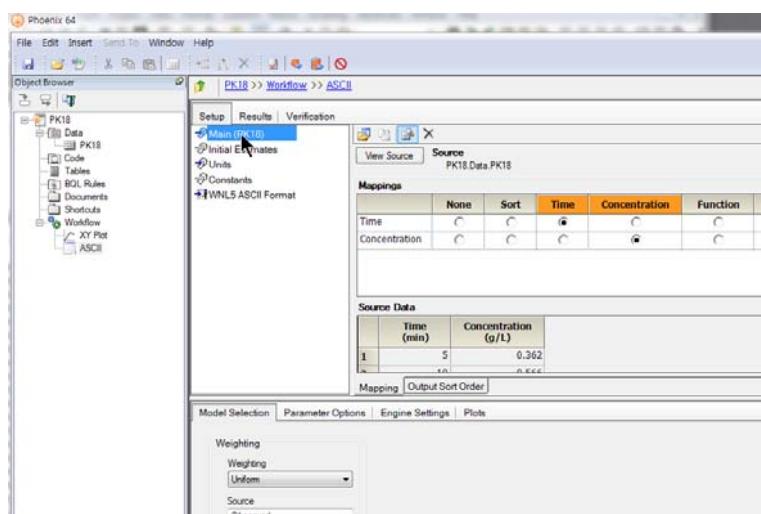


- Setup 설정

- Main

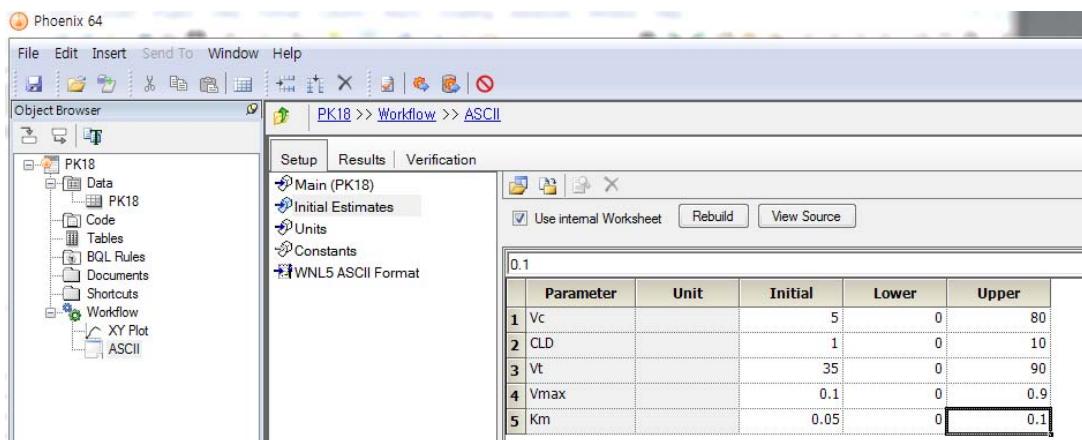
자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration을 지정한다(칼럼 헤더와 동일하여 프로그램에서 자동으로 지정됨).



- Initial Estimates 설정

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



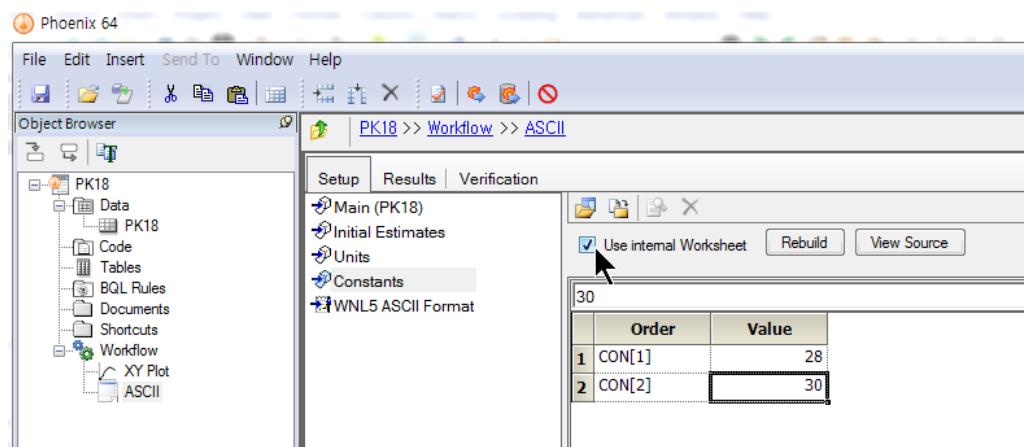
- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

이 예제의 경우 에탄올을 체중(평균체중 70kg) 당 0.4 g씩 즉, 28 g을 정맥주사로 30분간 정주하였다.

Setup → Constants → Use Internal Worksheet 체크



- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다

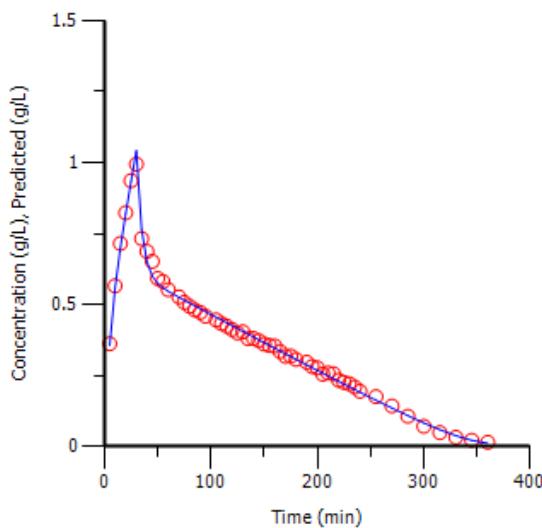
- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- Plots 확인

관측값과 예측값을 비교한다.



- Output Data 확인

최종 모수를 확인한다.

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	VC		8.7163849	0.42623765	4.8900738
2	CLD		1.3001558	0.052448889	4.0340463
3	VT		31.175077	0.48703285	1.5622507
4	VMAX		0.082212246	0.0013494067	1.6413694
5	KM		0.014876839	0.0031980093	21.496565

7. 비구획 분석(non-compartmental analysis)

7.1. 비구획 분석과 회귀 분석(non-compartmental versus regression analysis)

약동학을 특성화할 때 가장 많이 사용하는 방법은 비구획 분석(non-compartmental analysis), NCA)과 비선형 회귀분석(nonlinear regression analysis)이다. 회귀분석의 장점은 비구획 분석의 단점이고, 그 반대도 성립한다. 비구획분석은 제거가 채혈 구획(sampling compartment)에서 일어난다 하더라도, 약물이나 대사체에 대하여 특정 구획 모형을 가정할 필요가 없다. 비구획분석은 시간혈장농도곡선하 면적을 측정하기 위하여 사다리꼴 공식(trapezoidal rule)을 적용한다. 이 방법은 일차 선형 제거모형(first-order, linear elimination model)을 사용하고 가정이 거의 필요 없으며, 자동화할 수 있다. 그림 7-1은 비구획분석과 비선형 회귀를 그림으로 보여준다. 그림을 보면, 비구획분석은 면적의 합을 다루는데 반하여, 회귀 모형은 회귀 모수의 함수를 다룬다. 이 두 방법 모두 약동학을 특성화하는데 적용된다.

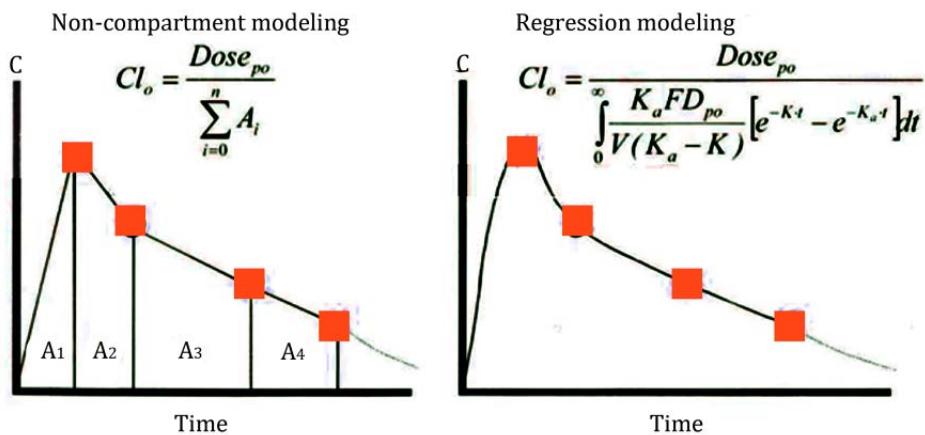


그림 7-1. 비구획분석(non-compartmental analysis, 左)과 비선형 회귀(nonlinear regression, 右)의 비교. 오른쪽 그림의 k_a, k, V 는 모형을 자료에 회귀하여 추정한 모형 모수이다.

시간혈장농도곡선하 면적은 영차 모멘트 곡선하 면적(area under the zero moment curve) 또는 AUC 라고 하고, 시간에 대하여 농도와 시간의 곱을 그린 곡선 아래 면적을 일차 모멘트 곡선하 면적(area under the first moment curve) 또는 $AUMC$ 라고 한다. 일반적으로 영차 모멘트와 일차

모멘트 면적만이 약동학 분석에 사용된다. 그 이상의 고차 모멘트에는 수용할 수 없을 정도의 계산 오류가 발생하는 경향이 있기 때문이다. 이 절은 계산법(computational method), 말단 기울기(terminal slope, λ_z)의 추정 전략, 적절한 약동학 추정값, 항정상태와 관련된 장점, 입력 시간(input time)이 $t_{1/2}$ 보다 훨씬 긴 상황을 다루는 방법과 관련하여 비구획분석을 중점적으로 다룰 것이다.

7.2. 계산법: 선형 사다리꼴 공식(linear trapezoidal rule)

선형 사다리꼴 공식(linear trapezoidal rule) 혹은 로그선형 사다리꼴 공식(log-linear trapezoidal rule)을 사용하여 면적을 계산할 수 있다. 두 가지 경우 모두 총 면적은 각 사다리꼴의 면적을 합하여 계산한다.

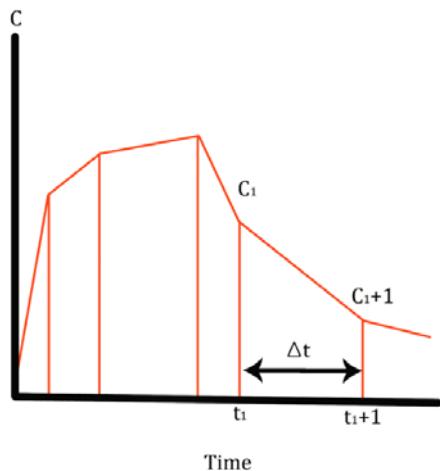


그림 7-2. 선형 사다리꼴 공식(linear trapezoidal rule)을 설명한 그림. $AUC_{t_i-t_{i+1}}$ 은 t_i 와 t_{i+1} 사이의 면적, C_i 와 C_{i+1} 은 그에 해당하는 혈장농도, Δt 는 시간 간격이다. Δt 는 사다리꼴에 따라 달라질 수 있다.

추정된 면적의 오차 크기는 사다리꼴의 너비와 실제 곡선의 굴곡에 따라 다르다. 그 원인은, 선형 사다리꼴 공식은 감소기에는 일차제거를 가정하여 과대 추정하고, 농도 상승부에서는 면적을 과소 추정하기 때문이다(그림 7-3).

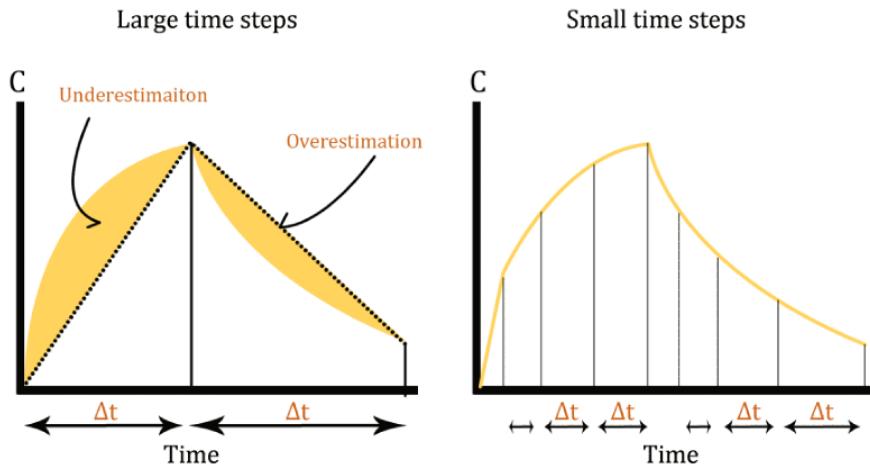


그림 7-3. 등속지속정주 동안과 후의 시간농도곡선. 색칠된 면적은 농도 상승부에서의 과소 추정, 농도 감소기에서의 과대 추정을 의미한다. 시간 간격 Δt 를 줄이면 과소 추정 또는 과대 추정을 최소화할 수 있다.

과대 또는 과소추정오차는 채혈 간격 Δt 가 반감기보다 길면 더욱 증가한다. $t=0$ 부터 t_n 까지의 영차모멘트곡선하 면적(AUC)을 계산하기 위하여 다음과 같은 선형 사다리꼴 공식을 사용한다.

$$AUC_0^{t_{last}} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \cdot \Delta t \quad (7-1)$$

위 식에서 $\frac{C_i + C_{i+1}}{2}$ 는 사다리꼴 윗변과 아랫변의 산술평균을 의미한다. $\Delta t = t_{i+1} - t_i$ 이고 사다리꼴의 높이에 해당한다. t_{last} 는 마지막 농도측정 시간이다. 충분히 긴 시간에 걸쳐서 무시할 수 있을 정도로 낮은 농도까지 측정하지 않는 한, 위의 AUC 는 실제 AUC 보다 작게 나온다. 그러므로, 마지막 농도 측정 시점부터 무한대까지 외삽하는 것이 필요할 수 있다. 마지막 채혈시간부터 무한대까지 외삽하여 그린 곡선의 면적($AUC_{t_{last} \rightarrow \infty}$)은 다음과 같이 계산한다.

$$\begin{aligned} AUC_{t_{last}}^{\infty} &= \int_{t_{last}}^{\infty} C_{last} \cdot e^{-\lambda_z(t-t_{last})} dt \\ &= C_{last} \left[\frac{e^{-\lambda_z(t-t_{last})}}{-\lambda_z} \right]_{t_{last}}^{\infty} = C_{last} \left[0 - \frac{1}{-\lambda_z} \right] = \frac{C_{last}}{\lambda_z} \end{aligned} \quad (7-2)$$

C_{last} 와 λ_z 는 각각 마지막 혈장농도와 자연로그 척도(log_e scale)로 변환한 그래프의 말단 기울기(terminal slope)이다. 만약 몇 가지 이유로 C_{last} 가 말단 회귀직선에서 멀리 떨어져 있으면, 이 농도 대신 회귀직선 상에 있는 점 즉, 예측 농도값을 사용할 수 있다(그림 7-4).

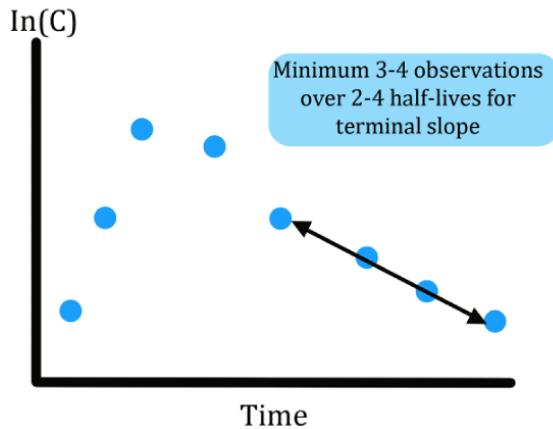


그림 7-4. λ_z 의 추정을 보여주는 반로그 그래프. 말단의 농도 포인트들을 로그선형회귀(log-linear regression)로 적합하여 기울기를 추정한다.

모수 λ_z 는 그림 7-4의 반로그 시간농도곡선의 말단 기울기이며, 정확하게 추정하려면 적어도 3~4개의 관찰값이 필요하다. Y축의 $\ln(C)$ 는 혈장농도(C)의 자연로그값을 의미한다. $t=0$ 부터 t_{last} 까지의 일차모멘트곡선하면적(AUMC)를 구하기 위하여 다음과 같이 선형 사다리꼴 공식을 사용한다.

먼저 다음을 기억하라.

$$\int t \cdot e^{-\lambda \cdot t} dt = -\frac{t \cdot e^{-\lambda \cdot t}}{\lambda} - \frac{e^{-\lambda \cdot t}}{\lambda^2}$$

$$AUMC_0^{t_{last}} = \sum_{i=1}^n \frac{t_i \cdot C_i + t_{i+1} \cdot C_{i+1}}{2} \cdot \Delta t \quad (7-3)$$

시간 t_{last} 에서부터 무한대까지의 일차모멘트곡선($AUMC_{t_{last}-\infty}$)은 다음과 같이 계산한다.

$$\begin{aligned}
AUMC_{t_{last}}^{\infty} &= \int_{t_{last}}^{\infty} t \cdot C dt = \int_{t_{last}}^{\infty} t \cdot C_{last} \cdot e^{-\lambda_z \cdot (t-t_{last})} dt = \int_{t_{last}}^{\infty} t \cdot C_{last} \cdot e^{-\lambda_z \cdot t} \cdot e^{\lambda_z \cdot t_{last}} dt \\
&= C_{last} \cdot e^{\lambda_z \cdot t_{last}} \int_{t_{last}}^{\infty} t \cdot e^{-\lambda_z \cdot t} dt = C_{last} \cdot e^{\lambda_z \cdot t_{last}} \cdot \left[-\frac{t \cdot e^{-\lambda_z \cdot t}}{\lambda_z} - \frac{e^{-\lambda_z \cdot t}}{\lambda_z^2} \right]_{t_{last}}^{\infty} \\
&= C_{last} \cdot e^{\lambda_z \cdot t_{last}} \cdot \left[(0-0) - \left(-\frac{t_{last} \cdot e^{-\lambda_z \cdot t_{last}}}{\lambda_z} - \frac{e^{-\lambda_z \cdot t_{last}}}{\lambda_z^2} \right) \right] = C_{last} \cdot e^{\lambda_z \cdot t_{last}} \cdot \left[\frac{t_{last} \cdot e^{-\lambda_z \cdot t_{last}}}{\lambda_z} + \frac{e^{-\lambda_z \cdot t_{last}}}{\lambda_z^2} \right] \\
&= C_{last} \cdot \left[\frac{t_{last} \cdot e^{-\lambda_z \cdot t_{last}} \cdot e^{\lambda_z \cdot t_{last}}}{\lambda_z} + \frac{e^{-\lambda_z \cdot t_{last}} \cdot e^{\lambda_z \cdot t_{last}}}{\lambda_z^2} \right] = C_{last} \cdot \left[\frac{t_{last} \cdot e^0}{\lambda_z} + \frac{e^0}{\lambda_z^2} \right] = \frac{C_{last} \cdot t_{last}}{\lambda_z} + \frac{C_{last}}{\lambda_z^2} \quad (7-4)
\end{aligned}$$

7.3. 계산법: 로그선형 사다리꼴 공식(computational methods - log-linear trapezoidal rule)

선형 사다리꼴 공식의 대안으로 제시된 방법은 로그선형 사다리꼴 공식이다. 여기에는 두 농도 측정값 사이의 혈장농도가 단항 지수함수적으로 감소한다는 전제가 깔려 있다. 그러나 이 방법은 감소 중인 농도에 대하여만 적용되며, $C_i=0$ 이거나 $C_{i+1}=C_i$ 일 경우에는 적용할 수 없다. 이런 경우에는 선형 사다리꼴 공식을 사용한다. 선형 사다리꼴 공식과 로그선형 사다리꼴 공식의 근본적인 차이를 그림 7-5에서 설명한다.

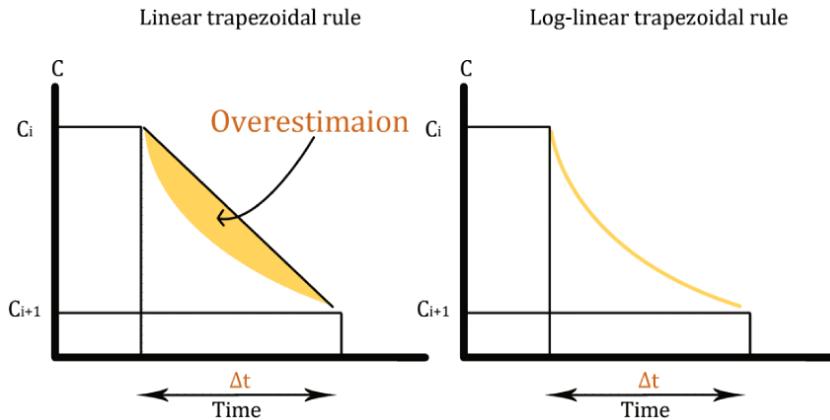


그림 7-5. 선형 사다리꼴 공식(왼쪽)과 로그선형 사다리꼴 공식(오른쪽)의 근본적인 차이. 색칠한 부분은 선형 사다리꼴 공식을 사용할 때 과대추정된 면적을 의미한다. t_i 와 t_{i+1} 사이의 농도가 단항 지수함수적으로 감소할 때에만 로그선형 근사법이 정확함을 명심하라.

농도가 지수함수적으로 감소할 때

$$C_{i+1} = C_i \cdot e^{-k(t_{i+1} - t_i)} = C_i \cdot e^{-k \cdot \Delta t} \quad (7-5)$$

이다.

$t_{i+1} - t_i$ 는 두 관찰값 사이의 시간 경과(time step, Δt)이고, k 는 일구획 시스템의 제거속도상수이다. k 대신에 λ_z 를 기울기로 사용하기도 한다. 위의 식을 정리하면 제거속도상수(k)는

$$\begin{aligned} C_{i+1} &= C_i \cdot e^{-k \cdot \Delta t} \\ \frac{C_{i+1}}{C_i} &= e^{-k \cdot \Delta t} \\ \ln(C_{i+1}/C_i) &= -k \cdot \Delta t \\ k &= -\frac{\ln(C_{i+1}/C_i)}{\Delta t} = \frac{\ln(C_i/C_{i+1})}{\Delta t} \end{aligned} \quad (7-6)$$

이다.

AUC는 Δt 동안 지수함수적으로 감소하는 두 농도값으로 구성되는 사다리꼴의 면적이다. 이 경우 사다리꼴 윗변과 아랫변의 평균은 산술평균이 아닌 로그평균을 사용한다. 로그평균은 다음과 같이 계산한다.

$$L(C_i, C_{i+1}) = \frac{C_i - C_{i+1}}{\ln C_i - \ln C_{i+1}}$$

따라서 사다리꼴의 넓이는 다음과 같다.

$$AUC_i^{i+1} = \frac{C_i - C_{i+1}}{\ln(C_i / C_{i+1})} \cdot \Delta t \quad (7-7)$$

$t=0$ 부터 t_n 까지 로그선형 사다리꼴 공식을 이용하면 다음과 같다.

$$AUC_0^{t_n} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i - C_{i+1}}{\ln(C_i / C_{i+1})} \cdot \Delta t \quad (7-8)$$

한편

$$AUMC_{t_{last}}^{\infty} = \frac{C_{last} \cdot t_{last}}{\lambda_z} + \frac{C_{last}}{\lambda_z^2} \quad (7-4)$$

이 고

$$k = \frac{\ln(C_i/C_{i+1})}{\Delta t} \quad (7-6)$$

이므로, $t=0$ 에서 t_n 까지의 $AUMC$ 에 해당하는 식은 ($k=\lambda_z$)

$$AUMC_0^{t_n} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{t_i \cdot C_i - t_{i+1} \cdot C_{i+1}}{\ln(C_i / C_{i+1})} \cdot \Delta t - \frac{C_{i+1} - C_i}{[\ln(C_i / C_{i+1})]^2} \cdot \Delta t^2 \right) \quad (7-9)$$

마지막 채혈시간부터 무한대까지 외삽한 영차모멘트 곡선하면적은

$$AUC_{t_{last}}^{\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad (7-10)$$

여기에서 C_{last} 와 λ_z 는 앞에서 정의하였다. $t=0$ 에서 무한대까지의 일차모멘트 곡선하면적($AUMC_{t_{last}}^{\infty}$)은 식 7-4와 마찬가지로

$$AUMC_{t_{last}}^{\infty} = \frac{C_{last} \cdot t_{last}}{\lambda_z} + \frac{C_{last}}{\lambda_z^2} \quad (7-11)$$

비록 농도가 상승하는 동안은 편향을 흔히 무시할 수 있지만, 앞에서 지적한 대로 선형 사다리꼴 공식을 이용하면 시간농도곡선의 상승부와 하강부 모두에서 곡선하면적(AUC)의 근사적인 추정값을 구할 수 있다. 로그선형 사다리꼴 공식을 이용하여도 다소 왜곡된 결과를 얻을 수 있는데 그 정도는 줄어든다. 일부 사람들은 채혈 간격에 비하여 반감기가 긴 약물의 경우 로그선형 사다리꼴 공식이 낫다고 주장하지만 실제적인 관점에서 이런 주장을 뒷받침할 증거가 필요하다. 그렇지만 우리의 경험으로 보아, 채혈시점을 합리적으로 설계하였다면 두 방법 간의 차이는 무시할 수 있을 것으로 본다. 두 방법을 혼합하여 사용할 수 있는데, 최고점(peak)이나

고원부(plateau)와 같이 농도가 상승하거나 평형을 이루는 부분에서는 선형 사다리꼴 공식을 이용하고, 농도가 감소하는 구간에서는 로그선형 사다리꼴 공식을 이용하는 것이다. 이를 그림 7-6에 제시하였다. 12명에서 36명의 피험자를 대상으로 두 제형(formulation)을 비교하는 교차연구에서 비구획분석이 흔히 사용된다. 피험자별 AUC 오차가 일반적으로 작기 때문에, 제형별 평균 AUC 오차도 일반적으로 무시할 수 있을 것이며, 이는 어떤 공식을 사용하여도 마찬가지이다.

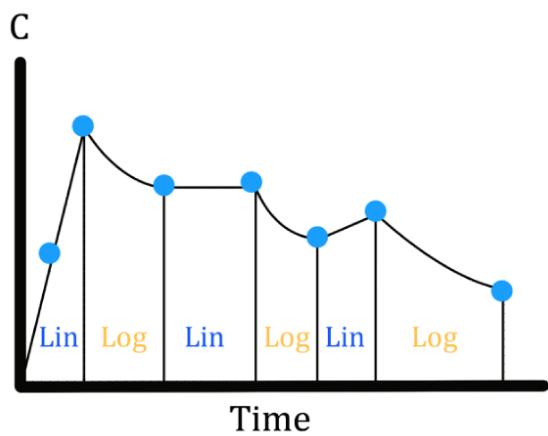


그림 7-6. 선형 사다리꼴 공식 및 로그선형 사다리꼴 공식을 같이 사용한 비구획분석. 선형 사다리꼴 공식은 농도가 연속하여 증가하거나 같을 때 이용된다. 로그선형 사다리꼴 공식은 농도가 감소할 때 이용된다.

어떤 공식을 사용할 것인가는 모형을 만드는 사람의 판단에 달려 있다. 혈장농도가 시간에 따라 선형적으로 감소하는 영자약동학에서는 선형 사다리꼴 공식이 우수할 것이다. 이 경우 채혈간격이 넓어도 수용할만하다. 농도 감소가 일차 약동학을 따를 경우 로그선형 사다리꼴 공식이 더 적절할 것이다. 특히, 채혈간격이 반감기보다 길면 해당 간격 동안 농도감소곡선이 훨씬 더 아래로 쳐질 것이므로, 선형 공식은 면적을 과대추정할 것이다. 혈장 약동학 함수를 직접 적분하는 방법은 단항 및 다항 지수함수 모형 소개 절에서 논의하였으므로 여기서는 더 이상 수고를 들이지 않을 것이다.

7.4. λ_z 추정 전략(strategies for estimation of λ_z)

말단 기울기(terminal slope, λ_z)를 추정할 때, 각 개체의 자료를 반로그 도표에 먼저 그려볼 것을 권장한다. 이상적으로는, 신뢰할 만한 말단 기울기의 추정값을 얻으려면, 3~4 반감기의 시간 경과가 필요하겠지만, 간혹 이 정도 시간이 불가능한 경우도 있을 것이다. 직선을 적합하는데는 두 점만 있으면 되나, 말단 기울기를 계산하려면 관측값이 적어도 3~4개는 있어야 한다(그림 7-7). 관측값을 로그선형 회귀분석하여 λ_z 의 추정값을 얻는다. λ_z 의 추정값은 다음 식과 같이 외삽 면적을 계산하는데 사용한다.

$$AUC_{t_{last}}^{\infty} (\text{observed}) = \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad (7-12)$$

$$AUC_{t_{last}}^{\infty} (\text{predicted}) = \frac{\hat{C}_{last}}{\lambda_z} \quad (7-13)$$

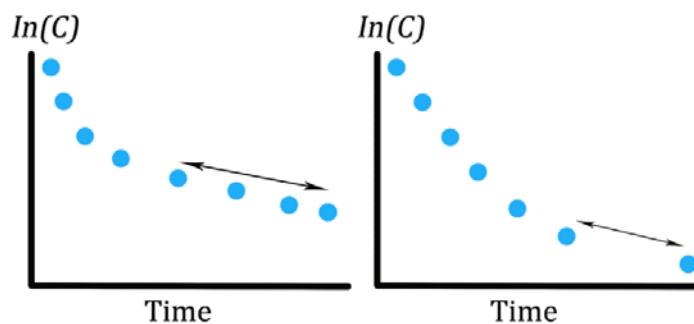


그림 7-7. 말단 기울기(λ_z) 추정에 이상적인 상황(왼쪽). 오른쪽은 실제로는 더 자주 부딪치게 되는 또 다른 상황인데, 한 포인트에서만 기울기가 다르다.

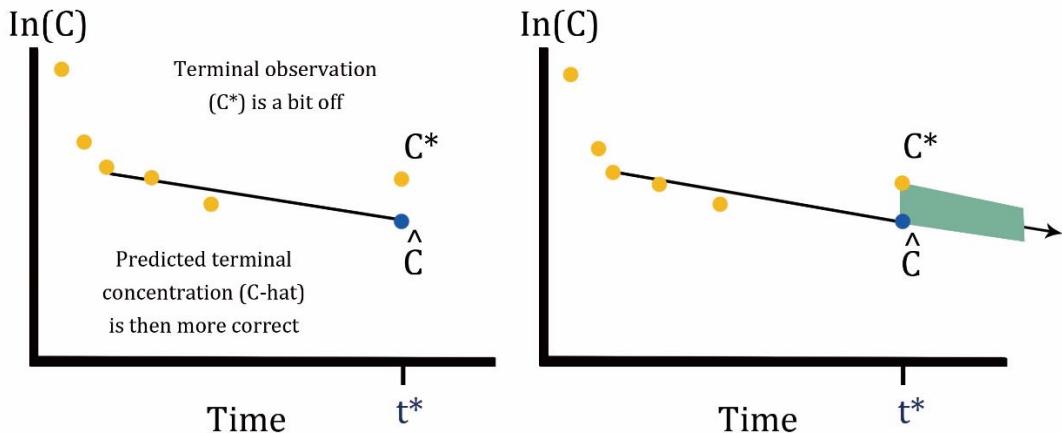


그림 7-8. 말단 농도 예측값(\hat{C})과 말단 농도 관측값(C^*)으로 계산한 외삽 면적. 오른쪽 그래프의 t_{last} (t^*)에서 무한대까지의 초록색 음영 부분은, 농도 관측값으로 면적을 계산하였을 때 과대추정되는 부분을 나타낸다. 말단 농도 관측값이 말단 농도 예측값보다 아래에 있을 경우, 외삽 면적은 과소추정될 것이다. 파란색 동그라미는 t_{last} 의 농도 예측값이다. 마지막 관측값은 회귀에 포함되지 않는다.

그림 7-8에서 마지막 농도 관찰값(C_{obs})은 회귀직선으로부터 약간 벗어났다. 농도 관찰값(C_{obs})을 기준으로 한 외삽 면적은, 농도 예측값에 기반한 면적에 비하여 불균형적으로 큰 값을 보일 것이다.

일반적으로 외삽 면적을 계산할 때 마지막 농도의 관측값보다 예측값을 사용하기를 권장한다. 총면적은 마지막 시간(t_{last})까지 사다리꼴 공식을 사용하여 얻은 개개의 면적을 합한 값에 외삽 면적을 추가하여 구한다.

$$AUC_{total} = AUC_0^\infty = AUC_{0,t_{last}} + AUC_{t_{last}}^\infty \quad (7-14)$$

t_{last} 부터 무한대까지 외삽한 구간이 AUC_{total} 에서 차지하는 분율은 다음과 같다.

$$\% \text{extrapolated area} = \frac{AUC_{t_{last}}^\infty}{AUC_0^\infty} \cdot 100 \quad (7-15)$$

외삽 면적은 총면적과 비교하여 가능한한 작아야 한다. 외삽면적은 연구를 좀 더 세밀하게 개선할 때 사전 추정값으로 사용하지 않는 한, AUC_{total} 의 20–25%를 초과하면 안된다.

7.5. 적절한 약동학 추정값(pertinent pharmacokinetic estimates)

최근에는 청소율(Cl), 평균체류시간(MRT), 항정상태 분포용적(V_{ss}), 말단기 분포용적(V_z , 이항지수함수모형에서는 $V_{d\beta}$)을 추정하는 비구획 방법으로 모멘트 분석을 많이 사용한다. 일반적으로는, 이러한 모수를 다루기 위하여 유선 구획 모형의 각 구획마다 입력(input)과 출구(exit)를 넣을 수 있는지 먼저 살펴본다(Benet 1972). 이렇게 하면 출구의존성 모수(exit site dependent parameters)와 출구 비의존성 모수(exit site independent parameters)도 정의한다. 그러나 여기서 다룰 예는 입력과 출력(input/output)이 모두 중심구획에서만 일어난다고 가정한다. 간단한 예로 일구획 단회정주 시스템을 가정하면, 그림 7-9와 같이 시간농도곡선과 시간 대비 시간 곱하기 농도곡선을 그릴 수 있다.

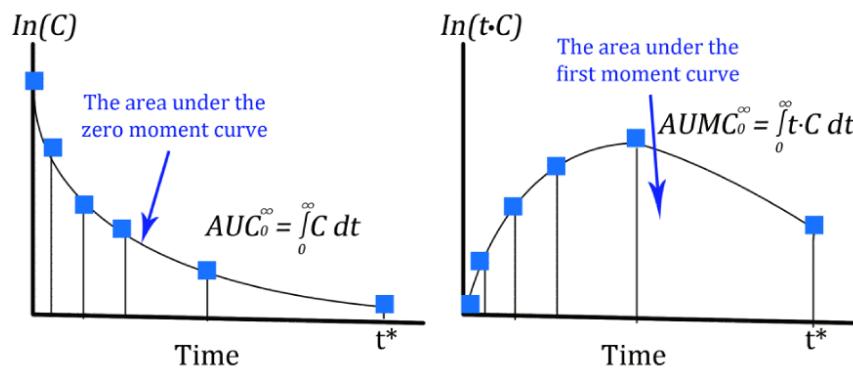


그림 7-9. 왼쪽의 영차모멘트곡선면적(AUC)과 오른쪽의 일차모멘트곡선면적($AUMC$)의 형태 비교. AUC 와 비교할 때 $AUMC$ 에는 넓은 외삽 면적이 포함되어 있다.

이 예에서 t_{last} 의 마지막 채혈부터 무한대까지의 외삽 면적은 작다. 그러나 이에 해당하는 일차모멘트곡선하 면적은 완전히 다른 모양이다. 영차모멘트곡선하 면적보다는 일차모멘트곡선하 면적이 마지막 채혈 시점부터 무한대까지 외삽한 면적의 영향을 더 크게 받는 것이 일반적이다.

다른 면적 측정법을 논하기에 앞서 Holford [1995]가 제기하였던 것에 대하여 말하고 싶다. 과거에는 약동학에서 속도상수로 제거를 모수화하였으나, 현재는 생리적으로 더 적절한 청소율을 사용하는 방향으로 완전히 돌아섰는데 이러한 경향은 지금은 누구나 다 알고 있다. Holford는 청소율에 좀 더 무게를 두어 AUC를 더 이상 약동학 모수로 사용하지 말자고 제안하였다. 청소율(Cl) 또는 겉보기 청소율(Cl/F; Cl_o)은 AUC와 투여용량으로부터 쉽게 계산할 수 있고, 바로 생리적인 관점에서 해석할 수 있다. 반면에 AUC는 청소율과 용량에 대하여 혼란을 야기하는 모수로 볼 수 있으며, 내재된 의미가 없다. 우리는 이런 생각에 동의하지만, 독성학 연구나 용량을 모르는 경우 AUC는 여전히 약물 노출의 척도로 유용하다. 청소율은 용량을 영차모멘트곡선하 면적으로 나누면 계산된다.

$$Cl = \frac{D_{IV}}{AUC_0^\infty} \quad (7-16)$$

경구 청소율(Cl/F, Cl_o)은 경구 투여량을 영차모멘트곡선하 면적으로 나누면 계산된다.

$$Cl_0 = \frac{Cl}{F} = \frac{D_{po}}{AUC_0^\infty} \quad (7-17)$$

전신 또는 혈관외 투여 후 얻은 면적을 용량표준화하면 다음 식에 따라서 생체이용률(F)을 구할 수 있다.

$$F = \frac{AUC_{EV}}{AUC_{IV}} \cdot \frac{D_{IV}}{D_{EV}} \quad (7-18)$$

AUC_{EV}와 AUC_{IV}는 각각 혈관외 투여 및 정주 때의 시간농도곡선하 면적이다. D_{EV}와 D_{IV}는 각각의 용량이다.

약물이 t_{inf} 동안 등속지속정주되면, 다음 식과 같이 평균체류시간(mean residence time, MRT)에서 $t_{inf}/2$ 를 빼서 지속정주 시간만큼 평균체류시간을 보정하여야 한다.

$$MRT = \frac{AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} - \frac{t_{inf}}{2} \quad (7-19)$$

$t_{inf}/2$ 는 주사기, 카테터, 수액라인 등의 주입 세트에 분자가 머무는 평균 시간이다. 피스톤이 원래 의도하였던 거리의 절반까지 이동하면 투여량의 반이 주입된다. $t_{inf}/2$ 는 평균입력시간(mean input time, MIT)이다. 일차입력(first-order input)과 비슷하게, MRT는 다음과 같다.

$$MRT = \frac{AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} - \frac{1}{k_a} \quad (7-20)$$

k_a 는 혈장자료에서 구한 겉보기 일차흡수속도상수이다. k_a 는 위장관 내 약물흡수와 평행하게 진행되는 다른 과정도 포함하고 있다. 화학적 분해(chemical degradation, k_d)가 그 예이다. 결론적으로, 평균흡수시간(mean absorption time, MAT)은 약물의 흡수와 화학적 분해 과정의 합이라고 볼 수 있다.

$$MAT = \frac{1}{k_{a(apparent)}} = \frac{1}{k_{a(true)} + k_d} \quad (7-21)$$

중심구획의 평균체류시간, $MRT(1)$ 은 초기 기울기 α 와 말단 기울기 β 의 역수의 합에서 말초구획 출구속도상수(exit rate constant)의 역수를 뺀 값이다.

$$MRT_{IV}(1) = \frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} - \frac{1}{E_2} \quad (7-22)$$

말초구획 출구속도상수가 k_{21} 하나만 있다고 가정하였을 때, MRT_{IV} 는 다음과 같다.

$$MRT_{IV} = \frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} - \frac{1}{k_{21}} \quad (7-23)$$

혈관외 투여 후 관찰값으로 구한 평균체류시간은 다음과 같다.

$$\frac{AUMC_{0,measured}^\infty}{AUC_{0,measured}^\infty} = MRT + MIT \quad (7-24)$$

즉, 진짜 평균체류시간과 평균입력시간(MIT)의 합이다. 평균입력시간은 아래 식 7-25에 따라서 입력함수(input function)로부터 구할 수도 있다.

$$MIT = \frac{\int_0^\infty input\ function \cdot t \, dt}{\int_0^\infty input\ function \, dt} = \frac{\int_0^\infty input\ function \cdot t \, dt}{F \cdot Dose} \quad (7-25)$$

입력함수를 있다고 하면,

$$A_{gut} = F \cdot D_{po} \cdot e^{-k_a \cdot t} \quad (7-26)$$

그리고 평균입력시간은 다음과 같이 유도된다.

$$MIT = \frac{\int_0^\infty F \cdot D_{po} \cdot e^{-k_a \cdot t} \cdot t \, dt}{\int_0^\infty F \cdot D_{po} \cdot e^{-k_a \cdot t} \, dt} = \frac{F \cdot D_{po} / k_a^2}{F \cdot D_{po} / k_a} = \frac{1}{k_a} \quad (7-27)$$

항정상태 분포용적(V_{ss})은 다음과 같이 계산된다.

$$V_{ss} = MRT \cdot Cl = \frac{AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} \cdot \frac{D_{IV}}{AUC_0^\infty} = \frac{D_{IV} \cdot AUMC_0^\infty}{[AUC_0^\infty]^2} \quad (7-28)$$

말단기 분포용적(V_z)는 다음과 같이 계산된다.

$$V_z = \frac{Cl}{\lambda_z} = \frac{D_{IV}}{AUC_0^\infty} \cdot \frac{1}{\lambda_z} \quad (7-29)$$

이 식을 이항 지수함수 형태로 바꾸면 다음과 같다.

$$V_{d\beta} = \frac{Cl}{\beta} = \frac{D_{IV}}{AUC_0^\infty} \cdot \frac{1}{\beta} \quad (7-30)$$

말단 반감기 $t_{1/2z}$ 는 기울기 λ_z 로 쉽게 추정할 수 있다.

$$t_{1/2z} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z} \quad (7-31)$$

초기 α 기 동안의 반감기는 다음과 같다.

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln(2)}{\alpha} \quad (7-32)$$

이항 지수함수에서 말단 β 기 동안의 반감기는 다음과 같다.

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln(2)}{\beta} \quad (7-33)$$

$t_{1/2z}$ 는 이항 지수함수에서는 $t_{1/2\beta}$ 이고, 단항 지수함수에서는 $t_{1/2}$ 이다. 그러므로 유효반감기(effective half-life)는 $\ln 2 \cdot MRT_0$ 이다. Boxenbaum과 Battle의 1995년 논문을 참고하기 바란다.

7.6. 항정상태에 관한 쟁점(issues related to steady state)

투약간격이 τ 인 단회투여에서도 Cl , MRT , V_{ss} 를 계산할 수 있다. Cl 은 투여량을 한 번의 투약간격 내 영차모멘트곡선하 면적으로 나눈 값이다. 단회 투여 후의 $AUC_{0-\infty}$ 는 항정상태의 $AUC_{0-\tau}$ 와 같기 때문이다.

$$Cl = \frac{D_{IV}}{AUC_0^\tau} \quad (7-34)$$

항정상태에서, 아래 그림 7-10에서 보이는 것과 같이 이전 투여량에서의 약물 잔존 면적과 현재 투여량에서의 약물 잔존 면적이 같으므로 $AUC_{0-\tau}$ 는 해당 투약간격 내의 투여 용량을 뜻한다.

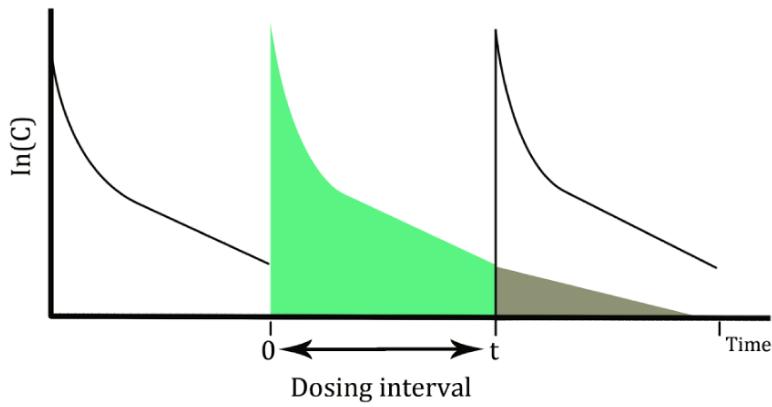


그림 7-10. 항정상태 곡선하면적. 이전 투여량에 의한 잔존 면적(residual area, 색칠한 면적 중 왼쪽)이 다음 투여량에 의한 곡선하면적에 기여하는 정도는 τ 경과 후부터의 절단 면적(truncated area, 색칠한 면적 중 오른쪽)과 같다. 따라서 $0-\tau$ 투약 간격 내의 농도시간곡선하 총면적은 단회 투여 후 $AUC_{0-\infty}$ 와 같다.

경구 청소율(Cl_0 또는 Cl/F)은 투여량과 영차 모멘트 곡선하면적으로부터 계산할 수 있다.

$$Cl_0 = \frac{Cl}{F} = \frac{D_{po}}{AUC_0^\tau} \quad (7-35)$$

한 번의 투약간격 내에서 채혈이 불완전한 경우, 투약 간격 동안의 AUC 를 구하는 방법에 대하여 생각해보자. 그림 7-11은 투약간격이 24시간, 채혈은 t_{last} 까지만 한 경우이다.

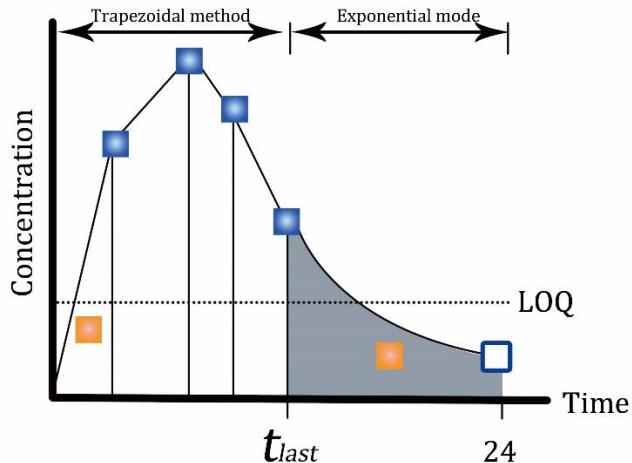


그림 7-11. t_{last} 와 t 사이의 면적 예측값에 대한 그림. 이 경우에 $t=24$ h이다. LOQ는 정량 한계를 나타낸다. LOQ 아래의 두 관찰값(황토색 사각형)은 계산에서 제외된다. 일반적으로 LOQ 미만 값은 결측값으로 취급한다. LOQ 미만 값에 대한 처리 방법은 이외에도 더 많이 있다. 24시간째 농도값(빈 사각형)은 혈장농도 예측값이다.

t_{last} 까지의 면적은 실제 농도 관측값에 대한 사다리꼴 공식으로 구하면 되고, 채혈 간격 마지막 시점 즉, 24시간째까지는 농도 예측값을 사용하여 면적을 계산할 수 있다.
24시간째의 농도 예측값(C_{24})은 다음과 같을 것이다.

$$C_{24} = C_{last} \cdot e^{-\lambda_z \cdot (24 - t_{last})} \quad (7-36)$$

C_{last} 는 t_{last} 에서의 농도이다.

$t=0$ 부터 t_{last} 까지의 면적은 선형 사다리꼴 공식으로 추정한다.

$$AUC_0^{t_{last}} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \cdot \Delta t \quad (7-37)$$

t_{last} 부터 24시간까지의 면적은 t_{last} 부터 무한대까지의 면적에서 24시간째부터 무한대까지의 면적을 뺀 값이다.

$$AUC_{t_{last}}^{24} = AUC_{t_{last}}^{\infty} - AUC_{24}^{\infty} \quad (7-38)$$

$$AUC_{t_{last}}^{24} = \frac{C_{last}}{\lambda_z} - \frac{C_{last}}{\lambda_z} \cdot e^{-\lambda_z \cdot (24-t_{last})} = \frac{C_{last}}{\lambda_z} \left[1 - e^{-\lambda_z \cdot (24-t_{last})} \right] \quad (7-39)$$

이 면적은 그림 7-11의 음영부분이다.

따라서 투약 간격 동안의 AUC 인 AUC_{0-24} 는 식 7-37과 7-39에 따라 다음과 같다.

$$\begin{aligned} AUC_0^{24} &= AUC_0^{t_{last}} + AUC_{t_{last}}^{24} \\ &= AUC_0^{t_{last}} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \left[1 - e^{-\lambda_z \cdot (24-t_{last})} \right] \end{aligned} \quad (7-40)$$

정량 한계값(limit of quantification, LOQ)을 사용할 때는 주의가 필요하다. 교육 기관마다 정량한계값을 처리하는 방식이 다르다. 그러나 우리의 경험상 LOQ 미만의 혈장 농도는 LOQ나 0, 혹은 그 외의 값으로 지정하기보다는 결측값으로 취급하는 것이 더 낫다. 회귀분석의 관점에서 볼 때, 특히 지수 모형에서는, 결코 LOQ 이하 혈장 농도를 0과 같은 특정 값으로 설정하여 사용하면 안된다(Beal [2001]).

항정상태에서 약물을 불규칙적인 간격으로 투여한다면, 두 개의 동일하지 않은 투약간격 중 첫번째 간격 동안에만 혈장농도를 얻더라도 여전히 청소율을 구할 수 있다(그림 7-12).

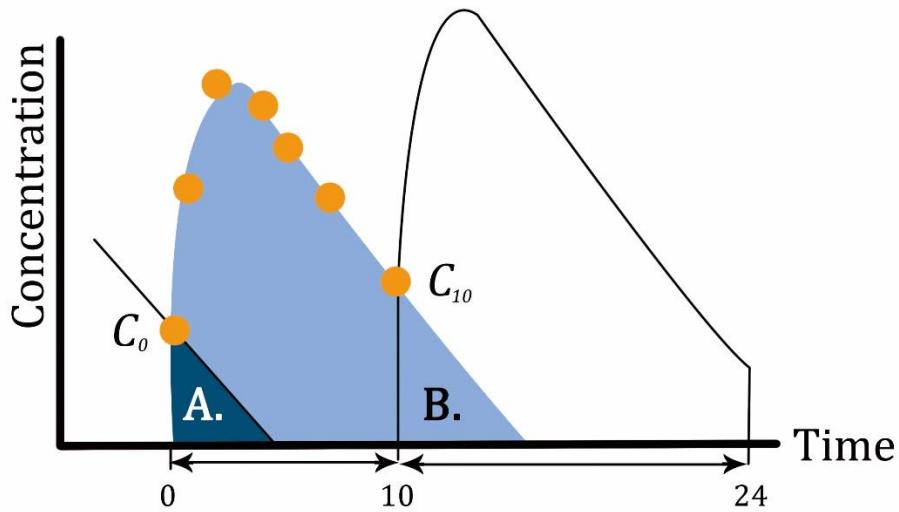


그림 7-12. 투약간격이 10시간과 14시간으로 동일하지 않으면서 반복하여 투여되는 경우. C_0 는 아침 투약 전의 최저 농도(trough)에 해당하고, C_{10} 은 저녁 투약 전의 최저 농도에 해당한다. A와 B는 각각 C_0/k 및 C_{10}/k 에 해당한다. $\ln(C)$ 는 혈장 농도의 자연로그(\log_e)를 가리킨다.

오전 9시(time=0 h)와 저녁 7시(time=10 h)에 경구 투여를 있다고 가정하자. 따라서 투약간격은 10시간과 14시간이다. 0–10 h 동안에 농도를 측정하였다. 경구 청소율(Cl_o)을 구하는데 다음 식이 유용할 것이다.

$$AUC_0^\infty = AUC_0^{10} \text{ (trapezoidal rule)} - \frac{C_0}{k} + \frac{C_{10}}{k} \quad (7-41)$$

오전 9시 투약 후, $AUC_{0-\infty}$ 은 시간 0부터 무한대까지의 면적, AUC_{0-10} 은 사다리꼴 공식으로 구한 0–10 h 동안의 면적, C_0 는 오전 9시(0 h)의 농도, C_{10} 은 오후 7시(10 h)의 농도이다. 경구 청소율은 다음과 같다.

$$Cl_o = \frac{Cl}{F} = \frac{D_{po}}{AUC_0^\tau} \quad (7-42)$$

만약 k 나 λ_z 를 알기 어려울 경우, 경구 청소율(Cl_o)과 한 번의 투약간격 내 약물노출을 정확하게

추정하려면 회귀 모형이 필요하다. 그러나 항정상태 자료로부터 MRT 를 추정하려면, 이 방법이 외삽 면적의 추정값을 이용하므로 말단 기울기에 대한 정보를 알아야 한다.

$$MRT = \frac{AUMC_0^\tau + \tau \cdot AUC_{ssN\tau}^\infty}{AUC_0^\tau} \quad (7-43)$$

$\tau \cdot AUC_{N\tau-\infty}$ 는 $\tau \cdot [AUC_{0-\infty} - AUC_{0-\tau}]$ 로부터 유도된다. 항정상태 분포용적은 다음과 같이 계산된다.

$$V_{ss} = Dose \cdot \frac{AUMC_0^\tau + \tau \cdot AUC_{ssN\tau}^\infty}{\left[AUC_0^\tau \right]^2} \quad (7-44)$$

여기에서 τ 는 투여간격, $AUC_{0-\infty}$ 는 항정상태 투여간격 영차모멘트면적, $AUC_{t-\infty}$ 는 마지막 투여 후부터 무한대까지의 영차모멘트면적, $AUMC_{0-\tau}$ 는 투여간격 내에서의 일차모멘트면적을 의미한다(Cheng and Jusko [1991]).

7.7. 대사체 약동학(metabolite kinetics)

Weiss는 대사체 약동학에 비구획분석을 적용할 수 있다는 것을 일련의 논문으로 제시한 바 있는데, 우리는 이 논문을 요약하여 제시하고자 한다. 단회정주 후 체내 약물의 평균배치체류시간(mean disposition residence time, $MDRT$)은 다음 식으로 구할 수 있다.

$$MDRT = \frac{AUMC}{AUC} = \frac{V_{ss}}{Cl} \quad (7-45)$$

여기에서 $AUMC$ 와 AUC 는 일차모멘트 및 영차모멘트 곡선하 면적을 각각 의미한다. 대사체의 평균체내체류시간(mean body residence time, $MBRT_{(m)}$)은 모약물 투여 후 대사체의 단봉성 시간농도곡선으로부터 다음과 같이 구한다. 즉, $MBRT_{(m)}$ 는 대사체가 생성되어 농도가 증가하는 시점부터 감소하여 없어지는 시점까지 포함한다.

$$MBRT_{(m)} = \frac{AUMC_{(m)}}{AUC_{(m)}} \quad (7-46)$$

여기에서 $AUMC_{(m)}$ 과 $AUC_{(m)}$ 은 대사체의 일차모멘트 및 영차모멘트 곡선하 면적을 각각 의미한다.

대사체의 평균배치체류시간(mean disposition residence time, $MDRT_{(m)}$)은 대사체를 단회정주한 후 단항 지수함수적으로 감소하는 곡선에서 다음과 같이 추정된다. 즉, $MDRT_{(m)}$ 는 대사체 농도가 감소하는 부분만 포함한다.

$$MDRT_{(m)} = \frac{V_{ss(m)}}{Cl_{(m)}} \quad (7-47)$$

여기에서 $V_{ss(m)}$ 과 $Cl_{(m)}$ 은 대사체의 항정상태 분포용적과 청소율을 각각 의미한다.

모약물 단회정주 후 $MBRT_{(m)IV}$ 은 다음과 같다.

$$MBRT_{(m)IV} = MDRT + \bar{t}_H(m) + MDRT_{(m)}$$

여기서 $\bar{t}_H(m)$ 은 평균 간통과 시간(mean hepatic transit time)인데, $MDRT = \frac{V_{ss}}{Cl}$ 보다 작은 값이므로

위 식은 다음과 같이 단순화할 수 있다.

$$MBRT_{(m)IV} = MDRT + MDRT_{(m)}$$

따라서 모약물 단회정주 후 대사체의 평균배치체류시간은 다음과 같다.

$$MDRT_{(m)} = MBRT_{(m)IV} - MDRT = \frac{AUMC_{(m)}}{AUC_{(m)}} - \frac{AUMC_{IV}}{AUC_{IV}} \quad (7-48)$$

지속정주후 대사체의 평균체내체류시간은 다음과 같다. 지속정주 후의 $MBRT_{(m)}$ 를 $MBRT_{(m)IV\ inf}$ 라고 하자.

$$\begin{aligned}
MBRT_{(m)IV\text{ inf}} &= MDRT + MDRT_{(m)} \\
MBRT_{(m)IV\text{ inf}} &= \frac{AUMC_{(m)}}{AUC_{(m)}} - \frac{t_{\text{inf}}}{2} \\
MDRT &= \frac{AUMC_{IV\text{ inf}}}{AUC_{IV\text{ inf}}} \\
\frac{AUMC_{(m)}}{AUC_{(m)}} - \frac{t_{\text{inf}}}{2} &= \frac{AUMC_{IV\text{ inf}}}{AUC_{IV\text{ inf}}} + MDRT_{(m)} \\
MDRT_{(m)} &= \frac{AUMC_{(m)}}{AUC_{(m)}} - \frac{t_{\text{inf}}}{2} - \frac{AUMC_{IV\text{ inf}}}{AUC_{IV\text{ inf}}} \quad (7-49)
\end{aligned}$$

모약물을 경구 투여 후 대사체의 평균체내체류시간은 다음과 같다.

$$\begin{aligned}
MBRT_{(m)po} &= MAT + f_{or} \cdot MDRT + MDRT_{(m)} \\
f_{or} &= \frac{F_H}{1 + \frac{Cl_R}{Q_H}} \\
E_H &= 1 - F_H
\end{aligned}$$

위에서 F_H 는 간이용률(hepatic availability)이며, 간추출률 E_H 는 초회통과 대사가 되는 분율이다.

경구 투여되는 모약물에서 다음과 같은 관계가 있다.

$$\begin{aligned}
MBRT_{po} &= MAT + MDRT \\
MAT &= MBRT_{po} - MDRT
\end{aligned}$$

경구 투여 후 $MBRT_{(m)}$ 를 $MBRT_{(m)po}$ 라고 하자.

$$\begin{aligned}
&MDRT_{(m)po} \\
&= MBRT_{po} - MDRT + f_{or} \cdot MDRT + MDRT_{(m)} \\
&= MDRT_{(m)} + MBRT_{po} - (1 - f_{or}) \cdot MDRT \\
&MDRT_{(m)} = MDRT_{(m)po} - MBRT_{po} - (f_{or} - 1) \cdot MDRT \\
&MDRT_{(m)po} = \frac{AUMC_{(m)po}}{AUC_{(m)po}} \\
&MBRT_{po} = \frac{AUMC_{po}}{AUC_{po}} \\
&MDRT = \frac{AUMC_{IV}}{AUC_{IV}} \\
&MDRT_{(m)} = \frac{AUMC_{(m)po}}{AUC_{(m)po}} - \frac{AUMC_{po}}{AUC_{po}} - (f_{or} - 1) \cdot \frac{AUMC_{IV}}{AUC_{IV}} \quad (7-50)
\end{aligned}$$

인자 f_{or} 의 추정값은 면적을 바탕으로 구할 수 있다.

$$f_{or} = \frac{AUC_{(m)IV}}{AUC_{IV}} \cdot \frac{AUC_{(m)po}}{AUC_{po}} \quad (7-51)$$

여기서 f_{or} 은 F_H 와는 별도로 신장으로 청소되는 약물의 분율(f_e)에 따라 변한다.

$$f_e = \frac{Cl_R}{Cl}$$

$$f_{or} = \frac{(1-f_e) \cdot F_H}{1 - f_e \cdot F_H} \quad (7-52)$$

다음으로 i 번째 구획의 평균배치체류시간은, 평균체내체류시간(mean body residence time, $MBRT_{(i)}$)에서 i 번째 구획으로의 평균입력시간(mean input time)을 뺀 것으로 일반화할 수 있다. 대사체에 대하여도 마찬가지이다.

$$MDRT_{(i)} = MBRT_{(i)} - MIT \quad (7-53)$$

MIT 는 i 이전의 모든 체류시간을 더한 것이다. 즉, MIT 는 $MBRT_{(i-1)}$ 과 동일하다.

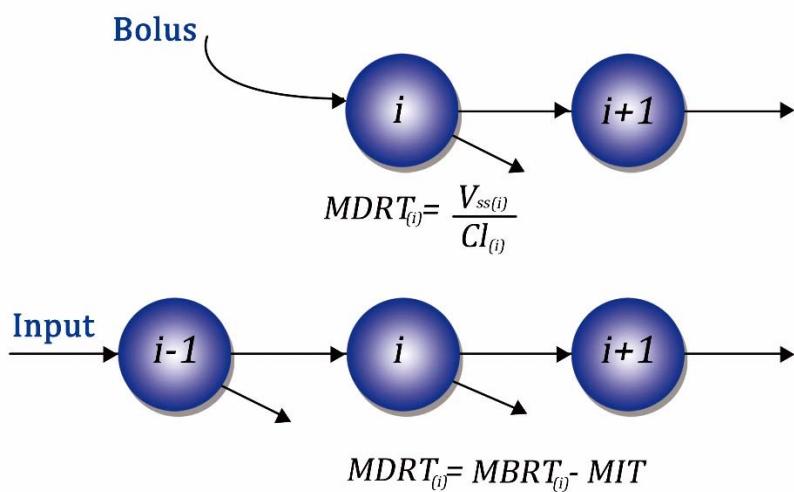


그림 7-13. 식 7-53을 설명한 그림. $MDRT = MBRT_{(i)} - MBRT_{(i-1)}$.

7.8. 입력시간이 반감기보다 길 때(when half-life is short relative to input time)

투약 기간에 비하여 반감기가 짧으면 즉, 지속정주시간이 반감기보다 훨씬 길면, MRT 와 V_{ss} 를 추정하기 위한 식 7-19, 7-28 대신 다른 방법을 제안하고자 한다. 항정상태 분포용적(V_{ss})은 항정상태 약물량(A_{ss})과 항정상태 혈장농도(C_{ss}) 사이의 비례상수로 볼 수 있다.

$$A_{ss} = V_{ss} \cdot C_{ss} \quad (7-54)$$

A_{ss} 는 청소율(Cl)과 마지막 항정상태 농도 측정 시간(t^* 또는 t_{last})부터 무한대까지의 감소곡선하면적(area under the washout curve)으로 계산할 수 있다(그림 7-14).

$$A_{ss} = Cl \cdot AUC_{t^*}^\infty = V_{ss} \cdot C_{ss} \quad (7-55)$$

Cl 은 투여 속도(dose rate, K_0)를 항정상태 농도(C_{ss})로 나눈 것으로 바꿀 수 있다.

$$Cl \cdot AUC_{t^*}^\infty = \frac{K_0}{C_{ss}} \cdot AUC_{t^*}^\infty = V_{ss} \cdot C_{ss} \quad (7-56)$$

C_{ss} 에 대하여 재정렬하면, C_{ss} 와 다른 모수의 함수로 V_{ss} 를 나타낼 수 있다.

$$V_{ss} = \frac{K_0}{(C_{ss})^2} \cdot AUC_{t^*}^\infty \quad (7-57)$$

식 7-57은, 예를 들어 $AUMC_{0-\infty}$ 와 $AUC_{0-\infty}$ 의 비를 사용하고 입력기간(length of input)을 $-t_{inf}/2$ 로 보정한 식 7-28보다는 더 강건한 모수화 방법이다. 식 7-57에서 V_{ss} 는 0 또는 음수값으로 나오지 않는다. 동일한 방법을 식 7-58과 같이 MRT 를 추정하는 데 적용할 수 있다.

$$MRT = \frac{V_{ss}}{Cl} = \frac{\left[\frac{K_0}{(C_{ss})^2} \cdot AUC_{t^*}^\infty \right]}{\frac{K_0}{C_{ss}}} = \frac{AUC_{t^*}^\infty}{C_{ss}} \quad (7-58)$$

그림 7-14는 C_{ss} , t , $AUC_{t^*-\infty}$ 의 관계를 설명한다. $AUC_{t^*-\infty}$ 는 t^* 에서 무한대까지의 곡선하면적을

나타낸다.

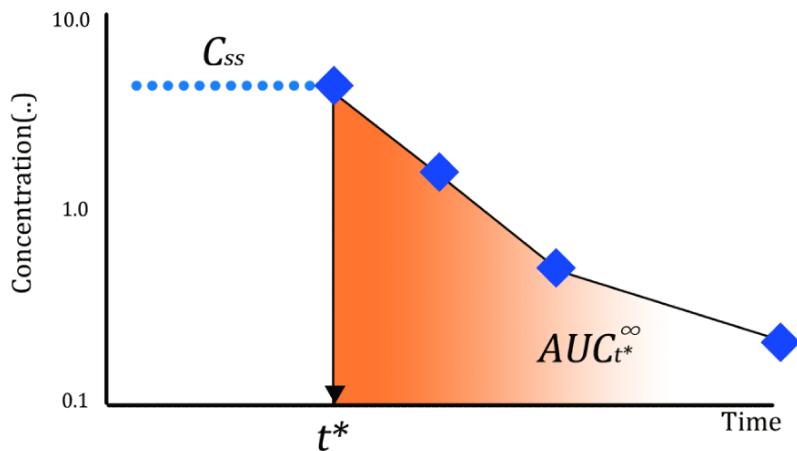


그림 7-14. 식 7-58의 도식적인 설명. $AUC_{t^*\infty}$ 는 항정상태부터 무한대까지 농도 감소(washout) 구간의 면적을 나타낸다.

7.9. 분석 예제

7.9.1. 일구획 Michaelis-Menten 약동학: 소변의 약물과 대사체(one-compartment Michaelis-Menten kinetics – drug and metabolite in urine)

○ 배경

새로운 물질 $500 \mu\text{mol}$ 을 단회정주한 피험자에서 15시간 동안 모약물의 혈장농도, 모약물과 대사체의 소변 약물량을 측정하였다. 대사체는 신장에서 생성되며 생성 즉시 소변으로 배설된다.

○ 실험목표

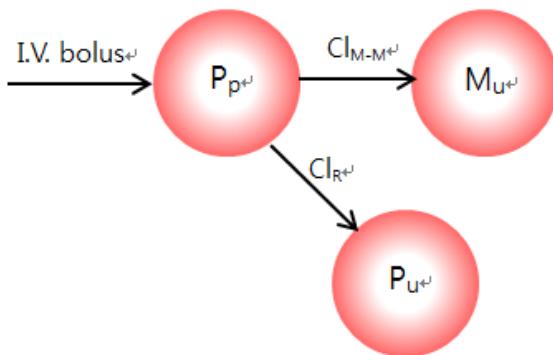
- 혈장과 소변 자료를 동시에 적합한다.
- 비구획분석과 도표를 활용하여 초기값을 얻는다
- 혈장과 소변에서의 용량제한 약동학을 이해한다.

○ 모형화 과정

- 약물 모형의 특성 확인
- 자료 불러오기
- 자료 탐색: 도표 작성
- 초기값 설정
- 모형분석 및 결과 확인

○ 약물 모형의 특성

다음 그림에서 모약물과 대사체 두 물질의 선형적 제거와 Michaelis-Menten 제거가 병렬적으로 일어나는 일구획 배치 모형의 모식도를 확인할 수 있다. 모약물의 일정 분율은 대사체로 변환되고, 대사체는 바로 소변으로 배설된다.



이 모형에 따라 혈장구획의 농도 변화속도를 미분방정식으로 나타내면 다음과 같다.

$$V \cdot \frac{dC_P}{dt} = In - Cl_R \cdot C - \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

여기서 In 은 모약물 단회정주, Cl_R 은 모약물의 신장청소율이고, C 는 약물의 농도이다. V_{\max} 는 모약물에서 대사체로의 최대대사속도이며 K_m 은 Michaelis-Menten 상수이다.

모약물의 신장배설 속도는 다음과 같다.

$$\frac{dP_u}{dt} = Cl_R \cdot C$$

대사체는 생성과 동시에 배설되기 때문에, 대사체의 신장배설 속도는 다음과 같이 추정한다.

$$\frac{dM_u}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

○ 자료 불러오기

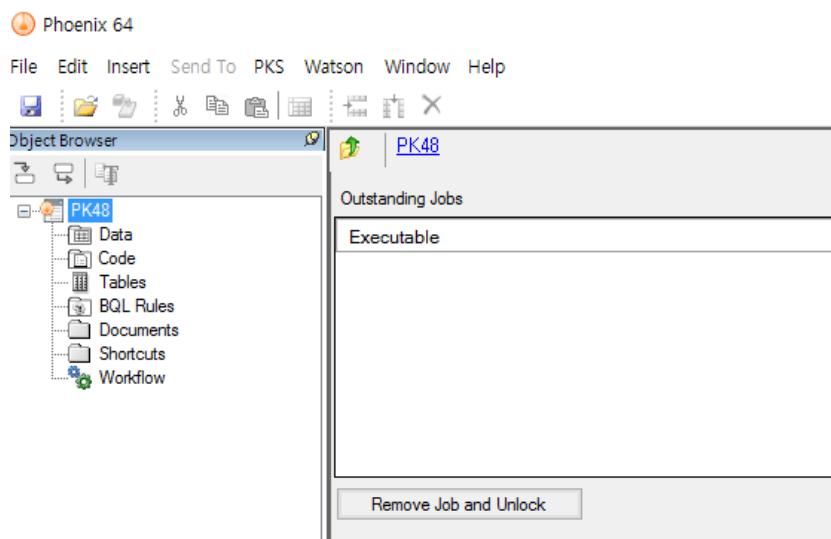
– PK48_new_data.csv를 확인한다. 첫 번째 열은 시간, 두 번째 열은 농도 혹은 약물량이다. 세 번째 열은 구획을 의미한다. 구획 1은 혈장의 모약물 농도, 구획 2는 소변의 모약물 약물량, 구획 3은 소변의 대사체 약물량이 된다.

0	21	1
1	16	1
2	14	1
3	11	1
4	8.7	1
5	6.65	1
6	5.1	1
7	3.68	1
8	2.59	1
10	1.17	1
12	0.47	1
15	0.115	1
2	84	2
4	139	2
6	172	2
8	191.4	2
10	199.9	2
12	204	2
15	205.91	2
2	78	3
4	147.8	3

6	204.8	3
8	247.8	3
10	274.8	3
12	288.3	3
15	295.45	3

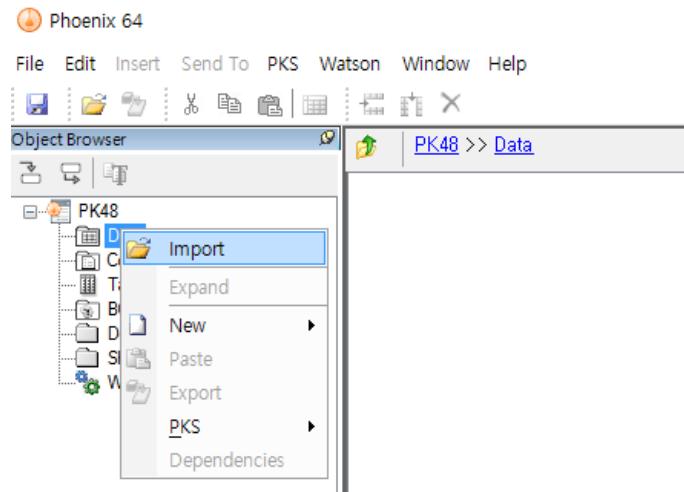
– 새 프로젝트를 열고 PK480이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK48 입력

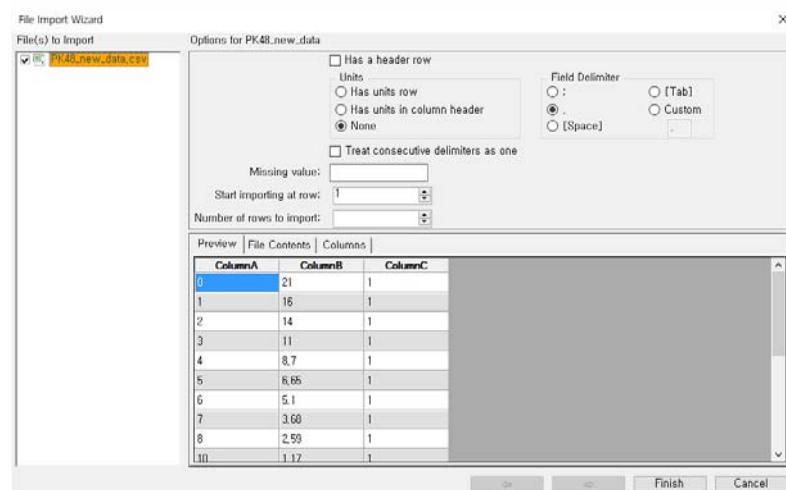


– PK48_new_data.csv 를 불러온다.

PK48 → Data 우클릭 → Import → PK48_new_data.csv 선택 → 열기



이후 Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크 해제



- 컬럼 이름 및 단위를 설정한다. 데이터시트의 Properties → Columns 탭에서 Column A, B, C를 각각 Time, Conc_Amt, Compartment로 이름 짓고, 시간의 단위는 h로 설정한다.

	Time (h)	Conc_Amt	Comp
1	0	21	1
2	1	16	1
3	2	14	1
4	3	11	1
5	4	8.7	1
6	5	6.65	1
7	6	5.1	1
8	7	3.68	1
9	8	2.59	1
10	10	1.17	1
11	12	0.47	1
12	15	0.115	1
13	2	84	2
14	4	139	2

Columns

Time
Conc_Amt
Comp

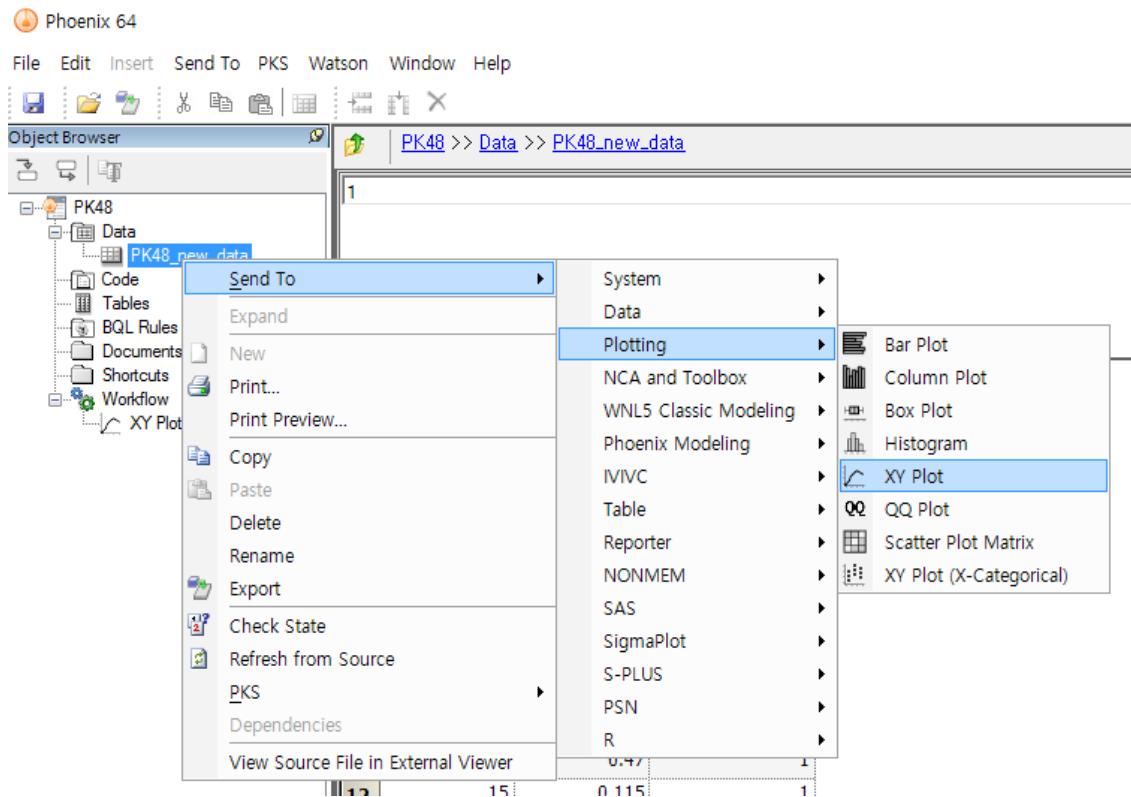
↑
Data Type
Change

↓
Unit
Units Builder...

○ 자료 탐색: 도표작성

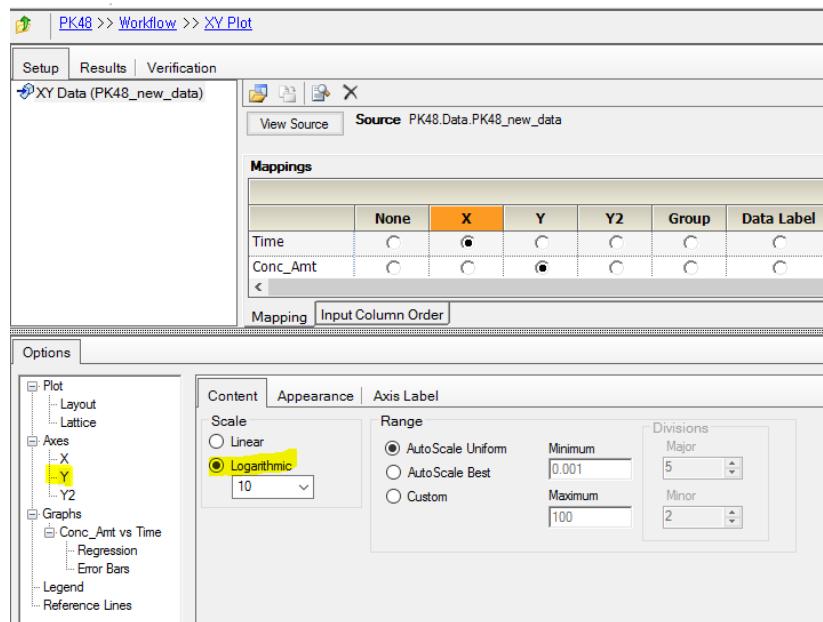
- XY Plot 실행

데이터 시트 우클릭 → Send to → Plotting → XY Plot → 실행



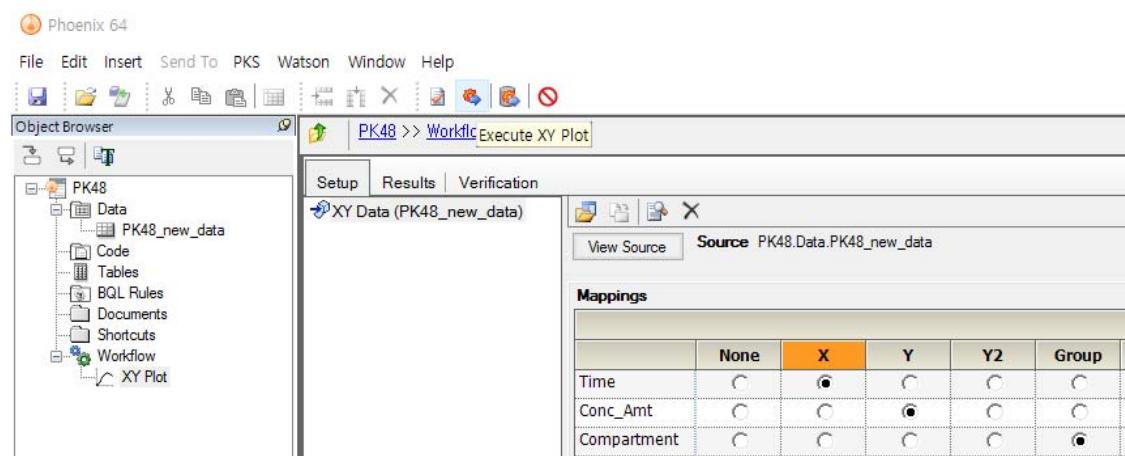
- XY축 지정

화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Conc_Amt를 Y축, Comp를 Group에 맵핑하고, 아래쪽 Options 탭에서 Y축을 로그스케일로 지정한다.



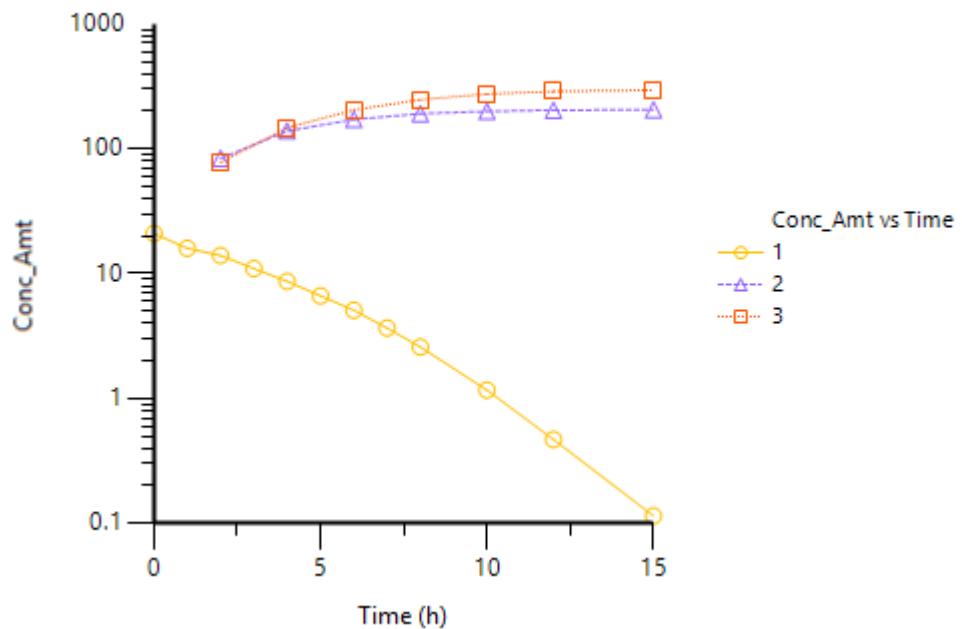
- Plotting 실행

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭한다.



– Plotting 결과

Result 탭 → Plots → Output을 선택한다.



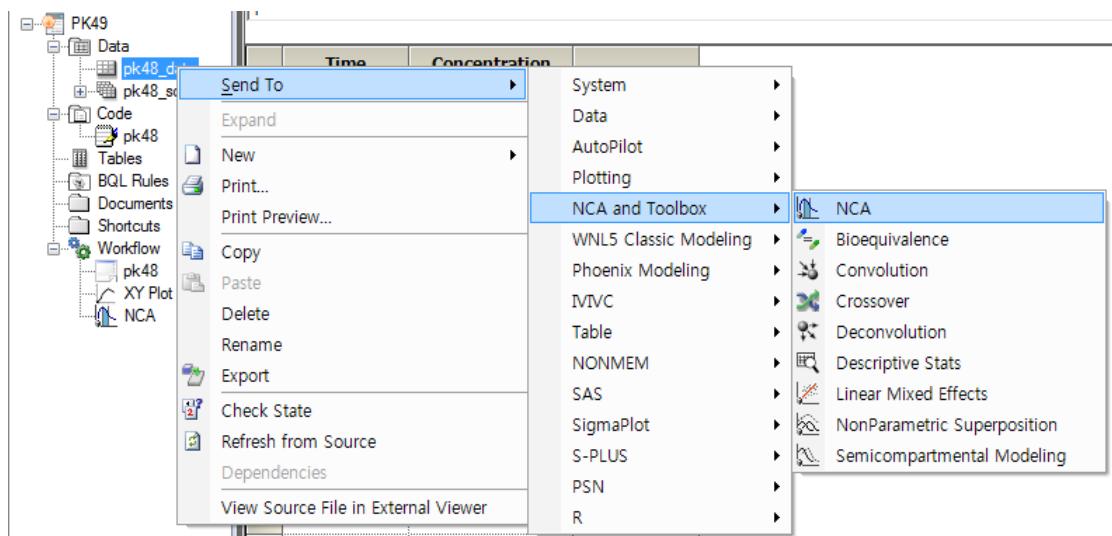
혈장농도(Comp 1, 원)가 감소하는 동안 소변내 모약물(Comp 2, 삼각형)과 대사체(Comp 3, 사각형) 약물량이 증가하는 것을 관찰할 수 있다.

○ 초기값 설정

- 비구획모형 분석

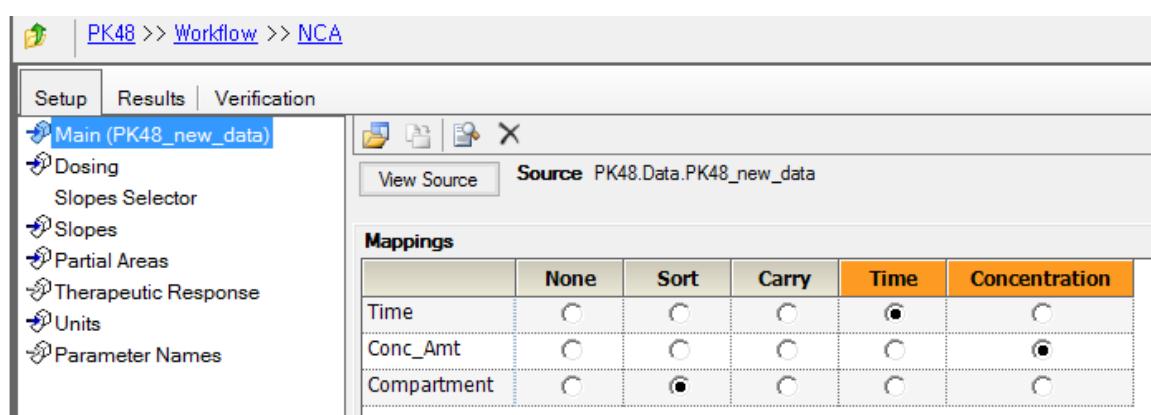
- NCA Workflow 생성

데이터 시트 우클릭 → Send to → NCA and Toolbox → NCA



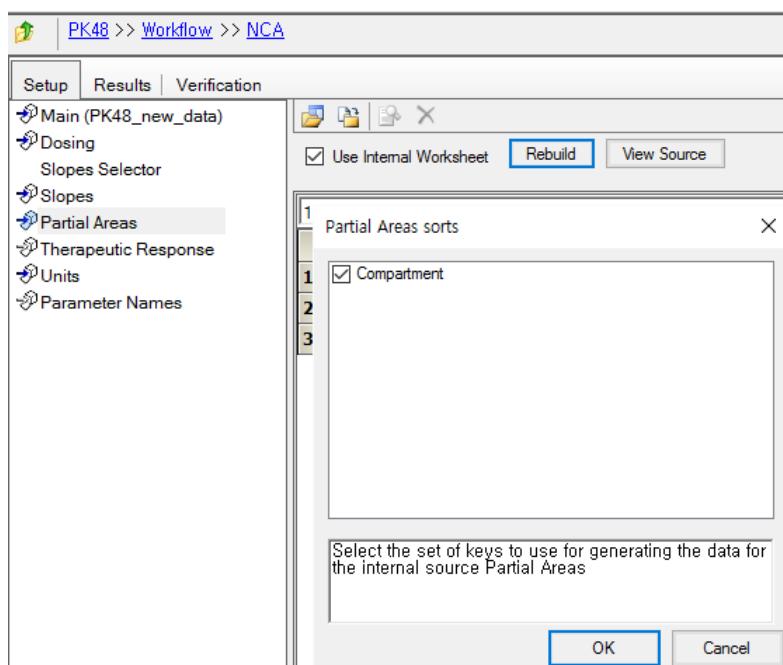
- 자료 맵핑

Setup 탭의 Main에서 Time을 Time에, Conc_Amt를 concentration에, Comp를 Sort에 지정한다.



- 부분면적(partial areas) 설정

Setup 탭의 Partial Areas에서 Use internal worksheet를 체크 → Rebuild 클릭 → Compartment가 Partial Areas sorts로 체크되어 있는 채로 OK를 클릭 → Comp 1의 부분면적을 10시간째부터 15시간째로 설정해 준다. 이는 신장제거율을 구하기 위하여 해당 시간 동안 혈중농도의 부분곡선면적을 구하기 위함이다.



The screenshot shows the same 'PK48 >> Workflow >> NCA' interface. The 'Setup' tab is active, and 'Partial Areas' is selected in the tree view. The 'Partial Areas' dialog is open, showing a table with 15 rows. The table has columns: Comp, Area #, Label, Start Time, and End Time. The first three rows (Comp 1, 2, 3) have their 'Start Time' and 'Label' fields set to 1. The 'End Time' field for row 1 is highlighted with a yellow background. The 'OK' and 'Cancel' buttons are visible at the bottom of the dialog. A 'Rebuild' button is also visible in the top right of the main window.

	Comp	Area #	Label	Start Time	End Time
1	1	1		10	15
2	2	1			
3	3	1			
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

Setup 탭의 Dosing에서 Use internal Worksheet를 체크하고 Dose를 입력한다. 피험자에게 새로운 물질 500 μmol을 일시정주하였으므로, 500을 입력한다.

Compartment	Dose	Time of Dose	Tau
1	500	0	
2	2		
3	3		

- Plotting 실행

메뉴바 아래의 Execute 아이콘을 클릭한다.

- 모형 분석을 위한 초기값 획득과 계산

Results 탭 → Output Data → Final Parameters의 결과치를 참고하여 다음과 같이 초기값을 얻는다. 총청소율(total mean clearance)은 다음과 같다.

$$Cl = Comp 1 \text{의 } Cl_F_{\text{Observed}} = 5.99 \approx 6 \text{L/h}$$

	Compartment	Parameter	Units	Estimate
17	1	AUCINF_obs		83.45014
18	1	AUCINF_D_obs		0.16690028
19	1	AUC_%Extrap_obs		0.29675196
20	1	Vz_F_obs		12.902259
21	1	Cl_F_obs		5.9916017
22	1	AUCINF_pred		83.451179
23	1	AUCINF_D_pred		0.16690236
24	1	AUC_%Extrap_pred		0.29799288
25	1	Vz_F_pred		12.902099
26	1	Cl_F_pred		5.9915271

Time 0에서의 농도로 계산한 혈장의 분포용적은 다음과 같다.

$$V = \frac{Dose}{C(0)} = \frac{500 \mu\text{mol}}{21 \mu\text{M}}$$

신장청소율은 10시간째에서 15시간째 사이에 소변에 축적된 약물의 양(A_{u10}^{15})과 해당 시간 간격

동안의 혈장농도곡선하면적(AUC_{10}^{15})을 이용하여 다음과 같이 구한다.

자료에서 소변의 모약물량은 10 h에 199.9, 15 h에 205.91이므로,

$$A_{u10}^{15} = 205.91 - 199.9 = 6.01 \approx 6 \mu\text{mol}$$

NCA 결과 Final Parameters에서 $AUC_{10}^{15} = \text{Comp 1의 } AUC10_15 = 2.5 \mu\text{M}\cdot\text{h}$

2.5175				
	Compartment	Parameter	Units	Estimate
27	1	AUMClast		272.5775
28	1	AUMCINF_obs		276.82536
29	1	AUMC_%Extrap_obs		1.5344925
30	1	AUMCINF_pred		276.84318
31	1	AUMC_%Extrap_pred		1.5408292
32	1	MRTlast		3.2760734
33	1	MRTINF_obs		3.3172546
34	1	MRTINF_pred		3.3174269
35	1	AUC10_15		2.5175
36	2	Rsq		

$$Cl_R = \frac{A_{u10}^{15}}{AUC_{10}^{15}} = \frac{6 \mu\text{mol}}{2.5 \mu\text{M}\cdot\text{h}} = 2.4 \text{ L/h}$$

Michaelis-Menten 상수 K_m 은 혈장농도반로그곡선의 말단 선형 감소 부분이 시작되는 지점의 농도로부터 대략적으로 2 μM 로 설정한다. XY plot의 특정 지점에 마우스를 대면 해당 지점의

좌표를 보여 준다. 총혈장청소율 6 L/h와 다음 식을 이용하여 V_{max} 의 초기값을 대략적으로 12 $\mu\text{mol}/\text{h}$ 로 설정한다.

$$Cl \approx \frac{V_{max}}{K_m} = 6 \text{ L/h}$$

○ 모형 분석 및 결과 확인

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

- ASCII format으로 코드 작성

- PK48_model.txt를 불러 온다

- PK48_model.txt

```
Model
COMM
NDER 3
NFUN 3
NCON 1
NPAR 4
NSEC 5
PNAM 'V', 'Vmax', 'Km', 'Clr'
SNAM 'ClM', 'ClM1', 'ClM4', 'ClM10', 'ClM20'
END
TEMP
Dose1=CON(1)
END
START
Z(1)=Dose1/V
Z(2)=0.
Z(3)=0.
END
DIFF
DZ(1)=(-Vmax*Z(1)/(Km + Z(1)) - Clr*Z(1))/V
DZ(2)= Clr*Z(1)
DZ(3)= Vmax*Z(1)/(Km + Z(1))
END
```

```
REMA Concentration of drug in plasma
func 1
f = z(1)
end
```

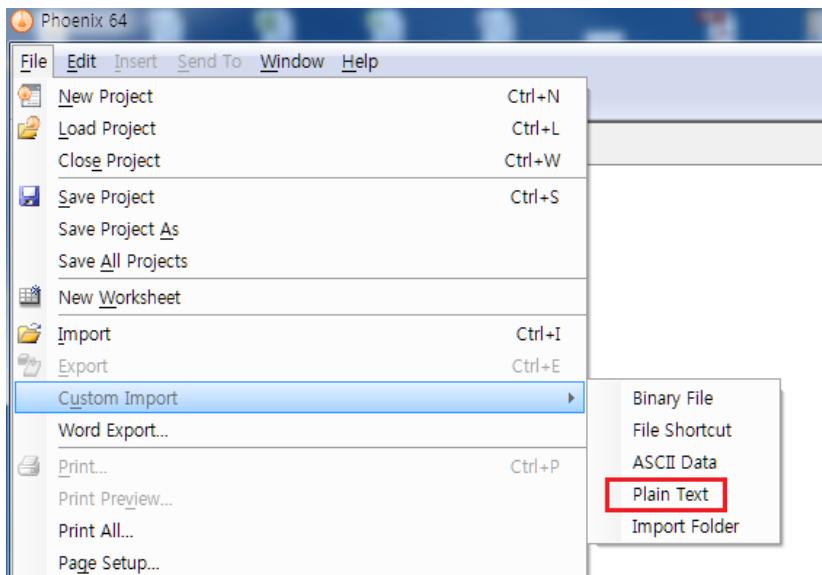
```
REMA Amount drug in urine
func 2
f = z(2)
end
```

```
REMA Amount metabolite in urine
func 3
f = z(3)
end
```

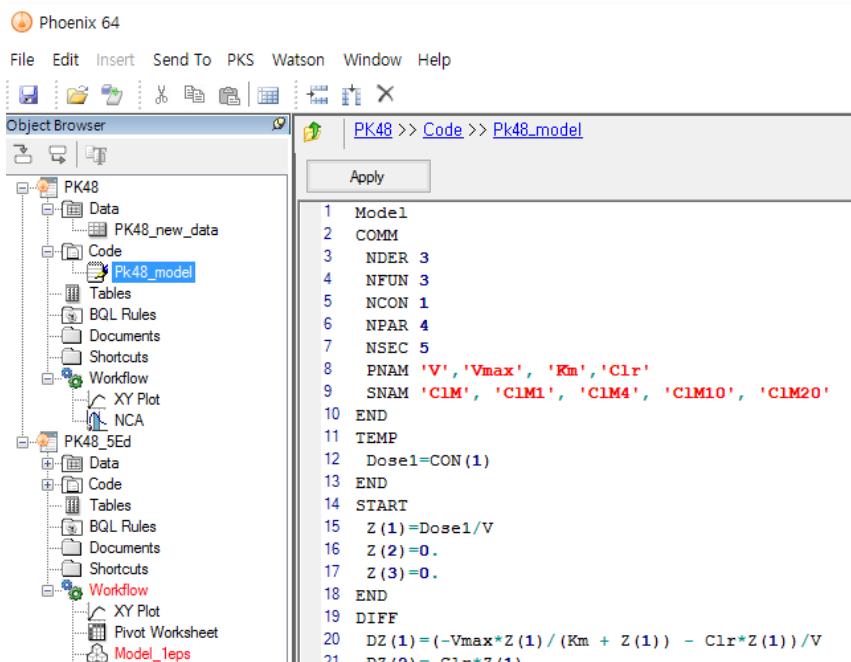
```
SECO
ClM = Vmax/KM
ClM1 = Vmax/(Km + 1)
ClM4 = Vmax/(Km + 4)
ClM10 = Vmax/(Km + 10)
ClM20 = Vmax/(Km + 20)
END
```

```
EOM
```

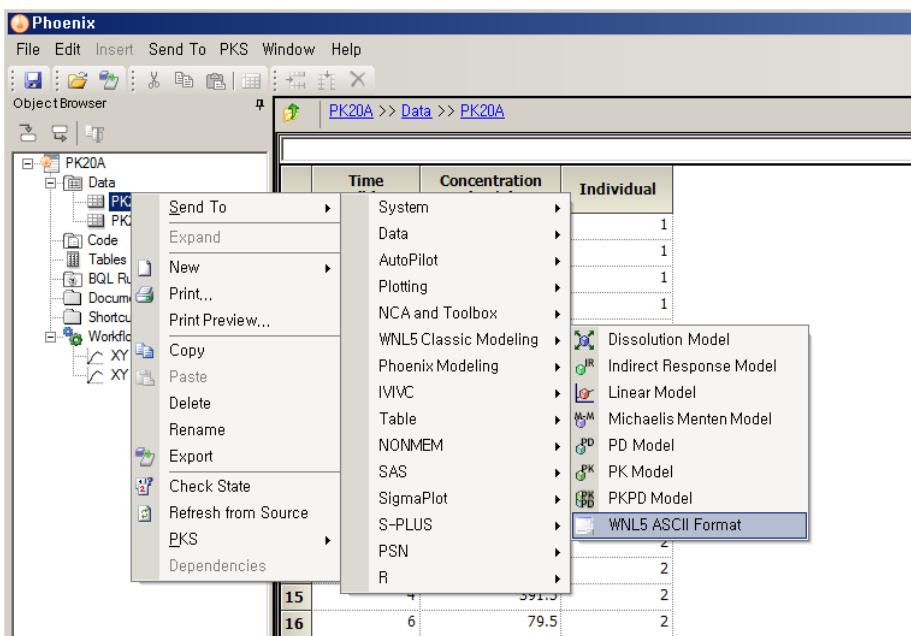
File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PK48_model.txt를 불러온다.



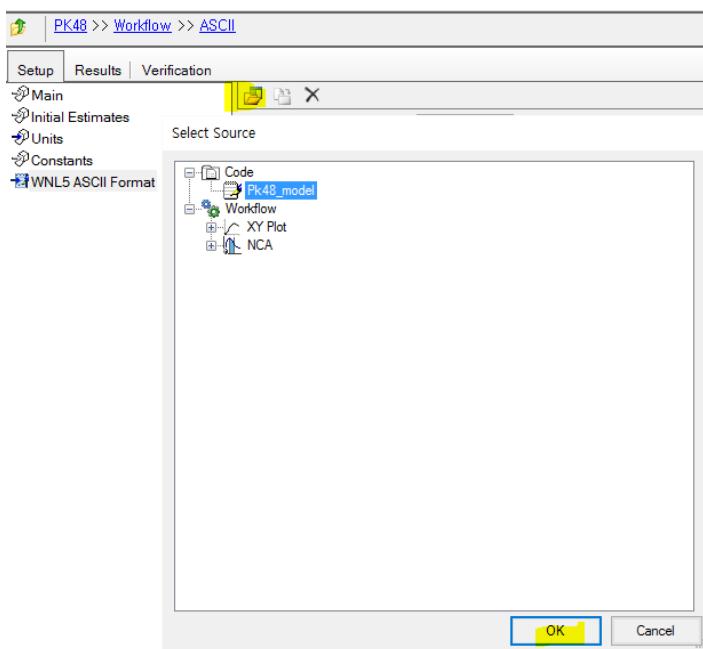
다음과 같이 Code 아래에 PK48_model이 생성되었다.



데이터 시트 우클릭 → Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행



파일 버튼을 클릭한 후, 불러들인 PK48_model 코드를 지정한다(OK 클릭).

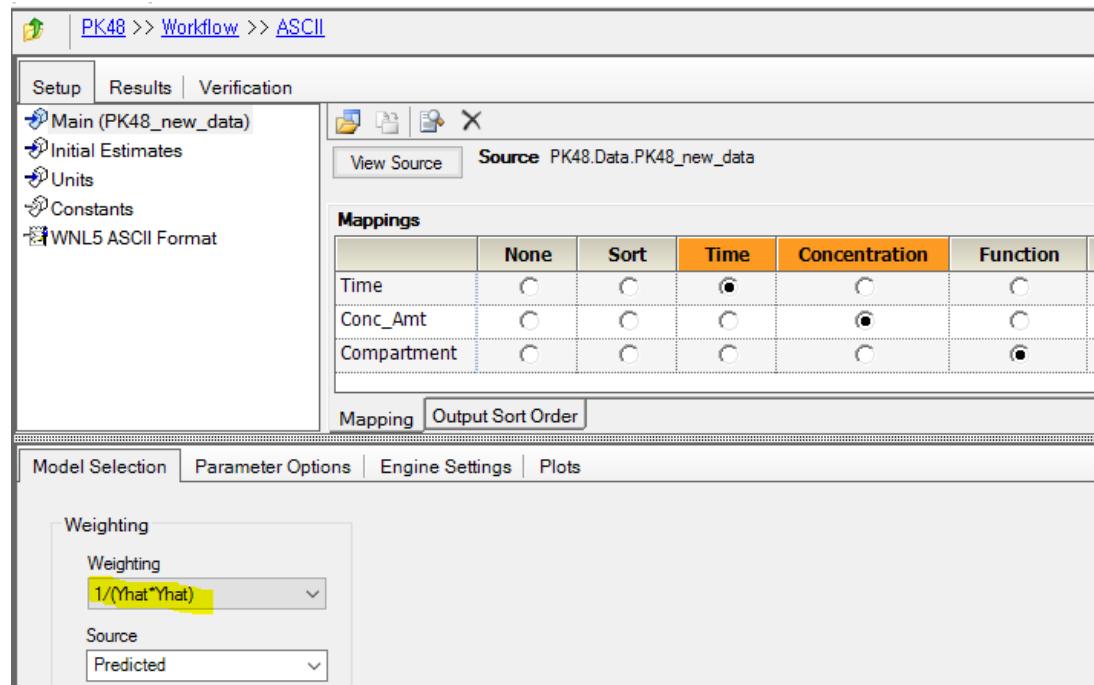


– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration을 지정한다. Function은 Compartment로 지정한다. 고농도 관측값과 저농도 관측값들의 균형을 맞추기 위하여 가중치를 예측값 제곱의 역수 $1/(Yhat^*Yhat)$ 로 한다.



- Initial Estimates

Initial estimate 값들은 NCA 분석의 결과를 참고하되, K_m 의 경우에는 XY plot에서 terminal linear phase가 시작되는 지점의 농도(2 μmol)로 설정하였다.

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

	Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1	V		25	1	100
2	Vmax		12	0	100
3	Km		2	0.1	10
4	Clr		2.4	0	10

- Units

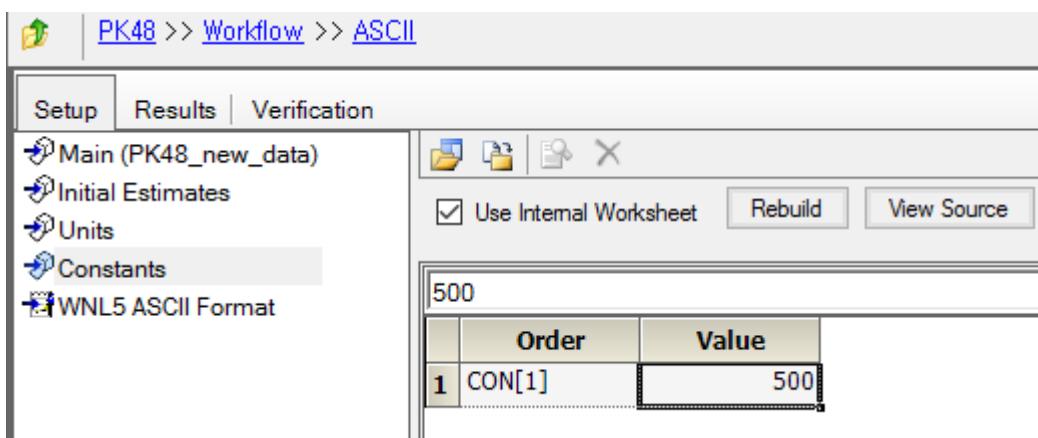
용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

단회정주 또는 일차 입력 모형일 경우 다음 정보를 입력한다.

$CON(1) = 500$ (피험자 투여 용량, 단위 μmol)

Constants → Use internal worksheet 클릭 → Value 입력



○ 분석 실행

- Verification(검증)
- 실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인하고, Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인. K_m 의 경우 final parameter estimate는 initial estimate보다 2.5배 높은 5.3 μmol 로 추정되었다.

V, V_{max}, K_m, Cl_R 의 추정값을 확인한다.

The screenshot shows the PK48 software interface with the 'Results' tab selected. On the left, there is a tree view under 'Output Data' containing items like Condition Numbers, Correlation Matrix, Diagnostics, Differential Equations, Eigenvalues, Final Parameters, Final Parameters F, and Initial Estimates. A filter bar is also present. The main area displays a table of estimated parameters:

	Parameter	Units	Estimate	StdError	CV%
1	V		24.533662	0.1803777	0.73522533
2	VMAX		51.359238	0.59059502	1.1499295
3	KM		5.3004766	0.1309282	2.4701213
4	CLR		2.4676427	0.016812527	0.68131934

- 상관행렬 확인

V_{max}, K_m 간의 상관계수가 매우 높음(0.95)을 확인할 수 있다.

The screenshot shows the PK48 software interface with the 'Correlation Matrix' item selected in the tree view under 'Output Data'. The main area displays a correlation matrix table:

	PARAMETER	V	VMAX	KM	CLR
1	V	1			
2	VMAX	-0.544701	1		
3	KM	-0.703888	0.945733	1	
4	CLR	0.569846	-0.304926	-0.245155	1

8. 어떻게 노출을 평가할 것인가?(how to assess exposure?)

8.1. 노출은 무엇을 의미하는가?(what do we mean by exposure?)

이 절은 약물의 종내 노출과 종간 노출의 추정, 평가, 외삽을 다룰 것이다. 약물에 대한 노출은 투여량이 아닌 총혈장농도나 유리약물 혈장농도, 특별한 경우에는 조직농도로 정의한다. 즉, 약리 또는 독성 효과와 연관되면서 쉽게 측정할 수 있는 농도를 말한다. ICH guideline의 ICH S3A와 7A를 참고하라.

8.2. 약물 노출척도로 투여량을 사용할 수 없는 예(the case for abandoning dose)

약물끼리의 비교, 안전역과 효능의 평가, 활성 대사체 스크리닝에 투여량보다 전신농도(systemic concentration)가 더 유용한 여섯 가지 예를 들 것이다.

첫 번째는 투여경로에 따라서 역가가 다른 것처럼 보이는 경우이다. 그림 8-1에서 세 군의 주에게 정맥, 피하, 복강내 경로로 약물을 투여하였다. 같은 약물인데도 정맥투여 때의 역가가 가장 강했고, 복강내 경로의 역가가 가장 약했다. 즉, 투여경로마다 세 가지 다른 ED_{50} 값이 나왔다. 그러나 각 경로의 실제 노출(농도)을 계산해보면, 세 곡선은 겹쳐지면서 같은 EC_{50} 를 가진다.

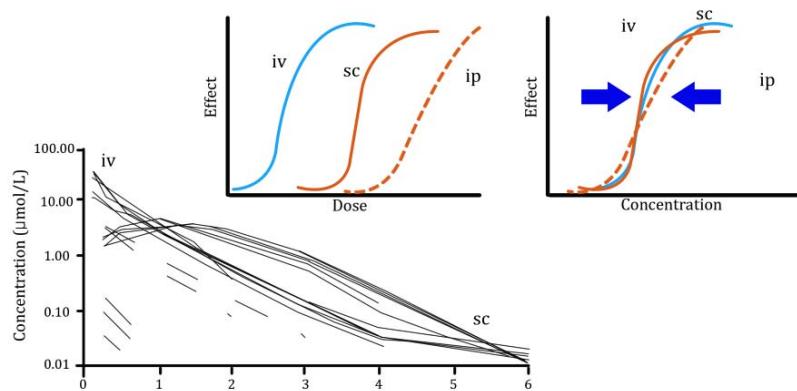


그림 8-1. EC_{50} 평가에 투여경로와 생체이용률이 미치는 영향. 투여경로마다 혈장농도 변이가 다른 것을 주목하라. 혈장농도 변이는 정주 때 가장 낮고, 복강내 투여 때 가장 높았다.

두 번째는 비선형 제거이다(그림 8-2).

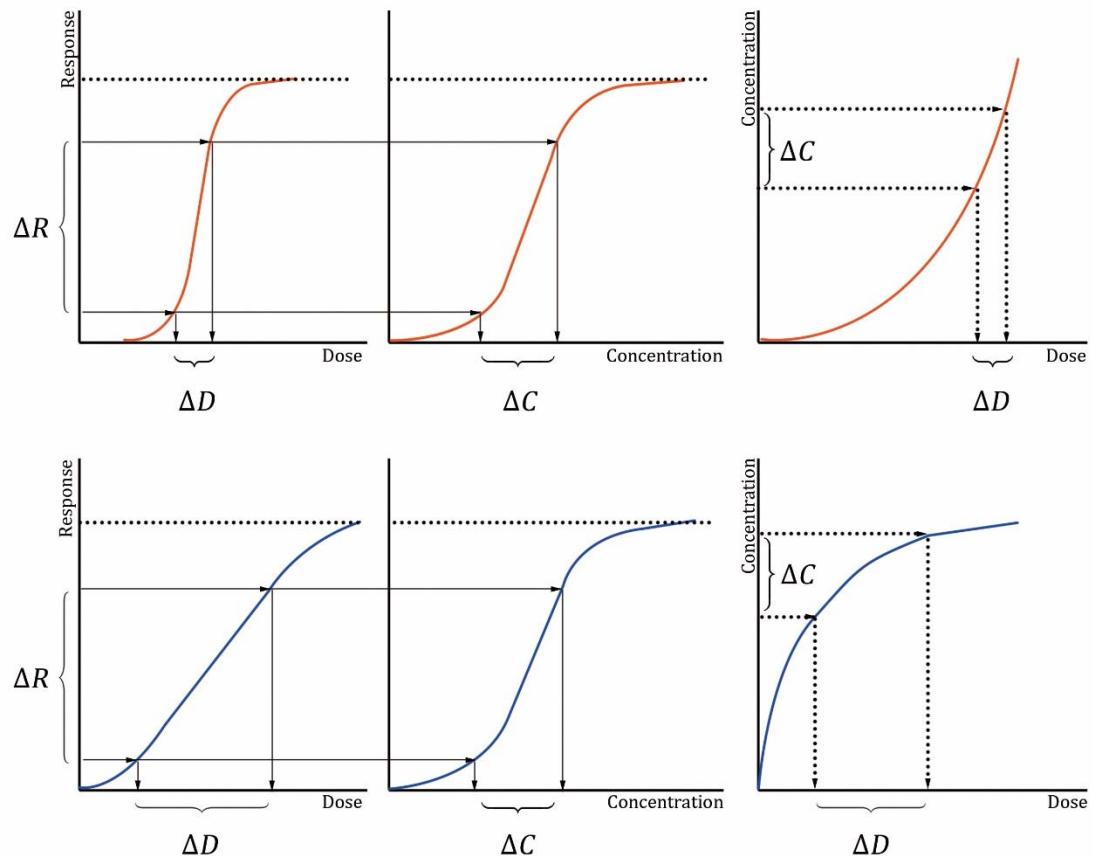


그림 8-2. 상단: 투여량 대비 반응(왼쪽), 농도 대비 반응(중간), 투여량 대비 농도곡선(오른쪽).

오른쪽 그래프에서 투여량이 조금만 증가하여도 농도가 불균형적으로 많이 증가하므로, 농도 대비 반응 곡선보다 투여량 대비 반응 곡선의 기울기가 더 급하다. 즉, 용량에 근거하여 안전역을 평가한다면 좁아지나, 혈장농도에 근거하면 안전역이 넓어진다.

하단: 투여량 대비 반응(왼쪽), 농도 대비 반응(중간), 투여량 대비 농도곡선(오른쪽). 오른쪽 그래프에서 투여량이 많이 증가하여도 농도가 불균형적으로 적게 증가하므로, 농도 대비 반응 곡선보다 투여량 대비 반응 곡선의 기울기가 더 완만하다. 이 경우는 용량에 근거한 안전역이 농도에 근거한 안전역보다 넓다.

세 번째는 활성 대사체가 있는 경우이다(그림 8-3). 이 대사체의 역가는 모약물보다 최소 10배

크다고 밝혀졌다($EC_{50(m)} < 10\% EC_{50(drug)}$). 모약물의 용량 또는 혈장농도에 대하여 약리 반응을 그려보면, 경구투여 후의 효능이 피하투여 후보다 더 높았다(그림 8-3 왼쪽 그림). 약리 반응을 대사체 혈장 농도에 대하여 그려보면 두 투여경로의 자료가 중첩된다(그림 8-3 오른쪽 그림).

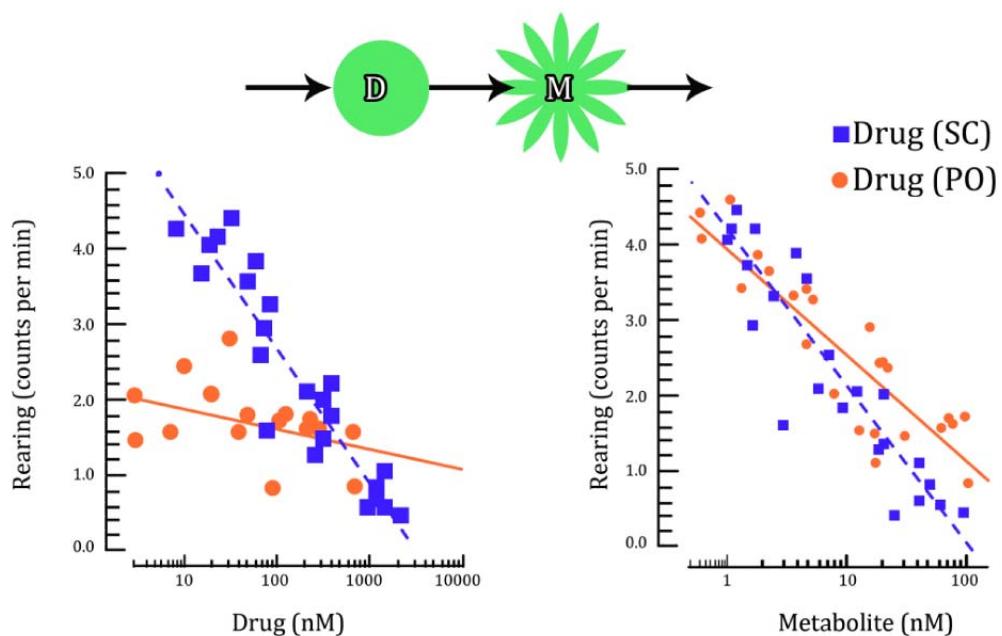


그림 8-3. 피하주사와 경구투여 후 약물 농도(왼쪽)와 대사체 농도(오른쪽)에 따른 효과.

네 번째는 약물을 투여하는 방식에 따라, 태아사망, 태아흡수 정도, 이에 따르는 태아체중 감소가 달라지는 경우이다(그림 8-4). Methadone, salicylic acid, valproic acid를 조절투여(controlled input)하거나 1일 1회 투여(once daily input)하여 태아기의 주에 미치는 배아기 영향(embryonic effect)의 차이가 있는지 조사하였다(Nau 등 [1981], Gabrielsson 등 [1985], Gabriellson과 Larsson [1990]). 1일 투여량이 조절투여 때와 비슷함에도 불구하고, 1일 1회 투여용법에서 태아 부작용이 눈에 띄게 증가하는 것을 관찰하였다. 그림 8-4는 투여 방법이 달라질 때, 즉 간헐적 투여 대조절투여에서 노출 대비 독성효과 관계가 이동하는 것을 보여준다.

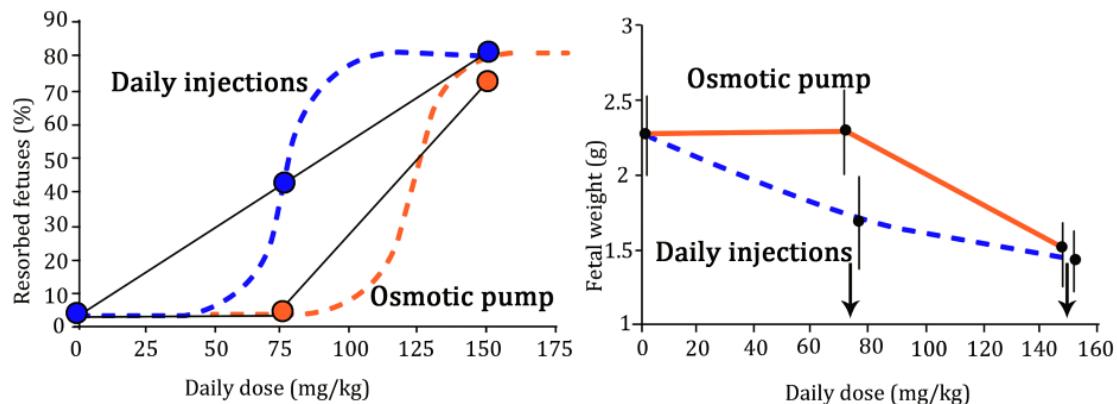


그림 8-4. Salicylic acid 하루 투여량 대비 흡수된 태아의 퍼센트를 표시한 그림(왼쪽). Salicylic acid 하루 투여량 대비 태아의 체중(오른쪽). 빨간선은 삼투성 소형펌프(osmotic minipump)로 투여한 것을 의미하고 파란선은 1일 1회 정주를 의미한다. 1일 1회 정주의 경우, 삼투성 소형펌프보다 훨씬 낮은 용량에서 태아 흡수 및 체중감소가 시작됨을 알 수 있다. 자료는 Gabriellson 등 [1985]과 Gabriellson과 Larsson [1990]에서 인용하였다.

하루 투여량에 대하여 24시간 *AUC*로 평가한 노출은 두 가지 투여 방식 모두에서 동일하다(그림 8-5). 75 mg·kg⁻¹·day⁻¹를 삼투성 소형펌프로 지속정주하거나, 1일 1회 정주하면 24시간 *AUC*가 각각 2,400 μgh·mL⁻¹과 2,200 μgh·mL⁻¹, 150 mg·kg⁻¹·day⁻¹의 경우는 각각 4,800 μgh·mL⁻¹, 4,000 μgh·mL⁻¹이었다. 이 연구와 다른 연구의 결과로 보아, 독성 연구를 설계하고 평가할 때 조절투여(controlled input)와 전신 노출(systemic exposure)을 모두 포함하는 것이 좋다.

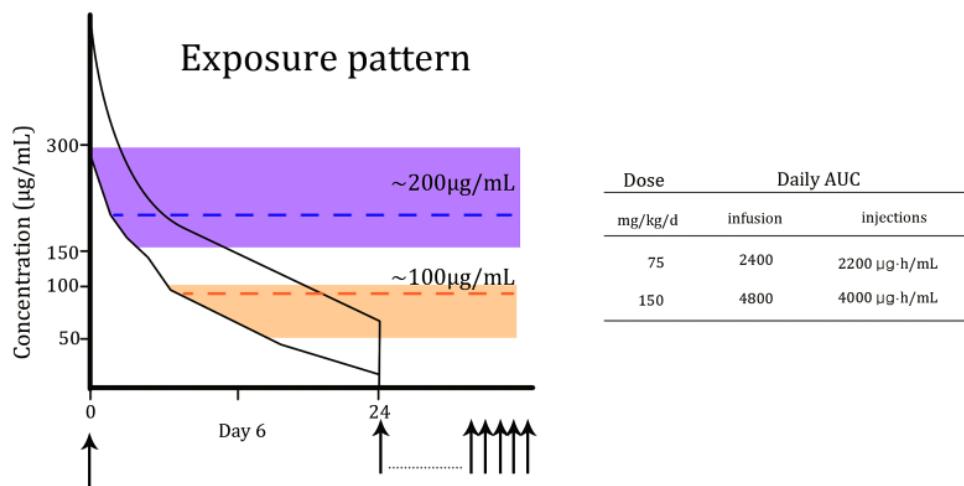


그림 8-5. 삼투성 소형펌프(osmotic minipump) 또는 1일 1회 급속 정주(once daily rapid injection)에 의한 혈관내 투여 때 salicylic acid의 노출 패턴. 그림에서 주황색 음영과 보라색 음영은 각각 항류머티스 효과(antirheumatic effect) 및 항류마티스열(antirheumatic fever)에 대한 치료구간(therapeutic interval)과 흡사하다.

다섯 번째는 약물의 혈장 반감기와 반응 반감기가 다른 경우이다(그림 8-6). 여기서는 반응이 동적 항정상태의 속도제한단계이다. 저용량(파란색)과 고용량(주황색)을 각각 급성(1) 및 만성(2)으로 투여하는 상황을 생각해보자. 급성 투여의 경우(1) 노출이 높아야 완전한 반응(full response)이 나타난다(그림 8-6 오른쪽 그림). 반복 투여를 하면 반응이 점점 증가하여 저용량과 고용량 모두 동적 항정상태(2)에 이르게 된다(그림 8-6 왼쪽 그림). 그림 8-6의 오른쪽 그림에서 노출, 반응곡선(exposure-response curve)이 만성 투여 때 좌측 이동하는 것을 볼 수 있는데, 이는 동일 반응을 나타나는데 필요한 약물 노출이 급성 투여 때보다 만성 투여 때 더 작아도 된다는 의미이다.

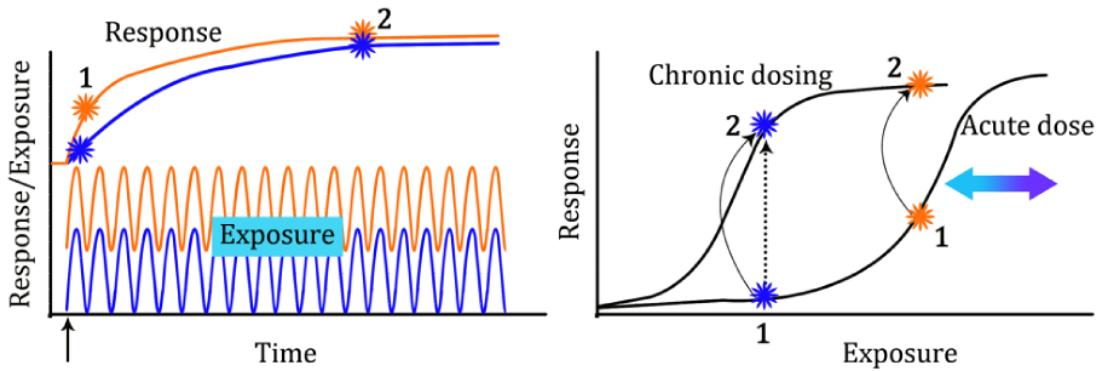


그림 8-6. 혈장 약동학(노출)에 비하여 지연된 작용개시(delayed onset of action)의 영향. 시간에 따른 노출 및 반응곡선(왼쪽 그림)과 노출에 따르는 반응곡선(오른쪽). 여기서 (1)은 최초 투여량이고 (2)는 항정 상태 때의 투여량이다.

마지막 예제는 U 자형 농도, 반응관계를 보이는 경우이다(그림 8-7). 이때 반응은 억제형 반응이다.

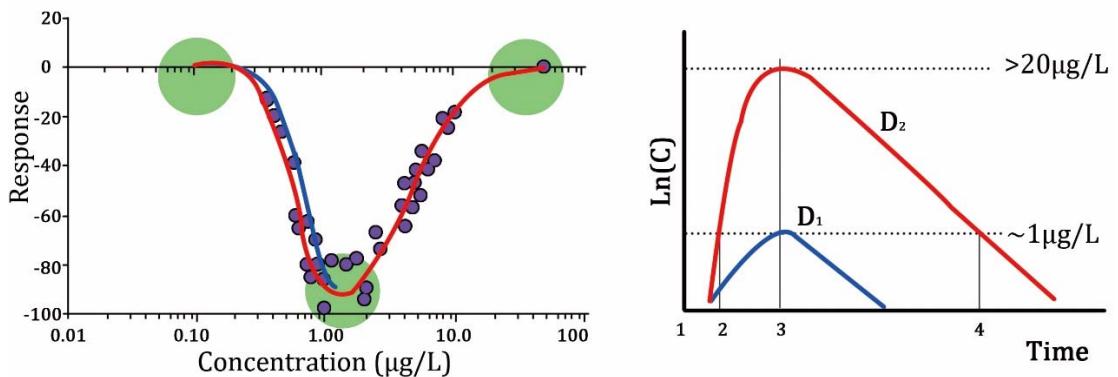


그림 8-7. 두 가지 용량으로 혈관외 투여한 약물의 U 자형 농도, 반응관계(왼쪽, D₁: 파란색 곡선, D₂: 빨간색 곡선)와 반로그척도의 시간혈장농도곡선(오른쪽). 오른쪽 그림을 보면, D₁에 의하여 농도가 최대 1 µg/L까지 증가하였다 감소하고, D₂로는 최대 20 µg/L까지 증가하였다 감소한다.

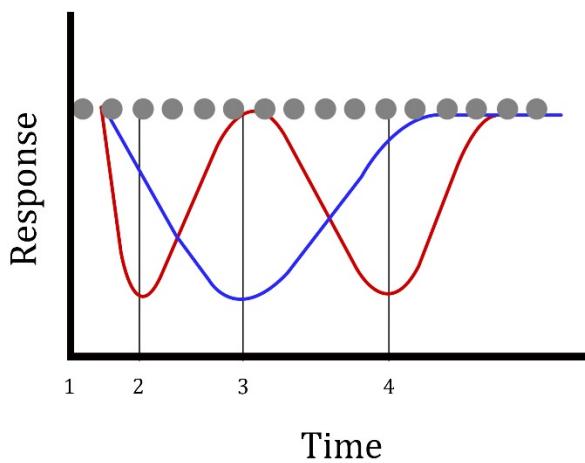


그림 8-8. 두 가지 용량으로 혈관외 투여한 후(D₁: 파란색 곡선, D₂: 빨간색 곡선)의 시간, 반응곡선.

그림 8-7의 농도, 반응자료와 시간농도자료를 조합하여 시간, 반응곡선을 그림 8-8에 나타내었다. 두 용량의 시간, 반응곡선이 완전히 다름을 주목하라. 특히, 시점 3에서 저용량(D₁: 파란색 곡선)의 경우 최대 반응을 보인 반면, 고용량(D₂: 빨간색 곡선)은 반응이 없다. D₂ 용량 투여 때 D₂의 전환 시간 프레임 내에서 3번에서는 반응이 없고, 2번에서는 최대 반응이 나타나므로, 반응을 용량과 관계지을 경우 해석이 혼란스러울 수 있다.

8.3. 총농도에 근거한 노출(exposure based on total concentration)

전신노출을 정량하기 위한 모수로 최대혈장농도(peak plasma concentration, C_{max}), 시간혈장농도곡선의 적분(AUC), 설정한 농도보다 혈장농도가 높은 시간(t_d)을 들 수 있다. 그림 8-9는 최근에 이용되고 있는 노출의 다른 척도를 소개하고 있다. 생체이용률과 반감기는 이를 해석하는데 중요하다.

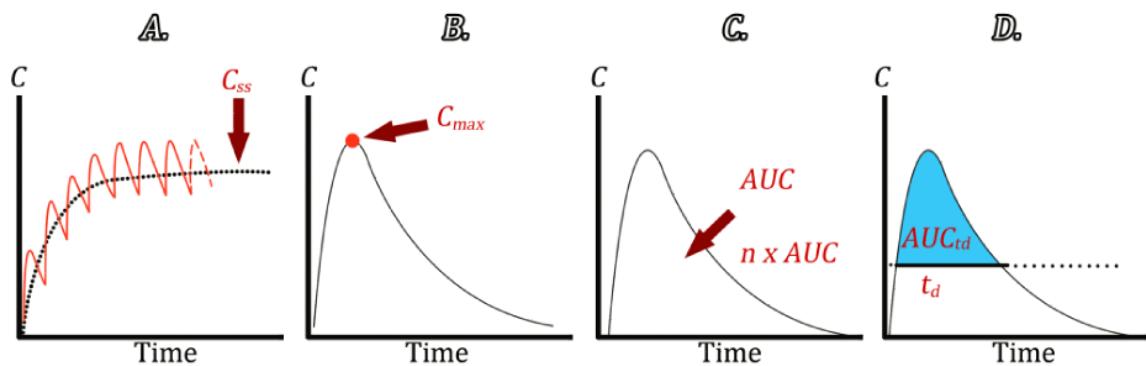


그림 8-9. 여러가지 노출 척도의 개략적인 설명. 그림(A)는 항정상태 또는 평균 농도를 나타낸다. 그림(B)는 최대혈장농도(C_{max})를 나타내고, 그림(C)는 곡선하면적(AUC)을 나타낸다. 그림(D)는 설정한 농도 이상에서의 AUC 를 나타내는데, 예를 들어 설정된 농도는 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)이고, 여기서 t_d 는 MIC 이상의 혈장농도가 유지되는 시간이 될 것이다.

주와 사람 등 서로 다른 종간의 노출을 비교하는데 AUC 를 사용할 경우 주의하여야 한다. 그림 8-10에 제시된 예제를 살펴보자. 여러 시간농도곡선의 AUC 는 동일해도, 종간 약동학 차이 때문에 농도 범위는 완전히 다르다.

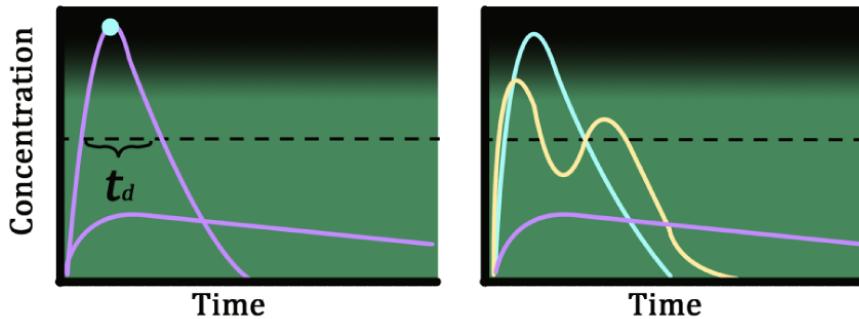
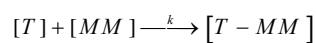


그림 8-10. 여러가지 노출 척도에 대한 도식적 설명. 왼쪽 그림의 두 가지 시간농도곡선의 곡선하면적은 동일하나, 노출 양상이 다르다. 빠른 약동학과 짧은 반감기를 보이는 곡선은 독성효과가 나타나는 한계농도(검정색 대시선)를 초과한다. t_d 는 독성유발역치보다 높은 농도가 유지되는 시간을 의미한다. 오른쪽 그림의 세 가지 시간농도곡선의 곡선하면적도 동일하나, 역치(검정색 대시선)보다 높은 농도가 유지되는 시간은 모두 다르다.

그림 8-10에서 수평 대시선 위에서 부작용이 나타나고, 양쪽 그림에서 수평 대시선 아래 보라색 선이 사람의 시간농도곡선이라고 가정하자. 그러면 동일한 AUC 에도 불구하고, 사람은 독성농도에 결코 노출되지 않을 것이다. AUC 방법은 면적의 형태와 무관하게 동일한 면적이 동일한 효과를 유발한다고 가정한다. 그러나, AUC 와 같은 한 가지 값으로는 그 AUC 값을 생성하는 과정의 형태, 정도, 기간을 완전히 대체할 수는 없다. 독소 T 가 고분자 MM 과 비가역적으로 반응하여 복합물 $T-MM$ 을 형성하고 이것이 독성 작용의 원인이 될 수 있다고 가정하자.



독소 T 와 고분자 MM 사이의 반응에 대한 속도 방정식(Anderson [1987])을 구성하고 0에서 t 사이에서 이 식을 적분하면 다음이 된다.

$$\int_{MM0}^{MM1} \frac{d[MM]}{MM} = -k \int_0^t [T] dt \quad (8-1)$$

이것은 독소와 결합함으로써 소모된 고분자와 독소의 전신노출(AUC) 사이의 관계를 나타낸다.

먼저 다음 적분을 알아 두자.

$$\int \frac{du}{u} = \ln u \text{ (if } u > 0), \ln(-u) \text{ (if } u < 0)$$

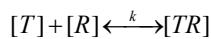
따라서 식 8-1의 좌변은 아래 식 8-2의 좌변과 같다.

$$\ln \left(\frac{[MM_t]}{[MM_0]} \right) = -k \cdot AUC_0^t \quad (8-2)$$

이것을 재배열하면 다음 식이 된다.

$$\ln \left(\frac{[MM_0]}{[MM_t]} \right) = k \cdot AUC_0^t \quad (8-3)$$

만약 T 가 수용체와 가역적으로 반응하여 복합물 TR 을 형성한 후 이것이 독성작용을 유발할 수 있다고 가정한다면,



점근상한(asymptotic upper limit)에 도달하는 등온선(isotherm) 관계를 얻는다.

$$\frac{[TR]}{[TR] + R} = \frac{[T]}{[T] + k} \quad (8-4)$$

그림 8-11은 항정상태에서 4가지 용량에 대한 수컷 쥐와 암컷 쥐에서의 전형적인 시간농도곡선을 보여주고 있다. 비선형 약동학임을 주목하라.

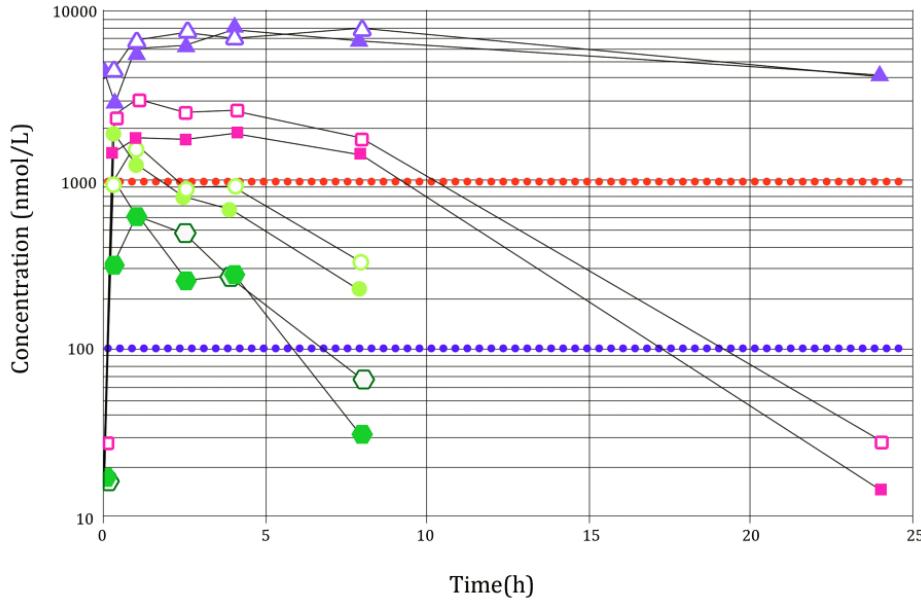


그림 8-11. 암컷과 수컷동물에게 튜브를 통하여 경구투여 후 항정상태에서 그린 약물 X의 반로그 시간농도곡선. 붉은 대시선과 파란 대시선은 독성 농도와 치료 농도를 대략적으로 보여주고 있다.

항정상태의 조직 혈액 분획계수(tissue-blood partition coefficient, $K_{p,t}$)는, 특정 장기가 독성에 빠졌을 때 모약물과 대사체에 대한 노출을 예측하는 데 유용하다.

일반적으로 작은 동물은 사람보다 빨리 약물을 대사시키고 배설한다. 이러한 차이는 예외라기보다는 법칙처럼 보이며, 실제로 동물의 반감기가 사람보다 짧다. 반감기가 짧은 약물을 1일 1회 투여할 경우, 최대농도 이후에 빠르게 농도가 감소하여 아주 낮아지거나 검출되지 않게 된다(그림 8-12).

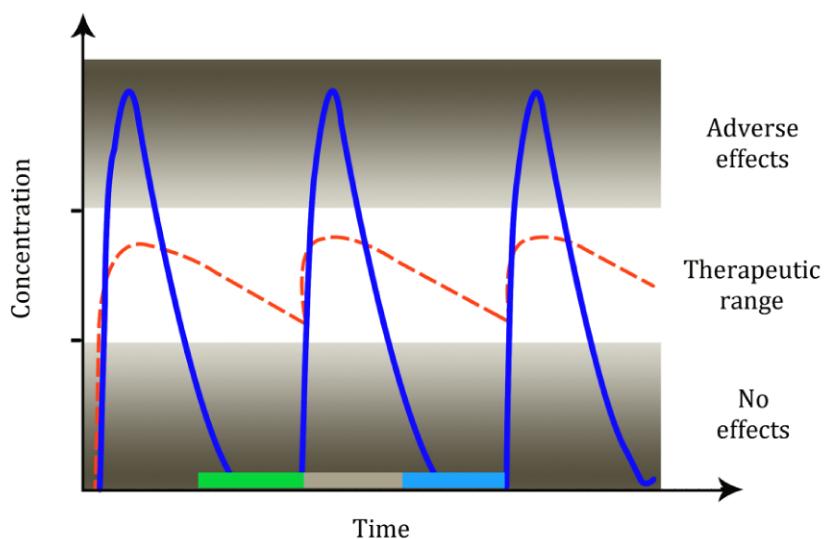


그림 8-12. 전통적인 1일 1회 투약(once daily dosing, 파란 실선)과 조절투여(controlled input, 빨간 대시선)의 비교. 약물을 간헐적으로 투여하면 최고점은 높아지고, 최저농도가 측정되지 않을 정도로 낮아지며, 휴약기(약물 농도가 최저 치료농도 밑으로 내려 가는 시기)가 발생하게 된다. 그림 하단의 녹색, 회색, 파란색 막대기는 약물 노출을 반드시 해주어야 하는 민감한 시간역이다. 간헐적으로 투약하면 녹색, 파란색 시기에 약물 노출이 없어지는 반면, 회색 시기의 약물 노출은 변이가 매우 커진다(약물 농도가 이상반응 영역, 치료영역, 무효과 영역 모두에 걸쳐 있음). 반면 조절투여의 경우 약물 농도가 전부 치료영역 안에 있으며, 휴약기도 발생하지 않고, 최대농도와 최저농도의 차이도 간헐적 투여 때보다 작음을 알 수 있다.

이러한 문제를 피하는 방법은 지속정주와 같이 조절투여하거나, 하루 용량은 같게 유지하면서

일회 용량과 투약간격을 줄이면 된다. 반감기가 짧은 약물의 경우, 후자의 방법은 동물에서 실용적이지 않고 스트레스를 유발하게 될 것이다. Alzet® 삼투압 미니펌프는 약물 노출을 일정하고 좀 더 조절되도록 해주는 장비로, 휴약기를 없앨 수 있고, 민감한 시간역에서 약물 노출이 없어지는 것을 막아준다.

독성동태학 연구에서 약물 노출은 일반적으로 용량, 성별, 투여기간, 시간과 관련이 있다. 그림 8-13은 청소율이 대사능 의존성이기도 하고 시간 의존성이기도 한 경우 공통적으로 직면하는 상황을 설명하고 있다. 초회 투여에 의한 약물노출과 항정상태에서의 투여에 의한 약물노출이 차이가 없다 하더라도, 시간 의존성 약동학이 있을 수 있다. 그러나, 대사능 제한성 제거와 시간 의존성 제거는 청소율에 서로 반대 방향으로 영향을 미치므로 경우에 따라서 서로의 영향이 상쇄될 수도 있다.

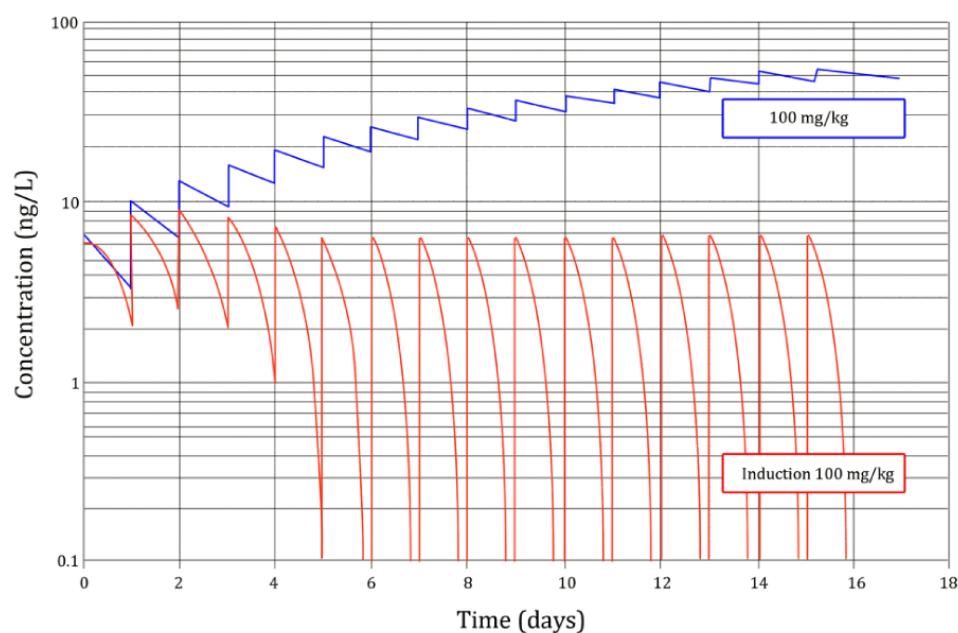


그림 8-13. 용량 의존성 약동학(상단 곡선)과 용량 및 시간(유도) 의존성 약동학(하단 곡선)의 영향을 시뮬레이션한 결과. 상단 곡선에서는 축적이 나타났다. 하단 곡선에서는 약물 투여와 동시에 일어난 유도로 인하여 약물 노출이 상당히 감소하였다.

약물 노출의 정도(C_{max} 와 AUC)와 지속기간(치료기간 또는 t_d 즉, 혈장농도가 미리 정의된 농도보다

높게 유지되는 시간)을 구별하는 것이 좋다. 물론, 후자는 종마다 당연히 다른 생리적 시간을 의미한다. 이렇게 함으로써, 실험 동물에서 얻은 자료로부터 사람을 비롯한 다른 종에서의 약물노출 지속기간을 예측할 수 있을 것이다.

8.4. 유리약물농도에 근거한 노출(exposure based on unbound concentrations)

AUC , C_{max} , t_d 와 같은 약물노출 척도 외에도, 유리약물 청소율(Cl_u)과 같은 약동학 모수, 유리약물 농도(C_u)와 유리약물 분율(f_u)을 이용하는 것도 바람직하다. C_u 와 f_u 를 이용하여 다음과 같은 식으로 총 농도를 구할 수 있다.

$$C = \frac{C_u}{f_u} = \frac{\text{Dose rate}}{Cl_u} \quad (8-5)$$

우리의 경험에 의하면, 비록 예외는 있으나, 종간의 약물노출을 평가하고 사람에서의 안전역을 예측할 때, AUC_u 와 C_u 를 이용하는 것이 총 AUC 와 혈장 농도를 이용하는 것보다 더 적절하다. 또한 혈장단백 결합이 C_u 를 교란하지는 않기 때문에 자료의 변이를 줄일 수 있다. 유리약물 분율(f_u)과 유리약물 농도(C_u), 유리약물 분율(f_u)과 전체약물 농도(C)의 관계를 예로 들어 보자(그림 8-14). f_u 와 농도의 관계는 총약물 농도(오른쪽 그림)보다 유리약물 농도(왼쪽 그림)와 밀접한 관련이 있다. 이는 $C(C_u/f_u)$ 가 유리약물 농도와 유리약물 분율의 변이에 의하여 영향을 받기 때문이다.

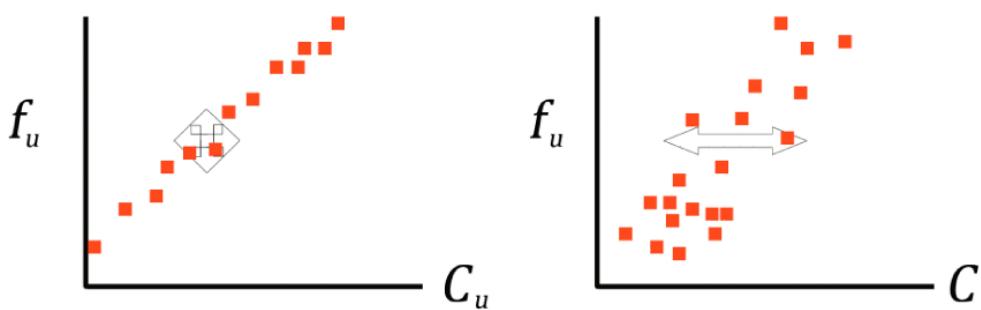


그림 8-14. 혈장단백 결합 자료를 도식화한 그림. 유리약물 농도 C_u (왼쪽)와 총약물 농도 C (C_u/f_u , 오른쪽)에 대한 유리약물 분율 f_u . 총약물 농도를 이용할 경우 변이가 증가한다.

어떤 경우에는 혈액내 유리약물 분율(f_{ub})이 1보다 클 수 있다. 이러한 현상은 혈액 세포에 약물이 결합하지 않거나 섭취되지 않는 경우에 볼 수 있다. 그림 8-15의 상황을 살펴보자. 개, 쥐, 생쥐에서, 새로운 약물의 총혈장 농도에 따른 생체내 약리 반응을 점선으로 나타내었다. 세 종에서 이 약물의 혈장단백 결합은 많이 다르다. 개에서 결합이 가장 낮고(가장 높은 f_u), 생쥐에서 가장 높다(가장 낮은 f_u). f_u 의 차이를 보정해서 유리 혈장농도에 따른 반응을 살펴보면, 역가(EC_{u50})는 세 종에서 모두 동일하다.

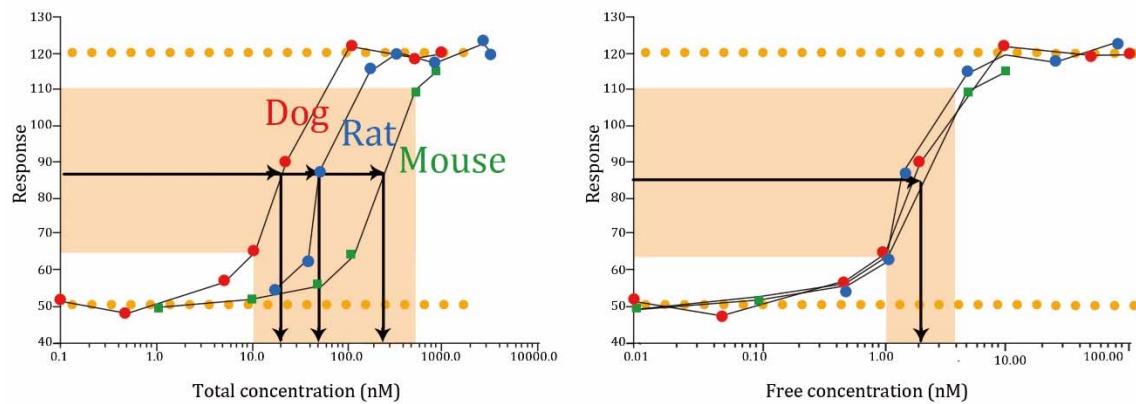


그림 8-15. 개, 쥐, 생쥐에서 총혈장농도(C)와 약리 반응의 관계(좌측)와, 유리약물농도(C_u)와 약리 반응의 관계(우측)가 서로 차이가 난다. C_u 와 약리 반응과의 관계에서 보면, 이 약물의 역가(EC_{u50})는 약 2 nM이다.

사람에서 혈장단백 결합이 변화함에 따라 약리 반응이 달라지는 실례가 많지는 않지만, 총혈장농도의 약동학을 해석할 때나 약물노출과 약력학의 관계를 종간 비교하거나 외삽할 때, 유리약물 혈장농도를 이용하는 것이 좋다. Benet과 Hoener [2003]는 456개 약물을 조사한 결과, 혈장단백 결합이 변화하면 약동학 모수가 변할 수는 있으나, 환자의 임상결과는 일반적으로 달라지지 않는다는 사실을 확인하였다. 간추출률이 높고, 치료역이 좁은 약물을 정주하는 경우가 아니라면 굳이 투여 용량을 조절할 필요가 없다. 약동, 약력 평형에 매우 신속하게 도달하면서 좁은 치료지수를 갖는 경우 약물의 경우, 가능성은 떨어지지만 용량조절이 필요할 수도 있다.

8.5. 약물노출에 대한 결론(conclusions about exposure)

유리약물 혈장농도를 항상 측정하여야 할까? 답은 물론 아니오이다. 그러나 가능하다면 항상 측정하라고 하고 싶다. IND (investigation of new drug) 단계에서, 약물대사 및 약동학 자료, 안전성 관련 자료뿐만 아니라, 사람을 포함하여 약리 및 독성학적으로 서로 다른 종에서 여러 혈장농도에 따르는 *in vitro* 혈장단백 결합 정보를 완전하게 갖추어 제출할 것을 권유한다. NDA (new drug application) 단계에서, 이런 목적을 위하여 특별하게 설계된 몇몇 임상연구를 수행하여 유리약물농도와 총혈장약물농도를 측정할 것을 권유한다. 유리약물농도와 총혈장약물농도를 알면 좋고 하는 식으로 틀에 박힌 채혈을 하는 것은 정말로 말려야 한다.

표 8-1은 약물노출에 대한 여러 가지 척도과 용도를 요약한 것이다. 특정 약리 또는 독성 반응에 대하여 C_{max} , C_{umax} , AUC , AUC_u 중에서 어떤 척도를 이용하여 설명하여야 하는지에 대하여는 여전히 논란이 많다. C_{max} 는 약물노출과 반응 간에 좀더 일시적이거나 신속한 평형(예를 들면, 부정맥과 같은 심혈관계 효과)을 의미하는 반면에, 약물노출의 적분인 AUC 는 조직 손상 등의 축적되거나, 통합적인, 또는 평균적인 위험을 나타내는 듯하다.

표 8-1. 약물노출 척도와 용도(exposure metrics and their use)

척도	용도
C_{max}	심혈관계 효과나 QT 연장처럼, 혈장과 생체상 사이의 평형이 비교적 짧은 시간에 일어나는 경우
C_{ss}	농도에 따른 반응이 지연되어 나타나는 경우에 적합하며, 간접작용, 비가역적 효소 억제가 그 예이다. 이 경우 약물노출과 반응 사이에 항정상태를 만들 것과 C_{ss} 를 <i>in vitro</i> 잠복농도(incubation concentration)와 비교할 것을 권유한다.
C_{uss}	항정상태 유리약물 농도. 농도에 따른 반응이 지연되어 나타나는 경우이면서 혈장단백 결합이 종간 차이를 보일 경우 적합하다. 이 경우 항정상태를 만들어서 C_{ss} 를 <i>in vitro</i> 잠복농도와 비교하여야 한다.
$AUC_{0-\infty}$ 혹은 $AUC_{0-\tau}$	농도에 따른 반응이 지연되어 나타나는 경우에 적합하다. 이 경우 항정상태를 만들어서 C_{ss} 를 <i>in vitro</i> 잠복농도와 비교하여야 한다.
t_d	서로 다른 종간에 약물노출을 비교할 때 C_{max} 와 함께 사용 가능하다.
AUC_d	반응이 유발되려면 특정 최저농도나 목표농도에 도달하여야 하며, 동시에 농도에 따른 반응이 지연되어 나타나는 경우에 적합하다. 이 경우 항정상태를 만들어서 C_{ss} 를 <i>in vitro</i> 잠복농도와 비교하여야 한다.

흔히 독성동태학이 약동학만큼 잘 정립된 분야라고 잘못 생각한다. 안타깝지만, 독성동태학은 고용량 독성 자료를 처리할 때 약동학 대신에 사용되었다. 독성동태학의 주된 목적은 독성 연구 도중 동물에게 일어난 전신 약물노출을 기술하고, 약물노출을 용량 및 시간 경과에 따라 기술하며, 어떤 경우에는 성별과도 연관시켜 설명하는 것이다. 독성동태학의 두 번째 목적은 (1) 독성 연구에서 얻어진 약물노출을 독성학 소견과 연관시키고 이러한 소견이 임상적 안전성과 관련이 있는지 평가하는데 기여, (2) 비임상 안전성 시험에서 동물 선택과 치료 방법을 뒷받침, (3) 독성학 소견과 함께 차후 비임상 독성 연구 설계에 도움이 될 정보를 제공하는 것이다.

8.6. 분석예제

8.6.1. 독성동태학

○ 배경

암수의 개에게 10, 56, 320 $\mu\text{mol}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 약물을 경구 투여하는 안전성 연구를 12개월간 수행하였다. 투약간격을 7시간, 17시간으로 하여 항정상태를 유지하였다(하루 투여량을 매일 2회에 걸쳐 나누어 경구 투약한 것임). 탐색적 자료분석으로 시간농도곡선 및 용량표준화 시간농도곡선을 반로그척도에서 그렸다. 최대혈중농도(C_{\max}), 시간혈장농도곡선면적(AUC)과 같은 노출 척도(exposure metrics)를 평가하기 위하여 비구획 분석을 수행하였다. 11, 26, 52주째 24시간 내에서 투여량 대비 C_{\max} , AUC 그래프를 그렸다.

○ 실습목표

비구획 분석법을 이용하여 약동학을 분석한다. 약물 노출을 C_{\max} 와 AUC로 평가한다.

○ 분석 과정

- 자료 불러오기
- 자료 처리: 필터(분석 대상이 아닌 자료 레코드의 선별 삭제)
- 자료 탐색: 반로그 척도의 시간농도곡선
- NCA 및 도표작성

○ 자료 불러오기

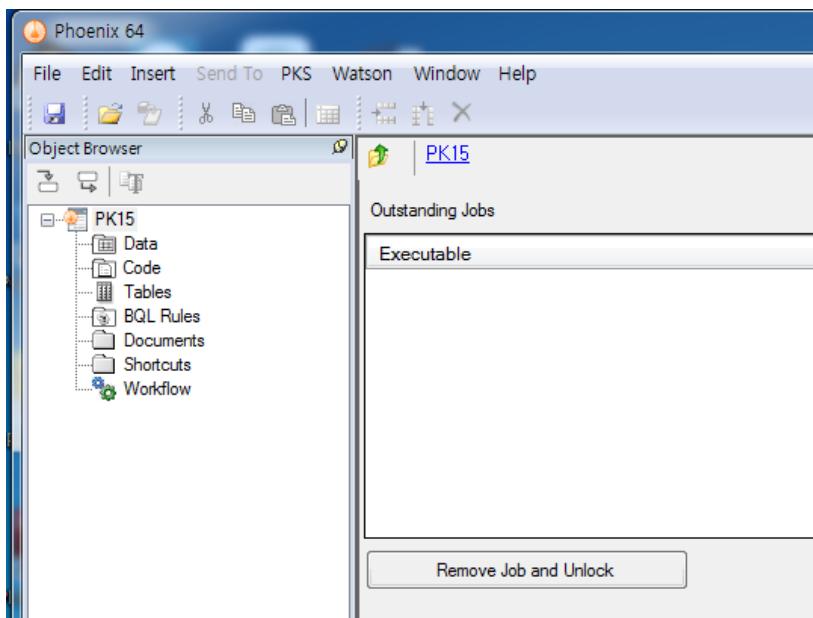
- PK15.csv를 확인한다. 첫 번째 열은 용량, 두 번째 열은 농도, 세 번째 열은 시험을 시행한 주(week), 네 번째 열은 개체 식별번호, 다섯 번째 열은 약물 투여 후 경과시간, 여섯 번째 열은 용량 표준화 농도, 일곱 번째 열은 개체의 성별을 표시하고 있다.

Dose_grp	Conc	Period	Subject_ID	Time	Dose	Conc_dose	Gender
10	0.99	1	6	0.5		0.099	male
10	0.86	1	8	0.5		0.086	male
10	0.46	1	10	0.5		0.046	male
10	2.4	1	26	0.5		0.24	male

10	0.27	1	28	0.5		0.027	male
10	1.4	1	30	0.5		0.14	male
56	3.5	1	12	0.5		0.0625	male
56	2.4	1	14	0.5		0.042857	male
56	4.5	1	32	0.5		0.080357	male
56	4.2	1	34	0.5		0.075	male
320	33	1	16	0.5		0.103125	male
320	23	1	18	0.5		0.071875	male
320	17	1	20	0.5		0.053125	male
320	18	1	36	0.5		0.5625	male
320	21	1	38	0.5		0.065625	male
320	24	1	40	0.5		0.075	male
.
.
.

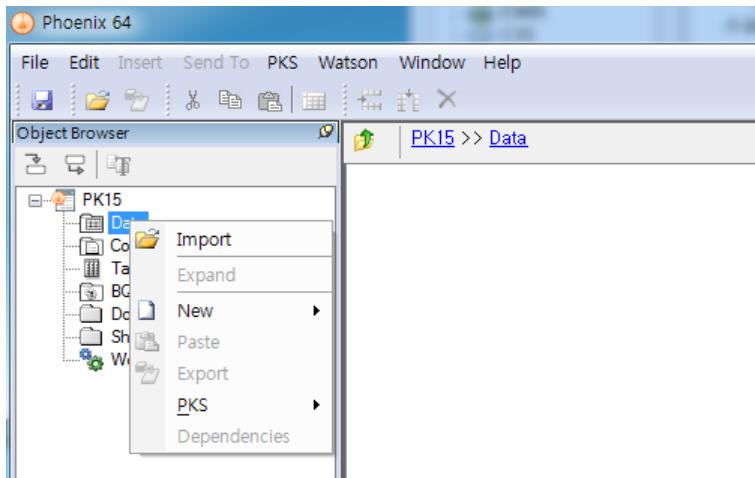
– 새 프로젝트를 열고 PK15라고 한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK15 입력

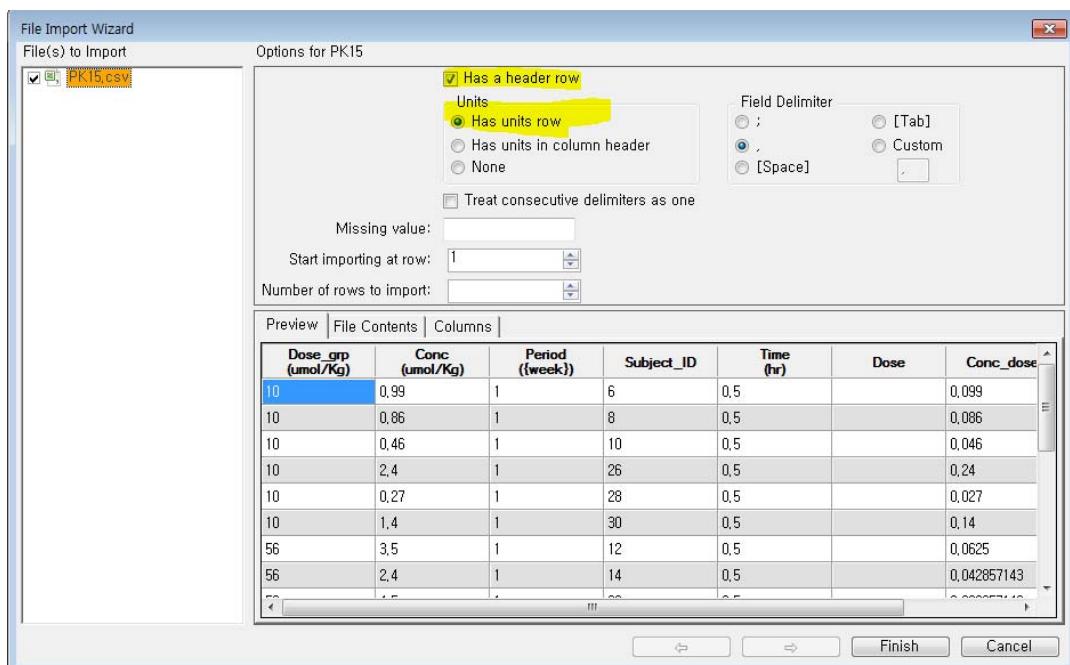


– PK15.csv를 불러온다.

Data 우클릭 → Import → PK15.csv 선택 → 열기



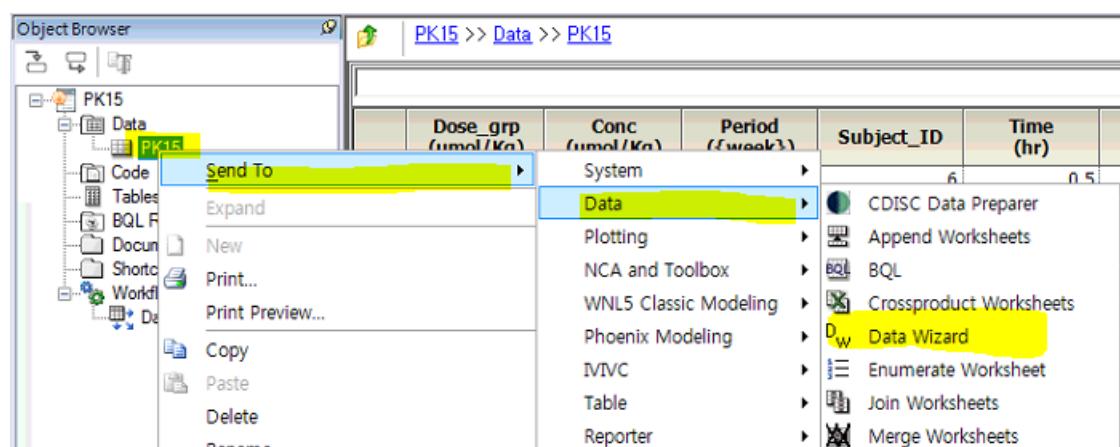
Worksheet Import Options 창에서 Has header row 체크, Has units row 체크, 자료 파일에 있는 단위 행이 헤더로 올라간다.



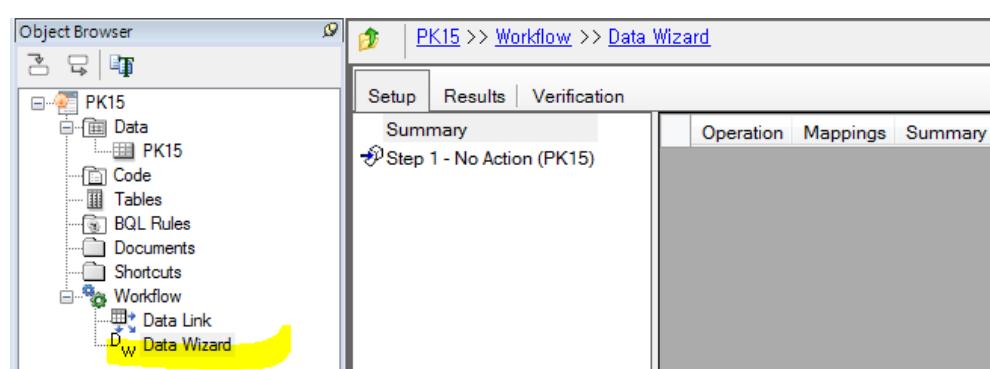
○ 자료 처리(필터)

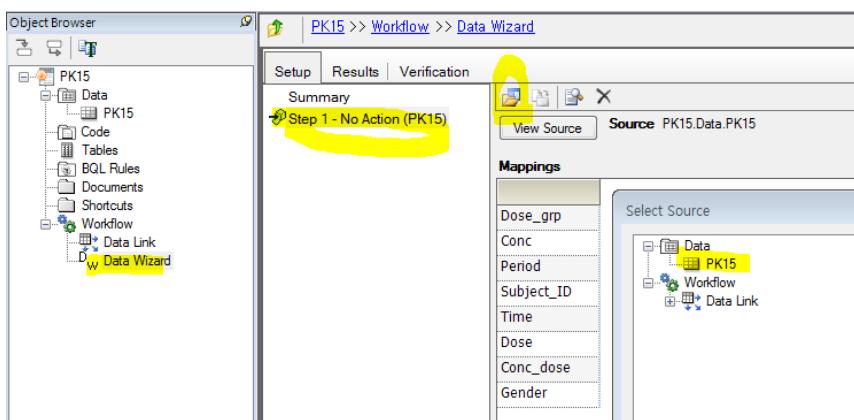
PK15.csv의 자료를 분석해보면, 하루 투여량(Dose_grp)은 0, 10, 56, 320 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, 주(period)는 1, 2, 4, 11, 26, 52주(week)로 구성되어 있다. 하루 투여량이 0일 경우 농도(Conc) 및 용량표준화 농도(Conc_dose)가 결측이다. 따라서 하루 투여량이 0인 자료 레코드를 먼저 제거하고 주수가 1, 2, 4주인 자료 레코드도 제거하여야 11, 26, 52주째의 노출척도를 계산할 수 있다.

PK15.csv 파일을 우클릭하여 Data Wizard를 실행한다.

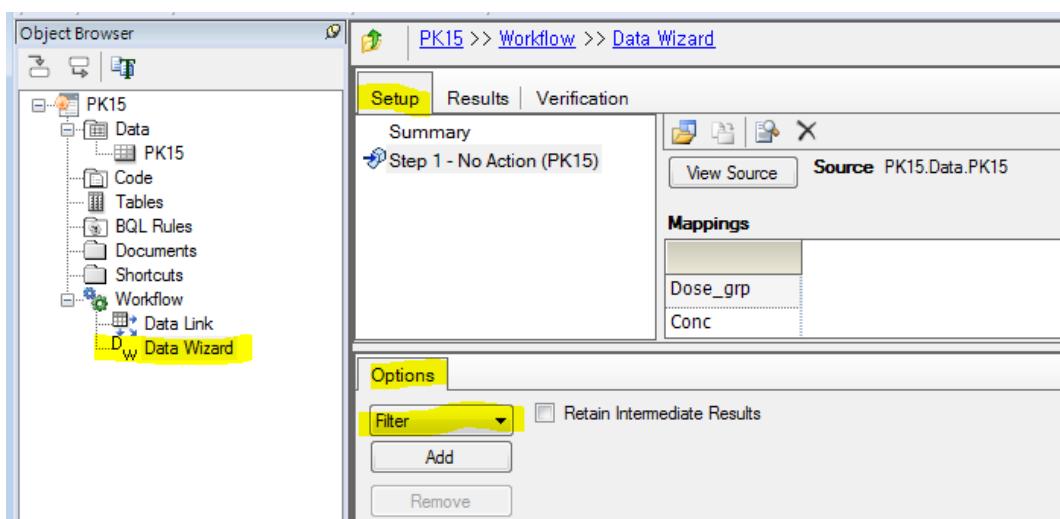


PK15를 source로 지정한다.

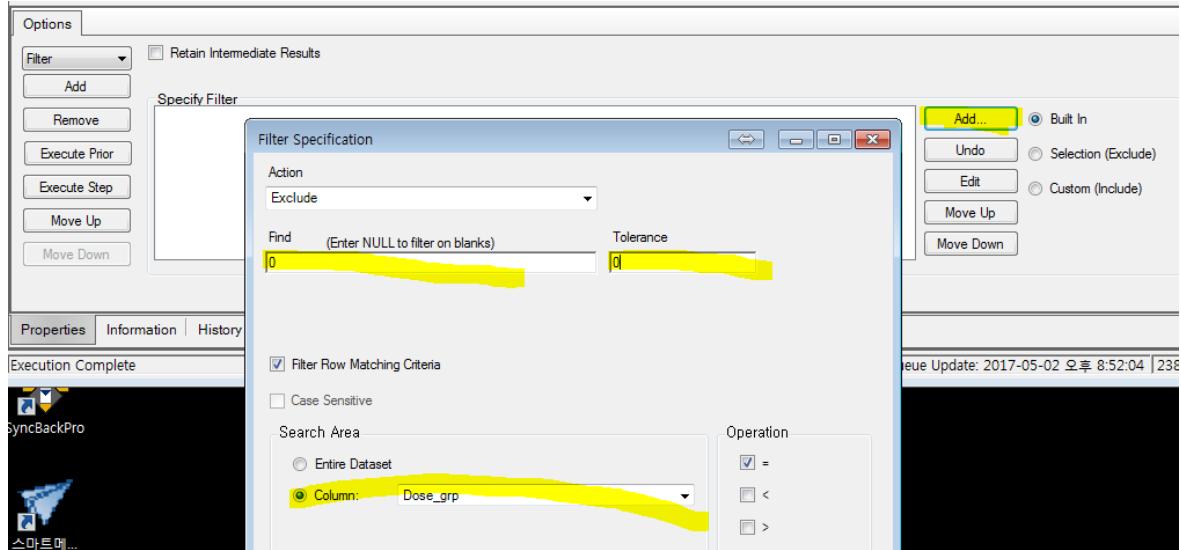




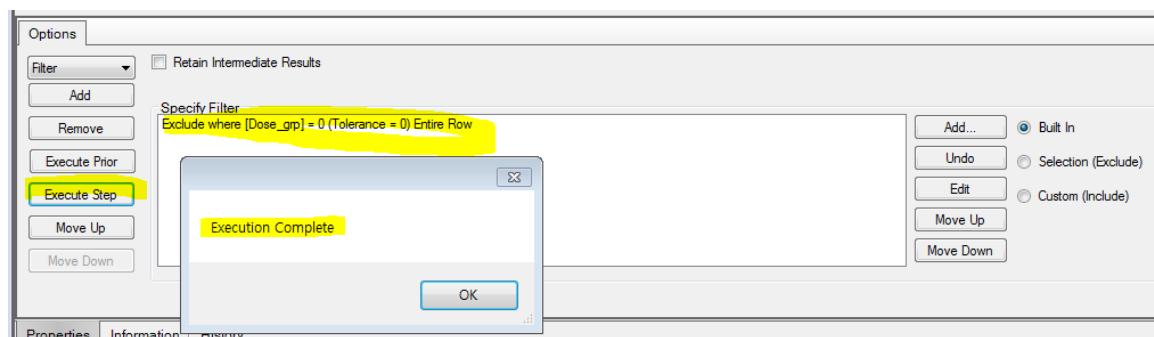
Data Wizard Step0|| Filter 기능을 추가한다. Data Wizard → Seup → Options → Action 탭에서 Filter를 선택하고, 그 아래에 위치한 Add 단추를 누른다.



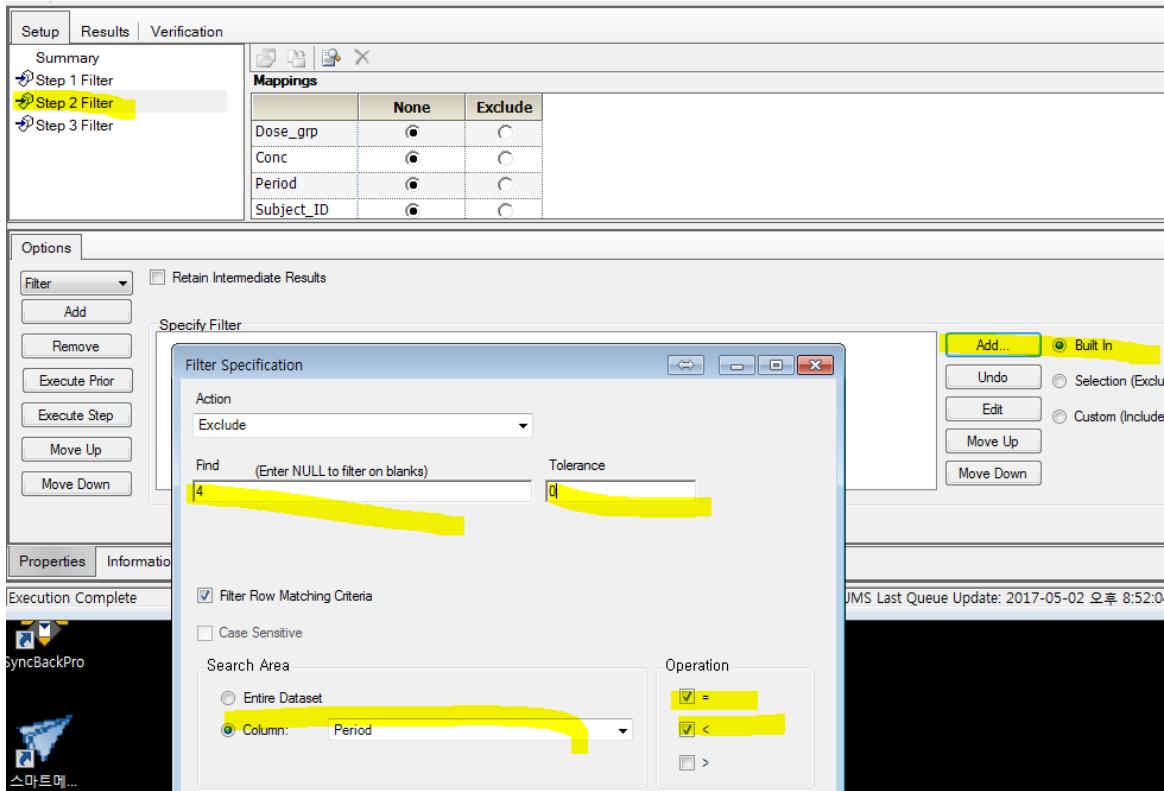
먼저 자료가 없는 [Dose_group]=0인 군을 제거해야 하므로, Options → Filter → 우측 Add를 클릭하여 Filter 조건을 [Dose_group=0, Tolerance=0]으로 입력한다.



Filter 조건을 설정하면 Options에서 Execute Step 단추를 눌러 filter를 실행시킨다.



다음은 주수가 1, 2, 4주인 자료 레코드도 제거하여야 한다. 위의 과정을 반복하여 Step 2 Filter를 추가하고 Filter 조건을 Period≤4, Tolerance=0으로 설정한다.



Execute Step 단계를 실행시킨다. Results 창의 Final Results에서 Filter를 마친 최종 자료를 확인할 수 있다.

	Dose_grp (umol/Kg)	Conc (umol/Kg)	Period (week)	Subject_ID	Time (hr)	Dose	Conc_dose	Gender
1	10	0.99	1	6	0.5		0.099	male
2	10	0.86	1	8	0.5		0.086	male
3	10	0.46	1	10	0.5		0.046	male
4	10	2.4	1	26	0.5		0.24	male
5	10	0.27	1	28	0.5		0.027	male
6	10	1.4	1	30	0.5		0.14	male

○ 자료 탐색

아래와 같이 Filter된 자료를 이용하여 시간농도곡선을 XY 그래프로 그린다.

The screenshot shows the PK15 software interface with the 'Data Wizard' workspace selected. In the Object Browser on the left, 'PK15' is expanded, showing 'Data', 'Code', 'Tables', 'BQL Rules', 'Documents', 'Shortcuts', 'Workflow', 'Data Link', and 'Data Wizard'. The 'Data Wizard' item is highlighted with a yellow box. In the center, there are three tabs: 'Setup', 'Results' (which is selected and highlighted with a green box), and 'Verification'. Below the tabs is a 'Filter:' input field. A context menu is open over a table titled 'Final Results'. The menu has several options: 'Send To' (highlighted with a yellow box), 'Refresh Results', 'Copy to Data Folder', 'Export...', 'Print', 'PKS', and 'Dependencies'. The 'Plotting' option under 'Send To' is also highlighted with a yellow box. A submenu for 'Plotting' is displayed, containing 'Bar Plot', 'Column Plot', 'Box Plot', 'Histogram', 'XY Plot' (which is highlighted with a yellow box), 'QQ Plot', 'Scatter Plot Matrix', and 'XY Plot (X-Categorical)'. The main table 'Final Results' has columns: 'Dose_grp (umol/Kg)', 'Conc (umol/Kg)', 'Period ({week})', 'Subject_ID', and 'Time (t)'. Rows 9 through 16 are visible, with row 10 being the current selection (highlighted with a pink background).

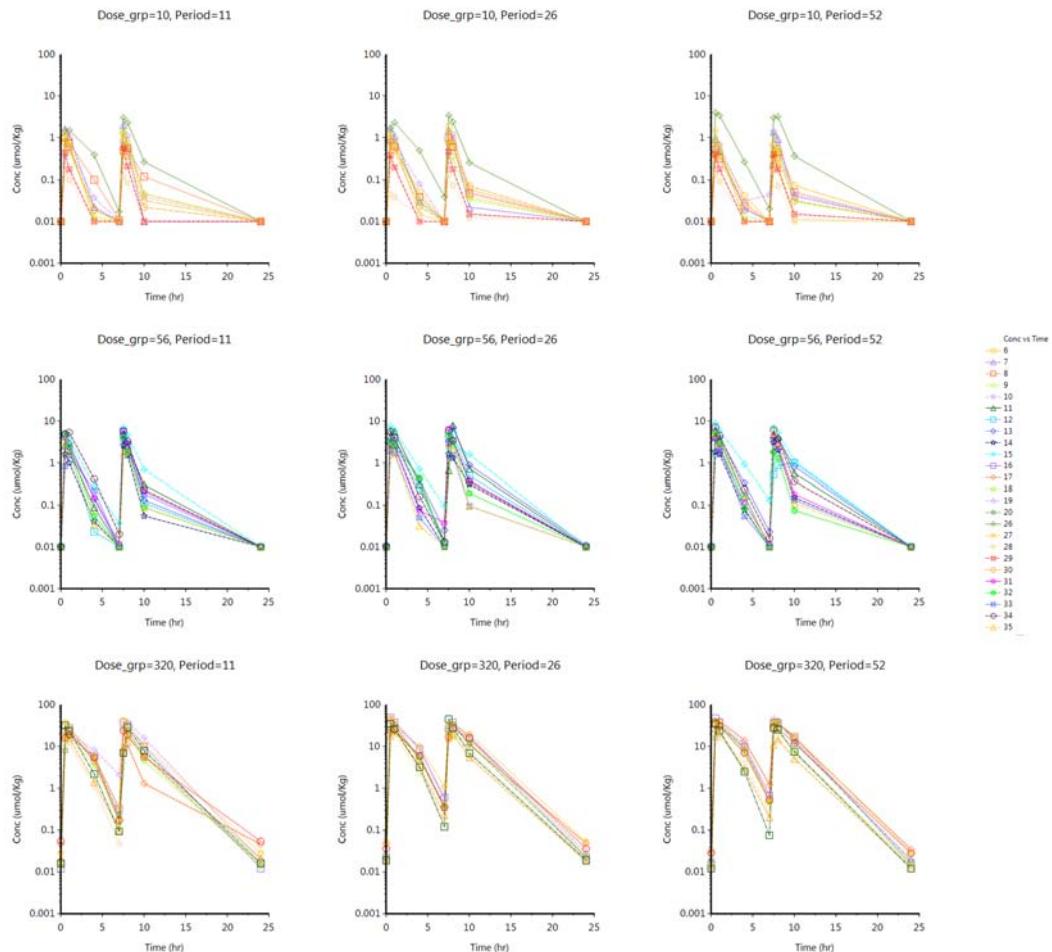
	Dose_grp (umol/Kg)	Conc (umol/Kg)	Period ({week})	Subject_ID	Time (t)
9	10	0,99	1	6	
10			1	8	
11			1	10	
12					
13					
14					
15					
16					

아래와 같이 자료를 맵핑하고 Y축을 Log로 한다. 격자조건(Lattice Conditions)이란 XY 그래프를 정렬하는 조건을 의미한다. 투여량(Dose_grp)은 행(가로줄)마다 달라지게, 주수(Period)는 열(세로줄)마다 달라지게 정렬하도록 한다. Y를 용량표준화 농도(Conc_dose)로 맵핑하면 용량표준화 시간농도곡선을 그릴 수 있다.

	None	X	Y	V2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Dose_grp	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" 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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conc	<input type="radio"/>	<input checked="" 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"/>
Period	<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"/>
Subject_ID	<input type="radio"/>	<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 type="radio"/>
Time	<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"/>
Dose	<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"/>
Conc_dose	<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"/>
Gender	<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"/>

Plot	Content	Appearance	Axis Label
Layout			
Lattice			
Axes	Scale	Range	Divisions
X	Linear	AutoScale Uniform Minimum: 0.001	Major: 5
Y	Logarithmic 10	AutoScale Best	Minor: 2
Y2			
Graphs	Content	Appearance	Axis Label
Conc vs Time	Scale	Range	Divisions
Regression	Linear	AutoScale Uniform Minimum: 0.001	Major: 5
Error Bars	Logarithmic 10	AutoScale Best	Minor: 2
Legend			
Reference Lines			

메뉴바의 Execute를 누르면, 다음과 같은 24시간 시간농도곡선을 개체, 투여량, 주수별로 일목요연하게 볼 수 있다.

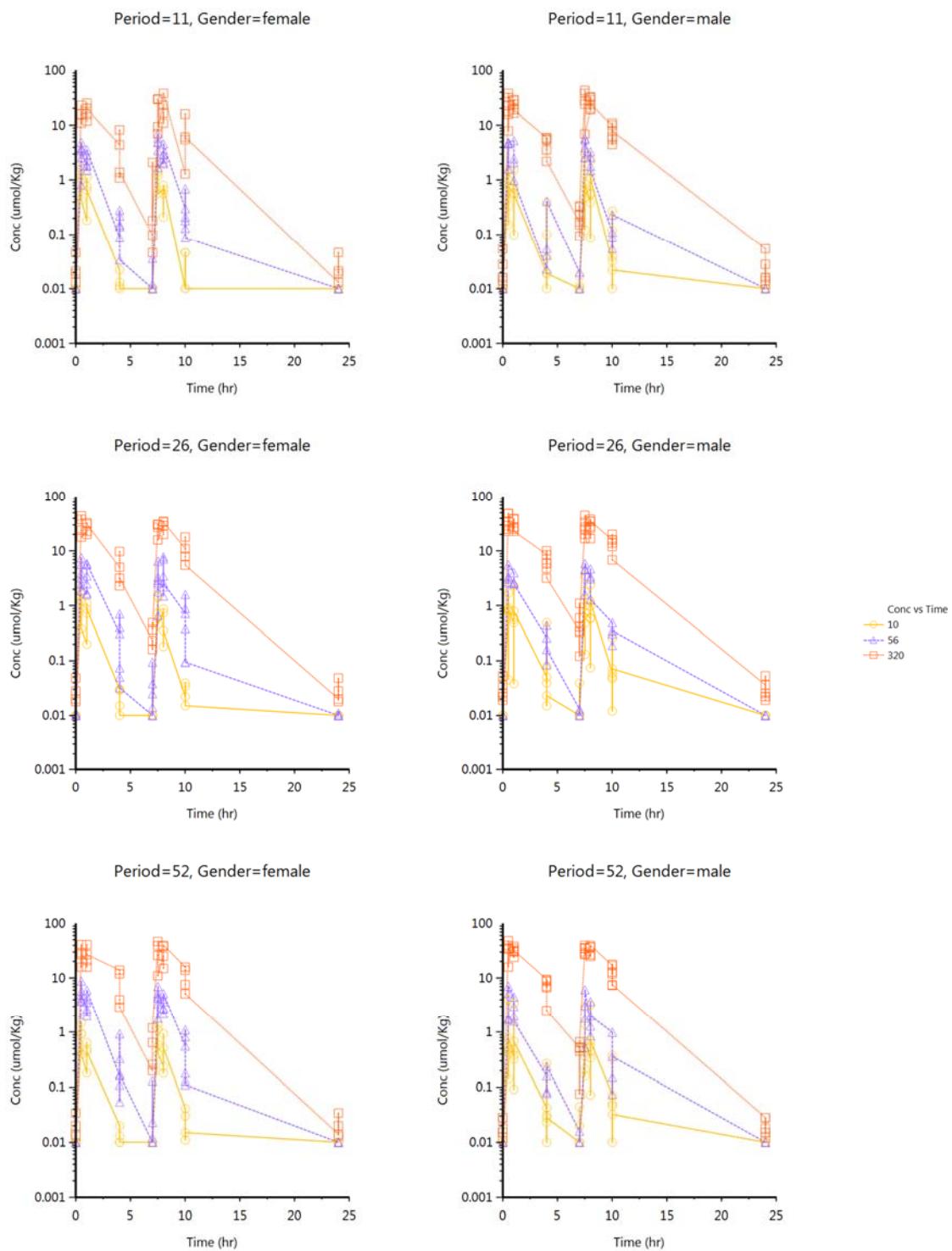


같은 자료에서 맵핑을 아래와 같이 하고, Y를 상용로그로 설정하면

Mappings

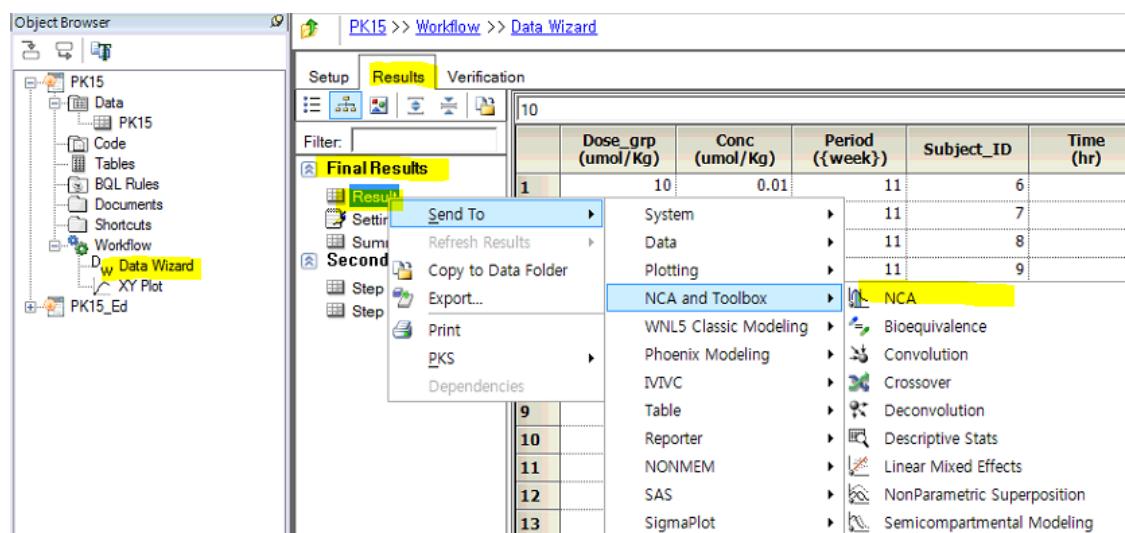
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
							Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Dose_grp	○	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○
Conc	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Period	○	○	○	○	○	○	●	○	○	●	○	●	○
Subject_ID	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Time	○	●	●	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Dose	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Conc_dose	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Gender	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○	●	○

아래와 같이 반로그 척도의 시간농도곡선을 투여량, 주수, 성별로도 얻을 수 있다.

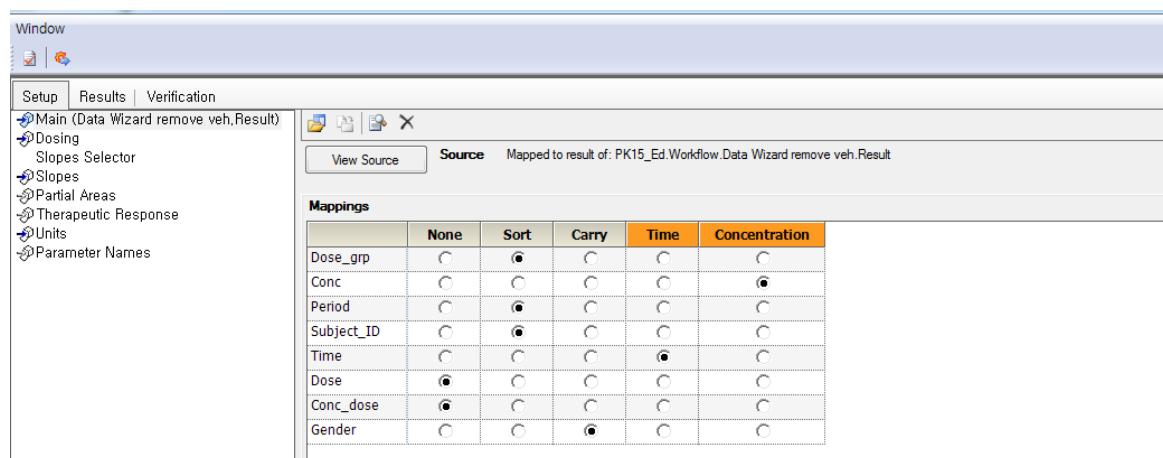


○ NCA 및 도표작성

Data Wizard → Results 탭 → Final Results → Result에 우클릭하여 Send To → NCA and Toolbox → NCA.



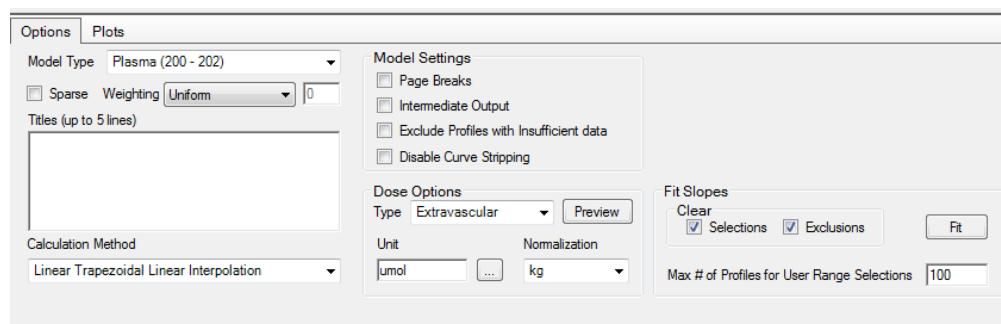
아래와 같이 맵핑한다.



Dosing은 Use internal Worksheet에 체크하고 Dose는 Dose_group에 적힌 것을 그대로 적고, Time of dose는 0, Tau에는 24를 입력한다(하루 투여량을 24시간 동안 2회에 걸쳐 나누어 경구 투약하였는데, 이것은 하루 투여량을 시간 0에 일회 투여한 것으로 봄).

	Dose_grp (umol/Kg)	Period {week}	Subject_ID	Dose (umol)	Time of Dose	Tau
1	10	11	6	10	0	24
2	10	11	7	10	0	24
3	10	11	8	10	0	24
4	10	11	9	10	0	24
5	10	11	10	10	0	24
6	10	11	26	10	0	24
7	10	11	27	10	0	24
8	10	11	28	10	0	24
9	10	11	29	10	0	24
10	10	11	30	10	0	24
11	10	26	6	10	0	24
12	10	26	7	10	0	24
13	10	26	8	10	0	24
14	10	26	9	10	0	24
15	10	26	10	10	0	24
16	10	26	26	10	0	24
17	10	26	27	10	0	24
18	10	26	28	10	0	24

Dosing 입력 후 Options의 unit에 μmol , Normalization에 kg 을 입력하고(투여량이 10, 56, 320 $\mu\text{mol}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 으로, 24시간 동안 10, 56, 320 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 을 투여한 것임), Fit Slopes의 Fit 단추를 누르면 NCA 분석이 수행된다.



- 투여량(dose_grp)과 주수(Period)별로 AUC_TAU, Cavg, CLss_F, Cmax, Tmax 비교

NCA 분석 결과를 투여량과 주수에 따라 나누어 기술 통계를 정리한다. 아래와 같이 NCA 결과 중 Final Parameters Pivoted를 우클릭하고 Send to → NCA and Tool Box → Descriptive stats 실행.

The screenshot shows the Phoenix Modeler interface with the 'Object Browser' on the left and the 'PK15 >> Workflow >> NCA' results window on the right. In the results window, the 'Final Parameters Pivoted' table is selected. A context menu is open over this table, with the path 'Send To' > 'NCA and Toolbox' > 'Descriptive Stats' highlighted in yellow. The table data is as follows:

	Dose_grp (umol/Kg)	Period (week)	Subject_ID	Rsq	Rsq_adjusted
1	10	11	6	0.63337247	0.26674494
2	10	11	7	0.35526316	-0.28947368
3	10	11	8	0.93964822	0.90947233
4	10	11	9	0.69774397	0.39548794
12					
13					
14					
15					
16					

다음과 같이 맵핑한다.

Mappings	None	Summary	Sort	Weight
Dose_grp	○	○	●	○
Period	○	○	●	○
Subject_ID	●	○	○	○
Rsq	●	○	○	○
Rsq_adjusted	●	○	○	○
Corr_XY	●	○	○	○
No_points_lambda_z	●	○	○	○
Lambda_z	●	○	○	○
Lambda_z_lower	●	○	○	○
Lambda_z_upper	●	○	○	○
HL_Lambda_z	●	○	○	○
Tlag	●	○	○	○
Tmax	○	●	○	○
Cmax	○	●	○	○
Cmax_D	●	○	○	○
Tlast	●	○	○	○
Clast	●	○	○	○
AUClast	●	○	○	○
AUCall	●	○	○	○
AUCINF_obs	●	○	○	○
AUCINF_D_obs	●	○	○	○
AUC_%Extrap_obs	●	○	○	○
AUCINF_pred	●	○	○	○
AUCINF_D_pred	●	○	○	○
AUC_%Extrap_pred	●	○	○	○
Tmin	●	○	○	○
Cmin	●	○	○	○
Cavg	○	●	○	○
Fluctuation%	●	○	○	○
CLss_F	○	●	○	○
MRTINF_obs	●	○	○	○
MRTINF_pred	●	○	○	○
Vz_F	●	○	○	○
Accumulation_Index	●	○	○	○
AUC_TAU	○	●	○	○
AUMC_TAU	●	○	○	○
Gender	●	○	○	○

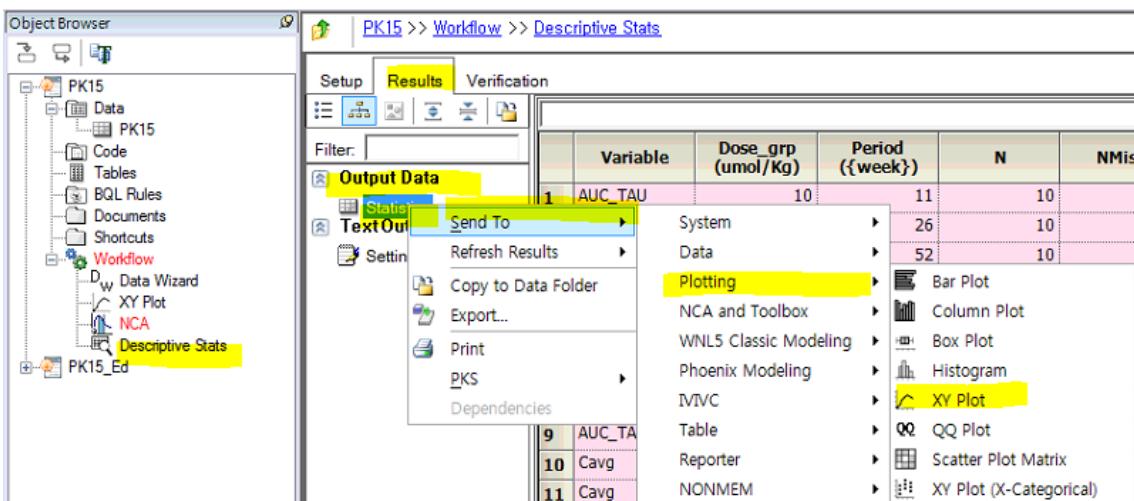
Excute를 실행하면

The screenshot shows the Phoenix software interface with the 'Results' tab selected. On the left, there's a tree view with 'Output Data' expanded, showing 'Statistics' and 'Text Output'. The main area displays a table of descriptive statistics:

	Variable	Dose_grp	Period	N	NMiss	Nobs	Mean	SD
1	AUC_TAU	10	11	10	0	10	3.8669	2.8627651
2	AUC_TAU	10	26	10	0	10	4.221225	3.4662648
3	AUC_TAU	10	52	10	0	10	3.884175	4.8199439
4	AUC_TAU	56	11	10	0	10	13.8972	5.5025027
5	AUC_TAU	56	26	10	0	10	18.995725	8.6985629
6	AUC_TAU	56	52	10	0	10	17.777575	8.3023985
7	AUC_TAU	320	11	10	0	10	161.92625	57.674385
8	AUC_TAU	320	26	10	0	10	237.81398	66.078681
9	AUC_TAU	320	52	10	0	10	240.3292	75.073455
10	Cavg	10	11	10	0	10	0.16112083	0.11928188
11	Cavg	10	26	10	0	10	0.17588438	0.1444277
12	Cavg	10	52	10	0	10	0.16184063	0.200831
13	Cavg	56	11	10	0	10	0.57905	0.22927095
14	Cavg	56	26	10	0	10	0.79148854	0.36244012
15	Cavg	56	52	10	0	10	0.74073229	0.34593327
16	Cavg	320	11	10	0	10	6.7469271	2.4030994
	Cavg	320	26	10	0	10	0.0000156	0.2522741

- 주수에 따른 AUC_TAU, Cavg, CLss_F, Cmax, Tmax의 변화를 XY 그래프로 그려보자.

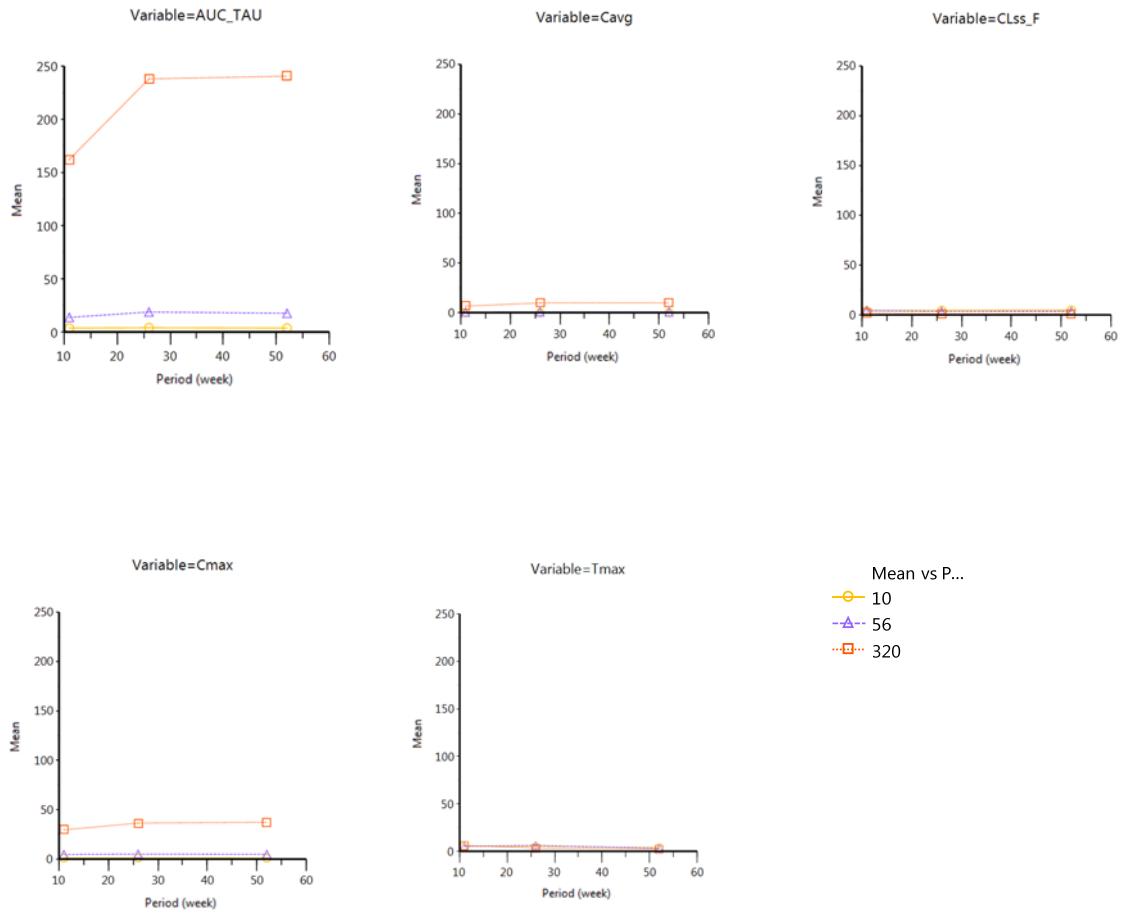
Output Data → Statistics 우클릭 후 Send To → Plotting → XY Plot.



아래와 같이 맵핑한다.

Mappings							Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Variable	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○	●	○
Dose_grp	○	○	○	○	●	○	○	○	○	●	○	●	○
Period	○	●	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
N	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
NMiss	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
NObs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Mean	○	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
SD	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
SE	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Variance	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Min	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Median	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Max	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Range	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
CV%	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Harmonic Mean	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Pseudo SD	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Mean Log	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
SD Log	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Geometric Mean	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
CV% Geometric Mean	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Skewness	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Kurtosis	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
KS PValue	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○

Execute를 실행하면 다음과 같은 그래프를 얻을 수 있다.



- 투여량, 주수, 성별에 따라서 AUC_TAU, Cavg, CLss_F, Cmax, Tmax를 요약해보자.

Workflow → NCA → Results → Output Data → Final Parameters Pivoted 우클릭 후 Send To → NCA and Toolbox → Descriptive stats

The screenshot shows the Phoenix Modeler interface. The left pane is the Object Browser with a tree structure including PK15, PK15_Data, PK15_Code, PK15_BQL_Rules, PK15_Documents, PK15_Shortcuts, Workflow, and PK15_Ed. The right pane is the Results tab under PK15 > Workflow > NCA. It contains three tabs: Setup, Results (highlighted), and Verification. The Results tab displays a table of 'Final Parameters' with columns: Dose_grp (umol/Kg), Period (week), Subject_ID, Rsq, and Rsq_adjusted. The table has 16 rows labeled 1 through 16. A context menu is open over the first few rows, with 'Send To' highlighted. The 'Send To' menu leads to the 'NCA and Toolbox' section, which includes options like NCA, Bioequivalence, Convolution, Crossover, Deconvolution, Descriptive Stats (highlighted), Linear Mixed Effects, NonParametric Superposition, and Semicompartmental Modeling.

	Dose_grp (umol/Kg)	Period (week)	Subject_ID	Rsq	Rsq_adjusted
1	10	11	6	0.63337247	0.26674494
2	10	11	7	0.35526316	-0.28947368
3	10	11	8	0.93964822	0.90947233
4			9	0.69774397	0.39548794
5			10		
6			11	0.1999275	0.8399855
7			12		
8			13		
9			14		
10			15		
11			16		

다음과 같이 매핑한다.

Mappings	None	Summary	Sort	Weight
Dose_grp	○	○	●	○
Period	○	○	●	○
Subject_ID	●	○	○	○
Rsq	●	○	○	○
Rsq_adjusted	●	○	○	○
Corr_XY	●	○	○	○
No_points_lambda_z	●	○	○	○
Lambda_z	●	○	○	○
Lambda_z_lower	●	○	○	○
Lambda_z_upper	●	○	○	○
HL_Lambda_z	●	○	○	○
Tlag	●	○	○	○
Tmax	○	●	○	○
Cmax	○	●	○	○
Cmax_D	●	○	○	○
Tlast	●	○	○	○
Clast	●	○	○	○
AUClast	●	○	○	○
AUCall	●	○	○	○
AUCINF_obs	●	○	○	○
AUCINF_D_obs	●	○	○	○
AUC_%Extrap_obs	●	○	○	○
AUCINF_pred	●	○	○	○
AUCINF_D_pred	●	○	○	○
AUC_%Extrap_pred	●	○	○	○
Tmin	●	○	○	○
Cmin	●	○	○	○
Cavg	○	●	○	○
Fluctuation%	●	○	○	○
CLss_F	○	●	○	○
MRTINF_obs	●	○	○	○
MRTINF_pred	●	○	○	○
Vz_F	●	○	○	○
Accumulation_Index	●	○	○	○
AUC_TAU	○	●	○	○
AUMC_TAU	●	○	○	○
Gender	○	○	●	○

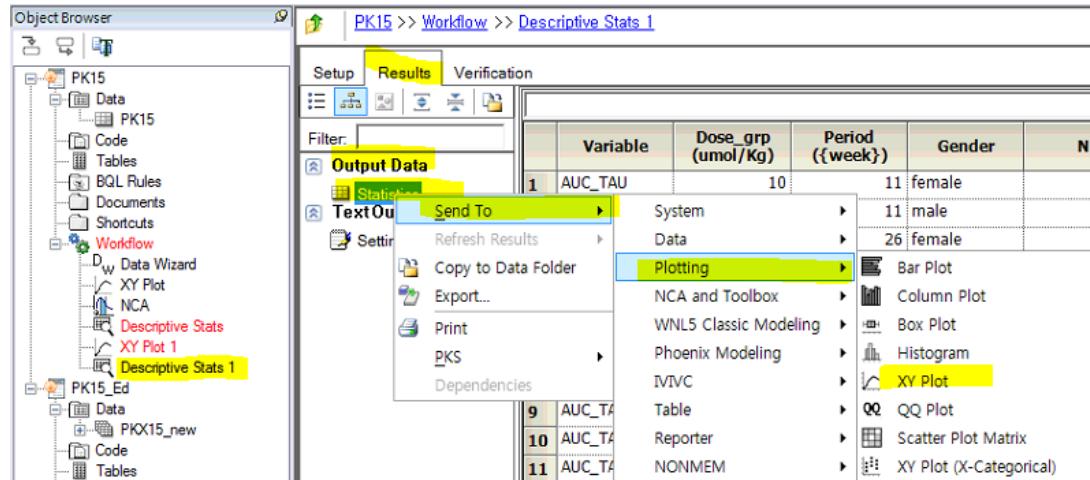
Execute를 실행하면 투여량, 주수, 성별에 따라서 AUC_TAU, Cavg, CLss_F, Cmax, Tmax를 요약할 수 있다.

The screenshot shows a software interface with a menu bar at the top. The 'Results' tab is selected. On the left, there's a sidebar with 'Output Data' expanded, showing 'Statistics', 'Text Output', and 'Settings'. The main area is a table with the following data:

	Variable	Dose_grp (umol/Kg)	Period ({week})	Gender	N	NMiss	NObs	Mean	SD
1	AUC_TAU	10	11	female	4	0	4	3.411	1.4754953
2	AUC_TAU	10	11	male	6	0	6	4.1708333	3.6288269
3	AUC_TAU	10	26	female	4	0	4	3.383	1.575717
4	AUC_TAU	10	26	male	6	0	6	4.7800417	4.3818292
5	AUC_TAU	10	52	female	4	0	4	2.583125	1.0360608
6	AUC_TAU	10	52	male	6	0	6	4.7515417	6.2382946
7	AUC_TAU	56	11	female	6	0	6	14.297667	5.3928657
8	AUC_TAU	56	11	male	4	0	4	13.2965	6.4466327
9	AUC_TAU	56	26	female	6	0	6	20.705583	10.806968
10	AUC_TAU	56	26	male	4	0	4	16.430938	4.2102247
11	AUC_TAU	56	52	female	6	0	6	20.023042	9.3623657
12	AUC_TAU	56	52	male	4	0	4	14.409375	5.957268
13	AUC_TAU	320	11	female	4	0	4	147.88994	76.770113
14	AUC_TAU	320	11	male	6	0	6	171.28379	46.781637
15	AUC_TAU	320	26	female	4	0	4	212.966	76.077684
16	AUC_TAU	320	26	male	6	0	6	254.37929	59.695797
17	AUC_TAU	320	52	female	4	0	4	223.54494	100.1781
18	AUC_TAU	320	52	male	6	0	6	251.51871	61.219575
19	Cavg	10	11	female	4	0	4	0.142125	0.061478973
20	Cavg	10	11	male	6	0	6	0.17378472	0.15120112
21	Cavg	10	26	female	4	0	4	0.14095833	0.065654876
22	Cavg	10	26	male	6	0	6	0.1991684	0.18257621
23	Cavg	10	52	female	4	0	4	0.10763021	0.043169202

– 다음은 주수에 따르는 AUC_TAU, Cavg, CLss_F, Cmax, Tmax의 변화를 성별에 따라서 XY 그래프로 그려보자.

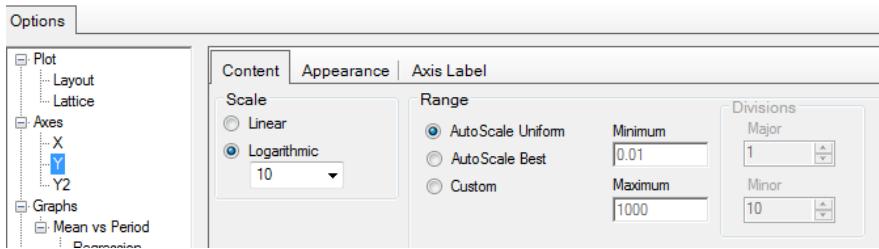
아래의 Descriptive stats 1 → Results → Output Data → Statistics 우클릭 후 Send To → Plotting → XY Plot



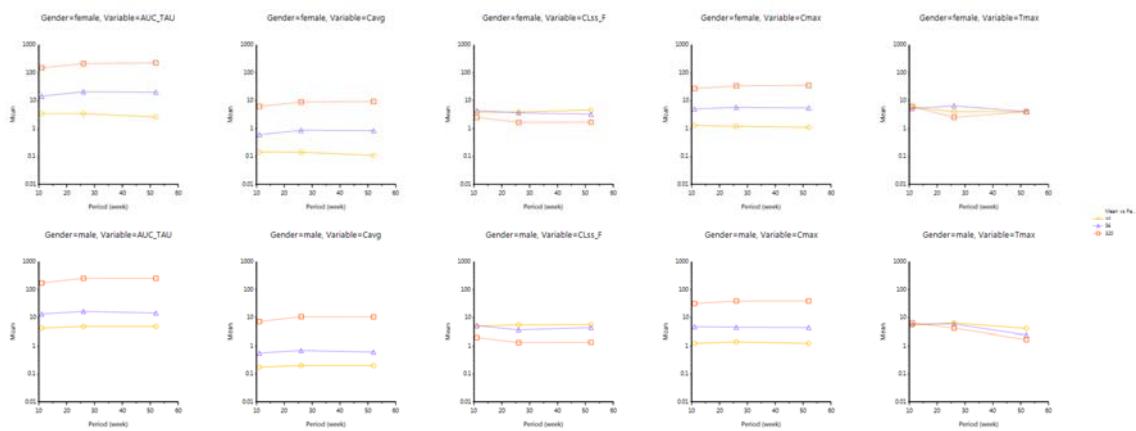
아래와 같이 맵핑한다.

Variable	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
							Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Dose_grp	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Period	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Gender	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●
N	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
NMiss	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
NObs	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Mean	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
SD	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
SE	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Variance	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Min	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Median	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Max	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Range	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
CV%	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Harmonic Mean	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Pseudo SD	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Mean Log	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
SD Log	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Geometric Mean	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
CV% Geometric Mean	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Skewness	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
Kurtosis	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●
KS PValue	●	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●	●

Y축을 Log로 설정하고



Excute를 누르면, 주수에 따른 AUC_TAU, Cavg, CLss_F, Cmax, Tmax의 변화를 성별에 따라서 그릴 수 있다.



- 투여량에 따른 AUCall의 변화를 성별, 주수별로 그려보자.

NCA → Results → Output Data → Final Parameters Pivoted 우클릭 후 Send To → Plotting → XY Plot.

The screenshot shows the Phoenix NCA software interface. On the left is the Object Browser with a tree view of project files: PK15 (Data, Code, Tables, BQL Rules, Documents, Shortcuts, Workflow), PK15.Ed (Data, Code, Tables, BQL Rules, Documents), and PK15 >> Workflow > NCA. The 'NCA' node under 'Workflow' is selected and highlighted with a yellow box. In the center, the 'Results' tab is active, showing the 'Output Data' table. The table has columns: Dose_grp (umol/Kg), Period ({week}), Subject_ID, Rsq, and Rsq_adjusted. There are five rows labeled 1, 2, 3, 12, and 13. A context menu is open over the 'Final Parameters Pivoted' row, with 'Plotting' highlighted and also highlighted with a yellow box. The 'Plotting' submenu contains options like Bar Plot, Column Plot, Box Plot, Histogram, XY Plot (highlighted with a yellow box), QQ Plot, Scatter Plot Matrix, and XY Plot (X-Categorical). The 'NCA' node in the Object Browser is also highlighted with a yellow box.

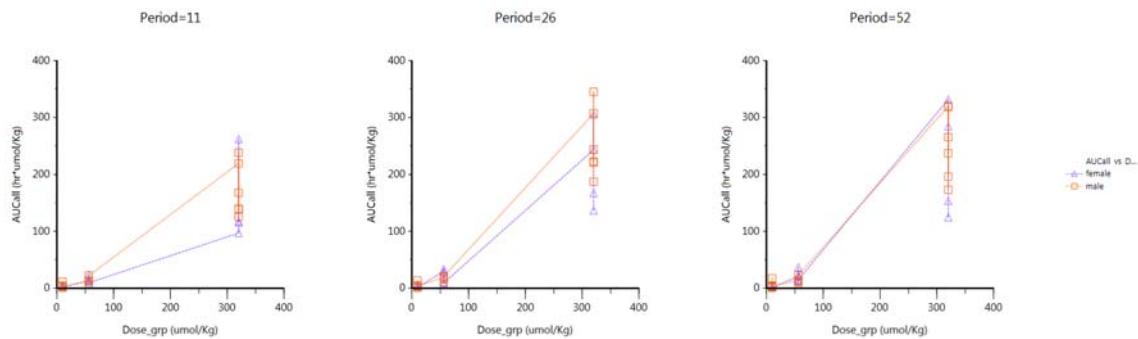
	Dose_grp (umol/Kg)	Period ({week})	Subject_ID	Rsq	Rsq_adjusted
1	10	11	6	0.63337247	0.26674494
2	10	11	7	0.35526316	-0.28947368
3	10	11	8	0.93964822	0.90947233
12				0.69774397	0.39548794
13					

다음과 같이 맵핑한다.

Mappings

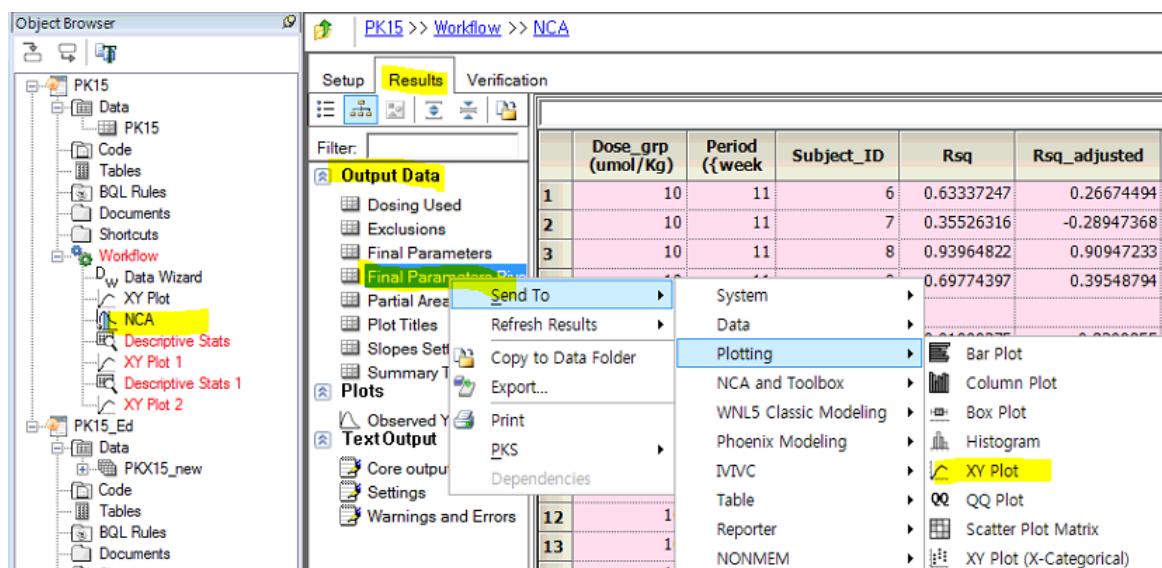
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
							Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Dose_grp	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Period	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Subject_ID	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Rsq	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Rsq_adjusted	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Corr_XY	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
No_points_lambda_z	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Lambda_z	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Lambda_z_lower	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Lambda_z_upper	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Ht_Lambda_z	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tlag	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tmax	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cmax	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cmax_D	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tlast	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Clast	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUClast	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCall	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
AUCINF_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCINF_D_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUC_%Extrap_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCINF_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCINF_D_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUC_%Extrap_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tmin	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cmin	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cavg	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Fluctuation%	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
CLss_F	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
MRTINF_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
MRTINF_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Vz_F	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Accumulation_Index	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUC_TAU	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUMC_TAU	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Gender	●	○	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Execute를 실행하면 아래와 같은 그래프를 얻을 수 있다.



- 투여량에 따른 Cmax의 변화를 성별, 주수별로 그려보자.

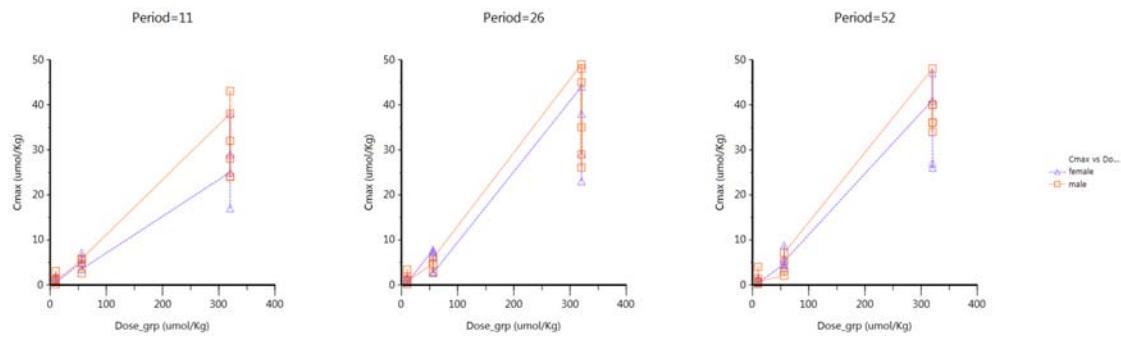
NCA → Results → Output Data → Final Parameters Pivoted 우클릭 후 Send To → Plotting → XY Plot.



다음과 같이 맵핑한다.

Mappings							Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Dose_grp	●	●	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Period	●	○	○	○	○	○	○	●	●	●	○	●	○
Subject_ID	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Rsq	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Rsq_adjusted	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Corr_XY	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
No_points_lambda_z	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Lambda_z	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Lambda_z_lower	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Lambda_z_upper	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
HL_Lambda_z	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tlag	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tmax	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cmax	●	○	●	●	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cmax_D	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tlast	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Clast	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUClast	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCall	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCINF_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCINF_D_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUC_%Extrap_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCINF_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUCINF_D_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUC_%Extrap_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Tmin	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cmin	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Cavg	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Fluctuation%	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
CLss_F	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
MRTINF_obs	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
MRTINF_pred	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Vz_F	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Accumulation_Index	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUC_TAU	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
AUMC_TAU	●	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	●	○
Gender	●	○	○	○	●	●	○	○	○	●	○	●	○

Execute를 실행하면 아래와 같은 그래프를 얻을 수 있다.



결론적으로 AUCall이나 Cmax는 $10, 56, 320 \mu\text{mol}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 의 투여량 범위에서 선형적으로 증가하였다. 약물 노출의 성별 차이도 없었다. 따라서 대사능 의존성(용량 의존성) 혹은 성별 의존성 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

9. 종간 스케일링(inter-species scaling)

9.1. 여러 종에 자료를 외삽하는 이유와 시기(when and why do we extrapolate data across species?)

앞 절에서 실제 동물에서 얻었던 AUC 와 C_{max} 와 같은 약물노출 지표의 평가에 대하여 논의하였다. 이번 절에서는 동물에서 얻은 자료를 이용하여, 청소율과 같은 약동학 특성이나 약물노출을 사람에서 어떻게 예측하는지 알아보고자 한다. 대개의 약물은 동물자료로 사람 약동학이 잘 예측되나, 잘 안되는 약물도 있다. 어떤 약물은 스케일링이 불가능한 이유 자체가 흥미롭다. 이런 약물은 어떤 점이 다르고, 어떻게 해야 예측을 잘 할 수 있을까?

언제 스케일링을 할까? 선도물질 발견(lead identification) 단계, 선도물질 최적화(lead optimization) 초기 단계에는 물리화학적 자료 기반의 *in silico* 모형에서 주로 외삽한다. 선도물질 최적화(lead optimization) 및 신약후보선정(prenomination) 단계에는 미세소체(microsomes) 및 간세포의 *in vitro* 자료로부터 외삽한다. 신약후보선정(prenomination) 단계에서 급성 정맥내 혹은 혈관외 투여 후 얻은 *in vivo* 자료로부터 스케일링을 수행하기도 하며, IND 문서화를 완료하는 동안 얻은 독성동태학 자료로부터 할 수도 있다(그림 9-1).

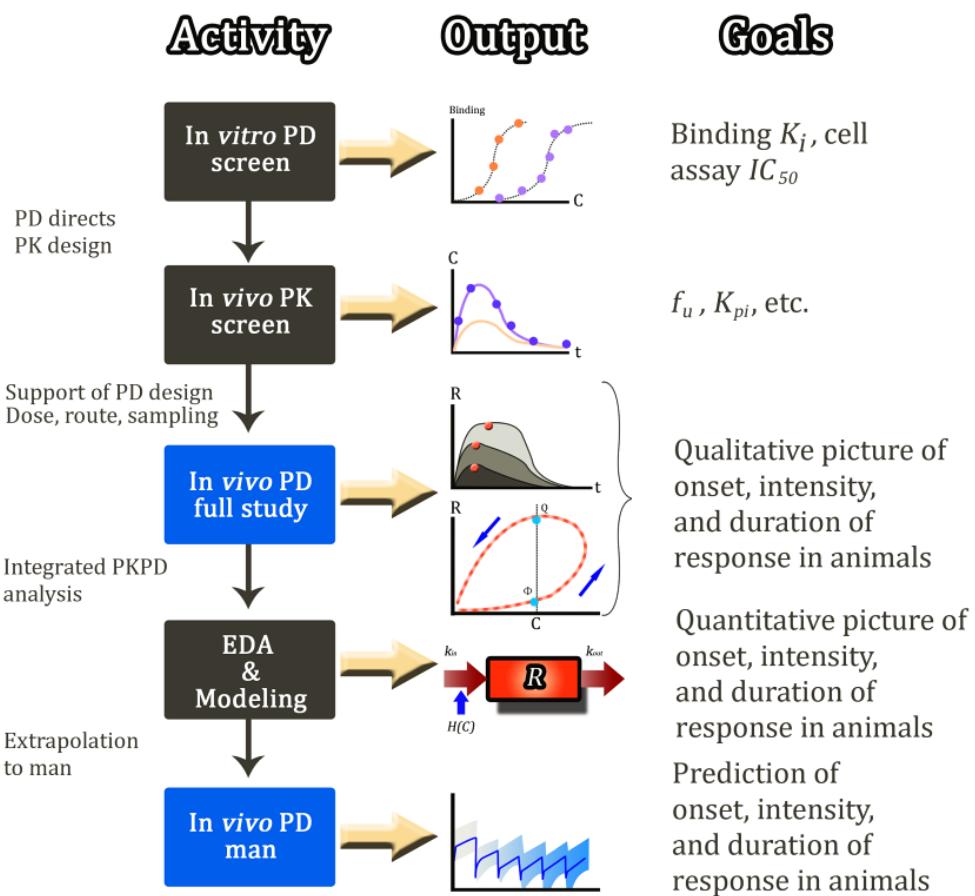


그림 9-1. 신약개발에서 *in vitro* 및 *in vivo* 스케일링에 대한 도식적인 그림. 예측의 정확도 및 정밀도가 약물 종류에 따라서 상당한 차이를 보이기는 해도, 위의 과정보다 먼저 물리화학적 자료로부터 스케일링을 한다. EDA: exploratory/graphical data analysis.

사람에 대한 외삽을 신약개발단계 초기에 할수록, 예측값의 위험성은 확실히 증가한다. 일반적으로 후기에 외삽할수록 좀 더 예측력이 높고 확증적이다. 자료의 출처가 다양할수록 예측된 사람 모수의 변이를 더 잘 이해할 수 있다. 흔히 미세소체나 간세포의 *in vitro* 실험에서 단일점 방법(single point approach)으로 내인성 청소율을 구하는데, 이는 실제 간 대사능에 대한 불완전한 측정값일 뿐만 아니라 V_{max}, K_m 모수 같은 비선형성을 고려하지도 않는다. 다행히 *in vivo* 실험에서 비선형성이 자주 관찰된다.

스케일링은 왜 그리고 언제 하는가(그림 9-2)? 전임상에서 스케일링은, 어떤 약물이 사람에서

가장 좋은 약동학 특성을 보여 줄지 결정하는 과정의 한 부분이다. 다시 말하면, 비용 대비 이익 관점에서 그 약물이 살아남을지 평가하는 것이다.

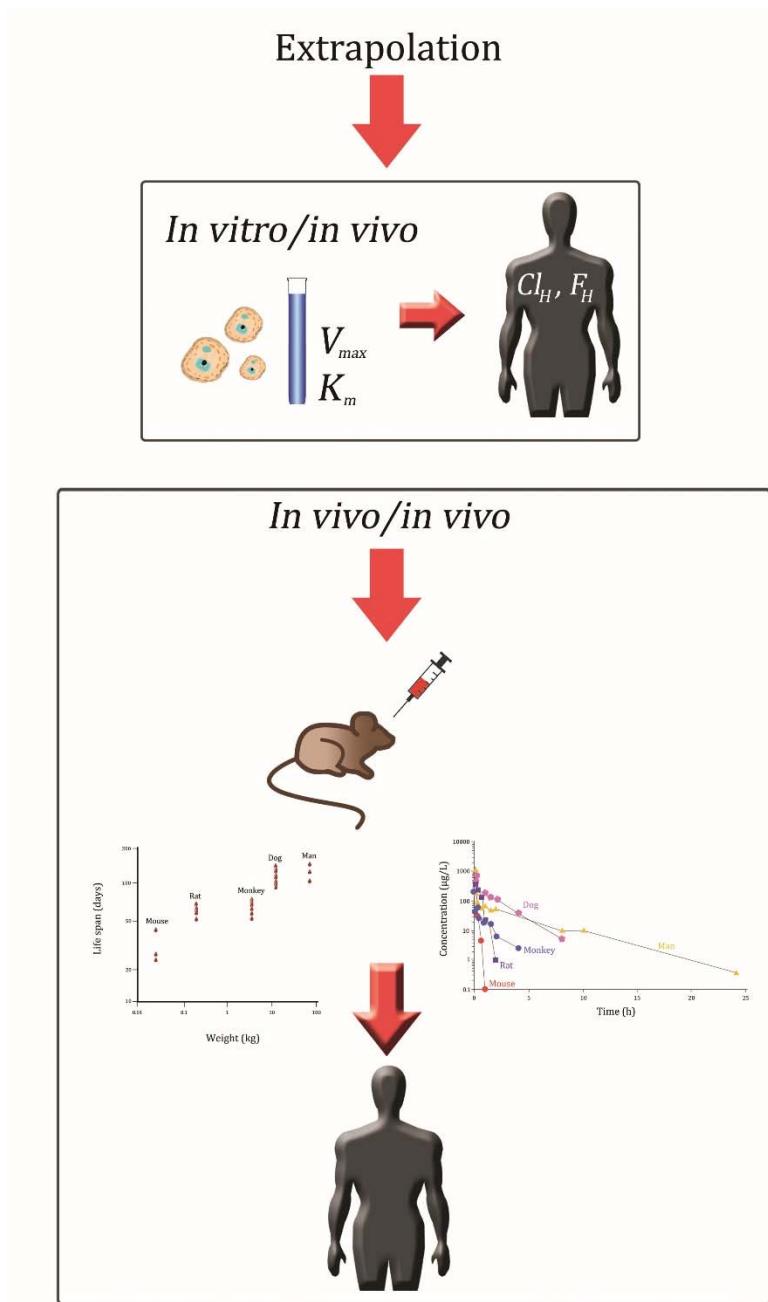


그림 9-2. 사람 약동학을 예측하는 두 가지 주요 방법에 대한 개략적인 그림. *In vitro/in vivo* 방법은, 시험관에서의 생화학이 사람을 비롯한 동물의 전체 간으로 스케일링이 가능하다고 생각한다. *In vivo/in vivo* 방법은, 동물의 생리적 과정이 사람에게까지 스케일링이 가능하다고 가정한다. V_{max} 와 K_m 은 효소 약동학의 Michaelis-Menten 모수이다. Cl_H 와 F_H 는 간 청소율 및 간 통과 후 이용률이다.

이전에 언급한 대로 스케일링은, 사람에서 용량을 추정하고, 약동학 모수를 예측하며, 시간농도곡선을 시뮬레이션하기 위하여 수행한다. 그러나 스케일링의 최종 목적은 사람에서 시간, 반응관계를 예측하는 것이기도 하다. 때로는 이러한 시간, 반응관계 예측 덕분에 프로젝트 중단을

막을 수도 있는데, 예를 들면, 약동학 특성이 최적은 아니더라도 반감기 반응으로 보아 사람에게 편리한 투약이 가능하다면 개발을 진행하기도 한다. 따라서 약력학 특성을 스케일링 할 때, 약물 특이적 모수(EC_{50}/IC_{50} , E_{max}/I_{max})뿐만 아니라 시스템 혹은 전환 모수(k_{in} , k_{out} , k_{tol})에도 관심을 가져야 한다.

이 절을 읽을 때 다음의 질문을 생각해 보기를 바란다.

- 스케일링이 언제 중요하며 언제 중요하지 않은가?
- 스케일링이 중요하지 않은 약물의 종류는?
- 왜 어떤 약물은 스케일링이 되고, 다른 약물은 안되는가?
- 스케일링이 안되는 약물은 뭐가 다른가?
- 신뢰할만한 스케일링을 하려면 어떤 실험자료가 필요한가?
- 어떻게 그리고 무엇으로 청소율(C_l), 항정상태 분포용적(V_{ss}) 등의 예측값 변이를 추정할 수 있는가?
- 어떤 조건에서 *in vivo* 자료와 *in vitro* 자료를 가장 잘 결합할 수 있는가?

스케일링은 사람에서 안전역(safety margin)를 예측할 때 가장 중요하다.

9.2. 알로메트리란 무엇인가?(what is allometry?)

약동학 모수를 체중과 관련짓는 이유를 궁금해 한 적이 있는가? 예를 들어, 우리는 청소율과 분포용적을 각각 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 로 표현하는 경우가 있다. 많은 생리적 모수 Y 가 아래 식과 같이 체중(BW)의 함수이다.

$$Y = a \cdot BW^b \quad (9-1)$$

모수마다 위 함수관계는 여러 동물 종에 걸쳐서 꽤 균일하다. 이런 규칙성 때문에, 다른 포유류의 값으로부터 사람을 비롯한 특정 종의 모수를 대단히 정확하게 예측할 수 있다. 담즙, 신장, 폐 배설 등 물리적 수송과정(physical transport process)으로 주로 제거되는 물질이나, 배치가 혈장단백결합과 무관한 물질에서 이 방법이 유용한 것으로 현재 입증되어 있다. 대사와 배설이

종에 따라서 정량적인 차이가 있는 경우는 알로메트리 스케일링이 잘 안될 수 있다. 예를 들어, 대사경로가 다르거나, 1, 2상 약물 대사반응이 이질적이거나, *CYP450* 동종효소 구성의 차이가 있는 경우이다. 인간 수명, 뇌의 상대적 무게, 뇌산소소모량처럼 정상 생물학적 변동의 예가 많기 때문에, 이런 현상은 자연법칙이 아닌 일반 생물학적 규칙성으로 본다.

에너지 소모량은 종간 약동학 차이를 이해하는데 있어 매우 중요한데, 이는 약물을 제거하는데 드는 에너지량에 다양하게 영향을 미치기 때문이다. 일반적으로 체질량이 증가하면 단위질량당 대사율이 점진적으로 감소하며, 이는 다시 세포 수준의 전환속도에 영향을 미치게 된다. 이점과 관련하여, 산소소모량이 크기에 따라서 종마다 다른 현상을 그림 9-3에 제시하였다.

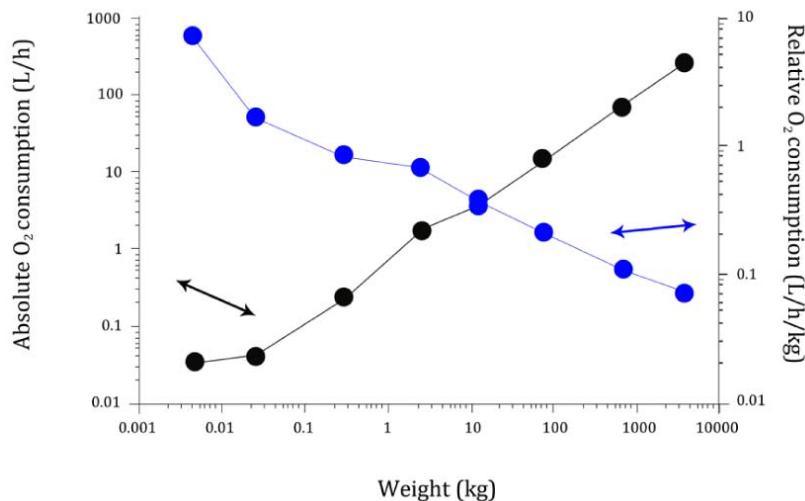


그림 9-3. 여러 포유류에서 체질량을 기초로 한 산소소모량 관측값. 단위 체질량당 산소소모량(파란 동그라미)은 신체 사이즈가 감소할수록 급격히 증가한다(Schmidt-Nielson [1995]). 절대 산소소모량(absolute oxygen consumption)은 검정색 동그라미로 나타내었다. 체중과 산소소모량의 범위가 넓어서 보기 좋게 하기 위하여, XY 모두 로그척도를 사용하였다.

작은 동물일수록 상대 산소소모량(relative oxygen consumption)이 엄청나게 증가하므로, 조직 1 g 당 산소소모량 및 혈류량은 생쥐가 코끼리의 100배 정도 된다. 심박수, 호흡수, 사료섭취, 약물 전환 등과 같은 다른 생리적 변수도 유사하게 영향을 받는다(Singer [2004]).

9.3. 알로메트리 공식(allometric equations)

체내 여러 과정의 규모는 해당 유기체의 사이즈에 따라서 일정한 방식으로 변화한다. 유기체의 대사율은 체중의 0.75제곱에 비례한다.

$$\text{Metabolic rate} = a \cdot BW^{0.75} \quad (9-2)$$

여기서 a 는 적당한 단위의 상수이다.

전환시간은 $BW^{0.25}$ 에 비례한다.

$$\text{Turnover time} = \frac{\text{Energy content of organism}}{\text{Metabolic rate}} = \frac{a_1 \cdot BW^{1.0}}{a_2 \cdot BW^{0.75}} \quad (9-3)$$

$$\text{Turnover time} \propto a_3 \cdot BW^{0.25} \quad (9-4)$$

약동학 모수와 신체 사이즈는 어떤 관계가 있을까? 다음의 세 가지 관계를 보자(Schmidt-Nielsen [1984]).

$$\text{surface} \propto \text{length}^2 \quad S \propto L^2$$

$$\text{volume} \propto \text{length}^3 \quad S \propto L^3$$

$$\text{surface} \propto \text{volume}^{\frac{2}{3}} \quad S \propto V^{\frac{2}{3}}$$

세 번째 관계를 보면, 인체의 용적이 증가한다고 표면적이 같은 비율로 증가하는 것이 아니고 용적의 2/3제곱의 비율로 증가한다. 이와 유사하게 회귀모형으로 약동학 모수를 체중과 관계지어 보이도록 할 것이다.

종내 또는 종간 외삽을 할 때, 체중에 대하여 회귀분석을 하는 것이 가장 정확한 방법이므로 이를 권장한다. 쉽게 측정할 수 있는 체중과 달리, 체표면적은 측정하기가 어렵다. 그러므로, 체표면적 모수를 사용하려면 참조표준이 필요하다. 체표면적이 체중보다 종간 예측력이 떨어지는 이유에 대한 이론이 제시되기도 하였다(Calabrese [1991], Schmidt-Nielsen [1995]).

살아 있는 유기체의 체표면적은 측정하기도 어렵고 확인도 어렵다. 동물은 계절별 환경 요인에

따라서 외피 두께, 피하 지방 등을 증가시키는데, 이로 인하여 유효 체표면적이 변화되고 열조절도 영향을 받는다. 체표면적은 체중의 $2/3$ 제곱에 비례하여 변한다지만, 이는 비중이 일정하면서 체형이 기하학적으로 유사한 경우에만 해당된다. 사실, 체표면적에 따라서 대사율이 결정된다는 것은 엄청난 비약이다. Brody는 $BW^{2/3}$ 대신 BW^b 를 사용하는 것이 더 논리적이라고 제안하였다(Brody [1945]). 여기서 지수 b 는 종에 따라 다양한 변이를 보인다(0.5–0.8). 체중은 계산이 직접적이고 간단하며, 표 9-4, 9-5의 참조표준용 생쥐, 쥐, 개, 원숭이, 사람이 아닌 개별 동물의 자료를 그대로 활용할 수 있다. 체중 공식은 종간 예측을 타당하게 만들어주는 강력한 도구이다. 이런 보편적인 공식을 적용할 수 있는 약물과 없는 약물이 있다는 것을 확인하자(그림 9-4).

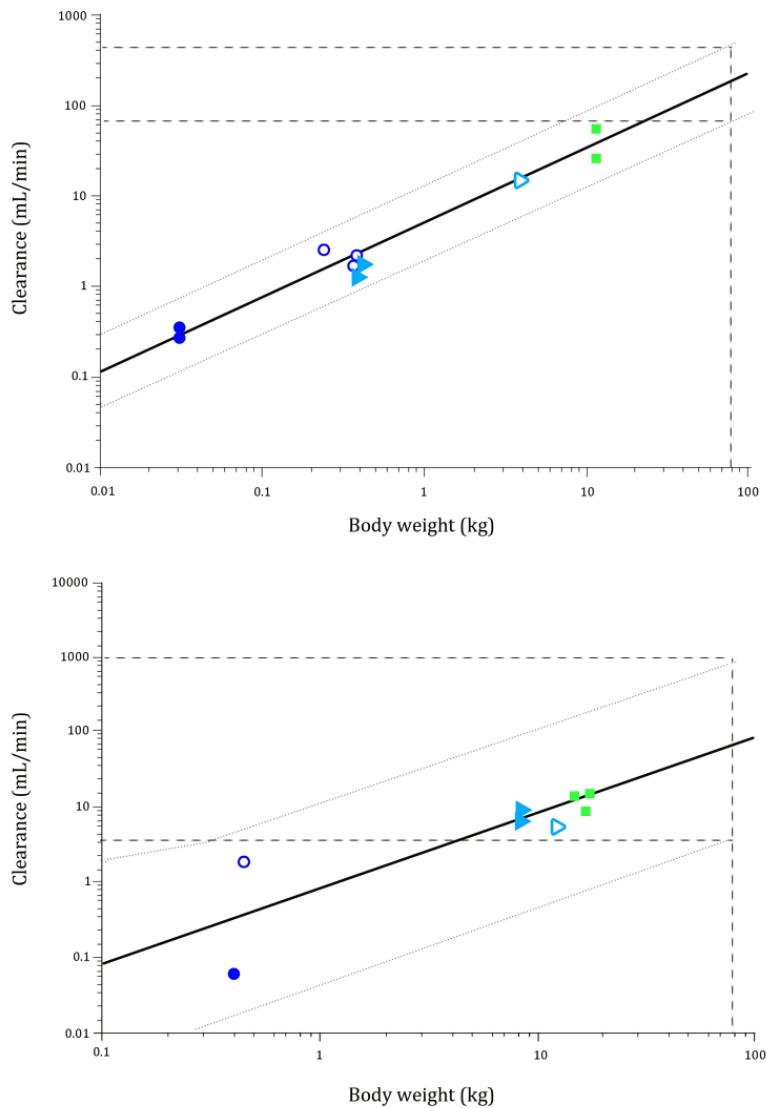


그림 9-4. 스케일링이 가능한 약물(상단)과 어려운 약물(하단)의 혈장청소율. 체중 70kg의 청소율 예측구간(prediction interval)을 보면, 상단은 10배, 하단은 1000배 범위이다.

그림 9-5는 서로 다른 두 약물의 V_{ss} 에 대한 알로메트리 자료를 보여준다. 상단 약물은 V_{ss} 가 정밀하게 추정되고, 하단은 추정값이 정밀하지 않다. 상단 약물은 주로 신장으로 청소되는 친수성이면서, 모든 종에서 혈장단백결합이 낮다. 반면 하단 약물은 간에서 대사되고 99%가 넘는 비선형 혈장단백결합을 보인다.

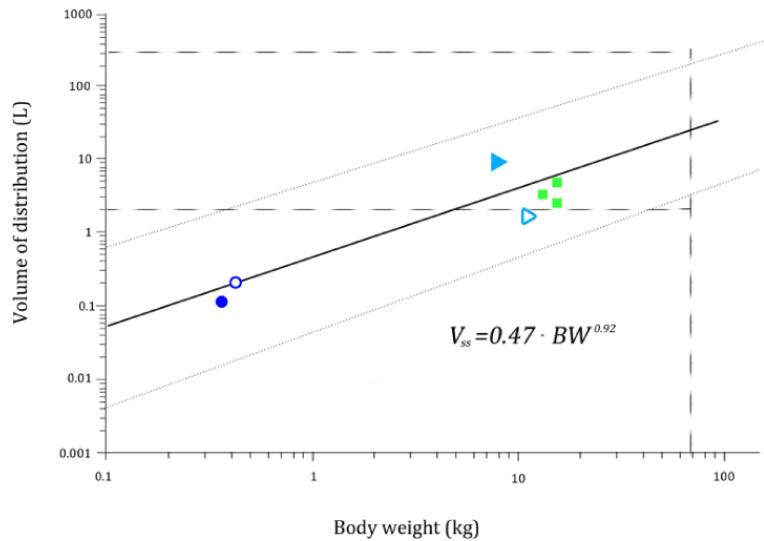
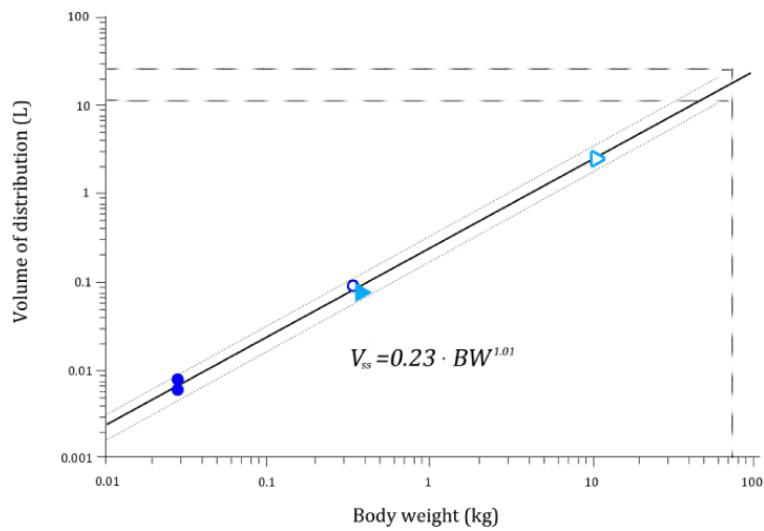


그림 9-5. 스케일링이 가능한 약물(상단)과 어려운 약물(하단)에서 V_{ss} 의 알로메트리 스케일링. XY 모두 로그척도인 알로메트리 그래프(allometric plot). 상단 그림의 예측구간이 좁은 것을 확인할 수 있다.

비슷하면서도 표준화된 조건 하에서 여러 종으로부터 얻은 자료로 회귀분석을 하는 것이 권장된다(Schmidt-Nielsen[1995]). 네 가지 생리적 변수와 체중 사이의 알로메트리 관계에 대한 예를 그림 9-6, 식 9-5, 9-6으로 설명하였다.

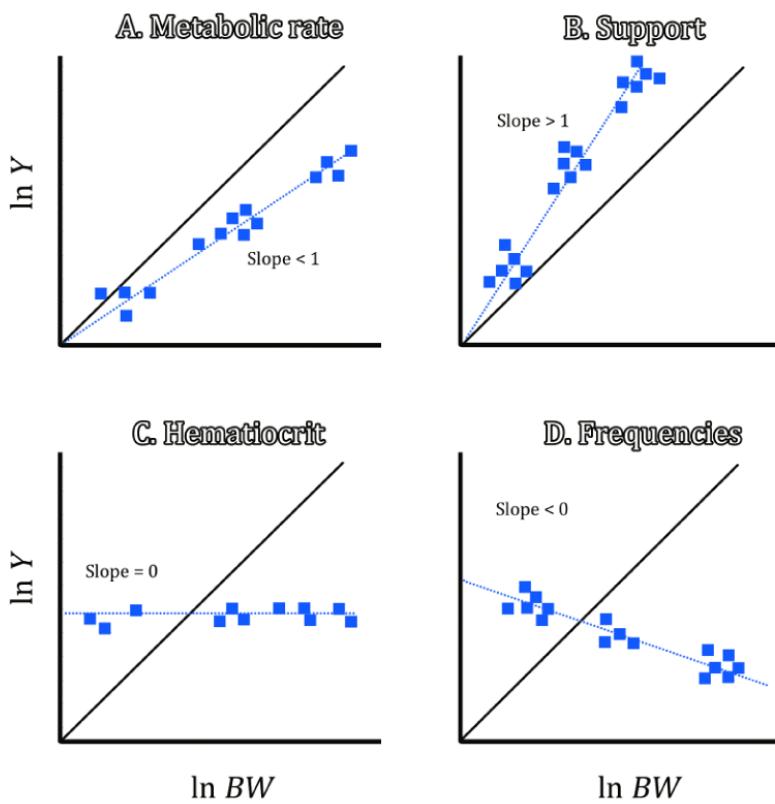


그림 9-6. 지수가 다른 알로메트리 그래프. 검은 실선은 지수가 1인 이론적인 관계이다(Schmidt-Nielsen[1995]). 그림 (A)는 체중에 따라 대사율이 증가하는 것을 보여준다($b \approx 0.75$). 그림 (B)는 포유류의 지지구조(가령, 뼈의 단면적)가 체중에 비하여 과도하게 증가하는 것을 보여준다($b \approx 1.08$). 그림 (C)는 적혈구 용적률(hematocrit)과 같은 일부 변수는 체중과 관계가 없음을 보여준다($b=0$). 그림 (D)는 체중이 증가함에 따라 심박수가 감소하는 것을 보여준다($b \approx -0.25$). $\ln Y$ 와 $\ln BW$ 는 각각의 변수에 자연로그를 취한 것이다.

앞에 언급한 대로, 생리적 변수 Y 와 체중 BW 의 관계는 지수함수로 표현할 수 있다.

$$Y = a \cdot BW^b \quad (9-5)$$

또는

$$\ln(Y) = \ln(a) + b \cdot \ln(BW) \quad (9-6)$$

상수 a 와 b 는 각각 체중이 1일 때의 Y 값(식 9-5), 로그로그 그래프의 기울기(식 9-6)이다. 그림 9-7의 예를 보자. 이 그림은 쥐, 원숭이, 개, 사람에서 약물 X 의 청소율에 대한 알로메트리 자료이다. 설치류로부터 예측한 이 약물의 청소율이 사람에게 얼마나 잘 맞는지 알 수 있다.

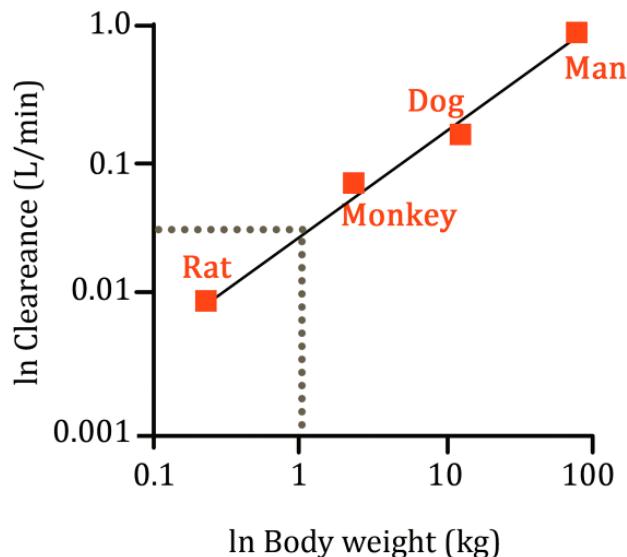


그림 9-7. 쥐, 원숭이, 개, 사람의 체중 대비 청소율의 로그로그 그래프. 식 9-7에서 체중 1kg일 때 Y 의 값이 a 이고, 식 9-8의 기울기가 b 이다.

많은 신체 및 생리적 모수가 사람이나 동물 모형에서 체중의 함수이기 때문에, 약동학 모수 또한 체중에 따라 달라지도록 하는 것이 논리적일 것이다. Boxenbaum [1982]은 청소율에 체중을 고려한 알로메트리 모형을 제안하였다.

$$Cl_i = a \cdot BW_i^b \quad (9-7)$$

양변에 자연로그를 적용하면

$$\ln(Cl_i) = \ln(a) + b \cdot \ln(BW_i) \quad (9-8)$$

식 9-8을 그래프로 그려보면 절편이 $\ln(a)$, 기울기가 b 인 직선이다. 모수 a 와 b 의 특성은 다르다. 흔히 a 는 약물 의존적이고, b 는 그렇지 않다고 하는데, 그보다 b 는 Cl , V , $t_{1/2}$ 등처럼 분석하고 있는 약동학 혹은 생리적 변수의 종류에 따라서 달라진다. 식 9-5와 9-6에서 서로 다른 두 지수가 Y 와 체중의 관계에 미치는 영향을 그림 9-8에 그래프로 설명하였다.

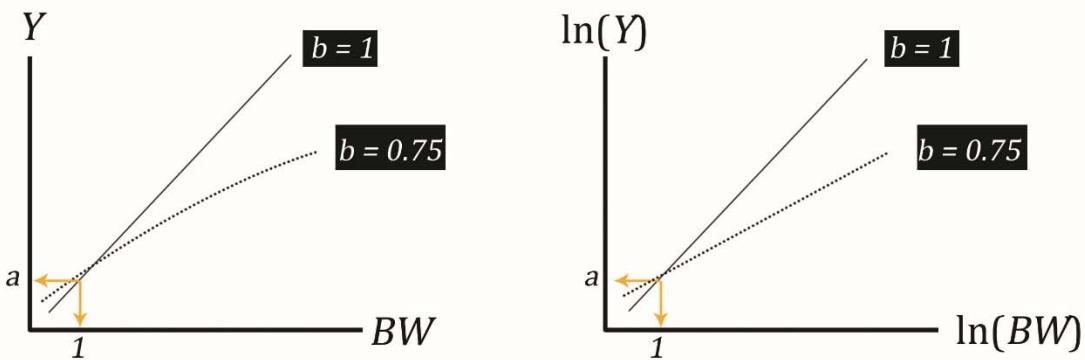


그림 9-8. 왼쪽 그림은 체중에 영향을 미치는 지수에 두 가지 값을 적용하였을 때, 생리적 변수 Y 와 체중 간의 관계를 선형 척도로 보여준다. b 가 1일 때, Y 와 체중은 정비례한다. b 가 0.75이면 곡선 관계를 보인다. 체중이 1이면 두 지수 모두에서 Y 값은 같다(식 9-5). 오른쪽 그림은 로그로그 척도로 나타낸 것이다.

동물의 체중만 알면 회귀직선이나 방정식으로부터 해당 동물의 특정 대사를이나 다른 변수값을 정밀하게 알 수 있다고 생각하는 것은 비현실적이다(Schmidt-Nielsen [1995]). 방정식으로 알 수 있는 것은 특정 크기의 전형적 포유동물에서 기대 평균값이다. 그림 9-9에서 보여주는 것처럼, 동물은 항상 이상적인 표준값에서 다소 벗어나 있다. 또한 상관관계가 좋다고 예측값도 좋은 것은 아니다.

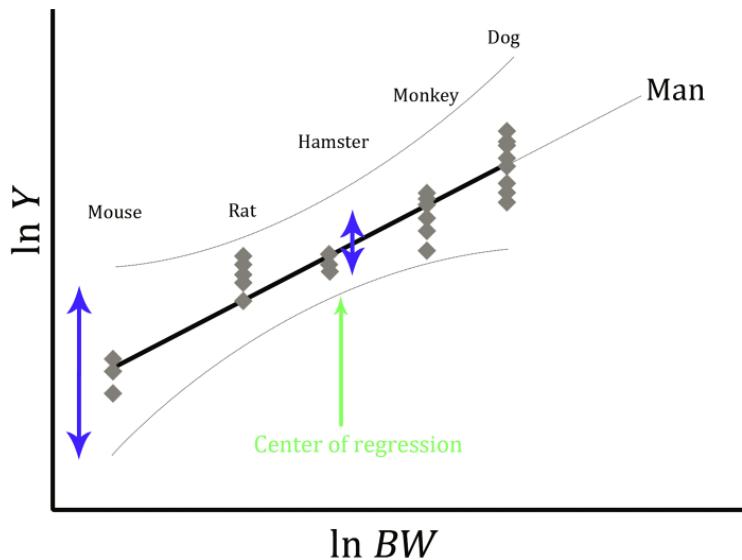


그림 9-9. 체중 대비 혈장 청소율(Y) 그래프. 생쥐로부터 사람으로 청소율이 얼마나 잘 예측되는지 보라. 그러나 위와 같은 알로메트리 그래프 및 기법을 사용할 때 주의가 필요하다. 회귀직선은 평균 예측값을 의미하며, 가는 실선의 곡선(95% 신뢰구간)으로 표시한 것처럼 평균값 아래, 위로 상당한 정도의 변동이 있다.

어떤 종을 선택하는가에 따라서 체중도 달라지고 예측 모수의 정밀도도 달라진다. 그림 9-10의 A에서, 기울기 인자 b 의 불확실성이 모두 같다고 할 때, 체중이 사람과 비슷할수록 추정된 사람 청소율의 정밀도가 증가한다 즉, 변이가 작아진다(가장 오른쪽 빨간색 사각형 기호). 그림 9-10의 B에서, 동물의 청소율이 상향 이동할 경우 모든 체중에서 사람 청소율 점추정값에 같은 정도로 편차가 발생한다. 저자의 경험에 의하면, 청소율의 스케일링 지수 b 는 자료의 질, 포함된 종의 수, 비선택성, 종에 따른 혈장단백결합 보정 유무에 따라 약 0.2에서 1을 넘는 값까지 다양할 수 있다(스케일링 때의 변이 원인에 대한 표 9-6을 참조).

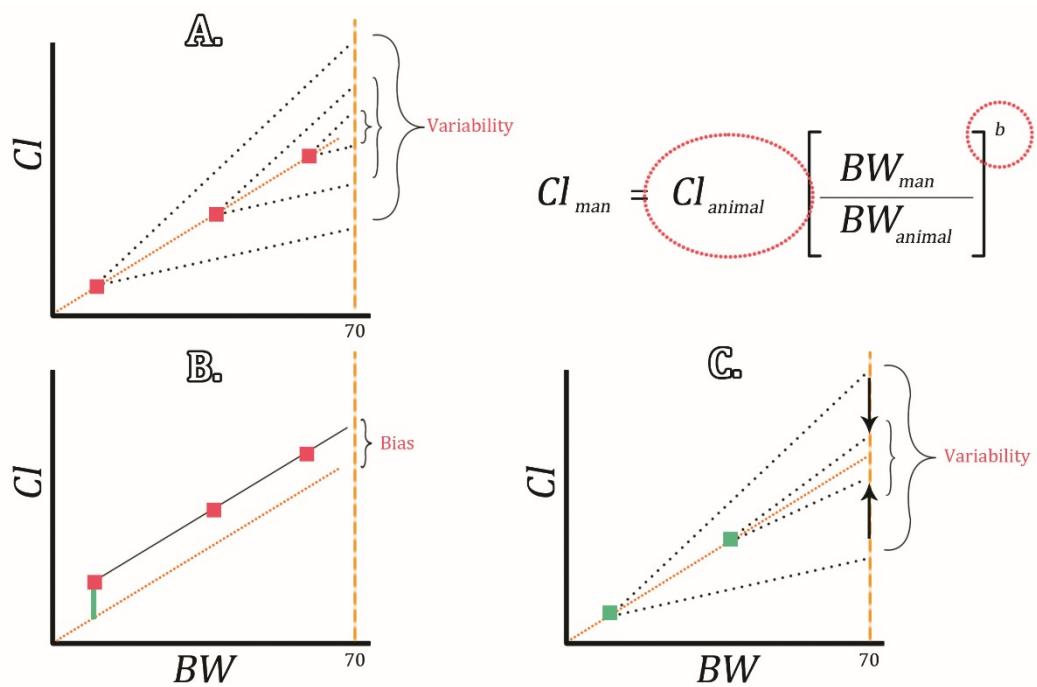


그림 9-10. A: 체중이 70 kg으로부터 멀리 떨어질수록 사람의 청소율 추정값의 변이가 증가한다. 즉, 그림 A의 빨간색 사각형 기호 중 가장 왼쪽의 것이 70 kg(수직 대시선)으로부터 가장 멀리 떨어져 있는데, 이때의 변이가 가장 크다. B: 동물의 청소율이 수직 이동하면(초록색 수직선), 모든 체중에서 사람 청소율 점추정값에 같은 정도로 편차가 발생한다. C: 사람 대 동물 체중의 절대비가 클수록(왼쪽 초록색 사각형) 사람 청소율 예측의 정밀도가 낮아진다(변이 증가). 위의 청소율에 대한 알로메트리 공식은 변이의 3가지 주요 원인을 보여주고 있다. 즉, 동물의 청소율 측정값, 사람과 동물 사이에 체중 비, 스케일링 지수 b .

그림 9-11은 한 종의 동물에서 얻어진 자료인지 혹은 여러 종의 동물에서 얻어진 자료인지에 따라서 지수 b 가 다를 수도 있음을 보여주고 있다. 지수값 0.67은 한 종에서의 대사율 변화를 더 잘 기술해주고, 지수값 0.75 (3/4)는 여러 종일 경우 더 정확하다. 그러나 이런 생각은 최근 White와 Seymour [2003]에 의해 의문이 제기되었다.

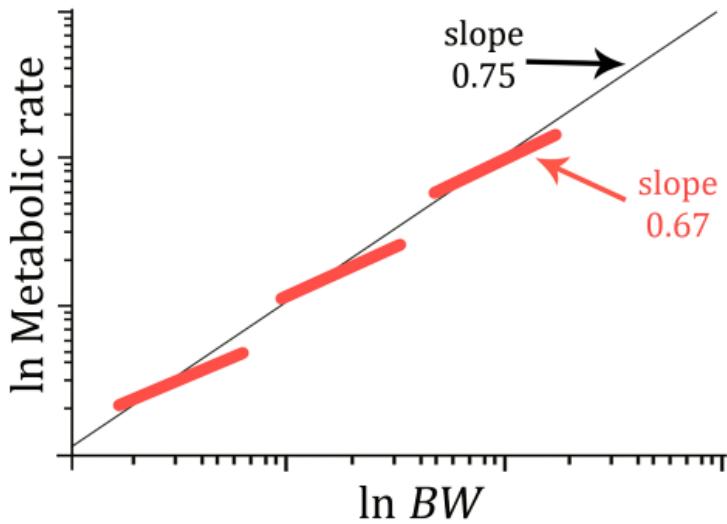


그림 9-11. 지수가 종내 및 종간에 따라 어떻게 변하는지 보여주는 로그로그 알로메트리 그래프(Schmidt-Nielsen [1995]).

다음은 체중을 고려한 분포용적의 알로메트리 모형이다. 이 경우 지수 d 는 흔히 1에 가깝다.

$$V_i = c \cdot BW_i^d \quad (9-9)$$

또는

$$\ln(V_i) = \ln(c) + d \cdot \ln(BW_i) \quad (9-10)$$

로그로그 척도로 그래프를 그리면, 절편이 $\ln(c)$ 이고, 기울기가 d 인 직선이 된다. 식 9-7과 9-9를 단항 지수함수 모형의 청소율과 분포용적에 각각 대입하면 다음과 같다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V_i} \cdot e^{-\frac{Cl}{V_i} \cdot t} = \frac{D_{IV}}{c \cdot BW_i^d} \cdot e^{-\frac{a \cdot BW_i^{b-d}}{c} \cdot t} \quad (9-11)$$

식 9-11을 적분하면 다음과 같다.

$$AUC_0^\infty = \frac{D_{IV}}{V_i} \cdot \int_0^\infty e^{-\frac{Cl_i}{V_i}t} dt = \frac{D_{IV}}{c \cdot BW_i^d} \cdot \int_0^\infty e^{-\frac{a \cdot BW_i^{b-d}}{c}t} dt \quad (9-12)$$

이것은 다음과 같이 정리된다.

$$\begin{aligned} \int_0^\infty e^{-k \cdot t} dt &= \left[-\frac{1}{k} \cdot e^{-k \cdot t} \right]_0^\infty = 0 - \left(-\frac{1}{k} \right) = \frac{1}{k} \\ AUC_0^\infty &= \frac{D_{IV}}{c \cdot BW_i^d} \cdot \int_0^\infty e^{-\frac{a \cdot BW_i^{b-d}}{c}t} dt \\ AUC_0^\infty &= \frac{D_{IV}}{c \cdot BW_i^d} \cdot \frac{1}{\frac{a \cdot BW_i^{b-d}}{c}} = \frac{D_{IV}}{c \cdot BW_i^d} \cdot \frac{c}{a \cdot BW_i^{b-d}} = \frac{1}{a} \cdot \frac{D_{IV}}{BW_i^d \cdot BW_i^{b-d}} = \frac{1}{a} \cdot \frac{D_{IV}}{BW_i^b} \end{aligned} \quad (9-13)$$

각 종마다 $C/(D_{IV}/BW^b)$ 대비 $t/(BW^b)$ 의 관계를 그림으로 그리면 중첩되어 $AUC_{0-\infty}$ 가 $1/a$ 인 곡선으로 나타난다. 노출(AUC)은 a 에 의존하고 지수 b (대체로 약물에 독립적)에는 의존하지 않기 때문에 이 결과는 합리적이다. 모수 b 는 오히려 에너지에 의존한다.

종속변수의 증가속도를 독립변수 BW 의 함수로 특성화 할 수 있기 때문에, 지수모수 b (분포용적일 경우 지수모수 d)를 우선적으로 관심을 가져야 한다고 여러 학자가 제안한 바 있다.

$$\%Y = 100 \cdot (2^b - 1) \quad (9-14)$$

여기서 $\%Y$ 는 독립변수가 두 배로 될 때 종속변수의 퍼센트 변화이며, b 는 알로메트리 지수이다(Boxenbaum [1982], McMahon and Bonner [1983], Schmidt-Nielsen [1995], Boxenbaum and DiLea [1995]). 지수가 1보다 작으면, 체질량을 100%(두 배) 증가시켜도 종속변수 증가는 100%에 못 미친다. 청소율이 흔히 이 범주에 속한다. 결과적으로 종이 클수록 일반적으로 $mg \cdot kg^{-1}$ 용량은 감소한다. 지수가 1인 경우에는 독립변수와 종속변수 간 비가 일정하다. 지구상에 존재하는 포유류의 혈액량은 크기에 상관없이 0.99의 지수로 스케일링 되며, 이는 대략 체질량의 8.5%에 해당한다. 포유동물에서 뼈가 차지하는 질량은 1.09의 지수로 스케일링 된다. 따라서 큰 포유류일수록 체질량 중에서 뼈가 차지하는 부분이 비례적으로 증가한다. 예를 들어, 뾰족뒤쥐(shrew)의 뼈는 체질량의 5%인데 반해 코끼리는 27%이다(표 9-1).

표 9-1. 지수가 다른 생리적 변수에 체중의 두 배 증가가 미치는 영향

지수	체중이 두 배 될 때	종속변수의 예
종속변수의 변화 인자		
0.0	0.0	Hematocrit
0.25 ^a	1.19	Lifespan, disposition half-life, breath time, heart beat time
0.67	1.59	Body surface area
0.75	1.68	Metabolic rate, clearance
1.0	2.0	Blood volume, volume of distribution
1.08	2.11	Skeletal mass

Boxenbaum [1996]에서 인용함. ^a는 식 9-15와 9-16에서 지수 0.28.

종간 스케일링과 임상 용량 선택에 대하여 더 자세히 알고 싶다면 Boxenbaum과 Ronfeld [1983], Boxenbaum과 D'Souza [1990], Boxenbaum과 DiLea [1995]을 참고하라.

임상용량 예측값의 변이는 주로 개별 동물의 모수, 알로메트리 지수 b , 유효농도의 기대범위 C_{ss} 의 결합변이 때문이다. 그림 9-12를 보자.

$$Doserate_{man} = C_{ss} \cdot Cl_{animal} \cdot \left(\frac{BW_{man}}{BW_{animal}} \right)^b$$

그림 9-12. 임상용량 예측값의 변이에 대한 여러 원인. C_{ss} , Cl_{animal} , b 는 각각 유효농도, 동물 청소율, 알로메트리 지수이다. 일반적으로 사람과 동물의 체중 변이를 예상할 수도 있으나, 다른 모수보다 변이가 덜 한 것 같다. 그러나, 사람 대 동물 체중의 절대비는 임상용량 예측값의 정밀도에 매우 중요하다(그림 9-10C).

그림 9-13은 알로메트리 자료를 기반으로 사람에서 적절한 최초 용량을 예측하는 것이 어려움을 보여 준다. 예측용량범위가 넓어서 사람에서 적절한 내약성(tolerability) 연구설계에 도움이 되지 않는다. 용량범위가 넓어서 500 mg 대형 정제부터 3,000 mg 하키펙 크기의 정제(3,000 mg)까지

가능하므로 제품의 가격 설정 또한 난처하게 될 것이다. 비단원숭이(marmoset)와 쥐(rat) 모두 사람 용량 예측값에 상당한 지렛대 효과(leverage effect)를 가질 것이고, 이런 특수한 경우 어느 것도 최선의 예측변수라고 하기 어렵다. 일부는 100 g 이하(생쥐)와 1~5 kg(토끼) 대의 약동학 정보를 얻으려고 할 수도 있을 것이다.

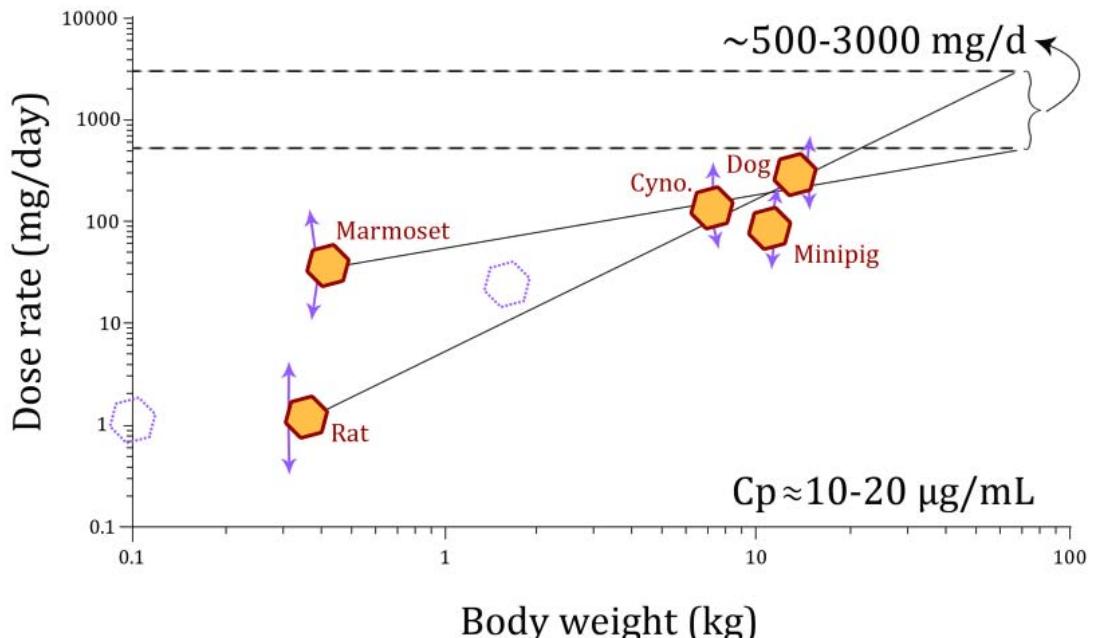


그림 9-13. 쥐(rat), 비단원숭이(marmoset monkey), 필리핀원숭이(cynomolgus monkey), 미니피그(minipig), 개(dog)에서 체중 대비 투여량(dose rate)의 로그로그 알로메트리 그래프. 보라색 점선으로 그린 육각형 기호는 다른 종의 알로메트리 자료가 추가적으로 필요한 체중대를 나타낸다. C_p 는 사람의 목표농도이다.

전임상 자료로부터 세밀하게 스케일링을 하면 실제 임상에서 얼마나 비용이 절감될지, 청소율이나 하루 투여량 등의 모수를 좀 더 정밀하게 스케일링하면 어떤 치료 영역에서 이득이 있을지가 중요하다.

9.4. 시간 스케일은 종에 따라 다르다(time scales differ between different species)

생리적 시간(physiologic time)이란 종과 무관한 생리적 사건을 완료하는데 걸리는 시간을 종과 관련된 단위로 정의한 것이다. 예를 들면, 개의 기대 여명(life expectancy)은 14년이고, 사람은 98년이다. 사람은 7년마다 수명의 7.14%가 소모되는 것에 반해, 개는 매년 수명의 7.14%를 소모한다. 그러므로, 개의 1년과 사람의 7년은 똑같이 수명의 7.14%에 해당한다(Boxenbaum [1982]). Boxenbaum은 개의 1년과 사람의 7년은, 개별 종과 무관한 생리적 사건인, 수명의 7.14%를 소모하는데 필요한 생리적 등가시간(equivalent physiological time)으로 결론지었다. 생리적 시간의 다른 예로 호흡시간(breath time)과 심박동시간(heart beat time)이 있다.

$$\text{Breath time} = 0.169 \cdot BW^{0.28} \quad (9-15)$$

$$\text{Heart beat time} = 0.0428 \cdot BW^{0.28} \quad (9-16)$$

$$\frac{\text{Breath time}}{\text{Heart beat time}} = \frac{0.169 \cdot BW^{0.28}}{0.0428 \cdot BW^{0.28}} \approx 4 \quad (9-17)$$

호흡시간을 심박동시간으로 나누면 4.0이다. 바꿔 말하면, 모든 포유동물은 한 번 숨쉴 때마다 심장이 네번 박동한다. 수명은 0.28을 지수인자로 하여 스케일링 된다. 이것은 수명이 달라도, 모든 포유동물은 수명 당 거의 동일한 횟수의 호흡과 심박동을 한다는 것을 의미한다. 이는 약동학과도 관련이 있다. 포유동물은 자신의 내부 에너지 전환속도와 관련있는 속도로 약물을 청소하는 경향이 있다. 혈장에서 약물의 전환 시간(평균체류시간)과 말단 반감기의 관계는 다음과 같다.

$$t_r = \frac{1}{\ln(2)} \cdot t_{1/2z} \cdot \frac{V_{ss}}{V_z} \quad (9-18)$$

V_{ss}/V_z 는 상수로 가정하며 대략 1이다. 다른 종에 적용하면 다음과 같다.

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V}{Cl} = \ln(2) \cdot \frac{c \cdot BW_i^d}{a \cdot BW_i^b} = \text{constant} \cdot BW^{0.25} \quad (9-19)$$

분포용적의 경우 BW의 지수(d)가 1에 가깝고, 청소율은 BW의 지수(b)가 0.5–0.9의 범위이면서 약 0.75이므로, BW^{d-b} 는 대략 $BW^{0.25}$ 와 같다.

쥐, 원숭이, 개, 사람에게 단회정주로 약물을 준다고 가정하자. 각 종의 시간을 아래 식에 의하여 사람의 시간(t_{human})으로 변환할 수 있다.

반감기와 같은 생물학적 등가시간(equivalent biologic time)에 대하여 다음과 같다.

$$t_{human} = t_{animal} \cdot \left[\frac{BW_{human}}{BW_{animal}} \right]^{0.25} \quad (9-20)$$

칼리노크론(kallynochroon)은, 서로 다른 종에서 체중 1 kg 당 동일한 용적의 혈장을 청소하는데 걸리는 약동학 시간 단위이고, 다음과 같다.

$$t_{human} = t_{animal} \cdot \left[\frac{BW_{human}}{BW_{animal}} \right]^{1-b} \quad (9-21)$$

아폴리시크론(apolysichron)은 동물 종에서 BW^d 당 동일 약물 분율을 제거하고, 동일 부피의 혈장을 청소하는데 걸리는 약동학 시간단위이고, 다음과 같다.

$$t_{human} = t_{animal} \cdot \left[\frac{BW_{human}}{BW_{animal}} \right]^{d-b} \quad (9-22)$$

연대순의 시간에서, 아폴리시크론은 BW^{d-b} 단위와 같다. 생물학적 등가시간, 칼리노크론, 아폴리시크론은 b 가 0.75이고, d 가 1일 때 서로 동일하다. 이 시간 척도들은 Dedrick 그래프를 만들 때 사용된다. 사람에서 많은 약물의 대사율이 다른 종보다 느린다. 느린 대사는 사람이 다른 동물보다 오래 사는 여러가지 이유 중의 하나일 수 있다. 이러한 장수(longevity)는 뇌무게를 포함한 다양한 요인에 좌우된다. 최대잠재수명(maximum lifespan potential, MLP)은 종별 수명 기록 중 최대값이다. Sacher [1959]는 다음 식을 63종의 포유동물 자료에 적합하였다.

$$MLP = 10.839 \cdot W^{0.636} \cdot BW^{-0.225} \quad (9-23)$$

BW 와 W 는 각각 체중과 뇌무게이다. 위 식으로 구한, MLP_{dog} 에 대한 MLP_{man} 의 비는 4.7이다.

표 9-2. 다양한 종들의 최대잠재수명(Boxenbaum [1982])

종	체중(BW, g)	뇌무게(W, g)	%W/BW	MLP (years)
생쥐	23	0.334	1.45	2.7
쥐	250	1.88	0.75	4.7
개	14,200	75.4	0.53	19.7
원숭이	4,700	62	1.32	22.3
사람	70,000	1,530	2.19	93.4

MLP_{man} 은 MLP_{rat} 의 20배이다. MLP 만 고려하면, 쥐에서 단위 농도의 약물에 1시간 노출은 사람에서 20시간 노출에 해당한다. 이 경우 AUC 절대값으로는 사람이 20배 더 높을 것이다.

9.5. 모수의 추정(estimation of parameter)

각각의 동물 종은 사람의 약동학 모수 예측값에 저마다 영향력이 다르다. 그림 9-14를 보면 회귀 중심(center of regression)에 가까이 있는 종일수록 자료 포인트도 회귀 중심 가까이에 있기 때문에 예측곡선에 미치는 영향이 작을 것이다. 그러나 약동학 시간단위(pharmacokinetic time units)를 사용하면 동물 종마다 사람에서의 예측값에 비슷한 영향을 주므로, 이런 문제를 많이 극복할 수 있다. 약동학 시간단위를 사용할 경우, 각 동물 종의 영향력이 체중보다는 약동학 샘플수 및 해당 샘플의 실험 변이와 관련이 있다. 단백결합의 차이는 종간 비교(inter-species comparisons)와 사람에 대한 예측능(predictability)에 영향을 미치므로, 종마다 단백결합과 내인성 청소과정(intrinsic clearance process)을 잘 이해하면, 사람과 동물의 약동학 차이를 밝히는데 도움이 된다.

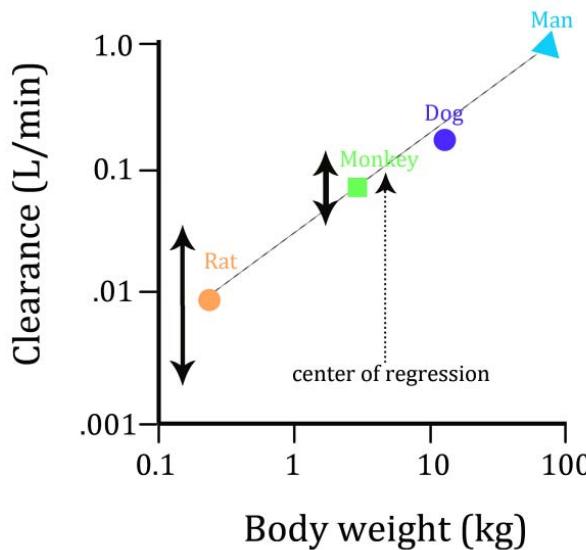


그림 9-14. 체중 대비 혈장 청소율의 로그로그 그래프. 주는 원숭이보다 지렛대 효과가 더 클 것이다. 따라서 주는 회귀모수에 더 큰 영향을 미친다(Gabrielsson과 Weiner [1994]).

약동학 모수가 동물과 사람에서 겉보기 차이를 보이는 이유로, 투여량, 채혈 일정, 농도측정방법, 투여경로가 서로 다른 상태에서 비교했기 때문일 수도 있다는 점도 염두에 두어야 한다. 개념과 응용을 자세히 알려면 Sacher [1959], Gunther [1973], Kleiber [1975], Hayssen과 Lacy [1985], Gronert 등 [1995]의 연구를 살펴보자. 또한 약 100가지 약물의 약동학 자료를 보려면 Bachmann 등 [1996]의 연구를 참고하라.

9.6. 기본 데드릭 그래프(the elementary Dedrick plot)

Methadone 25 µg, 500 µg, 100,000 µg을 각각 생쥐, 주, 사람에게 단회정주 후 시간, 혈장농도 자료를 얻었다(그림 9-15 상단). 체중은 생쥐 23g, 주 250g, 사람 70kg으로 3,000배 범위이다. 투여와 동시에 즉시 분포한다고 가정한다. 체중으로 표준화한 시간 t/BW^{1-b} (청소율로 표준화 즉, 스케일링한 시간임) 대비 용량 및 체중으로 표준화(스케일링) 한 농도 $C/(D/BW)$ 를 그래프로 그리면 직선이면서 서로 중첩된다(그림 9-15 하단). 이것이 기본 데드릭 그래프이다. X축은 칼리노크론인데, 이는 서로 다른 종이 체중 1 kg 당 동일한 혈장용적을 청소하는데 걸리는 약동학

시간 단위이다.

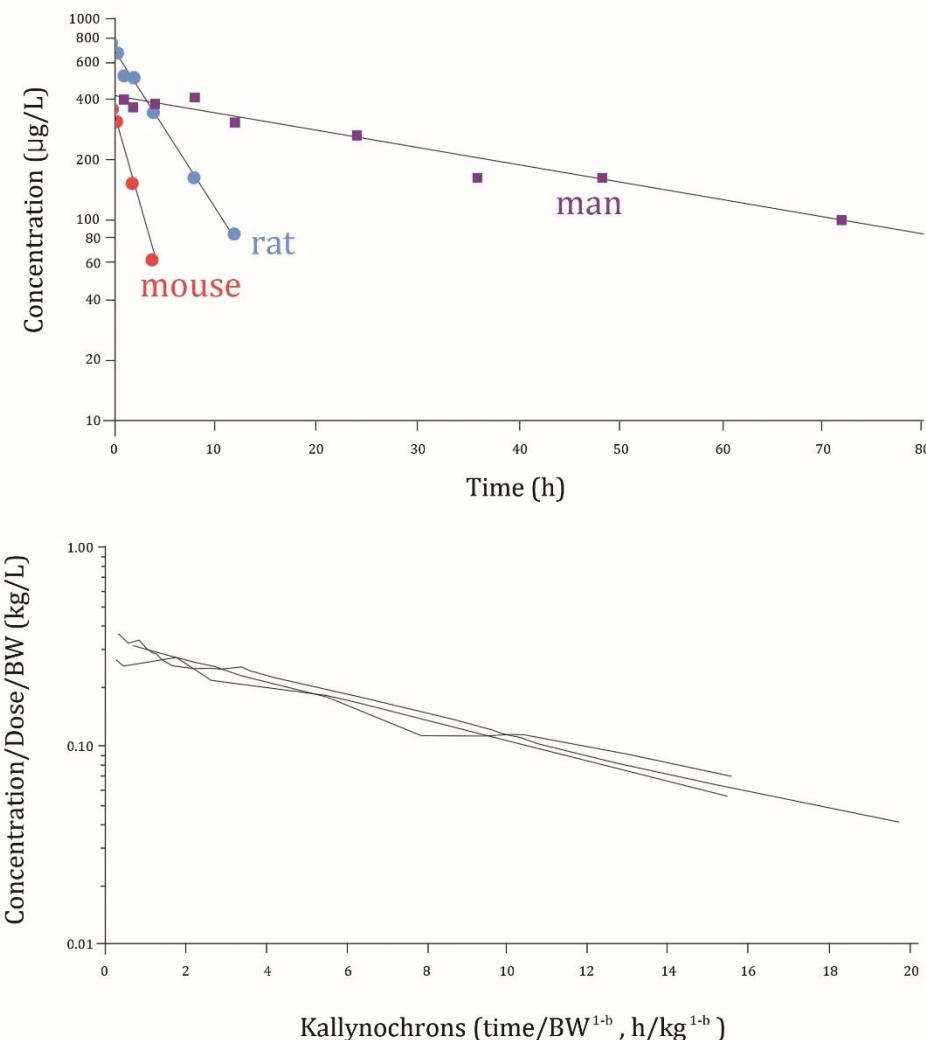


그림 9-15. 상단 그림은 methadone을 생쥐, 쥐, 사람에게 단회정주 후 얻은 혈장농도 관찰값(기호)과 예측값(실선). 하단 그림은 청소율 표준화 시간 대비 용량 및 체중 표준화 농도 그래프.

다음과 같은 알로메트리 수식을 이용하여 상기 예에서 methadone의 배치를 모형화할 것이다.

$$Cl_i = a \cdot BW_i^b \quad (9-24)$$

$$V_i = c \cdot BW_i^d \quad (9-25)$$

i 는 생쥐, 쥐 혹은 사람이다. 식 9-24와 식 9-25를 각 종의 배치 함수에 대입한다.

$$\frac{dC}{dt} = -k \cdot C = -\frac{Cl}{V} \cdot C \quad (9-26)$$

생쥐(체중 23 g)는 다음과 같다.

$$\frac{dC_{mouse}}{dt} = -\frac{a \cdot 23^b}{c \cdot 23^d} \cdot C \quad (9-27)$$

쥐(체중 250 g)는 다음과 같다.

$$\frac{dC_{rat}}{dt} = -\frac{a \cdot 205^b}{c \cdot 250^d} \cdot C \quad (9-28)$$

사람(체중 70 kg)은 다음과 같다.

$$\frac{dC_{man}}{dt} = -\frac{a \cdot 70000^b}{c \cdot 70000^d} \cdot C \quad (9-29)$$

보는 것과 같이, Cl 과 V 는 바로 추정할 수 없지만, 알로메트리 모수인 a, b, c, d 는 추정이 가능하다.

물론 이 경우, 각 동물의 약동학을 다음과 같이 단항 지수함수 모형으로 설정할 수도 있다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V_i} \cdot e^{\frac{-Cl}{V_i} \cdot t} = \frac{D_{IV}}{c \cdot BW_i^d} \cdot e^{\frac{-a \cdot BW_i^{b-d}}{c} \cdot t} \quad (9-30)$$

표 9-3은 생쥐, 쥐, 사람의 청소율(Cl), 분포용적(V), 시간농도곡선하면적(AUC), 반감기($t_{1/2}$)이다.

표 9-3. 생쥐, 쥐, 사람의 청소율(Cl), 분포용적(V), 시간농도곡선하면적(AUC), 반감기($t_{1/2}$) 비교

종	Cl	V	AUC	$t_{1/2}$
생쥐	$a \cdot 23^b$	$c \cdot 23^d$	$\frac{Dose}{a \cdot 23^b}$	$\frac{\ln(2) \cdot c}{a} \cdot 23^{d-b}$
쥐	$a \cdot 250^b$	$c \cdot 250^d$	$\frac{Dose}{a \cdot 250^b}$	$\frac{\ln(2) \cdot c}{a} \cdot 250^{d-b}$
사람	$a \cdot 70000^b$	$c \cdot 70000^d$	$\frac{Dose}{a \cdot 70000^b}$	$\frac{\ln(2) \cdot c}{a} \cdot 70000^{d-b}$

그림 9-15는 세 동물 종에서 얻은 시간농도자료에 식 9-30의 알로메트리 모형을 동시에 적합한 결과이다. 말단 반감기는 생쥐, 쥐, 사람에서 각각 1.5, 2.9, 35시간이다. 각 동물의 혈액 대 혈장 농도비와 간혈류량에 근거하여, 이 약물은 간추출률이 10% 이하인 낮은 추출율 약물로 분류된다. AUC 는 $1/a$ 이고, 여기서 a 는 청소율의 알로메트리 계수이다. a 가 0.319이므로 AUC 는 3.13이고, 이 값은 Y 절편(≈ 0.35)을 기울기(≈ 0.119)로 나눈 값 3.04와 거의 일치한다. 그러나, 각 동물 종에서 2개 이상의 용량이나 반복 투여(혹은 항정상태) 후 얻은 자료가 아니거나, 모형 오설정(misspecification)의 가능성을 배제할 수 없다면, 이런 종류의 자료를 해석할 때 주의가 필요하다.

9.7. 복합 데드릭 그래프(complex Dedrick plot)

기본 데드릭 그래프에서는 V 가 체중에 정비례, 즉 d 가 1인 것으로 가정한다. 분포용적이 체중에 정비례하지 않는다면($d > 1$), 기본 데드릭 그래프의 곡선은 더 이상 중첩되지 않는다. 배치함수가 다항 지수함수일 경우, V_c , V_z , V_{ss} 가 각각 종마다 동일한 체중 분율일 때만 곡선이 중첩된다(Boxenbaum [1982]). 복합 데드릭 그래프의 Y축은 혈장 농도를 $Dose/BW^d$ 로 나눈 $C/(D/BW^d)$ 이며, X축은 시간을 BW^{d-b} 로 나눈 t/BW^{d-b} 이다. 복합 데드릭 그래프로 다구획 약동학도 겹쳐지게 그릴 수 있다. X축은 아폴리시크론을 나타내고, 다음과 같다.

$$time\ scale = \frac{t}{BW^{d-b}} \quad (9-31)$$

아폴리시크론은 동물 종에서 BW^d 당 동일 약물 분율을 제거하고, 동일 부피의 혈장을 청소하는데 걸리는 약동학 시간단위이다. 연대순의 시간에서 아폴리시크론은 BW^{d-b} 단위와 동등하다. 복합 데드릭 그래프의 곡선하면적(AUC)은 여전히 $1/a$ 에 비례한다. 여기서 a 는 청소율의 알로메트리 계수이다. 생쥐, 쥐, 원숭이, 개, 사람에게 각각 10, 125, 200, 6000, 12000 μg 의 약물 X를 단회접주한 후 시간농도자료를 시뮬레이션하였다(그림 9-16).

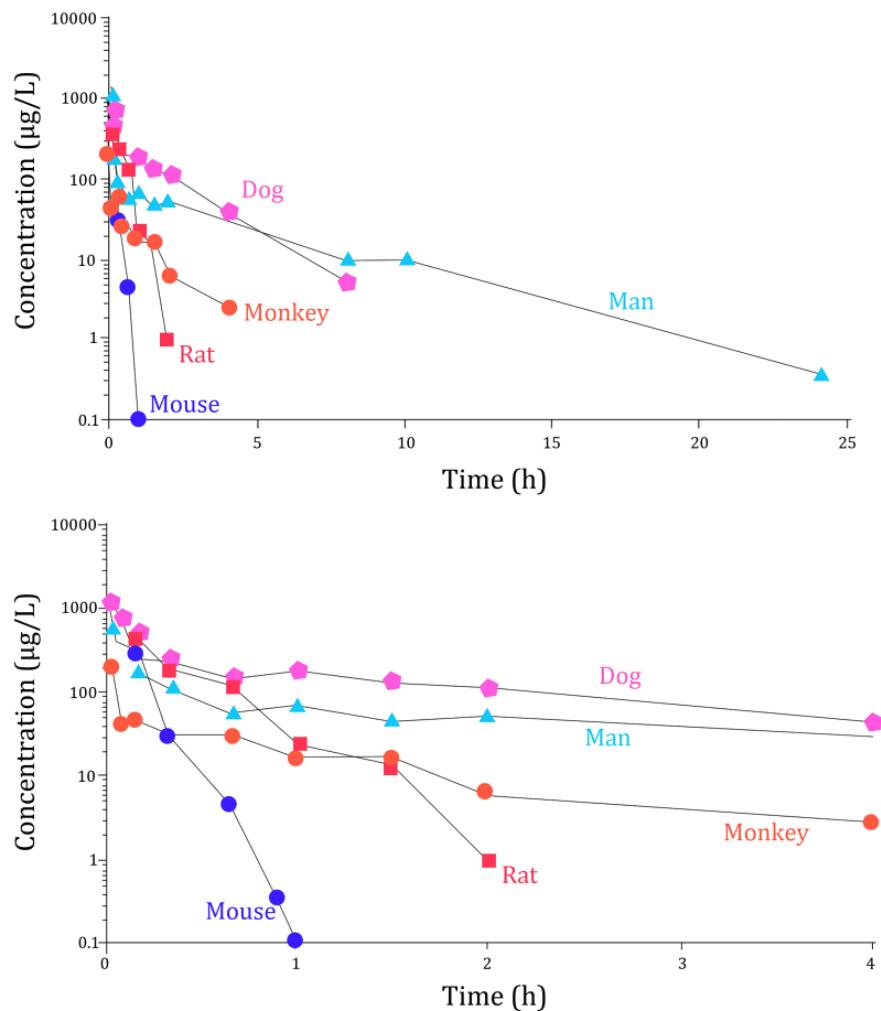


그림 9-16. 생쥐, 쥐, 개, 원숭이 및 사람에서 반로그척도의 시간, 농도그래프. 상단 그림은 0–24 h, 하단 그림은 0–4 h 동안을 보여준다.

생쥐 20 g, 쥐 250 g, 원숭이 3.5 kg, 개 14 kg, 사람 70 kg으로, 체중범위가 3500배에 달한다. 아래의

알로메트리 수식을 이용하여 배치를 모형화할 것이다.

$$Cl_i = a \cdot BW_i^b \quad (9-32)$$

$$V_i = c \cdot BW_i^d \quad (9-33)$$

$$Cl_{di} = g \cdot BW_i^b \quad (9-34)$$

$$V_{ti} = e \cdot BW_i^d \quad (9-35)$$

여기에서 i 는 생쥐, 주, 원숭이, 개, 사람을 의미한다. 구획간 분포모수(intercompartmental distribution parameter, Cl_d)는 모수 g 와 b 로 스케일링 하고, 혈관외 조직용적(extravascular tissue volume, V_t)은 모수 e 와 d 로 스케일링 한다. 지수 b 는 구획간 분포모수(intercompartmental distribution parameter)가 청소율 및 혈류량과 유사한 반면, 계수 g 는 모수마다 다르다고 가정한다. 같은 가정을 혈관외 조직용적에도 하는데, 혈관외 조직용적도 중심용적과 비슷하게 지수 d 로 스케일링한다. 동물 종은 다섯 종류, 종마다 함수가 두 개씩이므로, 전체 시스템은 종마다 2개씩 총 10개의 미분방정식, 종마다 하나씩 총 5개의 이항 지수함수 모형을 가진다. 중심구획 약물량의 미분방정식은 다음과 같다.

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (9-36)$$

여기에서 In 은 단회정주함수이다. 말초구획의 미분방정식은 다음과 같다.

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (9-37)$$

단회정주 후 혈장 약동학은 지수함수의 합이다.

$$C = \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \left\{ \frac{(k_{21} - \alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{\beta - \alpha} + \frac{(k_{21} - \beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{\alpha - \beta} \right\} \quad (9-38)$$

양쪽 방향으로 동일한 구획간 분포모수(intercompartmental distribution parameter, Cl_d)와 중심구획용적은 다음과 같이 마이크로 상수의 계산에 사용될 수 있다.

$$k_{12} = \frac{Cl_d}{V_c} \quad (9-39)$$

$$k_{21} = \frac{Cl_d}{V_t} \quad (9-40)$$

k_{12} 와 k_{21} 은 각각 중심구획에서 말초구획, 말초구획에서 중심구획으로의 약물이동속도를 결정하는 분율 구획간 속도상수(fractional intercompartmental rate constant)이다. k_{10} 모수는 다음과 같다.

$$k_{10} = \frac{Cl}{V_c} \quad (9-41)$$

$$\alpha = \frac{k_{21} \cdot k_{10}}{\beta} \quad (9-42)$$

$$\beta = \frac{1}{2} \left[k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21} \cdot k_{10}} \right] \quad (9-43)$$

각 종의 시간농도자료에 이항 지수함수를 적합하여 알로메트리 모수의 최종 추정값을 얻는다. 식 9-38부터 9-43의 매크로 상수와 마이크로 상수는 Cl , V_c , Cl_d , V_t 를 사용하여 정의한다. Cl , V_c , Cl_d , V_t 는 종마다 체중을 고려한 알로메트리 함수로 표현할 수 있다. 식 9-32부터 9-35의 a 부터 e 와 g 의 추정값은 0.021, 0.74, 0.076, 0.18, 0.56, 0.075였다. 지수 b 는 0.74, d 는 1.18이었다. 모든 종의 관측 자료가 포함된 복합 데드릭 그래프는 그림 9-17과 같다. 중첩된 그래프를 보면 이항 지수함수적 특성을 분명하게 볼 수 있다.

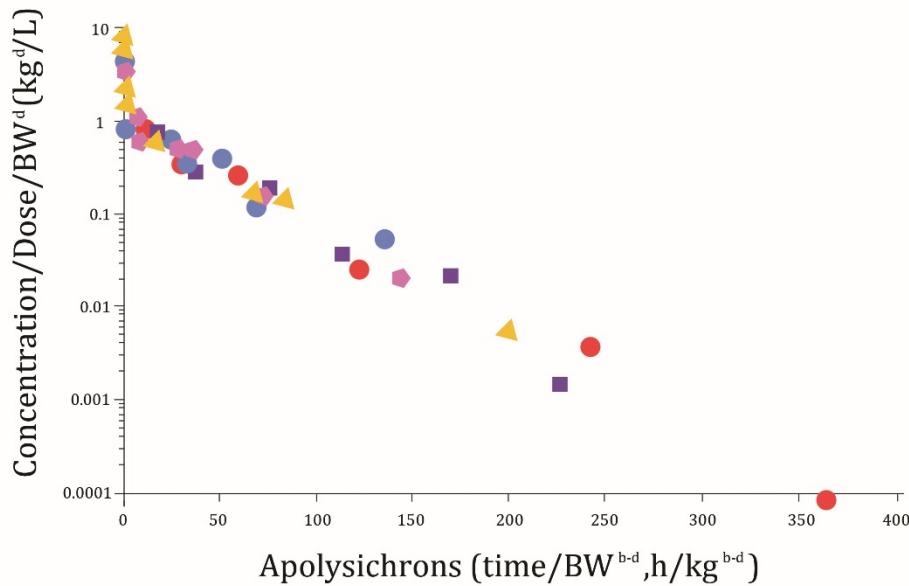


그림 9-17. 각각의 종에서 용량 및 체중으로 표준화한 시간농도자료의 복합 데드릭 그래프.

아주 작은 가법오차(added error)로 자료를 시뮬레이션 하였기 때문에 곡선이 중첩되었다.

Gronert 등 [1995]은 포유동물에서 metocurine의 다구획 시간혈장농도곡선을 스케일링하는 것에 대하여 자세하게 기술하였다.

9.8. 개념 통합(integration of concepts)

한 가지 종의 청소율과 용량 정보를 이용하여, 다른 동물 혹은 사람에서 적절한 노출이나 용량을 예측할 수 있다. 체중 공식을 이용하면, 타당한 종간 예측을 위한 보편적인 지침을 제시할 수 있다. 더욱이, 전임상 자료를 평가 및 분석하면 용량과 노출에 대한 예측을 할 수 있으므로, 단회투여 1상시험 동안 예기치 않은 독성 사례의 발생빈도와 정도를 줄일 수 있다. 예를 들어, 유리약물 노출(unbound exposure, AUC_u)을 쥐와 사람에서 비슷하게 설정하고 싶다면

$$AUC_{u,rat} = AUC_{u,man} = \frac{Dose_{man}}{Cl_{u,man}} = \frac{Dose_{rat}}{Cl_{u,rat}} \quad (9-44)$$

청소율은 체중의 함수로 표현할 수 있다.

$$Cl_{u,i} = a \cdot BW_i^b \quad (9-45)$$

식 9-44에 삽입하면,

$$\frac{Dose_{man}}{a \cdot BW_{man}^b} = \frac{Dose_{rat}}{a \cdot BW_{rat}^b} \quad (9-46)$$

식 9-46를 재정리하면 다음과 같다.

$$Dose_{man} = Dose_{rat} \cdot \left[\frac{BW_{man}}{BW_{rat}} \right]^b \quad (9-47)$$

식 9-44의 주에 대한 사람의 청소율 비를 이용하여 해서 재정리하면 다음과 같다.

$$Cl_{u,man} = Cl_{u,rat} \cdot \left[\frac{BW_{man}}{BW_{rat}} \right]^b \quad (9-48)$$

위의 방법은, 대표적인 동물 종을 대상으로 약물 제거와 예민도 측면에서 적절하게 스케일링이

수행되었다는 가정하에서 타당하다. 식 9-44는 대표적인 동물 종을 대상으로 약물 제거와 예민도

측면에서 적절하게 스케일링이 수행되었다는 가정하에서 타당하다

뇌에 작용하는 여러 종류의 약물은 상당한 시간이 지난 후 완전한 효과를 보인다. 예를 들어,

신경이완제(neuroleptics)는 수일 혹은 수주의 시간이 필요하다. 전환모형은, 생리적 변화가

발생하려면 단백질이 새로운 항정상태 농도에 도달하여야 하고, 여기에 소요되는 시간 때문에

완전한 약효를 보이기까지 시간지연이 발생한다고 생각한다. 이러한 중재자 조절 가설(mediator

regulation hypothesis)에는 효소확장이론(enzyme expansion theory)과 수용체조절이론(receptor

regulation theory) 등 여러가지 약물작용이론이 포함된다. 전환모형은 이미 잘 알려져 있는

모형이며, 단백질 합성은 영차역학을 따르되, 분해는 일차역학(분율전환속도)을 따르는 것으로

가정한다.

알로메트리 방법은 동물의 자료를 근거로 사람에서 약물, 효소, 단백질의 시간 경과를 예측하거나,

사람에서 적절한 투여량과 노출 지속시간을 추정할 때 매우 유용하나, 이러한 유용성은 너무 흔히 과소평가된다. 알로메트리 방법은 약동학 과정뿐만 아니라, 적혈구 수명(그림 9-18)과 같은 전환과정과도 관련이 있다. 적혈구와 혈액글로빈 모두 사람에서 평균 *in vivo* 수명이 120일이다.

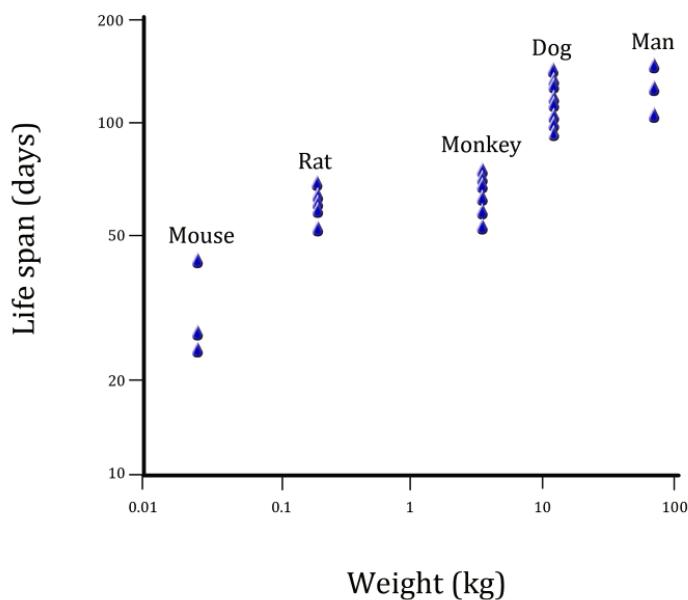


그림 9-18. 생쥐, 쥐, 원숭이, 개, 사람에서 체중 대비 적혈구 수명.

9.9. 사람과 동물 11종의 생리적 변수(physiological variables of 11 animal species and man)

자료만 정확하다면, 많은 약물에서 알로메트리 스케일링을 유용하게 사용할 수 있다고 생각한다. 결합능의 종간 차이, 동종효소 차이에 따른 정성적인 대사 차이, 유전적 다형성, 장간순환(enterohepatic recirculation)과 같이 시간농도곡선이 복잡할 경우, V_c/V_t 비율의 종간 변이 등 분포용적의 비가 일정하지 않은 경우, 비선형 과정, 간외 제거(extrahepatic elimination)의 정성적 차이, 제거 경로의 차이와 같은 몇 가지 이유로 알로메트리 스케일링이 실패하는 경우가 있다. 표 9-4와 9-5는 11종의 실험 동물(생쥐, 게르빌루스쥐, 햄스터, 쥐, 비단원숭이, 기니피그, 토끼, 붉은털원숭이, 비글, 미니돼지, 양)과 사람의 장기별 무게와 관류속도를 모아놓은 것이다. Peeters 등 [1980], Matsumoto M 등 [1982], Gerlowski와 Jain [1983], Davson 등 [1987], Welling과 Tse [1988], Davies와 Morris [1993]의 자료를 주로 인용하였다. 비단원숭이 자료는 Pharmaco LSR

[1994]에서 일부 구하였다. 실험 동물에서 물질의 투여와 혈액의 제거에 대한 수행 지침은 Diehl 등 [2001]을 참고하라. 표 9-4의 여러 포유동물에서 총혈액량은 대략 체중의 7%이다. 즉, 사람의 혈액량은 5 L이고, 몸무게가 250 g인 쥐의 혈액량은 20 mL이다. 표 9-4와 9-5의 조직 또는 장기의 크기와 혈류량은, 실제 생리적 상태와 실험 방법(예를 들어, 미세구 주사 기술-injected microsphere technique, 마취방법, 수술방법, 스트레스) 때문에, 개별 동물 및 품종 안에서 그리고 개별 동물 및 품종 간에 상당한 변이가 있을 수 있다. 생물학적 변동(biological variation)이 30% 이상인 경우도 드물지 않다. 이와 같은 변동(variation) 노출이나 약동학 예측에 미치는 영향은 몬테카를로 시뮬레이션(Monte-Carlo simulation) 같은 방법으로만 예견할 수 있다.

표 9-4. 생쥐, 게르빌루스쥐, 햄스터, 쥐, 비단원숭이, 기니피그, 토끼, 블은털원숭이, 비글, 미니돼지, 양, 사람의 장기별 무게(g)와 뇌척수액, 혈액, 혈장, 체내총수분량, 세포내액, 세포외액의 용적(mL, organ weight and volumes of CSF, blood, plasma, total body water, intracellular fluid, and extracellular fluid in mouse, gerbil, hamster, rat, marmoset, guinea pig, rabbit, rhesus monkey, beagle dog, minipig, sheep and man)

	Mouse (0.02 kg)	Gerbil (0.067 kg)	Hamster (0.15 kg)	Rat (0.25 kg)	Marmoset (0.35 kg)	Guinea pig (0.85 kg)	Rabbit (2.5 kg)	Rhesus Monkey (5 kg)	Dog (10 kg)	Minipig (15 kg)	Sheep (50 kg)	Human (70 kg)
Brain	0.36	0.98	1.4	1.8	8.0	4.4	14	90	80	120	400	1500
Liver	1.75	2.1	6.9	10.0	19.0	38	77	150	320	480	1600	1500
Kidneys	0.32	0.55	2.0	2.0	2.4	8.8	13	25	50	75	250	310
Heart	0.08	0.25	0.6	1.0	2.4	3.6	5	18.5	80	120	400	330
Spleen	0.1	0.049	0.54	0.75	0.6	2.1	1	8	25	38	125	180
Adrenals	0.004	0.038	-	0.05	0.1	0.90	0.5	12	1	1.5	10	14
Lung	0.12	0.32	0.74	1.5	1.9	10.1	18	33	100	150	1000	1000
Muscle	10.	27.	68.7	120	144	320*	1350	2500	4600	6900	27700	35000
GI tract	1.5	2.8	19.2	6.3	7.6	43	120	230	190	285	3950	2100
Fat	-	4.6	17.	17.	20	-	-	-	-	-	-	10000
Marrow	0.6	-	-	-	-	-	40	135	110	165	-	1400
Skin	-	-	-	-	-	167	-	-	-	-	-	-
Bone	-	-	-	-	-	-	-	-	1180	1770	6930	10000
CSF mL	0.035	0.04	0.15	0.15	0.18	-	2.3	-	-	-	-	100
Blood mL	1.4-1.6	5.4	10	16	25	50	140	280	850	975	-	5000
Plasma mL	1			7.8		-		224	515	-		3000
TBW mL	14.5			167			1790	3465	6035			42000
Intracell.				93			1165	2425	3276			23800
Ectracell.				74			625	1040	2760			18200

표 9-5. 생쥐, 게르빌루스쥐, 햄스터, 쥐, 비단원숭이, 기니피그, 토끼, 붉은털원숭이, 비글, 미니돼지, 양, 사람의 장기별 혈류, 소변유량, 담즙량, 뇌척수액량, 사구체여과율(organ blood flows, urine flow, bile flow, VSF flow and GFR in mouse, gerbil, hamster, rat, marmoset, guinea pig, rabbit, rhesus monkey, beagle dog, minipig, sheep and man)

	Blood flows (mL·min ⁻¹)	Mouse (0.02 kg)	Gerbil (0.067 kg)	Hamster (0.15 kg)	Rat (0.25 kg)	Marmoset (0.35 kg)	Guinea pig (0.85 kg)	Rabbit (2.5 kg)	Rhesus monkey (5 kg)	Dog (10 kg)	Minipig (15 kg)	Sheep (50 kg)	Human (70 kg)
Brain	0.46	1.13	1.45	1.3	5.5	4.9	-	72	45	61	150	700	
Liver	1.8	5.6	6.5	13.8	25	46	177	218	309	419	1033	1450	
Kidneys	1.3	2.82	6.2	9.2	10.5	36	80	138	216	293	722	1240	
Heart	0.28	1.12	1.4	3.9	4.47	9.9	16	60	54	73	181	240	
Spleen	0.09	0.07	0.25	0.63	0.72	4.6	9	21	25	34	84	77	
Gut	1.5	3.58	5.3	7.5	13.6	39	111	125	216	293	722	1100	
Muscle	0.91	0.1	4.5	7.5	8.6	-	155	90	250	339	836	750	
B. Marrow	0.37	-	-	-	-	-	24	51	37	50	-	270	
Adipose tiss.	-	-	0.77	0.4	0.46	-	32	20	35	47	117	260	
Skin	0.41	-	-	5.8	6.6	29	-	54	100	136	334	300	
Hepatic artery	0.35	0.30	1.2	4.0	7.3	7.4	37	51	79	107	264	300	
Portal vein	1.45	5.3	5.3	9.8	11.2	-	140	167	230	312	769	1150	
Cardiac output	8.0	-	40	74.0	85	248	530	1086	1200	1626	4010	5600	
Urine flow (mL·day ⁻¹)	1.0	-	-	50.0	57	< 100	150	375	300	407	1000	1400	
Bile flow (mL·day ⁻¹)	2.0	-	-	22.5	25.8	-	300	125	120	163*	400	350	
CSF flow (mL·h ⁻¹)	0.018	-	-	0.18	0.76	-	0.6	2.5	-	-	-	21	
GFR (mL·min ⁻¹)	0.28	-	-	1.31	1.5	-	7.8	10.4	61.3	83	205	125	

9.10. 전환 모수의 알로메트리 스케일링(allometric scaling of turnover parameters)

그림 9-19은 사람을 비롯한 여러 종의 동물에서 albumin과 α_1 -acid glycoprotein의 반감기를 보여준다.

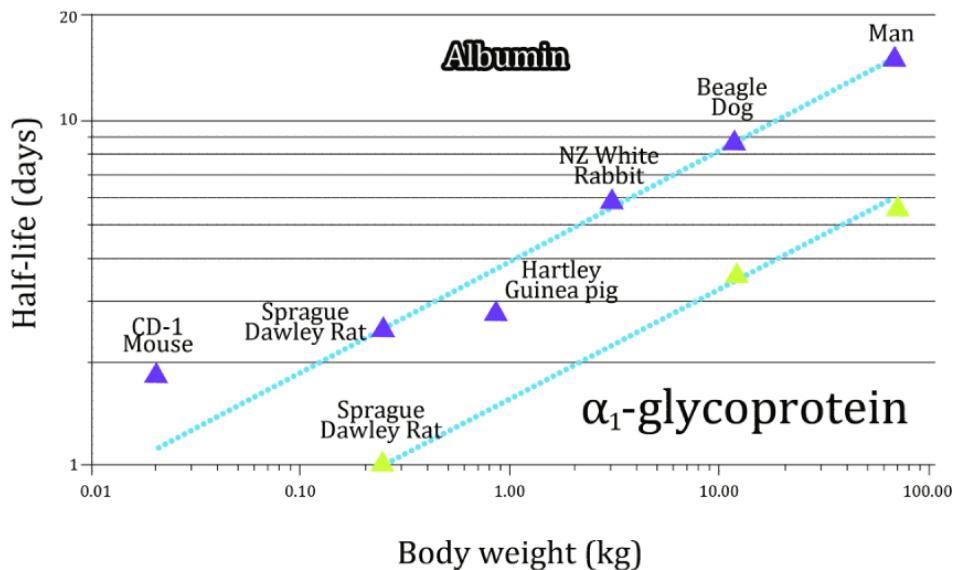


그림 9-19. 생쥐, 쥐, 기니피그, 토끼, 개, 사람에서 albumin(보라색 삼각형)과 α_1 -acid glycoprotein(연두색 삼각형)의 혈장 반감기를 보여주고 있다.

그림 9-20은 만 배의 체중 범위에서 포유동물의 대사율과 단백전환율을 보여주고 있다.

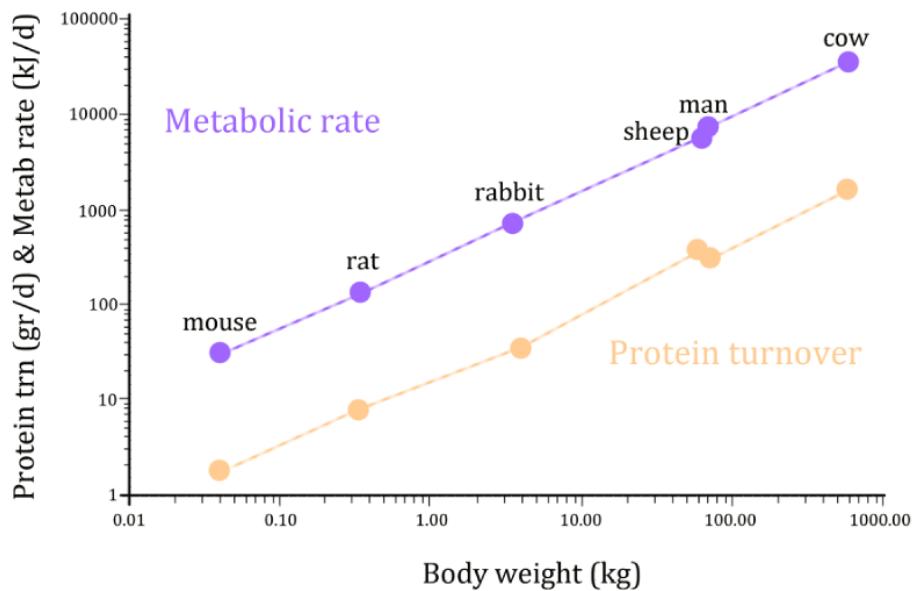


그림 9-20. 여러 종에서 체중(kg) 대비 대사율과 단백전환율의 알로메트리 그래프.

알부민, α_1 -acid glycoprotein, 총단백전환율에 대한 예를 보면, 분자량이 큰 물질 몇 가지가 포유류에서 얼마나 종간 스케일링이 잘 되는지 알 수 있다. 총단백전환율(total protein turnover, $\text{g}\cdot\text{day}^{-1}$)은 다음 식에 따라서 스케일링된다.

$$\text{protein turnover} = 15.8 \cdot BW^{0.72} \quad (9-49)$$

대사율(kJ/day)은 다음과 같다.

$$\text{metabolic rate} = 240 \cdot BW^{0.74} \quad (9-50)$$

이제 알로메트리의 몇 가지 기본 원리와 이것이 어떻게 전환에 적용되는지 살펴보자. 혈류, 청소율, 분비 속도, 합성 속도와 같은 대부분의 속도 과정(rate process)에는 에너지가 필요하고 그 크기는 일반적으로 체중의 b (0.5–0.8) 제곱에 비례한다. 전환속도(turnover rate, k_{in})의 일반 수식은 다음과 같다.

$$k_{in} = a \cdot BW^b \quad (9-51)$$

항정상태 약물량(A_{ss})은 다음 식에 따라 체중에 비례하여 스케일링 된다.

$$A_{ss} = c \cdot BW^1 \quad (9-52)$$

일차속도상수(first-order rate constant)나 빈도(frequency) 같은 분율전환속도상수(fractional turnover rate constant, k_{out})는 체중의 -0.25 제곱에 비례한다.

$$k_{out} = d \cdot BW^{-0.25} \quad (9-53)$$

전환시간(turnover time)은 k_{in} 에 대한 A_{ss} 의 비이며, 그 크기는 다음과 같이 체중에 따라서 스케일링 된다.

$$\text{Turnover time} = \frac{A_{ss}}{k_{in}} = \frac{c \cdot BW^1}{a \cdot BW^{0.75}} = e \cdot BW^{0.25} \quad (9-54)$$

반감기에 대하여 재정렬하면 다음과 같다.

$$t_{1/2kout} = \frac{\ln(2)}{k_{out}} = \ln(2) \cdot e \cdot BW^{0.25} \quad (9-55)$$

반응 반감기에 대한 일반적인 수식은 다음과 같다.

$$t_{1/2response} = \text{constant} \cdot BW^{0.25} \quad (9-56)$$

그림 9-21은 주와 사람에서 반응의 시간경과를 시뮬레이션 한 것이다. 두 종에서 약물의 역가와 내인성 활성도(intrinsic activity)가 동일하고, 차이가 나는 것은 $t_{1/2response}$ ($t_{1/2kout}$)라고 가정한다.

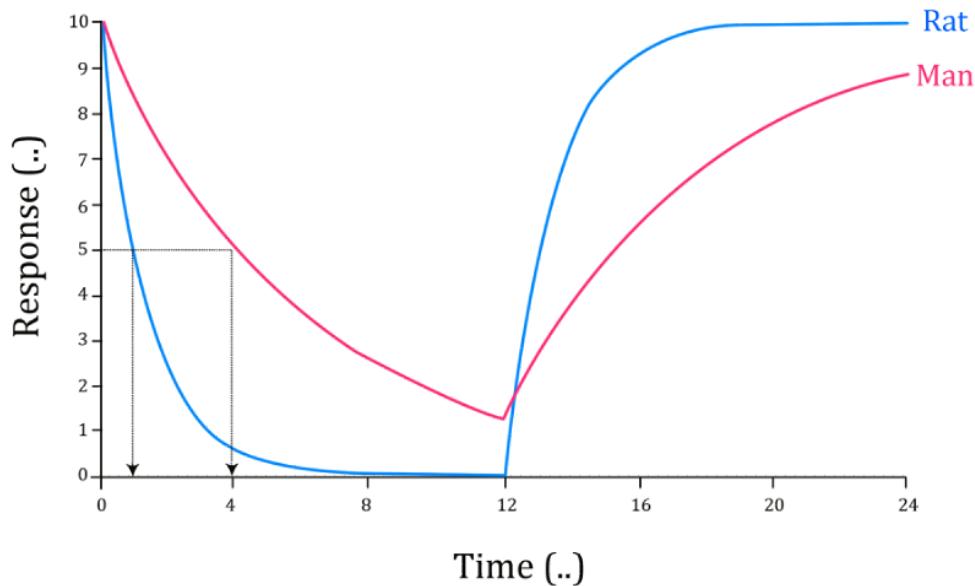


그림 9-21. 쥐와 사람에서 시간에 따른 약리 반응. 두 종의 반응 모두 동일 기저값으로 표준화하였다. 분율전환속도(fractional turnover rate)는 종간에 차이를 보인다. 반응과 시간 단위는 임의적이다.

반응의 반감기($\ln(2)/k_{out}$)가 매개자(mediator)의 전환시간(turnover time)에 비례한다면, 알로메트리 스케일링의 원리를 약리 반응에 적용할 수 있다.

9.11. 노출과 스케일링에 관한 전반적 결론(general conclusion about exposure and scaling)

대체로 종간 외삽은 타당하다. 그러나 종간 외삽이 잘못 되는 상황도 발생할 수 있다. 스케일링이 타당했던 모든 케이스를 보고하는 것보다는, 스케일링이 안되는 약물은 뭐가 다른지 문서화 하는 편이 더 나은 정보일 것이다. 표 9-6에 제시되어 있는 변이의 원인들은, 스케일링할 때 고려하여야 할 사항이다. 유리약물 청소율(unbound clearance) 예측값의 불확실성 외에도, 임상 용량을 예측할 때 목표 유리약물농도의 변이도 고려하여야 한다. 임상 용량을 추정할 때, 유리약물 청소율과 목표 농도 범위의 결합 변이를 그림 9-22에 설명하였다. 목표농도 범위는 참조약물의 분율로 주어진다. 1/2, 1/3, 1/6은 역가가 50%, 67%, 83% 증가하는 것을 의미하고, 3/4,

1/2, 1/4은 청소율이 참조약물의 75%, 50%, 25%임을 뜻한다. 청소율과 역가를 결합하면 임상 용량을 구할 수 있다(식 9-57).

표 9-6. 스케일링 때 변이의 원인(sources of variability when scaling)

Critical factor	Comments
Strain	Different strains such as Wistar and Sprague Dawley may exhibit different metabolic capacities
Gender	Hormonal, anatomical, and physiological differences
Capacity dependent elimination	Deviations from first-order kinetics (use V_{max} and K_m when scaling)
Size and age	Use explicit weight
Insufficient technical detail	Sample times, duration of sampling, number of subjects, quality of underlying data that the scaling exercise is based on
Acute versus multiple dosing	Impact of induction/inhibition
Protein/tissue binding	Nonlinear binding, inter-species differences in binding, disease state, malnutrition
Disease state(s)	Metabolic and physiological status
Routes of administration	Extravascular routes contain absorption steps with increased variability
Elimination pathways	Qualitative and quantitative differences between species
Source (s) of variability	Effective concentration range, within species variability in body weight and kinetics, variability in allometric constants and exponents, skewed predicted dose range

	Unbound target concentration		
Cl _u /F	1/6	1/3	1/2
1/4	1/24	1/12	1/8
1/2	1/12	1/6	1/4
3/4	1/8	1/4	3/8

그림 9-22. 스케일링된 유리약물 청소율의 약동학적 변이와 목표 유리약물 농도의 약력학적 변이 때문에 발생한 임상용량 예측값의 변이. 짙은 파란색 영역의 예측 용량을 보면 투여량이 감소하지 않음을 의미한다(참조용량의 1/4 이하라야 한다).

용량 예측에 식 9-57을 사용할 때, Cl_u/F 의 약동학 변이와 유효농도 범위(effective concentration range, C_{uss})의 약력학적 변이가 모두 모형에 포함되는 것을 기억하자.

$$D = \tau \cdot \frac{Cl_u}{F} \cdot C_{uss} \quad (9-57)$$

스케일링을 할 때 기본적인 사항은, 독성 반응은 유리약물 혈장농도와 같은 약물 노출과 연관지어야 한다는 것이다. 지속정주 등의 조절투약(controlled drug input)과 약물농도 모니터링(drug monitoring)을 적용하면, 이러한 조건을 달성할 수 있다. 독성동태연구 등의 실험설계에 약동학 자료도 이용하여야 한다. 더 나아가, 조직의 약물이나 대사체 배치를 예측하려면, 생리학 기반 약동학 모형(physiologically based pharmacokinetic model, PBPK model)을 이용하여야 할 수도 있다. 생리학 기반 약동학 모형의 장점은, 인체에서 접근이 불가능한 장기나 조직(예, 뇌, 태아)에서 모약물 또는 대사체, 혹은 둘 모두의 총농도 및 유리농도의 완전한 시간경과를 눈으로 확인할 수 있다는 것이다(Rowland 등[2004]).

9.12. 분석 예제

9.12.1. 알로메트리: 기본 데드릭 그래프

○ 배경

알로메트리 상수와 지수를 얻기 위해 3종류의 서로 다른 종을 동시에 분석해본다.

○ 실습목표

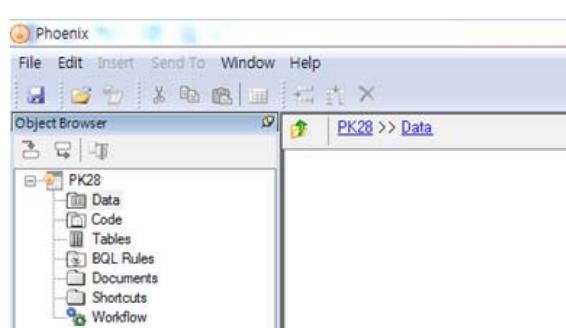
- 생쥐, 쥐, 사람에게서 얻은 자료에 알로메트리 모델을 동시 적합해본다.
- 알로메트리 상수 a, b, c, d 를 모형 모수로 사용한다.
- a, b , 체중을 이용하여 청소율을 모델링 해본다.
- c, d , 체중을 이용하여 분포용적을 모델링 해본다.
- 기본 데드릭 그래프를 그려본다.

○ 모형화 과정

- 자료 탐색: Methadone 25 μg , 500 μg , 100,000 μg 을 각각 생쥐, 쥐, 사람에게 단회정주 후 시간, 혈장농도 자료를 얻었다(그림 9-15 참조)
- 모형1: WinNonLin ASCII code를 이용한 모수 추정
- 모형2: Phoenix modeling을 이용한 모수 추정

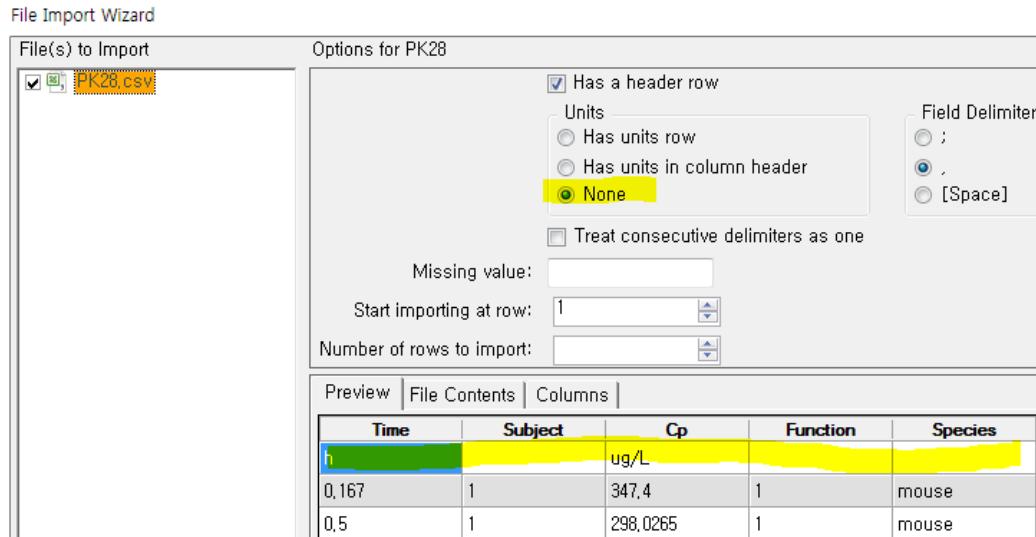
○ 자료 확인 및 불러오기

- 새 프로젝트를 열고 PK28이라 명명한다.
File → New Project → 프로젝트명에 PK28 입력



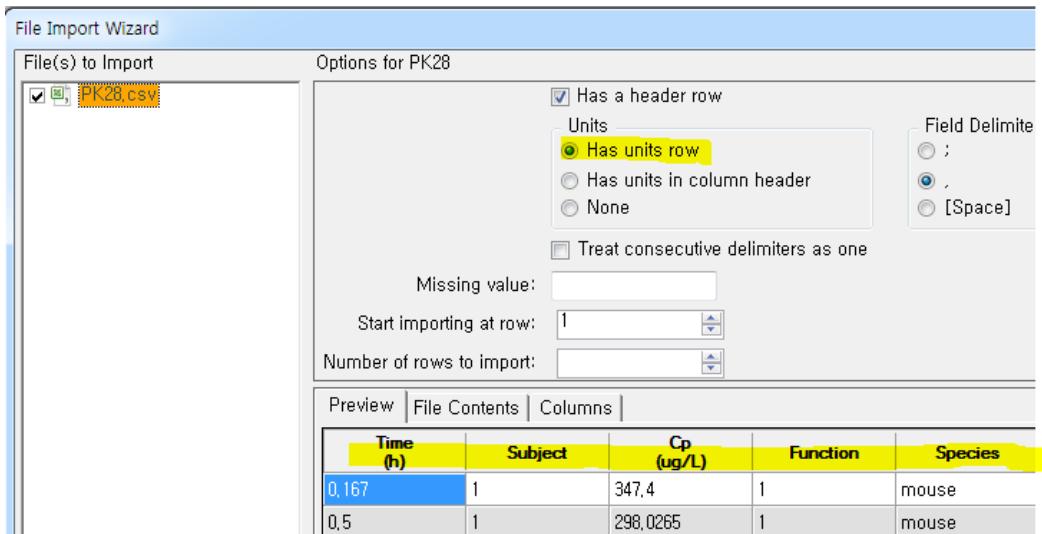
– PK28.csv, PK28_dosing.csv를 불러 온다

PK28 → Data 우클릭 → Import → PK28.csv, PK28_dosing.csv 선택 → 열기.



PK28.csv의 경우 아래와 같이 Has units row에 체크를 하면 단위행이 헤더행으로 올라온다.

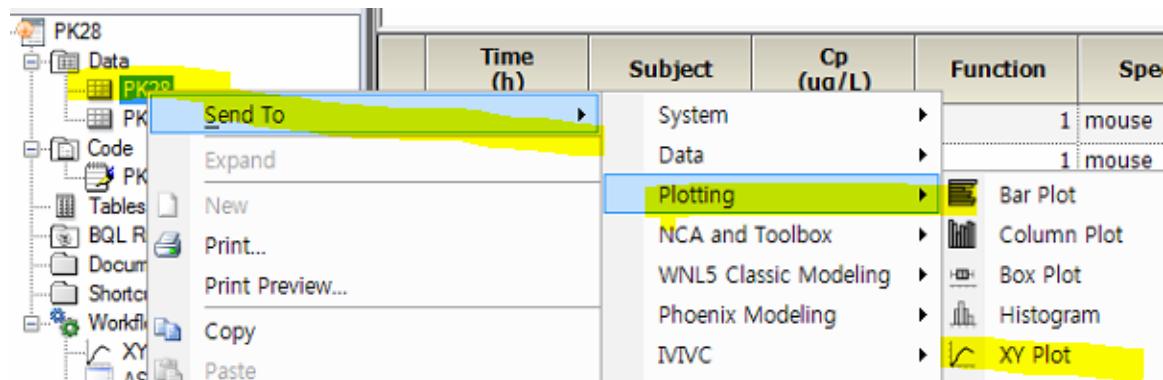
PK28_dosing.csv는 이런 과정없이 바로 불러 오면 된다.



○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행

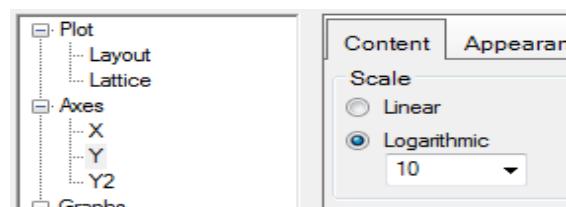
PK28 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot



- XY 축 지정

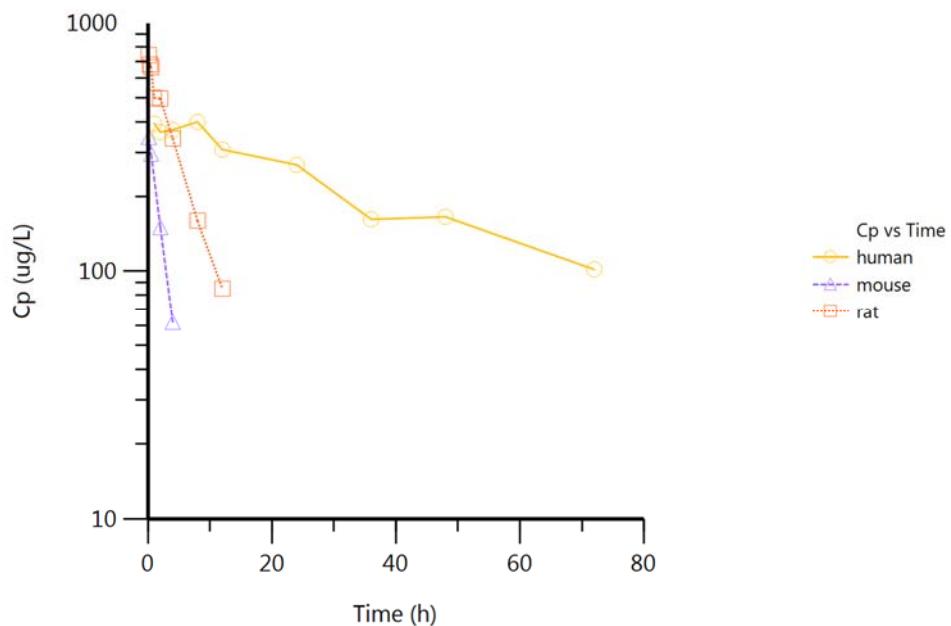
화면 위쪽 Setup 탭에서 Time을 X축, Cp를 Y축, Species는 Group에 맵핑하고, 화면 아래의 Option 탭에서 Axes → Y → Scale을 Logarithmic으로 선택한다.

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"/>
Subject	<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"/>
Cp	<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"/>
Function	<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"/>
Species	<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"/>	<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.



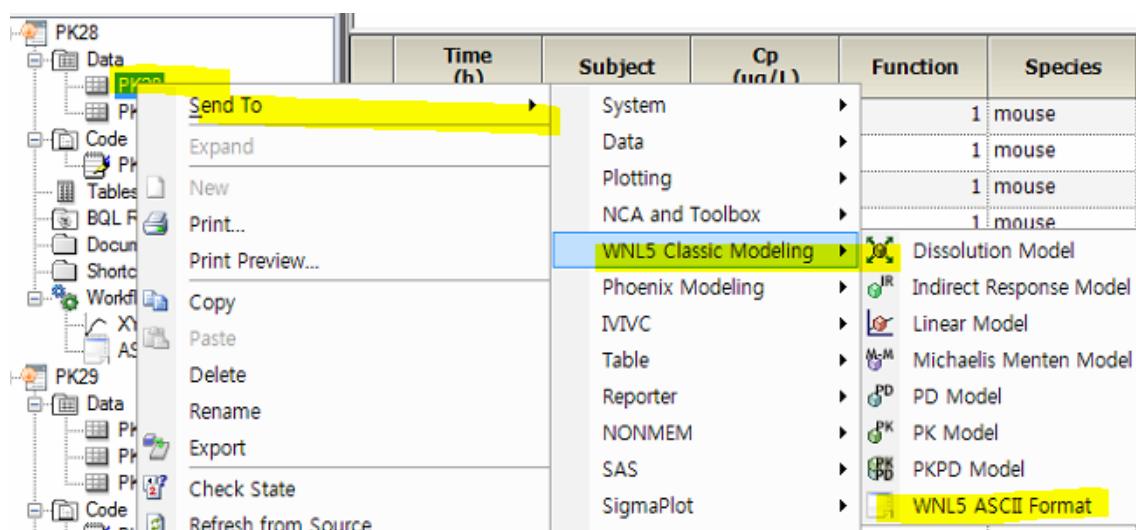
○ 모형1 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

PK28 우클릭 → Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행



- ASCII format으로 코드 작성

Windows 메모장을 이용하여 아래와 같이 모형을 입력한다.

```

MODEL
REMA Data SCALE PROBLEM Simple Dredick plot
COMM
NFUN 3; Function의 갯수

NPAR 4: Parameter의 갯수

NSEC 9

NCON 6: Constant의 갯수

PNAM 'A', 'B', 'C', 'D'
SNAM 'AUCM', 'AUCR', 'AUCH', 'T12M', 'T12R', 'T12H', 'CLM', 'CLR', 'CLH'
END
TEMP

```

; Mouse, rat, human의 체중

BWM=CON(1)

BWR=CON(2)

BWH=CON(3)

; Mouse, rat, human의 initial dose

DM=CON(4)

DR=CON(5)

DH=CON(6)

T=X

; Mouse, rat, human의 Clearance

$$Cl_i = a \cdot BW_i^b \quad (9-7)$$

CLM = A * (BWM**B)

CLR = A * (BWR**B)

CLH = A * (BWH**B)

; Mouse, rat, human의 분포용적

$$V_i = c \cdot BW_i^d \quad (9-9)$$

VM = C * (BWM**D)

VR = C * (BWR**D)

VH = C * (BWH**D)

END

$$C = \frac{D_{IV}}{V_i} \cdot e^{-\frac{Cl_i \cdot t}{V_i}} = \frac{D_{IV}}{c \cdot BW_i^d} \cdot e^{-\frac{a \cdot BW_i^{b-d} \cdot t}{c}} \quad (9-11)$$

Func 1

F = (DM/VM) * EXP(- (CLM/VM) * T)

end

Func 2

F = (DR/VR) * EXP(- (CLR/VR) * T)

```
end  
Func 3  
F = ( DH/VH ) *EXP( - ( CLH/VH ) *T )  
End
```

```
SECO  
; Mouse, rat, human의 AUC  
AUCM= ( DM/CLM )  
AUCR= ( DR/CLR )  
AUCH= ( DH/CLH )
```

; Mouse, rat, human의 반감기

```
T12M=0.693*VM/CLM  
T12R=0.693*VR/CLR  
T12H=0.693*VH/CLH
```

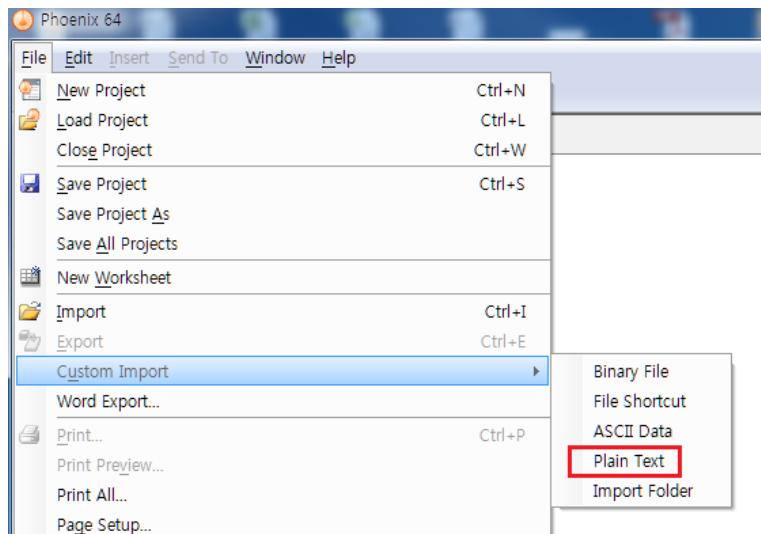
; Mouse, rat, human의 Clearance

```
CLM = A* ( BWM**B )  
CLR = A* ( BWR**B )  
CLH = A* ( BWH***B )  
END  
EOM
```

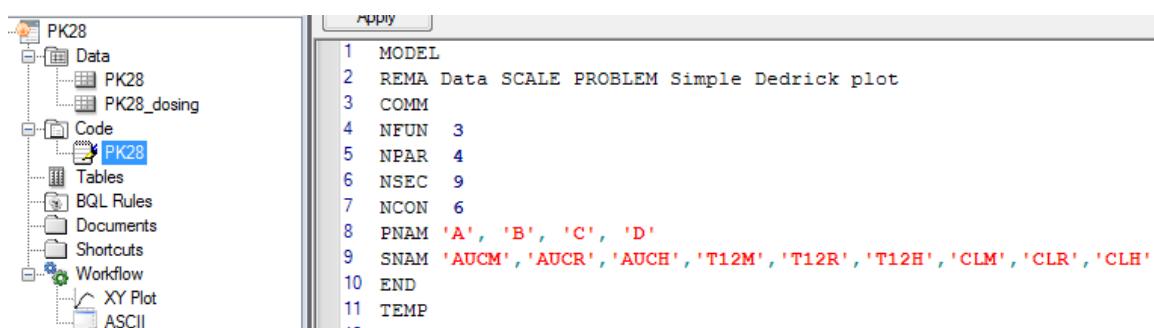
위의 코드(PK28.txt)에서 청소율과 분포용적의 알로메트리 수식 9-7, 9-9를 그대로 사용하였으며, 세 종 모두에서 methadone의 배치가 일구획 모형을 따르는 것으로 하였다.

코드 PK28.txt를 불러온다.

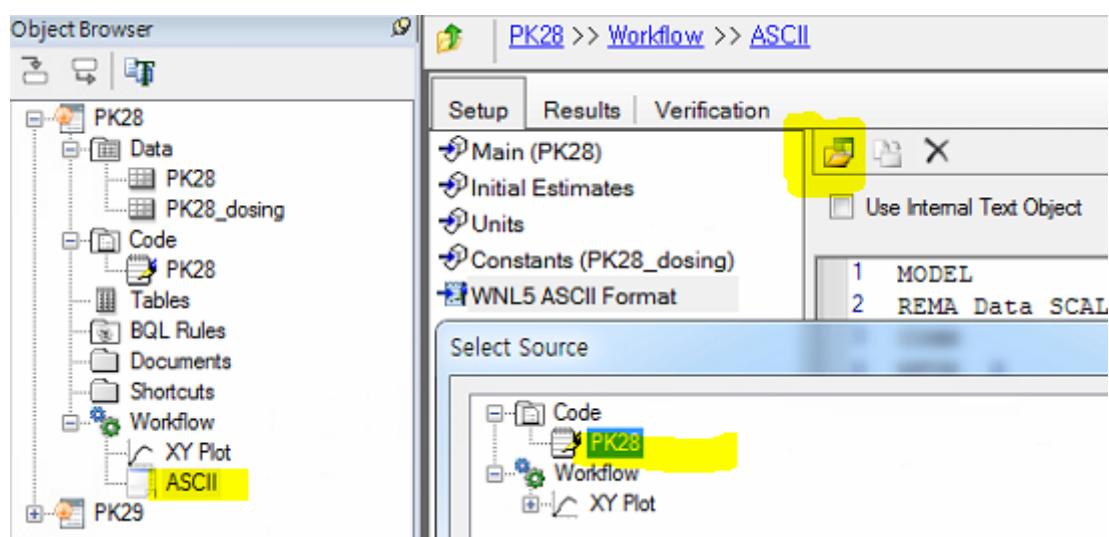
File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PK28.txt를 불러온다.



다음과 같이 Code 아래에 PK28이 생성되었다.

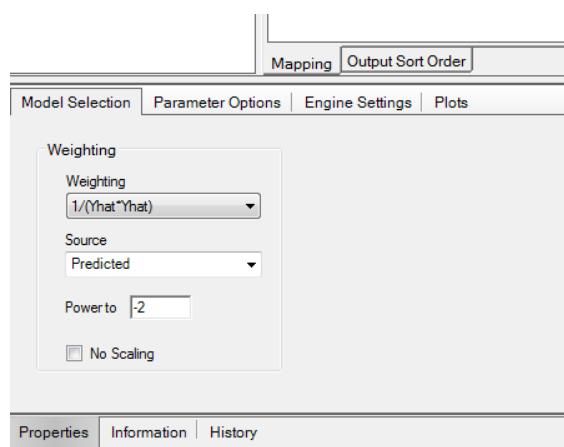


Workflow → ASCII 선택 후, 불러들인 PK28 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정

고농도 관측값과 저농도 관측값들의 균형을 맞추기 위하여 가중치를 예측값 제곱의 역수 $1/(Y_{hat}^* Y_{hat})$ 로 한다.



– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Time과 Concentration, Function을 지정한다.

Mappings						
	None	Sort	Time	Concentration	Carry	Function
Time	○	○	●	○	○	○
Subject	●	○	○	○	○	○
Cp	○	○	○	●	○	○
Function	○	○	○	○	○	●
Species	●	○	○	○	○	○

- 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

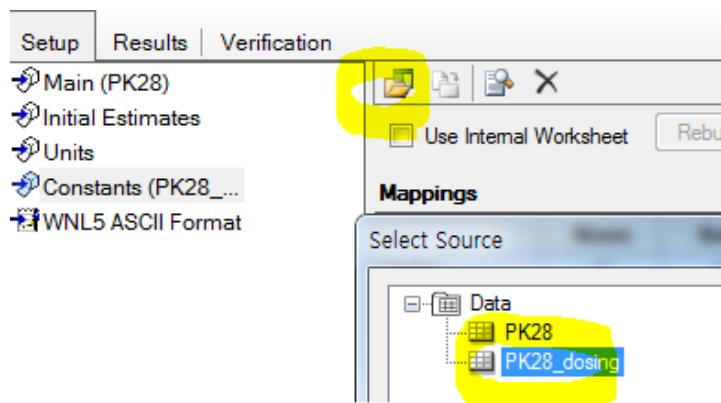
Parameter	Unit	Initial	Lower	Upper
1 A		0.5	0.0001	1
2 B		0.8	0.01	3
3 C		3.5	0.1	10
4 D		1.5	0.01	3

- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

Constants → Select Source 클릭 → PK28_dosing 클릭 → Order, Value 각각 선택



Mappings				
	None	Sort	Order	Value
Order	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Values	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

- 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

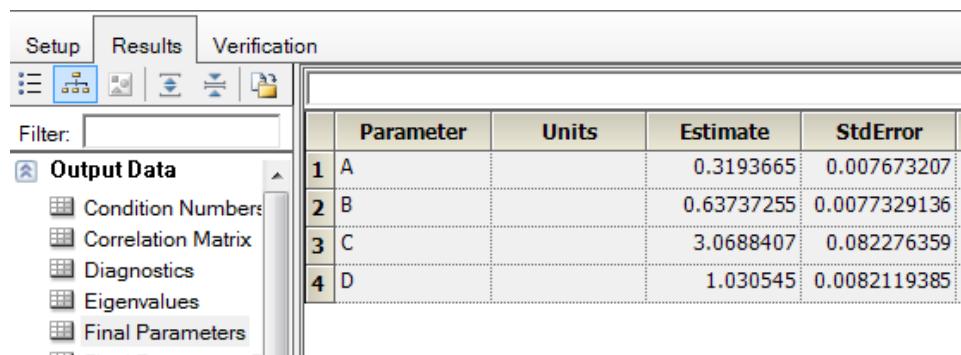
- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

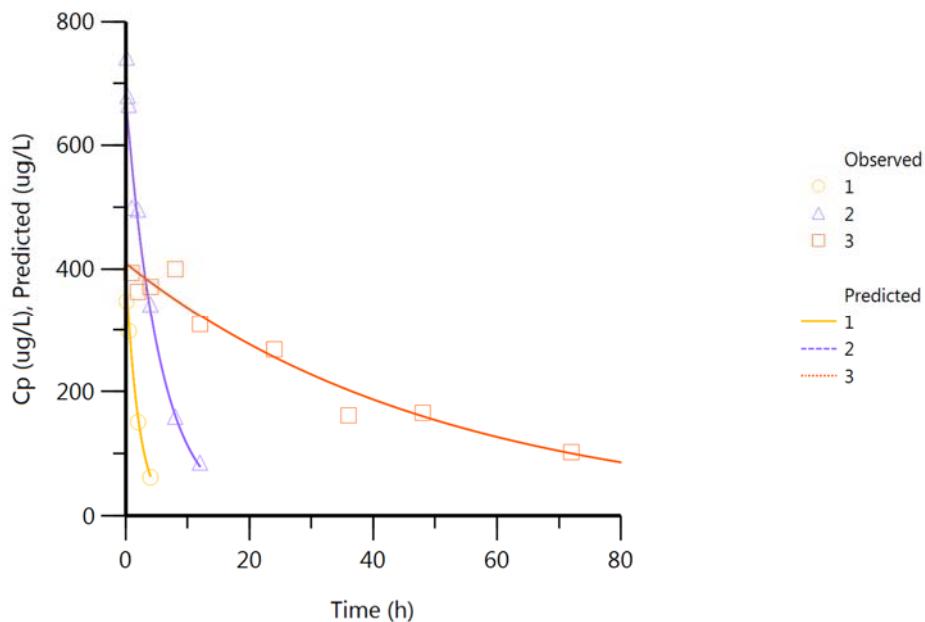
- 최종 모수 확인

Results → Output data → Final Parameters에서 지수 및 계수 A, B, C, D 값을 확인한다.



- Plot 확인

Results → Plots의 Observed Y and Predicted Y vs X 그래프에서 예측값과 관측값이 대체적으로 일치하는 것을 확인할 수 있다. 1: 생쥐, 2: 쥐, 3: 사람.

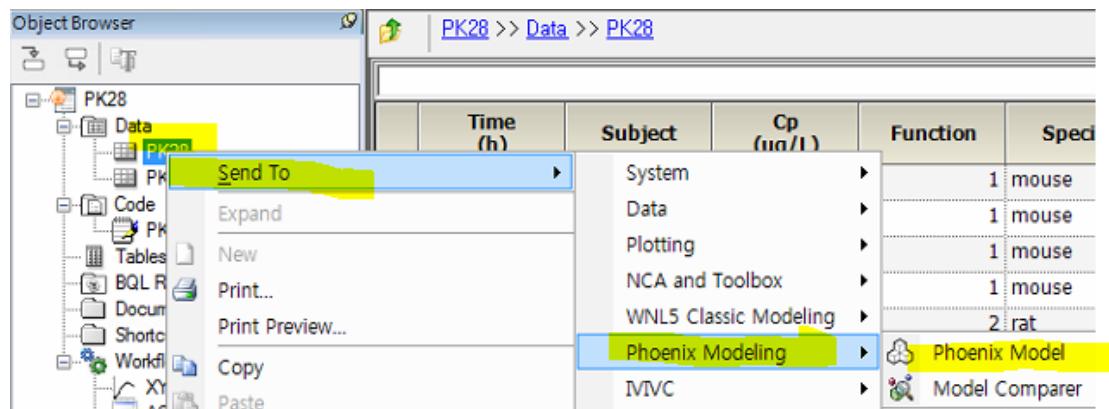


○ 모형2 설정

- 기본 모형 구축

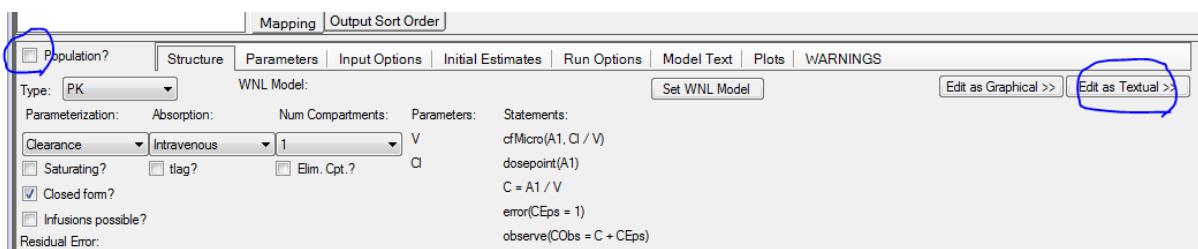
- 모형화 방법 확인

PK28 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population의 체크를 해제하고, Edit as Textual 버튼을 누른다.



Workflow → Model → Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PK28_Phoenix.txt 참조).

```
test(){
    covariate(Function)
    BWm = 0.023
    BWr = 0.25
    BWh = 70.0

    CLm = A*(BWm^B)
    CLR = A*(BWr^B)
    CLh = A*(BWh^B)
    Vm = C*(BWm^D)
    Vr = C*(BWr^D)
    VH = C*(BWh^D)

    deriv(A1 = - CL * Cp)
    dosepoint(A1)

    CL=(CLm*(Function==1) + CLR*(Function==2) + CLh*(Function==3))
    V =(Vm* (Function==1) + Vr*(Function==2) + VH*(Function==3))

    Cp = A1 / V
    error(CEps = 1)
    observe(CObs = Cp + Cp*CEps)

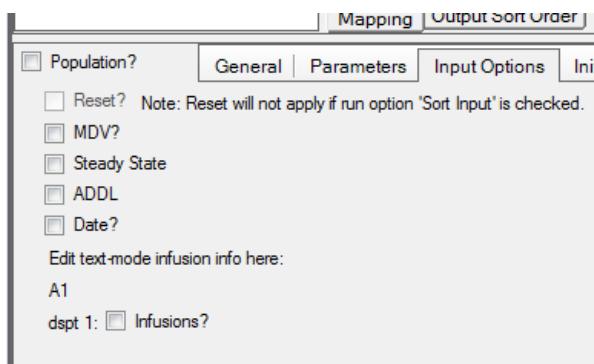
    fixef(A = c(0, 0.5, ))
    fixef(B = c(0, 0.8, ))
    fixef(C = c(0, 3.5, ))
    fixef(D = c(0, 1.5, ))

}
```

위 코드 역시 청소율과 분포용적의 알로메트리 수식 9-7, 9-9를 그대로 사용하였으며, 세 종 모두에서 methadone의 배치가 일구획 모형을 따르는 것으로 하였다.

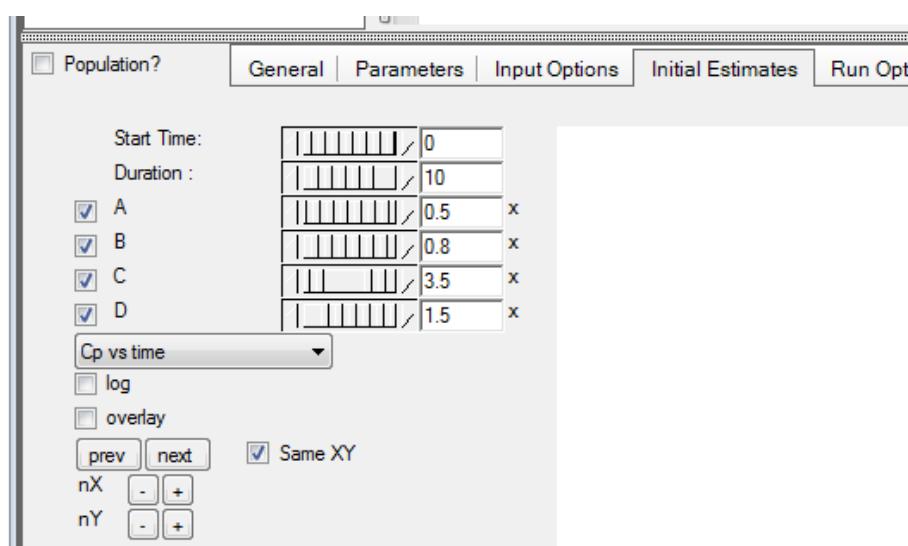
– Model Selection 설정

화면 하단의 Properties → Input Options 탭에서 Infusions의 체크를 해제한다.



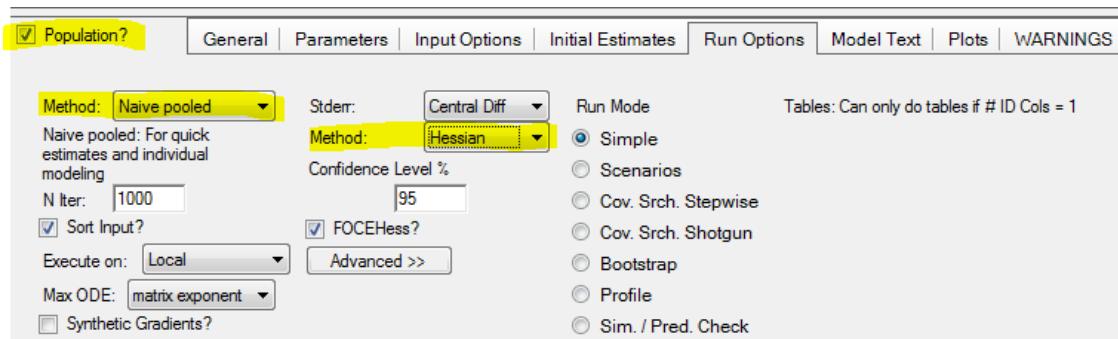
– Initial Estimate 설정

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값을 다음과 같이 설정한다.



– Run Option 설정

Run Option 탭에서 집단 분석을 사용하기 위해 Population 칸에 다시 체크한 후 아래 그림과 같이 설정한다. 단순합동분석(naïve pooled method)이란 모형모수의 개체간 변이가 없다고 가정하여, 여러 개체의 자료라 하더라도 한 개체의 자료인 것처럼 취급한다.



Workflow → Model → Setup → Main (PK28)에서 다음과 같이 맵핑한다.

	None	Sort	ID	A1	Time	CObs	Function
Time	○	○	○	○	●	○	○
Subject	○	○	●	○	○	○	○
Cp	○	○	○	○	○	●	○
Function	○	○	○	○	○	○	●
Species	●	○	○	○	○	○	○

Dosing 탭을 선택 후 다음과 같이 값을 입력한다.

The screenshot shows the WinNonlin software interface. The top menu bar has tabs for 'Setup', 'Results', and 'Verification'. The left sidebar shows project structure with 'Main (PK28_raw)', 'Model', 'Dosing' (which is selected), 'Parameters', 'Parameters.Mapping', and 'Random Effects'. The main workspace contains a 'Dosing' section with a data grid. The grid has columns for 'Subject' (1, 2, 3), 'A1' (25, 500, 100000), and 'Time' (0). There are also buttons for 'Rebuild' and 'View Source'.

○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인

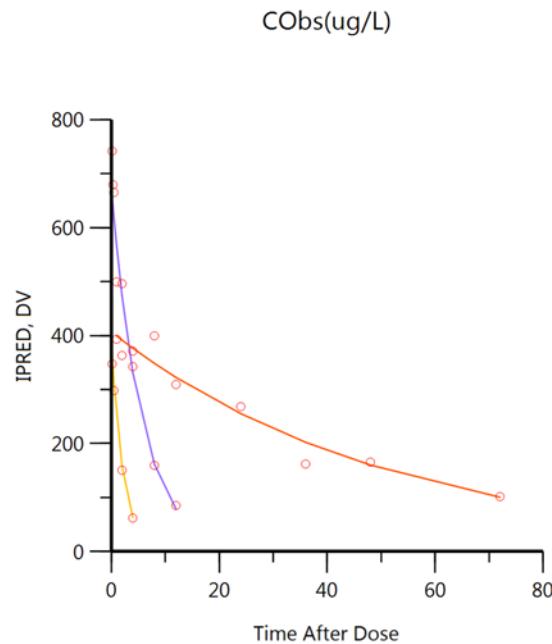
Results → Output Data → Theta에서 지수 및 계수 A, B, C, D 값을 확인한다.

The screenshot shows the WinNonlin software interface with the 'Results' tab selected. On the left, there's a tree view under 'Output Data' showing 'dmp.txt', 'ConvergenceData', 'Doses', and 'Eta'. The main workspace displays a table titled 'Theta' with columns for 'Scenario', 'Parameter', 'Estimate', 'Units', and 'Stderr'. The table contains five rows corresponding to scenarios 1 through 5, with estimates for parameters A, B, C, D, and stdev0.

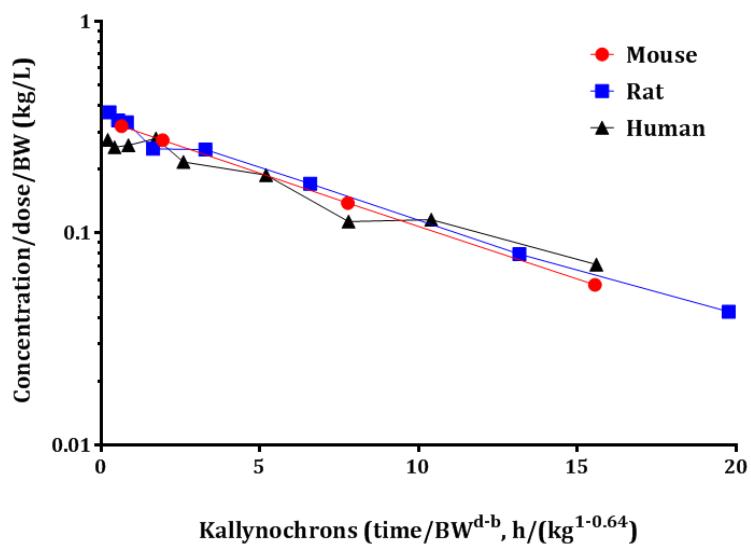
Scenario	Parameter	Estimate	Units	Stderr
1	A	0.319142		0.0068765544
2	B	0.636712		0.0071630999
3	C	3.07666		0.073145061
4	D	1.03094		0.0075410875
5	stdev0	0.0787759		0.01223029

– Plot 확인

Results → Plots → Pop DV. IPRED vs TAD 그래프에서 예측값과 관측값이 대체적으로 일치하는 것을 확인할 수 있다. 왼쪽 실선부터 생쥐, 쥐, 사람의 순이다.



본 예제의 기본 데드릭 그래프를 그리려면 먼저 자료를 변환하여야 한다. X축은 PK28.csv의 시간을 BW^{1-b} 로 나눈 kallynochrons이다. 이때 b는 본 예제의 추정값인 0.64를 사용하도록 한다. Y축은 같은 자료의 농도를 용량과 체중으로 나눈 값이다. 이를 그래프로 그리면 다음과 같다(PK28_elementary_dedrick.xlsx, PK28_PK29_dedrick graphs.pzfx).



기본 데드릭 그라프.

9.12.2. 알로메트리: 복합 데드릭 그래프

○ 배경

알로메트리 상수와 지수를 얻기 위해 5종류의 서로 다른 종을 동시에 분석해본다.

○ 실습목표

- 생쥐, 쥐, 원숭이, 개, 사람에게서 얻은 자료에 알로메트리 모델을 동시에 적합해본다.
- 다구획 알로메트리 스케일링을 해본다.
- 알로메트리 상수 a, b, c, d, e, g 를 모형 모수로 사용한다.
- a, b , 체중을 이용하여 청소율을 모델링 해본다.
- c, d , 체중을 이용하여 중심구획 분포용적을 모델링 해본다.
- e, d , 체중을 이용하여 혈관외구획 분포용적을 모델링 해본다.
- 복합 데드릭 그래프를 그려본다.

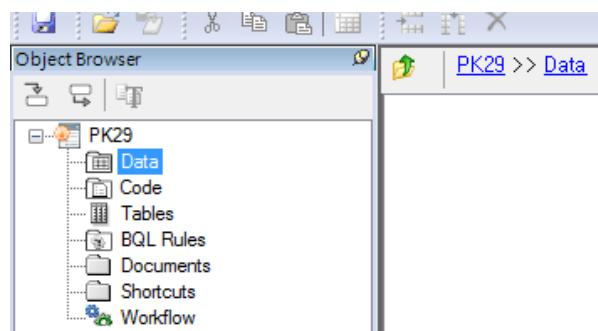
○ 모형화 과정

- 자료 탐색: 생쥐, 쥐, 원숭이, 개, 사람에게 각각 10, 125, 200, 6000, 12000 μg 의 약물 X를 단회정주한 후 시간농도자료를 얻었다(그림 9-16 참조).
- 모형1: WinNonLin ASCII code를 이용한 모수 추정
- 모형2: Phoenix modeling을 이용한 모수 추정

○ 자료 확인 및 불러오기

- 새 프로젝트를 열고 PK29이라 명명한다.

File → New Project → 프로젝트명에 PK29 입력



- PK29.csv, PK29_data.csv, PK29_dosing.csv를 불러 온다

PK29 → Data 우클릭 → Import → PK29.csv, PK29_data.csv, PK29_dosing.csv 선택 → 열기.

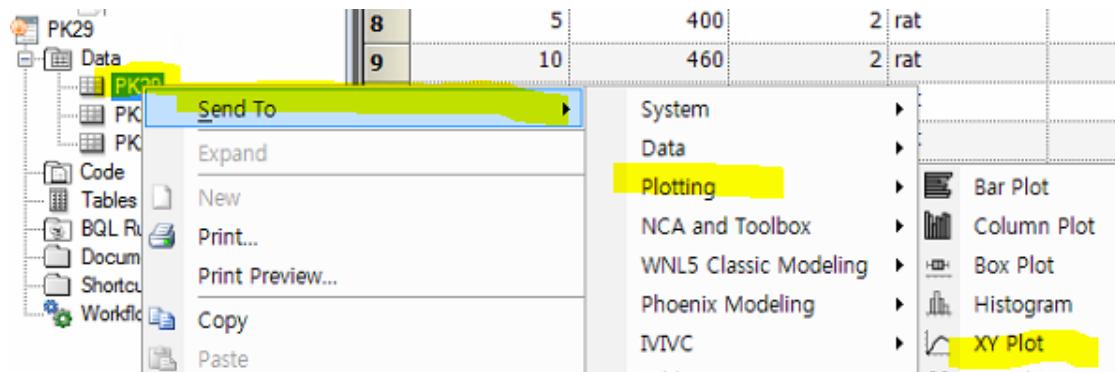
PK29.csv의 경우 Has units row에 체크하면 단위행이 헤더행으로 올라온다. 나머지 두 파일은 이런 과정없이 바로 불러 오면 된다.

A screenshot of the 'File Import Wizard' dialog box. In the 'File(s) to Import' section, 'PK29.csv' is selected. In the 'Options for PK29' section, several checkboxes are checked: 'Has a header row' (yellow box), 'Has units row' (highlighted in yellow), 'Units', 'Field Delimiter' set to ',', and 'Treat consecutive delimiters as one'. Below these are fields for 'Missing value', 'Start importing at row' (set to 1), and 'Number of rows to import'. At the bottom, there are tabs for 'Preview', 'File Contents', and 'Columns'. The 'Preview' tab is active, showing a table with columns: Time (h), Cp (ug/L), Group, Species, and BW (kg). Two rows of data are visible: Time 2, Cp 950, Group 1, Species mouse, BW 0,02; and Time 5, Cp 400, Group 1, Species mouse, BW 0,02.

○ 자료 탐색: 도표작성

- XY Plot 실행

PK29 우클릭, Send to → Plotting → XY Plot

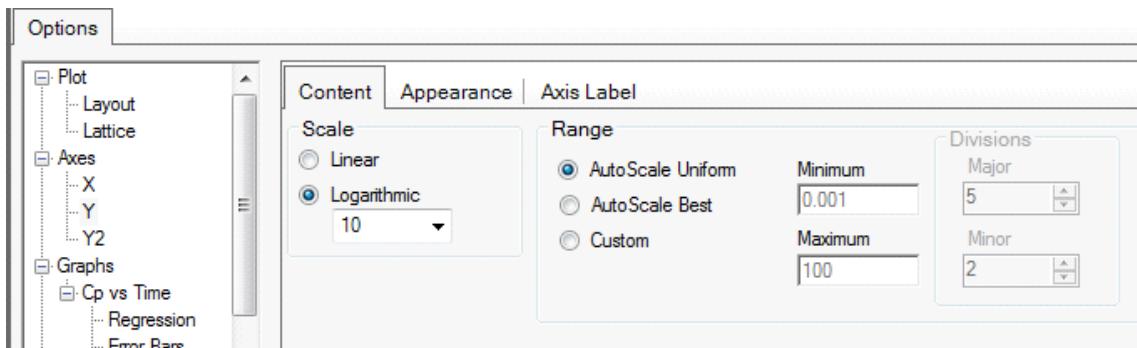


- XY 축 지정

화면 위쪽 Setup에서 Time을 X축, Cp를 Y축, Group은 None, Species는 Group, BW는 None에 맵핑한다.

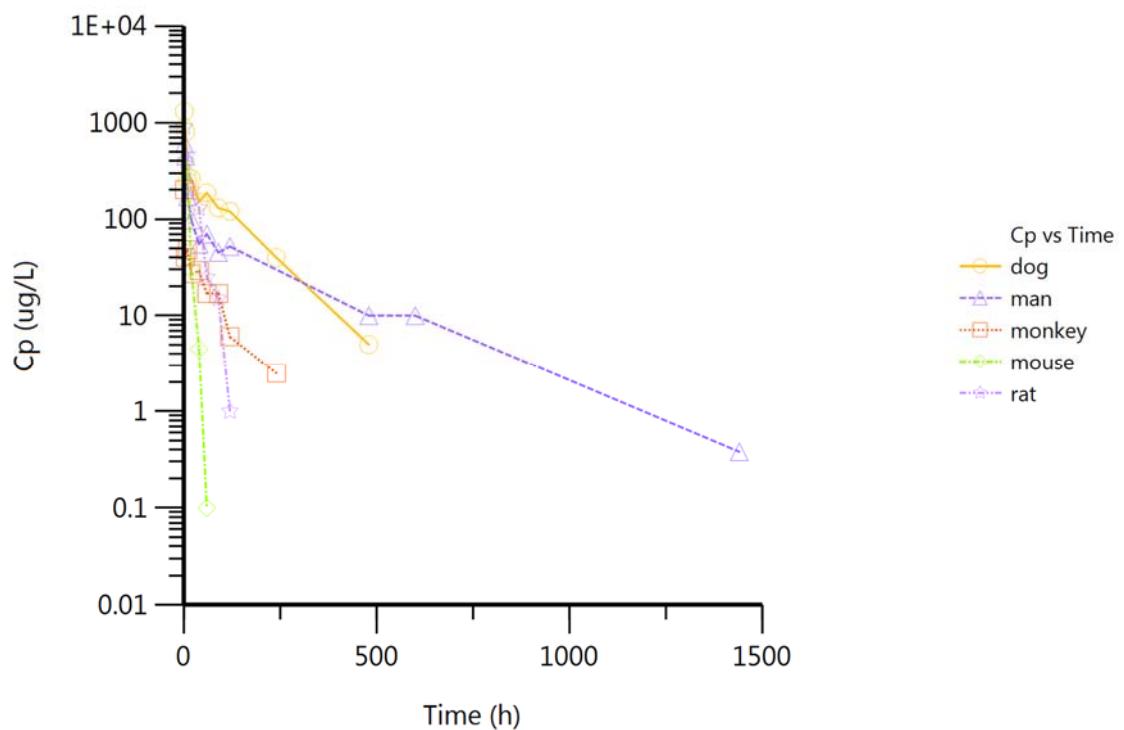
Mappings							Lattice Conditions			Error Bars		Error Bars	
	None	X	Y	Y2	Group	Data Label	Row	Column	Page (Sort)	None	Lower	None	Upper
Time	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cp	<input checked="" 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 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"/>
Species	<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"/>				
BW	<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"/>

Option의 Y축 스케일을 Logarithmic으로 선택한다.



– Plotting 실행 및 결과

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



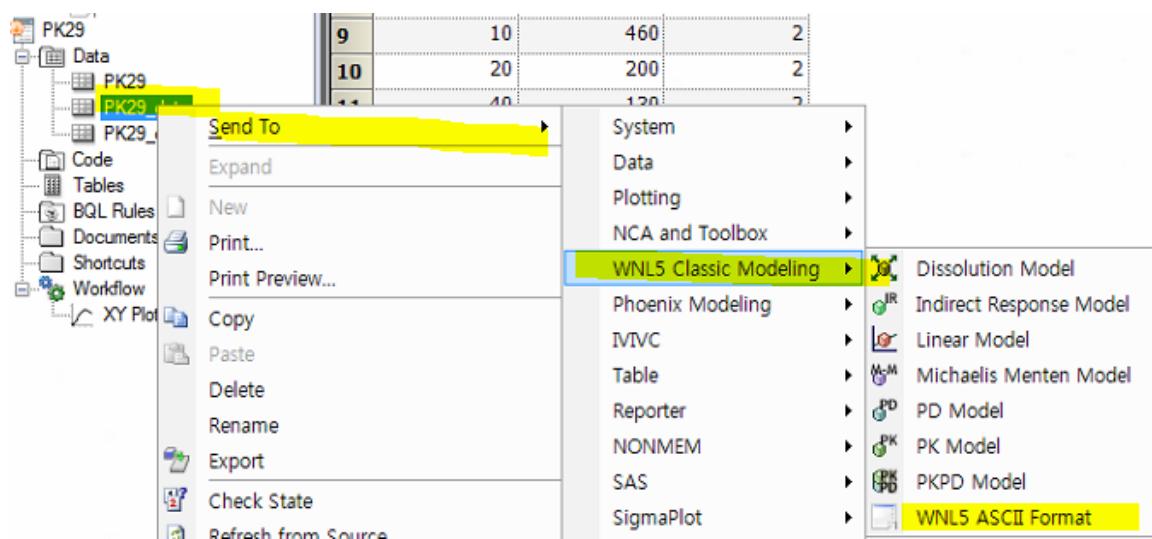
○ 모형1 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

PK29_data 우클릭 → Send to → WNL5 Classic Modeling → WNL5 ASCII Format → 실행(PK29 데이터시트를 사용하면 모델링 과정에서 오류가 발생)



- ASCII format으로 코드 작성

Windows 메모장을 이용하여 아래와 같이 모형을 입력한다.

```

MODEL
COMM
nfun 5; Function의 갯수

NPAR 6; Parameter의 갯수

NCON 10; Constant의 갯수

PNAM 'a', 'b', 'c', 'd', 'e', 'g'
END
TEMP
T = X

;Mouse, rat, monkey, dog, human의 initial dose

Dose1 = CON(1)
Dose2 = CON(2)
Dose3 = CON(3)
Dose4 = CON(4)
Dose5 = CON(5)

;Mouse, rat, monkey, dog, human의 Body Weight

BWmse = CON(6)
BWrat = CON(7)
BWmky = CON(8)
BWdog = CON(9)
BWman = CON(10)

;Mouse, rat, monkey, dog, human의 Clearance

```

$$Cl_i = a \cdot BW_i^b \quad (9-32)$$

```

Cl1 = a*BWmse**b
Cl2 = a*BWrat**b
Cl3 = a*BWmky**b
Cl4 = a*BWdog**b
Cl5 = a*BWman**b

```

;Mouse, rat, monkey, dog, human의 intercompartment Clearance

$$Cl_{di} = g \cdot BW_i^b \quad (9-34)$$

$$\begin{aligned} Cld1 &= g * BWmse^{**b} \\ Cld2 &= g * BWrat^{**b} \\ Cld3 &= g * BWmky^{**b} \\ Cld4 &= g * BWdog^{**b} \\ Cld5 &= g * BWman^{**b} \end{aligned}$$

;Mouse, rat, monkey, dog, human의 중심분포용적

$$V_i = c \cdot BW_i^d \quad (9-33)$$

$$\begin{aligned} Vc1 &= c * BWmse^{**d} \\ Vc2 &= c * BWrat^{**d} \\ Vc3 &= c * BWmky^{**d} \\ Vc4 &= c * BWdog^{**d} \\ Vc5 &= c * BWman^{**d} \end{aligned}$$

;Mouse, rat, monkey, dog, human의 말초분포용적

$$V_{ti} = e \cdot BW_i^d \quad (9-35)$$

$$\begin{aligned} Vt1 &= e * BWmse^{**d} \\ Vt2 &= e * BWrat^{**d} \\ Vt3 &= e * BWmky^{**d} \\ Vt4 &= e * BWdog^{**d} \\ Vt5 &= e * BWman^{**d} \end{aligned}$$

$$k_{10} = \frac{Cl}{V_c} \quad (9-41)$$

$$k_{12} = \frac{Cl_d}{V_c} \quad (9-39)$$

$$k_{21} = \frac{Cl_d}{V_t} \quad (9-40)$$

K10m = C11/Vc1

K12m = Cld1/Vc1

K21m = Cld1/Vt1

$$R1 = \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21} \cdot k_{10}}$$

$$\alpha = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} + R1}{2} ; \text{ 약동학수식유도(이구획모형 참조)}$$

$$\beta = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} - R1}{2}$$

R1m=DSQRT((K12m + K21m + K10m)**2 - (4*K21m*K10m))

ALPHm=((K12m+K21m+K10m) + R1m)/2

BETAm=((K12m+K21m+K10m) - R1m)/2

K10r = C12/Vc2

K12r = Cld2/Vc2

K21r = Cld2/Vt2

R1r=DSQRT((K12r + K21r + K10r)**2 - (4*K21r*K10r))

ALPHr=((K12r+K21r+K10r) + R1r)/2

BETAr=((K12r+K21r+K10r) - R1r)/2

K10y = C13/Vc3

K12y = Cld3/Vc3

K21y = Cld3/Vt3

R1y=DSQRT((K12y + K21y + K10y)**2 - (4*K21y*K10y))

ALPHy=((K12y+K21y+K10y) + R1y)/2

BETAy=((K12y+K21y+K10y) - R1y)/2

K10d = C14/Vc4

K12d = Cld4/Vc4

K21d = Cld4/Vt4

R1d=DSQRT((K12d + K21d + K10d)**2 - (4*K21d*K10d))

ALPHd=((K12d+K21d+K10d) + R1d)/2

BETAd=((K12d+K21d+K10d) - R1d)/2

K10n = C15/Vc5

```

K12n = Cld5/Vc5
K21n = Cld5/Vt5

R1n=DSQRT((K12n + K21n + K10n)**2 - (4*K21n*K10n))
ALPHn=((K12n+K21n+K10n) + R1n)/2
BETAn=( (K12n+K21n+K10n) - R1n)/2
END

```

FUNC1

$$\begin{aligned}
C &= \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \left\{ \frac{(k_{21}-\alpha) \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{\beta-\alpha} + \frac{(k_{21}-\beta) \cdot e^{-\beta \cdot t}}{\alpha-\beta} \right\} \quad (9-38) \\
&= \left(\frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \frac{(\alpha-k_{21})}{\alpha-\beta} \right) \cdot e^{-\alpha \cdot t} - \left(\frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \frac{(\beta-k_{21})}{\alpha-\beta} \right) \cdot e^{-\beta \cdot t} \\
A &= \frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \frac{(\alpha-k_{21})}{\alpha-\beta} \\
B &= -\frac{D_{IV}}{V_c} \cdot \frac{(\beta-k_{21})}{\alpha-\beta}
\end{aligned}$$

AMT=C

AMT=A·e^{-α·t} + B·e^{-β·t}

```

Am=(Dose1/Vc1)*(ALPHm-K21m)/(ALPHm-BETAm)
Bm=-1*(Dose1/Vc1)*(BETAm-K21m)/(ALPHm-BETAm)
AMTm=(Am*EXP(-ALPHm*T)) + (Bm*EXP(-BETAm*T))
F=AMTm
END

```

FUNC2

```

Ar=(Dose2/Vc2)*(ALPHr-K21r)/(ALPHr-BETAr)
Br=-1*(Dose2/Vc2)*(BETAr-K21r)/(ALPHr-BETAr)
AMTr=(Ar*DEXP(-ALPHr*T)) + (Br*DEXP(-BETAr*T))
F=AMTr
END

```

FUNC3

```

Ay=(Dose3/Vc3)*(ALPHY-K21y)/(ALPHY-BETAY)
By=-1*(Dose3/Vc3)*(BETAY-K21y)/(ALPHY-BETAY)
AMTy=(Ay*EXP(-ALPHY*T)) + (By*EXP(-BETAY*T))
F=AMTy

```

END

FUNC4

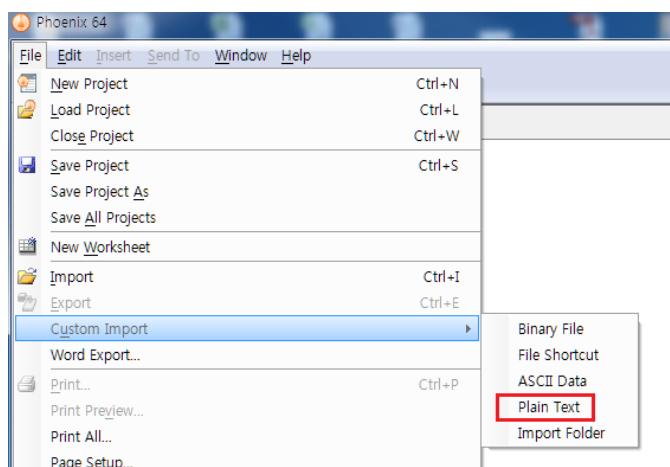
```
Ad=(Dose4/Vc4)*(ALPHd-K21d)/(ALPHd-BETAd)
Bd=-1*(Dose4/Vc4)*(BETAd-K21d)/(ALPHd-BETAd)
AMTd=(Ad*EXP(-ALPHd*T)) + (Bd*EXP(-BETAd*T))
F=AMTd
END
```

FUNC5

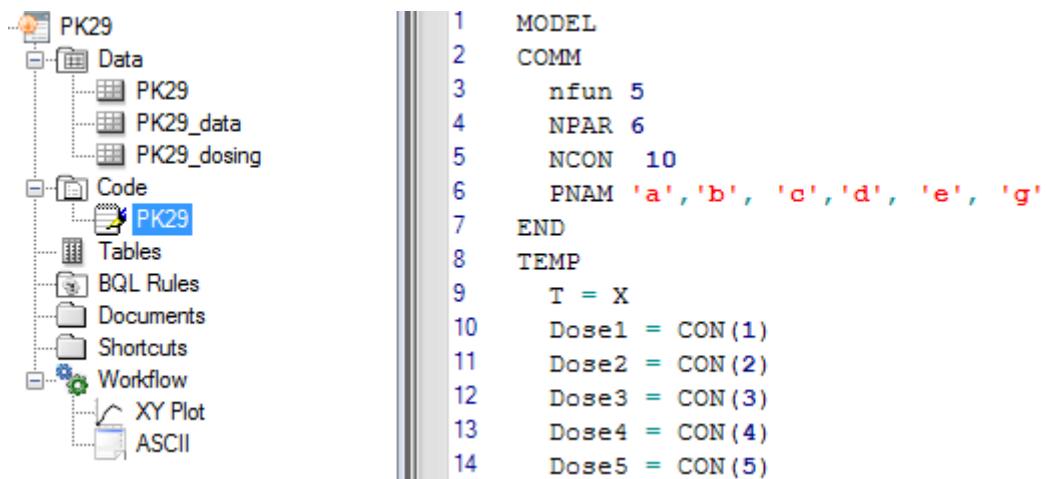
```
An=(Dose5/Vc5)*(ALPHn-K21n)/(ALPHn-BETAn)
Bn=-1*(Dose5/Vc5)*(BETAn-K21n)/(ALPHn-BETAn)
AMTn=(An*EXP(-ALPHn*T)) + (Bn*EXP(-BETAn*T))
F=AMTn
END
EOM
```

작성된 코드 PK29.txt를 불러온다.

File → Custom Import → Plain Text 실행한 한 후, PK29.txt를 불러온다.



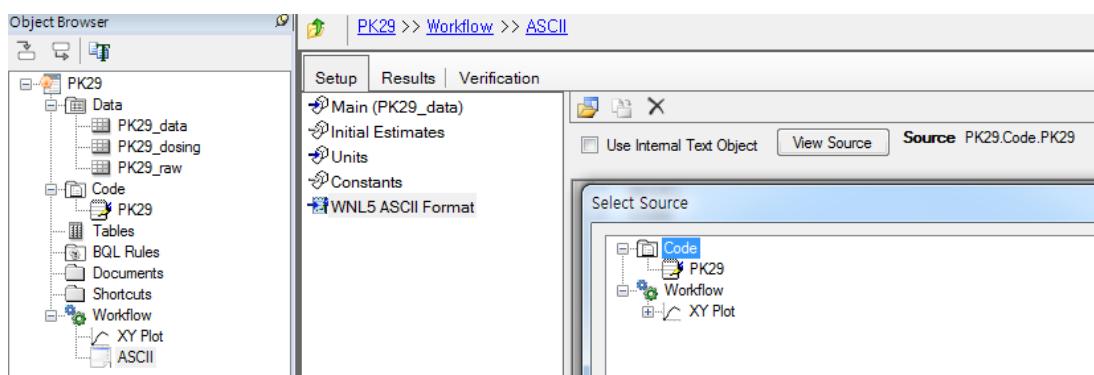
다음과 같이 Code 아래에 PK29이 생성되었다.



The screenshot shows the Project Explorer (Object Browser) on the left and the code editor on the right. The Project Explorer lists 'PK29' with subfolders 'Data', 'Code', 'Tables', 'BQL Rules', 'Documents', 'Shortcuts', and 'Workflow'. Under 'Code', there is a file named 'PK29'. The code editor displays the following text:

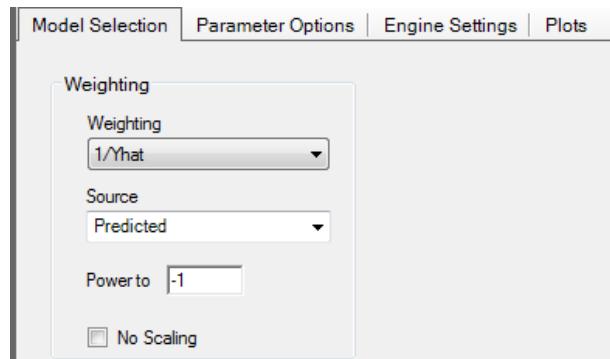
```
1 MODEL
2 COMM
3     nfun 5
4     NPAR 6
5     NCON 10
6     PNAM 'a','b','c','d','e','g'
7 END
8 TEMP
9     T = X
10    Dose1 = CON(1)
11    Dose2 = CON(2)
12    Dose3 = CON(3)
13    Dose4 = CON(4)
14    Dose5 = CON(5)
```

Workflow → ASCII → Setup → WNL5 ASCII Format 선택 후, 불러들인 PK29 코드를 지정한다.



– Model Selection 설정

화면 하단의 Model Selection 탭에서 고농도 관측값과 저농도 관측값들의 균형을 맞추기 위하여
가중치를 예측값의 역수 $1/Y_{\text{hat}}$ 으로 한다.



– Setup 설정

- Main

자료를 맵핑한다.

Setup 탭에서 Main 선택 후 Time과 Concentration, Function을 지정한다.

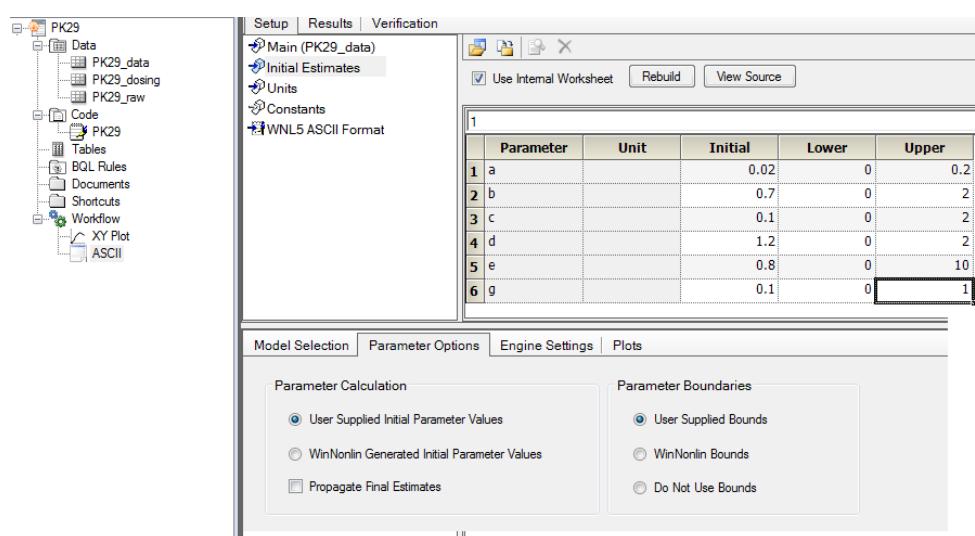
Mappings						
	None	Sort	Time	Concentration	Carry	Function
Column0	○	○	●	○	○	○
Column1	○	○	○	●	○	○
Column2	○	○	○	○	○	●

- 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

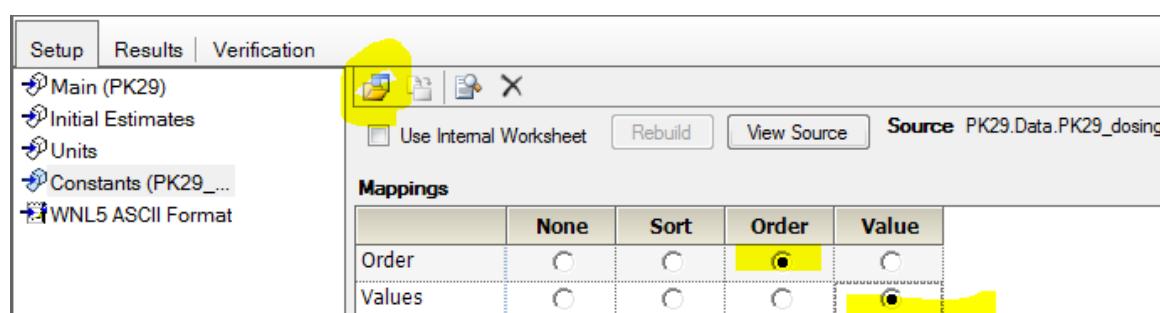


- Units

용량, 농도 등의 스케일이 동일하므로 꼭 입력할 필요는 없다.

- Constants

Constants → Select Source 클릭 → PK28_dosing 클릭 → Order, Value 각각 선택



○ 분석 실행

- Verification(검증)

실행 전 Verification을 실행하여 문제가 없는지 확인한다.

- Execution(실행)

Execute 버튼을 클릭한다.

○ 결과 확인

- 최종 모수 확인

Workflow → ASCII → Results → Output data → Final Parameters에서 지수 및 계수 A, B, C, D, E, G 값을 확인한다.

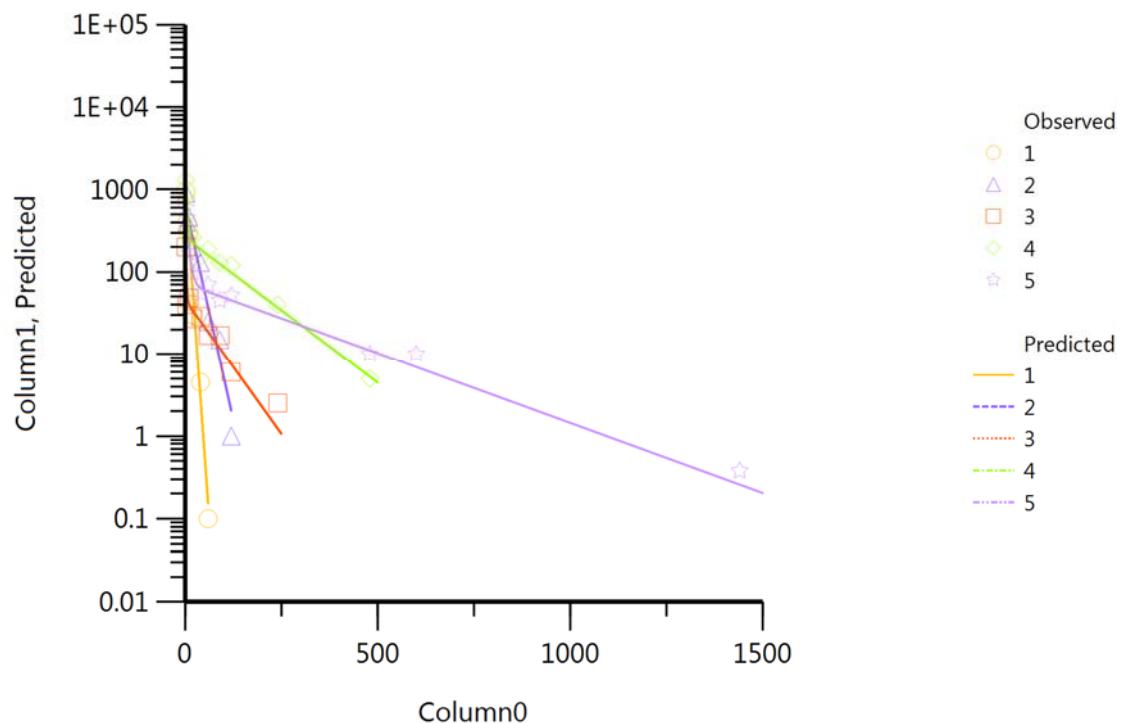
The screenshot shows the PK29 software interface. On the left is the Object Browser with a tree view of project components: PK29 (Data, Code, Workflow), PK29_data, PK29_dosing, PK29_raw, PK29, Tables, BQL Rules, Documents, Shortcuts, and XY Plot. The right side is the Results window titled 'PK29 >> Workflow >> ASCII'. It has tabs for Setup, Results, and Verification. The Results tab is active, showing a 'Output Data' section with icons for Condition Numbers, Correlation Matrix, Diagnostics, Eigenvalues, Final Parameters, Final Parameters Pivo, Initial Estimates, and Minimization Process. Below this is a table of final parameters:

	Parameter	Units	Estimate	StdE
1	A		0.020791989	0.0009
2	B		0.75411766	0.017
3	C		0.10153552	0.011
4	D		1.1971573	0.022
5	E		0.54798774	0.038
6	G		0.068593646	0.0069

– Plot 확인

Results → Plots의 Observed Y and Predicted Y vs X 그래프에서 예측값과 관측값이 대체적으로 일치하는 것을 확인할 수 있다. Y축을 더블 클릭하면 그래프의 모양을 바꿀 수 있는 창이 뜨고 여기에서 Y축을 logarithmic으로 설정할 수 있다. Column0은 시간(h), Column1은 농도($\mu\text{g}/\text{L}$)이다.

1: 생쥐, 2: 쥐, 3: 원숭이, 4: 개, 5: 사람.



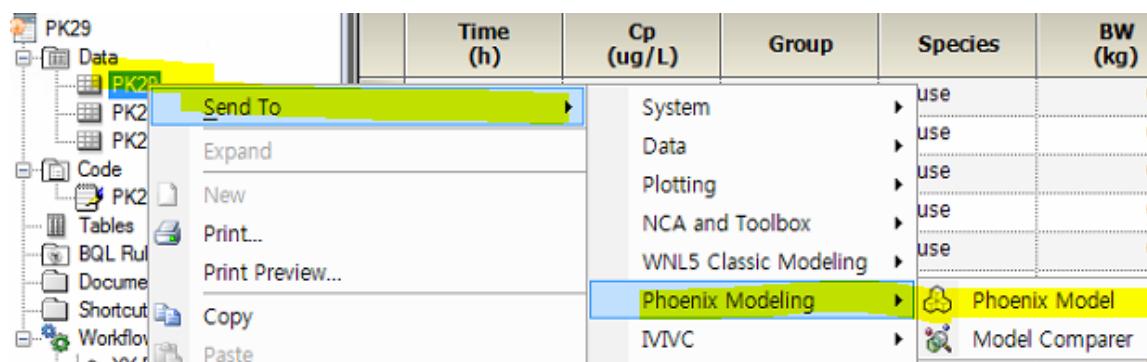
○ 모형2 설정

- 기본 모형 구축

- 모형화 방법 확인(user-defined model)

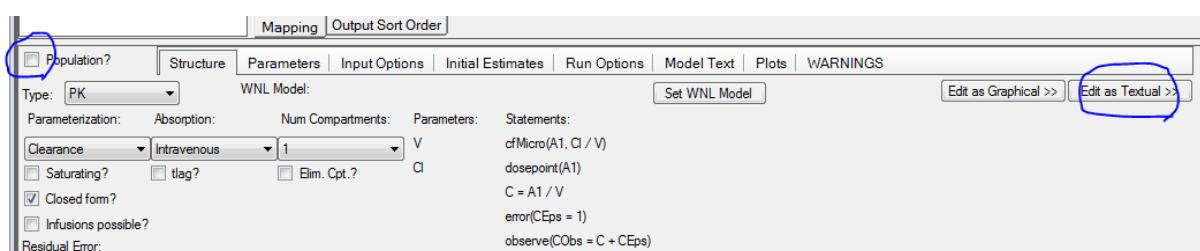
User-defined model을 사용하기 위해 ASCII format을 선택한다.

PK29 우클릭 → Send to → Pheonix Modeling → Pheonix Model → 실행(모형에서 BW를 공변량으로 선언할 것이므로 자료도 BW가 있는 PK29를 사용)



- Model 선택

Setup → Main 탭에서 Population의 체크를 해제하고, Edit as Textual 버튼을 누른다.



Setup → Model 탭을 선택하여 아래 코드를 입력한다(PK29_Phoenix.txt 참조).

```
test() {
    covariate(BW)

    deriv(A1 = - CL * Cp - CLd * (Cp - Ct))
    deriv(A2 = CLd * (Cp - Ct))
    dosepoint(A1)

    CL = A*(BW^B)
    Vc = C*(BW^D)
    CLd = G*(BW^B)
    Vt = E*(BW^D)

    Cp = A1 / Vc
    Ct = A2 / Vt
    error(CEps = 0.1)
    observe(CObs = Cp + Cp^0.5*CEps)

    fixef(A = c(0, 0.02, ))
    fixef(B = c(0, 0.7, ))
    fixef(C = c(0, 0.1, ))
    fixef(D = c(0, 1.2, ))
    fixef(E = c(0, 0.8, ))
    fixef(G = c(0, 0.1, ))
}
```

위 코드에는 아래 수식이 그대로 표현되어 있다.

$$Cl_i = a \cdot BW_i^b \quad (9-32)$$

$$V_i = c \cdot BW_i^d \quad (9-33)$$

$$Cl_{di} = g \cdot BW_i^b \quad (9-34)$$

$$V_{ti} = e \cdot BW_i^d \quad (9-35)$$

$$V_c \cdot \frac{dC}{dt} = In - Cl \cdot C - Cl_d \cdot C + Cl_d \cdot C_t \quad (9-36)$$

$$V_t \cdot \frac{dC_t}{dt} = Cl_d \cdot C - Cl_d \cdot C_t \quad (9-37)$$

입력이 완료된 모양은 다음과 같다.

```

PK29 >> Workflow >> Model

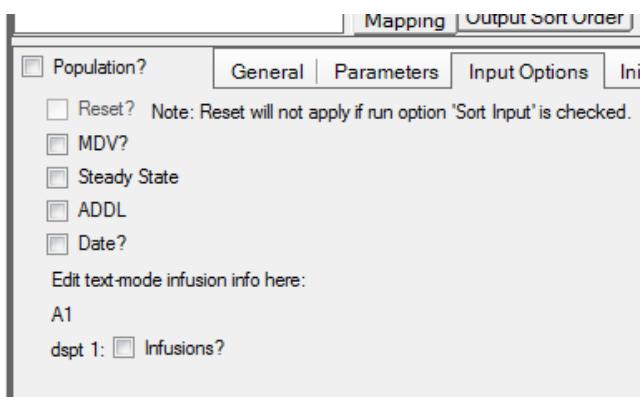
Setup | Results | Verification
Main (PKX29_raw)
  Model
    Dosing
    Parameters
    Parameters.Mapping
    Random Effects

1 test()
2   covariate(BW)
3
4   deriv(A1 = - CL * Cp - CLd * (Cp - Ct))
5   deriv(A2 = CLd * (Cp - Ct))
6   dosepoint(A1)
7
8   CL = A*(BW^B)
9   Vc = C*(BW^D)
10  CLd = G*(BW^B)
11  Vt = E*(BW^D)
12
13  Cp = A1 / Vc
14  Ct = A2 / Vt
15  error(CEps = 0.1)
16  observe(CObs = Cp + Cp^0.5*CEps)
17
18  fixef(A = c(0, 0.02, ))
19  fixef(B = c(0, 0.7, ))
20  fixef(C = c(0, 0.1, ))
21  fixef(D = c(0, 1.2, ))
22  fixef(E = c(0, 0.8, ))
23  fixef(G = c(0, 0.1, ))
24

```

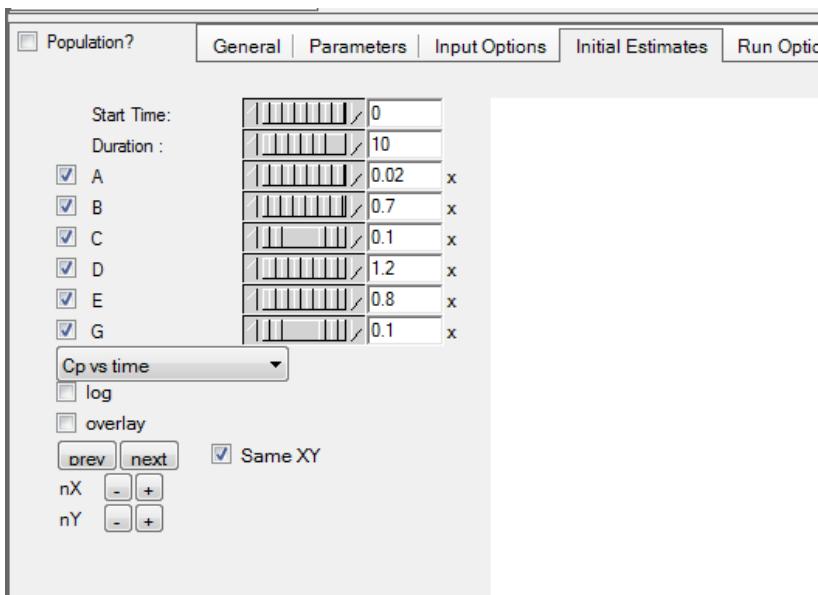
– Model Selection 설정

화면 하단의 Input Options 탭에서 Infusions의 체크를 해제한다.



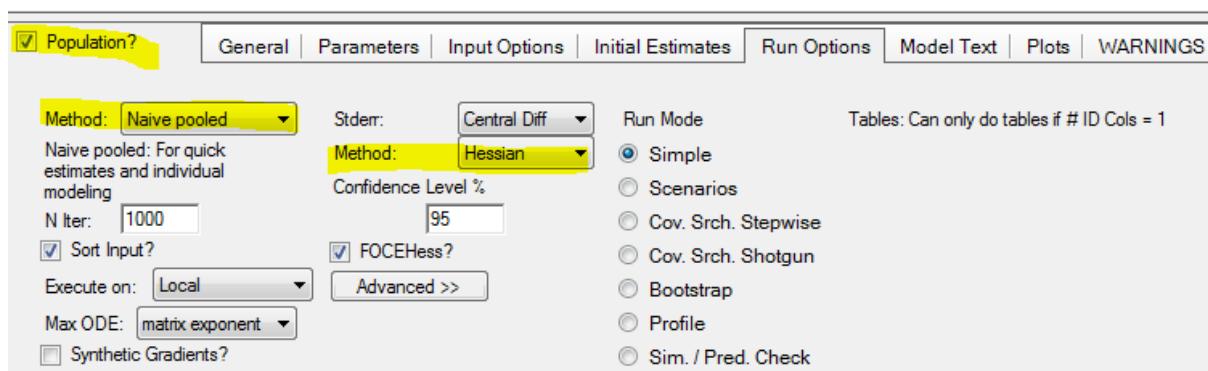
– Initial Estimate

Initial Estimates 탭에서 초기 추정값을 보면 다음과 같이 설정되어 있다(코드에 이미 A, B, C, D, E, G의 초기값을 적어 두었음).



– Run Option 설정

Run Option 탭에서 집단 분석을 사용하기 위해 Population에 다시 체크한 후 아래 그림과 같이 설정한다.

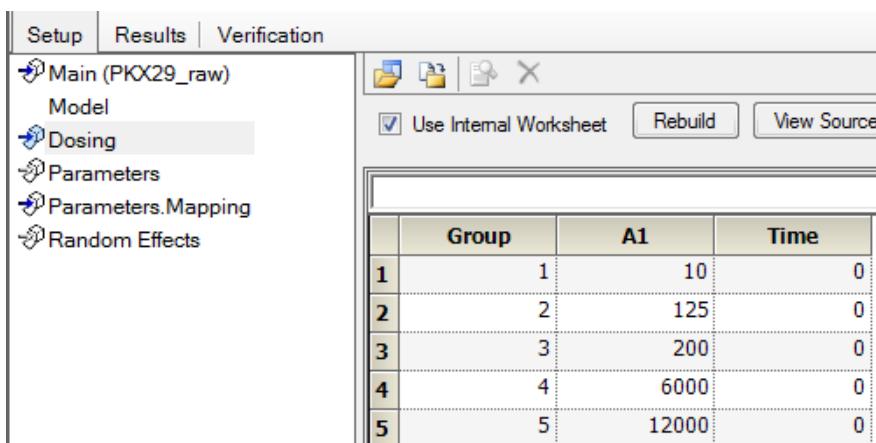


Setup 탭에서 Main을 선택 후 다음과 같이 맵핑한다.

The screenshot shows the 'Setup' tab of a software interface. The 'Main' item is selected in the tree view. The 'Mappings' section shows a grid where 'Group' is mapped to 'ID'. Other columns include None, Sort, A1, Time, CObs, and BW.

	None	Sort	ID	A1	Time	CObs	BW
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 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"/>	<input type="radio"/>
Species	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BW	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Dosing 메뉴에서 Use Internal Worksheet에 체크하고 다음과 같이 값을 입력한다.

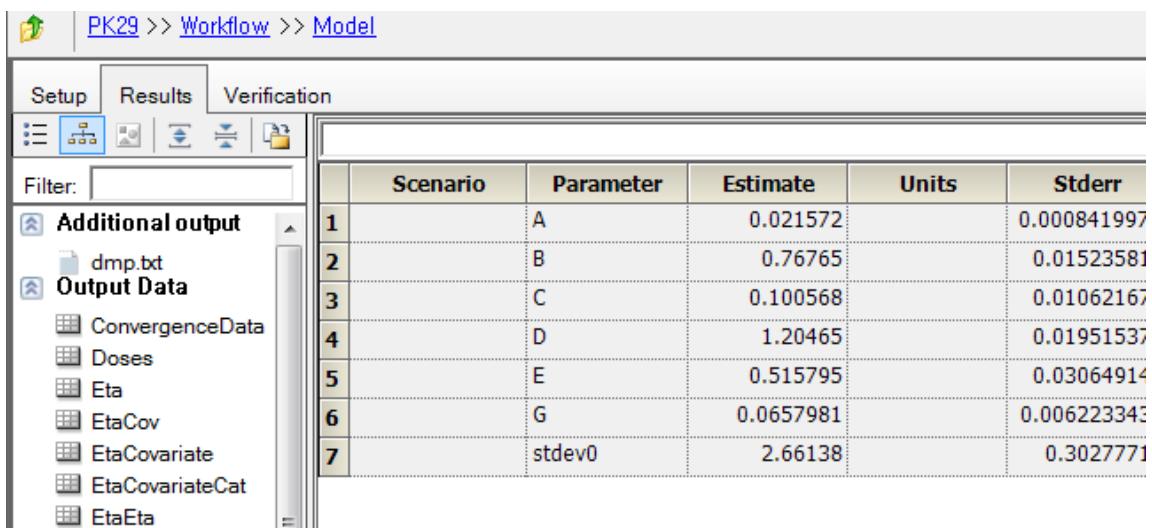


Group	A1	Time
1	10	0
2	125	0
3	200	0
4	6000	0
5	12000	0

○ 실행 후 결과 확인

- 최종 모수 확인

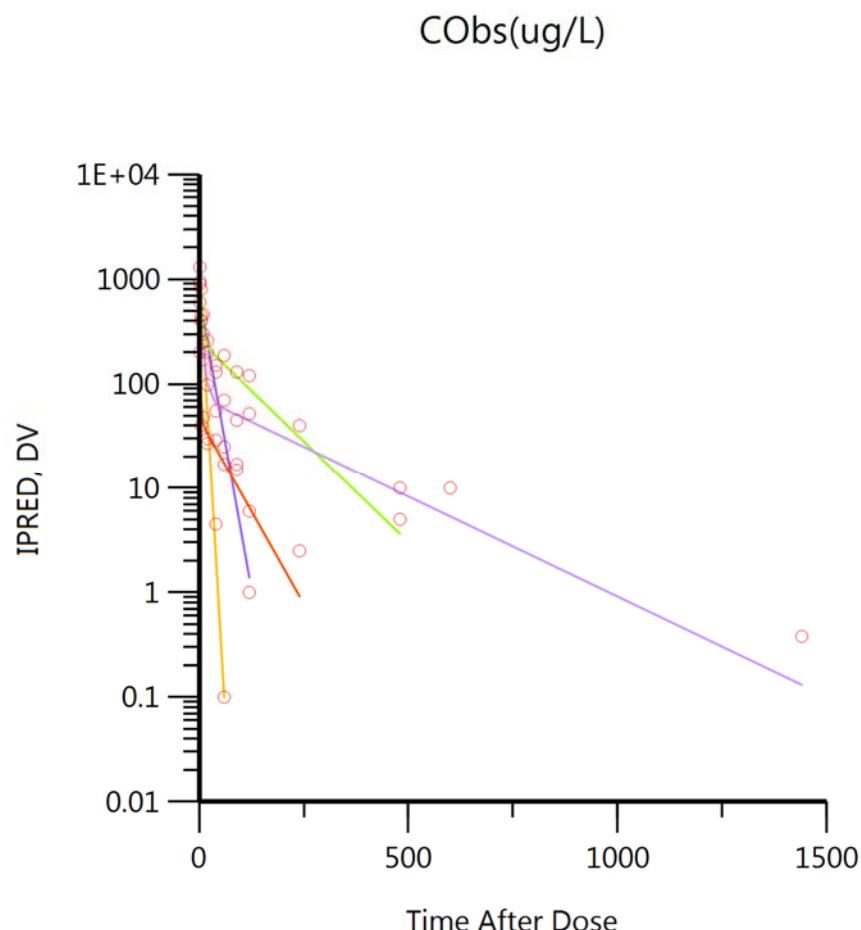
Results → Output Data → Theta에서 지수 및 계수 A, B, C, D, E, G 값을 확인한다.



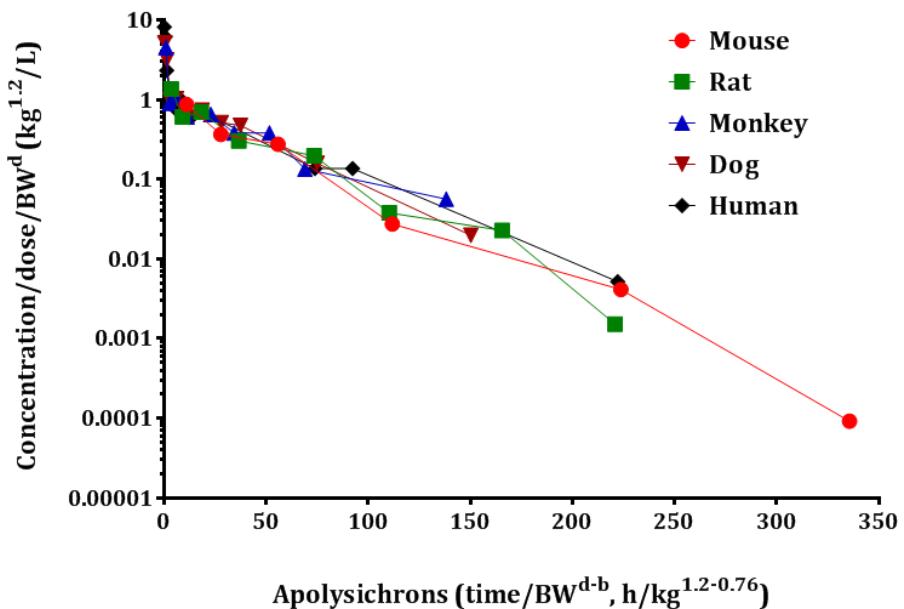
Scenario	Parameter	Estimate	Units	Stderr
1	A	0.021572		0.000841997
2	B	0.76765		0.01523581
3	C	0.100568		0.01062167
4	D	1.20465		0.01951537
5	E	0.515795		0.03064914
6	G	0.0657981		0.006223343
7	stdev0	2.66138		0.3027771

– Plot 확인

Results → Plots의 Pop DV. IPRED vs TAD 그래프에서 예측값과 관측값이 대체적으로 일치하는 것을 확인할 수 있다. Y축을 더블 클릭하면 그래프의 모양을 바꿀 수 있는 창이 뜨고 여기에서 Y축을 logarithmic으로 설정할 수 있다. 주황색 실선: 생쥐, 기울기가 급한 보라색 실선: 쥐, 빨간색 실선: 원숭이, 초록색 실선: 개, 기울기가 완만한 보라색 실선: 사람.



본 예제의 복합 데드릭 그래프를 그리려면 먼저 자료를 변환하여야 한다. X축은 PK29.csv의 시간을 BW^{d-b} 로 나눈 kallynochrons이다. 이때 d 와 b 는 본 예제의 추정값인 1.2와 0.76를 사용하도록 한다. Y축은 같은 자료의 농도를 용량, 체중의 d 제곱으로 나눈 값이다. 이를 그래프로 그리면 다음과 같다(PK29_complex_dedrick.xlsx, PK28_PK29_dedrick graphs.pzfx).



복합 데드릭 그래프.

10. 추가로 공부할 것(additional reading)

약동학의 원리, 비구획분석과 응용에 대해 더 공부하고 싶다면, Benet [1972], Benet과 Galeazzi [1979], Gibaldi와 Perrier [1982], Perrier와 Mayersohn [1982], Collier [1983], Goyette [1983], Benet 등 [1985], Finkelstein과 Carson [1985], Weiss [1985], Nakashima와 Benet [1988, 1989], Watari와 Benet [1989], Gillespie [1991], Cheng과 Jusko [1991], Evans Shentag와 Jusko [1992], Winter [1994], Rowland과 Tozer [1995], Blanchard 등 [1997], Benet과 Hoener [2002]를 보라. Houston [1994]과 Pang [1985]은 대사체 약동학에 대한 훌륭한 저서를 남겼다. Van Rossum과 van Lingen [1983], Labrecque과 Belanger [1985], Levy [1982], Abramson [1986a or 1986b], Tozer와 Winter [1992], Whitlock과 Denison [1995]은 시간 의존성 및 용량 의존성에 대하여 리뷰하였다. Riggs [1963], Berlin과 Schimke [1965], Waldman 등[1970], Posen [1970], Levy 등 [1976], Pitlick과 Levy [1977], Lai 등 [1978], Berman [1979], Lassen과 Perl [1979], Levy와 Dumain [1979], Levy [1982], Gibaldi와 Perrier [1982], Moore-Ede [1982], Abramson [1986a, b] Boddy 등 [1995], Gries 등 [1996], Park 등 [1996], Pitlick과 Levy [1997], Lemmer [1997], von Bahr 등 [1998], Rostami-Hodjegan 등 [1999]은 약동학 변수의 시간의존성과 일반 전환 개념에 관하여 훌륭한 교과서를 저술하였다. Brody [1945], Dedrick [1974], Kleiber [1975], Calder [1981], Boxenbaum [1982, 1996], Boxenbaum과 Ronfeld [1983], Boxenbaum과 D'Souza [1990], McMahon과 Bonner [1983], Schmidt-Nielsen [1995], Calabrese [1991], Mordenti 등 [1991], Lave 등 [1995], Bachmann 등 [1996], White와 Seymour [2003]는 종간 스케일링의 개념에 대하여 논하였다. Creasy와 Jaffe [1991], Robinson [1991], Andersson 등 [1994], de Boer [1994], Arimori와 Nakano [1998], Fleisher 등 [1999]은 흡수 모드, 속도, 경로에 대하여 다루었다. 균질 모형(well stirred model), 평행관 모형(parallel tube model), 산란 모형(dispersion model)에 대한 것은 Roberts와 Rowland [1986a-c], Roberts 등 [1988]을 참고하고, 분포 모형(distributed model)에 대한 것은 Bass와 Keiding [1988]을 참고하라. 상기의 모든 모형을 리뷰하고자 하면 Morgan과 Smallwood [1990], Iwatsubo 등 [1996]을 참고하라. Collins와 Dedrick [1982]은, 총청소율에 폐가 관여하는 것을 저술하였다. 생리학 기반 약동학 모형과 위해성 평가에 대한 일반적인 교과서는 Wilkinson과 Shand [1975], Gerlowski와 Jain [1983], Anderson [1987], Bass와 Keiding [1988]이 출판하였고, Rowland 등 [2004]은 최근에 뛰어난 리뷰를 하였다. Ayrton과 Morgan [2001], Mizuno

등 [2003]은 수송체(transporter)에 대하여 다루었다. Iwatsubo 등 [1996], Clarke와 Jeffrey [2001]는 *in vivo-in vitro* 상관관계에 대하여 논의하였다.