Edison을 통한 비선형 약동학 회귀 분석과 simulation (발표 세션 III 13:45~14:00)



윤석규†, 한성필, 조용순, 김형섭, 배균섭*

¹. Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

Introduction

- ✓ 약동학/약력학 분석을 위해서 약 30년 전부터 비선형 회귀분석(Nonlinear regression analysis)이 사용 되어 왔고 현재 이 방식은 집당 약동/약력학 분석에서 가장 필수적인 플랫폼으로 자리 잡은 상태이다.
- ✔ 이 비선형 회귀분석(Nonlinear regression analysis)을 적용시키기 위한 가장 널리쓰이는 도구는 NONMEM® 이라고 하는 소프트웨어이다.
- ✓ 하지만 NONMEM® software는 정기적으로 사용하기 위해 상당부분의 비용을 지불하여야 하며, 일반인들에 게 접근이 쉽지 않았다는 단점을 가지고 있다
- ✓ 이에 따라 통계 및 수학적 계산에 적합한 소프트웨어에 적합한 R을 통하여, 비선형 회귀 분석 방법 (Nonlinear regression)을 시행하였다.

NONMEM® software의 비선형 회귀 분석

- ✔ NONMEM®의 경우 비선형 회귀분석(Nonlinear regression analysis)을 시행하기 위해서 최대 우도 추정법 (Maximum likelihood estimation)을 활용한다.
- ✓ 최대 우도 추정법에서 sample데이터에서 Y가 현재 측정된 값, E(Y)는 model에 의해 각각의 관측 지점에서의 예상되는 값 그리고 V(Y)를 그 모델의 분산이라고 표현하면 모델에 주어진 관측값에 대한 likelihood는 다음 과 같이 표현된다.

$$L = \frac{1}{\sqrt{2\pi V(Y)}} e^{-\frac{1}{2V(Y)}(Y - E(Y))^2}$$

✓ 이 일련의 관찰 값에 대한 우도는 개개인 관찰값의 확률을 통해 나오게 된다. 따라서 n개의 관찰값이 있으면 그 종합된 우도는 n개의 개개인별 확률이 되고 subject에 대한 우도는 다음과 같이 계산된다.

$$L_{i} = \prod_{j=1}^{n_{i}} \frac{1}{\sqrt{2\pi V(Y_{ij})}} e^{-\frac{1}{2V(Y_{ij})}(Y_{ij} - E(Y_{ij}))^{2}}$$

- ✓ 결국 NONMEM® 은 이 우도에 로그 값을 씌우고 2를 곱한 값을 최소화 하는 방식으로 표현된다.
- ✓ 실제 여기에서 derivation 을 정규 분포에만 적용한 것이 최대 우도 측정법 (maximum likelihood estimation method)라면, 정규 분포라는 가정 없이도 적용한 것이 NONMEM® 소프트웨어 이며 이 방식을 '확장된 최소 제곱법'(extended least square method)이라고 한다.

Method

- ✓ 두가지 package를 적용하였다.
- ✓ '이 중 하나는 deSolve' 이며 이것은 Karline Soetaert, Thomas Petzoldt, R. Woodrow Setzer가 만든 여러 종류의 미분방적식을 구하기위해 사용하는 package이다.
- ✓ 이 'deSolve '에서 내장 되어 있는 'Isoda'라고 하는 function을 사용하였으며, 이것은 편미분 기호가 들어간 ordinary differential equation을 사용할 수 있도록 도와 주는 기능이다. (이는 실제 NONMEM ® 에서 ADVAN13을 적용하여 사용하는 것과 같다.
- ✓ PK simulation based on the final PK model suggested that donepezil 175 mg patch every 72 hours shows similar concentration profile with oral dosing of donepezil 10 mg every 24 hours, and 87.5 mg patch every 72 hours with oral dosing of 5 mg every 24 hours.
- ✔ 나머지 하나는 'wnl'이라는 package이며, 이것은 위에서 언급한 -2로그를 취한 우도에 대해서 최소값을 찾 게 되는 기능을 수행하준다.
- ✔ 이를 통해 위의 두 패키지를 사용하여, 비선형 회귀분석을 적용하게 되며, 필요한 script는 대략적으로 다음 과 같다.
- ✓ 단순히 구해지는 값들 이외에 추가적으로 원하는 파라미터가 있을 시 그 파라미터에 대한 식과 내용을 넣 어주게 되면, 값에서 추가적으로 삽입한 파라미터가 같이 도출되는 것을 확인할 수 있다.

```
fPK = function(THETA) # Prediction function
  DOSE = 320000 # in microgram
  TIME = e$DATA[,"TIME"] # use data in e$DATA
       = THETA[1]
     = THETA[2]
      = THETA[3]
  P = DOSE/V*Ka/(Ka - K) * (exp(-K*TIME) - exp(-Ka*TIME))
  return(P)
IDs = unique(tData[,"ID"])
nID = length(IDs)
for (i in 1:nID)
  Data = tData[tData$ID == IDs[i],]
  Res = nlr(fPK, Data, pNames=c("k", "ka", "V"), IE=c(0.1, 3, 500),
            SecNames=c("CL", "Thalf", "MRT"), SecForms=c(\sim V*k, \sim log(2)/k, \sim 1/k)
  print(paste0("## ID = ", i, "##"))
 print (Res)
```

Fig1. 약동학 분석을 위해 입력된 스크립트의 예시.

- ✔ 위의 과정을 통하여 비선형 회귀분석(Nonlinear regression analysis)을 통해 계산된 점추정치(point estimate)와, 표준 오차(standard error of estimates)를 구해주게 된다.
- ✓ 또한 각 모델들이 적합한지를 판단하기 위해 공분산 행렬(covariance matrix of estimates), run test results on residuals, AIC, AICc, SBC를 내부 계산을 통하여 도출하게 된다.
- ✓ run test란 residual들이 random하게 분포하는지를 보기 위해서 각각의 residual에서 최대 양수와 음수가 연속구간의 길이가 얼마나 되는지를 보는 방법이다.
- ✓ run test에서 계산된 p vaue를 통하여 실제로 residual이 random하게 분포하는지, 편향되게 분포하는지를 고려해 볼 수 있다.
- ✓ AIC, AICc, SBC는 Akaike information criterion, Akaike information criterion corrected, Schwarz criterion을 의미하며 각각의 통계적 모델에서 구조가 적합한지를 확인할 수 있도록 도와 주는 지표이다..

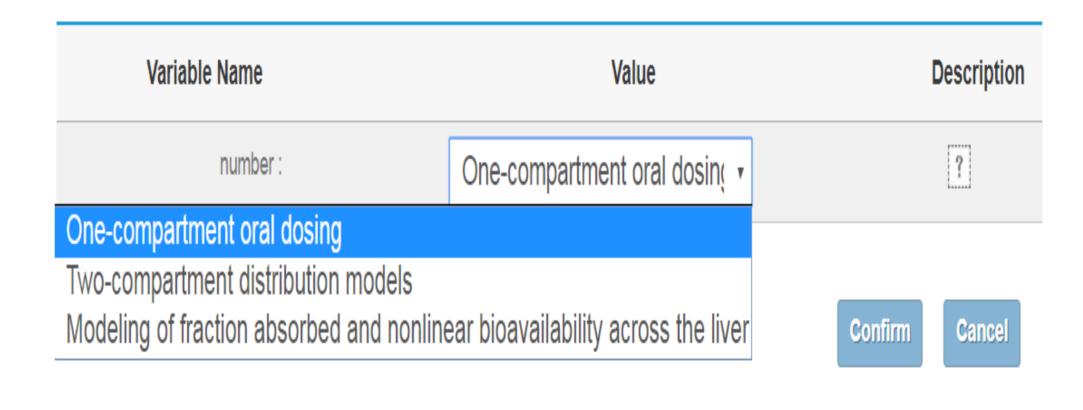


Figure 2. Edison을 통한 'One-compartment oral dosing' Simulation생성.

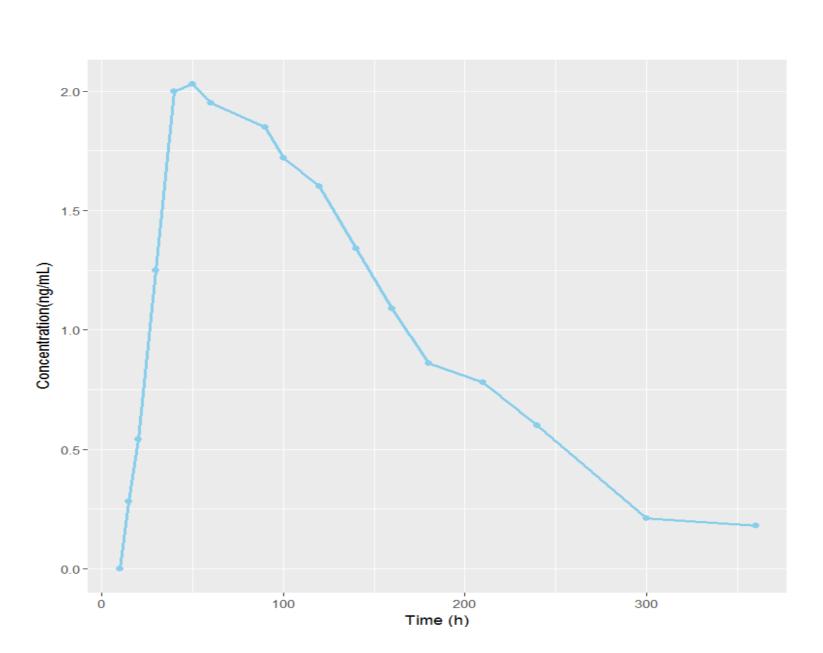


Figure 3. 'One-compartment oral dosing analysis'에 사용된 데이터의 time-concontration profile.

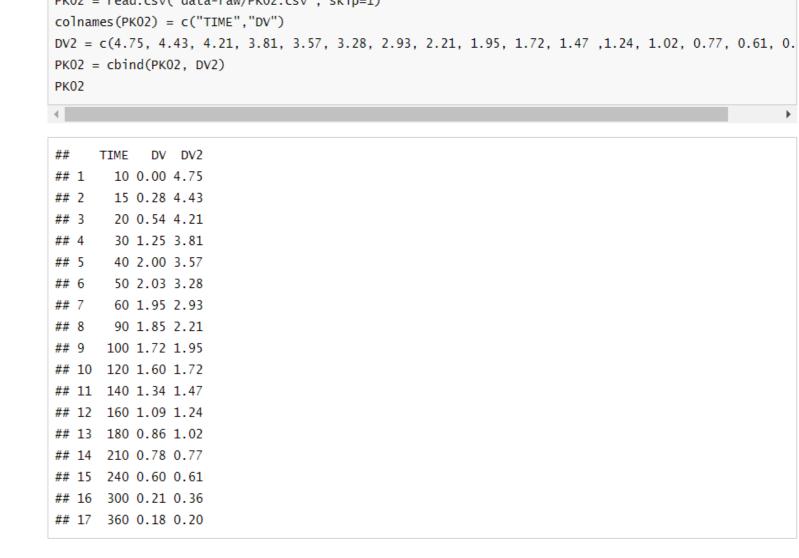


Figure 4. 'One-compartment oral dosing analysis' 를 적용하기 위해 사용된 데이터.

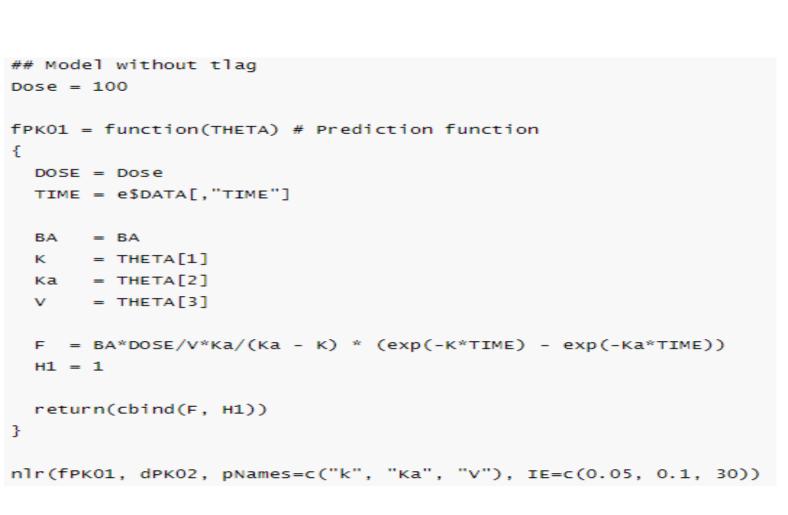


Figure 5. 'One-compartment oral dosing analysis'를 계산하기 위한 스크립트.

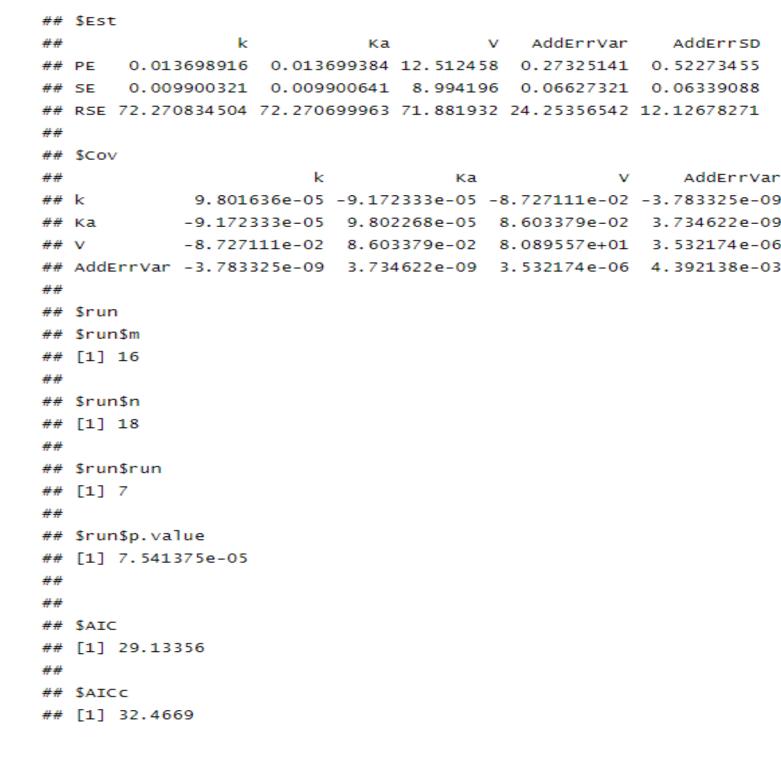


Figure 6. Lag time이 없는 'One-compartment oral dosing model'을 'nlr' function을 통해 계산했을 시의

Conclusion

- ✔ NONMEM® software는 비선형 회귀분석(Nonlinear regression analysis)을 이용하여 대상자의 인구 집단에 서 측정되는 데이터를 설명하는데 가장 널리 이용되고 있다.
- ✓ 하지만 실제 NONMEM® software는 다루는데 있어서 어려운 부분들이 있을 뿐만 아니라, 일반 사람들이 적용하기에는 어렵다는 단점을 가지고 있다.
- ✔ 다음 과정을 통해서 다양한 약동학 모델들을 적용하여, NONMEM® software의 기능을 Edison에 적용시킬 수 있다는 것을 확인하였다.
- ✓ 앞으로 좀 더 다양한 데이터들에 대해 Edison을 적용하고 이를 통해, 더 많은 사람들이 이러한 비선형 회귀 분석(Nonlinear regression analysis)에 대해서 이해할 수 있을 것이라 기대한다.

Funding Source

본 논문은 2017년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스·교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2011-0020576)