

[PIPET / Q-fitter Pharmacometrics Course]

Basic-1 모델 구축의 기초

[PIPET / Q-fitter Pharmacometrics Course]

Basic-1 모델 구축의 기초

임동석 이소진 배수현 전상일

홍태곤 한승훈 김정렬

Chapter 01	계량약리학과 관련 개념들	007
Chapter 02	NONMEM 데이터셋	015
Chapter 03	모델 유형 별 NONMEM 제어구문 소개	026
Chapter 04	특수 ADVAN을 이용한 control stream의 코딩	042
Chapter 05	일반 ADVAN을 이용한 control stream의 코딩	048
Chapter 06	기타 ADVAN	055
Chapter 07	\$PRED: ADVAN을 쓰지 않는 코딩	058
Chapter 08	초기추정값	061
Chapter 09	파라미터 추정 방법 및 세팅	071
Chapter 10	NONMEM 실행결과 해석 및 Xpose4 사용법	078
Chapter 11	공변량 분석	087

계량약리학과 관련 개념들

Pharmacometrics and related concepts

임동석

1.1 소개 Introduction

이 교재는 약동-약력학 모델링을 위해 가장 널리 사용하는 NONMEM 소프트웨어를 활용하기 위해 알아야 하는 기본개념들과 그 사용법을 소개하기 위하여 만들어졌다. NONMEM을 배워 쓰고자 하는 이유는 자신이 가진 약동학(pharmacokinetic, PK)이나 약력학(pharmacodynamics, PD) 데이터를 모델링하기 위해서이다. 이 분야에 익숙지 않은 독자라면 PK/PD 모델링, 계량약리학(pharmacometrics), 생리학에 근거한 약동학(physiologically-based pharmacokinetics, PBPK), 시스템 약리학 등 유사한 용어들의 개념부터 정리해 볼 필요가 있다.

PK-PD 모델링은 무엇인가?

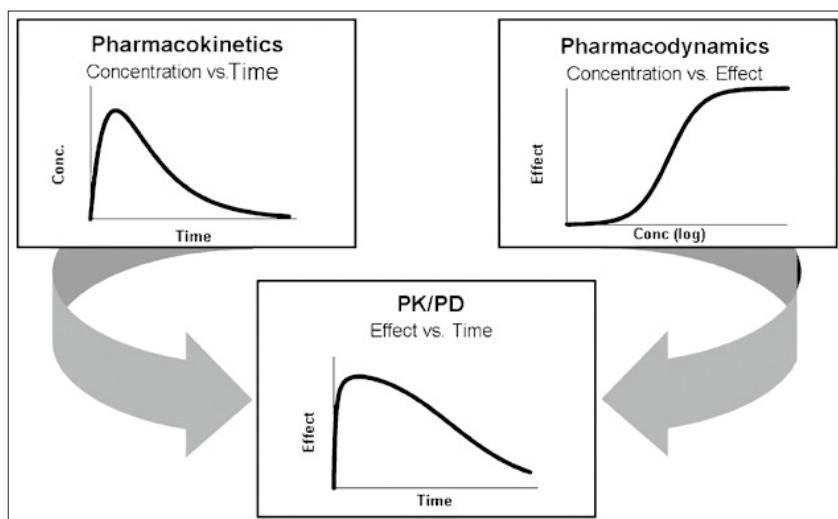
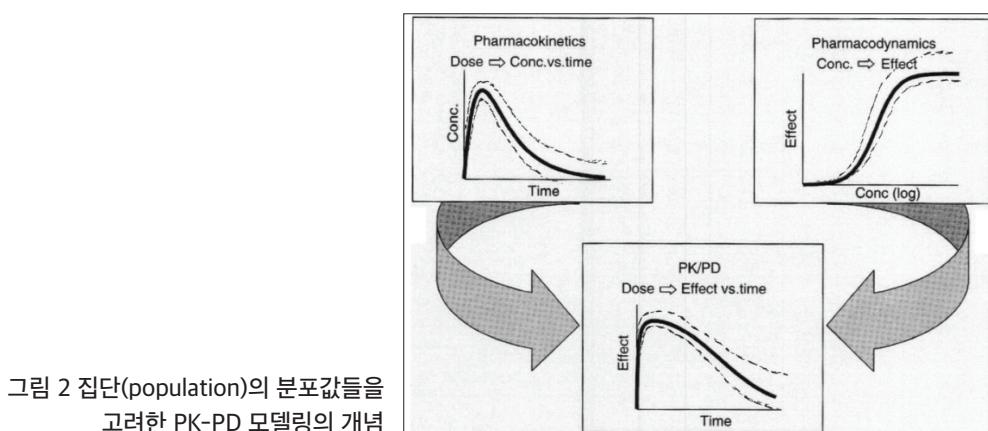


그림 1. PK-PD 모델링의 개념 [1]

그림 1은 PK-PD 모델링의 개념을 가장 잘 보여주는 그림이다. 약을 개발하는 초기단계부터 개발자가 알고 싶어하는 것은 신약 몇 mg을 얼마의 간격으로 주면 가장 적절한 효과를 얻을 수 있을까, 얼마까지 안전할까 하는 질문들일 것이다. 이에 답하기 위해서는 환자에서 임상시험을 통해 그림 1의 맨 아래 패널과 같은 곡선을 구하면 되겠지만, 환자에서 약효를 투약간격 동안 이렇게 여러 번 실시간으로 측정하는 것은 거의 불가능하다. 대신 쉽게 얻을 수 있는, 시간에 따른 사람에서의 PK 변화(위 왼쪽)와 시험관내 연구 등을 통해 얻어진 약물농도와 PD(약효 대신 추정할 수 있는 각종 생체표지자들)의 관계를 정량적 모델로 파악하면 환자에서 직접 관찰하지 못할지라도 아래쪽 패널과 같이 용량용법(dosage regimen)에 따른 약효나 부작용의 추이의 곡선을 예측할 수 있고, 이를 비임상, 임상시험의 설계나 시판용량 결정 등에 적용할 수 있게 된다. 그리고 그림 1의 위 두 패널의 곡선들끼리의 관계를 수학적 모델로 만들어 아래쪽 패널의 곡선을 예측하기 위한 일체의 연구를 하는 연구활동을 포괄적으로 PK/PD 모델링이라고 부른다.

그런데 실제상황에서 어떤 약의 임상시험이나 시판을 위한 용량용법을 결정하고자 할 때, 환자들에서의 PK와 PD와의 관계는 그림 1에서처럼 매끈한 하나의 곡선끼리의 조합으로 정의할 수는 없게 된다. 단 한 사람의 환자라면 이것이 가능할지 모르나 다수의 환자 데이터에 대해 적용하기 위해서는 전체 환자들을 대표하는 곡선들과 그 신뢰구간들을 포함하는 좀 더 복잡한 모델을 만들어야 될 것이다(그림 2). 이런 모델을 이용해서 약효나 부작용을 예측한다면 단순히 ‘얼마를 주면 효과가 있다’ 보다는, 이를테면 ‘특정 환자집단에게 이 약을 매일 100 mg씩 주면 환자들의 90%는 최대약효의 80% 이상을 나타내고, 95%는 70% 이상을 나타내고, 또 그 중 10%는 grade 1의 부작용을 경험할 것이다.’와 같은 좀 더 정교하게 예측하는 방식이 될 것이다. PK/PD 모델링 중에서도 이렇게 인구 집단을 대상으로 하여 통계학적 기법을 적극적으로 쓰는 연구방식을 population PK/PD 모델링 (집단 약동/약력학 모델링)이라고 구분하여 부른다. 집단약동/약력 모델링은 혼합효과 모델링(mixed-effects modeling)이라는 방법론을 쓰고 있으며 이 방법을 적용하여 모델을 만들고 파라미터들을 찾아내는 소프트웨어가 몇 종이 있는데, 전세계적으로 가장 일찍 개발되어 널리 쓰이는 것이 NONMEM이다.



PBPK는 동물에서 얻어진 약동학 자료와 *in vitro* 연구자료를 바탕으로 사람에서의 약동학이나 약물-약물 상호작용 등을 종간의 생리학적 수치 차이를 적용하여 추정하는 연구방법이다. 집단 모델링 방법에는 종간의 생리학적 차이 등이 거의 고려되지 않았지만 PBPK는 이처럼 실험실에서의 시험관내 실험, 동물실험 연구 자료들을 바탕으로 사람의 약동학을 추정하므로 상향식(bottom-up) 방식의 접근이라 할 수 있다. 오늘날은 PBPK와 집단 약동/약력학 모델링을 모두 계량약리학이라는 학문분야에 포함된다고 보고 있다.

시스템약리학(systems pharmacology, quantitative systems pharmacology)은 시스템생물학의 개념을 신약의 개발에 적용하고자 하는 시도로서 약에 의해 세포 수준에서 일어나는 바이오마커들의 변화를 측정하여 작용기전과 용량-효과 관계를 좀 더 일찍, 더 깊이 이해하기 위한 학문이다. PBPK의 개념을 조직이나 장기 수준에서 세포 이하의 단위까지 확장한 것이라고도 볼 수 있으며 세포 내에서 각종 바이오마커들을 측정하는 것의 기술적 어려움 등으로 인해 PK/PD 모델링에 도입되기 시작하는 단계이다.

이러한 방법론들의 관계는 그림 3에 요약되어 있다.

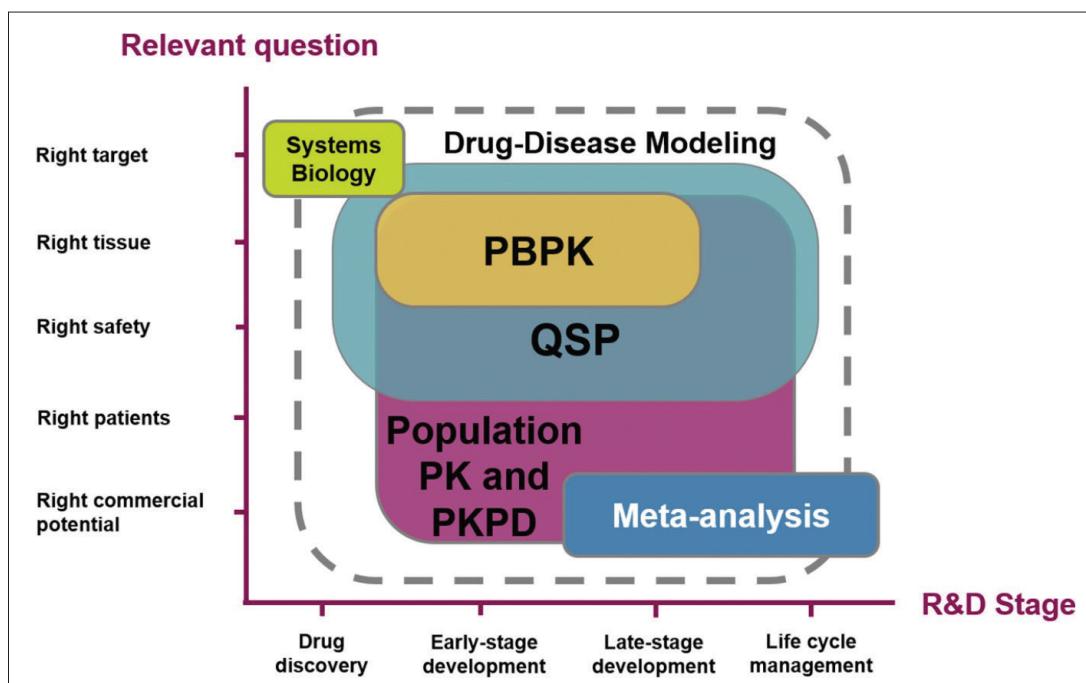


그림 3. PK-PD 모델링의 각종 개념들의 연관성 [2]

1.2 혼합효과 모델링 Mixed-effects modeling

집단약동학 모델링을 배우기 위해 알아야 하는 가장 기본적인 개념이 혼합효과의 개념이다. 그리고 이 개념을 쉽게 설명한 교재가 드물므로 학습자 스스로가 많은 노력과 시간을 쏟아야 한다. 설명을 위해 그림 4를 보자.

1.2.1 집단의 데이터를 처리하는 세가지 방법

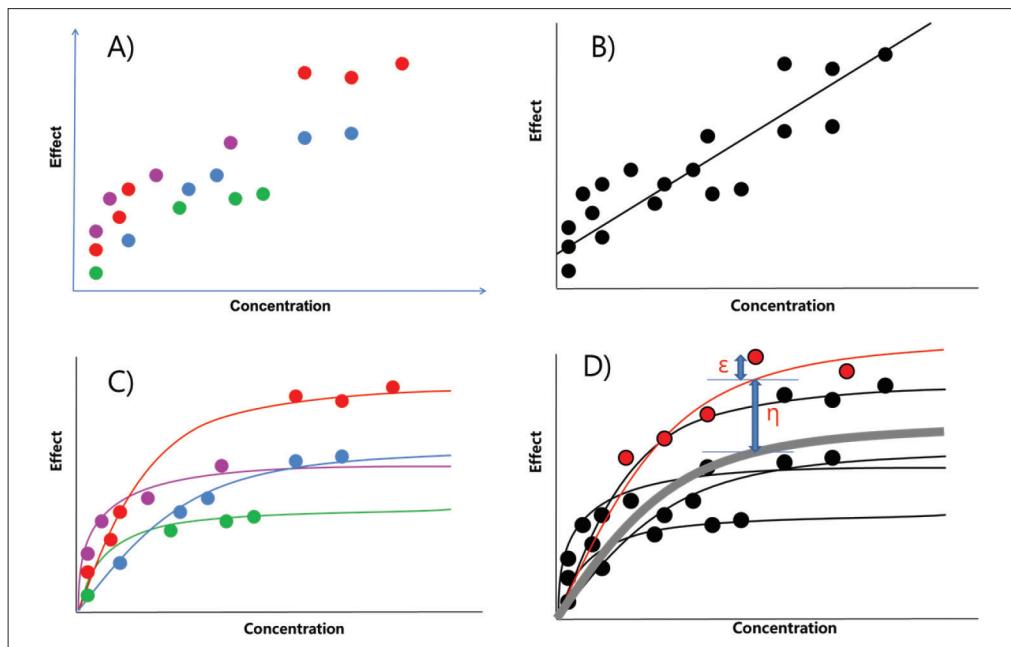


그림 4 집단의 데이터를 처리하는 세가지 방법

A) 각자에서 얻어진 데이터, B) naive pooled method, C) two-stage method, D) mixed-effects method

그림 4의 A를 보면 환자별로 다른 색으로 표시된 혈장약물농도와 약효의 관찰값들이 나타나 있다. 이 데이터를 처리하는 방법은 아래와 같이 세가지가 있다.

1.2.1.1 Naive pooled method

가장 단순한 방법으로 그림 4의 B)와 같이 각 관찰값들이 어떤 사람으로부터 온 것인지에 무관하게 모두 뭉뚱그려서 약물농도와 효과와의 관계를 본 것이다. 위 사례의 경우 그 관계는 선형적인 것으로 나타나는데, 가장 간단하고 편해 보이는 분석방법이지만 실제 각 환자에서의 농도-효과 관계(포화되는 곡선 형태)를 왜곡하는 결과를 나타내므로 권장되지 않는 방법이다.

1.2.1.2 Two-stage method

이 방법은 그림 4의 C)와 같이 각 환자 별 농도-효과 관계의 형태를 나타내는 파라미터 값 (Emax, EC50 등)을 구하고 여러 환자에서 얻은 값들의 평균과 표준편차를 구하여 전체 환자들에 서의 농도-효과 관계를 구하는 것이다. Naive pooled method 에 비해 훨씬 나은 집단 데이터 처리 방법이겠지만 한가지 문제는 환자 한 사람마다 파라미터 값을 구할 수 있을 정도로 충분히 많은 수의 관찰값이 얻어져야 한다는 점이고, 이렇게 충분한 관찰값을 얻을 수 있는 연구는 소수의 대상자를 모집하여 수행하는 초기 임상시험을 제외하고는 드물다는 것이다.

1.2.1.3 Mixed-effects method

소수의 대상자를 모집하여 모든 환자 개개인에서 충분한 수의 약동/약력 데이터를 확보할 수 있는 경우는 드물다. 다수의 환자를 대상으로 수행하는 임상연구에서 얻을 수 있는 데이터의 가장 흔한 양상은, 비록 그 중 일부 환자에서는 충분한 데이터를 얻는다 해도, 나머지 대부분의 환자들에서는 일인당 몇 개 이하의 데이터밖에 없어서 two-stage 방법으로는 처리할 수 없는 상황이다. 그러나 naive pooled 방법은 용량-농도-약효 등의 관계의 왜곡된 해석의 위험 때문에 이를 쓰는 것도 바람직하지 않다. 이처럼 환자 집단에서 얻어진 약동/약력학 데이터를 처리할 때, 환자 개개인의 파라미터를 자신 있게 구할 수 있을 만큼 충분한 자료를 얻지 못하였다 해도 시도할 수 있는 방법이 혼합효과(mixed-effects) 방법이다. 그림 4의 D)에 그 개념을 표현하고 있다. 환자에서 얻어진 관찰값들은 인구집단 전체의 평균값 (굵은 실선)에서 각 사람마다의 개인간 차(η : 그리스 문자의 ‘에타’의 소문자, 알파벳 n이 아님)로 인해 환자마다 제각기 하나의 실선으로 예측값의 개인별 양상을 나타낸다. 그러나 동일한 환자에서도 매번 관찰 시마다 자신의 예측값인 실선 위에 정확히 겹쳐지기 보다는 조금씩 떨어져 있게 되는데 그 원인에는 여러 가지가 섞여 있지만, 일단 개인간의 차이로는 설명이 안되는 차이이므로 잔차(잔류오차, residual error)로 표현하며 그리스 문자 ‘엡실런’의 소문자인 ε 를 써서 나타낸다. 패널 D)에서는 붉은색 실선으로 한 환자의 예를 들어 η 와 ε 를 나타내었지만, 사실은 각 환자마다 집단의 평균치와 떨어져 있는 정도가 다르므로 n 는 환자 한 사람마다 제각기 다른 값을 가질 것이고, 반면에 잔차인 ε 은 매 관찰값마다 다를 것이다.

주어진 집단에서의 데이터들을 가장 잘 설명할 수 있는 모델 (예컨대 Emax 모델을 쓸지 선형 모델을 쓸지)을 찾아내고, 그 모델에 대한 집단의 파라미터의 평균값과 개인간 차, 잔차의 분산의 조합들을 적절한 알고리즘을 써서 평가하여 가장 그럴듯한 값들을 구하는 것이 혼합효과 모델링이다.

1.2.2 혼합효과 모델링의 개념

1.2.2.1 체중 측정의 사례를 통한 설명

그림 4에서 설명한 혼합효과 모델링의 간략한 개념을 좀 더 쉽게 설명할 수 있는 사례를 Fisher 와 Shafer의 NONMEM 워크샵 교재에서 인용하여 설명하고자 한다.

그림 5와 같이 모두 10명의 사람이 있고, 각자 하나씩의 저울을 배정받아서 체중을 일정 시간 간격으로 열 번씩 측정하였다고 가정해 보자. ID 1번의 체중은 44,44,43, ... 등과 같이 측정되었는데 그 평균은 40kg이고, 나머지 사람들도 이렇게 10번씩 측정하여 결국 10명에서 10번의 측정 = 총 100개의 체중 데이터가 있다. 저울들의 품질이 좋지 않아서 매번 체중을 측정할 때마다 조금씩 측정값이 달리 나올 수 있다고 가정하자.

혼합효과 모델링을 이해하기 위해서는 기본적인 용어들인 고정효과(fixed effect, Θ), 개인간 변이(interindividual variability, n), 잔차 또는 개인내 변이(residual error or intraindividual variability, ε) 등의 용어를 이해하여야 한다. 체중 측정의 사례를 들어 쉽게 설명한다면 전체 집단(10 명)을 대표하는 체중을 70kg라고 하면 그 70kg이 Θ 가 된다. 그 다음 이 대표값과 각 개인에서의 평균값(10번 측정한 것의 평균)과의 차이가 개인간 변이(n)가 될 것이다. 이를테면 ID가 1인 사람의 평균체중은 42 kg이고 그의 n 는 -38 kg일 것이다. 나머지 아홉 명 각자의 평균체중값 9개도 그림에서 보듯 역시 전체 집단의 평균체중 ($\Theta=70$ kg)을 중심으로 그 위, 아래에 분포해 있다. 이것을 일인당 하나씩 구해지는 n 값들의 분포로 바꾸어 설명한다면, n 값들은 0을 중심으로 0보다 크거나 작은 값들로 펴져 있을 것이므로, 혼합효과 모델링에서는 그 분포를 평균값 0, 분산 ω^2 인 정규분포라고 가정하기로 했다.

그런데 ID 1의 체중의 평균은 42 kg였지만 매번 측정 시마다 조금씩 체중이 다르게 나오는 것은 무엇으로 설명할 수 있겠는가? 원인은 다양할 것이다. 저울의 품질이 나쁘기 때문일 수도 있고, 측정하는 사이에 사람의 활동(식사, 배변 등)으로 인해 진짜 체중이 변했을 수도 있고, 아날로그 저울이었다면 기록하는 사람에 의한 반올림 오차 등도 있을 것이다. 이러한 모든 원인들로 인한 개인 평균값과 매 측정 시 얻어진 값의 차이를 잔차(ε)라고 한다. 한가지 당연한 사실은 ID 1의 10번 측정한 체중 값들은 그의 평균인 42 kg을 중심으로 위 아래로 분포해 있다는 것이다. 이는 나머지 ID 2-10에 이르는 사람들에서도 마찬가지이다. 또한 각 관찰값마다 하나씩의 잔차 ε 이 존재하며, 각 사람 별로 0을 중심으로 0보다 크거나 작은 10개의 ε 들이 존재할 것이다. 이를 전체 열명 모두에서 합쳐서 하나의 분포라 생각해 본다면 0을 중심으로 0보다 크거나 작은 100개의 ε 들이 존재할 것이고, 역시 평균 0이고 분산 σ^2 을 따르는 정규분포를 따른다고 가정하기로 했다. 이를 수식으

로는 아래와 같이 표기한다.

$$\eta \sim N(0, \omega^2)$$

$$\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$$

개인간차와 잔차의 분산들을 각기 ω^2 과 σ^2 으로 이름 붙인 것은 혼합효과 모델링에서 쓰기로 정한 하나의 약속이다. 물론 더 깊이 생각해 본다면 이 열 사람 중에서 품질이 더 심하게 나쁜 저울에 올라선 어떤 이의 체중은 매 측정 시마다 차이가 좀 더 심하게 날 수도 있어서 다른 사람들보다 더 큰 σ^2 을 쓰는 것이 적절할 수도 있다. 그러나 일반적으로 혼합효과 모델링의 기본 가정은 전체 인구집단에서 σ^2 은 개인별로 차이가 없다고 가정한다.

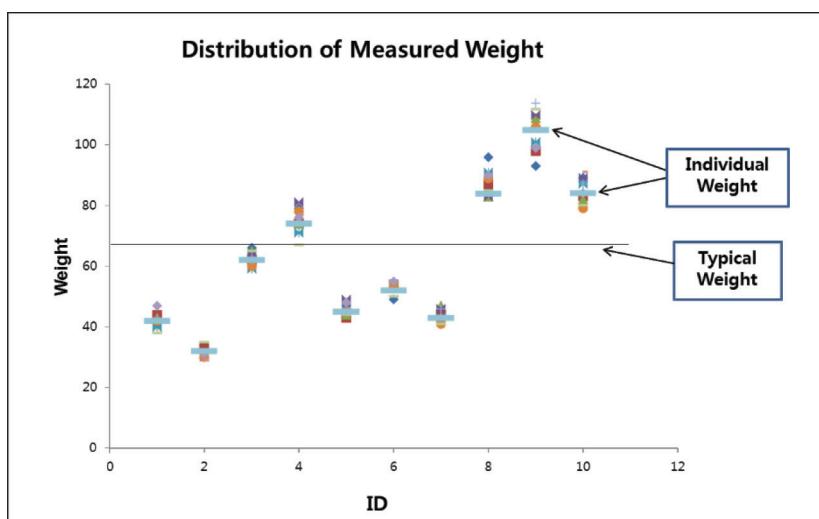


그림 5

1.2.2.2 약동학 자료로 본 혼합효과 모델링의 개념

1차식을 따라 주로 신장으로 배설되는 약물의 경우, 사람에서 측정된 혈장 약물농도를 혼합효과 모델로 분석하는 개념이 아래 그림 6에 잘 나타나 있다. 앞서 저울의 예는 따로 파라미터라고 할 것이 없지만 어떤 시점에서의 약물 농도를 결정하는 것은 약의 용량, 투여 후 경과시간, 그리고 사람의 몸이 약을 다루는 두 개의 파라미터들인 분포용적(Vd)과 청소율(CL)이다. 그림 5의 사례에서 쓰인 약물은 CL의 경우 GFR과 같은 공변량의 함수로(그림 6에서는 선형적으로 비례) 예측할 수 있으나, 실제 어떤 환자 i에서의 CL은 그의 GFR로 예측한 값보다 더 커지고 이는 그 환자에서의 CL의 개인간차(n_{CLi})가 양의 값을 가진 것으로 설명한다(그림 6의 왼쪽부분). Vd 역시 그의 체중이라는 공변량으로 예측하지만 그의 실제 Vd와는 n_{Vdi} 만큼의 차이가 있다. 그림의 오른쪽 아래를 보면 환자 i와 똑 같은 GFR과 체중을 가지는 모든 환자들에서 혈장약물농도 곡선이 위쪽 곡

선과 같다고 예측될 것이다. 그런데 실제 환자 i의 CL과 Vd는 그러한 예측과는 조금씩 달랐으므로 개인간차를 반영한 그의 CL과 Vd(CL_i과 V_{di})로 예측한 농도가 아래쪽 곡선이다. 그것으로 모든 것이 끝날 것 같지만, 환자 i에서 t_{ij}라는 특정 시간에 측정된 실제 농도(흰 네모)는 개인별 파라미터로 예측한 농도 (검은 동그라미)와 또 차이가 난다. 그 차이의 원인은 가정한 1차식(선형약동학)을 따라 제거된다는 PK모델 자체가 실제 이 약의 농도변화를 정확히 반영하지 못해서(model error)일 수도 있고, 농도측정 방법의 정확도/정밀도의 문제일 수도 있으며, PK를 관찰한 기간 동안에 개일리듬에 의해 환자의 파라미터가 바뀌어서일 수도 있는 등 다양하다. 원인을 한가지로 특정할 수 없지만, 까만 원과 흰 네모 사이의 거리는 파라미터의 개인간차로 설명이 안되는 부분이라서 잔차(ε)라고 하며, 실제 모든 사람에서 각 측정치마다 따라다니는 값이므로 각기 다른 사람임을 나타내는 i와 측정횟수를 의미하는 j를 아래첨자로 함께 붙여서 ε_{ij} 로 표기하게 된다. 마찬가지로 Vd 나 CL의 개인간차는 한 사람에서 하나만 존재하므로 η_{Vdi} , η_{CLi} 와 같이 표기한다.

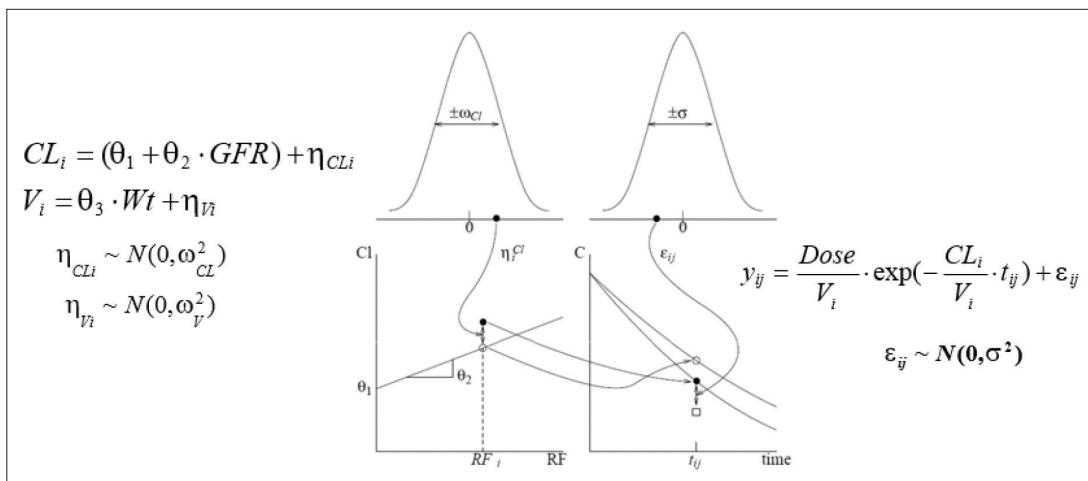


그림 6 혼합효과 모델링의 개념도. NONMEM 매뉴얼^[3]의 그림에 수식을 추가한 것

참고문헌

1. Pharmaceutical Research February 1999, Volume 16, Issue 2, pp 176-185 Modeling of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Relationships: Concepts and Perspectives Hartmut Derendorf Email author Bernd Meibohm
2. European Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 109, Supplement, 15 November 2017, Pages S39-S46 Drug-disease modeling in the pharmaceutical industry - where mechanistic systems pharmacology and statistical pharmacometrics meet
3. NONMEM Users Guide

NONMEM 데이터셋

Providing NONMEM with analysis data

이 소진

NONMEM을 사용할 때 필수적으로 갖추어야 하는 파일이 몇 가지 있다. 그 중에 가장 우선적으로 만들어야 하는 파일은 데이터셋 또는 데이터 파일이다. 이 단원에서는 컨트롤 파일에서 데이터셋을 어떻게 불러들여오는지에 대한 필수 제어구문 작성 방법, 데이터셋 작성 방법, 그리고 각각의 구성 요소들 (항목 또는 데이터 아이템)에 대해 설명하고자 한다.

2.1 필수 제어구문 작성 방법

컨트롤 파일의 작성시 모델링을 위한 본격적인 제어구문 작성에 앞서, 기본적으로 파일의 제목과 사용할 데이터셋, 그리고 데이터셋의 구성 내용을 설명해주는 제어구문이 필요하다. 이는 각각 \$PROB, \$DATA, \$INPUT 레코드에 작성하며, 이는 컨트롤 파일의 맨 앞 세 줄로 각각 한 줄씩 기입한다.

2.1.1 \$PROB 레코드 작성

컨트롤파일 첫 줄의 필수 제어구문은 \$PROBLEM으로 사용자가 전체 파일에 대한 제목 또는 서술적 명칭을 붙이는 공간이다. 모델을 점점 더 복잡하게 만드는 과정에서 컨트롤 파일마다 \$PROBLEM 레코드에 새로운 목적 또는 모델에 대한 설명을 남겨놓는 것이 모델링 과정을 정리함에 있어 도움이 된다.

2.1.2 \$DATA 레코드 작성

\$DATA는 NONMEM이 분석에 사용해야 할 데이터셋이 어디에 있는지, 파일 이름이 무엇인지, 어떤 형식의 파일인지 나타낸다. 데이터 파일 이름을 적고, 파일 경로 또는 하부 경로 구분 표시를 필요에 따라 표기한다(예를 들어 파일 이름 앞에 “..//”를 표기할 경우, 이는 제어 데이터셋 하위 폴더에 있음을 의미하며, “..//”가 없이 바로 파일 이름을 기입할 경우, 이는 컨트롤 파일과 데이터셋이 동일한 폴더 안에 있음을 나타낸다). 데이터셋의 첫번째 행은 데이터 아이템 레이블을 기재하는 줄이며 이는 문자로 구성된다. 데이터셋에서 문자로 구성된 부분을 제거하는 것이 필요하며, 이를 위하여 대개 IGNORE=@ 또는 IGNORE=#을 파일 이름 뒤에 기재하여 문자가 포함된 행을 제거한다. 또한, 부가적인 옵션인 IGNORE 또는 ACCEPT를 사용하여 데이터를 부분집합화(Subsetting) 시켜, 데이터셋의 원하는 부분을 선택적으로 불러들여올 수 있다 (예를 들어 성별이 1 이거나 나이가 60 세 이상인 대상자의 데이터를 제거하고자 할 경우, “IGNORE=(GEN.EQ.1,AGE.GE.60)” 구문을 사용하여 가능하다).

2.1.3 \$INPUT 레코드 작성

\$INPUT 레코드에는 데이터셋에 기재된 데이터 아이템의 종류와 순서를 명시한다. 이를 우리가 작성한 데이터셋을 NONMEM 이 올바르게 읽도록 도와준다. 데이터셋에 모델링에 필요하지 않은 데이터 아이템이 있을 경우, 변수 뒤에 “=DROP”이라는 한정어를 써주어 해당 아이템을 제거할 수 있다. \$DATA 레코드에서 “IGNORE” 또는 “ACCEPT” 구문을 사용하여 데이터를 제거 또는 선택하는 과정은 \$INPUT 에서 “=DROP”을 사용하여 불필요한 아이템을 제거하는 과정보다 먼저 실행된다. 데이터셋 작성 시 기존 NONMEM에 내장된 데이터 아이템 레이블 이외의 다른 이름을 사용할 경우, “내장된 변수명=새 이름” (예를 들어, AMT=DOSE) 구문을 사용하여 내장된 레이블 명(예를 들어, AMT)을 사용자가 지정한 이름(예를 들어, DOSE)으로 대체할 수 있다.

```
1 $PROB HO_IV_1comp ↴
2 $DATA ..//HOdata_IV.csv IGNORE=@ ↴
3 $INPUT ID TIME AMT DV MDV SEX AGE WT HT ↴
```

그림 1. \$PROB, \$DATA, \$INPUT 제어구문 작성의 예

ID	TIME	AMT	DV	MDV	SEX	AGE	WT	HT
1	0	100000.		1	1	50	73.7	184.5
1	0.		0	0	1	50	73.7	184.5
1	0.25.		891.2	0	1	50	73.7	184.5
1	0.5.		1179.9	0	1	50	73.7	184.5
1	0.75.		682.75	0	1	50	73.7	184.5

표 1. 그림 1.의 제어구문에 적합한 데이터셋의 예

2.2 PREDPP에 쓰는 데이터셋

PREDPP는 집단 약동학 데이터 분석에 적합하도록 NONMEM Project Group 이 제작한 NONMEM subroutine 인 PRED의 일반적인 편리한 버전이며, PRED Population Pharmacokinetics 를 줄인 말로 PREDPP 라고 불리운다. PREDPP Library의 subroutine (예를 들어 ADVAN1, ADVAN2, ADVAN3 등)을 선택하여 사용자는 원하는 기본 모델을 선택할 수 있다. PREDPP를 사용할 경우, 데이터셋 작성 시 반드시 고려해야하는 사항이 있다. 데이터는 시간 순차적 이벤트(time-ordered events)로서 투약 이벤트(dosing event) 와 관측 이벤트(observation event)로 만들어져 있다. 투약과 관측 정보는 같은 레코드(또는 같은 행)에 적을 수 없으며, 각각 다른 레코드로 기입한다. 각 데이터 레코드 당 이벤트가 일어난 시간을 반드시 입력해야 한다. 또한, 실제 이벤트가 일어난 순서와 데이터셋에 기입된 데이터 레코드 순서는 동일해야 한다 (만약 투약 이벤트가 관측 이벤트 보다 먼저 일어난 경우, 투약 이벤트 레코드를 먼저 기입하고 그 다음 관측 이벤트 레코드를 기입한다). 반면, PRED를 사용할 경우, 투약 레코드와 관측 레코드는 따로 구분하여 작성하지 않으며, 투약 용량(AMT)을 모든 데이터 레코드들에 마치 공변량과 같이 기재해 준다. 이번 단원에서는 PREDPP 용 데이터셋을 작성하는 법을 설명한다.

DATA for PRED				
#ID	TIME	AMT	DV	MDV
1	0	150000	0	0
1	0.25	150000.	.	1
1	0.5	150000	55.51	0
1	0.75	150000	348.7	0
1	1	150000	1518	0
1	1.5	150000	3325	0
1	2	150000	3690	0
1	3	150000	2645	0
1	4	150000	2329	0
1	6	150000	1216	0
1	8	150000	541.3	0
1	12	150000	145.8	0
1	24	150000.	.	1

DATA for PREDPP				
#ID	TIME	AMT	DV	MDV
1	0.	0	0	0
1	0	150000.	.	1
1	0.25	.	.	1
1	0.5	.	55.51	0
1	0.75	.	348.7	0
1	1	.	1518	0
1	1.5	.	3325	0
1	2	.	3690	0
1	3	.	2645	0
1	4	.	2329	0
1	6	.	1216	0
1	8	.	541.3	0
1	12	.	145.8	0
1	24	.	.	1

그림 2. Comparison between dataset for PRED and PREDPP

2.3 데이터셋 소개

데이터셋은 다양한 프로그램으로 만들 수 있다. 대개 excel을 사용하여 CSV 파일로 만들며, 복잡하거나 양이 많은 데이터의 경우 R과 같은 소프트웨어를 사용하여 데이터를 정리하여 데이터셋을 생성할 수 있다. 데이터셋은 여러가지 변수로 구성된다. 데이터셋 변수(Variables of the dataset)는 다른 말로 데이터 아이템(Data item) 이라고도 부른다. 이 중, 집단모델링을 위해 데이

터셋에 필수적으로 포함되어야 하는 변수가 존재한다. 예를 들어 PREDPP를 이용할 때 ID, DV, TIME, AMT는 데이터셋에 필수적으로 갖추어야하는 변수들이다.

많이 쓰이는 기본적인 데이터셋의 형태는 그림 3 과 같다. 첫 행은 데이터 아이템의 이름을 기재 하며 이를 데이터 아이템 레이블(Data item label)이라고 부른다. 첫 행에는 ID, TIME, AMT, DV, MDV 순으로 데이터 아이템이 기재되어 있다. 모든 데이터는 ID 별, TIME 별 오름차순으로 정렬 하며, 각각의 이벤트 또는 결과값을 기재하고 이를 데이터 레코드 (Data record) 라고 부른다. 하나의 행에는 한 시점에 해당하는 하나의 이벤트(Event)를 기록한다.

Data Item					Data Item Label
ID	TIME	AMT	DV	MDV	
1	0	100000.	0	1	
1	0.		0	0	
1	0.25.		891.2	0	
1	0.5.		1179.9	0	
1	0.75.		682.75	0	
1	1.		2996.3	0	
1	1.5.		2629	0	
1	2.		1981.6	0	
1	3.		694.38	0	

그림 3. Basic example of dataset for NONMEM

2.4 데이터셋 배열

데이터 레코드는 두 종류로 나뉜다. 하나는 투여한 용량 정보를 나타내는 투약 레코드(Dosing record)이며, 다른 하나는 시간에 따른 약동학 또는 약력학 데이터로 관측 레코드(Observation record)라고 부른다. 각 대상자별 데이터 레코드 기입 시, 투약 레코드와 관측 레코드를 시간에 따라 순차적으로 입력한다. NONMEM은 데이터셋을 정렬하는 기능이 없으므로, 일정한 순서(ID 별, TIME 별 순차적으로)로 정리하여 기입하는 것이 중요하다. 만약, 데이터셋 작성시 시간에 따라 순차적으로 기입을 하지 않는다면, NONMEM에서 모델링 수행 시 에러가 나게 된다.

NONMEM은 아스키코드를 인식하기 때문에 데이터 레코드 입력 시 숫자만을 사용해서 기입해야 한다. 그림4에서 첫 번째 열에 기입된 데이터 아이템인 ID를 살펴보면, ID 앞에 #을 추가한 것을 볼 수 있다. 이와 같이 데이터 아이템 레이블 앞에 #을 쓰는 명령문은 '#이 기입된 행을 무시 하라'라고 해석될 수 있다. 또한, 데이터 값이 없는 Null 데이터와 같은 경우는 해당 값이 없으므로 작성시 “.”으로 표현할 수 있다. 만약, 빈칸으로 남겨두게 되면, 아직 기입을 하지 않은 값인지 또는 존재하지 않는 값인지 혼갈릴 수 있기 때문에 대부분의 경우 null 데이터를 “.”로 표현하는 것을 추천한다. 이전 NONMEM의 버전에서는 데이터 아이템의 수와 데이터 레코드 수에 제한이

있었으나, Version 7.2 부터는 그 수에 제한이 없다.

#ID	TIME	AMT	DV	MDV
1	0	100000.		1
1	0.		0	0
1	0.25.		891.2	0
1	0.5.		1179.9	0
1	0.75.		682.75	0
1	1.		2996.3	0
1	1.5.		2629	0
1	2.		1981.6	0

그림 4. Example of dataset

데이터 아이템 레이블 명명 시 간단한 규칙이 있다. NONMEM 7 에서부터 레이블은 알파벳 1-24 자 (A-Z), 숫자 (0-9), 그리고 “_”를 사용해서 만들 수 있다. 단, 첫째 글자는 알파벳이 라야 한다. 데이터셋 상의 데이터 아이템 순서는 사실 중요하지 않다(예를 들어, ID를 첫 열에 기입할지 또는 TIME을 첫 열에 기입할지 등). 다만 모든 데이터 레코드는 사용자에 의해 일정하게 약속된 데이터 아이템 순으로 기입되어야 하며, 컨트롤 파일의 \$INPUT 레코드 작성 시 해당 순서에 따라 데이터 아이템 레이블을 기입해주면 된다. 데이터 아이템 레이블 행은 각 열을 명시함으로써 사용자가 입장에서 데이터를 알아보기 편하도록 삽입한 것이라고 볼 수 있다.

NONMEM 실행 시 데이터셋을 불러들여올 때, 데이터 아이템 레이블 행 (첫 행)은 불러들이지 않으며, 이는 크게 두 가지 방법으로 가능하다. 첫째로, 데이터셋의 데이터 아이템 레이블 행의 첫 열에 #를 추가 (예를 들어, #ID)하여 데이터 아이템 레이블 행을 제거할 수 있다. 이 경우, 컨트롤 파일에 별도의 제어구문을 작성할 필요는 없다. 두번째로 컨트롤 파일 \$DATA 레코드에 IGNORE 구문을 사용하여 데이터 아이템 레이블 행을 제거할 수 있다. “IGNORE=@”을 사용하면 알파벳으로 시작되는 데이터 코드 행이 제거되며, “IGNORE=#” 명령문을 삽입하고, 데이터셋에 #을 데이터 아이템 레이블 행의 첫 열에 추가(예를 들어, #ID)하면 데이터 아이템 레이블 행을 제거할 수 있다.

각각의 데이터 아이템에 대해 아래 설명되어 있다. 데이터 아이템은 NONMEM이 인식하는 이미지정 된 이름으로 설정하여 작성한다. 이와 같은 변수의 이름은 사용자와 NONMEM이 이미 약속하여 사용하는 것이며, 데이터셋에 새 변수를 추가하고자 할 때 이미 지정된 이름은 사용하지 않는 것을 추천한다.

2.5 지정된 데이터 아이템 레이블 Reserved Labels

NONMEM에서는 이미 약속하여 쓰는 데이터 아이템의 이름들이 있다. 대상자 인식 번호, 관측값, 관측값의 존재 유/무, 시간, 용량, 투여속도, 추가 투여 횟수, 투여 간격, 항정 상태 도달 유/무, 구획을 각각 ID, DV, MDV, TIME, AMT, RATE, ADDL, II, SS, CMT로 명시하여 쓰게 된다.

Variable Name	Situation	Meaning
ID	At all time	NM-TRAN infers that the data are population
DV	At all time	Dependent Variable (Observation to be fitted)
MDV	At all time	Missing data variable (MDV = 1)
TIME	PREDPP	Time
AMT	PREDPP	Dosing amount
RATE	PREDPP	Dosing rate (infusion) – amount dosed during unit time
ADDL	PREDPP	Number of additional doses just like initial dose
II	PREDPP	Interdose interval (Used with ADDL)
SS	PREDPP	Steady-state dose (SS=1)
CMT	PREDPP	Compartment

그림 5. List of reserved (pre-defined) data item labels

2.5.1 ID

ID는 대상자를 식별하기 위해 반드시 필요한 변수이다. 보통 임상 시험에서는 환자 고유 식별 번호를 알파벳을 넣어 부여하지만 NONMEM 데이터셋 작성시 아이디는 항상 숫자로 적어준다. ID는 오름차순으로 연속적으로 배열하는 것이 가장 이상적이며, 개인의 기록은 시간순으로 정렬 한다. 따라서 ID 별, TIME 별 오름차순으로 정렬한 데이터 셋이 가장 많이 쓰인다. 그림 6과 같이 앞에 사용된 같은 ID가 연속적으로 배열되지 않고 뒤에 다시 나오는 경우(예를 들어 그림 6의 ID=101, 102), 이는 동일한 사람으로 인식되지 않으며 다른 사람으로 취급된다. 즉, NONMEM은 ID=101, 102, 103를 3명으로 인식하지 않고, 5명으로 인식한다. 따라서 같은 대상자의 데이터 레코드는 같이 그룹화하여 기입해주어야 한다.

ID	TIME	TAD	AMT	DV	MDV	COMP	SEO	PER
102	720	0	10	.	1	1	0	2
102	720	0		9.58	0	2	0	2
102	720.67	0.67		10.66	0	2	0	2
101	504	0	10	.	1	1	0	2
101	720	0		8.36	0	2	0	2
101	720.33	0.33		9.91	0	2	0	2
102	721.33	1.33		9.33	0	2	0	2
102	721.67	1.67		11.08	0	2	0	2
101	721	1		13.77	0	2	0	2
101	721.67	1.67		13.7	0	2	0	2
103	720	0	10	.	1	1	0	2
103	720	0		11.34	0	2	0	2

그림 6. Example of dataset with noncontinuous ID arrangement (NOT appropriate)

2.5.2 DV

DV는 Dependent Variable을 뜻하며 데이터셋 구성 시 필수적인 변수이다. DV는 관측값을 기입하는 데이터 아이템으로, PK 또는 PD 관측값을 기입한다. PK 모델링시 DV는 우리가 임상시험에서 얻은 원 데이터(raw data)의 약물 농도 값이며, PD 모델링시 DV는 효력 파라미터의 관측값을 나타낸다. 데이터셋에 구획(CMT)이라는 변수를 추가하여 PK 와 PD 관측값에 구획을 지정할 수 있다. 이를 통해 동일 데이터셋에 PK와 PD 데이터를 함께 나타낼 수 있다. 하나의 데이터 레코드는 하나의 관측값을 가진다. 용량 정보를 나타내는 투약 레코드에서 DV 값은 존재하지 않으며 빈칸 또는 “.”으로 처리한다. 관측 레코드에서는 DV 값이 존재하는 경우 관측값을 기재하고, 관측 값이 존재하지 않을 경우 빈칸 또는 “.”으로 처리한다.

2.5.3 MDV

MDV는 Missing Dependent Variable(결측치)을 뜻하며 데이터 레코드에 관측값이 존재하는가를 나타내는 변수이다. 결측치가 존재할 경우, 즉 관측값이 없는 경우, MDV는 1로 처리된다. 대표적인 예로 투약 레코드 작성 시, 해당 시간에서의 관측값은 존재하지 않는 경우가 대부분이다. 따라서 MDV는 1로 기입된다. 결측치가 존재하지 않을 경우, 즉 관측값이 존재하는 경우, MDV는 0으로 처리된다. 예를 들어 관측 레코드 작성 시, 약물농도 관측값이 있는 경우 이를 DV에 기재하고 MDV는 1로 처리한다.

PREDPP 사용시 MDV는 데이터셋에서 필수적으로 필요한 변수는 아니며, MDV가 없이 데이터셋이 작성되어 모델링이 수행되었을 경우, NONMEM 에서는 MDV 값을 자체적으로 생성하여 부여한다.

2.5.4 EVID

EVID는 EVent Identification Data를 뜻하며 데이터 레코드의 유형에 대해 설명해 주는 변수이다. 데이터셋에 꼭 들어가야 하는 변수는 아니다. 데이터셋 내에 EVID 변수를 포함시키지 않았을 경우, 모델링 수행 시 NONMEM은 이를 자동으로 생성하여 부여한다. 이는 실행결과(output) 파일에서 확인이 가능하다. EVID 변수는 인위적으로 농도가 재설정되는 경우에 쓸 수 있다. 예를 들어, 교차 시험에서 두 기간(period) 간의 농도가 중첩되지 않는 경우 사용할 수 있다. EVID 관련해서는 NONMEM Users Guide - Part V의 EVID Data Item 섹션에 자세히 설명되어 있다.

2.5.5 TIME

TIME은 시간을 나타내며, 모든 데이터 레코드에 해당 값을 기재해 주어야하는 변수이다. 이전

에는 음의 값을 가질 수 없었지만, NONMEM 7.4부터는 음의 값을 가질 수 있다. 그림 5. 와 같이 데이터셋 작성 시 대상자 별로 시간이 순차적으로 증가하는 순서로 기입해야 하며, 감소하거나 뒤섞인 순서로 기입을 해서는 안된다(다만, 재설정 되는 투약 이벤트가 있는 경우는 예외일 수 있다).

TIME은 십진법시간(Nominal time) 또는 시계시간(Clock time)으로 작성될 수 있으며, 일정한 형식으로 통일하여 작성한다. 시계시간으로 기재 시 NONMEM Data Preprocessor가 이를 자동적으로 십진법시간으로 변환하여 사용한다. 데이터셋에서 작성되는 TIME의 첫번째 데이터 레코드는 0 또는 0이 아닌 숫자로 기입이 가능하며, 0이 아닐 경우 PREDPP에서는 다른 레코드의 TIME과의 차를 구하여 상대적인 시간(relative time)을 산출하여 사용한다.

TIME 외에 DATE라는 날짜를 기입하는 데이터 아이템을 추가하여 사용할 수 있다. 이는 데이터셋 작성 시 필수적인 변수는 아니지만, 여러 날에 거친 이벤트 레코드를 기입하기에 유용하다. 데이터 아이템 레이블의 변수 이름은 DATE, DAT1, DAT2, DAT3로 지정되어 있으며, 그림 7. 과 같이 해당 변수명에 따라 날짜에 대해 특정 기입 형식을 따른다. DATE 변수를 추가하여 데이터셋에 달력 날짜를 기입하였을 경우(구분자로 '/' 또는 '-' 사용) 컨트롤 파일의 \$INPUT에 반드시 DATE=DROP이라는 제어구문을 입력해야 한다. 이로써 숫자가 아닌(non-numeric) 구분자가 포함된 DATE를 Data Preprocessor가 받아들이지 않도록 제거해야 한다, 제거하지 않을 경우 에러가 일어난다.

<Allowed>						<Not Allowed>					
ID	TIME	TAD	AMT	DV	MDV	ID	TIME	TAD	AMT	DV	MDV
302	0	0	10	.	1	302	0	0	10	.	1
302	0	0	.	10.18	0	302	1	0	.	10.18	0
302	0.33	0.33	.	10.12	0	302	1.33	0.33	.	10.12	0
302	0.67	0.67	.	11.68	0	302	2	0.67	.	11.68	0
302	1	1	.	12.33	0	302	0.33	1	.	12.33	0
302	1.33	1.33	.	12.97	0	302	0	1.33	.	12.97	0
302	1.67	1.67	.	12.52	0	302	2	1.67	.	12.52	0
302	2	2	.	14.7	0	302	3	2	.	14.7	0

그림 7. Example of TIME in dataset - Allowed(sequential) vs. NOT allowed(non-sequential)

DATE	month day year
DAT1	day month year
DAT2	year month day
DAT3	year day month

그림 8. DATE label and its format

2.5.6 AMT

AMT, RATE, ADDL, II, SS는 용량과 관련된 데이터 아이템들이다.

AMT는 Amount를 의미하며 투여된 양을 나타내는 변수로서, 투여 레코드에 기록한다. 용량 정

보를 표현하기 위해 AMT 와 함께 RATE, ADDL, SS, II 와 같은 데이터 아이템을 사용하여 용량 정보를 구체적으로 나타낼 수 있다(투여 경로는 CMT 데이터 아이템을 사용하여 나타낼 수 있다). AMT는 양의 숫자로 기입되어야 하며, 모든 투여 레코드에 대해 일관된 단위로 기입되어야 한다. 투여 레코드에는 투여된 용량이 존재함으로 AMT 값이 항상 존재하지만, 관측 레코드에서는 AMT 값은 존재하지 않는 결측치로 표시되어야 한다 (즉, 결측지를 의미하는 “.” 또는 빈칸으로 처리해야 한다).

AMT 작성 시, 투여 용량의 단위와 관측된 약물 농도의 단위를 통일시켜야 한다. 이는 크게 두 가지 방법으로 가능하다. 첫번째로, 데이터셋 안에서 AMT와 DV의 단위를 통일시키는 방법이 있다. 예를 들어, 투여 용량 단위가 mg이고, 약물 농도 단위가 ng/mL 인 경우, 투여 용량에 1000을 곱하여 데이터셋 AMT에 바로 기재할 수 있다. 두번째 방법은 컨트롤 파일 작성 시 scaling factor 를 사용하여 수식을 기입하여 단위를 통일하는 방법이다. 예를 들어, 투여 용량 단위가 mg이고, 약물 농도 단위가 ng/mL 인 경우, 컨트롤 파일에 $S=V/1000$ 을 기입하여 사용할 수 있다.

2.5.7 RATE

RATE 은 단위 시간 당 주입된 양(AMT per unit TIME)을 나타내며, 즉 정맥주입(infusion) 시 투여속도를 나타내는 변수이다. AMT와 함께 구체적인 투약 레코드를 나타내기 위해 사용되며, 투여속도를 나타내는 경우 양의 숫자로 기입된다. 그림 9와 같이 약물 100 mg 을 한 시간동안 정맥 주입했을 경우 RATE 은 100 mg/h 가 된다. 만약, 약물 100 mg 을 30 분 동안 정맥주입 했을 경우 RATE는 100 mg/ 0.5 h 로 200 mg/h가 된다.

ID	TIME	AMT	RATE	DV	MDV
302	0	100	100		1
302	0	.	.	10.18	0
302	1	.	.	10.12	0

ID	TIME	AMT	RATE
302	0	100	200
302	0	.	.
302	1	.	.

그림 9. Example of AMT and RATE in dataset - drug 100mg IV infusion over 1 hr vs. 0.5 h

그 외 RATE는 0, -1, -2 의 값을 가질 수 있다. RATE가 0 인 경우는 투여경로가 정맥 주입이 아니라는 뜻이다. 만약, 정맥주사(bolus)와 정맥주입(infusion)이 함께 이뤄진 경우, 정맥주사 투약 레코드의 RATE는 0으로 기입한다. RATE가 -1 인 경우는 투여 속도를 예측하는 경우이며, 컨트롤 파일 \$PK 부분 작성 시 해당 파라미터를 표현하는 제어구문을 작성해야 한다(예를 들어, R1=THETA(1)). 이 값은 이전 투약 레코드 시간과 현재 투약 레코드 시간 사이에 주입된 약물의 속도를 나타낸다. RATE가 -2 인 경우는 투여시간을 추정하고자 하는 경우이며, 위와 마찬가지로 컨트롤 파일 작성 시 \$PK 부분에 해당 파라미터를 나타내는 제어구문을 작성해 주어야 한다(예를 들어, D1=THETA(1)). 이 값은 약물의 투여 지속시간을 나타낸다. 이와 같이 약물 투여속도(rate)

와 투여 지속시간 (duration)은 다른 PK 파라미터들과 마찬가지로 모델링을 통해 예측될 수 있다. 예를 들어, 시간에 따라 직선적으로 빠르게 증가하는 약물의 농도가 관측될 경우, 이는 0차 흡수를 보인다고 설명될 수 있으며 이를 설명하기 위해 데이터셋 상의 RATE를 -2로 기입하여, 투여 지속시간을 추정하는 경우가 많다.

2.5.8 ADDL & II

ADDL(Additional Dose)은 이벤트 레코드의 시작시간부터 일정한 투여 간격을 두고 추가적으로 투여된 약물의 투여 횟수를 말한다 즉, 제일 첫 투여를 제외한 추가적인 투여 횟수를 나타낸다 ($ADDL = N-1$, $N =$ 총 투여 횟수). 데이터셋 작성시, ADDL은 II(Interdose Interval) 데이터 아이템과 함께 사용되며, 이는 투여 시간간격을 나타낸다. 투여정보를 TIME과 AMT만으로 나타낼 경우, 한 번의 투여 이벤트당 하나의 투약 레코드를 작성하게 된다. 하지만, ADDL과 II를 함께 사용하여 투약정보를 작성할 경우, 여러 건의 투약 레코드를 한 줄의 투약 레코드로 표현할 수 있다. 그림 10과 같이 예를 들어 ID 302 대상자에게 약물 10mg 을 24시간 간격(0시간부터 96시간 까지)으로 총 5회 투여했을 경우, 투약 레코드는 TIME과 AMT를 사용하여 다섯 줄로 설명 가능하다. 하지만, 같은 투약정보를 ADDL과 II를 사용하여 한 줄로, 24시간 간격으로 4번의 추가 용량을 투여(총 다섯 번 투여), 간단하게 나타낼 수 있다.

ID	TIME	AMT	DV	MDV
302	0	10	.	1
302	24	10	.	1
302	48	10	.	1
302	72	10	.	1
302	96	10	.	1
302	96	.	10.18	0

→

ID	TIME	AMT	ADDL	II	DV	MDV
302	0	10	4	24	.	1
302	96	.			10.18	0

그림 10. Example of Dosing record in dataset - using TIME, AMT vs. using TIME, AMT, ADDL, II

2.5.9 SS

SS(steady-state)는 시스템의 항정상태 도달 여부를 나타내며, 투약 레코드 기입에 쓰인다. SS는 0, 1, 또는 2의 값을 가질 수 있다. SS가 0일 경우 항정상태가 아닌 경우의 투약을 나타내며, SS가 1인 경우는 항정상태에서의 투약을 나타낸다. SS가 1인 경우 이전 투약기록을 모두 무시하고, 항정상태로 재설정하여 투약 정보를 전달한다. SS가 2인 경우는 항정상태를 나타내지만, 앞의 경우와는 다르게 이전 투약 레코드를 무시하지 않는다. 즉, 이 경우는 시스템을 재설정하지 않는다는 점이 다르다. 따라서 이전 투약 레코드와 현재 항정상태에서의 투약 레코드를 종합하여 시간에 따른 농도 값을 예측한다. 그림 11에는 SS를 사용한 다양한 투약 레코드의 예시와 설명이 나와있다.

TIME	AMT	RATE	ADDL	SS	II	Description
8	10	.	3	0	8	Non steady state, 10mg bolus at 8hr, 3 additional dose every 8hr
8	10	10	3	0	8	Non steady state, 10mg infusion for 1hr at 8hr, 3 additional dose every 8hr
64	10	.	3	1	8	Steady state, 10mg bolus at 64hr, 3 additional dose every 8hr
64	10	10	3	1	8	Steady state, 10mg infusion for 1hr at 64hr, 3 additional dose every 8hr

그림 11. Example of various dosing records and its description

2.5.10 CMT

CMT(compartment)는 구획을 지정해 주는 데이터 아이템이며, 필수적인 항목은 아니다. 정맥 주입 후 투약과 관측이 기본 구획에서 일어나는 경우 CMT 데이터 아이템은 필요하지 않다. 하지만, 예를 들어 PK 데이터와 PD 데이터를 함께 데이터셋에 입력하고자 한다면 데이터셋에 CMT 데이터 아이템을 추가하여 PK 데이터 관측 구획과 PD 데이터 관측 구획을 따로 지정하여 구분시킬 수 있다.

2.5.11 Covariates

Covariates는 공변량이며 PK 또는 PD 파라미터에 영향을 주는 영향 인자라고 생각할 수 있다. NONMEM은 공변량에 대한 정보가 없으며, 이는 사용자가 공변량 분석(Covariate analysis) 과정을 통해 선정한다. 예를 들어 성별, 나이, 인종, 몸무게, BMI 또는 실험결과값 등을 공변량으로 선정할 수 있으며, 이 정보를 데이터셋에 포함시킬 수 있다. 데이터셋 내의 공변량 정보도 다른 데이터 레코드와 마찬가지로 숫자로 적어주어야 한다. 따라서, 예컨데 남자는 0, 여자는 1과 같이 기입한다.

참고문헌

- Owen, Joel S., and Jill Fiedler-Kelly. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. John Wiley & Sons, 2014.
- Boeckmann, A. J., L. B. Sheiner, and S. L. Beal. "NONMEM users guide - part V." San Francisco: University of California San Francisco (2009).

모델 유형 별 NONMEM 제어구문 소개

Overview of control stream by model type

배수현

3.1. 소개

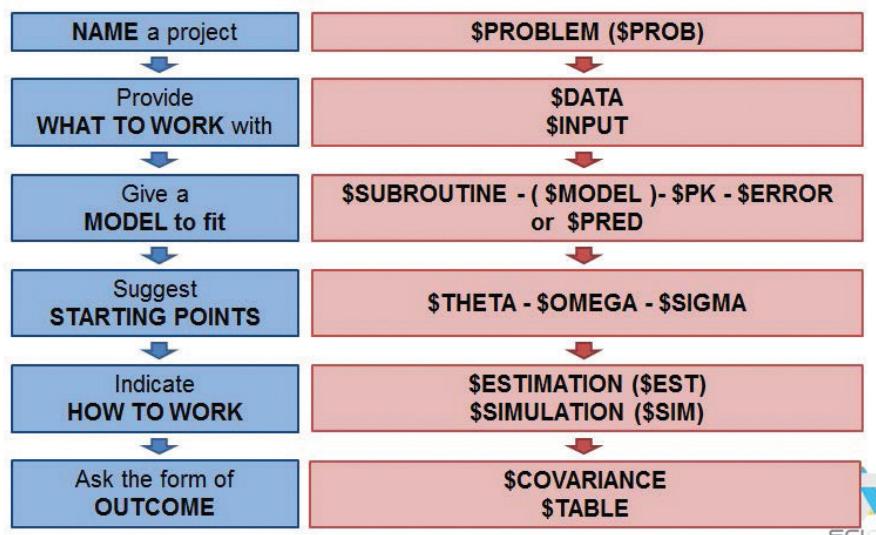
이 장에서는 NONMEM을 구동하기 위한 주요 요소들에 대하여 설명하고, 모델의 종류와 그에 따른 NM-TRAN 제어구문에 대하여 소개한다. NONMEM 시스템은 크게 NM-TRAN (NonMem TRANslator), PREDPP (PREDiction of Population Pharmacokinetic models), NONMEM (NONlinear Mixed Effect Models)의 3가지의 요소로 이루어져 있다. PREDPP는 집단약동학 모델링을 통한 특정 파라미터 추정을 위한 서브루틴이며, FORTRAN 서브루틴으로 구성되어 있다. NM-TRAN은 데이터셋과 적절한 FORTRAN을 차례로 호출하여 특정 모델을 실행시켜, 제어구문에 명시된 방법으로 다양한 결과를 출력할 수 있도록 해준다. NONMEM은 파라미터 추정을 위해 사용되는 비선형 혼합효과 모델을 일컫는다. NONMEM 실행을 위해서는 사용자가 직접 작성한 NM-TRAN 제어구문과 문법과 형식에 맞추어 작성된 데이터셋 파일이 필요하다.

3.2. 제어구문의 구성

NM-TRAN 제어구문(이하 제어구문)은 내장된 레코드와 일련의 코드 블록으로 이루어져 있다. 블록의 첫 시작은 '\$' 기호를 사용하여 사용할 레코드를 명시하고, 그와 관련된 코드를 나열하면 된다. 레코드의 명칭은 최소 세글자 이상이면 사용할 수 있다. 예를 들어, \$PROBLEM은 \$PROB, \$PRO로 줄여서 사용할 수 있다. 또한, NONMEM 7.2 이전 버전에서는 제어구문의 모든 부분을 대문자로 작성해야만 했으나, 7.2 이상 버전에서는 대문자와 소문자를 혼용하여 작성이 가능하다. 제어구문 내에서 세미콜론을 사용하여, 부연 설명을 작성할 수 있다. 세미콜론을 사용한 행은 텍

스트로 간주되어, 모델 실행시 NM-TRAN이 읽어들이지 않는다.

제어구문은 그림 3.1처럼 프로젝트의 제목을 기입하는 \$PROBLEM, 분석할 데이터셋 파일의 경로를 표시하는 \$DATA와 각 데이터의 특성을 정의하는 \$INPUT, 집단 약동학 모델링 또는 PK/PD 모델링을 위한 PREDDPP (\$SUBROUTINE, \$MODEL, \$PK, \$ERROR) 또는 \$PRED, 모델 파라미터 추정을 위한 초기 추정값을 설정하는 \$THETA, \$OMEGA, \$SIGMA, 추정방법을 명시하는 \$ESTIMATION 또는 \$SIMULATION 모델 실행 후 결과 출력을 표시하는 \$COVARIANCE와 \$TABLE로 이루어져 있다. 각 부분에 대해서는 3.4에서 자세히 다루기로 한다.



<그림3.1 NM-TRAN 제어구문의 구성>

3.3. PREDPP와 PRED

제어구문에 사용되는 각 레코드의 자세한 설명에 앞서, PREDPP와 PRED에 대하여 알아보자. PRED는 ‘prediction’의 약자로 추정값을 얻기위한 서브루틴을 일컫는다. PK와 PK/PD 모델 분석 뿐만 아니라, 어떠한 값이라도 수식만 주어진다면 PRED를 사용하여 추정할 수 있다. PRED는 NONMEM 내에 구축되어 있는 모델이나 시간 또는 구획에 대한 약속된 처리 구문이 정해져 있지 않기 때문에, 모델의 유연성(flexibility)이 높으며, 사용자가 원하는 식을 이용하여 원하는 파라미터의 값을 추정할 수 있다. PREDPP는 ‘PRED for population pharmacokinetics’의 줄임말로 집단 약동학 분석을 위한 PRED 서브루틴으로 NONMEM에 내장되어 있다. PREDPP를 사용하여 모델 파라미터를 추정할 경우 \$SUBROUTINE과 사용하고자 하는 ADVAN과 TRANS(사용하는 ADVAN에 따라 필수적으로 사용하거나 사용하지 않을 수 있다)를 결정하여야 하며, 사용하고자 하는 ADVAN에 따라 \$MODEL, \$PK, \$ERROR의 레코드를 함께 사용하여야 한다. 반면, PRED

서브루틴을 사용하는 경우에는 \$PRED를 이용하여 모델을 정의할 수 있다. 자세한 내용은 다음 장에서부터 차례로 다루기로 한다.

3.4. 제어구문에 쓰이는 레코드

```
$PROB 1-compartment model.
$INPUT ID TIME AMT RATE DUR DV MDV WT AGE SEX HT RF ALB CLCR.
$DATA test.csv IGNORE=@.
$SUBR ADVAN1 TRANS2.
$PK .
  V = THETA(1)*EXP(ETA(1)).
  CL = THETA(2)*EXP(ETA(2)).
  SI=V.
$ERROR .
  IPRED = F.
  W = SQRT(THETA(3)**2 + THETA(4)**2 * IPRED**2).
  IRES = DV - IPRED.
  IWRES = IRES / W.
  Y = IPRED + W * EPS(1).
$THETA .
  (0, 400).
  (0, 100).
  0.0001 FIX.
  0.5.
$OMEGA .
  0.02 0.01.
  0.02.
$SIGMA .
  1 FIX.
$ESTIMATION NOABORT MAXEVAL=9999 METHOD=1 INTER PRINT=S.
$TABLE ID TIME AMT RATE MDV DV IPRED IWRES IRES CRES ONEHEADER NOPRINT FILE=sdtab1001.
$TABLE ID TIME AMT DV CL V ETA1 ETA2 ONEHEADER NOPRINT FILE=patab1001.
$TABLE ID RF SEX ONEHEADER NOPRINT FILE=catab1001.
$TABLE ID WT AGE SEX HT ALB CLCR ONEHEADER NOPRINT FILE=cotab1001.
[EOF]
```

<그림 3.2. 예. 1구획 약동학 모델의 제어구문>

위의 그림은 1구획 약동학 모델 분석을 위한 제어구문의 예이다. 위의 제어구문은 각 레코드의 정의와 사용 규칙을 이해하는데 도움이 될 것이다.

3.4.1. \$PROBLEM, \$DATA, \$INPUT

\$PROBLEM은 제어구문의 첫 레코드이다. 제어구문에 대한 전반적인 특징을 간략하게 서술할 수 있으며, 일반적으로 프로젝트명 또는 분석하고자 하는 약물의 이름, 분석에 사용한 모델 등을 자유롭게 기술한다. 새로운 모델을 만들 때, 그 목적에 부합하는 \$PROBLEM을 사용자가 정한 규칙에 따라 체계적으로 기술하면, 추후 하나의 프로젝트에서 다양한 모델을 포함하고 있는 제어구문들을 체계적이고 질서있게 정리할 수 있다.

\$DATA는 제어구문에서 분석하고자 하는 데이터 파일의 경로를 표시하는데 쓰인다. 컴퓨터 내에서 데이터 파일과 제어구문이 위치하고 있는 폴더를 표시하며, 다음과 같이 쓸 수 있다:

\$DATA test.csv IGNORE = @

또는

```
$DATA ..//test.csv      IGNORE = @
```

위의 첫번째 경우는 데이터 파일 제어구문이 같은 폴더에 위치하고 있으며, NONMEM 실행 후 생성되는 다양한 결과파일들이 같은 폴더에 저장된다. 아래의 경우는 제어구문이 데이터파일이 위치하고 있는 폴더의 하위폴더에 위치하게 되며, 이때의 결과파일들은 제어구문이 있는 폴더에 생성된다.

\$DATA에서 IGNORE와 ACCEPT 등의 옵션을 이용하여 데이터셋의 변수를 임의적으로 추가 또는 제외하거나 부분집합화를 할 수 있다. 특히, IGNORE = #를 사용하면 제어구문은 첫 번째 열에 #이 포함된 행을 읽어들이지 않고, IGNORE = @을 사용하면 숫자가 아닌 모든 문자가 포함되어 있는 열을 읽어들이지 않는다. 즉, 모델 추정을 위한 데이터로 사용하지 않는다. IGNORE 옵션은 특정 레코드를 배제하기 위한 목적으로 사용되며, 아래의 예와 같이 다양한 방법으로 데이터셋을 부분집합화 할 수 있다:

```
$DATA test.csv IGNORE = # IGNORE=(SEX.EQ.1)
```

또는

```
$DATA test.csv IGNORE = # IGNORE=(WEIGHT.LE.40)
```

또는

```
$DATA test.csv IGNORE = # IGNORE=(WEIGHT.LE.40, SEX.EQ.1)
```

하나의 IGNORE 옵션에 100개 이상의 다른 조건 구문을 추가할 수 있으며, 새 조건 구문을 추가할 때에는 콤마(,)를 사용하여야 한다. 또한, ‘AND.’ 또는 ‘OR.’을 사용하여 추가 구문의 조건을 결정할 수 있다. ACCEPT 옵션도 IGNORE와 동일한 방법으로 사용 가능하다. 다만, IGNORE=# 또는 IGNORE=@를 제외하고 IGNORE과 ACCEPT 옵션은 함께 사용할 수 없다.

\$INPUT은 데이터셋의 변수를 순서대로 명시하여 데이터 파일을 읽어들이도록 한다. 변수 목록은 50개를 넘을 수 없으며, 특정 변수는 NONMEM에서 지정한 변수명을 사용하여야 한다. 대표적인 변수명들은 ID, TIME, AMT, DV, MDV, ADDL, II, RATE, CMT, SS 등이 있다. ‘=DROP’ 구문을 사용하여 NONMEM 분석에 사용되지 않을 변수를 제외시킬 수 있으며, 지정된 변수명으로 작성되어 있지 않은 변수는 지정변수명=사용변수명으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 혈중약물농도값을 데이터셋에서 CON으로 변수명을 지정하였다면, \$INPUT에서 변수명을 CON=DV 또는 DV로 작성하여야 한다.

3.4.2. \$SUBROUTINE, \$MODEL, \$PK, \$DES

\$SUBROUTINE은 PREDPP에 내장되어 있는 ADVAN 루틴을 선택하여 원하는 모델과 파라미터를 추정할 수 있게 한다. ADVAN 서브루틴은 특수 ADVAN과 일반 ADVAN으로 구성되어 있으며, ADVAN의 선택에 따라 \$MODEL, \$DES를 사용해야 하거나 그렇지 않을 수 있다.

3.4.2.1 특수 ADVAN

특수 ADVAN은 1,2,3 구획 약동학 분석에 최적화 되어있는 서브루틴이다. ADVAN1, ADVAN2, ADVAN10은 1구획 약동학 모델을 따르는 경우, ADVAN3과 ADVAN4는 2구획 약동학 모델, ADVAN11과 ADVAN12는 3구획 약동학 모델에 각각 사용한다. 특수 ADVAN을 사용할 경우, 추정하고자 하는 파라미터에 따라 TRANS를 선택하여야 한다. 각 ADVAN에 따른 TRANS 서브루틴은 표 3.1에 자세히 나와있다.

ADvan	TRANS subroutine	Required subroutine parameters	Select additional parameters
ADVAN1	TRANS1	K	S1, S2, F1, R1, D1, ALAG1
	TRANS2	CL, V	
ADVAN2	TRANS1	K, KA	S1, S2, S3, F1, F2, R1, R2, D1, D2,
	TRANS2	CL, V, KA	ALAG1, ALAG2
ADVAN3	TRANS1	K, K12, K21	S1, S2, S3, F1, F2, R1, R2, D1, D2,
	TRANS3	CL, V, Q, VSS	ALAG1, ALAG2
	TRANS4	CL, V1, Q, V2	
	TRANS5	AOB, ALPHA, BETA	
	TRANS6	ALPHA, BETA, K21	
ADVAN4	TRANS1	K, K23, K, KA	S1, S2, S3, S4, F1, F2, F3, R1, R2, R3, D1,
	TRANS3	CL, V, Q, VSS, KA	D2, D3, ALAG1, ALAG2, ALAG3
	TRANS4	CL, V2, Q, V3, KA	
	TRANS5	AOB, ALPHA, BETA, KA	
	TRANS6	ALPHA, BETA, K32, KA	
ADVAN10	TRANS1	VM, KM	S1, S2, F1, R1, D1, ALAG1
ADVAN11	TRANS1	K, K12, K21, K13, K31	S1, S2, S3, S4, F1, F2, F3, R1, R2, R3, D1, D2, D3, ALAG1, ALAG2, ALAG3
	TRANS4	CL, V1, Q2, V2, Q3, V3	
	TRANS6	ALPHA, BETA, GAMMA, K21, K31	
ADVAN12	TRANS1	K, K23, K32, K24, K42, KA	S1, S2, S3, S4, S5, F1, F2, F3, F4, R1, R2, R3, R4, D1, D2, D3, D4, ALAG1, ALAG2, ALAG3, ALAG4
	TRANS4	CL, V2, Q3, V3, Q4, V4, KA	
	TRANS6	ALPHA, BETA, GAMMA, K32, K42, KA	

<표 3.1> 특수 ADVAN과 그에 따른 TRANS 서브루틴

특수 ADVAN과 그에 따른 TRANS를 선택을 통해 이미 분석하고자 하는 모델과 파라미터를 결정하였기 때문에, \$MODEL과 \$DES 레코드는 사용하지 않으며, \$PK를 통해 각 파라미터의 대표값

과 개인간 변이, 그리고 각 파라미터와 관계있는 공변량을 정의한다. \$PK는 그림 3.3과 같이 작성 한다.

```
$SUBROUTINE ADVAN4 TRANS4
↓
$PK↓
↓
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1)) ↓
V2 = THETA(2) * EXP(ETA(2)) ↓
V3 = THETA(3) * EXP(ETA(3)) ↓
Q = THETA(4) * EXP(ETA(4)) ↓
KA = THETA(5) * EXP(ETA(5)) ↓
↓
S2 = V2/1000 ↓
↓
KE = CL/V2 ↓
K12 = Q/V2 ↓
K21 = Q/V3 ↓
```

<그림 3.3. 2구획 경구 약동학 모델의 \$PK 레코드>

\$PK에서 각 구획의 이동을 나타내는 이동속도상수를 정의할 수 있으며, 투여량과 관찰값(종속 변수, DV)의 단위와 예측하고자 하는 약동학 파라미터의 단위에 따라 척도 파라미터를 정의하여야 한다. 예를 들어, 투여량의 단위가 mg이고, 관찰값인 농도 단위는 ng/mL (=μg/L), 관찰시간 h, 분포용적 (V2, V3) L, 청소율 (CL) L/h 일 때, 아래와 같이 단위가 통일되지 않기 때문에 척도 파라미터 (S_n)로 단위를 통일시켜야 한다.

$$\frac{\text{Amount (mg)}}{\text{Vd (L)}} \neq \text{DV} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{L}} \right)$$

위의 식에서 좌변에 1000을 곱하면 단위가 DV와 통일된다. $S2=V2/1000$ 이며, 이를 \$PK에 그림 3.3처럼 기술한다. 동일한 모델을 분석할 경우, 사용자가 정의한 일반 ADVAN을 사용한 모델 보다 특수 ADVAN 모델의 실행시간이 더 짧다.

<표 3.2> 특수 ADVAN의 부가 파라미터

Parameters*	Descriptions
S1	Scale for the first compartment
F1	Bioavailability for the first compartment
R1	Rate for the first compartment
D1	Duration for the first compartment
ALAG1	Absorption lag parameter

*각 파라미터 뒤의 숫자는 컴파트먼트 번호를 뜻한다.

3.4.2.2 일반 ADVAN

일반 ADVAN은 사용자가 직접 모델을 제시할 수 있는 서브루틴이다. 구획의 수와 흡수 및 제거 모델을 사용자가 결정하여 \$MODEL과 \$DES에 정의할 수 있다. 주로, 복잡한 흡수모델, 비선형 약동학, 장간순환, 모약물-대사체 동시 분석, 그리고 PD 데이터 분석을 위해 사용된다. 선형 또는 비선형 모델과 파라미터 추정 계산 방식에 따라 ADVAN 5,6,7,8,9,13,14,15 (nm74 기준)로 나뉘며, 특히, 선형모델인 ADVAN5와 ADVAN7은 구획간 물질이동과 구획으로의 흡수와 제거를 1차 이동 속도로 정의하기 때문에, \$PK에서 구획간 약물의 이동에 대한 속도상수를 정의하고 \$DES 블록을 사용하지 않는다. ADVAN5와 ADVAN7을 제외한 일반 비선형 ADVAN은 \$DES 레코드를 사용하여 각 구획간의 이동에 대한 관계를 미분방정식을 사용하여 기술하여야 한다.

3.4.3. \$THETA, \$OMEGA, \$SIGMA

\$THETA, \$OMEGA, \$SIGMA는 모델 파라미터 추정을 위해 각 파라미터의 초기값을 제시하는 블록들이다. \$THETA는 고정효과 파라미터(fixed-effect parameters), 즉 각 파라미터의 대표값 추정을 위한 블록이다. \$PK에서 정의된 번호 순서대로 초기값을 제시하면 된다.

\$PK

TVCL = THETA(1)	CL = TVCL * EXP(ETA1))
TVV = THETA(2)	V = TVV * EXP(ETA2))
TVKA = THETA(3)	KA = TVKA * EXP(ETA(3))

예를 들어 \$PK 레코드가 위와 같을 때, \$THETA는 아래와 같이 쓸 수 있다:

\$THETA (0, 100) (0, 30) (0, 0.7)

순서대로 THETA(1), THETA(2), THETA(3)의 초기값을 100, 30, 0.7로 제시하였다. 괄호 안의 값은 ‘(하한값, 초기 추정값, 상한값)’을 의미하며, 일반적으로 PK 파라미터는 음수인 경우가 없기 때문에, 하한값을 0으로 정의한다. 상한값을 제시하지 않으면, 10^6 이 기본 상한값이다.

\$OMEGA와 \$SIGMA는 임의효과 파라미터(random-effect parameters)를 추정하기 위함이며, \$OMEGA는 개인간 변이를, \$SIGMA는 각 관찰값의 변이를 추정하는 위한 레코드이다. 위의 \$PK에서 $CL=TVCL*EXP(ETA(1))$ 로 정의하였는데, 이를 풀어서 기술하면, CL는 TVCL이라는 집단의 대표값을 가지며, 평균은 0이고 분산은 ω_{CL}^2 을 따르는 분포 n_1 를 포함한 개인의 CL값이다.

각 개인마다 하나의 n_i 을 가지므로 CL는 개인마다 다르다. 특히, $CL_i = TVCL^*e^{n_i}$ 이며, 지수모델은 로그 정규분포를 따르는 파라미터를 설명하는데 사용되며, 음수 추정치를 가지지 않기 때문에 약동학 파라미터 추정에 선호되는 변이 모델이다. 또한, 위의 \$PK 모델의 ETA(1), ETA(2), ETA(3)를 OMEGA 행렬로 표현하면 다음과 같다:

$$\begin{matrix} \omega_{1,1}^2 \\ 0 & \omega_{2,2}^2 \\ 0 & 0 & \omega_{3,3}^2 \end{matrix}$$

OMEGA 행렬은 대각행렬이며, 분산-공분산 행렬이다. 이를 \$OMEGA를 사용하여 추정하면 아래와 같이 나타낼 수 있다:

$$\$OMEGA \quad 0.16 \quad 0.25 \quad 0.16$$

여기서 초기 추정값은 각 파라미터의 분산값을 나타낸다. 만약 CL와 V 간의 상관관계가 존재하여 공분산을 추정할 경우 \$OMEGA BLOCK을 써서 다음과 같이 나타낼 수 있다:

$$\begin{matrix} \$OMEGA \text{ BLOCK}(2) \\ 0.16 \\ 0.01 & 0.25 \\ \$OMEGA & 0.16 \end{matrix}$$

\$SIGMA는 관찰값과 예측값의 차이, 즉, 잔차의 분포를 나타내는 ε (residual variability, RV)를 추정하는 블록이다. \$SIGMA는 ε 를 가법변동(additive variation) 또는 고정변동계수(constant coefficient of variation, CCV)를 이용하여 정의하고 그 값의 분산을 추정하는 것이며, 행렬로 표현할 수 있다. \$ERROR를 사용하여 EPS(1)과 EPS(2)를 정의하고, 이를 SIGMA 행렬로 표현하면 아래와 같다:

$$\begin{matrix} \$ERROR \\ IPRED = F \\ IRES = DV-IPRED \end{matrix}$$

$$\begin{aligned} \text{IWRES} &= \text{IRES}/\text{IPRED} \\ Y &= F * (1 + \text{EPS}(1)) + \text{EPS}(2) \end{aligned}$$

$$\begin{matrix} \sigma_{1,1}^2 \\ 0 & \sigma_{2,2}^2 \end{matrix}$$

여기서 EPS(1)은 고정변동계수의 분산값이며, EPS(2)는 가법변동을 통해 얻은 잔차의 분산값이다. 데이터의 성격이나 분포범위에 따라서 고정변동계수, 가법변동, 고정변동계수+가법변동을 선택할 수 있다. 잔차변이(EPS)를 \$THETA 레코드에서 추정하도록 \$ERROR의 코드를 변경해서 사용하기도 한다:

$$\begin{aligned} \$\text{ERROR} \\ \text{IPRED} &= F \\ W &= \text{SQRT}(\text{THETA}(4)^{**2} + \text{THETA}(5)^{**2} * \text{IPRED}^{**2}) \\ \text{IRES} &= DV - \text{IPRED} \\ \text{IWRES} &= \text{IRES}/W \\ Y &= \text{IPRED} + W * \text{EPS}(1) \\ \dots \\ \$\text{THETA} &(0, 100) (0, 30) (0, 0.7) 10 0.2 \\ \dots \\ \$\text{SIGMA} & 1 \text{ FIX} \end{aligned}$$

여기서 THETA(4)는 가법변동값을, THETA(5)는 고정변동계수값을 의미한다. 위의 \$ERROR 레코드에서 사용한 EPS(1)은 \$SIGMA에서 1로 FIX하여 W식을 통해 잔차의 분포를 추정할 수 있도록 하여야 하며, 주의할 점은 \$THETA를 통해 추정된 잔차변이는 분산값이 아니라 표준편차(σ) 값이다.

3.4.4. \$ESTIMATION, \$SIMULATION

\$ESTIMATION은 파라미터 추정을 위한 추정방법을 선택하고 추정결과를 어떻게 출력할 것 인지를 명시하는 레코드이다. 추정방법에는 1차추정법(first order, FO), 1차 조건부 추정법 (first-order conditional estimation, FOCE), 라플라시안 추정법 등을 비롯하여 다양한 방법들이 있다.

추정방법에 대한 이론적인 설명은 9장에서 자세히 다루기로 하고 여기서는 제어구문에 사용하는 기본적인 코드와 용어에 대해서 설명한다.

```
$ESTIMATION NOABORT MAXEVAL=9999 METHOD=1 INTER PRINT=10 SIGDIGITS=3
```

위의 \$ESTIMATION에서 사용하는 옵션을 살펴보자. 우선, 추정방법은 ‘METHOD=’ 을 사용한다. FO 방법은 METHOD=0, FOCE는 METHOD=1이며, INTERACTION 옵션을 사용할 수 있다. NOABORT 옵션을 사용하여 데이터 내 개인의 Hessian 행렬이 양(+)의 값을 가지지 않아서 파라미터 추정을 위한 최소화 과정이 중단되는 것을 방지할 수 있다. 즉, 추정 과정에서 모델이 중단되는 것을 어느정도 피할 수 있다. MAXEVAL 옵션은 목적함수를 이용한 추정 계산 횟수를 정하는데 사용된다. 0에서 99,999,999까지의 값을 줄수 있지만, 일반적으로 함수계산 횟수의 제한 때문에 파라미터 추정이 중단되지 않기 위해 충분히 큰 값을 준다(위의 예에서는 MAXEVAL=9,999). PRINT=n은 추정과정 중 자세한 정보를 n번 째마다 제공하도록 하는 옵션이며, SIGDIGITS은 최종 파라미터 추정값의 유효숫자를 결정하는 옵션이다. 이를 사용하지 않으면 NONMEM은 최종 파라미터의 유효숫자를 3으로 지정한다.

\$SIMULATION은 추정된 최종 파라미터를 FIX하여 다양한 상황을 시뮬레이션하거나 모델 검증을 위한 시각적 예측점검(visual predictive check) 과정에 사용할 수 있다.

```
$SIMULATION (seed) ONLYSIM NSUB=1000
```

‘NSUB=’으로 시뮬레이션 하고자 하는 대상자 수(시뮬레이션 횟수)를 정하고, 이를 통해 얻은 결과를 정리하여 예측구간을 설정하여 관찰값과 비교할 수 있다. (seed)는 임의 수를 발생하기 위한 시작점이며, 임의의 숫자를 입력하면 된다. \$SIMULATION을 사용 시 \$ESTIMATION과 \$COVARIANCE는 함께 사용할 수 없다.

3.4.5. \$COVARIANCE, \$TABLE

\$COVARIANCE는 NONMEM의 추정과정이 끝난 후, 표준오차, 추정값들의 분산-공분산 행렬, 상관행렬, 분산-공분산 역행렬 출력을 위해 사용된다.

```
$COVARIANCE PRINT = E UNCONDITIONAL MATRIX=S
```

PRINT=E 옵션을 사용하면 분산-공분산 행렬의 고유값(eigenvalue)를 결과파일에 출력해준다. 이를 이용하여 조건수(condition number)를 계산할 수 있는데, 고유값 중 가장 큰 값을 가장 작은 값으로 나누어 얻는다. 조건수의 값을 통해 모델의 안정성(stability)을 판단할 수 있으며, 경우에 따라 모델러는 모델을 단순화 시키거나, 추정해야 할 파라미터의 수를 줄여 모델을 안정화 시킬 수 있다. 공분산 계산 시 $R^{-1}SR^{-1}$ 행렬이 기본계산에 사용되는데, MATRIX=S 또는 MATRIX=R 옵션을 사용하여 공분산 계산 과정에서 S 행렬이나 R 행렬을 사용할 수 있다. UNCONDITIONAL 옵션은 추정 단계의 성공여부와 관계없이 늘 공분산 단계를 출력해 준다.

\$TABLE은 추정결과의 출력을 제어하는데 사용되는 레코드이다. 출력할 변수명을 그림 3.4처럼 \$TABLE에 순서대로 나열할 수 있으며, ONEHEADER는 결과표에 변수 제목행을 출력하라는 옵션(출력하지 않으려면 NOHEADER)이고, NOPRINT와 FILE = sdtab1 은 결과를 NONMEM 보고파일 내에 출력하지 말고 sdtab1이라는 별도의 파일명으로 출력해 달라는 옵션이다. NOAPPEND 옵션을 쓰지 않으면, 결과 파일에 DV, PRED, RES, WRES 변수 결과값들이 자동으로 함께 출력된다. 또한, FILE 명의 sdtab, patab, catab, cotab은 각각 xpose4에서 standard table, parameter table, categorical covariate table, continuous covariate table을 의미하는 용어이므로 특성에 맞게 각 변수들을 배치하면, R의 xpose4를 통해 결과를 확인하는데 편리하다. 다만, 뒤의 숫자(예에서는 1)는 동일하게 지정해주어야 정확한 결과 분석이 가능하다.

```
$TABLE ID TIME AMT DV MDV IPRED CWRES IWRES ONEHEADER NOPRINT      FILE = sdtab1↓
$TABLE ID ETA(1) ETA(2) ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE = patab1↓
$TABLE ID SEX          ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE = catab1↓
$TABLE ID AGE WT HT    ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE = cotab1↓
```

<그림 3.4. \$TABLE 레코드의 예 >

3.5 모델 유형 별 제어구문

앞 단원에서는 NONMEM 실행에 필요한 제어구문의 각 레코드에 대하여 알아보았다. 이 단원에서는 모델 유형에 따른 제어구문의 예를 살펴보기로 한다.

3.5.1. 특수 ADVAN과 일반 ADVAN

2구획 경구 약동학 데이터를 각각 특수 ADVAN과 일반 ADVAN을 사용하여 분석해보자. 특수 ADVAN을 사용할 경우 \$SUBROUTINE에서 ADVAN4와 그에 따른 TRANS 서브루틴을 선택하고, \$PK에서 추정하고자 하는 각 파라미터의 대표값과 개인간 변이 모델을 결정하면 된다. ADVAN4를 선택함으로써, 이미 모델을 결정하였기 때문에 \$MODEL과 \$DES 레코드는 사용할 필요가 없다. (그림 3.5.)

```

$SUBROUTINE ADVAN4 TRANS4 ↴
↓
$PK ↴
↓
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1)) ↴
V2 = THETA(2) * EXP(ETA(2)) ↴
V3 = THETA(3) * EXP(ETA(3)) ↴
Q = THETA(4) * EXP(ETA(4)) ↴
KA = THETA(5) * EXP(ETA(5)) ↴
↓
S2 = V2/1000 ↴
↓
KE = CL/V2 ↴
K12 = Q/V2 ↴
K21 = Q/V3 ↴
↓
$ERROR ↴
IPRED = F ↴
W = SQRT(THETA(6)**2 + THETA(7)**2 * IPRED**2) ↴
IRES = DV - IPRED ↴
IWRES = IRES / W ↴
Y = IPRED + W * EPS(1) ↴

```

<그림 3.5. 2구획 경구 약동학 모델의 제어구문의 예. ADVAN4 >

동일한 데이터를 일반 ADVAN을 사용하여 분석할 경우, 일반 선형 ADVAN 또는 비선형 ADVAN을 선택할 수 있다. 선형 ADVAN인 ADVAN5를 사용할 경우, \$MODEL 레코드에서 모델 분석에 사용할 구획의 수와 각 구획의 역할에 대하여 결정하여야 한다. DEFDOSE와 DEFOBS는 NONMEM에 내장되어 있는 옵션으로 각각 용량 구획과 관찰값 구획을 지정할 때 사용한다. 각 구획의 물질 이동은 1차 이동속도를 따르는 선형 ADVAN이므로, \$DES를 사용하지 않아도 된다.

```

$SUBROUTINE ADVAN5 ↴
↓
$MODEL ↴
COMP(DEPOT, DEFDOSE) ↴
COMP(CENT, DEFOBS) ↴
COMP(PERI) ↴
↓
$PK ↴
↓
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1)) ↴
V2 = THETA(2) * EXP(ETA(2)) ↴
V3 = THETA(3) * EXP(ETA(3)) ↴
Q = THETA(4) * EXP(ETA(4)) ↴
KA = THETA(5) * EXP(ETA(5)) ↴
↓
S2 = V2/1000 ↴
↓
K12 = KA ↴
K20 = CL/V2 ↴
K23 = Q/V2 ↴
K32 = Q/V3 ↴
↓
$ERROR ↴
IPRED = F ↴
W = SQRT(THETA(6)**2 + THETA(7)**2 * IPRED**2) ↴
IRES = DV - IPRED ↴
IWRES = IRES / W ↴
Y = IPRED + W * EPS(1) ↴

```

<그림 3.6. 2구획 경구 약동학 모델의 제어구문의 예. ADVAN5 >

2구획 경구 약 학 데이터를 일반 비선형 ADVAN인 ADVAN6를 이용하여 분석해보자. 선형 모델에서부터 다양한 흡수모델 또는 비선형 제거모델까지 최종 모델 설정을 위해 다양한 모델 분석을 시행하는 단계에서 모델의 유연성과 모델 수정의 편리성 때문에 비선형 ADVAN을 이용하는 경우가 많다. 그림 3.7처럼, \$MODEL을 이용하여 구획을 정의하고, \$PK에서 각 파라미터를 정의하는 것은 선형 ADVAN을 사용하는 경우와 같다. 하지만, 각 구획 간의 이동속도가 비선형을 따를수 있으므로, \$DES를 이용하여 각 구획 간의 이동속도상수를 정의해야 한다. 또한, \$SUBROUTINE에서 'TOL=' 을 정의하지 않으면, 모델 실행이 되지 않음을 주의해야 한다.

```

$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=4
$MODEL
  COMP(DEPOT, DEFDOSE)
  COMP(CENTRAL, DEFOBS)
  COMP(PERIPH)
$PK
  CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
  V2 = THETA(2) * EXP(ETA(2))
  V3 = THETA(3) * EXP(ETA(3))
  Q = THETA(4) * EXP(ETA(4))
  KA = THETA(5) * EXP(ETA(5))
  S2 = V2/1000
  KE = CL/V2
  K12 = Q/V2
  K21 = Q/V3
$DES
  DADT(1) = -KA*A(1)
  DADT(2) = KA*A(1) - KE*A(2) - K12*A(2) + K21*A(3)
  DADT(3) = K12*A(2) - K21*A(3)
$ERROR
  IPRED = F
  W = SQRT(THETA(6)**2 + THETA(7)**2 * IPRED**2)
  IRES = DV - IPRED
  IWRES = IRES / W
  Y = IPRED + W * EPS(1)

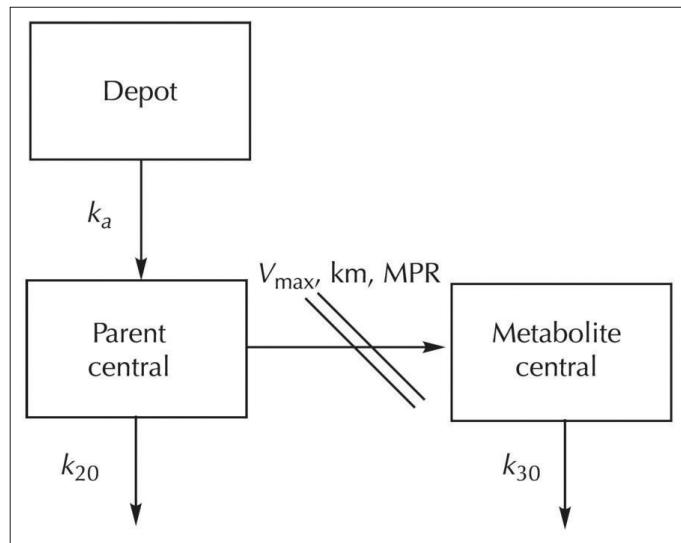
```

<그림 3.7. 2구획 경구 약동학 모델의 제어구문의 예. ADVAN6 >

3.5.2. 일반 비선형 모델

그림 3.7처럼 일반 비선형 모델은 미분방정식을 사용하여 각 구획의 이동을 시간에 따른 구획의 질량변화로 표현한다. 미분방정식을 계산하는 방법에 따라 다양한 ADVAN을 선택할 수 있다. 일반 비선형 모델을 이용한 약동학 분석 모델의 예를 모약물과 대사체의 약동학을 동시에 분석하는 모델을 통해 살펴보자. 개발 중인 약이 주대사체로 많이 대사되며, 그 대사체도 약효를 나타내는 경우에는 대사체와 모약물의 약동학을 동시에 분석하는 모델이 필요하다. 그림 3.8과 같이 대사체

의 생성은 비선형 모델(Michaelis-Menten 모델)을 따른다고 가정하였다.



<그림 3.8. 모약물과 대사체의 약동학 동시 분석 모델>

각 구획의 이동을 미분방정식으로 나타내면 다음과 같다.

$$\frac{dA(1)}{dt} = -k_a \cdot A(1)$$

$$\frac{dA(2)}{dt} = k_a \cdot A(1) - k_{20} \cdot A(2) - \frac{V_{\max} \cdot A(2)}{k_m + A(2)}$$

$$\frac{dA(3)}{dt} = -k_{30} \cdot A(3) + \frac{V_{\max} \cdot A(2)}{k_m + A(2)} \cdot \text{MPR}$$

여기서 MPR은 대사체와 모약물의 분자량의 비(metabolite-to-parent ratio)를 의미하며, V_{\max} 는 대사체가 생성되는 최대반응속도이며, K_m 은 대사체 생성 최대반응속도가 절반일때의 두번째 구획의 양을 뜻한다. 이 모델을 제어구문으로 나타내면 그림 3.9와 같다. 모약물과 대사체의 농도 데이터(DV)를 전부 사용하여 파라미터를 추정하였고, 데이터셋에서 모약물의 농도는 CMT=2 대사체의 농도는 CMT=3이다. \$DES에서 각 구획의 이동을 정의하였으며, \$ERROR에서 모약물과 대사체의 관찰값의 변이를 각각 추정하였다.

```

$PROBLEM Model of Parent and Metabolite Concentrations
$INPUT ID TIME DV AMT EVID MDV CMT
$DATA filename
$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=4
$MODEL
    COMP (DEPOT, DEFDOS)
    COMP (CENTPRNT, DEFOBS)
    COMP (CENTMETB)
$PK
    K20 = THETA(1)*EXP(ETA(1))
    V2  = THETA(2)*EXP(ETA(2))
    KA  = THETA(3)
    VMAX = THETA(4)
    KM   = THETA(5)
    K30 = THETA(6)
    V3  = THETA(7)
    S2  = V2/1000
    S3  = V3/1000

$DES
    DADT(1) = -KA*A(1)
    DADT(2) = KA*A(1) - K20*A(2) - (VMAX*A(2))/(KM + A(2))
    DADT(3) = -K30*A(3) + ((VMAX*A(2))/(KM + A(2)))*MPR

$ERROR
    IF (CMT.EQ.2) TYPE=0      ;Parent concentration
    IF (CMT.EQ.3) TYPE=1      ;Metabolite concentration

Y = F*EPS(1)*(1-TYPE) + F*EPS(2)*TYPE

```

<그림 3.9. 모약물과 대사체의 약동학 동시 분석 모델의 제어구문>

3.5.3. PRED 모델

\$PRED를 사용한 모델을 살펴보자. 그림 3.10는 Cmax와 약효(부작용)와의 관계를 $y=ax+b$ 라는 일차식으로 정의한 모델의 제어구문이다. 제어구문을 살펴보면, \$PRED 레코드를 사용하여 각 파라미터와 추정식과 변이모델을 정의하였다. \$PRED에는 사전에 약속된 구문이나 옵션이 없기 때문에 추정하고자 하는 파라미터와 관련 추정식, 그리고 변이 모델을 정의하여야 할 경우에는 사용자가 자유롭게 정의해야 하며, 따로 \$ERROR 레코드를 사용하지 않는다. 이와 같이, 상대적으로 간단한 모델을 구축하는데는 \$PRED를 사용하는 것이 효율적이다.

\$PROB QTc, PRED	
\$INPUT ID=DROP DQTC=DV CMAX	
\$DATA data.csv IGNORE=C	; Since the header row ; starts with a C, that row ; is dropped
\$PRED	
INT = THETA(1)	; Intercept
SLP = THETA(2)	; Slope
EFF = SLP*CMAX + INT	; Drug effect model - linear
Y = EFF + ETA(1)	; Residual error model - ; additive
\$EST PRINT=5 MAX=9999 SIG=3	
\$THETA	
0.1	; Intercept
0.5	; Slope
\$OMEGA	
0.04	; Magnitude of Additive error

<그림 3.10. \$PRED를 이용한 간단한 선형 모델>

참고문헌

1. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. John Wiley & Sons, 2014.
2. Boeckmann AJ, Beal SL, Shenier LB, editors. NONMEM 7.4.0 Users Guides – Part IV. ICON plc, Gaithersburg, MD, 2017.
3. Beal SL, Boeckmann AJ, Shenier LB, editors. NONMEM 7.4.0 Users Guides – Part VI. ICON plc, Gaithersburg, MD, 2017.

특수 ADVAN을 이용한 control stream의 코딩

Coding of control stream using specific ADVANS

전상일

본 장에서는 PREDPP에 마련된 특정 서브루틴을 사용하여 PK 모델을 명시하는 방법에 대해 다루고자 하며, 이전 장에서 나왔던 제어파일의 구조 중 \$SUBROUTINES 와 \$PK 부분에 대해 주로 설명하고자 한다. 전형적인 \$SUBROUTINES는 숫자로 분류된 특수 ADVAN과 TRANS 서브루틴으로 구성되는데, 이 중 ADVAN은 모델의 구조를 알려주는 서브루틴이다. 예를 들면, ADVAN1은 정맥투여 1구획 모델을, ADVAN2는 정맥 외 투여 1구획 모델을 의미하며, ADVAN3은 정맥투여 2구획 모델을, ADVAN4는 정맥 외 투여 2구획 모델을 의미한다(표 1). 그림 1, 2를 살펴보면 모두 정맥 투여 후 시간에 따른 로그-약물농도를 나타낸 그림이지만, 그림 1은 약물농도가 하나의 직선으로, 그림 2는 약물농도가 두개의 직선으로 나타나 있다. 그림 1과 같이 시간에 따른 로그-약물농도가 하나의 직선으로 설명되는 경우는 1구획 모델인 ADVAN1을, 그림 2와 같이 두개의 직선으로 설명되는 경우는 ADVAN3을 사용하면 된다.

표 1. 구획 모델별 특정 ADVAN의 종류

	IV	Extravascular
1-Compartment	ADVAN1	ADVAN2
2-Compartment	ADVAN3	ADVAN4
3-Compartment	ADVAN11	ADVAN12

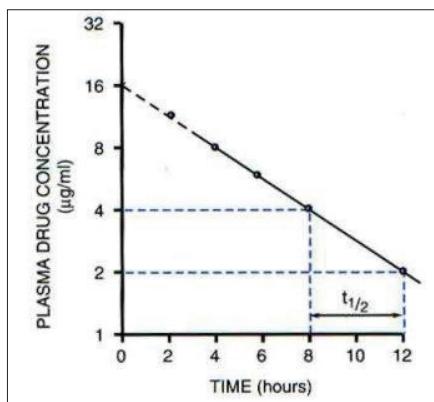


그림 1. Example of IV 1-compartment model

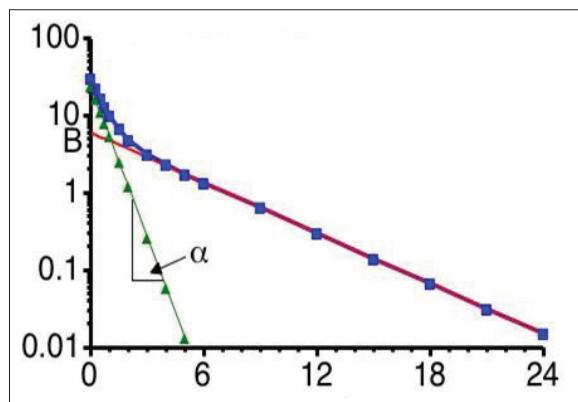


그림 2. Example of IV 2-compartment model

TRANS는 각 모델에 상응하는 특정 파라미터를 알려주는 서브루틴인데, ADVAN1 TRANS1은 정맥투여 1구획 모델의 구조를 설명하기 위해, 파라미터 K를 사용하겠다는 의미이고, ADVAN1 TRANS2는 같은 모델 구조에 K대신 CL, V의 파라미터를 사용하여 설명하겠다는 의미이다. 1구획 모델(ADVAN 1, 2)에서는 TRANS2를, 2구획 모델(ADVAN 3, 4)에서는 TRANS4를 주로 사용하며, ADVAN 1~4에서 사용하는 TRANS 서브루틴을 표 2에서 확인할 수 있다. 추가로, 각 ADVAN에서 필수적인 파라미터들과 TRANS와의 관계는 NONMEM User Guide - Part V의 Appendix 1, 2에 잘 설명되어 있고, 그중 ADVAN 1~4 까지의 내용을 그림 3에서 확인할 수 있다.

표2. ADVAN 과 TRANS 서브루틴 조합에 따른 필수 파라미터

ADVN subroutine	TRANS subroutine	Required parameters
ADVAN1	TRANS1	K
	TRANS2	CL, V
ADVAN2	TRANS1	K, KA
	TRANS2	CL, V, KA
ADVAN3	TRANS1	K, K12, K21
	TRANS3	CL, V, Q, VSS
	TRANS4	CL, V1, Q, V2
	TRANS5	AOB, ALPHA, BETA
	TRANS6	ALPHA, BETA, K21
ADVAN4	TRANS1	K, K23, K32, KA
	TRANS3	CL, V, Q, VSS, KA
	TRANS4	CL, V2, Q, V3, KA
	TRANS5	AOB, ALPHA, BETA, KA
	TRANS6	ALPHA, BETA, K32, KA

Alternative Parameters		Reparameterization Lines
ADVAN1 TRANS2		
CL	Clearance	K=CL/V
V	Volume of distribution	
ADVAN2 TRANS2		
CL	Clearance	K=CL/V
V	Volume of distribution	KA=KA
KA	Absorption rate	
ADVAN3 TRANS3		
CL	Clearance	K=CL/V
V	Central Volume	K12=Q/V
Q	Intercompartmental clearance	K21=Q/(VSS-V)
VSS	Volume of distribution at steady state	
ADVAN3 TRANS4		
CL	Clearance	K=CL/V1
V1	Central volume	K12=Q/V1
Q	Intercompartmental clearance	K21=Q/V2
V2	Peripheral volume	
ADVAN3 TRANS5		
AOB	A/B	K21=(AOB*BETA+ALPHA)/(AOB+1)
ALPHA	alpha	K=ALPHA*BETA/K21
BETA	beta	K12=ALPHA+BETA-K21-K
ADVAN3 TRANS6		
ALPHA	alpha	K=ALPHA*BETA/K21
BETA	beta	K12=ALPHA+BETA-K21-K
K21	Rate constant from periph. to central	K21=K21
ADVAN4 TRANS3		
CL	Clearance	K=CL/V
V	Central Volume	K23=Q/V
Q	Intercompartmental clearance	K32=Q/(VSS-V)
VSS	Volume of distribution at steady state	
KA	Absorption rate	KA=KA
ADVAN4 TRANS4		
CL	Clearance	K=CL/V2
V2	Central volume	K23=Q/V2
Q	Intercompartmental clearance	K32=Q/V3
V3	Peripheral volume	
KA	Absorption rate	KA=KA

그림 3. Standard Pharmacokinetic Models and Parameters

ADVAN과 TRANS 서브루틴 조합에서 상기에 설명한 필수 파라미터 외에 다양한 부가적인 파라미터를 정의할 수 있는데, 여기에는 흡수지연시간, 생체이용률, 0차흡수의 속도, 기간 등이 있다. 모든 부가 파라미터에는 파라미터 이름 뒤에 숫자가 나오며, 이는 그 파라미터가 적용되는 구획을 표시한다. 해당 내용은 표3에 간략히 설명하였으며 NONMEM User Guide - Part V의 Appendix 1 및 Part VI - Chapter VII에 자세히 설명되어 있다.

표3. Additional PK parameters

Name	Parameter
Sn	Scaling parameter for compartment number n
Fn	Bioavailability fraction for compartment n
Rn	Rate parameter for compartment n
Dn	Duration parameter for compartment n
ALAGn	Absorption lag parameter for compartment n

NM guide 4 page70

앞서 언급된 ADVAN & TRANS 서브루틴 및 필수/부가 파라미터를 실제 제어구문의 예를 들어 간략히 설명하고자 한다. \$SUBROUTINES 문법은 아래 예시와 같이 쓸 수 있는데 이는 정맥 외 투여 1차 흡수, 2구획 모델이며 CL, V2, V3, Q, Ka의 파라미터를 사용하여 설명하겠다는 의미이다. \$PK block에는 \$SUBROUTINES에서 사용하고자 하는 약동학 파라미터들을 정의하는 곳으로 CL = THETA(1) * EXP(ETA(1)) 와 같은 형식으로 표기할 수도 있고, 아래 예시와 같이 표기할 수도 있다. 아래 예시처럼 표기하게 되면 추후 공변량에 대한 수식을 만들게 될 때, 보다 수월하게 작성할 수 있는데, 공변량은 THETA에 수식을 붙이는 형태이기 때문이다. 이는 추후 공변량 강의에서 다뤄질 예정이다.

예시 <

\$SUBROUTINES ADVAN4 TRANS4

```
$PK
TVCL      =    THETA(1)
TVV2      =    THETA(2)
TVV3      =    THETA(3)
TVQ       =    THETA(4)
TVKA      =    THETA(5)
CL        =    TVCL * EXP(ETA(1))
V2        =    TVV2 * EXP(ETA(2))
V3        =    TVV3 * EXP(ETA(3))
Q         =    TVQ * EXP(ETA(4))
KA        =    TVKA * EXP(ETA(5))
```

$$\begin{aligned} \text{ALAG1} &= \text{THETA}(6) * \text{EXP}(\text{ETA}(6)) \\ \text{S2} &= \text{V2} / 1000 \end{aligned}$$

ADAN4 TRANS4에 대한 구획모형을 아래와 같이 도식화 할 수 있는데, 여기서 괄호 안의 숫자는 해당 구획을 의미한다. ADVAN4 서브루틴에서 Depot(저장구획)는 1구획, Central(중심구획)은 2구획, Peripheral(말초구획)은 3구획이다.

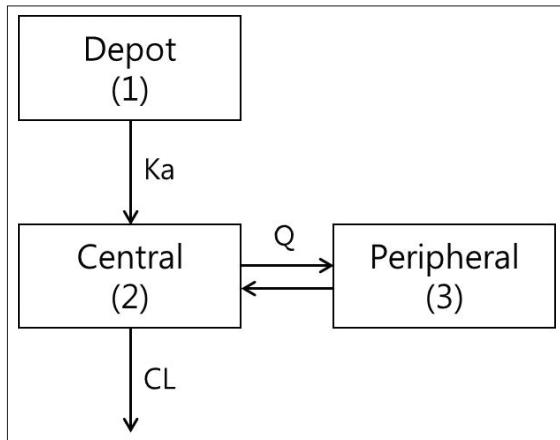


그림 4. Structure of 2-compartment extravascular model

\$PK 블록에 쓰인 필수 파라미터를 살펴보면 CL은 청소율, V2, V3는 각각 중심구획의 분포용적, 말초구획의 분포용적, Q는 Intercompartmental clearance, KA는 흡수속도상수를 의미하며, 부가 파라미터인 ALAG1은 저장구획의 흡수지연시간, S2는 중심구획에 대한 척도 파라미터를 의미한다.

만약에 IV와 PO 데이터가 같이 있다면, 약물의 절대생체이용률을 구할 수 있는데, $F1 = \text{THETA}(7) * \text{EXP}(\text{ETA}(7))$ 이와 같이 표기하면 된다. F 뒤에는 보통 저장구획의 번호를 붙이는데, 여기서는 저장구획이 1구획이니 F1을 사용하면 된다. IV 데이터는 없고 PO 데이터의 용량군이 여러 개라면 아래처럼 하나의 용량군을 1로 고정하고, 다른 용량군의 THETA를 다르게 주어 상대생체이용률을 구할 수 있다.

$\text{IF } (\text{DOSE.EQ.50}) F1 = 1$ $\text{IF } (\text{DOSE.EQ.100}) F1 = \text{THETA}(7)$ $\text{IF } (\text{DOSE.EQ.200}) F1 = \text{THETA}(8)$

척도 파라미터(S)는, 쉽게 얘기하면 투여한 용량과 약물농도 사이의 단위를 통일시켜주는 파라미터로, 일반적으로 S 뒤에 약물농도가 관찰되는 구획(일반적으로는 중심구획)의 번호를 써주게

되며, ADVAN1, 3에서는 S1을 ADVAN2, 4에서는 S2를 사용하면 된다. 기본적으로 NONMEM에서 분포용적의 단위는 L, 투여 용량의 단위는 mg인데, 투여 용량의 단위가 mg이고 관찰된 농도의 단위가 mg/L인 경우 S2 = V2라고 표기하면 된다. 하지만, 농도의 단위가 $\mu\text{g}/\text{L}$ (= ng/mL)인 경우 투여 용량의 단위(mg)와 농도에서 용량의 단위(μg)가 불일치하게 된다. Concentration ($\mu\text{g}/\text{L}$) = Amount (mg) / Volume(L)의 식에서 생각해 볼 때, 양의 단위를 μg 으로 변환하면 단위가 일치하게 되는데, 이렇게 하기 위해서는 데이터셋의 AMT에 1,000을 곱해주면 된다. 같은 맥락으로 분포용적(여기서는 V2)을 1,000으로 나누면 동일한 상황이 되는데, 이를 적용하려면, control stream에서 위의 예시와 같이 S2 = V2 / 1000을 써주면 된다. ADVAN별 부가 파라미터에 대한 구체적인 설명은 NONMEM User Guide - Part VI 및 그림 5를 참고하도록 하자.

ADVAN	Compartments	Basic and additional PK parameters	
ADVAN1	1 = Central 2 = Output	K	Rate constant of elimination
		S1	Scale for central compartment
		S2	Scale for output compartment
		F1	Bioavailability for central compartment
		F0	Output Fraction
ADVAN2	1 = Depot 2 = Central 3 = Output	KA	Absorption rate constant
		K	Rate constant of elimination
		S1	Scale for depot compartment
		S2	Scale for central compartment
		S3	Scale for output compartment
		F1	Bioavailability for depot compartment
		F2	Bioavailability for central compartment
ADVAN3	1 = Central 2 = Peripheral 3 = Output	K	Rate constant of elimination
		K12	Rate constant from central to peripheral
		K21	Rate constant from peripheral to central
		S1	Scale for central compartment
		S2	Scale for peripheral compartment
		S3	Scale for output compartment
		F1	Bioavailability for central compartment
		F2	Bioavailability for peripheral compartment
		F0	Output Fraction
ADVAN4	1 = Depot 2 = Central 3 = Peripheral 4 = Output	KA	Absorption rate constant
		K	Rate constant of elimination
		K23	Rate constant from central to peripheral
		K32	Rate constant from peripheral to central
		S1	Scale for depot compartment
		S2	Scale for central compartment
		S3	Scale for peripheral compartment
		S4	Scale for output compartment
		F1	Bioavailability for depot compartment
		F2	Bioavailability for central compartment
		F3	Bioavailability for peripheral compartment
		F0	Output Fraction

그림 5. Basic and additional pharmacokinetic parameters

일반 ADVAN을 이용한 control stream의 코딩

Coding of control stream using general ADVANS

홍태곤

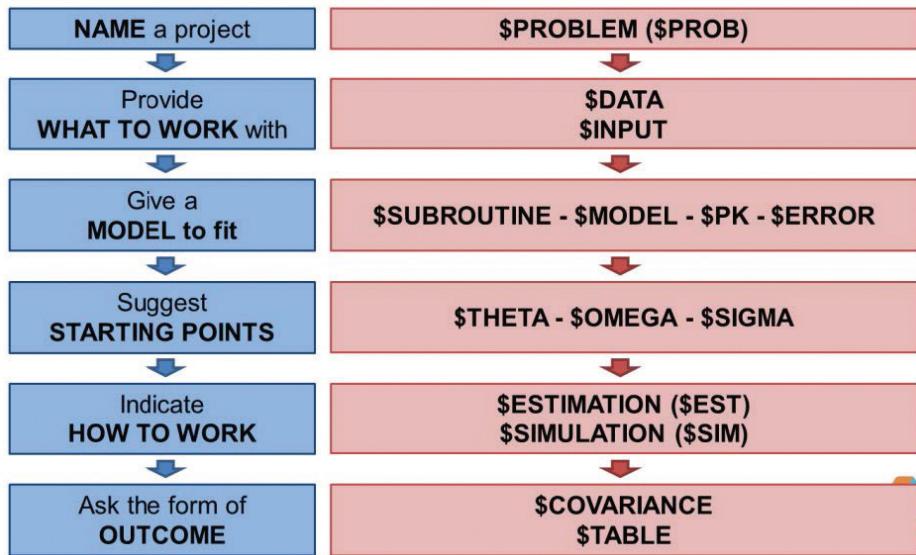
일반 ADVAN은 사용자가 직접 모델을 정의하고, 서브루틴을 작성할 수 있다. \$MODEL 구문을 사용하여 사용자가 원하는 만큼 999개까지 구획을 만들 수 있다. 일반 비선형 모델(ADVAN 6,8,9,13)에서는 \$PK구문 다음에 \$DES구문을 사용하여 모델에서 각 구획의 내부값(질량, 농도, 효과 등)의 즉각적인 변화율을 표현할 수 있다. 일반 선형 모델(ADVAN 5,7)은 구획 사이의 1차식(first-order kinetics)에 따른 이동을 가정하기 때문에 \$DES구문이 필요하지 않다. 일반 ADVAN의 종류는 다음과 같으며, 본 장의에서는 ADVAN 5~8에 대하여 다루기로 한다.

ADVAN5 (General Linear)
ADVAN6 (General Nonlinear)
ADVAN7 (General Linear with Real Eigenvalues)
ADVAN8 (General Nonlinear Kinetics with Stiff Equations)
ADVAN9 (General Nonlinear Kinetics with Equilibrium Compartments)
ADVAN13 (General Nonlinear Kinetics using LSODA)

표1. 일반 ADVAN의 종류

그림1. 일반 선형 ADVAN을 이용한 코드의 구조

5.1 일반 선형 ADVAN



특수 ADVAN과 비교하였을 때, 일반 선형 ADVAN 코드의 특징은 \$MODEL 구문이 추가되었다는 점이다. \$MODEL 구문을 사용하여 모델에서 사용할 구획의 수와 특성을 정의할 수 있다. 다음에 언급될 비선형 ADVAN과 다르게 선형 ADVAN에서는 구획 사이의 1차 이동만을 가정하기 때문에, \$PK 구문만으로 각 구획 간의 연결 관계와 속도상수를 정의할 수 있다. 구획들 간의 관계는 1차 이동 속도상수를 의미하는 알파벳 K와 구획내의 물질 이동의 시작과 끝의 구획번호를 사용하여 \$PK 구문에서 정의한다. M 구획에서 n 구획으로의 이동상수는 K_{mn} 으로 표현한다. 예를 들어, 파라미터 K_{12} 는 구획1에서 구획2로 이동하는 속도를 설명하는 1차 이동 속도상수이다. 따라서 일반 ADVAN 모델에서 추정하는 주된 파라미터는 속도상수가 되며 이러한 추정은 행렬지수(matrix exponential)에 대한 수치적 근사(numerical approximation)를 이용하여, 선형 미분방정식을 푸는 방식으로 이루어진다.

	ADVAN 5	ADVAN 7
When used?	Eigenvalues of the rate constant matrix are complex	Eigenvalues of the rate constant matrix are known to be real
Example	PBPK model	Many PK systems
Running time	Slower	Faster

표2. 일반 선형 ADVAN 의 종류 및 특징[1]

일반 선형 ADVAN에는 ADVAN 5와 7이 있으며, 보통 속도상수의 고유값(eigenvalue)이 복소수(complex number)이며 복잡한 구조의 모델(ex. PBPK 모델)의 경우 ADVAN 5를 적용하고, 더

단순한 구조를 가지며 고유값이 실수(real number)인 일반적인 약동학 모델에서는 상대적으로 더 빠른 ADVAN 7을 적용할 수 있다.

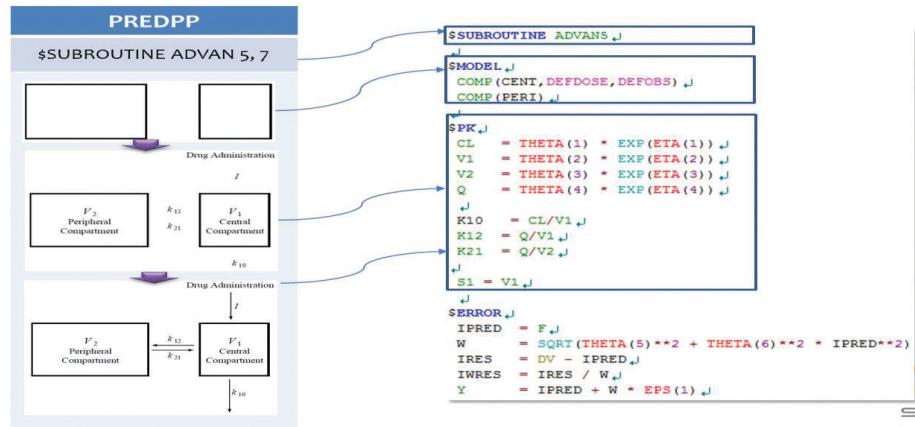


그림2. 일반 선형 ADVAN을 이용한 코드 예시

일반 선형 ADVAN의 코드를 보면 \$SUBROUTINE 구문을 통해 어떤 ADVAN을 사용할지 설정한 후, \$MODEL 구문에서 모델에서 사용할 구획의 수와 특성을 정의한다. 특수 ADVAN과 달리 999개까지 사용자가 원하는 만큼 구획의 수를 설정할 수 있다. \$PK구문을 이용하여 각 구획 간 물질의 이동 관계를 설정하고 약동학 파라미터(ex CL, V)와의 관계도 정의할 수 있다.

5.2 일반 비선형 ADVAN

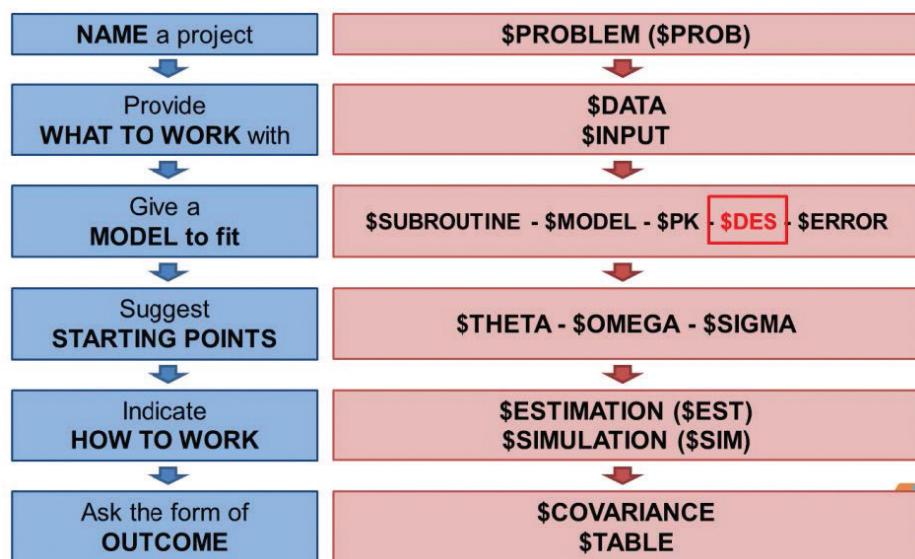


그림3. 일반 비선형 ADVAN을 이용한 코드의 구조

일반 비선형 ADVAN에서는 구획 간 물질 이동에 있어 선형 관계(1차 이동)뿐만 아니라, 비선형 관계를 허용하기 때문에 이러한 특성을 설명하기 위하여, 반드시 \$DES 구문을 이용한 미분 방정식을 작성하여야 한다.

	ADVAN 6	ADVAN 8
When used?	Linear or non-linear transfer between compartments	Big difference in the time constants (long half life: K_a vs K_e)
Method	Runge-Kutta method	Gear method

표3. 일반 비선형 ADVAN의 종류 및 특징[2]

일반 비선형 ADVAN에는 ADVAN 6, 8, 9, 13이 있으며, 본 강의에서는 ADVAN 6와 8에 대하여 다룬다. 보통 안정적이고 경직되지 않은(nonstiff) 모델의 경우 ADVAN 6를 적용하고, 추정하는 속도상수 간 큰 차이를 보이는 불안정하고 경직된(stiff) 모델(ex. 결합은 빠르면서, 긴 반감기를 가진 단일클론항체)은 ADVAN 6를 이용할 경우, 파라미터 추정 시간이 오래 걸리거나 추정에 실패 할 수 있어 대안으로 ADVAN 8을 적용할 수 있다. 경직된 모델이란 속도상수 추정을 위한 미분방정식 풀이에 있어, Runge-Kutta method와 같은 수치적인 방법(numerical method)를 적용하였을 때 수치적으로 불안정한(numerically unstable) 모델을 말하며, 이러한 경우 Gear method 를 이용한 ADVAN 8의 적용을 고려할 수 있다.

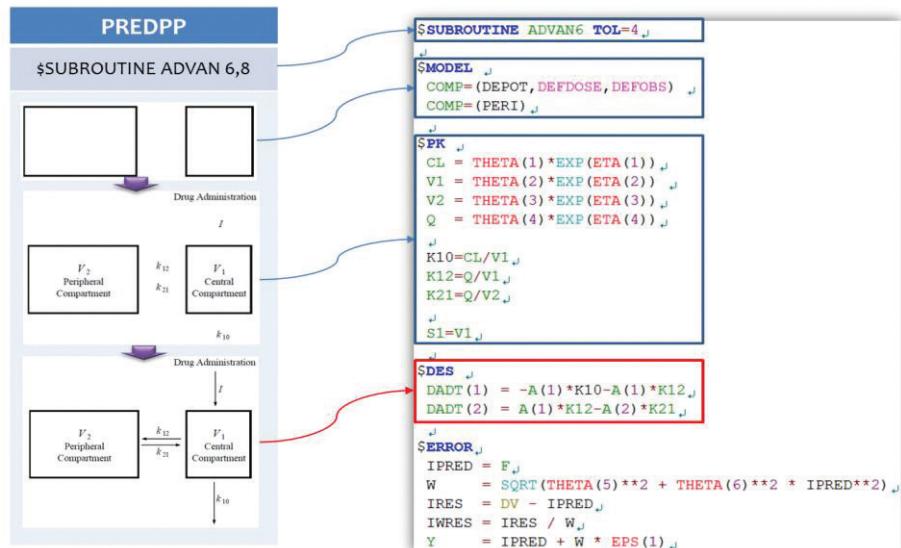


그림4. 일반 비선형 ADVAN을 이용한 코드 예시

일반 비선형 ADVAN의 코드를 보면 앞에서 살펴본 일반 선형 ADVAN과 유사한 구조를 보이나, \$PK에 이어 미분방정식을 표현하는 \$DES 구문이 추가된다.

비선형 ADVAN을 사용할 경우, \$SUBROUTINE 구문에 적용할 ADVAN(ex. ADVAN 6 or 8)을 지정한 후, TOL이라는 명령어를 추가해야 한다. TOL은 tolerance의 약자로, 각 구획의 내부값(질량, 농도, 효과) 계산에 필요한 숫자의 정확한 자릿수(NRD, number of required digits)를 의미하며, 일반적으로 \$ESTIMATION 구문에 설정하는 SIG 값보다 1 또는 2 큰 숫자로 설정한다.

\$MODEL 구문에서는 일반 선형 ADVAN과 동일하게 모델에서 사용할 구획의 수와 특성을 정의한다. DEPOT, CENTRAL, PERI는 사용자가 임의로 써주는 명칭인 반면, default name이라고 불리는 DEFDOSE, DEFOBS는 NONMEM에 정의되어 있는 특정한 의미를 지닌 용어이다. DEFDOSE와 DEFOBS는 각각 용량과 관찰값을 배정한 기본구획으로 정의한다. 구획을 정의하는 데이터 아이템(CMT)이 데이터셋에 포함되어 있지 않을 때 이러한 기본구획들을 정의할 필요가 있으며, 데이터셋의 CMT를 사용할 경우에는 생략할 수 있다. DEFDOSE를 입력하지 않을 경우, “DEPOT”으로 지정된 첫째 구획에 용량이 투여된 것으로 NONMEM이 인식하며, “DEPOT”을 지정하지 않는다면, 여러 구획 중 첫째 구획에 용량이 투여된 것으로 인식한다. 마찬가지로 DEFOBS를 입력하지 않을 경우 “CENTRAL”로 지정된 첫째 구획에 관찰값이 배정된 것으로 NONMEM이 인식을 하며, “CENTRAL”을 지정하지 않는다면, 여러 구획 중 첫째 구획에 관찰값이 배정된 것으로 인식한다[3]. 데이터셋에 CMT 아이템을 만들고, DEFDOSE와 DEFOBS를 데이터셋과 반대로 설정하더라도 NONMEM은 데이터셋에 지정된 대로, 용량과 관찰값을 인식한다. 따라서 데이터셋에 정확히 용량과 관찰값의 구획을 지정해주는 것이 중요하다.

마지막으로, 사용자가 의도한 각 구획 간의 물질 이동 상태에 맞게 \$DES에 미분 방정식을 작성하면 된다. 미분 방정식의 각 식은 DADT(i)로 나타내며, 여기서 i는 해당 구획의 번호이다. 예를 들어 1번 구획에서 약이 1차 속도로 제거되는 것은 $DADT(1) = -KA * A(1)$ 으로 나타낼 수 있다. 여기에서 A(1)은 구획 1에서의 시간에 따라 변한다고 가정한 내부값(약의 양)을 의미한다. \$DES 구문 안에서 시간 의존적인 파라미터를 추정할 경우, 시간 변수는 “T”로 표현하여야 하며 이는 데이터셋에 주어진 이산형의 시간(TIME)과 다른 연속변수를 의미한다.

```

$PROB sildenafil 2compartment oral
$DATA ../sil_2comp.csv IGNORE=#
$INPUT ID TIME AMT DV MDV CMT
$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=4
$MODEL
    COMP(DEPOT, DEFDOSE)
    COMP(CENTRAL, DEFOBS)
    COMP(PERIPH)
$PK
.....
K20=CL/V2
K23=Q/V2
K32=Q/V3
$DES
    DADT(1) = -A(1)*KA
    DADT(2) = A(1)*KA -A(2)*(K23+K20) + A(3)*K32
    DADT(3) = A(2)*K23-A(3)*K32

```

SCI

Compartments

- the number of accurate digits that are required in the computation of drug amounts
- not be too small, too large
- SIGDIGIT +1 or 2

DEFDOSE : default dose compartment
DEFOBS : default observation compartment

Differential equations

그림5. \$DES 구문 적용을 위한 코드 예시

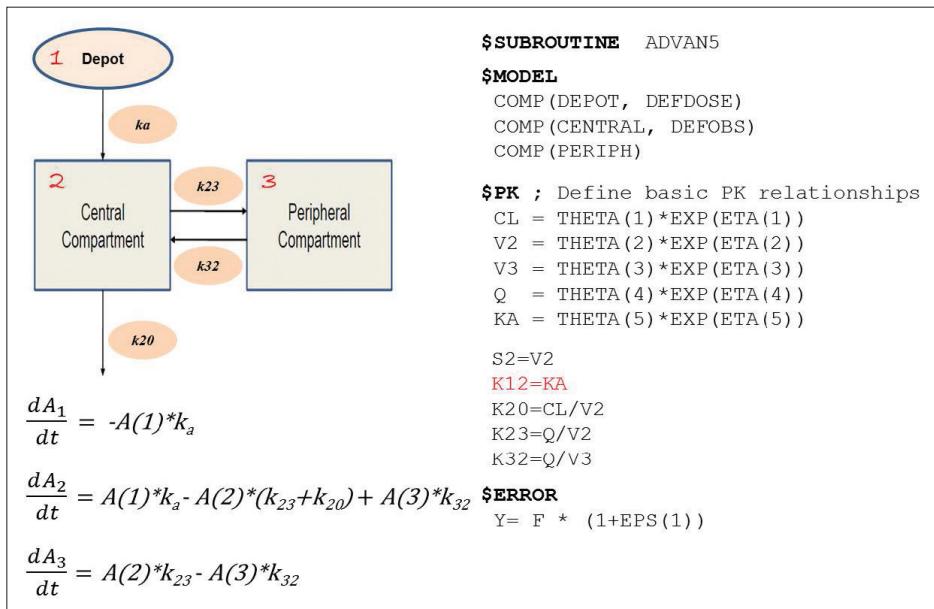


그림6. 2구획 경구모델을 ADVAN5로 구현한 코드 예시

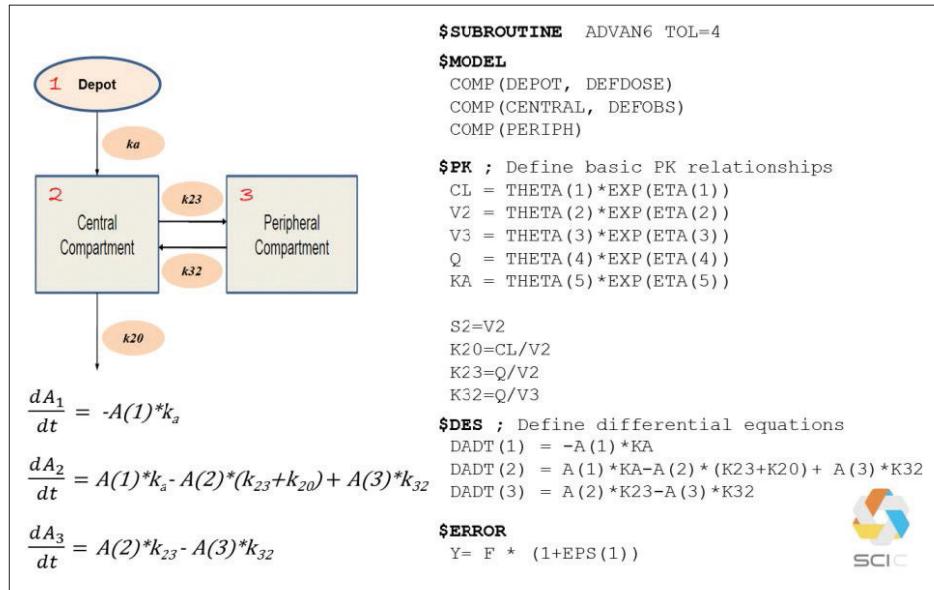


그림7. 2구획 경구모델을 ADVAN6로 구현한 코드 예시

동일한 2구획 경구모델을 일반 선형(ADVAN5) 및 비선형(ADVAN6) ADVAN 코드를 이용하여 추정할 수 있다. 일반 선형 ADVAN은 비선형 ADVAN에 비하여 더 간단하게 코드를 작성할 수 있으며, 비선형 ADVAN은 좀 더 다양한 형태의 약물 동태에 적용할 수 있는 장점이 있으나, \$SUBROUTINE 구문에 TOL 명령어를 작성하고 \$DES에 각 구획의 물질 이동을 설명하는 미분 방정식을 작성하여야 한다.

참고문헌

1. Beal SL, Shenier LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ, editors. 1989 NONMEM 7.4.0 Users Guides - Part VI. (1989-2018). ICON Development Solutions, Hanover. P111.
2. Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. 2nd ed. New York: Springer Science + Business Media, LLC; 2011. P605.
3. Beal SL, Shenier LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ, editors. 1989 NONMEM 7.4.0 Users Guides - Part IV. (1989-2018). ICON Development Solutions, Hanover. P106.

기타 ADVAN newer ADVANs (ADVAN 9-13)

임 동 석

6.1 ADVAN9

- General Nonlinear Model with Equilibrium Compartments

ADvan9는 ADVAN6와 같은 상황에서 쓸 수 있는 또 다른 ADVAN으로 ADVAN6보다 좀 더 robust 한 방법으로 주장되고 있으나 이는 상황 별로 달라서 어떤 것이 낫다고 할 수는 없다. Holford가 제안한 하나의 방법은 \$EST에서 MAXEVAL=0로 한 후 ADVAN6와 9을 각기 돌려보고 둘 중 소요시간이 짧은 것을 선택하여 쓰는 것이다. [1]

6.2 ADVAN10

- One Compartment Model with Michaelis-Menten Elimination

1분획 모델로서 정맥주입하는 약물의 Michaelis-Menten 제거 모델을 사용할 경우 ADVAN10을 쓰면 되는데, 실제 모델링에서 쓰이는 사례는 매우 드물다. Michaelis-Menten과 같은 제거 모델이 필요할 경우 ADVAN6에서 수식으로 구현하는 것이 다른 제거모델과의 비교나 분포분획의 숫자, 흡수 모델 등에 있어서 훨씬 유연한 방법이기 때문이다.

6.3 ADVAN11과 12 - Three Compartment Linear Model (IV and First Order Absorption)

ADVAN1~4의 경우와 같이 ADVAN11과 12는 3분획으로 분포하며 정맥주사와 1차 경구흡수되는 모델들이다 (그림 1). ADVAN1~4만큼 자주 쓰이지 않으나 투여 간격이 매우 길다거나 마지막 용량 투여 후 오랜 시간 동안 지속적으로 농도를 측정한다든지 하여 3개의 기울기가 존재하는 것 이 의심되는 상황 등에서 시도해 볼 수 있다.

ADVAN11의 예를 들면 앞의 장들에서 소개된 것과 마찬가지로 TRANS 옵션을 선택해야 하는데 TRANS1을 쓰면 Vd를 제외한 약동학 파라미터들을 micro constant(K, K12, K21, K13, K31)들을 써서 표현하며, TRANS4를 쓰면 CL, Q2, Q3를 쓰되 이들과 micro constant들과의 관계식을 함께 써 주어야 한다. TRANS6를 쓸 경우 시간에 따른 농도변화를 지수함수 형태로 나타낼 수 있으며, 역시 지수함수의 파라미터들과 micro constant들과의 관계식을 써 주어야 한다. 이들 중 TRANS4를 사용하여 CL, Q로써 모델링하는 것이 가장 흔히 쓰이는 방법이고, TRANS1이 간혹 쓰이며, TRANS6를 사용하는 경우는 드물다.

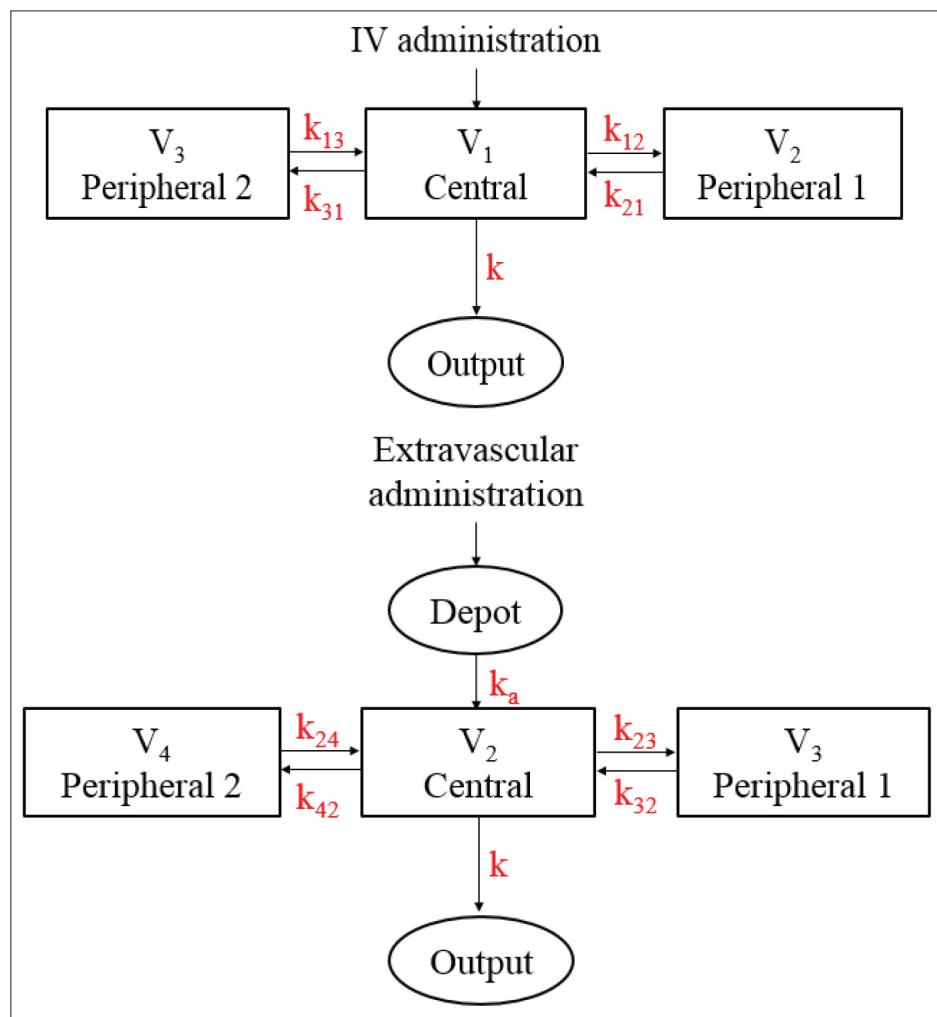


그림 1 ADVAN11(위)과 ADVAN12(아래)의 모델 구조와 micro constants의 이름들

6.4 ADVAN13 - General Nonlinear Model using LSODA

NONMEM 7.12 버전에 추가된 SUBROUTINE으로서 LSODA라는 기법을 사용하여 stiff, non-stiff 미분방정식을 풀어준다. 보통의 ESTIMATION 방식에서는 별 이점이 없으나 좀 더 많은 계산을 필요로 하는 방식들(MCMC, BAYESIAN, IMP MAP)을 쓸 때 속도가 빨라진다고 알려져 있다.

참고문헌

1. <http://holford.fmhs.auckland.ac.nz/docs/differential-equations.pdf>

\$PRED: ADVAN을 쓰지 않는 코딩

Coding of control stream NOT using ADVANS

임동석

7.1 \$PRED와 PREDPP library 사용할 때의 차이

PREDPP built in 모델들인 ADVAN들 중에서 하나를 골라서 쓰는 방식을 앞서 장들에서 보아왔지만 이번에는 미리 만들어 놓은 모델이나 파라미터를 쓰는 것이 아닌 연구자가 원하는 대로 모델의 구조를 만들어 볼 수 있는 \$PRED를 소개한다. 이것은 PK관련된 식이든, 어떤 함수든 모든 식을 어떤 그 코드 안에 풀어 쓰는 것이므로 약속된 용어(reserved word)도 전혀 없다. 물론 데이터셋의 칼럼 이름들을 정의해주는 \$INPUT 뒤에 적어주는 ID, TIME, DV, MDV는 공통으로 쓰지만 특정 ADVAN을 쓸 때 투여량을 나타내는 AMT, 분획을 의미하는 CMT 등의 용어들은 \$PRED를 쓸 때는 미리 약속된 이런 의미를 가지는 용어가 아니라 그냥 칼럼의 제목에 지나지 않는다. 물론 \$DES와 함께 쓰는 ADVAN6, 8, 9, 13의 경우에도 특정 모델에 얹매이지 않고 연구자가 상상하는 모델의 구조를 주고 테스트할 수 있지만 이들은 미분방정식의 형태로 넣어주는 것으로 \$PRED와는 다르다.

제어파일의 맨 앞에 \$PROBLEM으로 프로젝트 이름을 쓰고 \$DATA, \$INPUT에서 데이터셋을 불러 들여오고, 그 다음에 \$SUBROUTINE, \$MODEL, \$PK, \$DES, \$ERROR들을 적절히 골라 적었으나 \$PRED를 쓸 때는 이들이 필요 없게 된다. 그림 1의 예는 1분획 모델을 ADVAN2 대신 \$PRED로 적은 것이다. 이후 나머지 초기값 주는 것, estimation 방법 등은 \$PRED를 쓰건, 다른 ADVAN을 쓰건 동일하다. 데이터셋에서도 약속된 용어가 통하지 않으므로 그림 2와 같이 차이가 난다.

<p>A)</p> <pre> \$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS=2 \$PK CL = THETA(1)*EXP(ETA(1)) V = THETA(2)*EXP(ETA(2)) KA = THETA(3)*EXP(ETA(3)) S2 = V \$ERROR IPRED = F IRES = DV - IPRED W = SQRT(THETA(4)**2 + THETA(5)**2 * IPRED**2) IWRES = IRES / W Y = F + W * EPS(1) </pre>	<p>B)</p> <pre> \$PRED TVCO = THETA(1) TVEX = THETA(2) TVKA = THETA(3) COEF = TVCO * EXP(ETA(1)) ; coefficient EXPC = TVEX * EXP(ETA(2)) ; exponent KA = TVKA * EXP(ETA(3)) IPRED = D*COEF*KA/(KA-EXPO)*(EXP(-EXPO*T)-EXP(-KA*T)) IRES = DV - IPRED IWRES = IRES / IPRED Y = IPRED * (1 + EPS(1)) + EPS(2) </pre>
--	---

그림 1 ADVAN을 써서 코딩할 때(A)와 쓰지않고 할 때(B)의 예

A) Dataset for ADVAN2					B) Dataset for \$PRED				
#ID	TIME	AMT	DV	MDV	#ID	TIME	AMT	DV	MDV
1	0.		0	0	1	0	150000	0	0
1	0	150000	.	1	1	0.25	150000	.	1
1	0.25	.	.	1	1	0.5	150000	55.51	0
1	0.5	.	55.51	0	1	0.75	150000	348.7	0
1	0.75	.	348.7	0	1	1	150000	1518	0
1	1	.	1518	0	1	1.5	150000	3325	0
1	1.5	.	3325	0	1	2	150000	3690	0
1	2	.	3690	0	1	3	150000	2645	0
1	3	.	2645	0	1	4	150000	2329	0
1	4	.	2329	0	1	6	150000	1216	0
1	6	.	1216	0	1	8	150000	541.3	0
1	8	.	541.3	0	1	12	150000	145.8	0
1	12	.	145.8	0	1	24	150000	.	1
1	24	.	.	1					

그림 2 ADVAN을 써서 코딩할 때(A)와 쓰지않고 할 때(B)의 데이터셋 구조의 차이

AMT와 같은 용어는 PREDPP library를 사용할 경우(\$SUBROUTINE 쓸 때) 한번의 투여간격 사이에 주는 용량이라는 의미로 약속되어 있어서 \$INPUT에서 데이터셋의 칼럼 이름으로 명시해 주어야 하고, 그림 2의 A)와 같이 0시간에 한번 주면 몸 속으로 흡수되어 24시간까지 계속 영향을 주는 값으로 약속되어 있다. 그러나 \$PRED를 사용할 때는 B)와 같이 마치 어떤 공변량처럼 그 칼럼에 계속 같은 숫자로 표시해 주어야 하는 것이다. 이는 그림 1의 제어구문에서 “IPRED = D*COEF*KA/(KA-EXPO)*(EXP(-EXPO*T)-EXP(-KA*T))”의 용량을 나타내는 변수 “D”에 해당된다. 데이터셋 맨 윗줄의 칼럼 이름들은 제어구문에서 읽어 들일 때 무시되고 \$INPUT 뒤에 적어준 칼럼 이름들을 따르게 된다. 앞서 기술한 것처럼 \$PRED를 쓸 때는 \$INPUT 뒤에 적어주는 AMT는 용량이라는 의미를 잊어버리고, AMT건 DOSE건 D건 무슨 단어를 써도 그냥 칼럼의 제

목이라는 의미만을 가진다. 단지 \$PRED 블록 내에서 쓸 때와 동일하여야 하므로, 그림 1의 예에서는 \$INPUT 뒤에 나오는 네번째 칼럼 이름은 “D”라고 써주면 될 것이다.

미분방정식으로 각 분획간의 물질이동의 식만 주면 알아서 각 분획 별 물질의 양을 구해주는 \$DES와는 달리 \$PRED를 쓸 경우 우리가 얻고자 하는 값(예컨대 특정 분획에서의 약물 농도)을 라플라스 변환을 이용하든지 하여 수식으로 풀어서 넣어 주어야 한다.

7.2 \$PRED를 써야 하는 경우

편리한 ADVAN들이 이미 여러 가지가 나와 있는데 똑 같은 모델을 굳이 복잡한 수식을 풀어서 열거하는 \$PRED로 처리해야 할 필요는 없다. 그러나 지금까지 나와 있는 PREDPP의 ADVAN들만으로 표현할 수 없는 모델을 써야 할 경우는 자주 있다. PK/PD 모델들 역시 ADVAN만으로 처리할 수 있는 것들도 있으나 그 성격이 다양하여 연구자가 직접 모델을 만들어 테스트해야 하는 경우도 많다(그림 3).

```
$PROB Sigmoidal PD MODEL
$DATA ..//sigmoidal_effect.csv IGNORE=@
$INPUT ID CP RESP=DV
$PRED
E0=THETA(1)          ; Baseline
EMAX=THETA(2)         ; Max Effect
C50=THETA(3)*EXP(ETA(1)) ; C50, only parameter with interindividual variability
GAM=THETA(4)          ; Gamma - don't add an ETA to this - very hard to fit
IPRD = E0+(EMAX-E0)*CP**GAM/(CP**GAM+C50**GAM)
Y = IPRD + EPS(1)
$THETA
...
```

그림 3 약력학 모델과 같이 다양한 수식들을 써야 하는 경우 ADVAN 보다는 \$PRED 블록 안에서 수식을 직접 적어주는 것이 편리하다.

초기추정값

Initial estimate

한승훈

8.1 서론

IE(initial estimate, IE)은 NONMEM 제어 구문의 필수 구성 요소이다. 단 한 번의 모델링 경험만으로도 IE을 결정하는 것이 단순한 작업이 아니라는 것과 IE에 따라 FPE(final parameter estimate, FPE)이나 NONMEM 실행 시간이 달라질 수 있다는 것을 알게 된다. 특히, 계량약리학 분야의 초보자들은 일반적으로 NONMEM의 작동 방식과 제어 구문 구성 요소에 대한 이해의 폭이 좁기 때문에, IE의 개념, 역할 및 가치에 관한 지식이 부족할 수 있다. 그러나 모델의 구조나 IE의 역할에 대한 충분한 이해 없이 IE을 선택하는 경우, 전혀 타당하지 않은 FPE를 얻을 수 있으므로 이 문제를 간과해서는 안 된다. 따라서, 모델 구축 작업과 관련하여 일반적으로 받아들여질 수 있는 적절성을 확보하기 위해서는 IE에 관한 정확한 정보와 지식을 갖는 것이 중요하다 하겠다.

IE은 단순한 값들의 집합(파라미터의 개수에 대응하는)이 아니라 모델의 구조와 그러한 구조를 구성하는 요소인 파라미터의 값의 추정을 위해 반드시 요구되는 출발점이다. 그러기에 IE을 적절히 선택하기 위해서는 NONMEM의 추정 알고리즘에 대한 지식과 함께 모델을 해석할 수 있는 수준의 약동-약리학 지식이 필수적으로 요구된다. 실제로 초보자가 이러한 모든 지식을 온전히 이해하고 IE을 적용하는 것은 거의 불가능하지만, 본 문서에서 다루는 내용 정도에 준해 IE의 기본적인 사항을 이해한다면, IE을 무작위로 혹은 부적절하게 선택함으로 인해 발생하는 FPE의 오류를 어느 정도 피할 수 있을 것으로 생각되며, 이를 통해 불필요한 시간 낭비를 줄일 수 있을 것이다.

8.2 초기 추정값의 의미와 역할

NM-TRAN 제어구문을 작성할 때에는 여러 파라미터에 대한 IE를 반드시 선택하여 입력하여야 한다. 여기에서 파라미터라 함은 일반적인 약동-약력학 파라미터와는 다른 모델의 파라미터를 의미하는데, 제어구문의 기초적 내용에서 다뤄지는 THETA(Θ), OMEGA(ω), SIGMA(σ)가 그것이다. 모델의 구조에 따라, 하나의 약동-약력학 파라미터는 각각 1개의 Θ , ω 에 대응될 수도 있고, 2개 이상의 모델 파라미터를 이용하여 표현될 수도 있다. 또한, 잔차 모델의 특성에 따라 1개 혹은 2개 이상의 σ 가 필요할 수도 있다. 중요한 것은 IE이 ‘약동-약력학 파라미터 별’로 결정되는 것이 아니라 ‘모델 파라미터 별’로 결정되어야 한다는 것이다. 따라서, 제어구문 작성 시에는 모델에 포함된 Θ , ω , σ 의 개수 총합에 해당하는 수의 IE이 필요하게 된다.

IE이 필요한 이유는 NONMEM이 파라미터 추정을 위해 Newton-Raphson 방법과 유사한 접근 방식(quasi-Newton-type minimization algorithm)을 사용한다는 것이다. 이 방법의 구체적인 내용을 여기에 다루지 않으나, 이것이 특정한 출발점에서부터 시작하여 NONMEM의 목적함수 값을 최소화(관측값의 발생가능성을 최대로 한다는 것과 동일한 의미임 - NONMEM의 추정 방법 관련 내용 참고)하는 파라미터 값들의 조합을 찾아가는 방법이라는 것만은 이해하여야 한다. 다시 말해, NONMEM의 추정이라는 것은 목적함수값을 최소화하는 파라미터 값들의 조합을 찾는 것이며, 이 때의 파라미터 값을 FPE을 최소화된 목적함수값과 함께 보고해 주는 것이다. 따라서, NONMEM은 각각의 파라미터에 대해 추정을 시작할 수 있는 시작점을 필요로 하게 되고, 이것이 사용자가 제어구문에 각 파라미터 별로 IE을 입력해 주어야 하는 유일하면서도 불가피한 이유인 것이다.

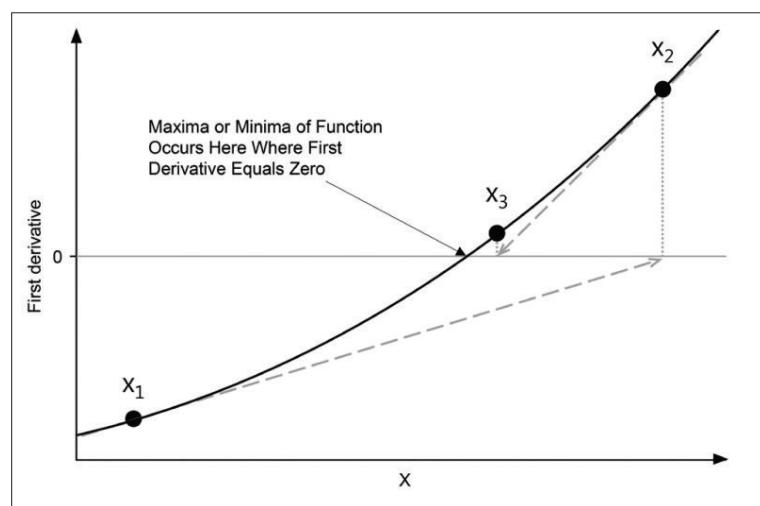
다음 절에 대한 이해를 위해 여기에서 추정 알고리즘에 대해 약간 더 설명한다. 다음은 NONMEM이 목적함수값을 최소화하는 파라미터 값을 찾아가는 논리를 나타낸 것이다. 효율적인 설명을 위해 파라미터가 단 하나인 상황을 가정한다.

- 1) 목적함수를 그래프로 그렸을 때, 그 함수값이 최소화되는 점(극값)에서 목적함수의 미분값은 0이다.
- 2) 따라서, 목적함수의 도함수를 구한 후, 이 값이 0이 되는 값을 찾으면 된다.
- 3) 이를 위해 우선 IE에서의 도함수의 기울기(이계도함수값)를 가지며, 도함수값을 지나는 직선을 구한다.
- 4) 3)에서 구한 직선과 x축의 교점을 찾고, 교점의 x값에 해당하는 값으로 3)의 IE를 업데이트한다.
- 5) 더 이상 유의한 수준의 목적함수값 감소가 없는 때까지 3), 4)의 작업을 반복한다. (최종 지점에서 는 이계도함수값이 양의 값을 가져야만 최소값을 구할 수 있다.)

3), 4)의 과정에서 업데이트 되는 파라미터값을 수식으로 표현하면 다음과 같다.

$$x_{i+1} = x_i - \left(\frac{d^2Y}{dx_i^2} \right)^{-1} \left(\frac{dY}{dx_i} \right)$$

또한, 이러한 일련의 과정을 다음의 그림을 통해 보다 쉽게 이해할 수 있다.



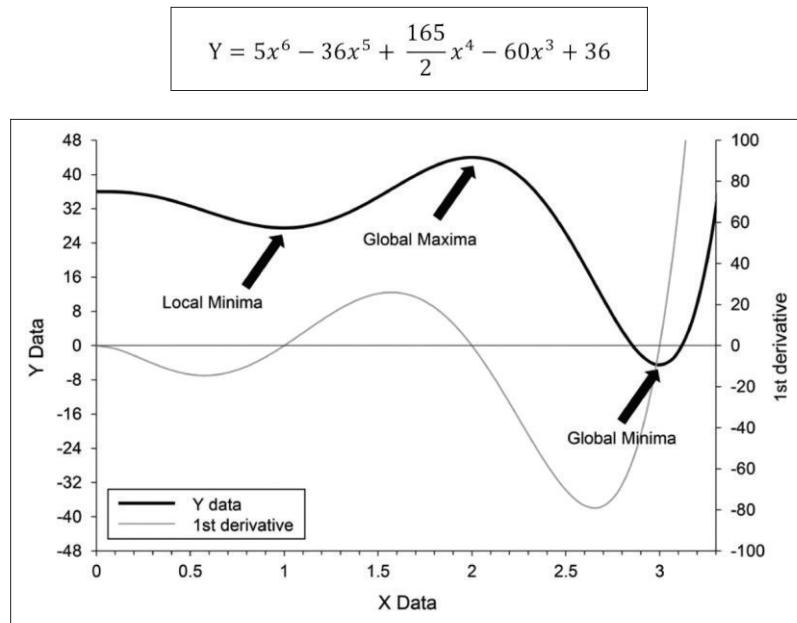
< 그림 1: Newton-Raphson 방법을 이용한 함수의 최소값 추정 알고리즘의 개념도 >

이러한 과정의 핵심은 파라미터 값의 업데이트이며, 이러한 업데이트 과정을 1회 거치는 것을 1회의 iteration이라고 지칭한다. 물론 NONMEM의 목적함수는 파라미터가 여러 개이며, 함수의 형태 자체도 복잡하므로, 실제 추정작업을 이처럼 단순한 함수 관계로 나타내기는 어렵다. 그러나 기본적인 원리는 이와 유사하기 때문에 이 정도 이해만으로도 충분히 초기값이 파라미터 추정에 어떤 역할을 하는지는 파악할 수 있을 것이다.

8.3 왜 좋은 초기추정값을 선택해야 하는가?

2절에서 다룬 바만으로도 IE을 실제 최종 추정값으로부터 면 값으로 줄수록 추정에 시간이 더 많이 걸릴 것이라는 정도는 이해할 수 있다. 보다 더 여러 번의 iteration이 필요할 것이기 때문이다. 그러나 이는 잘못된 IE이 발생시킬 수 있는 사소한 문제에 지나지 않는다. 더욱 중요한 문제는 IE을 잘못 선택했을 때, 잘못된 최종 추정값을 얻을 수 있다는 것이다. 2절의 내용을 제대로 이해한 독자라면 Newton-Raphson 방법이나 그 유사 방법이 찾는 것은 “극값”이라는 점을 알 수 있을 것이다. 엄밀히 말하면 제시한 IE으로부터 가장 가까운 곳에 있는 극값을 의미한다. 문제는 대

부분의 약동-약력학 데이터 분석의 상황에서 목적함수의 형태가 단순한 형태가 아니며 따라서 그러한 함수가 여러 개의 극값을 가질 수 있다는 것이다. 아래의 단순화된 사례를 확인해 보자. 이 사례는 Peter L. Bonate가 지은 Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation 중 Nonlinear models and regression 절에 소개되어 있다.



< 그림 2: 복잡한 함수에서 Newton-Raphson 방법의 한계 >

위의 그림에서 목적함수의 극값은 3개이며, 2개는 극소값, 1개는 극대값이 된다. 이 때, 당연히도 도함수가 0과 교차하는 점은 3개가 되고, 2개는 이계도함수값이 양의 값을, 1개는 이계도함수값이 음의 값을 가지게 되는 것이다. 즉, 2절에서 제시한 요건을 만족하는 지점이 2개가 된다. 그렇다면 이 상황에서 초기 조건은 최종 도달지점에서 어떤 영향을 미칠 것이가? 아래의 표를 통해 확인할 수 있다.

i	x_i	$\frac{dY}{dx_i}$	$\frac{dY}{d^2 x_i}$	x_{i+1}
Starting Value: 0.70				
1	0.70	-13.19	22.16	1.30
2	1.30	17.85	52.24	0.95
3	0.95	-2.72	56.64	1.00
4	1.00	0.09	60.09	1.00
Starting Value: 1.60				
1	1.60	25.80	-7.68	4.96
2	4.96	16,956.16	25,498.56	4.30
3	4.30	5,419.61	10,714.92	3.79
4	3.79	1,696.52	4,601.51	3.42
5	3.42	507.53	2,070.60	3.18
6	3.18	135.68	1,036.75	3.04
7	3.04	26.45	649.51	3.00
8	3.00	2.08	548.97	3.00
9	3.00	0.02	540.07	3.00
10	3.00	0.00	540.00	3.00
11	3.00	0.00	540.00	3.00

< 표1. 초기값에 따른 최종 도달지점의 변화 >

이 사례에서 초기값을 0.70으로 선택하면 Newton-Raphson 방법에 의해 추정되는 극값은 x 가 1.00일 때이다. 그러나 이 값은 전체 함수의 실제 최소값이 아닌 극값(local minima)이므로, 극값의 위치를 찾았다 하더라고 실제 최소값을 찾는 데에는 실패한 것이다. 최소값에 해당하는 극값의 위치를 정확히 추정하기 위해서는 그러한 위치에 보다 가까운 초기값을 선택해야 한다. 이에 따라, 초기값을 1.60으로 잡았을 때, 그 최종 추정 지점이 3.00으로서 실제 최소값에 해당하는 극값의 위치(global minima)가 된다. 많은 PK-PD 모델링 시에도 마찬가지로, 각 파라미터가 가질 수 있는 타당한 값에 가까운 값을 초기값으로 선택하여 적절한 FPE를 얻을 수 있을 것이다. 모델이 간단하거나, 모델을 지지하는 데이터의 양이 많은 경우에는, 비교적 덜 정확한 IE 값을 지정하더라도 안정적으로 최적의 FPE를 찾을 수 있는 경우가 있지만, 이러한 경우라도 모델링을 수행하는 전문가는 각 파라미터의 의미와 설명하려고 하는 데이터의 관계를 정확하게 파악하여 가급적 예상되는 FPE에 근접한 값을 사용하는 것이 추천된다.

8.4 고정효과, 임의효과 파라미터의 의미와 초기추정값의 지정

집단 내 약동-약력학 파라미터의 분포를 설명할 때에는, 각 파라미터 별로 두 개의 특성을 제시해야 한다. 하나는 집단의 대표값이며, 다른 하나는 그러한 대표값과 각 개인 파라미터의 차이(변이)가 얼마나 큰가를 나타내는 값(분산, 표준편차 등)이다. 집단의 대표값은 THETA (Θ)를 사용하여 정의되며, 이는 해당 인구집단에 속한 개인이라면 이 대표값과 유사한 파라미터 값을 가져야 함을 의미한다. 따라서, 이 값은 고정효과(각 개인 혹은 측정값에 따라 달라지지 않는 값)로 처리된다. Θ 에 대한 IE는 \$THETA 블록에 제시하며, Θ 의 개수보다 적은 수의 값을 지정하면 NONMEM은 여러 메시지를 출력하고 실행되지 않는다. 각 파라미터의 개인 간 변이(between-subject variability, BSV)의 크기를 설명하는 값은 ω^2 을 이용하여 표현된다. BSV와 관련된 내용은 제어구문을 처음 배우는 사람이 가장 혼란스러워 하는 부분이기도 한데, 이는 THETA와 달리 ω^2 이라는 용어가 모델의 구조를 표현하는 부분에서는 전혀 등장하지 않기 때문이다. 모델의 구조에서는 하나의 파라미터에 대해 집단의 대표값과 각 개인 값 간의 편차를 ETA (η)를 이용하여 표현한다. 예를 들면, $P_{ij} = \Theta_i + \eta_{ij}$ (P_{ij} 는 j 번째 개인의 파라미터 값)와 같은 형태이다. 즉, 대상자 별로 다른 η 값을 부여함으로써, 개인 별로 서로 다른 파라미터 값을 만들어 내는 것이다. 중요한 것은 이러한 편차의 원인이 모델에 제시되지 않기 때문에 이 η 는 임의효과로 처리된다는 것이다. NONMEM에서 임의효과를 나타내는 값들은 공통적으로 특정한 분포를 갖는다. 임의효과는 말 그대로 임의적 효과이며, 따라서, 한 집단에서 이러한 효과가 어느 한 방향(양 또는 음)으로 치

우쳐 나타나지 않는다.(특정한 방향으로 치우치는 변인이 있다면 이는 임의효과로 처리할 수 없음) 따라서, 모든 n 의 평균은 0이다. 이 원리를 이용해 $P_{ij} = \theta_i + n_{ij}$ 와 같은 구조에서 집단의 대표 값이 θ 값이 될 수 있는 것이다. 또한, θ 값은 단순히 하나의 값이기 때문에, 결국 n_{ij} 의 변이가 P_{ij} 의 변이를 대변하게 된다. 이러한 상황에서 사용자가 지정할 수 있는 초기값은 이 변이의 크기를 나타내는 값이며, 이 값이 바로 ω_i^2 으로 n_{ij} 의 분산을 뜻한다. 즉, $n_{ij} \sim N(0, \omega_i^2)$ 이며, 모델 구조를 표현할 때는 n_{ij} 를 사용하여 관계를 정의하지만, 이에 대해 실제로 지정해야 하는 IE는 n_{ij} 에 해당하는 ω_i^2 인 것이다. 이 값은 \$OMEGA 블록에 제시하며, 사용된 n 의 개수보다 적은 수의 값을 지정하면 NONMEM은 에러 메시지를 출력하고 실행되지 않는다.

이상의 내용에서 각 개인에서 표준적인 시간-농도 또는 시간-효과 관계(모델 예측값)를 만들어 내기 위한 두 개의 파라미터를 살펴보았다. 구조 모델은 한 집단 내에서 모든 대상자에게 공통으로 적용되는 사항이므로, 이 구조 모델을 구성하는 파라미터의 값들을 개인 별로 다르게 지정함으로써, 각 개인마다 다른 모델 예측값을 얻을 수 있는 것이다. 그러나 아직 해결되지 않은 문제는 각 시간에 얻어진 모델의 예측값과 관측값 간의 편차를 어떻게 정의할 것인가이다. 위의 내용을 잘 이해한 독자라면, 이를 임의효과로 처리해야 한다는 것 역시 알 수 있을 것이다. 이 편차 역시 측정 오류, 분석 기기의 정밀도 한계 또는 일시적인 신체의 변화 등 예측 불가능한 원인으로 발생하는 것이기 때문이다. 일반적으로 ‘잔차(residual error)’라는 용어가 이를 뜻하며, 개인 간 변이와 마찬가지로 모델 자체에서는 EPSILON (EPS, ε)을 이용하여 모델의 예측값과 관측값 간의 관계를 정의하고, IE로서는 그 분산인 σ^2 의 값을 제시한다. 구조 모델과는 달리, 이러한 잔차 모델은 \$ERROR 블록 내에 $Y = F + \varepsilon_1$ (Y 는 관측값, F 는 모델 예측값) 등의 형태로 제시하고, IE는 \$SIGMA block에 제시한다. 앞의 식에서 보이는 바와 같이, 이 잔차 모델은 개인 별로 다르게 적용되는 것이 아니며, 집단의 모든 관측값에 대해 공통적으로 적용되는 사항이다. 즉, 모든 관측값은 각각의 ε 값을 가지게 되면, σ^2 값은 모든 관측값에서 확인된 잔차의 분산이 된다. 경우에 따라서는 $Y = F \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$ 와 같이 두 개 이상의 ε 을 사용할 수도 있다.

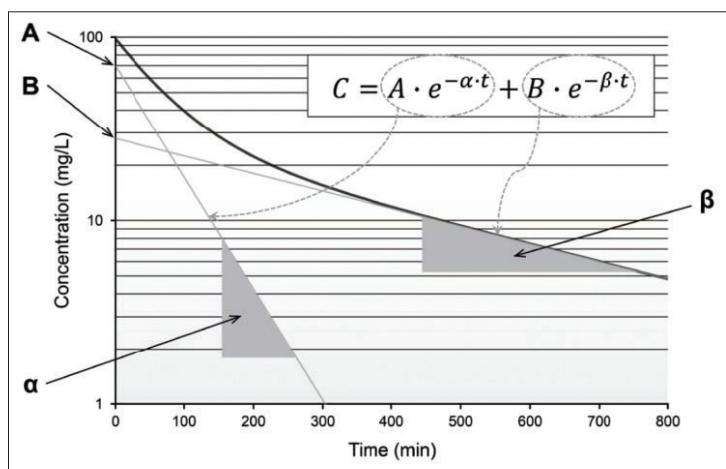
8.5 THETA의 초기추정값 지정

일반적으로 IE 정확성이 문제가 되는 것은 주로 고정효과 파라미터(θ)이다. 집단 약동-약력학 분석에서 1차적인 관심사는 집단의 대표적인 약동-약력학 파라미터 값을 추정하는 것이기 때문이다. 또한, 임의효과 파라미터에 대해 IE를 제시하는 것은 추정의 시작점을 제시한다기보다는 해당 파라미터의 추정을 허용한다는 의미가 더 큰 것이며(뒤에 추가로 설명함), 실제로는 고정효과 파

라미터의 IE가 이러한 시작점 역할을 하기에 IE가 적절치 않을 때 위 3절에서 제시한 문제를 유발하는 것도 고정효과 파라미터라고 보는 것이 옳다.

고정효과의 IE는 FPE에 대한 대략적인 사용자의 추정값이라고 할 수 있다. 이러한 추정의 정확성을 높여 좋은 IE를 제시하기 위해 사용자는 각 파라미터가 가지는 생리학적인 의미를 파악할 수 있어야 하며, 이에 비추어 특정한 파라미터 값이 타당한 값인가를 판단할 수 있어야 한다. 이를 고려할 때, 많은 의약품에서 CL, V_d , 그리고 1차 속도론적 흡수속도상수(k_a)는 1-100 L/h, 10-1000 L, and 0.1-10 h⁻¹ 정도의 범위에 있는 것이 타당하다. 또한, 혈관 내 투여에 대한 정보 없이 혈관 외 투여 후의 약동학 데이터를 다룰 때는 생체이용률(F , 0-1 범위에 있음)로 나누어진 CL, V_d 등의 값이 구해진다는 것 역시 염두에 두어야 한다. 이러한 이해를 기반으로 문헌 등에 제시된 유사 사례에서의 고정효과 파라미터 값을 참고할 수 있으며, 그 값이 타당한 경우 IE 값으로 사용할 수 있다. 문헌과 분석용 데이터 간의 인구집단 특성, 질병 관련 요인, 제형의 차이 등을 고려하여 그러한 변인들의 약동-약력학적 영향을 파악할 수 있다면, 보다 적절한 IE 값을 선택할 수 있을 것이다.

보다 정교한 IE 값의 선택을 위해서는 탐색적 데이터 분석(exploratory data analysis) 과정을 철저히 수행하는 것을 추천한다. FPE는 제시된 구조 모형과 사용된 파라미터 등을 고려할 때, 주어진 데이터셋에 가장 적절한 파라미터 값이다. 다시 말해, 확보한 데이터가 FPE를 결정하는 것이며, 데이터셋을 보다 면밀히 파악함으로써 사용자는 더 좋은 IE 값을 제시할 수 있다. 간단히 y축을 로그 척도로 하여 시간에 따른 집단의 평균 농도를 그려 보는 것만으로도 매우 중요한 정보들을 얻을 수 있는데, 다음 그림을 통해 이를 설명하도록 하겠다.



이 그림은 일반적으로 관찰되는 혈관 내 투여 후 시간-농도 관계로서, 2구획 모델로 설명하기에 적절한 데이터이다. 따라서, 두 개의 직선의 합으로써 농도 변화를 설명할 수 있으며, 각 직선의 시작점과 기울기 등 상수 값을 얻을 수 있다. 이후 이러한 상수 값을 다음의 변환 과정을 통해 빙

번하게 사용하는 약동학적 파라미터 값으로 변환하면, FPE에 상당히 근접한 IE 값을 얻게 된다.

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A+B}, \quad k_{10} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}}, \quad k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$$
$$V_c = \frac{Dose}{A+B}, \quad V_p = V_c \cdot \frac{k_{12}}{k_{21}}, \quad Q = V_c \cdot k_{12} = V_p \cdot k_{21}, \quad CL = V_c \cdot k_{10}$$

많은 약동-약력학 모델에 대해 유사한 방법으로 IE 값을 얻는 전략이 Gabrielsson과 Weiner의 Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, 5th ed. 중 ‘Chapter 2. Pharmacokinetic Concepts’, ‘Chapter 3. Pharmacodynamic Concepts’에 잘 정리되어 있으므로 이를 읽어보기를 추천한다.

또한, 집단의 대표값과 각 개인 파라미터 값의 관계를 어떻게 설정했는가에 따라 Θ 의 값은 약간씩 달라질 수 있는데, 예를 들어 개인 간 변이를 가법적으로 설정한 경우($P_{ij} = \Theta_i + n_{ij}$)에 Θ 값은 해당 파라미터의 집단 평균값에 가까워질 것이며, 이를 지수적으로 설정했다면($P_{ij} = \Theta_i \cdot \text{EXP}(n_{ij})$), Θ 값은 중앙값에 가까워질 것이다. 이러한 맥락에서 모델링을 수행하는 사람이라면 본인이 작성한 제어구문의 구조가 파라미터 추정값에 어떠한 영향을 미치는가를 이해할 수 있어야 한다고 하겠다. 특히, 공변량 관계가 적용된 모델에서는 공변량 효과 역시 고정 효과로써 반영이 되므로 공변량이 적용되는 파라미터에는 1개 이상의 Θ 가 추가되며, 이는 기존에 THETA 하나를 이용하여 집단의 대표값을 설명하는 경우와는 다른 고려가 필요하다. 예를 들어, 집단의 분포용적 대표값이 100 L일 때, 이를 Θ 하나로 표현하면 그 값이 그대로 100 L/hr이겠으나, $V = \Theta_1 * WT + \Theta_2$ (WT는 체중)라는 구조로 표현한다면, Θ_1 의 값은 100을 WT의 평균으로 나눈 값과 유사한 값이 될 것이므로, 이를 반영하여 IE를 설정해 주어야 할 것이다.

8.6 OMEGA의 초기추정값 지정

파라미터의 개인 간 변이의 크기는 NONMEM을 이용하여 추정을 수행하기 전에는 정확히 어느 정도인지를 가늠해 보기 어렵지 않다. 또한, ω^2 와 같은 임의효과의 IE를 조금 부정확하게 지정했다고 해서 Θ 에서와 같이 시작점이 크게 어긋나는 문제가 발생할 가능성은 적기 때문에, FPE와 근접한 IE 값을 설정하기 위해서 two-stage method와 같은 다른 집단분석방법을 별도로 수행하는 것 역시 효율적이지는 않다. 따라서, 실제 모델링 과정에서는 ω^2 의 IE는 어느 정도 타당한 값(지수적 관계의 개인 간 변이 구조에서는 0.01-0.1 정도)으로서 일괄 지정하는 경우가 많다. 그리고 IE 값 자체의 중요성이 상대적으로 떨어지기 때문에, 오히려 IE를 지정했는가 아니면 이를 0으로

고정하였는가의 여부가 더 중요하게 생각된다. 모델링 초기에는 Θ 의 추정에 집중하는 경향이 있기 때문에 IE를 지정하지 않고, 대부분의 ω^2 를 0으로 고정한 상태로 모델링이 진행되며, 이후 중요성이 높은 ETA에 대해 IE를 지정하여 ω^2 를 추정하거나, 모든 ω^2 의 추정을 동시에 허용한 후 ω^2 가 잘 추정되지 않는 ETA에 대해서는 이를 다시 0으로 고정하는 방법을 사용하기도 한다.

특정한 run에서 신뢰성 있게 추정된 ω^2 값이 있다면, 이 값을 다음 run의 IE로 사용하는 것도 좋은 접근일 수 있다. 앞서 언급한 바(0.01-0.1)와 같이 정보가 부족한 IE를 주기보다는, 이미 추정된 값을 IE로 제시하는 것이 NONMEM 실행에 훨씬 도움이 되기 때문이다. 다만, 추정을 허용하는 ω^2 의 개수가 증가할수록 관찰값의 개인 간 변이를 설명할 수 있는 방법이 많아지는 것이기 때문에 일반적으로 이전에 추정되었던 ω^2 의 값이 감소하는 경향을 보인다는 점은 이 과정에서 고려해야 할 요소이다. 또한, 특정한 경우에는 상대적으로 큰 값의 IE를 제시하거나, 그러한 정도 FPE 가 출력되었을 때에도 그것이 타당하다고 보아야 하는 때가 있는데, 흡수속도상수나 약력학 파라미터와 같이 일반적인 disposition 파라미터에 비해 그 생리적인 변이 정도가 본래 큰 파라미터에 대한 ω^2 이거나, 대상자 수가 적어 개인 간 변이의 정도가 과장되는 상황이 이에 속한다. 이와 더불어, 신장으로 제거되는 약물의 청소율과 분포용적 등 생리학적으로 비례 관계를 가질 수 있는 파라미터들에 대해서는 사전에 OMEGA BLOCK 등을 이용해 상관성을 반영해야 할 가능성을 염두에 두고 공분산에 대한 IE를 허용하는 것도 고려하며 모델링을 수행하는 것이 추천된다.

8.7 SIGMA의 초기추정값 지정

각 파라미터에 대한 ω^2 과는 달리 1개 이상의 σ^2 에 대한 IE는 반드시 지정해야 한다. 개인 간 변이가 없는 모델은 있을 수 있지만 잔차가 없는 모델은 있을 수 없기 때문이다. ω^2 에 대해서도 마찬가지이겠지만, σ^2 의 IE를 지정할 때 반드시 고려해야 하는 것은 특정 σ^2 에 상응하는 ε 이 어떻게 구조화되어 있는지이다. 만약, 잔차 모델이 $Y = F + \varepsilon_1$ 의 구조를 가진다면 잔차는 관측값에 가법적인 관계가 있으므로, 어느 정도 관측값의 크기를 고려하여 그 IE를 정해야 할 것이다. 만약, 관측값이 100-10,000, 정도의 값을 가진다면, σ^2 의 값은 최소한 1,000 정도에서 시작하는 것이 옳을 것이다. 그러나, 관측값이 1-100 정도의 값을 가질 때, IE를 1,000으로 지정했다면, 잔차의 크기를 너무 크게 가정한 것이 되며, 이 경우 NONMEM은 잔차의 크기를 최대한 크게 만들면서, 각 파라미터의 값을 정확하게 추정하지 못하는 방식으로 실행을 멈출 가능성이 크다. 또한, $Y = F \cdot (1 + \varepsilon_1)$ 의 형태로 잔차 모델을 정했다면, 이 경우 적절한 σ^2 의 IE는 1 미만의 값이라고 볼 수 있다. 이 모델에서는 잔차가 예측값의 크기에 비례하여 정해지기 때문에, 관측값의 크기는 고려할 필요가 없다.

$Y = F \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$ 와 같이 잔차의 유형 두 가지를 동시에 쓰는 경우에도, 개별 ε 들은 동일한 특성을 유지한다. 따라서, ε_1 은 비례적 잔차에 준해 IE를 제시해야 하며, ε_2 는 가법적 잔차에 준해 IE를 제시하는 것이 바람직하다. 너무 큰 값의 IE를 허용하는 것은 앞서 언급한 이유로 추천되지는 않지만, 많은 전문가의 의견에 따르면, σ^2 에 대해서는 상대적으로 작은 값의 IE로 추정을 시작하는 것보다, 비교적 큰 값의 IE로 추정을 시작할 때, NONMEM이 보다 쉽게 추정을 마무리하는 경향이 있다. 따라서, 타당성을 확보한 범위 내에서 가급적 큰 값의 IE를 허용하여 추정을 시작하는 것 보다 효율적인 방법으로 생각된다.

참고문헌

1. Han S, Jeon S, Yim DS. Tips for the choice of initial estimates in NONMEM. *Transl Clin Pharmacol*. 2016 Sep;24(3):119-123. <https://doi.org/10.12793/tcp.2016.24.3.119>

파라미터 추정 방법 및 세팅

Estimation Methods & Settings

김 정렬

9.1 추정 방법 및 관련 옵션

```
$ESTIMATION NOABORT MAXEVAL=9999 METHOD=1 INTER PRINT=10 SIGDIGITS=3
```

\$ESTIMATION 레코드에는 종종 위와 유사한 구문을 쓰게 되고, 이는 NONMEM으로 하여금 어떤 방식으로 파라미터를 추정하고 그 결과를 출력할 것인지에 대한 옵션을 제시하는 것이다. 이 중에는 NONMEM이 실행되기 위해 반드시 정의되어야 하는 옵션이 있는 반면, 일부는 생략하더라도 사전에 정해진 값이 적용되어 아무런 문제없이 NONMEM을 실행할 수 있다.

9.1.1 NOABORT

NONMEM이 파라미터를 추정하는 동안 함수 계산을 하다 보면 계산이 불가능한 상황이 발생하기도 하며 이 경우 NONMEM은 더 이상 추정 과정을 실행하지 않고 그 상태로 중단된다. 지나치게 크거나 작은 값과 같이 적절하지 않은 초기 추정값이 지정되었거나 주어진 정보의 양에 비해 추정하고자 하는 파라미터가 지나치게 많을 때 종종 발생한다. 이때 NOABORT 옵션을 주면 NONMEM 자체의 기능을 통해 적절하게 값을 복구(recovery)함으로써 추정 과정을 계속하게 됨으로써 이런 상황을 일부 회피할 수 있다. 그러나 이 옵션만으로 모든 문제를 완벽하게 해결할 수 있는 것은 아니며, 개발한 모델 구조가 자료를 제대로 설명하지 못한다면 이 옵션을 사용했음에도 중단되는 경우가 많다.

9.1.2 MAXEVAL

NONMEM이 목적함수 값(objective function value)을 계산하기 위해 지나치게 많은 추정을 반복하다 보면, 실행 속도가 느려질 뿐만 아니라 추정된 최종 파라미터가 지나치게 크거나 작은 값으로 나오는 등 부적절한 경우가 있다. 이때 목적함수 계산이 적절한 수준에 이르면 그만해도 좋다는 옵션을 MAXEVAL 값으로 줄 수 있다. 예를 들어 MAXEVAL=10000으로 정의하면, 10,000번 까지만 계산하고 더 이상 진행하지 않고 마지막 계산된 파라미터를 최종 값으로 확정하라는 의미이다. 통상의 NONMEM 결과에서 MAXEVAL 값은 자료량이 충분해 파라미터가 잘 추정되면 10번 이내인 경우도 있고, 추정 파라미터가 많고 모델이 복잡한 경우라도 100을 넘지 않기 경우가 많다. 따라서 10,000번 이상 계산해야 한다는 것은 부적절할 수 있으니 불필요한 계산을 지속하지 않도록 하는 것이다. 물론 자료가 매우 많고 파라미터 추정이 쉽지 않은 복잡한 모델이라면 계산을 지속할 수 있으니 지나치게 낮은 값으로 설정할 필요는 없다. 컴퓨터 성능이 떨어져 NONMEM 실행에 오랜 시간이 걸리던 과거에는 프로그램 실행 시간을 줄이고 효율적인 작업을 위해 해당 옵션이 필요했을 것으로 생각되지만, 현재 컴퓨터 성능이라면 시간이 오래 걸리지 않기 때문에 해당 옵션은 설정하지 않아도 될 것이다.

9.1.3 METHOD

NONMEM이 파라미터를 추정하는 방법은 METHOD 옵션으로 설정한다. 이중 First Order (FO) 방식은 ‘method = FO’ 또는 ‘method = 0’ 같이 설정하며, 이 값이 기본(default) 설정이므로 FO 방식을 적용하고자 한다면 생략해도 무방하다. 이 방식은 NONMEM이 파라미터를 추정할 때 근사하는 Taylor series 식에 이용되는 개별 n 값의 합을 0으로 가정하여 계산하는 방식을 말하며, 복잡한 계산식이 단순하게 되어 파라미터 추정을 빠르게 할 수 있는 장점이 있다. 그런데 계산이 빨라지는 대신 추정 파라미터에 비뚤림(bias)이 발생하게 되므로, 각 파라미터의 대략의 값을 추정하고자 한다면 FO 방식을 이용할 수 있다.

FOCE 방식은 단순 FO가 아닌 Conditional Estimation을 의미하며, 개별 n 값의 합을 0으로 가정하는 FO 방식과 달리 실제 추정한 n 값의 합을 이용하므로 계산식이 복잡해 실행 시간이 오래 걸리는 반면 보다 정확한 값을 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다. 이 방식은 ‘method = cond’ 또는 ‘method = 1’로 표현할 수 있다. FO 방식에 비해 비뚤림이 적게 발생하기 때문에 개별 값을 좀더 정확하게 추정하기 위해서는 FOCE 방식을 쓴다.(표 1)

	FO	FOCE
연산 속도	빠르다	느리다
자료의 양	Sparse	Dense
Ω 의 크기	작을 때	클 때
비선형 정도	작다	크다
실례	새로운 자료를 분석 최신 모형을 적용	집단약력학 모형, 범주형 또는 이산형 자료

표 1

9.1.4. INTERACTION

파라미터 추정 시 η 와 ε 사이의 상호작용을 가정할 때 해당 옵션을 설정한다. 개체간 차이를 의미하는 η 와 잔차인 ε 사이의 예상되는 상호작용을 무시하면 파라미터 추정 시 비뚤림이 발생하게 된다. 특히 $Y = F * (1 + \varepsilon)$ 또는 $Y = F * (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$ 같은 잔차 모델을 사용하는 경우 상호작용을 고려하는 것이 통계학적으로 적절하며, $Y = F + \varepsilon$ 와 같이 표현되는 잔차 모델에서는 이런 상호작용 설정이 파라미터 추정 결과와 무관한 것으로 알려져 있다.

9.1.5. PRINT

NONMEM이 실행되면 파라미터를 추정하기 위해 되풀이(iteration)를 반복하게 되는데 그 중간 과정을 보여달라는 옵션이다. 이 옵션을 설정하지 않으면 처음에 시작한다는 문구가 뜬 후 바로 이어 최종 결과가 제시된다. 즉 중간에 어떤 과정으로 진행되었는지 알 수 없으며, 추정하는데 시간이 오래 걸리는 경우 제대로 실행되고 있는지 확인하기 어렵다. 그래서 중간중간 진행 과정을 확인하기 위해 해당 옵션을 이용할 수 있다. 예를 들어 10으로 설정하면 되풀이를 10번 할 때마다 중간 과정을 보여주기 때문에 이를 통해 각 파라미터가 어떤 값으로 수렴하는지 확인할 수 있다. 그런데 최근 컴퓨터는 계산을 빠르게 처리하기 때문에 중간 과정이 순식간에 지나가 실제 값을 확인하기 어려워 설정하는 의미가 없는 경우도 있다.

9.2 NONMEM 추정

NONMEM은 목적함수(objective function)를 최적화하는 방식으로 파라미터를 추정하게 되고, 이때 최적화된 목적함수 값(Objective Function Value, OFV)이 산출된다. 개발한 모델로부터 산출된 OFV는 가능도비 검정(Likelihood Ratio Test, LRT) 방법을 이용함으로써 보다 적절한 모델

을 선정할 수도 있다. 여기 제시된 내용은 수학자가 아닌 이상 정확하게 이해하기는 쉽지 않지만, 개념적으로 간단히 도식화하면 그림 1과 같다.

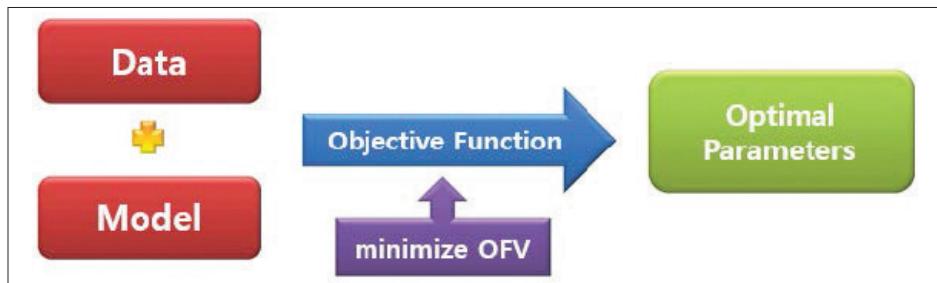


그림 1

일반적으로 우리는 주어진 자료를 설명하기 위해 다양한 파라미터가 포함된 모델을 개발하게 되고 이를 NONMEM으로 실행하게 될 것이다. 이때 NONMEM은 목적함수를 계산하게 되고 이 값이 최소화되는 파라미터 조합을 output 파일을 통해 제시한다. 어떤 형태로 목적함수를 설정하느냐에 따라 OLS, WLS, ELS 방법 여러 가지 방식들이 이용된다.

9.2.1 OLS 방식

OLS (ordinary least square) 방식은 단순 선형회귀(linear regression)를 하는 걸 말하며, 흔하게 사용된다. 이는 SAS, SPSS 등 통계 프로그램에서 사용하는 선형회귀 방식과 동일하다. 예를 들어 용량에 따른 약동학 파라미터 AUC의 상관관계를 파악하기 위해 그래프를 그리고 가상의 선을 설정하여 ‘용량에 따라 AUC는 증가한다’는 결론을 내리는 것이 전형적인 OLS 방식이다.(그림 2)

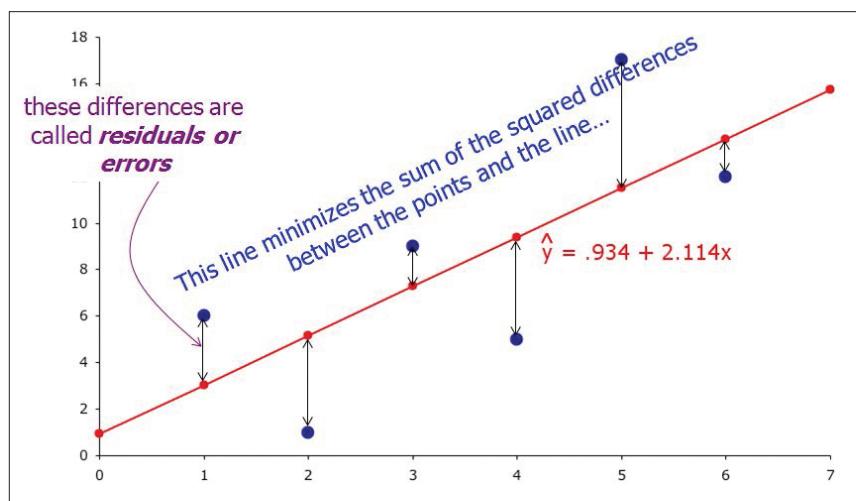


그림 2

회귀를 통해 자료를 설명할 때 관찰값과 예측값 간의 차이를 잔차(residual) 또는 오차(error)라고 표현하는데, OLS 방식에서는 아래 수식과 같이 이 잔차를 제곱해서 나온 값의 합, 즉 잔차제곱

합을 최소화하는 파라미터 조합을 찾게 된다.

$$OBJ_{OLS} \propto \sum (Y_{obs} - Y_{pred})^2$$

그림2에서와 같이 직선 형태의 1차 함수로 자료를 설명하는 경우, 모델은 기울기 및 y 절편의 두 개 파라미터를 갖게 되고 이 두 개 파라미터의 조합으로 다양한 직선이 그려지며 그로부터 각각 잔차제곱합이 산출될 것이다. 이중 기울기가 2.114이고 y 절편은 0.934인 파라미터 조합일 때 잔차제곱합이 가장 작게 되고, 이 값을 모델의 파라미터로 추정하는 방식이 OLS 방식이다.

9.2.2. WLS 방식

WLS (weighted least square) 방식은 관찰값별로 정해진 가중요소(weighting factor)를 주어 선형회귀를 한다는 점이 OLS와 다른 점이다.

$$OBJ_{WLS} \propto \sum \{W \times (Y_{obs} - Y_{pred})^2\}$$

OLS 방식에서는 관찰값이 모두 동일한 가치를 지니고 있으므로 특히 어떤 관찰값에서의 잔차를 최소화 해야 하는가에 대한 기준이 없다. 반면 WLS 방식에서는 보다 정확하게 회귀해야 하는 값에 더 큰 가중요소를 부여함으로써 선형회귀를 하게 된다. 이때 가중요소는 관찰값 분산의 역수로 설정하는 경우가 많지만, 다른 방식도 가능하다. 다시 말해 특정 시점의 값이 유사하게 관찰되어 관찰값 분산이 가장 작다면 그 시점에 가장 큰 가중요소를 부여함으로써 잔차제곱합을 최소화 할 때 해당 관찰값의 잔차를 줄이는 것이 보다 영향력을 갖도록 하는 방식이다.

그런데 예측값이 아닌 관찰값 변이를 가중요소로 이용하면 관찰 자체에 따른 변이도 포함되어 가중요소 설정이 부정확할 수 있다. 모든 시점의 관찰값 변이가 유사하면서 작을 경우 파라미터 추정을 신뢰할 수 있지만, 관찰값 변이가 균등하지 않거나 전반적으로 크다면 일부 가중요소는 부적절하게 설정되며 이를 활용하여 산출한 파라미터의 신뢰도에 문제가 제기될 수 있다.

9.2.3. ELS 방식

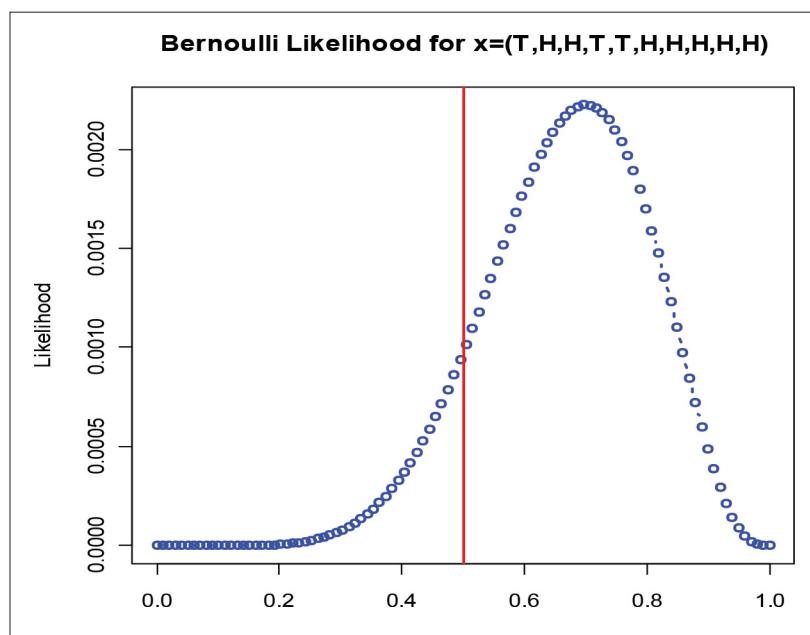
관찰값 변이를 이용한 WLS 방식에서의 가중요소 설정 한계를 보완하기 위해 예측값 변이를 고려하는 것이 ELS (extended least square) 방식이다. 이 방식은 NONMEM에서 실제 활용하고 있는 것으로, 실행 시간은 오래 걸리지만 보다 정확한 값을 추정할 수 있는 것으로 알려져 있다.

$$OBJ_{ELS} \propto \sum [W \times (Y_{obs} - Y_{pred})^2 + \ln\{Var(Y_{pred})\}]$$

9.3. Likelihood

가능도(likelihood) 개념은 확률(probability)과 함께 이해하는 것이 좋다. 확률이라는 것은 파라미터 값이 주어졌을 때 아직 관찰되지 않은 결과를 예상할 때 사용한다. 즉, 앞면이 나올 가능성이 $\frac{1}{2}$ 인 동전을 10번 던졌을 때 앞면이 몇 번 나올 것인지와 같은 물음에서 확률의 개념을 이해할 수 있다. 반면 가능도라는 것은 관찰된 결과를 알고 있는 상태에서 그런 결과가 예상되는 가능한 파라미터를 추정하는 것과 관련이 깊다. 앞서 예시를 응용하면, 동전을 10번 던져 앞면이 5번 나왔다는 사실에 근거할 때 동전의 앞면이 나올 확률은 $\frac{1}{2}$ 일 가능성이 가장 높다고 말할 수 있다. 다시 말해 확률이 파라미터가 주어졌을 때 관찰값에 대한 함수라면, 가능도는 관찰값이 주어졌을 때 파라미터에 대한 함수로 볼 수 있다. 이런 이유로 가능도는 여러 추정 가능한 파라미터에 대한 분포 형태로 표현되며, 앞서 예시에서 실제 확률은 $\frac{1}{2}$ 이 아닐 수도 있지만 $\frac{1}{2}$ 일 가능성이 가장 높은, 즉 최대가능도(maximum likelihood) 값을 갖는 파라미터는 $\frac{1}{2}$ 이라고 할 수 있다.

우리가 모델을 통해 확인하고자 하는 파라미터는 NONMEM에서 Θ 형태로 표현되며, 약동학에서 청소율, 분포용적 등이 이에 해당하고 앞서 예시의 경우 앞면이 나올 확률이다. 아래 그림은 동전을 던져 앞면이 일곱번 나왔을 때 동전 앞면이 나올 확률, 즉 추정하고자 하는 파라미터에 대한 가능도를 나타낸 것이다. 예상한 바와 같이 앞면이 나올 확률이 0.7인 경우 가능도가 가장 크며, 이는 앞면이 나올 확률이 0.7인 동전일 때 관찰 결과를 가장 잘 설명함을 의미한다.



평균이 μ 이고 표준편차가 σ 인 정규분포를 따르는 확률변수 x 를 가정할 때, 파라미터 θ 의 가능

도를 구하는 함수는 아래와 같다.

$$L(\theta|x) = P(x_1|\hat{\theta}) \times P(x_2|\hat{\theta}) \times \cdots \times P(x_n|\hat{\theta}) = (2\pi)^{-\frac{1}{2}n} \times \prod_{i=1}^n \left((\sigma_i^2)^{-\frac{1}{2}} \times e^{-\frac{1}{2\sigma_i^2}(x_i-\hat{\theta})^2} \right)$$

위 식의 양변을 로그변환한 식 및 그 식에 -2를 곱한 식은 각각 아래와 같다.

$$\begin{aligned}\ln(L) &= -\frac{1}{2}n \ln(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \left(\ln(\sigma_i^2) + \frac{(x_i - \hat{\theta})^2}{\sigma_i^2} \right) \\ -2 \ln(L) &= n \ln(2\pi) + \sum_{i=1}^n \left(\ln(\sigma_i^2) + \frac{(x_i - \hat{\theta})^2}{\sigma_i^2} \right) \propto OFV\end{aligned}$$

이처럼 가능도 식을 로그변환하여 -2를 곱하면 목적함수 계산식을 얻을 수 있고, 가능도를 최대로 한다는 건 목적함수 값은 최소로 한다는 것과 같은 의미로 해석됨을 알 수 있다.

9.4. Taylor 전개식

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(\alpha)}{n!} (x - \alpha)^n$$

위 식은 미분가능한 함수를 다항식 형태로 변환한 것으로, 이런 변환을 통해 참값에 근사한 해를 구할 수 있다. 엄밀한 해를 구하기 위해서는 무한대 차수까지 모든 도함수의 합을 활용해야 하지만, NONMEM에서 FO 및 FOCE 방법으로 파라미터를 산출하는 경우 첫 번째 도함수만 활용하고 이후 도함수는 모두 무시하여 근사한 해를 구하고 Laplacian 방법에서는 두 번째 도함수까지 활용하여 해를 구한다.

9.5. Likelihood Ratio Test

단순한 모델에 파라미터를 추가해 보다 복잡하게 만드는 등 하나의 모델이 다른 모델의 특수 형태인 서로 관련된 모델간 적합도를 비교하기 위해 가능도비를 검정한다. 각 모델에서 산출된 목적함수 값의 차이는 모델에서 사용된 파라미터 개수 차이를 자유도로 갖는 χ^2 분포를 따른다는 특성을 이용한다. 즉 가능도를 로그변환한 것이 목적함수 형태로 표현되므로, 모델간 가능도비를 로그

변환한다는 것은 목적함수 값의 차이를 의미한다. 이 목적함수 값의 차이와 해당 자유도에서의 χ^2 분포 값을 비교함으로써 통계적으로 우수한 모델을 판정할 수 있다. 이때 비교하고자 하는 목적함수 값은 동일한 자료를 이용하여 동일한 잔차 형태를 가정한 모델로부터 산출된 것이어야 한다.

NONMEM 실행결과 해석 및 Xpose4 사용법

Requesting NONMEM output files and the use of Xpose4

전상일

NONMEM을 실행시키면, 다양한 보고파일들이 도출되는데, 본 장에서는 도출된 보고파일들 중 실행결과(output) 파일에 대해 설명하고, table 파일들을 이용하여 진단 플롯을 그리는 방법에 대해 다루고자 한다. 실행결과 파일은 제어 파일과 파일 이름은 같지만, 확장자가 .out인 파일이다. 실행결과 파일을 보면 데이터셋과 제어구문의 내용이 요약되어 나오고 실행의 결과와 추정한 파라미터 값 등을 확인할 수 있는데, 구성을 크게 3개로 나누어 살펴보면, 전체 결과 요약 부분, 추정 단계 부분, 공변량 부분으로 구분할 수가 있다. 결과 요약 부분에는 제어구문의 내용, NONMEM을 실행한 날짜와 시간, 제목, 읽어 들인 데이터 요약 등이 나와 있고, 추정 단계 부분에는 최소화의 성공여부와 목적함수값(OFV, Objective Function Value), 최종 파라미터 추정치 등이 나와 있다. 공변량 부분은 제어구문에 \$COVARIANCE 를 추가한 경우에만 나오게 되며 추정치의 표준오차, 공분산 행렬, 상관 행렬 등이 나와 있다. 제어구문의 파일명을 만들 때 영문 8글자 이하로 만드는 것을 추천하는데, 이는 제어구문의 파일명이 영문 8글자를 넘어가게 되면 실행결과 파일명의 뒷부분이 물결(~) 모양으로 표시되어 어떤 파일을 실행시켰는지 한눈에 알아보기가 어렵기 때문이다. 실행결과 파일의 내용을 구체적으로 살펴보면 아래와 같다.

82 PROBLEM NO.: 1 ↴	→	제목
83 HO_PO_2comp ↴		
84 ODATA CHECKOUT RUN: NO ↴		
85 DATA SET LOCATED ON UNIT NO.: 2 ↴		
86 THIS UNIT TO BE REWOUND: NO ↴		
87 NO. OF DATA RECS IN DATA SET: 600 ↴		
88 NO. OF DATA ITEMS IN DATA SET: 10 ↴		
89 ID DATA ITEM IS DATA ITEM NO.: 1 ↴		
90 DEP VARIABLE IS DATA ITEM NO.: 4 ↴		
91 MDV DATA ITEM IS DATA ITEM NO.: 5 ↴		
92 OINDICES PASSED TO SUBROUTINE PRED: ↴		
93 10 2 3 → 10 EVENT, TIME, DOSE 의 열(column)		
94 OLABELS FOR DATA ITEMS: ↴		
95 ID TIME AMT DV MDV SEX AGE WT HT EVID ↴		
96 O(NONBLANK) LABELS FOR PRED-DEFINED ITEMS: ↴		

600 행(rows)
10 열(columns)
ID는 1st 열
DV는 4th 열
MDV 5th 열

```

97 IPRED IWRES ↴
98 OFORMAT FOR DATA: ↴
99 (9E7.0,1F2.0) ↴
100 ↴
101 TOT. NO. OF OBS RECS: 560 ↴
102 TOT. NO. OF INDIVIDUALS: 40 ↴ → 560 행의 관측치  
40 명의 대상자
103 OLENGTH OF THETA: 7 ↴ → THETA 의 개수
104 ODEFAULT THETA BOUNDARY TEST OMITTED: NO ↴
105 OMEGA HAS BLOCK FORM: ↴
106 1 ↴
107 0 2 ↴
108 0 0 3 ↴
109 0 0 0 4 ↴
110 0 0 0 0 5 ↴
111 ODEFAULT OMEGA BOUNDARY TEST OMITTED: NO ↴
112 OSICMA HAS SIMPLE DIAGONAL FORM WITH DIMENSION: 1 ↴
113 ODEFAULT SIGMA BOUNDARY TEST OMITTED: NO ↴
114 OINITIAL ESTIMATE OF THETA: ↴
115 LOWER BOUND INITIAL EST UPPER BOUND ↴
116 0.0000E+00 0.1000E+02 0.3000E+02 ↴
117 0.0000E+00 0.3000E+02 0.1000E+03 ↴
118 0.0000E+00 0.5000E+02 0.3000E+03 ↴
119 0.0000E+00 0.5000E+01 0.2000E+02 ↴
120 0.0000E+00 0.1500E+01 0.5000E+01 ↴
121 0.1000E-02 0.1000E-02 0.1000E-02 ↴
122 0.0000E+00 0.3000E+00 0.1000E+01 ↴ → (0, 10, 30)  
(0, 30, 100)  
(0, 50, 300)  
(0, 5, 20)  
(0, 1.5, 5)  
0.001 FIX  
(0, 0.3, 1)
123 OINITIAL ESTIMATE OF OMEGA: ↴
124 BLOCK SET NO. BLOCK
125 1
126 0.4000E-01 ↴
127 2
128 0.4000E-01 ↴
129 3
130 0.0000E+00 ↴
131 4
132 0.0000E+00 ↴
133 5
134 0.0000E+00 ↴
135 OINITIAL ESTIMATE OF SIGMA: ↴ → SIGMA 1 FIX
136 0.1000E+01 ↴
137 OSICMA CONSTRAINED TO BE THIS INITIAL ESTIMATE ↴
138 OTABLES STEP OMITTED: NO ↴
139 NO. OF TABLES: 4 ↴ → table 개수
140 SEED NUMBER (SEED): 11456 ↴
141 RANMETHOD: ↴
142 MC SAMPLES (ESEED): 300 ↴
143 WRES SQUARE ROOT TYPE: EIGENVALUE ↴
144 O-- TABLE 1 -- ↴ → NOPRINT  
ONEHEADER
145 PRINTED: NO ↴
146 HEADER: YES ↴
147 FILE TO BE FORWARDED: NO ↴
148 FORMAT: S1PE11.4 ↴
149 LFORMAT: ↴
150 RFORMAT: ↴
151 OUSER-CHOSEN ITEMS: ↴
152 ID TIME AMT DV MDV IPRED CWRES CWRESI IWRES ↴
153 O-- TABLE 2 -- ↴ → NOAPPEND : No! (DV PRED RES WRES)  
NOPRINT ONEHEADER  
Cf) FIRSTONLY : 각 대상자의 첫 번째 행만 출력
154 O4 COLUMNS APPENDED: NO ↴
155 PRINTED: NO ↴
156 HEADER: YES ↴
157 FILE TO BE FORWARDED: NO ↴

```

초반부 내용은 해당 부분에 쓰여진 설명을 참고하도록 하고, 154행부터 보면 APPEND, PRINT, HEADER라고 쓰여진 부분이 있는데, 이는 \$TABLE 블록에서 표 파일을 만들 때 준 옵션에 대한 설명이다. APPEND는 표 파일에 DV, PRED, RES, WRES 부분을 추가하겠다는 옵션으로 NOAPPEND라고 쓰면 표 파일에 이부분이 추가되지 않는다. PRINT는 표 파일의 내용을 실행결과(OUTPUT) 파일 내에 출력하겠다는 의미로, NOPRINT를 사용하면 출력되지 않는다. HEADER는 열이름(ID, TIME, AMT 등)을 주는 경우에 사용하여, NOHEADER라고 쓰면 열이름이 표시되지 않고, ONEHEADER라고 쓰면 표 파일의 첫번째 행에 열이름이 표시된다. 각 표들을 엑셀 등으로 실제로 열어서 옵션이 어떻게 적용되고 있는지 살펴보면 이해가 쉽다.

```

185 TWO COMPARTMENT MODEL WITH FIRST-ORDER ABSORPTION (ADVAN4) ↴
186 MAXIMUM NO. OF BASIC PK PARAMETERS: 5 ↴
187 OBASIC PK PARAMETERS (AFTER TRANSLATION): ↴
188 BASIC PK PARAMETER NO. 1: ELIMINATION RATE (K) ↴
189 BASIC PK PARAMETER NO. 2: CENTRAL-TO-PERIPH. RATE (K23) ↴
190 BASIC PK PARAMETER NO. 3: PERIPH.-TO-CENTRAL RATE (K32) ↴
191 BASIC PK PARAMETER NO. 5: ABSORPTION RATE (KA) ↴
192 TRANSLATOR WILL CONVERT PARAMETERS ↴
193 CL, V2, Q, V3 TO K, K23, K32 (TRANS4) ↴ → ADVAN4
194 OCOMPARTMENT ATTRIBUTES ↴ → K=CL / V2
195 COMPT. NO. FUNCTION INITIAL ON/OFF DOSE DEFAULT DEFAULT ↴
196 STATUS ALLOWED ALLOWED FOR DOSE FOR OBS. ↴
197 1 DEPOT OFF YES YES YES NO ↴
198 2 CENTRAL ON NO YES NO YES ↴
199 3 PERIPH. ON NO YES NO NO ↴
200 4 OUTPUT OFF YES NO NO NO ↴
201 1 ↴ → K=CL / V2
202 ADDITIONAL PK PARAMETERS - ASSIGNMENT OF ROWS IN GG ↴
203 COMPT. NO. INDICES ↴
204 SCALE BIOAVAIL. ZERO-ORDER ZERO-ORDER ABSORB ↴
205 FRACTION RATE DURATION LAG ↴
206 1 * * * * ↴
207 2 6 * * * ↴
208 3 * * * * ↴
209 4 * - - - ↴
210 - PARAMETER IS NOT ALLOWED FOR THIS MODEL ↴
211 * PARAMETER IS NOT SUPPLIED BY PK SUBROUTINE; ↴
212 WILL DEFAULT TO ONE IF APPLICABLE ↴

```

185행부터는 모델의 구조(ADVAN4)와 그 구조를 설명하기 위해 사용된 파라미터(TRANS4)에 대해 나와있으며, 195~200행에는 현재 모델 구조에서의 각 구획 별 설명이 나와있다. ADVAN4에서 ‘DOSE’에 대한 구획은 1구획, ‘OBSERVATION’은 2구획이 기본값으로 되어있으며, 1~3구획까지 모두 ‘DOSE’가 허용된다고 되어 있다(DOSE ALLOWED: YES). 이 때문에 정맥투여와 경구투여 데이터가 같이 있는 2구획 모델의 경우 ADVAN4를 사용하여 하나의 모델로 설명할 수 있는데, 이 때는 투여 경로를 명시해주어야 하므로 CMT를 데이터셋에 추가해야 한다. 아래와 같이, 경구투여인 경우 CMT를 1로, 정맥투여인 경우 CMT를 2로 주면 된다.

ID	TIME	AMT	DV	MDV	CMT
1	0	100	.	1	1
1	1		10	0	2
1	2		20	0	2
1	4		15	0	2
2	0	100	.	1	2
2	1		30	0	2
2	2		40	0	2
2	4		35	0	2

227 ESTIMATION STEP OMITTED: NO ↗
 228 ANALYSIS TYPE: POPULATION ↗
229 CONDITIONAL ESTIMATES USED: YES ↗ → FOCE, METHOD=1
 230 CENTERED ETA: NO ↗
231 EPS-ETA INTERACTION: YES ↗ → INTER option
 232 LAPLACIAN OBJ. FUNC.: NO ↗
233 NO. OF FUNCT. EVALS. ALLOWED: 9999 ↗ → MAXEVAL=9999
234 NO. OF SIG. FIGURES REQUIRED: 3 ↗ → SIG=3
235 INTERMEDIATE PRINTOUT: YES ↗ → Iteration printout
 236 ESTIMATE OUTPUT TO MSF: NO ↗
 237 ABORT WITH PRED EXIT CODE 1: NO ↗
 238 IND. OBJ. FUNC. VALUES SORTED: NO ↗

271 MONITORING OF SEARCH: ↗
 272 ↗ PRINT=10 ↗ OFV = 5472.39
 273 ↗ Objective Function의 개수
 274 ITERATION NO.: 0 ↗ OBJECTIVE VALUE: 5472.39197354452 NO. OF FUNC. EVALS.: 8 ↗
 275 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 8 ↗
 276 NPARAMETR: 1.0000E+01 3.0000E+01 5.0000E+01 5.0000E+00 1.5000E+00 3.0000E-01 4.0000E-02 4.0000E-02 ↗
 277 PARAMETER: 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 1.0000E-01 ↗
 278 GRADIENT: -1.8601E+01 -6.5120E+01 4.6172E+00 5.1100E+01 6.9685E+01 -2.5906E+01 1.6558E+00 7.4193E+00 ↗
 279 ↗
 280 ITERATION NO.: 10 ↗ OBJECTIVE VALUE: 5463.66422245968 NO. OF FUNC. EVALS.: 9 ↗
 281 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 100 ↗
 282 NPARAMETR: 1.0131E+01 3.0763E+01 4.8190E+01 4.7071E+00 1.4127E+00 3.0654E-01 3.8226E-02 2.5806E-02 ↗
 283 PARAMETER: 1.1952E-01 1.3606E-01 5.5926E-02 2.0288E-02 1.5446E-02 1.3093E-01 7.7325E-02 -1.1914E-01 ↗
 284 GRADIENT: -9.8570E-01 -1.4582E+01 5.9293E-02 2.4674E+00 1.2653E+01 -1.3883E+00 4.9524E-01 -1.4987E+00 ↗
 285 ↗
 286 ITERATION NO.: 17 ↗ OBJECTIVE VALUE: 5463.43821707640 NO. OF FUNC. EVALS.: 12 ↗
 287 CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 186 ↗ Objective Function의 누적된 개수

227행부터는 \$ESTIMATION 구문에 대해 설명해주는 부분으로, 사용자가 준 옵션에 대한 설명이 나와 있다. 아래와 같이 옵션을 주면, 위의 결과가 나오게 된다.

\$ESTIMATION MAXEVAL=9999 SIG=3 PRINT=10 METHOD=1 INTER

MAXEVAL은 추정동안 함수평가의 최대수를 의미하는 것으로, 추정과정이 무한대로 지속되는 것을 방지하기 위해 주는 옵션이다. 0으로 주면 파라미터의 추정을 진행하지 않는다. SIG는 SIGDIGITS의 약자로, NONMEM에서 최소화를 진행할 때 파라미터의 유효자리 숫자를 의미하며, 기본값은 3으로 되어있다. 원하는 유효자리의 결과를 얻지 못하여 최소화에 실패하는 경우, SIG=2 등으로 변경하면 성공하는 경우가 많다. PRINT 옵션은 추정과정의 내용을 되풀이 간격마다 찍도록 해주는 옵션으로 0번째와 마지막은 기본적으로 인쇄된다. METHOD=0은 1차 추정법(first-order method, FO)이고, METHOD=1은 1차 조건부 추정법(first-order conditional estimation, FOCE)이며, INTER는 INTERACTION의 약자로, ETA-EPS 간의 상호작용을 감안하도록 해주는 옵션이다.

```

292 #TERM:  

293 OMINIMIZATION SUCCESSFUL → Objective Function 이 최소값에 도달  

294 NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 186  

295 NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 3.6  

296  

297 ETABAR IS THE ARITHMETIC MEAN OF THE ETA-ESTIMATES,  

298 AND THE P-VALUE IS GIVEN FOR THE NULL HYPOTHESIS THAT THE TRUE MEAN IS 0.  

299  

300 ETABAR: 1.7817E-03 1.0465E-04 0.0000E+00 0.0000E+00 0.0000E+00  

301 SE: 2.8678E-02 2.0664E-02 0.0000E+00 0.0000E+00 0.0000E+00  

302 N: 40 40 40 40 40  

303  

304 P VAL.: 9.5046E-01 9.9596E-01 귀무가설을 기각하지 않으므로 ETABAR는 0.  

305  

306 ETAshrink(%): 5.5889E+00 2.1553E+01 1.0000E+02 1.0000E+02 1.0000E+02  

307 EBVshrink(%): 6.6771E+00 2.2376E+01 0.0000E+00 0.0000E+00 0.0000E+00  

308 EPSshrink(%): 8.1761E+00  

309  

310 #TERE:  

311 Elapsed estimation time in seconds: 5.80
  
```

293행을 살펴보면, MINIMIZATION SUCCESSFUL이 나와 있는데, 이는 추정과정이 성공적으로 끝났다는 것으로 목적함수의 값이 성공적으로 최소화 된 것을 의미한다. 297행부터는 ETABAR에 대한 설명으로 ETABAR는 ETA 값들의 평균을 의미한다. NONMEM에서 ETA는 평균이 0이고 분산이 ω^2 인 표준정규분포를 따른다고 가정하는데, 이 가정에 대한 통계적 유의성을 확인하는 부분이다. “ETA의 평균은 0이다”라는 귀무가설이 주어져 있고, 0과 가까운 매우 작은 값의 ETABAR와, 이에대한 P-value가 제시되어 있다. 위의 예시에서는 P-value가 모두 0.05이상으로 귀무가설을 기각하지 않으므로(유의수준 0.05) 가정이 틀리지 않음을 알 수 있다. 만약 P-value가 0.05보다 작은 값이 나오면 가정이 틀렸다는 얘기로, 해당 ETA(의 분산)값은 모델에 반영될 수 없으므로 0으로 고정해야 한다.

306행에는 ETA shrinkage(%)가 나오는데, 보통 이 수치가 30% 이상이면 파라미터가 너무 많

은상황(over-parametrization)이 되었다는 의미로, 모델을 단순화 시키는 작업이 필요하다. 즉 모델에서 추정해야 할 파라미터의 수를 줄여야 한다는 것으로, 해당 ETA 값은 0으로 고정하는 것이 그중 하나의 방법이다.

```

333 ****
334 ****
335 ***** FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION ****
336 #OBJT:***** MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION ****
337 ****
338 ****
339 ↓
340 ↓
341 ↓
342 ↓
343 ↓
344 ↓
345 #OBJV:***** 5463.438 ****
346 1↓
347 ****
348 ***** FIRST ORDER CONDITIONAL ESTIMATION WITH INTERACTION ****
349 ***** FINAL PARAMETER ESTIMATE ****
350 ****
351 ****
352 ****
353 ↓
354 ↓
355 ↓
356 THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS ****
357 ↓
358 ↓
359 TH 1 TH 2 TH 3 TH 4 TH 5 TH 6 TH 7 ↓
360 1.02E+01 3.08E+01 4.80E+01 4.71E+00 1.39E+00 1.00E-03 3.07E-01↓
361

365 OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS ****
366 ↓
367 ↓
368 ETA1 ETA2 ETA3 ETA4 ETA5 ↓
369 ↓
370 ETA1 ↓
371 + 3.79E-02 ↓
372 ↓
373 ETA2 ↓
374 + 0.00E+00 2.85E-02 ↓
375 ↓
376 ETA3 ↓
377 + 0.00E+00 0.00E+00 0.00E+00 ↓
378 ↓
379 ETA4 ↓
380 + 0.00E+00 0.00E+00 0.00E+00 0.00E+00 ↓
381 ↓
382 ETA5 ↓
383 + 0.00E+00 0.00E+00 0.00E+00 0.00E+00 0.00E+00 ↓
384 ↓
385 ↓
386 ↓
387 SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS ****
388 ↓
389 ↓
390 EPS1 ↓
391 ↓
392 EPS1 ↓
393 + 1.00E+00 ↓

```

The diagram illustrates the mapping of the estimated covariance matrix elements to the variance components. An orange arrow points from the matrix element at position (1,2) to a box containing the formula $(\omega_{CL})^2$. Another box contains $\text{Cov}(\eta_{CL}, \eta_V)$ and $(\omega_V)^2$.

345행부터는 목적함수(OFV)의 값과 THETA, ETA의 최종 파라미터 추정치를 확인할 수 있으며, TH1 (THETA 1)의 결과 1.02E+01 은 10.2 라고 생각하면 된다. ETA 부분에 주어지는 값들은 ω^2 값으로, 행렬 형태로 제시된다. 예시에서 ETA1은 CL의 ETA의 ω^2 , ETA2는 V2의 ETA의 ω^2 값이며, 그 사이의 값은 두 파라미터의 공분산 값이다. 현재 모델에서는 공분산을 추정하지 않았기 때문에 0으로 나온 것이며, 두 파라미터 사이에 상관관계가 있다고 판단되면, \$OMEGA 부분에 0.04 0.02 0.04 이런 식으로 초기값을 주어 추정하게 하면 된다.

다음으로, \$TABLE을 통해 생성된 표 파일들을 이용하여 진단 플롯을 그리는 방법을 알아보도록 하자. \$TABLE은 아래와 같이 많이 쓰는데, 이를 통해 생성되는 표 파일들과 R의 xpose4 package를 이용하여 진단 플롯을 그릴 수 있다.

```
$TABLE ID TIME AMT DV MDV IPRED CWRES IWRES ONEHEADER NOPRINT FILE = sdtab3↓
$TABLE ID ETA(1) ETA(2) ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE = patab3↓
$TABLE ID SEX ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE = catab3↓
$TABLE ID AGE WT HT ONEHEADER NOPRINT NOAPPEND FILE = cotab3↓
```

sdtab은 Standard Table, patab은 Parameter Table, catab은 Categorical Covariates Table을 의미하며, cotab은 Continuous Covariates Table을 의미한다. 이 네 개의 테이블 이름은 xpose4 package에서 미리 약속된 이름으로 그대로 사용하여야 하며, 그 뒤에 숫자(Run Number라고 한다)만 바꾸어 사용하게 된다. \$TABLE의 옵션들은 앞에서 설명하였으니 생략하기로 하고, 추가적인 옵션들은 NONMEM 설치 폴더의 help 폴더 안에 있는 \$table.ctl 파일을 참고하도록 하자.

Xpose4 package 가 설치되어 있다면, R 실행 후 아래와 같이 입력하여 Basic goodness-of-fit Plots(그림 1)과 individual plots(그림 2)을 그릴 수 있다.

```
library(xpose4)
xpose4()
Run number 입력 (위의 경우 3)
Selection: 4
Selection: 2 or 5
```

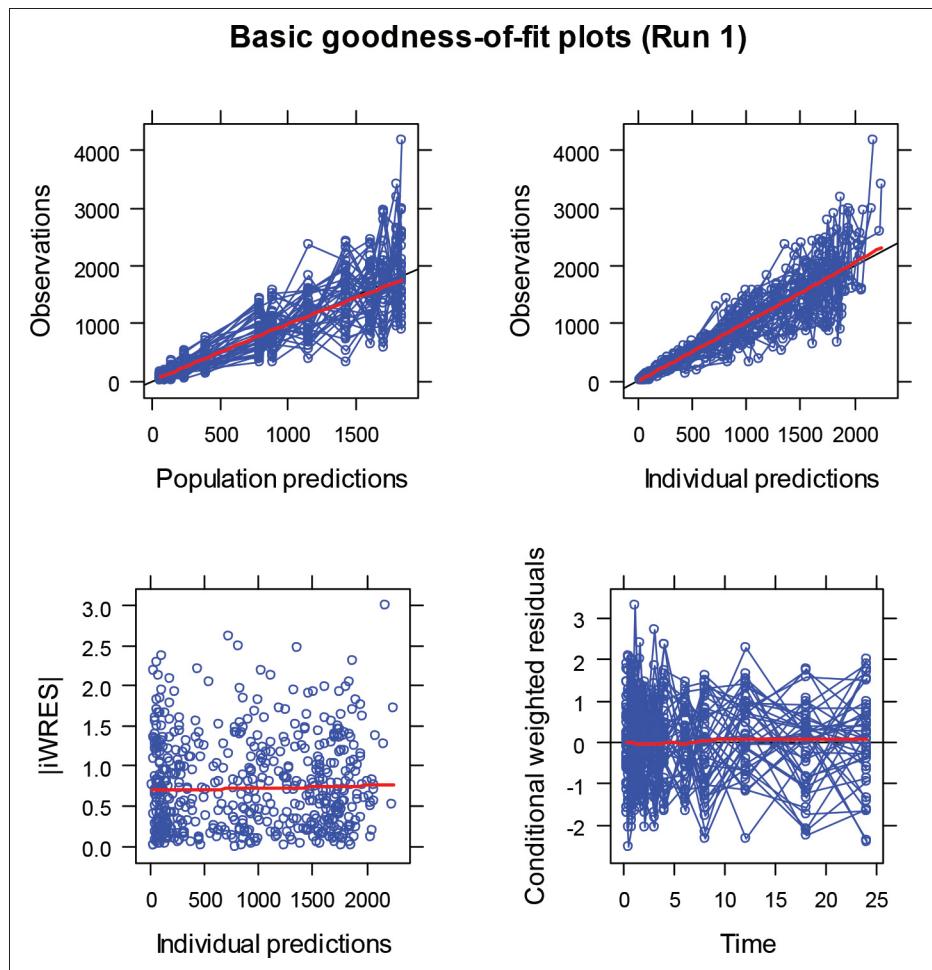


그림1. Basic goodness-of-fit Plots

Basic goodness-of-fit Plots에서 좌측 위 그림은 Observations (DV) vs Population predictions (PRED) 그림으로 집단 대표값을 통해 예측된 값(X축)과 관측값(observation, Y축)을 나타낸 그림으로, 개별 값들과 그 추세선(빨간선)이 기울기 1인 직선(일치선, line of identity)과 가까이 붙어 있는 것이 가장 좋다. 우측 위 그림은 Observations (DV) vs Individual predictions (IPRED) 그림으로, 파라미터들의 개인간변이(ETA)를 반영하여 예측한 값(개인 예측값, X축)과 관측값(Y축)을 그린 그림으로, 이 역시 개별 값들과 추세선(빨간선)이 일치선과 가까이 붙어있는 것이 좋다. 개인간변이가 모델에 반영이 되어 있다면, PRED로 그린 그림보다 IPRED로 그렸을 때 개별 값들이 일치선에 더욱 밀착되어 있다.

아래 두개의 그림은 잔차(residual)에 대한 진단 플롯으로, 좌측은 |IWRES| vs Individual predictions (IPRED), 우측은 Conditional weighted residuals (CWRES) vs Time 을 나타낸 그림이다. IWRES는 개인 가중잔차(Individual Weighted residuals)이고 |IWRES|는 개인 가중잔차에 절대값을 씌운 값이다. 잔차 모델이 적절하다면, CWRES 플롯의 모든 점들이 0을 기준으로 대

칭 분포하게 되며, CWRES 값들의 흘어진 정도가 시간이나 개인 예측값에 따라 경향성이 없고, 그 범위가 -3과+3 사이에 분포할 것으로 기대된다.

Xpose4에서는 Basic goodness-of-fit Plots 외에도 각 개체별로 개인 예측값의 적합도를 확인할 수 있으며(그림 2), 파라미터 간의 상관관계 및 공변량에 대한 탐색도 가능하다.

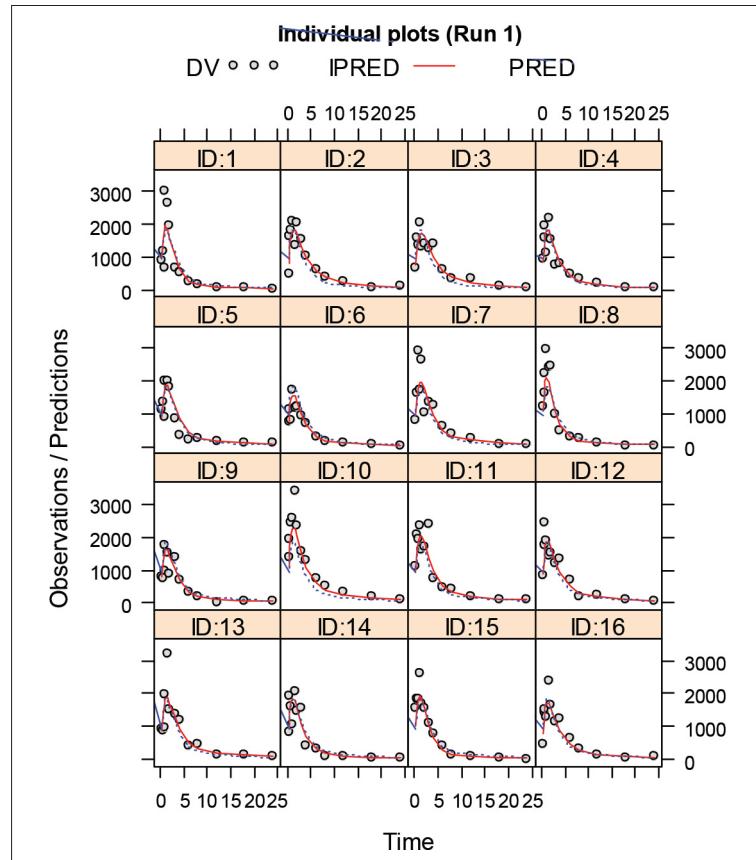


그림2. Individual Plots

마지막으로, NONMEM을 실행시켰는데 성공적으로 최소화되지 않았다면 아래와 같은 시도를 해 볼 수 있다.

- ① 초기값을 다르게 줘 볼 것
- ② 모델에서 THETA, ETA의 수를 줄여볼 것
- ③ ETA 값을 0으로 고정해볼 것
- ④ 유효숫자 자릿수를 바꿔볼 것 (예, SIG=2)
- ⑤ 이상치(outlying data point)를 제거해볼 것
- ⑥ 단순 가법 오차 모델을 사용해볼 것
- ⑦ 보다 좁은 상한, 하한 값(upper and lower bound)을 줘 볼 것
- ⑧ FOCE 방법(method=1)으로 시도해보기 전에 FO 방법(method=0)을 시도해 볼 것

공변량 분석

Covariate Analysis

한승훈

11.1 서론

모델링-시뮬레이션은 관찰한 현상을 일관된 모델로서 정립하여 현상 안에 담긴 의미를 일반화하는 것이며, 이렇게 일반화된 지식을 토대로 특정한 상황에서 약동-약력학적 결과를 예측하여, 의사 결정 등에 활용하고자 하는 것이다. 특히, 임상시험 수행 혹은 시판 후 상황 등에서 환자 요인, 약물 요인, 질병 요인에 따라 달라지는 약물의 치료 효과 등을 예측하는 것은 임상 개발 전략 또는 임상시험 설계 등을 결정하는 데에 핵심적인 정보가 된다. 예를 들어, 성인을 대상으로 수집한 약동-약력학 데이터로부터, 연령이 증가할수록 관심 대상 약물의 청소율이 감소하는 현상을 모델로서 구축할 수 있으며, 이러한 모델을 이용해 50세 이상 환자군과 50세 미만 환자군을 나누어 시뮬레이션함으로써, 특정 용량-용법 투여 시 약물 효과를 두 군에서 비교 예측해 볼 수 있다. 이 때, ‘연령’과 같이 약동-약력학 모델의 구조 또는 파라미터에 유의미한 영향을 끼치는 다양한 요인을 공변량(covariate)라 한다. 즉, 모델링-시뮬레이션의 작업 흐름(workflow) 속에서 공변량은 모델의 핵심적인 구성 요소 중 하나라 하겠다.

공변량이라 함은 단순히 데이터 수집 단계에서 모아진 정보의 항목들을 의미하는 것이 아니라, 그러한 항목들 중 통계학적인 분석을 통해 모델에 반영하는 것이 적절하다고 입증된 것만을 의미한다. 수집된 데이터 중 약동-약력학 분석에 종속변수로서 사용되는 약물의 농도 또는 작용에 대한 측정값(바이오마커로서 측정되는 경우가 많음)을 제외한 데이터 항목들(인구학적 정보, 질환 특성 등)은 실제 모델에 반영된 공변량과 구분하여, 잠재적 공변량(potential covariate)이라 지칭한다. 즉, 공변량 분석(covariate analysis)이란 잠재적 공변량에 대한 적절한 통계분석을 통해 모델링의 대상이 되는 약물의 약동-약력학 모델에 유의미한 영향을 미치는 공변량을 찾아내

는 과정이라 할 수 있으며, 여기에는 데이터 항목 평가(variable evaluation), 스크리닝(covariate screening), 전진선택(forward selection), 후진제거(backward elimination), 검증(validation)의 과정이 포함된다.



< 그림 1 > 공변량 분석의 workflow

약동-약력학 모델에 적절한 공변량이 반영되기 위해서는 다음의 요건이 갖추어져야 한다.

- 1) 공변량 분석에 가치가 있는 항목들에 대한 정보가 충분히 수집될 것 (정보의 충분성)
- 2) 잠재적 공변량 간의 관계 파악을 통해 정보의 중복성을 최소화할 것 (관계의 독립성)
- 3) 적절한 통계학적 절차를 통해 필수적인 공변량만을 선택할 것 (절차의 정당성)
- 4) 약동-약력학적 지식을 통해 공변량의 의미를 해석할 수 있을 것 (임상적 유의성)

위 요건 중 어느 하나라도 간과한다면 적절한 공변량 분석이 이루어질 수 없으며, 이는 결과적으로 부적절한 공변량이 모델에 반영된다거나, 적절한 공변량이지만 잘못된 관계로 모델에 반영되는 결과를 초래한다. 이렇게 잘못 구축된 공변량 모델(covariate model, 공변량을 포함하는 약동-약력학 모델)은 비록 원래의 데이터를 잘 설명할 수 있다 하더라도, 시뮬레이션 과정에서 문제를 일으키므로 잘못된 의사 결정에 이르게 한다. (이후 절에서 구체적으로 설명) 따라서, 시뮬레이션에 활용하고자 하는 목적이 있는 모델링 과정에서는 특히 공변량 분석 과정에 주의를 기울어야 할 것이다.

11.2 공변량 분석의 일반적 절차

11.2.1. 항목 평가 (variable evaluation)

항목 평가는 약동-약력학 분석에 종속변수를 제외한 잠재적 공변량 항목 전체에 대하여 각 항목이 이후 공변량 분석 단계에 사용될 수 있을 것인가를 평가하는 과정이다. 모델링의 목적에 대한 고려 하에서 각 항목이 적절한 분포 특성을 보일 때 이를 적절한 항목이라 한다. 이 과정에서 적절하다고 판단된 데이터 항목만이 다음 단계인 스크리닝의 대상이 된다.

11.2.1.1. 기술통계분석과 부적절한 항목 또는 수준의 제거

이 단계의 핵심적 절차는 각 항목이 어떠한 척도로 조사되었는가를 확인하고, 해당 척도에 적합한 방법으로 기술통계 분석을 실시하는 것이다. 즉, 비척도로 조사된 항목은 평균, 표준편차, 분위수 등의 값을 산출하여야 하고, 서열척도나 명목척도로 조사된 항목은 각 수준(level) 별로 빈도를 파악한다. 등간척도의 경우에는 상황에 따라 적절한 기술통계 방법을 선택한다. 실제 모델링 수행 시에는 완성된 기반 모델(base model)의 제어구문 맨 뒤에 \$TABLE로서 잠재적 공변량의 상세 사항을 출력한 후, R package인 xpose4 (ver. 4.5.X 기준)를 사용하면, 6: Covariate model > 2. Numerically summarize the covariates 기능을 이용하여 이 과정을 간단히 수행할 수 있다. (구체적인 방법은 xpose4 매뉴얼 참조) 이러한 분석의 결과로는 다음과 같은 표를 얻을 수 있다.

+-----+-----+-----+					
Category N %					
+-----+-----+-----+					
SEX 1	59 79.7				
2	15 20.3				
+-----+-----+-----+					
ACE 0	27 36.5				
1	47 63.5				
+-----+-----+-----+					
DIG 0	26 35.1				
1	48 64.9				
+-----+-----+-----+					
DIU 0	4 5.4				
1	70 94.6				
+-----+-----+-----+					
COMP 0	2 2.7				
1	72 97.3				
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+					
Mean SD Q1 Median Q3 Range N					
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+					
AGE 65.18 7.822 59 66 71.75 43-78 74					
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+					
WT 78.51 15.81 68.25 77 88 41-125 74					
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+					
CLCR 67.73 21.81 50.25 65 80.75 35-142 74					
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+					

<그림 2> 항목 평가에 필요한 잠재적 공변량 요약표

각 개인의 특성 중 약동-약력학 파라미터에 유의미한 영향을 미치는 항목과 그 정량적 관계를 파악하는 것이 공변량 분석의 목적임을 고려할 때에, 기술통계분석 결과를 통해 1차적으로 수행하여야 하는 작업은 각 개인의 특성으로서 모델에 반영하기에 적절하지 않은 항목 또는 수준을 제외하는 것이다. 적절하지 않다 함은 다음의 두 가지 상황으로 요약할 수 있다.

- 1) 결측치가 너무 많음 (>25~30%)
- 2) 공변량 분석에 포함하기에 적절한 분포 특성을 가지지 않음

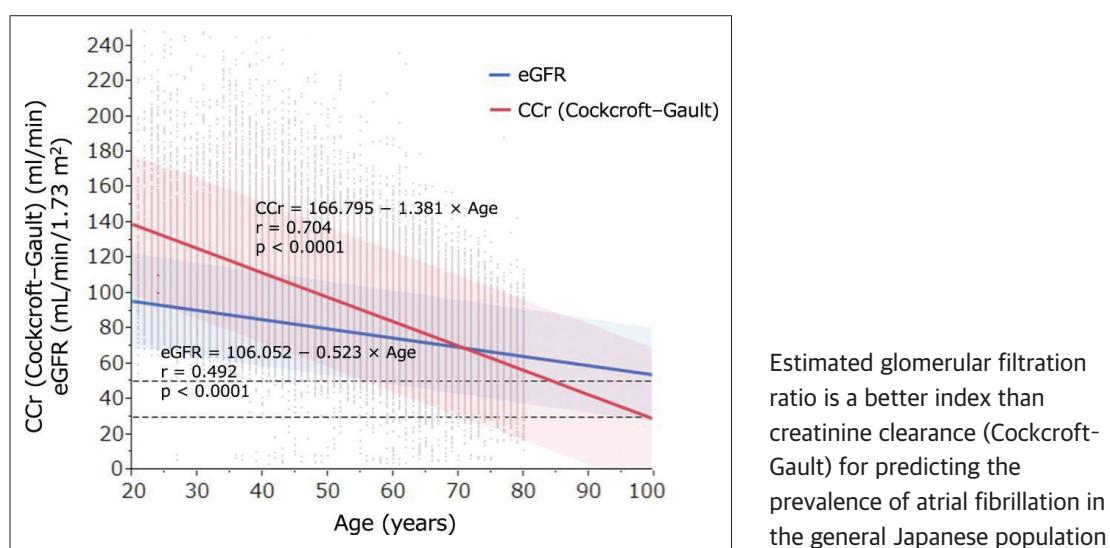
각각의 상황에서의 처리 방법은 이어지는 하위 절에서 다루도록 한다.

11.2.1.1. 결측치가 많은 항목

결측치는 많은 임상연구에서 필연적으로 발생한다. 그러기에 결측치를 대체(imputation)하기 위한 다양한 방법들이 존재한다. 그럼에도 불구하고, 지나치게 결측치가 많은 경우, 약동-약력학 파라미터에 대한 해당 항목의 영향을 정확하게 평가하는 것이 불가능하므로 해당 항목을 분석에서 제외하는 것이 좋다. 특정 항목을 분석에서 제외하여야 하는 결측치 비율이 정확하게 정해져 있는 것은 아니므로, 결측치가 발생함으로써 나타난 항목 분포와 모델링의 목적 등 다양한 요소를 고려하여 제외 여부를 결정한다. 그렇기 때문에 결측치의 비율이 상당히 높은 항목이라 할지라도, 해당 항목의 중요성이 높고, 충분히 정당화 가능한 근거가 있다면, 이를 분석에 포함하기도 한다. 예를 들어, 신장으로 배설되는 약물에 대해 혈중 크레아티닌 수치의 결측치가 발생하였을 때, 그러한 결측치가 특정 연령 대에서 집중적으로 발생하였다면, 해당 연령 대를 제외한 공변량 분석에 활용할 수 있을 것이다.

11.2.1.2. 부적절한 분포를 보이는 항목

공변량 분석은 물론, 모든 약동-약력학 모델링에서 비례적 관계를 다루는 경우에, 각 연구자는 그러한 비례적 관계가 독립변수의 어느 범위에서 유효한가를 먼저 고민해야 한다. 그러한 범위 이외에서 같은 관계를 외삽하는 경우, 실제 값과 다른 예측 결과를 보일 수 있기 때문이다. 공변량이라는 측면에서 이러한 문제를 보이는 대표적인 사례는 Cockcroft-Gault equation이다. 이 식은 토리여과율(Glomerular filtration rate)을 다른 신체적 변수 간의 관계를 통해 추정하는데, 해당 관계식에 포함된 체중 또는 연령의 값이 인구 평균에서 멀어질수록 예측 값과 실제 토리여과율 간의 차이가 확대되는 양상을 보인다.(그림 3)



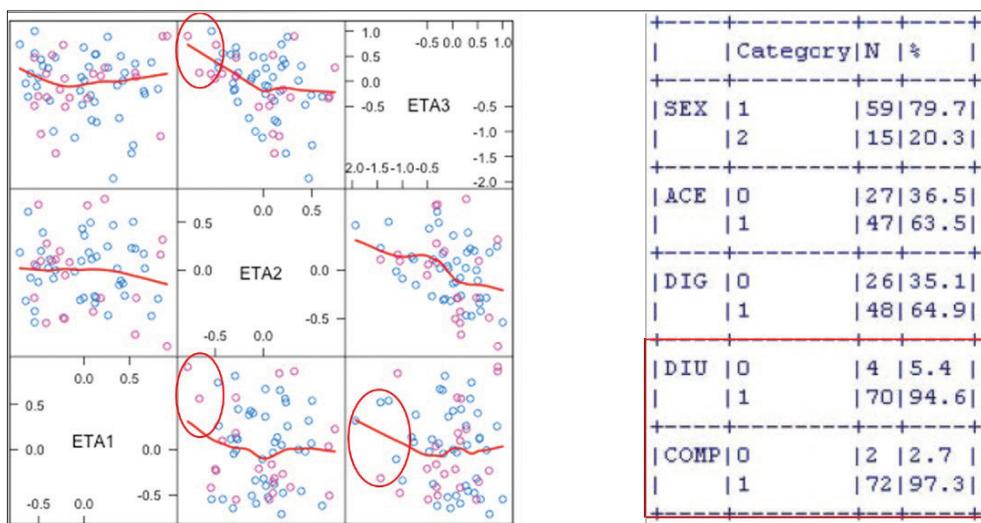
< 그림 3 > 독립 변수의 변화에 따른 토리여과율 예측값과 실제값의 차이: 연령의 예시

따라서, 이러한 식을 적용할 수 있는 독립변수의 범위가 어디인지를 설정하는 것은 매우 중요한 일이며, 약동-약력학 모델링에서도 청소율이나 효능 등 파라미터와 비례하는 공변량을 도입할 때 유사한 고려가 이루어져야 한다.

적절한 비례 관계 및 그 범위를 설정하는 첫 번째 작업은 기술통계분석 결과로부터 각 변수의 분포 특성을 확인하는 것이다. 많은 경우에 약동-약력학 데이터는 특정한 선정/제외기준을 만족하는 인구집단으로부터 얻어지는데, 이러한 이유로 인해 다음과 같은 문제가 발생할 수 있다.

- 1) 특정 독립변수 범위(주로 분포 범위의 양극단)에 대한 정보가 충분치 않음
- 2) 분포의 범위가 매우 좁거나, 편향됨

1)의 경우, 잠재적 공변량이 연속형 변수라면, 양극단에 있는 소수의 정보가 약동-약력학 파라미터와 잠재적 공변량 간의 비례 형태에 대한 잘못된 추론을 가능케 할 수 있으므로 이후 공변량 분석에서 이를 주의하여 수행하여야 한다. (그림 4-1) 범주형 변수라면, 어느 한 수준의 측정값이 다른 수준에 비해 절대적으로 부족하게 되며(그림 4-2), 이 경우에는 그러한 수준을 가장 가까운 수준과 병합하거나 그 수준을 제외하고 이후 공변량 분석을 수행하여야 한다. 만약 수준을 단 2개만 가진 항목(예> 성별, 환자 여부 등)이라면 아예 항목 자체를 제외하여야 할 수 있다. 그러나 특정 수준의 데이터 비율이 상대적으로 적은 경우라 할 지라도, 그 데이터 양이 충분($N > 30$)하다고 판단된다면 이를 포함할지 여부를 신중하게 고려하여 결정할 수 있다.



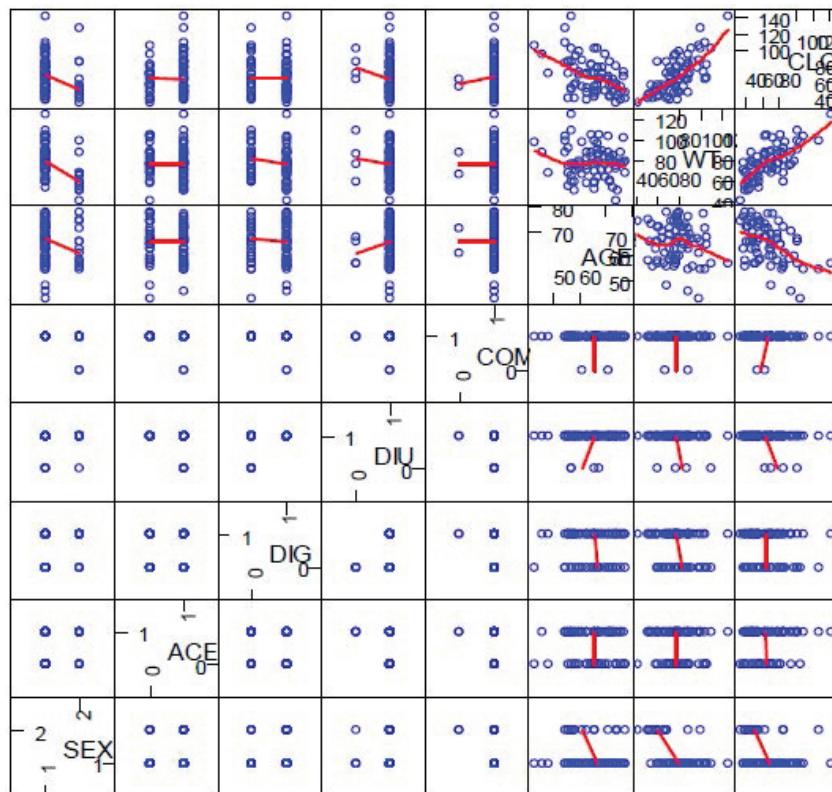
<그림 4> 부적절한 데이터 분포

2)의 경우는, 변수의 척도 특성과 상관 없이 해당 변수를 제외하는 것이 추천된다. 이는 첫번째로, 좁은 분포 범위로 인해 통계학적으로 유의한 상관관계를 얻기 힘들기 때문이며, 두번째로, 설

혹 통계학적으로 유의한 상관관계를 보인다 할지라도, 임상적으로 유의한 범위의 상관성을 보여주기 어렵기 때문이다. 대표적인 경우로는 건강인 대상자에서 얻은 인구학적 정보가 있다. 그러한 정보들 중 체중이나 연령 등이 분포용적 혹은 청소율과 선형적 비례 관계를 가지는 경우를 생각해보자. 이 경우, 건강인 대상자의 특성으로 인해 체중이나 연령 등이 상당히 제한적인 범위에 머무를 가능성이 크며, 따라서 선형적 관계가 실제 관찰된 범위를 넘어 환자에게서도 동일하게 적용되리라는 가정을 하는 것은 상당히 위험하다. 따라서, 공변량 분석 자체가 의미 없는 상황이라고 할 수 있겠다.

11.2.1.2. 잠재적 공변량 간의 상관 관계 분석

본 과정은 다음 2.3절에서 소개할 공선성 분석을 위한 준비 단계로서, 각 대상자 별로 확보된 잠재적 공변량의 값들 간에 나타나는 비례관계 유무를 파악하는 것이다. 우선적으로는 시각적 방법이 활용되며, 통계적 방법을 통해 이를 보강할 수 있다. 이 과정의 핵심적 절차는 각 대상자에서 관찰된 잠재적 공변량 항목들의 값을 그림 5와 같이 scatterplot matrix로 나타내는 것이다. 2.1.1.에서 언급한 바와 마찬가지로, xpose4 (ver. 4.5.X 기준)의 6: Covariate model > 3. Scatterplot matrix of covariates 기능을 통해 간단히 수행할 수 있다. 그 수행 결과는 아래 그림 5에 나타난 바와 같다.



<그림 5> 공변량 간의 상관 관계 탐색을 위한 scatterplot matrix

이러한 플롯을 통해 AGE, WT, CL 등 연속형 변수 간의 상관 관계, 연속형 변수와 AGE, WT, CL을 제외한 나머지 범주형 변수 간의 상관 관계에 대한 탐색적 정보를 확인할 수 있다. 다만, 범주형 변수 간의 상관 관계를 확인하기는 어렵다는 단점이 있으며, 범주형 변수 간의 관계 파악을 위한 통계학적인 방법(odds ratio 등)을 활용하면 도움이 된다. 연속형 변수의 경우에도 시각적인 정보가 충분치 않다면 잠재적 공변량 간의 상관 분석을 통해 상관계수 등을 구할 수 있다.

2.1.1. 절에서는 수행 결과에 따라 일부 잠재적 공변량들을 제외 또는 수정하였지만, 이 절에서 수행한 사항의 결과에 따라 그러한 작업을 수행하지는 않는다. 그러나 궁극적으로 정확한 공변량 모델을 구축하기 위해 매우 핵심적인 작업이 이루어지는데, 이는 어떠한 잠재적 공변량들이 비례 관계를 가지고 있는가의 결과를 요약하여 기록해 두는 것이다. 그리고, 그러한 비례 관계가 나타난 원인에 대해 생리적, 의학적인 근거를 파악하여야 한다. 만일, 두 공변량 간의 비례 관계를 기준의 지식으로 설명할 수 없다면, 그것은 정보 부족 또는 우연에 의한 결과일 수 있다. 이러한 요약 및 부가 정보 자료들은 2.2.절의 수행 결과와 종합하여 실제 공변량 모델 구축을 위한 전략을 마련하는 데에 활용한다.

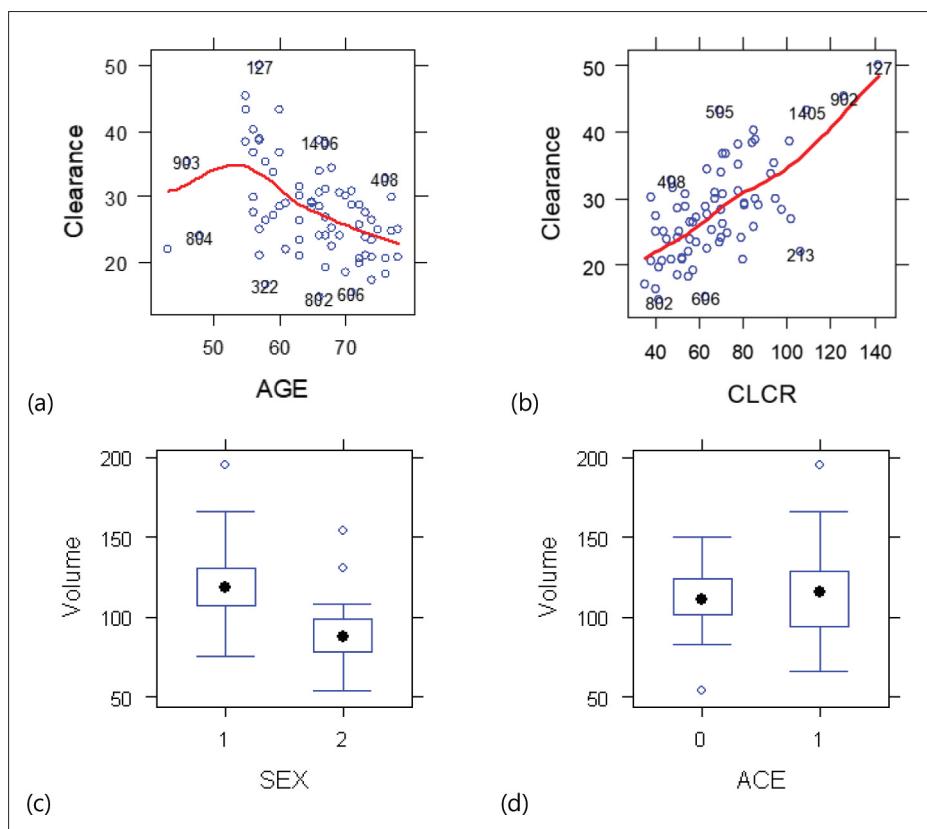
11.2.2. 공변량 스크리닝 (covariate screening)

개별 공변량을 약동-약력학 파라미터에 반영하여, 모델 개선에 대한 유의성 여부를 평가하는 작업이 공변량 분석의 핵심적인 단계이기는 하지만, 잠재적 공변량의 개수는 물론 약동-약력학 파라미터의 개수가 상당히 많은 경우가 대부분이므로 각 잠재적 공변량을 각 약동-약력학 파라미터에 대응시켜 하나하나 이 작업을 수행하는 것은 매우 비효율적일 수 있다. 예를 들어, 약동-약력학 파라미터(ETA가 추정된)의 개수가 8개이고, 잠재적 공변량의 개수가 10개라면 80개의 개별적 모델링 과정을 거쳐야만 모든 공변량 분석을 완료할 수 있으며, 그 결과에 따라 발생하는 다양한 조합을 함께 평가해 보아야 하는 문제도 생겨나게 된다. 이를 피하기 위해서는 대상자 별로 확보된 잠재적 공변량의 값과 각 파라미터의 ETA 값을 이용하여, 실제 모델링을 통해 평가해 볼 만한 가치가 있는 관계들을 사전에 파악하는 단계가 필요한데 이를 공변량 스크리닝이라 한다. 스크리닝은 시각적 방법과 수치적 방법으로 수행할 수 있으며, 두 방법 중 어느 하나에서라도 의미 있는 상관성을 보이는 잠재적 공변량과 파라미터 간의 관계가 있다면, 이를 실제 모델링하여 평가하는 것이 추천된다.

11.2.2.1. 시각적 스크리닝 (visual screening)

시각적 스크리닝의 핵심적 절차는 대상자 별로 확보된 잠재적 공변량의 값과 각 파라미터의 ETA 값을 각 조합 별로 하나의 그림에 나타내어 양의 혹은 음의 상관 관계가 보이는가를 시각적

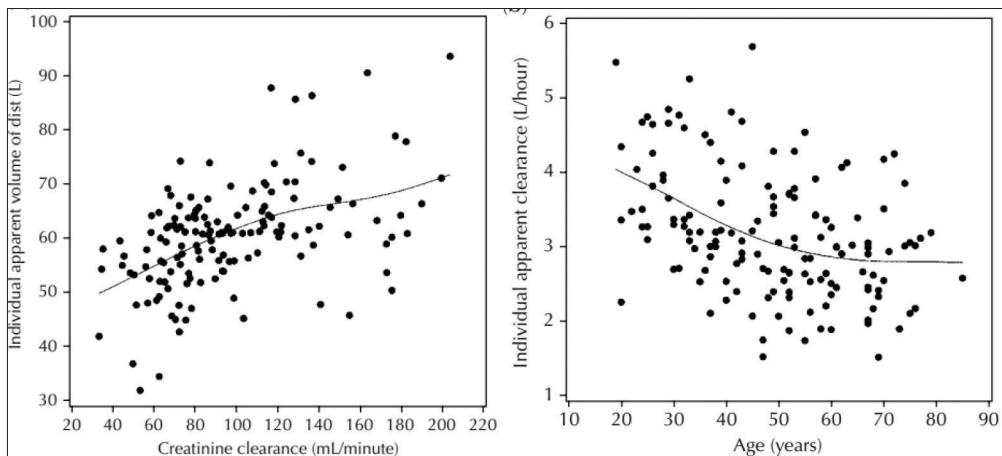
으로 판단해 보는 것이다. 이 때, 보통 공변량을 원인 변수로, 파라미터의 ETA 값을 종속 변수로 보기 때문에(약동-약력학적 파라미터는 각 개인의 특성 또는 특정 상황에 따라 발생한 결과값이라 생각함), 잠재적 공변량 값을 x축에, ETA 값을 y축으로 하여 나타내게 된다. 잠재적 공변량이 연속형 변수라면 이를 scatterplot으로 나타내고, 범주형 변수라면 각 수준 별 boxplot으로 나타낸다. 이 절차는 xpose4(ver. 4.5.X 기준)의 6: Covariate model > 4. Parameters vs covariates 기능을 이용하여 간단히 수행할 수 있다. 그림6은 그 예시로써, 패널(a), (b)는 scatterplot이며, (c), (d)는 boxplot이다.



<그림 6> 시각적 스크리닝을 위한 plot 예시

패널 (b)와 (c)에서는 명확한 상관관계를 확인할 수 있으며, (d)는 상관관계가 없는 것으로 보인다. 따라서, 이 경우, 청소율에 대해 CLCR을, 분포용적에 대해 SEX를 실제 모델링을 위한 잠재적 공변량으로 선정하고, ACE는 제외한다. 패널(a)의 추세선은 선형적 상관관계가 없는 것처럼 보이지만, 해당 패널을 좀 더 자세히 보면 불과 1-2개의 관측값이 추세선의 형태를 변형시키고 있다는 것을 알 수 있다. 이는 ‘2.1.1.2. 부적절한 분포를 보이는 항목’에서 언급한 “특정 독립변수 범위(주로 분포 범위의 양극단)에 대한 정보가 충분치 않음”에 해당하는 것이다. 관측값이 조밀한 영역에서는 분명한 음의 상관관계를 보이고 있음을 알 수 있으므로, AGE 역시 청소율에 대

한 유효한 잠재적 공변량으로서 다음 단계의 평가에 포함하는 것이 바람직하며, 이를 제외하는 오류를 범해서는 안 된다. 이러한 오류는 시각적 스크리닝 과정에서 가장 빈번히 일어나는 것이기도 하다. 일부 경우에는 다음과 같이 반드시 선형적 상관관계를 가진다고 단정 짓지 못하는 사례도 있을 수 있다.



< 그림 7 > 비선형적 상관관계를 가질 가능성이 있는 경우 (Kelly 146 - 147 page)

이러한 잠재적 공변량들은 물론 다음 단계 평가에 포함하는 것이 바람직하며, 선형적 관계 이외의 구조로서 공변량-파라미터 관계를 설명하였을 때 더욱 좋은 결과를 얻을 수 있을 가능성을 반드시 염두에 두어 향후 과정에서 이에 대한 비교가 이루어질 수 있도록 해야 한다. 범주형 공변량에 대해서도 마찬가지 작업이 이루어져야 하며, 이는 이후 절에 공변량 모형의 구조와 관련하여 보다 구체적으로 설명하도록 한다. 이러한 절차 이외에 잠재적 공변량의 값에 따른 weighted residual 값의 분포 경향을 plot으로 보는 절차(xpose4의 6: Covariate model > 6. weighted residual vs covariates)도 있지만, 앞서 언급한 절차에 비해 중요성이 떨어지므로 여기에서는 구체적으로 다루지 않는다.

11.2.2. 수치적 스크리닝 (numerical screening)

수치적 스크리닝의 대표적인 방법은 GAM(Generalized Additive Modeling)이다. GAM은 파라미터의 종류 별로 이루어진다. 또한, GAM은 우리가 직접 수행하는 것이 아니며, 컴퓨터가 파라미터 별로 최적의 모델을 찾을 때까지 자동으로 수행하는 절차이다. 따라서, 우리는 GAM을 실행할 수 있는 환경에서 파라미터를 선택하기만 하면 된다. 이는, Xpose4의 6: Covariate model > 7. GAM을 선택한 후, 파라미터 이름을 입력하는 것이다. 단, base model control stream에서 \$TABLE에 지정한 파라미터명으로 입력해야만 실행이 가능하다.(개인 별 파라미터를 파라미터명 (e.g. CL, V...)으로 출력했다면 파라미터명을, 각 파라미터에 대한 EBE 값(e.g. ETA1, ETA2...)으

로 출력했다면 EBE명을 입력한다.

GAM을 특정 파라미터에 대해 실행하면 컴퓨터는 기본적으로 다음과 같은 작업을 수행한다.

- 1) dataset을 ETA 값 = 특정 값이라는 모델로 fitting하여 AIC 값을 얻는다. (AIC는 이전 장에서 설명함)
- 2) 모든 잠재적 공변량에 대해 ETA ~ 잠재적 공변량 값이라는 선형 모델로 fitting하여 AIC 값을 얻는다. 즉, 잠재적 공변량이 5개였다면, 총 5개의 AIC 값을 얻게 된다.
- 3) 2)에서 얻은 값 중, 가장 낮은 AIC 값을 보인 잠재적 공변량을 선택하고, 그 AIC 값이 1)에서 얻은 값보다 낮으면, 해당하는 잠재적 공변량을 유효한 것으로 판단한다.

이러한 3가지의 절차를 1개의 ‘step’이라 한다. 하나의 step이 수행된 결과는 아래와 같이 표시되며, 이 사례에서는 CLCR이 최선의 결과로 선택되었다.

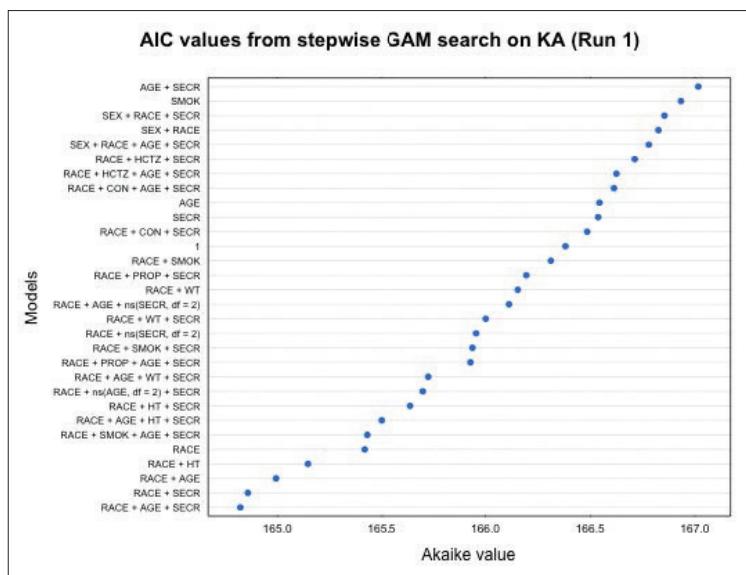
```
Start: CL ~ 1; AIC= 509.3225
Trial: CL ~ SEX + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1; AIC= 510.9846
Trial: CL ~ 1 + ACE + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1; AIC= 506.3714
Trial: CL ~ 1 + 1 + DIG + 1 + 1 + 1 + 1 + 1; AIC= 510.9526
Trial: CL ~ 1 + 1 + 1 + DIU + 1 + 1 + 1 + 1; AIC= 509.0554
Trial: CL ~ 1 + 1 + 1 + 1 + COMP + 1 + 1 + 1; AIC= 511.0383
Trial: CL ~ 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + AGE + 1 + 1; AIC= 497.1803
Trial: CL ~ 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + WT + 1; AIC= 495.3102
Trial: CL ~ 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + 1 + CLCR; AIC= 467.8084
Step : CL ~ CLCR ; AIC= 467.8084
```

< 그림 8 > GAM에서 1개의 step을 실행한 결과

만일, 3)의 조건을 만족하는 잠재적 공변량이 없다면, GAM은 step 1에서 종료되고, 유의한 잠재적 공변량이 없다고 보고한다. 그러나 3)의 조건을 만족하는 공변량이 하나라도 있다면, GAM은 다른 step을 개시하며, 같은 작업을 반복한다. 다만, 다음 step에서는 1)의 기준 AIC가 이전 step에서 선택한 최적 모델의 AIC가 되며, 2)에서는 이전 step에서 선택된 잠재적 공변량을 모델에 유지한 채, 또 하나의 잠재적 공변량을 선형적 구조로서 가법적으로 이어 붙여 해당 모델의 AIC를 평가하게 된다.(예를 들어 CLCR이 이전에 step에서 포함된 상황이라면, ETA1 ~ CLCR + SEX와 같은 구조가 된다.) 이는 통계학적으로 다변량 선형회귀분석에서 사용하는 모델과 동일하다. 이 평가 과정 역시 모든 잠재적 공변량에 대해 이루어지며, 3)의 조건을 만족하는 잠재적 공변량이 없을 때까지 step이 반복된다. 중요한 것은 이미 모델에 포함되어 있는 잠재적 공변량일지라도, 각 step에서 한 번 더 평가가 이루어진다는 것이다.(e.g. ETA1 ~ CLCR + CLCR) 만일, 동일한 공변량이 두 번 이상 선택된다면, 이는 유의한 상관관계가 있지만, 잠재적 공변량과 파라미터 간의 상관

구조가 선형적이 아닐 수 있다는 것을 시사하는 것이므로, 앞서 그림 7에서 언급한 경우와 같이 기록해 두고 다음 과정을 진행하여야 한다.

이제 GAM이라는 의미를 다시 살펴보면, ‘모든 잠재적 공변량에 대해(generalized), 가법적으로(additive), 모델을 수행(modeling)하여, 각 결과를 비교하는 것이다.’라는 것을 알 수 있다. 따라서 별 GAM 수행 결과는 그림 8의 결과를 반복적으로 보여 주는 형태로 확인하기도 하지만, 다음의 그림과 같이 모델 구조에 따른 AIC의 변화를 도식적으로 나타내어 선택된 잠재적 공변량들을 한 눈에 확인하는 경우가 많다.



<그림 9> GAM 실행 summary
(<https://uupharmacometrics.github.io/xpose4/reference/xpose.gam.html>)

11.2.3. 공선성(co-linearity)에 대한 고려

앞선 2.1.2 절에서 잠재적 공변량 간의 상관 관계를 파악하는 작업에 대해 소개한 바 있다. 이는 이 절에서 논의하고자 하는 공선성에 대한 고려를 위한 준비 작업이라고 할 수 있다. 공선성이란 2개 이상의 잠재적 공변량이 서로 비례 관계를 가지는 상황에서, 그러한 잠재적 공변량들이 각각 하나의 약동-약력학 파라미터와 상관 관계를 가지는 경우를 나타내는 용어이다. 예를 들어, ‘공변량 스크리닝 결과 청소율에 체중과 신장이 동시에 가능성 있는 공변량으로 확인된 경우에 실제 공변량 평가 과정은 어떻게 이루어져야 하겠는가?’라는 질문이 발생할 수 있다. 이러한 질문에 대한 적절한 답을 얻기 위해서는 신장과 체중 간의 관계에 대한 파악이 우선되어야 하는 것이다.

어떠한 경우에는 약동-약력학 파라미터 간에도 서로 간에 상관 관계를 가지는 경우가 있어 2개 이상의 약동-약력학 파라미터와 2개 이상의 잠재적 공변량이 모두 상관관계를 보이는 상황도 발

생활 수 있다. 예를 들어, 체중과 신장은 서로 비례 관계를 가지는 것이 일반적인 현상인데, 신장으로 제거되는 약물의 청소율 추정치(Cockcroft-Gault 식 등)과 분포용적 등은 동시에 이러한 신체적 요인들과 비례 관계를 가질 수 있다. 이 경우에도 마찬가지로 2.1.2.절의 공변량 간의 상관성 탐색 결과가 필요하다. 다만, 약동-약력학 파라미터들 간의 상관성 분석은 염밀하게는 공변량 분석 이전의 기반 모델 구축 단계에서 온전히 수행되어야 하는 작업이므로 이 장에서는 다루지 않았다(이미 상관성에 대한 정보가 갖추어져 있다고 전제함). 혼합효과모형 분석에서는 개별 약동-약력학 파라미터를 각 개인에서 분명하게 추정 가능한 수준의 정보가 데이터셋에 갖추어져 있지 않은 경우에 파라미터의 ETA 간의 상관성이 유도(induction)되는 특성이 있어, 이러한 문제가 심한 경우에는 특정 파라미터의 ETA를 추정하지 않거나, 파라미터 재설정(re-parametrization) 등의 해결책을 사용한다. 그러나 정보가 충분히 확보된 경우에도 생리학적으로 상관성을 가질 수밖에 없는 파라미터들을 모델링의 목적에 따라 각각 독립적으로 추정해야 하는 경우가 많아, 공선성에 대한 고려는 필수적이면서도 상당히 까다로운 작업이 된다.

위의 경우에는 공변량에 대한 본격적인 평가에 앞서 뚜렷한 기준을 설정하여 접근하여야 한다. 일반적으로 아래와 같은 기준으로 최선의 평가 전략을 구축한다.

- 1) 개별 파라미터-공변량 관계는 생리학적으로 타당한가?
- 2) 공변량 스크리닝 단계에서 특정 파라미터와 보다 큰 상관성 혹은 AIC 감소를 보여준 관계는 무엇인가?
- 3) 공선성 관계를 가지는 하나의 파라미터-공변량 관계를 모델에 반영한 후에 또 다른 파라미터-공변량 관계를 추가하고자 한다면, 이를 지지할 수 있는 생리학적인 혹은 수학적인 관계가 있는가?

공선성은 매우 많은 상황에서 다양한 유형으로 발생하기 때문에 공변량 평가를 위한 표준적인 기준을 제시하기는 어렵다. 따라서, 모델링의 목적 등에 대한 고려와 관계된 다양한 전문가들의 의견을 종합하여 궁극적인 평가 계획 및 공변량 포함 여부 등을 결정해야 할 것이다.

11.2.4. 공변량 평가: 전진선택(forward-selection)

이 절의 논의에 앞서 다시 한번 주지하고자 하는 것은 본격적인 공변량 평가 방법은 시간이 많이 걸리는 작업이라는 것이다. 이는 개별 파라미터-공변량 관계를 실제 제어 구문에 반영한 후, 이를 실행하여 그러한 관계가 모델에 긍정적인 영향을 주는가를 평가하는 작업이 파라미터-공변량 관계 별로 일일이 이루어져야 하기 때문이다. 따라서, 효과적인 평가 계획을 수립하는 것이 무엇보다도 중요하며, 2.1~2.3의 절차가 올바르게 수행되었다면, 이 절에서 수행하고자 하는 공변량 평

가 과정에 투입되는 시간과 노력을 절감할 수 있을 것이다. 이제부터는 공변량 평가의 첫 단계인 전진선택법에 대해 알아보도록 하겠다.

11.2.4.1. 전진선택이란?

전진선택은 2.3절에서 약동-약력학 파라미터와 유의한 상관관계를 가질 가능성이 있다고 평가된 공변량들을 실제 모델의 제어구문에 반영하여 평가하는 것이다. 제어구문에 반영한다 함은 특정 약동-약력학 파라미터를 기반 모델에서와 같이 특정한 THETA에 대응시키는 것이 아니라, 공변량과 가장 가능성 있는 관계로서 표현하는 것을 의미한다.(공변량-파라미터 관계에 대해서는 다음 절에 설명함) 예를 들어, 분포용적과 체중이 선형적 상관관계를 가질 수 있다고 판단한다면, 기반 모델의 제어구문을 다음과 같이 변경하면 된다.

$$V = \text{THETA}(i) \rightarrow V = WT * \text{THETA}(i) + \text{THETA}(i+1)$$

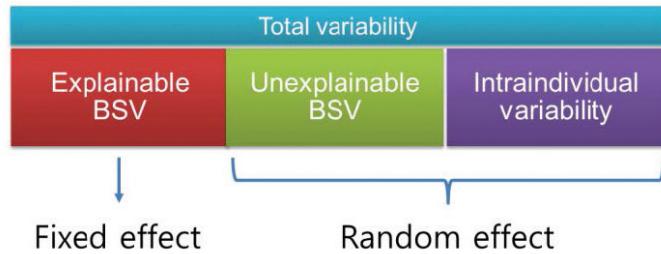
제어구문이 변경되었다면 이제 이를 실행하여, 그러한 변경(공변량의 반영)이 모델의 성능을 개선하는지를 평가하여야 한다. 평가의 요소는 다음의 세 가지이다.(각각에 대해서는 하위 절에서 구체적으로 설명한다.)

- 1) 목적함수값(objective function value, OFV)가 이전 모델에 비해 특정 cut-point 이상 감소하는가?
- 2) 공변량을 반영한 파라미터에 대응하는 개인 간 변이(between-subject variability, BSV)가 이전 모델에 비해 감소하는가?
- 3) 이전 모델에 비해 잔차의 뚜렷한 증가가 없는가?

1)은 공변량이 전체 모델의 성능을 개선하는지를 평가하는 기준이다. 제시한 특정 cut-point란 기반 모델 구축 시 적용한 바와 마찬가지로, 모델의 개선을 평가하기 위한 가능성도비검정 (Likelihood-Ration Test, LRT) 방법에 따라 정해진 p-value에 대응하는 OFV의 감소 값을 의미 한다. 일반적으로 다음의 표를 참고한다.

Δ No. of parameter	Δ -2LL by p-value		
	p = 0.05	p = 0.01	p = 0.001
1	3.84	6.63	10.8
2	5.99	9.21	13.8
3	7.81	11.3	16.3
4	9.49	13.3	18.5

2)는 매우 중요한 개념으로, ω_{i2} 의 감소로 판단한다. 이는 임의 효과(random effect)로 남겨져 있던 해당 파라미터의 개인 간 차가 고정 효과(fixed effect)로 적절히 설명되어, 시뮬레이션 과정 등에 활용이 가능한가를 평가하는 기준이다. 다음의 그림을 통해 그 의미를 파악할 수 있다.



특정 개인이 아닌 전체 인구집단에서 공변량과 파라미터가 일정한 관계를 갖는다면 이는 더 이상 설명 불가능한 개인차가 아니다. 따라서, 이는 설명 가능한 개인차로서 모델에 반영이 되며, 이렇게 적절히 반영된 공변량은 고정효과가 되는 것이다. 그렇다면 설명 불가능한 개인차의 크기는 줄어드는데 이것이 모델에서는 다음과 같이 표현된다.

$$V = \text{THETA}(i) * \exp(\text{ETA}(i)) \rightarrow V = (\text{WT} * \text{THETA}(i) + \text{THETA}(i+1)) * \exp(\text{ETA}(i))$$

왼쪽의 경우와 오른쪽의 경우 $\text{ETA}(i)$ 의 의미는 어떻게 다르겠는가? 왼쪽의 경우, 분포용적에 대해 제공된 공정효과는 집단의 대표값인 $\text{THETA}(i)$ 뿐이다. 따라서, 이 값과 각 개인의 분포용적 값 차이는 모두 $\text{ETA}(i)$ 로 설명된다. 이제 오른쪽을 보면, 고정효과로서 체중과의 선형적 관계가 제시되었다. 즉, 체중이 큰 사람은 분포용적이 크다는 일반적 경향은 고정효과로 설명이 되는 것이다. 결국 이 경우 $\text{ETA}(i)$ 는 체중의 차이가 무시된 집단의 대표값과 각 개인 값의 차이가 아닌, 같은 체중을 가진 사람들의 대표값과 각 개인 값의 차이가 된다. 따라서, 각 $\text{ETA}(i)$ 의 크기는 왼쪽에 비해 오른쪽에서 줄어들게 되고, 이는 궁극적으로 ω_{i2} 의 감소 효과를 일으키게 되는 것이다. 한 가지 추가할 사항은 시각적 스크리닝에서 본 바와 같은 공변량과 개인 별 파라미터 값 간의 scatterplot에 대한 것이다. 위에서 설명한 이유로 왼쪽의 $\text{ETA}(i)$ 는 체중과 일관된 경향을 가지는 값이 될 것이나, 오른쪽의 $\text{ETA}(i)$ 는 체중과 무관한 경향을 가지는 값이 되어야 한다.(체중의 영향은 고정효과로 설명이 되고, 남은 개인 간 차는 체중과는 무관한 차이일 것이므로) 따라서, 오른쪽 상황에서 체중과 $\text{ETA}(i)$ 간의 scatterplot을 그리면 경향성이 없게 되는 것이 정상이며, 만일 경향성이 보인다면 공변량-파라미터 관계가 최적의 구조로 구현되지 않았다는 것을 의미하는 결과라 할 수 있다. 이 경우에는, 2.4.2를 참고하여 새로운 공변량-파라미터 구조 모델을 시도해 보아야 한다.

3)은 이상치(outlier)와도 관련이 있는 사항으로서, 대부분의 사람에서 설명력이 개선되는 경우

1), 2)의 조건을 만족하지만, 드물게는 새롭게 반영되는 공변량-파라미터 간의 고정효과와 완전히 다른 trend를 가지는 개인이 있어 잔차가 증가하는 상황이 발생하기도 한다. 따라서, 이 경우에는 추후 진행할 시뮬레이션 등의 목적 등을 고려하여 공변량을 반영할 것인가를 선택해야 할 수 있다.

특정 공변량이 위의 세가지 기준을 모두 만족하여 유의미한 공변량으로 확인된다면, 이제 해당 공변량은 모델에 그대로 둔 채로 새로운 공변량을 같은 방법으로 모델에 반영 및 평가하게 된다. 공변량 스크리닝 단계에서 평가 필요성이 제시된 모든 공변량에 대하여 이 과정을 반복 수행한다. 어떤 순서로 공변량을 모델에 반영하여 평가하여야 하는가에 대해 정해진 이론은 없다. 하지만, 일반적으로 공변량 스크리닝 단계에서 시각적으로 좋은 상관관계가 보였거나 GAM 단계에서 AIC의 감소가 컸던 순으로 전진선택을 수행하게 된다. 추가 사항은 J.S.Owen과 J.Fiedler-Kelly가 저술한 Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models의 5.7.6-7절을 참고할 수 있다.

11.2.4.2. 공변량-파라미터 간의 관계 모델

2.4.1에서 선형적 관계로 공변량을 반영하는 예시를 제시하였다. 많은 경우에 이러한 선형적 모델은 공변량 평가의 기본 구조가 된다. 그러나, 시각적 스크리닝 단계에서 선형적 관계가 아닌 것으로 보이거나, GAM 과정에서 2번 이상 선택되는 잠재적 공변량 등은 선형적 관계 이외에 보다 적합한 공변량-파라미터 관계를 가질 수 있다. 심지어 이러한 잠재적 공변량들은 단순 선형 모델을 이용한 공변량 반영 및 평가 시 2.4.1에 제시한 3가지 기준을 만족하지 못할 수 있으므로, 해당 잠재적 공변량들에 대해서는 선형적인 관계로 공변량의 유의성을 평가만을 수행해서는 안 되며, 이후 또 다른 구조를 이용한 평가가 필요하다. 아래는 연속형 변수로 측정된 공변량에 대해 적용할 수 있는 다양한 구조들의 예시이다.

<ul style="list-style-type: none"> - Linear <ul style="list-style-type: none"> • $CL = CL_{pop} + slope * WT$ • $CL = CL_{pop} + slope * (WT - WT_{pop})$ (Centered) - Scaling <ul style="list-style-type: none"> • $V = WT * V_{kg}$ (Only permitted to WT) - Piecewise linear <ul style="list-style-type: none"> • $CL = CL_{pop} + (WT < 40) * slope_1 * (WT) + (WT \geq 40) * slope_2 * (WT)$ - Power <ul style="list-style-type: none"> • $CL_i = CL_{pop} * WT_i^{exponent}$ (Allometric model: exponent=0.75) • $CL_i = CL_{pop} * (WT_i / WT_{pop})^{exponent}$ (Normalized by population mean) - Exponential <ul style="list-style-type: none"> • $CL_i = CL_{pop} * \exp(slope * WT_i)$
--

강조하고자 하는 바는 scaling에 관한 것으로, 이는 2.4.1에서 제시한 분포용적과 체중 간의 관계 중 절편 부분을 제거한 것이다. 일반적으로 이러한 관계 설정은 분포용적과 체중 간에만 정당화되는 것으로 알려져 있다. 체중 이외의 공변량에 대해서는 일반적으로 잘 사용하지 않는 구조이며, 다른 체중-파라미터 간의 관계에 대해 이 관계를 적용하기 위해서는 절편이 모델 개선에 도움이 되지 않는다는 객관적인 증거가 있어야만 한다. 다음은 범주형 변수로 측정된 공변량에 대한 구조들이다.

- Linear
 - $CL = CL_{pop,female} + Male_diff * SEX$
- Proportional
 - $CL = CL_{pop,female} * (1 + Male_diff * SEX)$
- Power
 - $CL = CL_{pop,female} * Male_diff^{SEX}$
- Exponential
 - $CL = CL_{pop,female} * \exp(Male_diff * SEX)$

위의 예에서 SEX는 성별을 뜻하며, 여성은 0, 남성은 1의 방식으로 coding할 수 있다. 만일, 특정 공변량이 3개 이상의 범주를 가지는 경우에는 위의 예와 같이 일관된 수식으로서 표현하기 어려운 상황이 많아, 제어구문 중 IF문을 사용하여, 각 범주 별로 파라미터 값을 각각 추정하게 할 수도 있다. 이 때 범주 하나 당 하나의 THETA가 대응되므로, 2.4.1의 1) 기준 평가 시 이를 고려해야 한다. 또한, 범주 별로 분산을 같다고 가정할 지, 다르다고 가정할 지 역시 모두 OFV 등의 기준을 이용하여 평가해 보아야 한다는 어려움도 있다. 범주형 변수가 가진 수준의 수가 충분히 많아지면, 이를 연속형 변수와 유사하게 처리할 수 있다는 이론도 있으나, 일반적인 모델링에서는 용량(증량 시험 등에서)을 제외하고 이렇게 다양한 수준의 범주형 자료가 수집되는 경우는 많지 않아 여기에서는 다루지 않는다.

11.2.5. 공변량 평가: 후진제거(backward-elimination)

후진제거는 전진선택이 완료된 후 수행하는 절차이다. 전진선택은 스크리닝에서 확인된 잠재적 공변량 중, 2.4.1의 세 가지 기준을 만족하여 유의한 공변량으로 선택되는 것이 더 이상 없을 때까지 진행한다고 하였으며, 이 절차가 끝났더라도 후진제거를 통해 선택된 공변량들을 재평가해야 한다는 것이 핵심이다. 후진제거 시에는 공변량이 모델에 포함된 순서의 역순으로 공변량을 하나씩 모델에서 빼 보면서, 그러한 공변량의 제거가 모델의 유의미한 악화를 유발하는가를 평가한다. 예를 들어, 전진선택 시 A, B, C, D 네 개의 공변량이 순서대로 유의한 공변량으로 선택되었다고

하자. 이 경우 후진 제거는 A,B,D를 가진 모델, A,C,D를 가진 모델, B,C,D를 가진 모델 순으로 수행한다. 마찬가지로 2.4.1.의 세 가지 기준을 이용하며, 특정한 공변량 제거 시에 유의미한 OFV의 증가가 있는가?, ω_i 가 증가하는가?, 잔차에 변화가 없는가?의 기준을 통해 세 가지를 모두 충족하는 경우 유의미한 공변량으로 확정한다.

이 작업을 수행하는 이유는 아래와 같이 매우 간단하다.

- 1) 앞서 전진선택 수행 시, 일반적으로 공변량 스크리닝 단계에서 시각적으로 좋은 상관관계가 보였거나 GAM 단계에서 AIC의 감소가 컸던 순으로 수행한다고 하였으나, 이러한 순서가 반드시 지켜지는 것은 아니다.
- 2) 전진선택의 기본적 원리는 단변량 대 단변량의 관계이므로, 여러 가지의 공변량-파라미터 효과가 종합된 모델에서 개별 공변량-파라미터 관계가 여전히 유효한 것인지를 확인할 수 없다.

분포 용적에 대해 체중과 BMI 모두 가능성 있는 잠재적 공변량으로 선택된 상황에서, 체중-BMI 순으로 전진선택을 수행하였고, 둘 모두 공변량으로 선택되었다 하더라도, 후진제거 실시 과정에서 체중은 유의미한 공변량이 아닌 것으로 확인될 수 있다. 이것이 후진제거가 필요한 단적인 상황으로서, 보다 파라미터와 상관관계가 좋으며, 이전에 포함된 공변량의 정보를 일부 가진 공변량이 전진선택에서 이후에 평가되었을 때, 이전에 포함된 공변량이 더 이상 필요 없음에도 불구하고 모델에 남아 있게 되는 상황을 피하고자 하는 것이다. 이는 앞서 언급한 공선성과 관련이 있는 문제이며, 사전에 공선성을 파악하여 보다 좋은 공변량을 선별적으로 선택할 수도 있지만, 판단이 어려운 경우에 후진 제거를 실시하면 정확한 통계적 근거를 통해 불필요한 공변량을 제거할 수 있다. 후진 제거 시에는 OFV 변화에 대해 전진선택보다 더 엄격한 p-value를 적용하기도 한다. 추가 사항은 J.S.Owen과 J.Fiedler-Kelly가 저술한 *Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models*의 5.7.8절을 참고할 수 있다.

11.3. 공변량 분석 관련 추가 고려 사항

공변량 분석에서 무엇보다도 중요한 고려 사항은 바로 생리학적 타당성이다. 항목 평가에서 후진제거에 이르기까지 생리학적 타당성은 늘 고려되어야 한다. 실제 모델링 수행 시 접하게 되는 가장 흔한 상황은 전진선택과 후진제거의 모든 절차를 완료한 후 (통계학적 타당성을 확보하였다 는 의미임) 특정 파라미터에 대해 생리학적으로 관련성이 적은 항목이 모델에 유의한 공변량으로

남아 있는 경우이다. 이 경우, 이러한 결과를 생리학적으로 해석해 낼 수 있는가가 그러한 공변량을 최종적으로 선택할 것인지 말 것인지를 결정하는 핵심 요소가 된다. 예를 들어, 신장으로 제거되는 약물의 청소율이 간의 기능을 나타내는 혈중 알부민 수치나 프로트롬빈 시간(prothrombin time) 등과 비례 관계를 가지는 결과가 도출되었다 한다면, 이것이 생리학적으로 타당하지 않은 것인가? 일반적인 관점에서 이는 우연의 산물이거나, 해석할 수 없는 외부 요인의 결과라고 볼 수도 있겠지만, 이러한 데이터가 진행된 간경변 환자에서 확보된 것이라면, 간 기능 저하에 의한 신기능 저하를 충분히 의심할 수 있을 것이다. 따라서, 생리학적 타당성이란 고정된 개념이 아니라, 데이터가 확보된 대상자의 특성과 연구 대상 의약품의 특성 등이 종합적으로 해석되어야 확보할 수 있는 것이라 하겠다. 반대로 이미 잘 알려져 있는 공변량-파라미터 관계가 있고, 공변량에 대한 정보도 충분히 확보되었음에도 불구하고 그러한 공변량-파라미터가 최종 모델에서 통계적으로 유의하게 선택되지 않을 때, 그 이유에 대한 정당화 역시 필수적으로 요구된다. 이 경우에는 모델링 과정에서 세운 가정이나 모델 구조 등에 문제가 없었는지를 다시 한 번 확인해야 하며, 혼란 변인 등의 역할에 대해서도 생각해 보아야 한다. 해당 내용은 최종 모델링 보고서 등에 포함하는 것이 추천된다.

공변량이 포함된 모델에 대한 평가(evaluation) 시에는 주요 공변량의 수준 별로 Visual Predictive Check (VPC)를 수행하는 것이 필수적이다. 앞서 특정 개인에게는 일반화된 고정 효과로서의 공변량-파라미터 관계가 잘 적용되지 않을 수도 있다고 설명하였는데, 이는 해당 공변량의 특정 수준에 대해서도 마찬가지이다. 가장 흔하게 접하는 경우는 여러 개의 용량이 포함된 데이터셋을 모델링하는 경우에, 용량-생체이용률 간 관계를 도입하는 경우이다. 또는, 연령이 광범위하게 분포하는 데이터셋에서 연령-청소율 간의 관계도 유사한 경향성을 가진다. 모델링 과정에서 OFV의 감소가 가장 구조로서 공변량-파라미터 관계를 표현하게 되는데, 이러한 방법의 가장 큰 문제는 측정값의 개수가 충분치 않은 공변량의 특정 수준을 잘 반영하지 못할 수 있다는 것이다. 이에 따라, 공변량 수준(특정 용량 또는 연령 범위 등)에 따라 VPC를 수행하면, 모든 수준에서 측정값과 모델 예측값이 적절히 대응하고 있는지를 평가할 수 있음과 동시에 앞서 언급한 문제에 의해 잘 예측되지 않은 수준이 어느 것인지도 확인할 수 있다. 심지어 공변량 모델링 시 간과한 부적절한 공변량-파라미터 관계까지도 확인할 수 있으므로, 이러한 평가 과정은 반드시 수행되어야 할 것이다.