

[ PIPET / Q-fitter Pharmacometrics Course ]

## Basic-2 모델 구축의 기초



[ PIPET / Q-fitter Pharmacometrics Course ]

## Basic-2 모델 구축의 기초

임동석 전상일 배균섭 한승훈

한성필 이소진 김정렬



<b>Chapter 12</b>	모델 진단평가 개론	007
<b>Chapter 13</b>	모델 적합 상태에 대한 진단	016
<b>Chapter 14</b>	NONMEM의 \$COVARIANCE	024
<b>Chapter 15</b>	모델 파라미터의 적절성	039
<b>Chapter 16</b>	모델의 예측성능 평가	046
<b>Chapter 17</b>	약동-약력(PK-PD) 모델링의 이론적 기초	055
<b>Chapter 18</b>	약동,약력학 연결 방법	061
<b>Chapter 19</b>	다양한 약물효과 모델	079
<b>Chapter 20</b>	지연효과 모델	089



# 모델 진단 평가 개론

한승훈

## 12.1. 서 론

계량약리학에서 사용하는 다양한 방법론 중 가장 대표적인 것은 혼합효과 모델링-시뮬레이션이며, 이 일련의 과정에서 가장 핵심이 되는 것은 ‘신뢰할 수 있는’, 그리고 신뢰할 수 있으므로 ‘유용하다고 인정되는’ 모델이라고 할 수 있다. 계량약리학자는 이런 모델을 구축하고, 이를 기반으로 경험하지 못한 다양한 상황에 대한 가상 실험(또는 임상시험)을 실시할 수 있다. 다만, ‘신뢰할 수 있는 모델은 이러이러한 것이다.’라는 식으로 정의하는 것은 거의 불가능에 가깝다. 어느 정도의 신뢰가 필요한지, 얼마나 실제 상황을 잘 모사하여야 신뢰할 수 있는 것인지에 대한 객관적이며 절대적인 지표가 없기 때문이다. 따라서, ‘신뢰할 수 있다’고 함은 상황에 따라 가변적인 것이며, 모델링의 대상이나 목적에 따라 사용한 모델이 ‘신뢰할 수 있음’을 적절히 입증하는 절차가 필요하다. 그리고 이런 입증을 위해 활용되는 방법론이 바로 모델의 진단 또는 평가라 하는 절차이다.

모델 진단/평가의 구체적 내용을 살펴보기 전에, 계량약리학의 본질적인 필요성과 연결 지어 앞서 언급한 ‘신뢰성’이라는 개념에 대해 조금 더 구체적으로 생각해 볼 필요가 있다. 계량약리학 분석은 신약 개발 또는 임상 약물치료 상황에서 제시되는 특정한 질문들에 대한 타당한 해답을 얻기 위해 수행하는 것이다. 예를 들어, “목표 적응증을 가진 환자에서 임상적으로 적용 가능한 최적의 용량-용법은 어떤 것인가?”라는 질문에 대한 답을 얻기 위해서는, 기존에 확보한 약동-약력학 자료(비임상/임상)로부터 최선의 모델을 구현하고, 이를 이용한 다양한 시뮬레이션을 수행함으로써 최대의 유효성과 안전성을 충족하는 용량-용법을 찾게 된다.



그림 1. 모델링-시뮬레이션 workflow 및 구성 요소

이런 일련의 과정(그림 1)을 잘 생각해 보면 궁극적으로 도출되는 결과의 신뢰성에 다음의 영향 요인들이 있음을 알 수 있다.

- 1) 자료 신뢰성: 데이터의 품질(얼마나 정확한가?)과 양(얼마나 충분한가?)
- 2) 모델 신뢰성: 주어진 자료에 비추어 판단한 모델의 정확성, 정밀성, 재현가능성
- 3) 예측 신뢰성: 시뮬레이션 시나라오와 절차의 타당성

따라서, 독자는 ‘모델링의 절차’에 초점을 두는 이 장에서 다루고자 하는 신뢰성의 개념이 위에 제시한 3개의 요인 중 2)에 해당하는 것임을 미리 이해할 필요가 있다. 자료 신뢰성은 그러한 자료를 얻고자 하는 ‘실험 또는 시험의 설계와 수행’과 관련이 있는 것이며, 예측 신뢰성은 어느 수준의 신뢰성이 입증된 모델을 확보한 상황에서 수행하는 ‘시뮬레이션의 절차’와 관련이 있는 것이기 때문이다.

이제 모델 진단/평가의 정확한 개념과 개별 절차에 대한 개략적 설명을 통해 이 교재 전반에서 다루는 내용에 대한 독자의 이해를 증진하고자 한다.

## 12.2. 모델 진단과 평가의 일반 특성

모델의 진단/평가는 용어를 사용함에 있어 의문을 가지는 독자들이 있을 수 있다. 진단이면 진단이고, 평가면 평가지 왜 이 두 용어가 계속 같이 붙어 다니는 것인가? 이에 대한 답변을 얻기 위해서는 진단과 평가가 무엇인가에 대한 정의가 필요한데, 전문가마다 이에 대한 견해는 일부 차이가 있는 경우가 많아 어느 것이 옳다고 특정하기는 쉽지 않다. 그러나 본 교재에서는 설명을 위해 진단과 평가를 다음과 같이 정의하고자 한다.

- 진단(diagnostics): 모델의 불완전성을 파악하여, 이를 개선함으로써 최선의 모델을 얻고자 수행하는 절차
- 평가(evaluation): 최종 모델의 신뢰성을 입증하여 모델링-시뮬레이션의 타당성을 확보하자고자 수행하는 절차

다시 말해, 진단은 최종 모델을 구현하기 위한 일련의 과정 중 수행하는 것이며, 평가는 최종 모델을 확보하고 난 후 수행하는 것이라고 구분하고자 한다.

이제부터는 진단/평가는 용어와 연결하여 그 구성 요소를 설명한다. 현재 대부분의 계량약리학 워크샵이나 교재 등은 모델링-시뮬레이션의 수행 절차에 그 초점을 두고 있다. 따라서, 절

차적인 특성들을 기준으로 내용이 구성될 수밖에 없는데, 모델을 진단하거나 평가하는 것은 앞서 언급한 것처럼 의도는 다르지만, 각각의 구성 요소와 수행 절차가 같기 때문에 함께 진단/평가라는 용어로 합쳐서 설명하는 것이다. 이는 마치 임상시험 등에서 사용하는 QC/QA의 개념과 유사하다. 두 작업에서는 유사하게 근거 문서 대조 작업이나 표준작업지침서(standard operating procedure, SOP) 검토 등이 이루어지지만, 전자의 경우는 부족한 부분을 보완하여 시험이 적절하게 수행되도록 하는 데에 반해 후자의 경우는 해당 임상시험이 적절하게 수행되었음을 보증하는데에 그 목적이 있다. 따라서, 모델의 진단/평가와 관련된 절차는 서로 다른 것이 아님을 이해해야 하며, 이보다는 최종 모델 확보 이전의 모델링 단계에서는 필요에 따라 적절한 진단 기법을 사용하고, 최종 모델 확보 이후에는 이것이 정당하다는 것을 가능한 모든 기법을 통해 입증해야 한다는 것이 보다 옳은 설명일 것이다(표 1).

표 1. 모델 진단과 평가의 특성

Model diagnosis	Model evaluation
Defects in the model are pointed out	Quality is established to the model
can be implemented as brief procedures	A medium to long-term process (e.g. simulations); cannot be implemented quickly
focus on outputs - work-in-progress and individual models (NOT the final model)	focus on process - how models are developed or established
Achieved by partial inspection on modeling outcome	Achieved by full validation on the final model
Targeted at modeling procedures	Targeted at model quality
Emphasis on the standards	Emphasis on the purpose

Modified from the contents from <https://www.tutor2u.net/business/blog/qa-which-is-best-quality-control-or-quality-assurance>

물론, 최종 모델에 대한 타당성 입증은 작업 전체의 흐름에 대한 확인 절차(예> 파라미터 추가에 따른 최소 목적함수값(minimized values of objective function) 감소 추이 등) 등을 추가해야 할 수 있지만, 이 역시 기초적 방법론에서는 본 교재에서 설명하는 진단/평가 기법의 확장된 범위 안에 있다고 하겠다.

모델 진단/평가는 대상이 되는 모델의 NONMEM 실행결과가 적절히 얻어졌음을 전제로 한다. 즉, NONMEM 실행결과(output) 파일에서 NONMEM 실행이 적절히 이루어지지 않았다는 근거(예> MINIMIZATION TERMINATED 메시지 또는 PARAMETER NEAR BOUNDARY 메시지 등)가 있다면, 그 이후의 모델 진단/평가는 의미가 없다. 따라서, 특정 모델에 대한 NONMEM 실행 후에는 반드시 실행결과 파일을 확인하여 데이터에 대해 모델의 적합이 적절히 이루어졌음을 확

인하는 것이 중요하다. 이를 조금 더 확장해 보면, “모델의 적합이 적절히 이루어졌다.”라는 표현과 “최적의 모델이다.”라는 표현의 차이를 이해할 수 있다. 어떤 모델이건 기본적으로 주어진 구조와 데이터의 적합이 최선으로 이루어진 결과를 바탕으로 진단/평가가 수행되는 것이고, 다양한 진단/평가 결과 가장 좋은 결과를 보이는 모델이 최적의 모델인 것이다.

### 12.3. 모델 진단/평가의 요소

일반적으로 모델을 진단하거나 평가할 때 3가지의 요소를 확인한다. 이는 다음과 같다.

- 적합도(goodness-of-fit, GoF)
- 파라미터 정확성(accuracy)/정밀성(precision)
- 재현성(reproducibility)

적합도는 제시한 모델 구조를 통해 데이터의 전체적 경향과 개별 데이터가 만족스럽게 설명되는가에 관한 요소이며, 파라미터 정확성/정밀성은 제시한 모델로 데이터를 적합하였을 때 추정되는 파라미터의 신뢰성과 관련된 요소이다. 재현성이란, 원본 데이터에 준하는 상황에 대한 시뮬레이션을 수행하였을 때, 전체적인 경향이 원본 데이터와 유사한가에 관한 요소인데, 모델링-시뮬레이션 초보자 입장에서는 적합도와 재현성 간의 차이를 직관적으로 이해하기 어려울 수 있다. 이는 이후 내용에서 보다 구체적으로 다루도록 한다. 각각의 요소는 시각적인 방법과 수치적인 방법으로 확인할 수 있으며, 다음의 표로 구체적인 방법론을 요약하였다.

표 2. 모델 진단/평가의 요소 별 수행 방법론 요약

	Numerical	Visual
적합도 (goodness-of-fit, GoF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fit statistics (OFV, iOFV)</li> <li>• Akaike information criterion (AIC) for non-nested model</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goodness-of-fit plot</li> <li>• Individual plot</li> </ul>
파라미터 정확성 (accuracy) / 정밀성(precision)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parameter estimates</li> <li>• Parameter imprecision estimates (by NONMEM)</li> <li>• EBE shrinkage</li> <li>• Bootstrap median &amp; confidence interval</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empirical Bayes Estimate(EBE) distribution</li> </ul>
재현성 (reproducibility)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posterior Predictive Check (PPC)</li> <li>• Numerical Predictive Check (NPC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visual Predictive Check (VPC)</li> </ul>

### 12.3.1. 적합도의 확인 방법

적합도를 확인하는 가장 대표적인 척도는 목적함수값(objective function value)이다. Basic-1 과정을 이수한 독자라면 목적함수값에 대해 어느 정도 이해하고 있을 것이며, 이 값이 작을수록 적합도가 좋다는 것 역시 인지하고 있을 것이다. 이는 모델 전체의 적합도를 나타내는 대리자 역할을 하는데 이를 이용한 적합도 확인에 대해 설명하기 전에 중요한 전제조건 세 가지를 먼저 언급하고자 한다.

첫 번째 전제조건은 유효한 실행 결과이다. 모든 NONMEM 실행에서 NONMEM은 주어진 구조 내에서 파라미터 값을 조정해 가면서 최적의 적합도를 가지는 파라미터를 추정하게 되므로, 이 과정 속에서 목적함수값은 지속적으로 감소하게 된다. 결국 NONMEM은 실행결과 파일에 제시된 구조 하에서 파라미터 값 조정을 통해 확보할 수 있는 목적함수의 값들 중에서 가장 작은 값을 보고하는데, 이것이 바로 최소화된 목적함수값(minimized objective function value)이며, 바로 이 값이 적합도 평가에 사용되는 값이라는 것을 반드시 기억해야 한다. 따라서, 이런 최소화가 적절히 이루어지지 않은 실행 결과(MINIMIZATION SUCCESSFUL 메시지가 출력되지 않은 경우)에 보고된 목적함수값을 모델 진단/평가에 활용해서는 안 된다.

두 번째 전제조건은 목적함수값이 포함 관계를 갖는 모델(nested model) 간의 상대평가의 척도라는 것이다. 간단히 말해, 목적함수값은 데이터 레코드의 개수나 잔차모델의 구조에 따라 영향을 받는다. 따라서, ‘목적함수값이 OOO’라는 문구만을 통해서는 그 모델의 적합도가 좋다거나 나쁘다는 결론을 내릴 수 없다. 목적함수값을 이용해 적합도를 진단할 때에는 비교 대상이 되는 모델이 반드시 존재해야 하며, ‘목적함수값으로 판단할 때 A모델이 B모델보다 적합도가 좋다.’라는 식의 해석이 이루어져야 한다. 또한, 비교 대상이 되는 모델 간에는 포함(nested)관계가 존재해야 하는데, 한 모델의 구성 요소를 삭제하지 않은 상태에서 새로운 모델의 요소가 부가되어야 한다. 예를 들어, 2구획 모델은 1구획 모델을 포함하는 모델이다. 그러나, 같은 2구획 모델이라도 약물 제거에 관한 구조(linear vs non-linear)가 아예 다르거나, 보다 복잡한 흡수 모델 간에 포함관계가 없는 경우 등에는 목적함수값만으로 두 모델을 비교해서는 안 되며, 이 경우에는 Akaike Information Criterion (AIC)이라는 값을 이용한다. 이는 아래와 같이 계산된다.

$$AIC = -2LL + 2k \quad (k = \text{number of parameters})$$

여기서  $-2LL$ 은 일반적으로 NONMEM에서 사용하는 OFV 값에 해당하므로, 서로 포함관계가 없는 모델에서 파라미터 수가 더 많은 경우 그만큼 더 불리한 값(더 큰 값)을 만들어 주는 척도라 이해할 수 있다. 중요한 점은 잔차모델(error model) 역시도 이런 포함관계에 고려하여야 한다는

것이다. 일반적은 가법잔차(additive error) 모델과 비례잔차(proportional error) 모델은 서로 포함관계에 있지 않다. 가법잔차와 비례잔차 간에 변환을 하기 위해서는 기존의 가법 요소 또는 비례 요소를 지우고 새로운 잔차구조를 정의해야 하기 때문이다. 따라서, 같은 구조모델을 가지고 있다하더라도 가법잔차와 비례잔차를 가진 두 모델을 OFV 값으로 비교하는 것은 옳지 않다.

세 번째 전제조건은 데이터셋의 관찰 레코드(observation record) 값이 같아야 한다는 것이다. OFV는 개별 관찰값을 적합하면서 나타난 예측값과 관찰값 간의 차이를 반영하는 값이다. 따라서, 관찰값의 개수가 많아지면 자연히 OFV값 역시 증가하는 경향을 가진다. 그러므로 동일한 데이터셋을 대상으로 서로 다른 모델의 적합도를 비교하는 경우에만 OFV를 사용해야 한다.

이런 전제 조건들을 만족한 상황에서, 특정한 모델 요소를 더함으로써 OFV 값을 기준으로 통계학적으로 유의하게 모델이 개선되었다( $p=0.05$ )고 결론짓기 위해서는 다음과 같은 기준보다 더 큰 OFV 값의 감소가 관찰되어야 한다.

표 3. 증가된 파라미터 개수 별로 통계학적으로 유의( $p=0.05$ )한 OFV값 감소의 cutpoint

Parameters	$\Delta -2LL$
1	3.84
2	5.99
3	7.81
4	9.49

이는 OFV 값이 기본적으로 likelihood(가능도, 우도)의 함수라는 이유로 인해 likelihood 값 간의 통계학적인 비교를 가능케 하는 likelihood ratio test (LRT)라는 통계학적 방법에 근거를 둔다. 이전 모델에 비해 1개의 파라미터를 필요로 하는 모델 요소가 부가되었을 때, OFV가 3.84 이상 감소하였다면 이는 유의미한 모델의 개선이다. 물론, 더 낮은 p-value를 통해 통계학적인 유의성을 평가할 수도 있으며, 이 경우 p-value가 낮아질수록 더 큰 OFV값의 감소가 관찰되어야 유의한 개선이라 본다. 그러나 가장 일반적인 것은  $p=0.05$ 로 하는 경우이며, 따라서 여기에서는 이 기준에 맞추어 OFV값의 비교를 설명하였다.

NONMEM의 최근 버전에서는 각 개인(individual) 별로 최소화된 OFV값을 자동으로 보고해 주는데 이 값을 iOFV값이라 하며, 전체 모델의 OFV값은 각 개인의 iOFV값의 합이다. 전체 모델의 OFV에서와 같이 관찰값을 많이 가진 개인은 그렇지 않은 개인에 비해 큰 iOFV값을 보인다. 만약, 관찰값의 개수가 모든 개인에서 같다면, iOFV값이 큰 개인일수록 사용자가 현재 제시한 모델 구조와 잘 맞지 않는 관찰값들을 가지고 있는 것으로 해석할 수 있다.(모델의 적합도가 클수록 OFV값은 떨어짐을 상기하자.) 이렇게 OFV값 증가에 영향을 크게 주는 개인들을 ‘influential

individual'이라 한다. 따라서, iOFV 값은 모델 간의 적합도를 비교하는 데 사용되는 값이 아니라 전체 적합 상태 내에서 각 개인의 특성을 파악할 수 있도록 해 주는 값이라고 보는 편이 보다 타당한 해석이다.

시각적 방법을 이용한 적합도 확인에 대해서는 이후 “모델 적합 상태에 대한 진단” 장에서 구체적으로 설명한다.

### 12.3.2. 파라미터의 정확성과 정밀성

NONMEM 실행 결과로 보고되는 파라미터들(THETA, OMEGA, SIGMA)은 기본적으로 현상을 설명하기에 적절한 값을 가지고 있어야 한다. 예를 들어, 비례잔차를 설정하였을 때 잔차의 분산을 나타내는 SIGMA 값이 10 이상으로 커진다거나, 흡수속도상수에 해당하는 THETA 값이 30 이상인 경우 이런 적절성을 의심해 볼 수 있다. 즉, 추정이 적절히 이루어져 기존 지식으로 받아들일 수 있는 값이어야 한다는 것이다. 계량약리학 초보자라면 특정 모델의 특성(taxonomy) 등과 관련한 기존 지식이 부족하여 파라미터값의 적절성을 평가하지 못하는 경우를 겪을 수 있다. 따라서, 이를 평가하기 위해서는 자신이 구현하고자 하는 모델의 특성과 파라미터가 의미하는 바에 대한 기초적 지식을 가지고 모델링을 수행하여야 한다. 이와 더불어, 초기값 등 사소한 모델 변경 시 최종 보고 파라미터 값이 과하게 요동치지 않아야 한다. 보통 데이터셋에 해당 파라미터를 추정하기에 정보가 충분치 못한 경우 이런 현상이 나타난다. 다시 말해 정보에 비해 너무 많은 파라미터를 추정한 것(overparametrization)일 수 있으며, 이렇게 불안정한 파라미터는 추정을 포기할 것을 고려해 봐야 한다. 또한, THETA 값에 대해서는 NONMEM 제어구문에서 제시한 각 파라미터 별 추정 허용 한계(boundary) 값에 근접해 있지는 않은지 확인해야 한다. NONMEM이 output file에서 ‘parameter near boundary’라는 메시지를 띠워주므로 이런 메시지가 확인되었다면, 해당 파라미터의 추정 범위를 재설정하거나, 모델의 구조를 변경해야 하는 상황으로 해석하면 된다.

OFV값 최소화 시 고려되는 파라미터들(THETA, OMEGA, SIGMA)은 그 값과 더불어 서로 간의 상관관계를 확인해야 한다. 제어구문의 마지막 부분에 \$COV(\$COVARIANCE)라는 블록을 정의하면, NONMEM은 파라미터들 간의 correlation matrix를 함께 output file에 출력한다. 생리학적인 타당성이 있지 않은 한, THETA나 OMEGA 들은 기본적으로 상호 독립이며, 각각 다른 약동/약력학적 의미를 가진다는 전제 조건 하에 모델링을 진행한다. 그러나, 때로는 이런 파라미터들 간에 유의미한 상관성이 확인되는데, 가장 대표적인 경우는 각 파라미터들을 정확히 구분하여 추정할 수 있는 정도로 충분한 정보가 데이터셋에 제공되지 않은 경우이다. 구체적인 설명은 입문 수준을 넘어서는 것이므로 이후 단계에서 다루도록 한다.

반복적인 데이터셋 재구성을 통해 집단을 구성하는 개인들이 변화해도 파라미터가 강건

(robust)하게 유지되는지를 평가하는 븗스트랩(bootstrap) 방법, OFV값의 최소화 단계 이후 각 개인에 대해 가장 적절한 개인 별 파라미터 추정치를 산출하는 Empirical Bayes Estimate (EBE) 관련 내용 역시 파라미터의 정확성/정밀성에 대한 평가 방법으로 이후 각 해당 장에서 다룰 것이다.

중요한 것은 적합도와 달리 파라미터의 정확성과 정밀성은 모든 실행에서 수행하여야 하는 진단 방법이 아니라는 점이다. 앞에 기술한 바와 마찬가지로 파라미터의 정확성과 정밀성은 데이터에 포함된 정보의 양과 모델이 복잡한 정도 간의 상대적인 관계에서 문제가 되는 경우가 많으므로, 어느 정도 모델이 복잡해진 상태에서 일정 수준의 정확성과 정밀성이 유지되는지를 평가하는 것이 적절하다. 모델에 여러 요소를 부가하다 보면 파라미터의 품질에 문제가 생기는 순간이 생기기 마련이고, 그러한 상황이 생기는 시점에서 모델의 요소들을 유지할 것인지, 보다 간단한 모델을 최종 모델로 선정할 것인 것 등을 고려하면 된다. 구조모델이 데이터셋이 지지하는 바와 어긋나는 경우에도 파라미터 품질에 문제가 생기지만, 이에 앞서 적합도가 좋지 않은 것이 확인될 것 이므로, 기본모델(base model) 설정 시 파라미터 품질을 볼 필요는 없다. 오히려 서로 다른 두 개의 구조모델이 최종모델의 후보로 제안된 상황에서 파라미터 품질이 모델 선택의 기준이 될 수 있다. 즉, 파라미터의 정확성과 정밀성은 핵심 실행(key run)의 결과에 대해 평가하는 것이다.

### 12.3.3. 재현성

최종모델 단계에서 적용하는 모델의 진단/평가 방법이다. 이는 기본적으로 최종모델을 이용한 시뮬레이션 결과와 모델 구축의 근간이 된 데이터셋 간의 일치성을 평가한다. Numerical Predictive Check (NPC), Visual Predictive Check (VPC) 등의 방법이 이에 해당하며, 파라미터 품질에 대한 바와 마찬가지로 각 해당 장에서 구체적으로 설명할 것이다.

## 12.4. 맷음말

최종모델은 적합도, 파라미터 품질, 재현성 등 모든 기준을 만족해야 하며, 각각에 진단/평가 요소 별로 해당 모델이 일정한 기준을 충족하였음을 확인할 수 있는 자료를 제시하는 것이 바람직하다. 그러나 모델링을 수행하는 중간 단계에서는 이런 진단/평가 방법을 상황에 맞게 활용할 수 있어야 한다. 적합도를 기반으로 더 좋은 모델을 찾아 가면서, 파라미터의 개수가 비교적 많아진 모델에서는 파라미터 품질이 적절히 유지되고 있는지를 모니터링해야 하며, 최종모델 단계에서는 모델링 수행 절차 중 발견하지 못했던 문제들을 찾아 보완해야 한다. 이후 소개되는 여러 방법론

들을 숙지하여 ‘신뢰할 수 있는’ 모델을 구축하는 효율적이고, 바람직한 절차를 수행할 수 있어야 하겠다.

## 모델 적합 상태에 대한 진단

전상일

본 장에서는 모델의 적합 상태를 진단하는 방법 중, 잔차(residual)를 이용하여 진단하는 방법에 대하여 다루고자 한다. 그림 1의 모델링 과정을 보면, 모델을 가정하고 그 후에 시험을 디자인하고, 시험을 수행하고, 얻어진 데이터를 탐색하여 모델에 적용하고, 그 결과를 분석한 후에 다시 모델에 반영하는 과정을 거치는데, 이 중 모델의 결과(output)를 분석하는 방법 중 하나인 잔차에 근거하여 결과를 분석하는 방법에 대해 설명하고자 한다. 이러한 잔차분석 방법에는 런검정(run test)과 basic goodness-of-fit(GOF) 플롯의 잔차플롯을 확인하여 진단하는 방법 등이 있다.

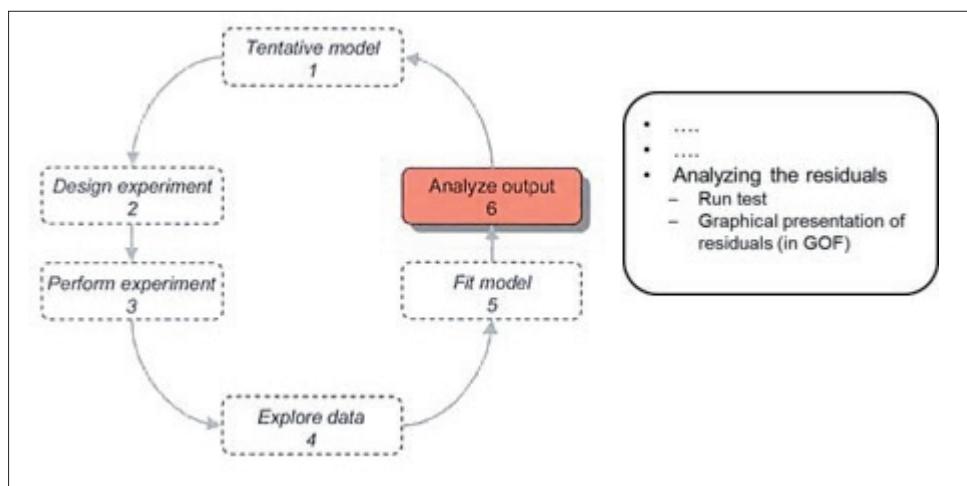


그림 1. Modeling carousel [1]

잔차는 관측 값에서 예측 값을 뺀 값을 의미하며(그림 2),  $\varepsilon$ (epsilon)으로 표시한다( $\varepsilon = \text{Cobservation} - \text{Cprediction}$ ). 잔차가 양수면, 즉 관측값이 예측곡선보다 위에 있으면 과소예측(underestimation) 되었다고 표현하고, 잔차가 음수이면, 즉 관측값이 예측곡선보다 아래에 있으면 과대예측(overestimation) 되었다고 표현한다.

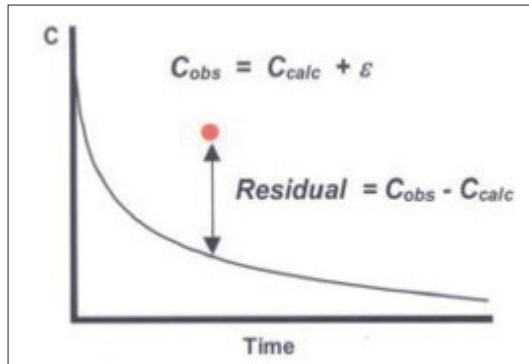


그림 2. Definition of residual [1]

잔차는 정규성(normality)과, 등분산성(homoscedasticity) 그리고 독립성(independency)이 있다고 가정을 한다. 정규성 가정에서는 잔차의 분포는 평균이 0이고 분산이  $\sigma^2$ 인 정규분포를 따른다고 가정한다( $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ ). 이 때문에 잔차분석은, outlier를 찾아내는데 활용될 수 있고, 모델의 가정이 잘못되었는지 판단하거나 다른 구조 모델을 써야 할지를 결정하는데 도움을 줄 수 있다.

잔차의 분포는 다음과 같이 크게 네 가지 함수 형식을 사용하여 모델링 할 수 있는데, 가법오차모델(Additive error model), 고정변동계수(Constant coefficient of variation, CCV)를 사용한 모델, 가법과 CCV를 더한 모델, 그리고 로그오차모델(Log-error model)이다.

가법오차모델은  $Y = IPRED + EPS(1)$  과 같은 형태로 표현할 수 있으며 농도 범위가 상대적으로 좁은 (10배 미만) 데이터를 설명하는데 적합하다.

고정변동계수모델은 비례오차모델(Proportional error model)이라고도 하며,  $Y = IPRED \times (IPRED + EPS(1))$ 과 같이 쓸 수 있다. 농도 범위가 10배 이상으로 넓게 존재하는 데이터의 오차를 설명하는데 주로 쓰인다.

가법과 CCV를 더한 모델은 예측 값이 작을 때에는 가법요소가 변동을 설명하고, 예측 값이 클 수록 곱셈형태의 요소가 커지게 되는 모델이며  $Y = IPRED \times (IPRED + EPS(1)) + EPS(2)$ 의 형태로 표현된다.

로그오차모델은 예측농도가 증가함에 따라 잔차의 분산이 로그선형 형태로 증가함을 가정하는 모델로  $Y = IPRED \times EXP(EPS(1))$  과 같은 형태로 표현할 수 있다.

예측값과 표준편차( $\sigma$ ) 사이의 관계를 그림으로 살펴보면(그림 3) 가법오차모델의 경우 예측값이 작은 경우와 큰 경우 모두 표준편차가 일정한 반면, 고정변동계수모델의 경우 예측값이 커짐에 따라 표준편차도 커지는데, 이를 CV(변동계수, Coefficient of variation)와 예측값의 관계로 볼 경우 일정하기 때문에 비례오차모델 혹은 고정변동계수(CCV; constant CV)모델이라고 한다. 위 두 모델을 같이 사용하는 경우를, 가법과 CCV를 더한 모델 혹은 혼합오차모델(combined error

model)이라고 하는데, 예측값이 작은 경우에는 표준편차가 일정하고, 값이 커질수록 표준편차가 커지는 것을 가정한다.

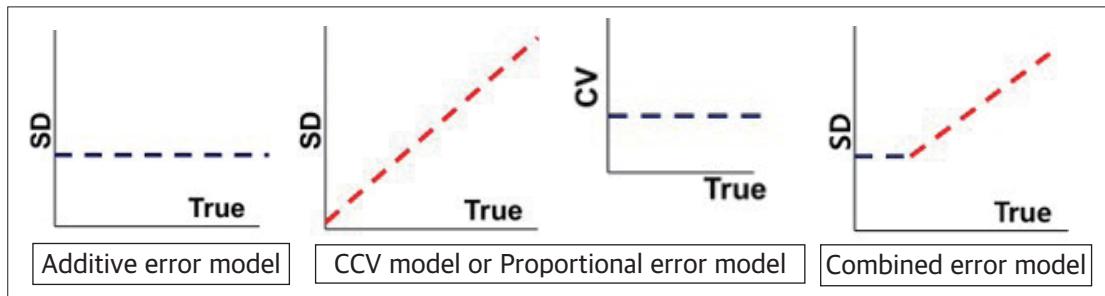


그림 3. Relationship between standard deviation of residual variability and predicted concentrations

실제 NONMEM 제어구문에서는 오차모델 사용 시 그림 4와 같은 방식들을 많이 쓰는데, 위 아래 수식 모두 혼합오차모델의 형태이다. 위 수식은 가장 기본적인 형태이고, 아래의 수식 형태를 사용하는 경우에는 EPS(1)의 분산을 1로 고정하여 (\$SIGMA 1 FIX) 사용하는데, 이 때는 THETA의 추정값이 각 변이들의 표준편차를 나타내게 된다. 즉, THETA(5)는 가법오차모델의 표준편차이고, THETA(6)는 비례오차모델의 표준편차이다. 가법오차모델만 사용하고 싶다면 THETA(6)을 0으로 고정하면 되고, 비례오차모델만 사용하고 싶다면 THETA(5)를 0과 가까운 매우 작은 값으로 고정(예, 0.0001 FIX)하면 된다.

```
$ERROR
IPRED = F
Y     = IPRED * (1+EPS(1)) + EPS(2)

$ERROR
IPRED = F
W    = SQRT(THETA(5)**2 + THETA(6)**2 * IPRED**2)
IRES = DV - IPRED
IWRES = IRES / W
Y     = IPRED + W * EPS(1)
```

그림 4. \$ERROR structure in NONMEM control stream

Run test에서 run이란 같은 부호를 가진 잔차들의 일련의 묶음을 의미한다. 다시 말하면 같은 부호의 잔차가 연속으로 나올 때 이를 하나의 묶음으로 세는 것을 의미한다. 이러한 run을 세어봄으로써 잔차가 얼마나 무작위로 배치되어 있는가를 확인할 수 있다. 아래 예시를 보면 조금 더 쉽게 이해할 수 있다.

X	OBS	CALC	RES	W	SDYHAT	STAND	
10.00	769.0	812.0	-43.03	1.000	19.47	-2.676	-
20.00	710.0	671.2	38.80	1.000	12.95	1.790	+
30.00	585.0	554.8	30.22	1.000	9.982	1.303	+
40.00	472.0	458.6	13.44	1.000	9.501	.5742	+
50.00	363.0	379.0	-16.03	1.000	9.947	-.6907	-
60.00	300.0	313.3	-13.29	1.000	10.40	-.5777	-
70.00	256.0	259.0	-2.956	1.000	10.58	-.1289	-
90.00	170.0	176.9	-6.920	1.000	10.11	-.2990	-
110.0	109.0	120.9	-11.87	1.000	8.944	-.5027	-
150.0	52.00	56.42	-4.420	1.000	6.112	-.1804	-

SUM OF WEIGHTED SQUARED RESIDUALS = 5101.94      Run count : 3개  
S = 25.2536 WITH 8 DEGREES OF FREEDOM  
CORRELATION (Y,YHAT) = .996

그림 5. Example of Run test [1]

Run count가 너무 크거나 (+/-가 너무 많이 교차되어도), 너무 작아도 (+/-의 교차가 너무 적게 일어나도) 잔차의 분포가 무작위가 아님을 시사하지만, 이 결과만으로 결론내기보다는 잔차에 대한 진단 플롯들과 함께 고려하여 판단해야 한다.

Xpose4 package를 이용하여 여러 진단 플롯들을 그릴 수 있는데, 그 중 하나인 basic goodness-of-fit plots에서(그림 6) 아래쪽 두 개의 그림이 잔차(residual)에 대한 진단 플롯이다. 좌측은  $|IWRES|$  vs Individual predictions (IPRED), 우측은 Conditional weighted residuals (CWRES) vs Time을 나타낸 그림이다. IWRES는 개인 가중잔차(Individual Weighted residuals)이고  $|IWRES|$ 는 개인 가중잔차의 절대값이다. 잔차모델이 적절하다면, CWRES 플롯의 모든 점들이 0을 기준으로 대칭으로 분포하게 되며, CWRES 값들의 흩어진 정도가 시간이나 개인 예측 값에 따라 경향성이 없고, 그 범위가 -3과+3 사이에 분포할 것으로 기대된다(Chap 10 참고).

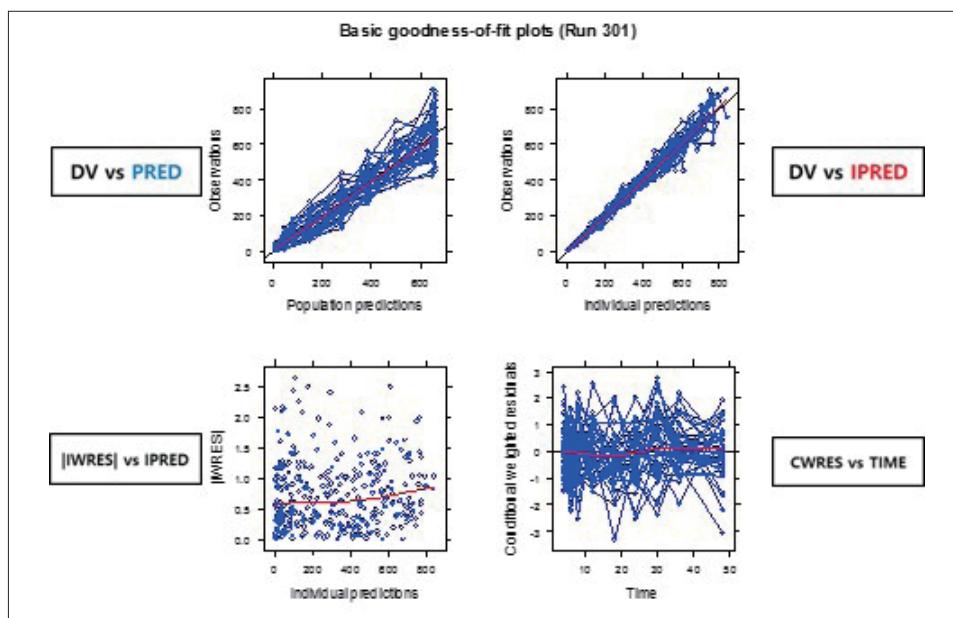


그림 6. Basic goodness-of-fit plots

잔차플롯을 활용하면 1) 잔차분포의 비정규성을 체크할 수 있고, 2) 데이터의 시간 순서를 알 수 있다면, 시간 효과(time effect)가 있는지 체크할 수 있고, 3) 등분산 여부에 대해 대해 확인하고, Y 값을 변환할 필요가 있는지 여부를( $\ln Y$ 로 변환,  $1/Y$ 로 변환 등) 체크할 수 있고 4) 구조 모델에 고차 함수가 필요할지에 대해서도 체크할 수 있다. 그림 7을 보면, 구조 모델이 잘못된 경우와 잔차의 분산 모델이 잘못된 경우의 예시가 나와 있는데, 이 중 몇 가지 예시를 살펴보기로 하자.

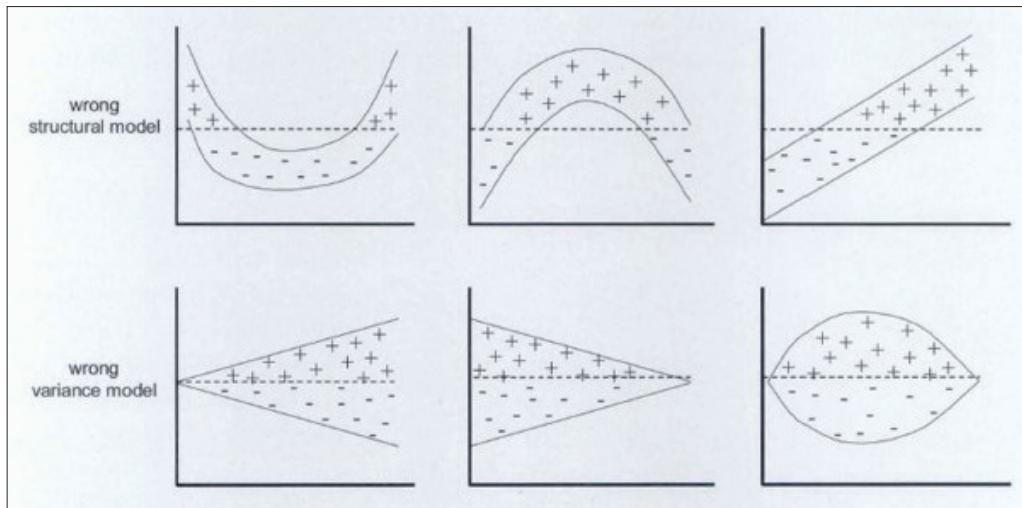


그림 7. Schematic illustration of wrong structural models (upper row) and wrong variance models (lower row) [1]

우선, 첫째로 구조모델이 잘못된 경우이다. 그림 8을 보면 시간에 따른 잔차의 모양이 곡선형태를 이루고 있는데, 이는 모델에 지연시간을 반영하지 않은 경우이다. Run test를 통해 +/-를 확인해보면 앞쪽 시간에서는 마이너스, 중간시간대에서는 플러스가 됐다가 이후 다시 마이너스가 되는 현상이 나타나고, 이를 그림으로 보면 말발굽 모양이 된다.

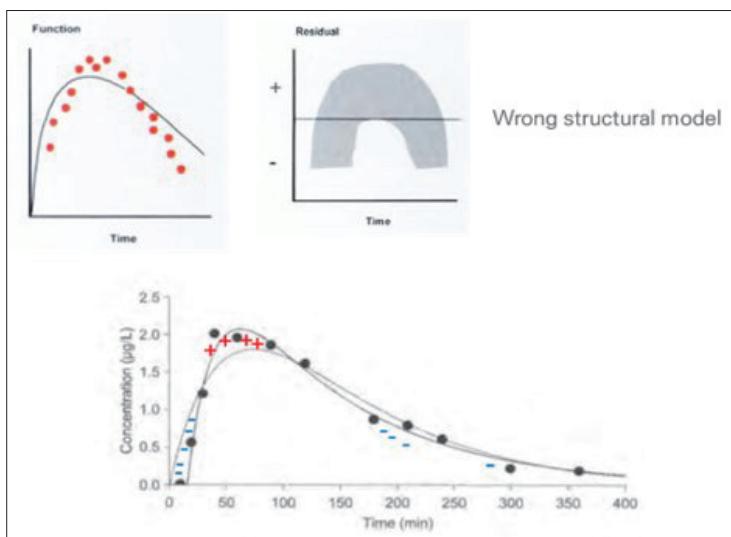


그림 8. Example of Wrong structure model (lag time) [1]

실제 goodness-of-fit 플롯의 CWRES 플롯에서도 이와 같은 형태를 발견할 수 있으며, 경구흡수의 지연시간을 추가했을 때 (그림 9) 이런 현상이 해결되는 것을 확인할 수 있다.

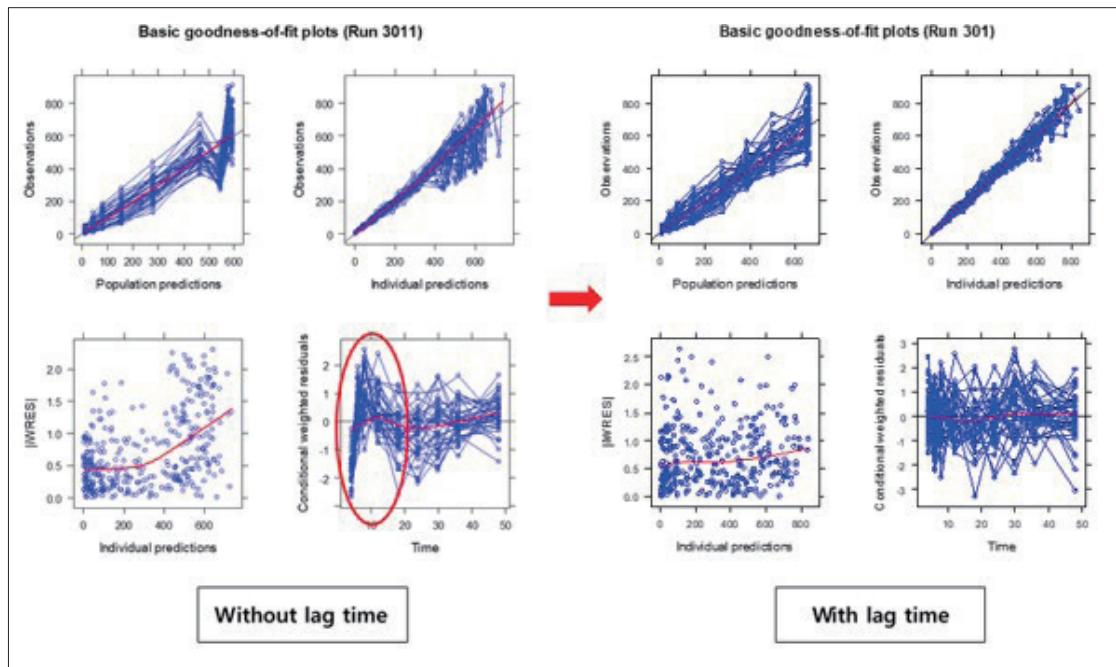


그림 9. Lag time 추가시의 GOF 변화

구조 모델이 잘못된 두번째 예시를 살펴보면, U자 형태의 커브가 관찰되는데, 2구획 모델을 1구획 모델로 설명하려고 하는 경우에 이와 같은 잔차 플롯이 흔히 관찰된다.

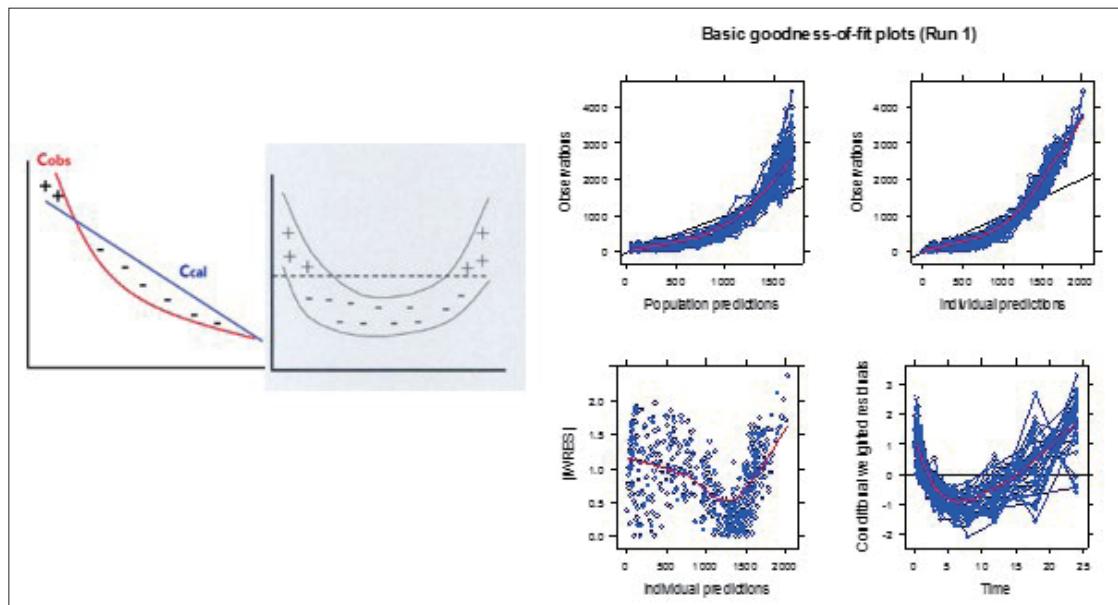


그림 10. Example of Wrong structure model (2-compartment model)

세 번째 예시는, 잔차의 모델이 잘못된 경우인데, 혼합오차모델(또는 비례오차모델)을 사용해야 하는 경우에 가법오차모델만 사용한 경우의 예시이다. 앞 시간대에서는 잔차가 크다가 뒤로 갈수록 잔차가 작아지는 형태인데, 약물 농도로 바꾸어 생각해보면, 약물 농도가 높아짐에(앞 시간대 약물 농도가 높으므로)따라 잔차가 커지는 경우이다. 잔차 모델을 가법오차모델에서 혼합오차모델 모델로 변경한 경우의 goodness-of-fit plots을 그림 11에서 확인할 수 있다.

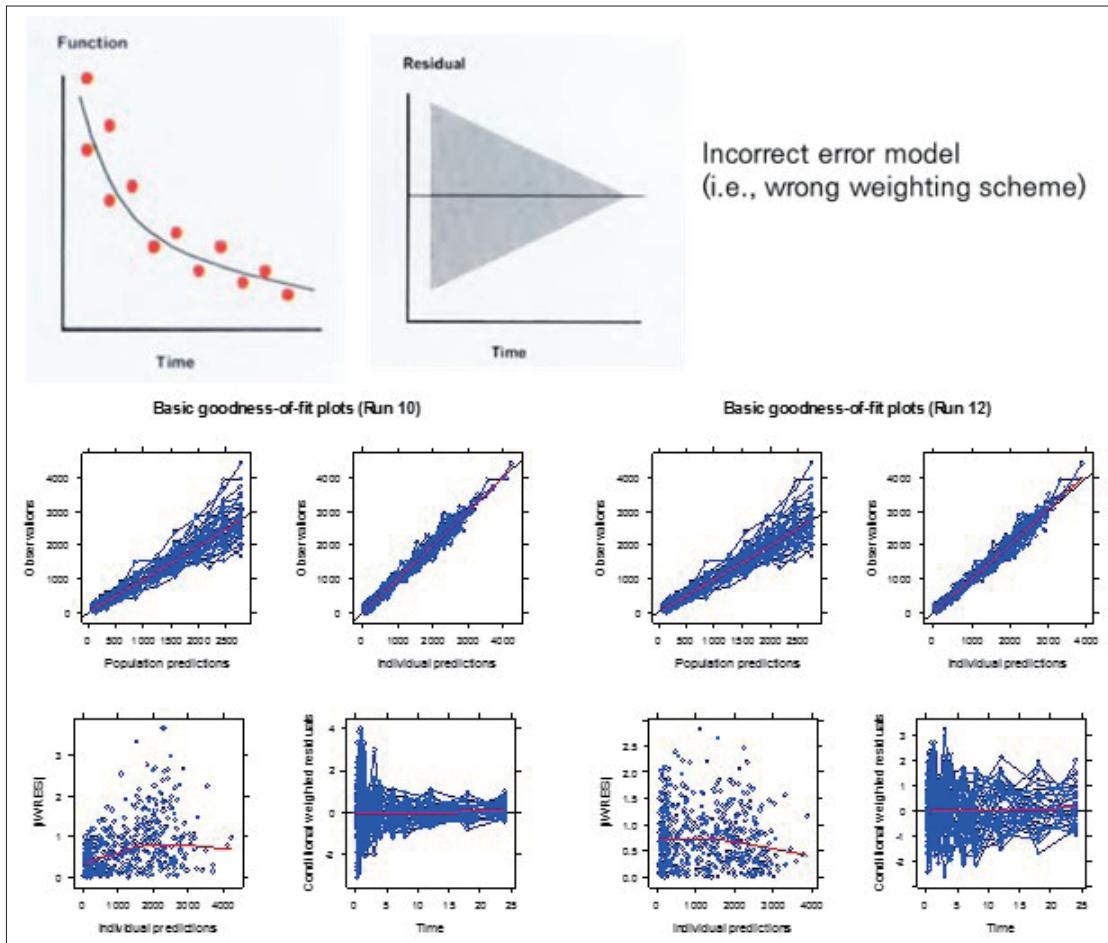


그림 11. Example of Wrong variance model (error model)

추가로, 잔차 플롯들의 다양한 형태에 따른 개선 방안을 살펴보면(그림 12) 크게 두 가지 경우로 요약할 수 있는데, 잔차값들이 흩어져 있는 정도가 어떤 경향성을 가진 경우와 잔차의 모양이 특정 경향성을 나타내는 경우이다. 첫째로, 잔차값들이 흩어져 있는 정도가 어떤 경향성을 가진 경우, 시간이나 농도에 따른 잔차 플롯이 깔때기 모양이 되며, 이 경우 잔차에 가중치를 줄 수 있는 모델을 써야 한다. 둘째로, 잔차값들이 흩어져 있는 정도는 일정하지만 그 모양이 상승 또는 하강하는 띠 모양이거나 휘어지는 띠 모양을 나타내는 경우에는 구조모델 자체를 다른 것으로 바꾸어 이 현상을 해결해야 한다. 자세한 내용은 아래 표를 참고하도록 하자.

표 1. 진단 결과에 따른 모델 개선 방안 [2]

Unsatisfactory Plot	Plot of $\epsilon_i$ Versus		
	Time order	Fitted $\hat{Y}_i$	$X_{ji}$ Values
Funnel indicating nonconstant variance	Use weighted least squares	Use weighted least squares or transform the $Y_i$	Used weighted least squares or transform the $Y_i$
Ascending or descending band	Consider adding first-order term in time	Error in analysis or wrongful omission of $\beta_0$	Error in the calculations; first-order effect of $X_i$ not removed
Curved band	Consider adding first- and second- order terms in time	Consider adding extra terms to the model or transform the $Y_i$	Consider adding extra terms to the model or transform the $Y_i$

**참고문헌**

1. Johan Gabrielsson, Pharmacokinetic & Pharmacodynamic Data Analysis 4<sup>th</sup> edition, 2006
2. Nornam R. Draper, Applied regression analysis 3rd edition, 1998

## NONMEM의 \$COVARIANCE

배균섭

NONMEM의 실행과정은 대체로 initialization step, estimation step(추정단계), covariance step(공분산단계), table step(표단계)으로 나눌 수 있다. 공분산단계의 목적은 추정단계에서 추정된 파라미터( $\Theta$ ,  $\Omega$ ,  $\Sigma$ )들의 점 추정치(point estimate)에 대한 standard error(표준오차)를 구하는 것이다. 따라서, \$COV 절을 제어파일에 포함시키지 않으면 표준오차 결과를 볼 수 없다. 공분산단계는 원칙적으로 추정단계가 성공했을 때만 의미가 있으므로 성공한 후에 실행되는데, 만약 추정 실패 시에도 종료시점에서의 값을 알고 싶으면 \$COV에 UNCOND 옵션을 추가해주면 된다. 공분산단계가 추정단계와 별도로 분리된 이유는 NONMEM이 사용자가 준 original scale에서 목적함수를 최소화하는 것이 아니라, unconstrained parameter (UCP)를 사용하기 때문이다. UCP는 과거에 scaled and transformed parameter (STP)라고도 불리었다.

### 14.1 실제 사례

다음은 공분산단계의 결과물을 이해하기 위한 예제 제어파일의 내용이다. Theophylline 데이터 셋은 12명의 사람에게 320mg의 theophylline을 1회 경구 투여한 자료이며 NONMEM설치시에 THEO라는 파일 이름으로 포함되어 있다. 그림은 14.5를 참고한다.

```
$PROB THEOPHYLLINE ORAL
$INPUT ID AMT=DROP TIME DV BWT
$DATA ../THEO
$PRED
DOSE = 320
KA   = THETA(1) * EXP(ETA(1))
V    = THETA(2) * EXP(ETA(2))
K    = THETA(3) * EXP(ETA(3))
F    = DOSE/V*KA/(KA - K)*(EXP(-K*TIME) - EXP(-KA*TIME))
IPRE = F
Y    = F + F*EPS(1) + EPS(2)
```

```

$THETA (0, 2) (0, 50) (0, 0.1)
$OMEGA BLOCK(3)
 0.2
 0.1 0.2
 0.1 0.1 0.2
$SIGMA 0.1 0.1
$EST MAX=9999 METHOD=ZERO POSTHOC
$COV PRINT=ERS
$TAB ID TIME IPRE CWRES
  FILE=sdtab NOPRINT ONEHEADER
$TAB ID ETA(1) ETA(2) ETA(3)
  FILE=IndiEta.txt NOAPPEND ONEHEADER FIRSTONLY

```

위의 \$COV STEP에 의해 생성된 부분은 다음과 같다. 아래 그림의 원래 output은 126열까지까지 있으나, 지면의 제약으로 인해 104열이후는 생략하였다.

```

*****
***** FIRST ORDER *****
***** STANDARD ERROR OF ESTIMATE *****
***** *****

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS *****

TH 1      TH 2      TH 3
6.41E-01  1.68E+00  2.31E-02

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS *****

ETA1      ETA2      ETA3
ETA1    4.21E-01
ETA2    8.22E-02  1.98E-02
ETA3    3.40E-01  2.30E-02  2.89E-01

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS ****

EPS1      EPS2
EPS1    3.58E-03
EPS2    .......  3.21E-02

OMEGA - CORR MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS *****

ETA1      ETA2      ETA3
ETA1    1.92E-01
ETA2    1.78E-01  5.59E-02
ETA3    2.10E-01  1.99E-01  2.89E-01

```



```

*****
***** FIRST ORDER *****
***** INVERSE COVARIANCE MATRIX OF ESTIMATE *****
*****

TH 1     TH 2     TH 3     OM11     OM12     OM13     OM22     OM23     OM33     SG
TH 1     1.06E+02
TH 2    -6.86E+01  5.80E+01
TH 3     6.45E+03  -4.88E+03  5.90E+05
OM11    3.36E+02  -3.02E+02  2.70E+04  1.68E+03
OM12    -2.55E+03  2.18E+03  -1.89E+05  -1.17E+04  8.48E+04
OM13    -1.20E+03  9.40E+02  -9.03E+04  -5.09E+03  3.58E+04  1.67E+04
OM22    -3.88E+02  5.71E+02  -6.62E+04  -3.41E+03  1.37E+04  1.09E+04  7.22E+04
OM23    1.08E+04  -8.98E+03  7.96E+05  4.74E+04  -3.37E+05  -1.50E+05  -1.17E+05  1.42E+06
OM33    -4.97E+01  8.80E+01  -1.06E+04  -4.44E+02  3.32E+03  9.71E+02  2.83E+03  -1.41E+04  9.57E+02
SG11    1.17E+04  -1.01E+04  8.99E+05  5.33E+04  -3.79E+05  -1.67E+05  -1.39E+05  1.59E+06  -2.01E+04  2.03E
SG12    .....
SG22    -1.04E+03  1.00E+03  -4.72E+04  -4.88E+03  3.51E+04  1.43E+04  1.57E+04  -1.52E+05  9.39E+02  -1.70E

*****
***** FIRST ORDER *****
***** EIGENVALUES OF COR MATRIX OF ESTIMATE *****
***** R MATRIX *****
*****
```

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	2.52E-04	9.67E-03	1.08E-02	2.33E-02	5.21E-02	2.98E-01	5.05E-01	9.11E-01	1.21E+00	3.21E

```

*****
***** FIRST ORDER *****
***** R MATRIX *****
*****
```

	TH 1	TH 2	TH 3	OM11	OM12	OM13	OM22	OM23	OM33	SG
TH 1	1.79E+01									
TH 2	-1.33E+00	5.51E-01								
TH 3	-1.63E+02	-7.67E+00	3.43E+04							
OM11	-4.13E+00	1.12E-01	8.60E+01	2.86E+01						
OM12	2.16E+01	-1.46E+00	4.34E+02	-1.77E+02	1.93E+03					
OM13	-1.10E+01	2.99E+00	-9.08E+01	-5.29E+01	2.11E+02	2.13E+02				
OM22	1.02E+01	-1.65E+01	1.35E+01	2.73E+02	-4.27E+03	-1.40E+02	1.66E+04			
OM23	5.23E+01	-1.83E+01	9.57E+02	1.64E+02	-1.42E+03	-5.56E+02	1.11E+03	4.05E+03		
OM33	7.05E+00	-2.23E+00	-1.35E+03	2.45E+01	-4.37E+01	-1.51E+02	1.87E+01	1.31E+02	2.37E+02	
SG11	2.49E+02	-1.21E+02	-7.03E+03	5.03E+01	-1.01E+03	9.63E+01	4.68E+03	-5.57E+02	-2.03E+01	1.93E
SG12	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

```

SG22 -1.75E+00 -5.21E+00 -1.99E+03 6.01E+00 1.24E+02 -6.30E+01 -4.59E+01 -2.01E+02 9.27E+01 6.57E

*****
***** FIRST ORDER *****
***** S MATRIX *****
***** *****

TH 1 TH 2 TH 3 OM11 OM12 OM13 OM22 OM23 OM33 SG
TH 1 7.83E+01
TH 2 -4.65E+00 7.65E-01
TH 3 -1.30E+03 6.44E+01 1.84E+05
OM11 -1.19E+01 2.62E+00 -2.31E+02 1.84E+01
OM12 1.43E+02 -2.86E+01 8.40E+02 -1.72E+02 2.01E+03
OM13 -2.67E+01 2.39E-01 3.80E+03 -1.97E+01 5.17E+01 1.29E+02
OM22 -1.46E+02 2.95E+01 9.00E+03 2.92E+02 -3.81E+03 1.89E+02 1.20E+04
OM23 4.44E+01 1.08E+01 -1.08E+04 8.49E+01 -7.65E+02 -2.93E+02 6.68E+02 1.12E+03
OM33 1.40E+01 -4.41E+00 -6.40E+03 3.47E+00 8.80E+01 -1.56E+02 -7.13E+02 2.95E+02 3.28E+02
SG11 2.04E+03 -3.98E+02 -4.14E+03 -1.17E+03 8.92E+03 1.80E+03 -3.83E+03 -1.06E+04 1.81E+03 4.20E
SG12 ..... .
SG22 2.80E+02 -4.73E+01 -6.05E+04 -2.27E+01 6.71E+02 -1.11E+03 -3.49E+03 2.78E+03 2.36E+03 1.81E

```

\$COV에 의해 생성되는 첫 번째 부분(section)은 추정치의 표준오차 부분으로 출력의 직전 section인 FINAL PARAMETER ESTIMATE과 배치 모양이 똑같다. 이후의 출력들은 대개 이를 구하기 위해 필요한 중간계산결과들이다.

\$COV output의 두 번째 부분은 추정값(estimate)의 분산-공분산행렬(variance-covariance matrix)이다. 이 행렬의 대각원소마다 제곱근을 취한 것이 추정값의 표준오차이다. 이는 뒤에 나오는 R matrix와 S matrix를 사용하여  $R^{-1} SR^{-1}$ 를 계산할 것이다.

\$COV\$ 출력의 세 번째 부분은 직전 부분인 분산-공분산행렬을 상관행렬(correlation matrix)로 변환한 것이다. 다만, 대각원소는 제곱근을 취하여 standard deviation(여기서는 standard error 가 됨)을 표시하고 있다.

$\$COV$  출력의 네 번째 부분은 분산-공분산행렬의 역행렬이다. 내부적으로는 이 행렬을 먼저 구한 뒤, 이것의 역행렬을 분산-공분산행렬로 삼는다. 이것의 의미는 Fisher's Information Matrix (NONMEM에서의 R matrix)와 유사하지만, 계산법은 더 보수적이어서 다르다.

\$COV output의 다섯 번째 부분은 상관행렬로부터 구한 고유치(eigenvalue)들을 작은 것부터 순서대로 나열한 것이다. 만약 상관행렬이 positive definite(양정치)라면 이것은 모두 양의 실수로 나와야 한다. 여기에 대한 추가 설명은 14.5를 참고한다.

\$COV output의 여섯 번째 부분은 R matrix이다. 이는 log likelihood를 parameter들로 이계미분한 것(hessian matrix)으로 Fisher's Information Matrix(FIM)이라고도 한다. 일반적인 최대가능도추정법(maximum likelihood estimation, MLE)에서는 이것의 역행렬을 분산-공분산 행렬로 삼지만 NONMEM에서는 다음에 나오는 S matrix와 함께 sandwich estimator를 사용한다.

\$COV output의 마지막 부분은 S matrix이다. 이는 개별 대상자의 log likelihood를 파라미터들로 일계미분값(gradient vector)에 대한 cross product(n by 1 열벡터를 그것의 transpose(1 by n vector)와 곱한 것으로 n by n matrix가 된다)들을 모두 합한 것이다. MLE 이론에 따르면 이상적인 상황에서 S matrix와 R matrix의 기대값은 같다. 하지만, 실제로는 상당히 다를 수 있고, 정규분포 가정도 어긋날 수 있으므로 NONMEM은  $R^{-1} SR^{-1}$ 를 분산-공분산행렬로 삼는다.

만약 어떤 원인(예를 들어, R이 singular)에 의해 분산-공분산행렬을 구할 수 없고, 따라서, 표준오차를 구할 수 없다면 \$COV에서 MATRIX=R 또는 MATRIX=S 옵션으로 단순화하여 표준오차를 구할 수 있다. 이 경우에는 대개 표준오차가 더 작게 나온다. 어떤 행렬이 singular(비정칙)이어서 역행렬을 구할 수 없다면 NONMEM은 pseudo-inverse matrix를 구하게 되는데, 이는 유일한(unique) 해는 아니므로 해석에 유의해야 한다.

\$COV step이 실패하는 경우에는 먼저 파라미터 추정값에 이상이 없는지 살펴보고, 이상이 없어 보이면 븁스트랩이나 profile-likelihood등의 다른 방법을 이용하여 신뢰구간을 구하면 된다. 이 때 신뢰구간이 비대칭일 가능성이 크므로 표준오차는 제시하기 어려워진다. 혹자는 \$COV에 의한 표준오차 보다 븁스트랩에 의한 신뢰구간이 (시간은 훨씬 많이 걸리지만) 더 좋다고 한다. 븁스트랩을 할 때는 \$COV 절을 삭제하는 것이 시간을 절약하는 방법이다.

## 14.2 NONMEM document

NONMEM User's guide와 help file에는 \$COV를 다음과 같이 설명한다.

```
$COVARIANCE

DISCUSSION:
Optional. Requests that the NONMEM Covariance Step be implemented.
This step outputs: standard errors, covariance matrix, inverse covariance
matrix, and the correlation form of the covariance matrix.

OPTIONS:

MATRIX=c
Specifies that the covariance matrix will be different from the
default ( $R^{-1} S R^{-1}$ ). MATRIX=R requests that 2 times
the inverse R matrix be used. MATRIX=S requests that 4 times the
inverse S matrix be used. (R and S are two matrices from statistical
theory, the Hessian and Cross-Product Gradient matrix.)
```

ces, respectively.) With MATRIX=R the standard errors will be more consistent with other nonlinear regression software implementations.

**PRINT=[E][R][S]**  
Additional outputs will be printed besides the defaults. E: print the eigenvalues of the correlation matrix. R: print the matrix .5\*R. S: print the matrix .25\*S.

REFERENCES: Guide IV, section III.B.15  
REFERENCES: Guide V, section 9.4.2 , 10.6

## 14.3 이론적 배경 - MLE

NONMEM의 수행은 대체로 초기화단계, 추정단계, 공분산단계, 표단계로 나눌 수 있다. 이중 공분산단계에 대하여 설명하고자 한다. 추정단계가 끝나면 최종 파라미터 추정값이 구해진다. NONMEM에서는 Y의 분포가 정규이든 아니든 상관없이 정규분포의 가능도 함수(엄밀히는 이것을 약간 변형한 것)를 목적함수로 한다. 즉, maximum likelihood estimation (MLE) 방법을 사용 한다.

MLE에서는 loglikelihood가 목적함수인 경우에 Fisher's Information Matrix의 역행렬을 이용하여 추정값들의 분산-공분산 행렬과 표준오차를 구할 수 있다. 표준오차는 분산-공분산 행렬의 대각원소를 1/2승 한 것이다.

MLE 이론에 따르면 log likelihood ( $I$ )를 파라미터 추정값에서의 1계 편미분한 것의 제곱과 2계 편미분한 것이 부호만 반대인 같은 기대값을 가진다.

$$\int f(x; \theta) dx = 1$$

$$\int \exp(lnf(x; \theta)) dx = 1$$

양변을  $\theta$ 에 대해 미분하면

$$\begin{aligned} \int \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(x; \theta) \right\} \exp(\ln f(x; \theta)) dx &= 0 \\ E_{\theta} \left[ \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(X; \theta) \right] &= 0 \end{aligned}$$

한 번 더 미분하면

$$\int \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln f(x; \theta) + \left[ \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(x; \theta) \right]^2 \right\} \exp(\ln f(x; \theta)) dx = 0$$

$$E_{\theta} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln f(X; \theta) + \left[ \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(X; \theta) \right]^2 \right\} = 0$$

$$I(\theta) = E_{\theta} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln f(X; \theta) \right\} = E_{\theta} \left\{ - \left[ \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(X; \theta) \right]^2 \right\} = Var_{\theta} \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(X; \theta) \right\}$$

좀 더 복잡한 과정을 거치면  $\sqrt{n}(\hat{\theta}^{MLE} - \theta)$ 는 점근적으로  $N(0, [I(\theta)]^{-1})$ 를 따름을 증명할 수 있다. [2]

아주 이상적이지만(그러나 극히 드문) 상황에서는 목적함수의 1계 미분의 제곱과 2계 미분이 같겠지만, 실제 관찰값으로 계산하면 다르다. NONMEM에서는 1계 미분의 제곱행렬을 S matrix, 2계 미분 행렬(Hessian)을 R matrix라고 부른다. 대부분의 MLE software에서는 R matrix의 inverse만으로 estimate의 분산-공분산 행렬로 삼고 표준오차를 산출한다. NONMEM에서는  $R^{-1}$   $SR^{-1}$ 을 estimate의 분산-공분산 행렬로 삼는다. 이것은 더 보수적인 방법이어서 신뢰구간이 더 넓게 나온다.

수식으로 표현하자면 다음과 같다. 여기에서  $O_i$ 는 개인(i)의 목적함수 값이며,  $O$ 는 전체 목적함수 값이다.

$$O = \sum_i O_i$$

$$S = \sum_i \nabla_{O_i} \nabla_{O_i}^T = \sum_i \frac{\partial O_i}{\partial \theta} \frac{\partial O_i}{\partial \theta}^T$$

$$R = \frac{\partial^2 O}{\partial \theta^2}$$

## 14.4 R에서의 구현

14.1의 예제를 R로 풀이하면 다음과 같다. 우선 nmw package를 설치한다.

```
if (!require(nmw)) install.packages("nmw")
```

다음 함수를 보면 covariance step의 전반적인 개요를 알 수 있다.

```
CovStep
## function ()
## {
##   e$STEP = "COV"
##   StartTime = Sys.time()
##   Rmat = hessian(Obj, e$FinalPara)/2
##   Smat = CalcSmat()
##   if (is.nan(Smat[1, 1]))
##     stop("Error - NaN produced")
##   invR = solve(Rmat)
##   Cov = invR %*% Smat %*% invR
##   SE = sqrt(diag(Cov))
##   Correl = cov2cor(Cov)
##   InvCov = Rmat %*% solve(Smat) %*% Rmat
##   EigenVal = sort(eigen(Correl)$values)
##   RunTime = difftime(Sys.time(), StartTime)
##   Result = list(RunTime, SE, Cov, Correl, InvCov, EigenVal,
```

```

##      Rmat, Smat)
##  names(Result) = list("Time", "Standard Error", "Covariance Matrix of Estimates
",
##      "Correlation Matrix of Estimates", "Inverse Covariance Matrix of Estimates
",
##      "Eigen Values", "R Matrix", "S Matrix")
##  return(Result)
## }
## <bytecode: 0x0000000015ebb088>
## <environment: namespace:nmw>

```

S matrix를 계산하는 함수는 다음과 같다.

```

CalcSmat

## function ()
## {
##     Smat = matrix(rep(0, e$nPara * e$nPara), nrow = e$nPara,
##                 ncol = e$nPara)
##     for (i in 1:e$nID) {
##         e$DATAi = e$DataRef[[i]]
##         e$ETAi = e$EBE[i, e$EtaNames]
##         e$nReci = e$Oi[i, "nRec"]
##         if (e$METHOD == "ZERO") {
##             gr = grad(OiS0, e$FinalPara)
##         }
##         else {
##             gr = grad(OiS1, e$FinalPara)
##         }
##         Smat = Smat + gr %*% t(gr)
##     }
##     return(Smat/4)
## }
## <bytecode: 0x000000001793eec0>
## <environment: namespace:nmw>

```

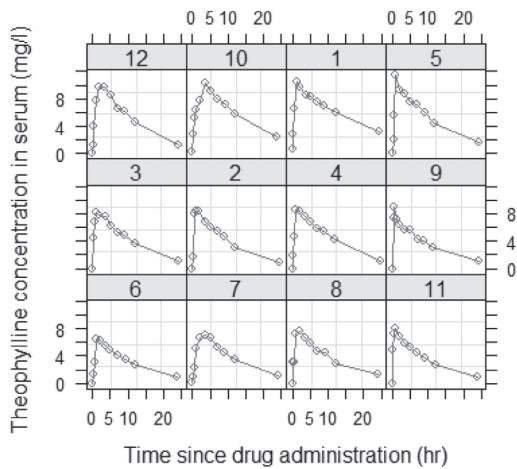
## 14.5 Theophylline 예제 데이터셋

R에는 기본적으로 nlme 팩키지가 설치되어 있으며, NONMEM에도 있는 theophylline 데이터가 포함되어 있다. Theophylline데이터를 그리면 다음과 같다.

```

require(nlme)
plot(Theoph)

```



위의 자료를 다음과 같이 경구 1 구획모델에 적합시켜 보기로 한다.

$$K_a = \theta_1 e^{\eta_1}$$

$$V = \theta_2 e^{\eta_2}$$

$$K = \theta_3 e^{\eta_3}$$

$$C(t) = \frac{DOSE}{V} \frac{K_a}{K_a - K} (e^{-Kt} - e^{-K_a t})$$

NONMEM 제어파일의 내용은 14.1에서 표시한 것과 같다.

R에서는 다음과 같은 준비 작업이 필요하다.

```
DataAll = Theoph
colnames(DataAll) = c("ID", "BWT", "DOSE", "TIME", "DV")
DataAll[,"ID"] = as.numeric(as.character(DataAll[,"ID"]))

nTheta = 3
nEta = 3
nEps = 2

THETAinit = c(2, 50, 0.1)
OMinit = matrix(c(0.2, 0.1, 0.1, 0.1, 0.2, 0.1, 0.1, 0.1, 0.2),
                 nrow=nEta, ncol=nEta)
SGinit = diag(c(0.1, 0.1))
LB = rep(0, nTheta) # Lower bound
UB = rep(1000000, nTheta) # Upper bound

FGD1 = deriv(~DOSE/(TH2*exp(ETA2))*TH1*exp(ETA1)/(TH1*exp(ETA1) - TH3*exp(ETA3))*
              (exp(-TH3*exp(ETA3)*TIME)-exp(-TH1*exp(ETA1)*TIME)),
              c("ETA1", "ETA2", "ETA3"),
              function.arg=c("TH1", "TH2", "TH3", "ETA1", "ETA2", "ETA3", "DOSE",
                            "TIME"),
              func=TRUE, hessian=FALSE)

H = deriv(~F + F*EPS1 + EPS2, c("EPS1", "EPS2"),
          function.arg=c("F", "EPS1", "EPS2"),
          func=TRUE)

PRED1 = function(THETA, ETA, DATAi) # for FO and FOCE
{
  FGDres = FGD1(THETA[1], THETA[2], THETA[3], ETA[1], ETA[2], ETA[3], DOSE=320,
                DATAi[, "TIME"])
  Gres = attr(FGDres, "gradient")
  Hres = attr(H(FGDres, 0, 0), "gradient")
  Res = cbind(FGDres, Gres, Hres)
  colnames(Res) = c("F", "G1", "G2", "G3", "H1", "H2")
  return(Res)
}
```

위 PRED 함수의 return 값 중에 F는 model prediction value이고, G들은 model prediction function(structural model)을 각  $\eta$ 에 대하여 편미분한 값들이다. H들은 잔차에 대한 통계모형(model prediction에 noise가 섞여 관찰값을 이루는 모형)을 각  $\varepsilon$ 으로 편미분한 값들이다. F, G,

H는 목적함수값을 구할 때 필요하다. NONMEM에서는 nmtran이 G와 H를 구하는 수식을 기호 미분(symbolic differentiation)으로 구하나, R에서는 자동으로 해주는 것이 없으므로, 위와 같이 사용자가 직접 구성해 주어야 한다.

이후에 다음과 같은 R script를 실행하면 NONMEM output과 형태는 다르지만 내용은 동일한 결과를 얻을 수 있다.

```
# First Order Approximation Method
InitStep(DataAll, THETAinit=THETAINIT, OMinit=OMinit, SGinit=SGinit, LB=LB, UB=U
B,
      Pred=PRED1, METHOD="ZERO")
(EstRes1 = EstStep())

## $`Initial OFV`
## [1] 141.3076
##
## $Time
## Time difference of 2.999814 secs
##
## $Optim
## $Optim$par
## [1] 0.560417594 -0.167835388 0.148962362 0.995143048 0.056166719
## [6] 0.151227211 -1.032468525 0.005776729 0.110936464 -0.956899772
## [11] -0.205559310
##
## $Optim$value
## [1] 57.32106
##
## $Optim$counts
## function gradient
##      74      74
##
## $Optim$convergence
## [1] 0
##
## $Optim$message
## [1] "CONVERGENCE: REL_REDUCTION_OF_F <= FACTR*EPSMCH"
##
## $`Final Estimates`  

## [1] 3.16946754 38.25213460 0.10501808 1.19823325 0.13747849
## [6] 0.03134899 0.37015671 0.04340042 0.25068582 0.01207782
## [11] 0.05427434

(CovRes1 = CovStep())

## $Time
## Time difference of 1.0468 secs
##
## $`Standard Error`  

## [1] 0.641076544 1.685217844 0.023072024 0.420617306 0.082197497
## [6] 0.019812976 0.340273208 0.023052142 0.289524327 0.003576926
## [11] 0.032078283
##
## $`Covariance Matrix of Estimates`  

## [,1]      [,2]      [,3]      [,4]      [,5]
## [1,] 0.4109791347 0.339158144 5.746694e-03 0.2058089645 2.003772e-03
## [2,] 0.3391581437 2.839959182 5.032613e-03 0.3376028346 3.490465e-02
## [3,] 0.0057466939 0.005032613 5.323183e-04 0.0016294512 -1.041991e-03
## [4,] 0.2058089645 0.337602835 1.629451e-03 0.1769189182 1.951490e-02
## [5,] 0.0020037724 0.034904655 -1.041991e-03 0.0195149026 6.756428e-03
## [6,] -0.0021925236 0.012804811 -2.503963e-04 0.0032072246 1.504690e-03
```

```

## [7,] 0.1215890847 0.149089319 7.111900e-03 0.0575731487 -1.010198e-02
## [8,] 0.0009971098 0.023865634 6.271266e-05 0.0042158445 8.584714e-04
## [9,] 0.0669924083 0.057326151 6.226096e-03 0.0179862543 -1.309239e-02
## [10,] 0.0010500117 0.001807746 5.805488e-05 0.0005143569 -7.516774e-05
## [11,] -0.0049728997 -0.009950377 -4.790610e-04 -0.0010145003 9.532948e-04
## [,6] [,7] [,8] [,9] [,10]
## [1,] -2.192524e-03 0.1215890847 9.971098e-04 0.0669924083 1.050012e-03
## [2,] 1.280481e-02 0.1490893190 2.386563e-02 0.0573261514 1.807746e-03
## [3,] -2.503963e-04 0.0071119003 6.271266e-05 0.0062260963 5.805488e-05
## [4,] 3.207225e-03 0.0575731487 4.215844e-03 0.0179862543 5.143569e-04
## [5,] 1.504690e-03 -0.0101019780 8.584714e-04 -0.0130923877 -7.516774e-05
## [6,] 3.925540e-04 -0.0028272756 2.326326e-04 -0.0032697941 -2.051327e-05
## [7,] -2.827276e-03 0.1157858558 3.116262e-03 0.0940102394 9.767199e-04
## [8,] 2.326326e-04 0.0031162617 5.314013e-04 0.0018656807 2.786064e-05
## [9,] -3.269794e-03 0.0940102394 1.865681e-03 0.0838243357 8.055388e-04
## [10,] -2.051327e-05 0.0009767199 2.786064e-05 0.0008055388 1.279440e-05
## [11,] 1.806783e-04 -0.0038608273 2.199601e-04 -0.0033970159 -2.824858e-05
## [,11]
## [1,] -4.972900e-03
## [2,] -9.950377e-03
## [3,] -4.790610e-04
## [4,] -1.014500e-03
## [5,] 9.532948e-04
## [6,] 1.806783e-04
## [7,] -3.860827e-03
## [8,] 2.199601e-04
## [9,] -3.397016e-03
## [10,] -2.824858e-05
## [11,] 1.029016e-03
##
## $`Correlation Matrix of Estimates`
## [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6]
## [1,] 1.0000000 0.3139325 0.3885281 0.76325079 0.03802594 -0.1726174
## [2,] 0.31393253 1.0000000 0.1294350 0.47628061 0.25198153 0.3835018
## [3,] 0.38852814 0.1294350 1.0000000 0.16790689 -0.54943908 -0.5477629
## [4,] 0.76325079 0.4762806 0.1679069 1.0000000 0.56444374 0.3848509
## [5,] 0.03802594 0.2519815 -0.5494391 0.56444374 1.0000000 0.9239295
## [6,] -0.17261745 0.3835018 -0.5477629 0.38485092 0.92392947 1.0000000
## [7,] 0.55738714 0.2599936 0.9058832 0.40225837 -0.36117699 -0.4193635
## [8,] 0.06747173 0.6143355 0.1179121 0.43479661 0.45306025 0.5093422
## [9,] 0.36093637 0.1174929 0.9320626 0.14769593 -0.55014251 -0.5700142
## [10,] 0.45790382 0.2998965 0.7034659 0.34187510 -0.25566008 -0.2894510
## [11,] -0.24181804 -0.1840655 -0.6472826 -0.07518893 0.36154098 0.2842792
## [,7] [,8] [,9] [,10] [,11]
## [1,] 0.5573871 0.06747173 0.3609364 0.4579038 -0.24181804
## [2,] 0.2599936 0.61433553 0.1174929 0.2998965 -0.18406548
## [3,] 0.9058832 0.11791205 0.9320626 0.7034659 -0.64728263
## [4,] 0.4022584 0.43479661 0.1476959 0.3418751 -0.07518893
## [5,] -0.3611770 0.45306025 -0.5501425 -0.2556601 0.36154098
## [6,] -0.4193635 0.50934216 -0.5700142 -0.2894510 0.28427925
## [7,] 1.0000000 0.39727833 0.9542504 0.8024764 -0.35370524
## [8,] 0.3972783 1.00000000 0.2795381 0.3378856 0.29745513
## [9,] 0.9542504 0.27953807 1.0000000 0.7778421 -0.36576437
## [10,] 0.8024764 0.33788563 0.7778421 1.0000000 -0.24619292
## [11,] -0.3537052 0.29745513 -0.3657644 -0.2461929 1.00000000
##
## $`Inverse Covariance Matrix of Estimates`
## [,1] [,2] [,3] [,4] [,5]
## [1,] 106.16085 -68.57396 6449.005 335.8698 -2554.409
## [2,] -68.57396 58.03937 -4878.746 -302.1420 2175.297
## [3,] 6449.00514 -4878.74594 589180.809 26966.6055 -188642.065
## [4,] 335.86981 -302.14199 26966.605 1681.5577 -11681.346
## [5,] -2554.40932 2175.29716 -188642.065 -11681.3456 84767.297
## [6,] -386.87894 570.22260 -66147.099 -3404.8900 13635.511
## [7,] -1202.16352 939.99684 -90186.464 -5086.8917 35747.140
## [8,] 10794.57609 -8973.04621 795473.397 47387.2333 -336778.082

```

```

## [9,] -49.38187 87.68163 -10522.263 -442.6127 3308.451
## [10,] 11656.77324 -10122.84537 899033.055 53311.6422 -378718.161
## [11,] -1043.11500 1001.74635 -47225.438 -4879.5431 35063.038
## [,6] [,7] [,8] [,9] [,10]
## [1,] -386.8789 -1202.1635 10794.576 -49.38187 11656.77
## [2,] 570.2226 939.9968 -8973.046 87.68163 -10122.85
## [3,] -66147.0986 -90186.4639 795473.397 -10522.26321 899033.06
## [4,] -3404.8900 -5086.8917 47387.233 -442.61268 53311.64
## [5,] 13635.5106 35747.1396 -336778.082 3308.45066 -378718.16
## [6,] 72186.1449 10923.7488 -116902.668 2827.92008 -138707.39
## [7,] 10923.7488 16640.0641 -149635.854 965.72182 -166637.08
## [8,] -116902.6684 -149635.8536 1416416.077 -14025.69870 1587796.18
## [9,] 2827.9201 965.7218 -14025.699 954.65511 -20047.21
## [10,] -138707.3931 -166637.0784 1587796.183 -20047.20949 2031529.82
## [11,] 15687.7641 14275.7793 -151936.736 935.29881 -170271.34
## [,11]
## [1,] -1043.1150
## [2,] 1001.7464
## [3,] -47225.4381
## [4,] -4879.5431
## [5,] 35063.0376
## [6,] 15687.7641
## [7,] 14275.7793
## [8,] -151936.7362
## [9,] 935.2988
## [10,] -170271.3406
## [11,] 28036.5550
##
## $`Eigen Values`
## [1] 0.0002519304 0.0096729015 0.0108358602 0.0233184643 0.0520725533
## [6] 0.2982375053 0.5047779131 0.9114702297 1.2088053283 3.2082379737
## [11] 4.7723193401
##
## $`R Matrix`
## [,1] [,2] [,3] [,4] [,5]
## [1,] 17.924787 -1.3343223 -162.767654 -4.1309683 21.546405
## [2,] -1.334322 0.5507357 -7.672315 0.1118322 -1.462878
## [3,] -162.767654 -7.6723148 34333.363150 86.0269293 433.962384
## [4,] -4.130968 0.1118322 86.026929 28.6263094 -177.270130
## [5,] 21.546405 -1.4628778 433.962384 -177.2701302 1930.445843
## [6,] 10.225928 -16.5210396 13.387686 272.9370786 -4270.878832
## [7,] -11.022690 2.9849069 -90.741373 -52.9261900 210.709300
## [8,] 52.304346 -18.2457139 956.482064 164.3158075 -1421.957500
## [9,] 7.044855 -2.2338946 -1350.939646 24.4536958 -43.763546
## [10,] 248.456482 -120.7991176 -7033.212482 50.2328789 -1013.856688
## [11,] -1.752135 -5.2052276 -1992.414213 6.0120604 124.417556
## [,6] [,7] [,8] [,9] [,10]
## [1,] 10.22593 -11.022690 52.30435 7.044855 248.45648
## [2,] -16.52104 2.984907 -18.24571 -2.233895 -120.79912
## [3,] 13.38769 -90.741373 956.48206 -1350.939646 -7033.21248
## [4,] 272.93708 -52.926190 164.31581 24.453696 50.23288
## [5,] -4270.87883 210.709300 -1421.95750 -43.763546 -1013.85669
## [6,] 16610.43942 -139.814385 1113.59904 18.726078 4680.59998
## [7,] -139.81438 213.228947 -555.99366 -151.083275 96.25915
## [8,] 1113.59904 -555.993663 4043.51428 130.794770 -555.76917
## [9,] 18.72608 -151.083275 130.79477 236.875935 -20.42601
## [10,] 4680.59998 96.259149 -555.76917 -20.426010 192857.05263
## [11,] -46.02961 -62.941133 -201.26760 92.656857 6568.90926
## [,11]
## [1,] -1.752135
## [2,] -5.205228
## [3,] -1992.414213
## [4,] 6.012060
## [5,] 124.417556
## [6,] -46.029614
## [7,] -62.941133

```

```

## [8,] -201.267605
## [9,] 92.656857
## [10,] 6568.909257
## [11,] 3974.804398
##
## $`S Matrix`  

## [,1] [,2] [,3] [,4] [,5]
## [1,] 78.316509 -4.6468525 -1295.13192 -11.873085 142.72165
## [2,] -4.646852 0.7648878 64.36589 2.623533 -28.61925
## [3,] -1295.131915 64.3658917 183632.39790 -230.636173 840.38211
## [4,] -11.873085 2.6235332 -230.63617 18.368716 -171.71679
## [5,] 142.721653 -28.6192545 840.38211 -171.716794 2005.81552
## [6,] -145.835176 29.4905947 9000.10289 291.779615 -3809.95407
## [7,] -26.707401 0.2387057 3794.27704 -19.686952 51.76139
## [8,] 44.375129 10.7614124 -10813.66435 84.841787 -765.19107
## [9,] 13.946014 -4.4042212 -6396.75146 3.480210 87.90129
## [10,] 2039.647982 -397.4745827 -4148.02643 -1170.279733 8916.77585
## [11,] 279.500822 -47.3111189 -60483.51062 -22.729230 670.78875
## [,6] [,7] [,8] [,9] [,10]
## [1,] -145.83518 -26.7074010 44.37513 13.946014 2039.6480
## [2,] 29.49059 0.2387057 10.76141 -4.404221 -397.4746
## [3,] 9000.10289 3794.2770370 -10813.66435 -6396.751456 -4148.0264
## [4,] 291.77961 -19.6869516 84.84179 3.480210 -1170.2797
## [5,] -3809.95407 51.7613883 -765.19107 87.901295 8916.7758
## [6,] 12023.28652 188.5688359 667.62858 -711.894529 -3829.1367
## [7,] 188.56884 129.3349739 -292.66398 -155.764410 1796.9713
## [8,] 667.62858 -292.6639799 1121.03185 294.247258 -10631.8774
## [9,] -711.89453 -155.7644099 294.24726 327.282119 1812.2113
## [10,] -3829.13667 1796.9713202 -10631.87742 1812.211286 419517.6543
## [11,] -3489.01512 -1105.9231026 2773.71160 2358.454995 18067.4267
## [,11]
## [1,] 279.50082
## [2,] -47.31112
## [3,] -60483.51062
## [4,] -22.72923
## [5,] 670.78875
## [6,] -3489.01512
## [7,] -1105.92310
## [8,] 2773.71160
## [9,] 2358.45500
## [10,] 18067.42672
## [11,] 24042.66052

(EBE1 = PostHocEta()) # Using e$FinalPara from EstStep()
##   ID    ETA1    ETA2    ETA3
## [1,] 1 -0.6367109 -0.232258352 -0.73648224
## [2,] 2 -0.5895843 -0.153341805 -0.06619115
## [3,] 3 -0.3083755 -0.124816676 -0.21013190
## [4,] 4 -1.0305984 -0.186821177 -0.21195510
## [5,] 5 -0.8235560 -0.302352128 -0.24453948
## [6,] 6 -1.0025271  0.068181532 -0.08745089
## [7,] 7 -1.4316285 -0.097903076 -0.13802639
## [8,] 8 -0.7541785 -0.039239022 -0.19621190
## [9,] 9  0.7875803  0.010757282 -0.19937965
## [10,] 10 -1.4555649 -0.369057237 -0.40057582
## [11,] 11  0.1541451 -0.005061315 -0.08005791
## [12,] 12 -1.2863346 -0.388864841 -0.10134440

# (Tab1 = TabStep())

```

## 14.6 고유값(Eigenvalue)

공분산단계 에서는 상관행렬(correlation matrix)의 고유값(eigenvalue)도 출력된다.

어떤 행렬 A를 스칼라  $\lambda$ 와 벡터 u를 이용하여 다음과 같이 표시할 수 있을 때,

$$Au = \lambda u$$

$\lambda$ 를 A의 고유값이라 하고 그 고유값에 해당하는 벡터 u를 고유벡터(eigenvector)라고 한다.

$\lambda$ 는

$$|A - \lambda I| = 0$$

이라는 특성 방정식의 근들로 구할 수 있다.

Minimization에서 고유값을 출력하는 이유는 minimization 과정이 얼마나 어려웠는가를 표시하기 위해서이다. 조건수(condition number)란 고유값의 최대치/최소치에다 1/2승한 것인데, 이것이 크다면 그만큼 수치계산의 어려움을 겪었다는 것이다. 조건수가 크다고 모형이 잘못되었다는 것을 의미하는 것은 아니다. 혹시 minimization(fitting)에 실패하였다면 그 원인 중의 하나가 조건수가 크기 때문일 수 있다.

## 14.7 결론

NONMEM의 Covariance step을 이해하기 위해 R로 NONMEM의 output을 재현해 보았다. 그러나, R이 NONMEM을 대체할 수 없는 이유 두 가지는 다음과 같다.

1. NMTRAN의 역할을 해줄 함수들이 없다.
2. 속도가 적어도 수십에서 수백 배 느린다.

나머지 FOCE나 Laplacian에 대해서는 nmw 팩키지의 도움말을 보고 실행하면 알 수 있다.

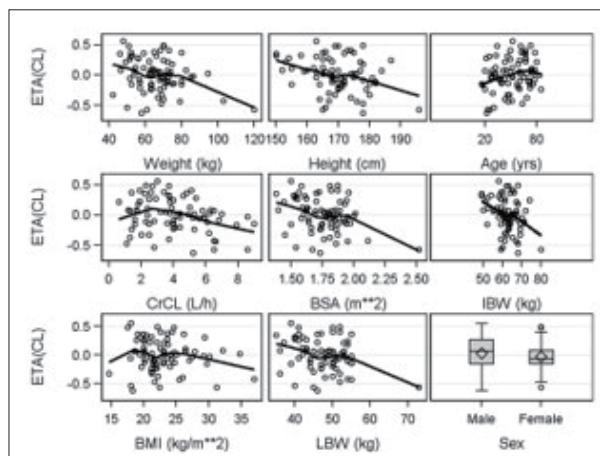
### 참고문헌

1. NONMEM User's Guide I - VIII
2. 김우철. 수리통계학. 민영사. 2012

## 모델 파라미터의 적절성

전상일

본 장에서는 경험적 베이즈 추정값(Empirical Bayes Estimates, EBEs)에 기초한 진단 방법을 소개하고, ETA shrinkage(축소), EPSILON shrinkage의 의미와 그에 따른 여러 결과들을 살펴보자 한다. 베이즈 추정법은 개인으로부터 관찰된 데이터와 집단에 대한 사전 정보를 함께 이용하여 분석하는 기법이다. NONMEM에서는 집단의 데이터 속에 포함된 개인에 대한 베이즈 파라미터 추정치를 얻을 수 있는데, 이를 경험적 베이즈 추정값이라 한다. POSTHOC 추정값, 개인 파라미터 추정값(individual parameter estimates) 등은 모두 같은 의미로 사용된다. NONMEM에서는 조건부 추정법을 써서 개인 파라미터 추정값을 얻을 수 있으며, 1차추정법(FO)을 사용하는 경우 \$ESTIMATION에서 POSTHOC 옵션을 추가하여 개인 파라미터 추정값을 얻을 수 있다. 이러한 개인 파라미터 추정값은 모델의 진단, 추정 및 결과값의 예측, 시뮬레이션 등에 사용될 수 있고, 그 중 모델의 진단 과정에서는 IPRED vs DV, IWRES vs IPRED, EBE vs EBE, EBE vs Covariate, GAM 등에 활용된다. 그림 1에는 EBE vs Covariates의 예시가 나와있는데, 여기서는 청소율에 대한 ETA의 분포와 공변량 사이의 경향성을 파악할 수 있다.

그림 1. Example of EBE vs Covariates<sup>[1]</sup>

개인 파라미터의 추정 시, 이에 대한 정보를 제공하는 데이터가 적거나 없을 때, 그 파라미터의 값은 종종 대푯값으로 축소(shrinkage)된다. 반대로, 해당 파라미터를 설명하는 데 필요한 관찰값이 많이 존재한다면 모델의 적합을 향상시키는 방향, 즉 개인 파라미터를 집단의 대푯값으로부터 더 멀어진 값으로 정할 가능성이 커지게 된다(그림 2). 데이터가 충분치 않은 경우에는 개인별  $n$ 를 구할 수 없기 때문에 개인 파라미터 추정값을 구할 수 없고, 이때 각 개인의 모델은 해당 파라미터의 대푯값을 이용하게 된다.

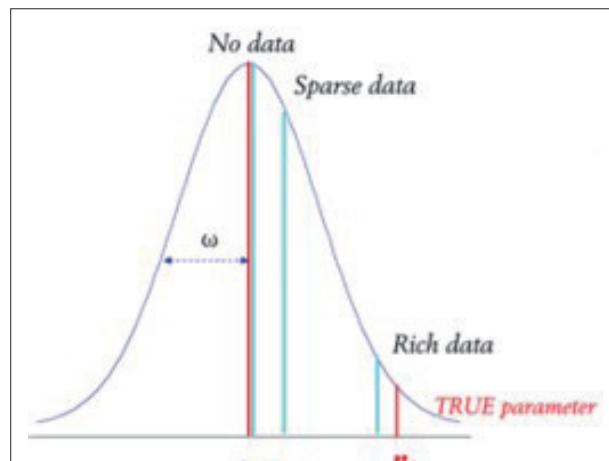


그림 2. Concept of  $\eta$  shrinkage<sup>[2]</sup>

NONMEM에서 결과 파일의 ETAShrink(%)를 보면, 개인간 변이를 허용한 파라미터의 ETA shrinkage 값을 확인할 수 있다. ETA shrinkage는 다음과 같이 계산할 수 있는데, 각 개인 별  $n$ 의 표준편차를  $\omega$ 로 나누어서 1에서 뺀 값이다.

$$\eta_{sh} = 1 - \frac{SD(\hat{\eta}_{ph})}{\omega}$$

$\eta$ 의 표준편차와  $\omega$ 의 차이가 작을수록 ETA shrinkage는 작아지는데, 이 값이 0.2 – 0.3 보다 크다면 데이터가 충분치 않은 상황인지 확인해야 하고, 해당 EBE를 이용한 결과물이 있다면 신뢰할 수 있는 결과인지 확인해 보아야 한다.

ETA shrinkage가 커지면 다음과 같은 현상들이 나타날 수 있다.

첫째로, 분포 모양의 변화이다. ETA shrinkage가 큰 상황에서는  $\omega$ 값이 작게 추정되거나, ETA의 분포가 비정규분포를 보일 수도 있다(그림 3).

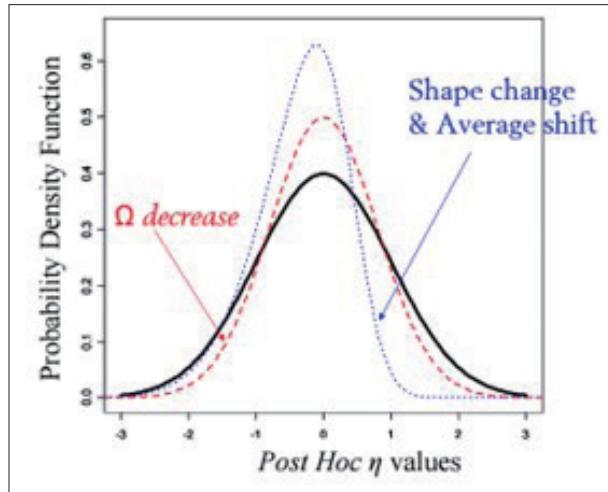


그림 3. Example 1 - Consequences of  $\eta$  shrinkage<sup>[2]</sup>

둘째로, ETA 평균값의 유의한 변화이다. ETA shrinkage로 인해 아래와 같이 ETABAR가 0과 유의하게 다르다는 결과가 나올 수 있다. 그림 4의 아래 그림을 보면, 첫번째 관측치와 마지막 관측치가 어느 시점인지에 따라, 즉 해당 파라미터를 설명할 수 있는 데이터의 양이 얼마나 있느냐에 따라 POSTHOC Ka와 CL의 분포 및 ETABAR 값이 어떻게 변화하는지를 확인할 수 있는데, 데이터가 충분하지 못한 경우 ETABAR가 0과 유의하게 다를 가능성성이 높다는 것을 보여준다.

ETABAR IS THE ARITHMETIC MEAN OF THE ETA-ESTIMATES,  
AND THE P-VALUE IS GIVEN FOR THE NULL HYPOTHESIS  
THAT THE  
TRUE MEAN IS 0.  
  
ETABAR: -0.75E-01 0.63E+00 -0.30E+00  
SE: 0.34E-01 0.17E+00 0.17E+00  
  
P VAL.: 0.28E-01 0.13E-03 0.71E-01

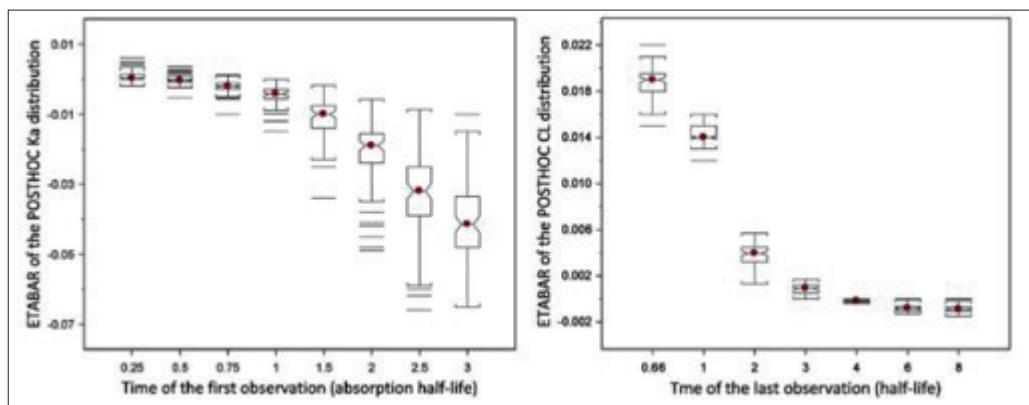


그림 4. Example 2 - Consequences of  $\eta$  shrinkage<sup>[2]</sup>

셋째로, 파라미터간 상관관계가 소실되거나 유발(Hidden or induced parameter correlation)

될 수 있다. 그림 5의 좌측처럼 파라미터(CL vs Vc)간의 상관관계가 소실되는 경우가 생길 수 있고, 우측 그림처럼 파라미터 ( $E_{max}$  vs  $EC_{50}$ ) 간의 상관관계가 유발되는 경우가 생길 수 있다. 그림 6에서도 ETA shrinkage(%)가 커지면서 상관관계가 유발 또는 소실되는 것을 확인할 수 있다.

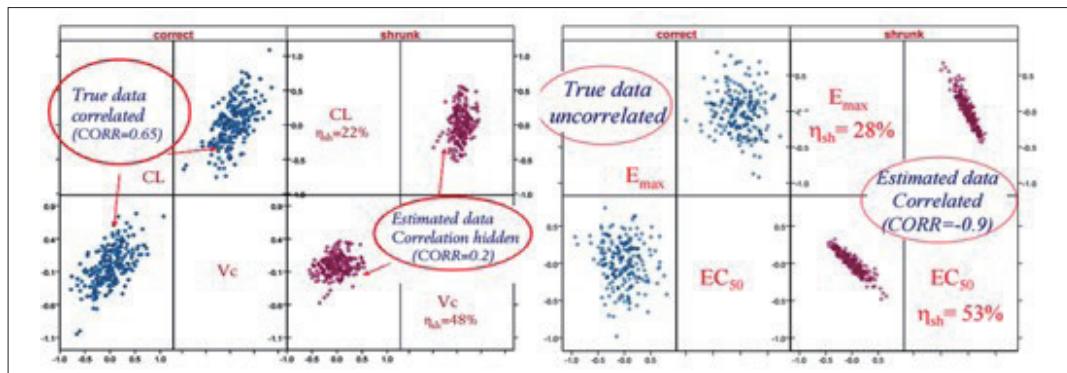


그림 5. Example 3 - Consequences of  $\eta$  shrinkage<sup>[2]</sup>

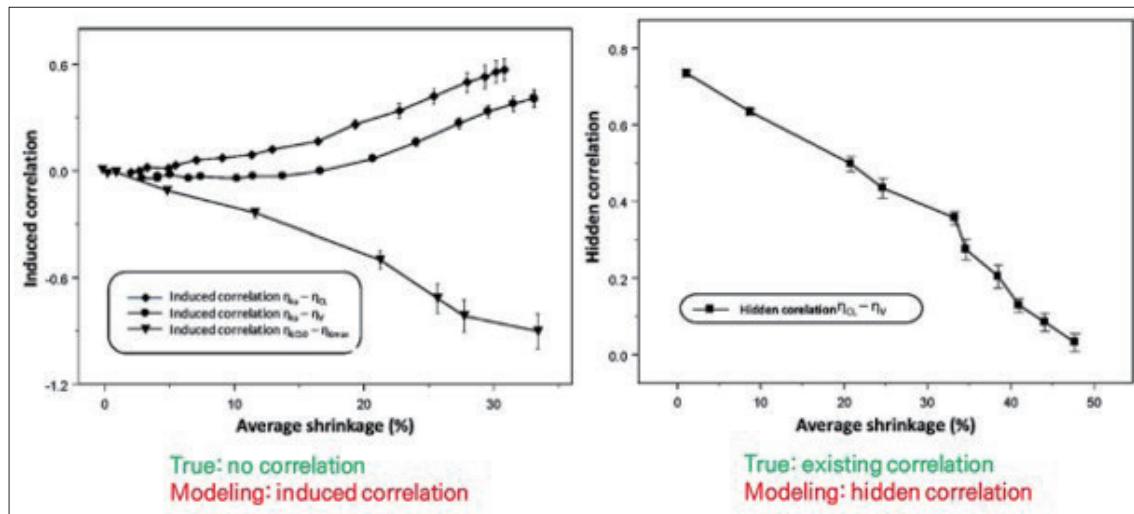
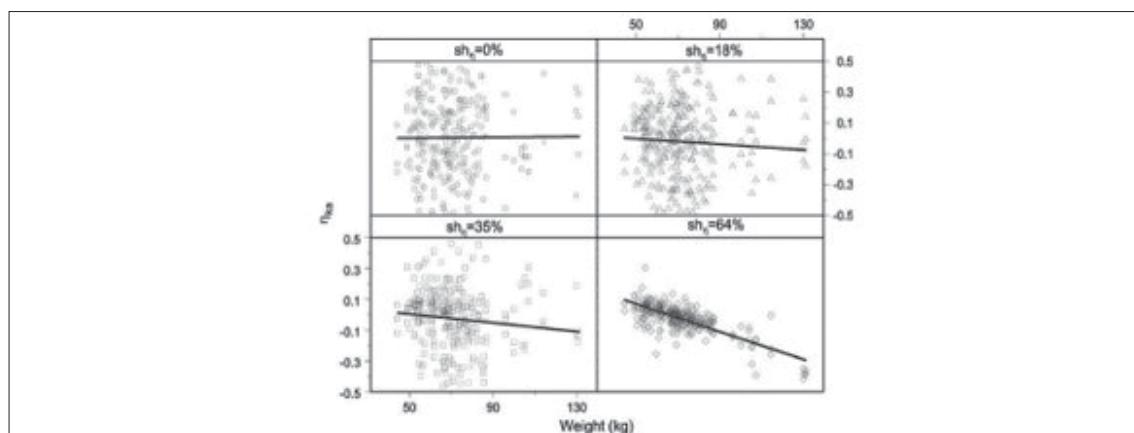


그림 6. Induced or hidden correlation according to average shrinkage (%)<sup>[2]</sup>

마지막으로, 공변량에 대해서도 마찬가지 결과가 나타날 수 있으며, 파라미터 또는 EBE와 공변량 사이의 상관관계가 소실되거나 유발될 수 있다(그림 7).



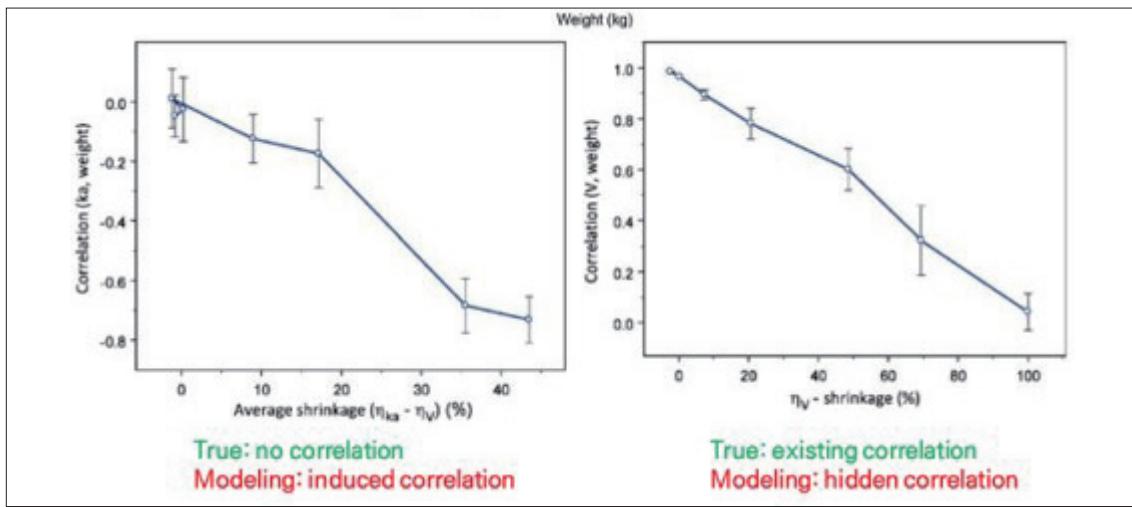


그림 6. Induced or hidden correlation according to average shrinkage (%)<sup>[2]</sup>

데이터가 부족한 경우 EPSILON shrinkage 또한 커질 수 있는데, 이는 다음의 수식으로 구할 수 있다.

$$\varepsilon_{sh} = 1 - SD(IWRES)$$

EPSILON shrinkage는 1에서 IWRES의 표준편차를 뺀 값으로 이 때 사용되는 IWRES의 수식은 다음과 같다.

$$IWRES_{ij} = \frac{DV_{ij} - IPRED_{ij}}{SD(\varepsilon)}$$

희박한 자료의 경우 그림 8처럼 IPRED가 DV를 향해 축소되는 현상이 나타나게 되는데, IPRED 가 DV에 가까워질수록 IWRES는 0에 가까워지며, EPSILON shrinkage는 커지게 된다.

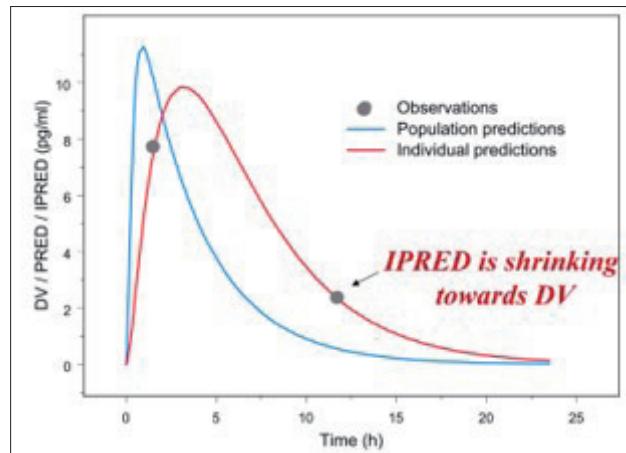


그림 8. Concept of  $\varepsilon$  shrinkage<sup>[2]</sup>

EPSILON shrinkage의 결과로 다음과 같은 현상들이 나타날 수 있다.

첫째로, 구조모델의 오지정(misspecification)을 찾아내는데 어려움을 겪을 수 있다. 아래 그림 9 우측을 보면, 예측이 매우 잘된 것으로 보이지만, 실제는 EPSILON shrinkage로 인해 IPRED가 DV로 향해 축소되는 이른바 “Perfect fit phenomenon”이 나타난 것이다. 원래 모델은 0차 흡수 모델이고, 이를 1차 흡수모델로 설명한 경우인데, 흡수를 설명할 수 있는 데이터가 충분히 있는 경우 (그림 9 좌측) 모델 오지정을 찾아낼 수 있지만, 데이터가 부족한 경우 이를 찾아내기가 어렵다.

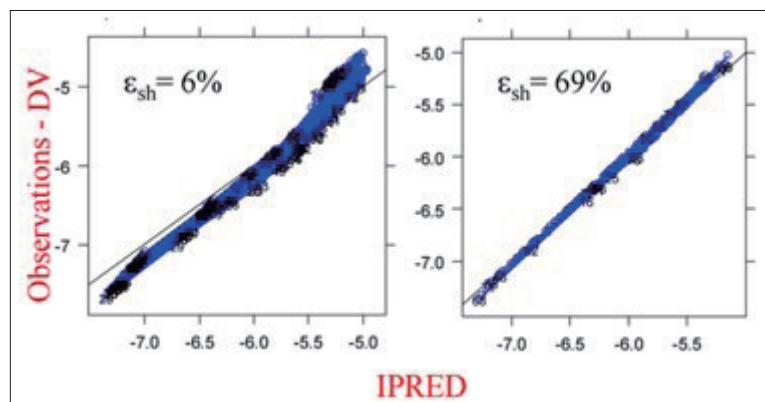


그림 9. Perfect fit phenomenon<sup>[2]</sup>

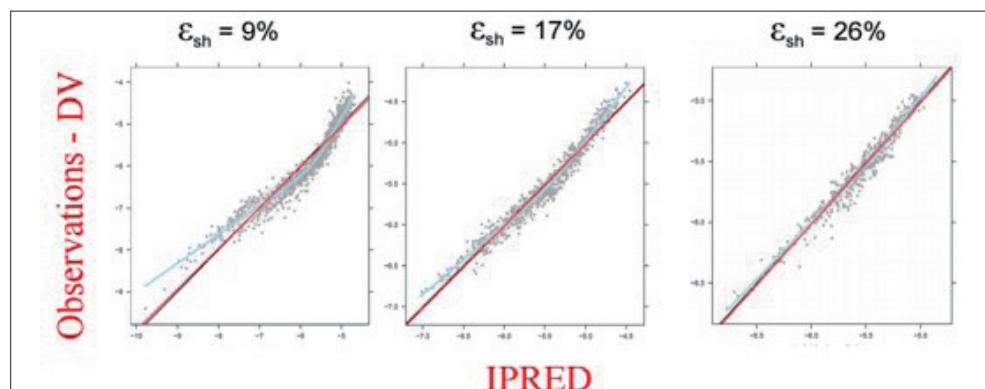


그림 10. 1-compartment model fitted to data simulated with a 2-compartment model<sup>[2]</sup>

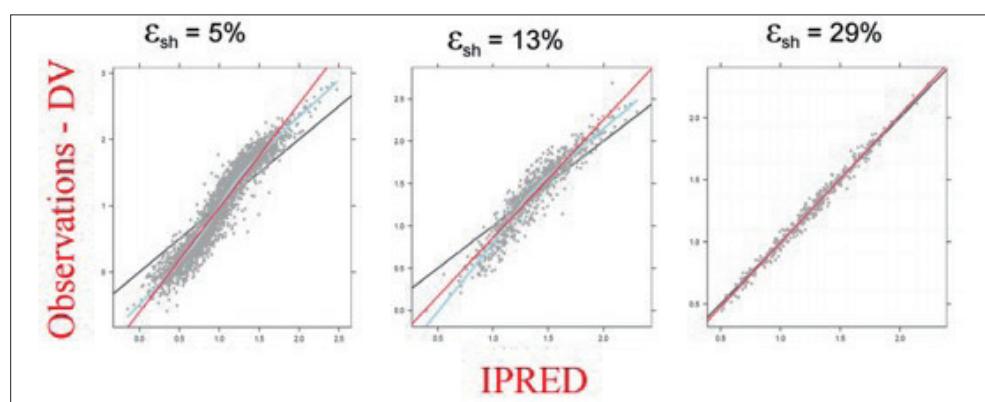


그림 11. Linear Emax model fitted to data simulated with a sigmoidal Emax mode<sup>[2]</sup>

둘째로, IWRES를 활용하여 잔차모델의 오지정을 확인하는 것이 어려울 수 있다. 그림 12에 나타난 것처럼 관측치가 많은 경우 IWRES 플롯을 통해 잔차 분포의 경향성을 확인할 수 있는데, 관측치가 적은 경우 EPSILON shrinkage가 커지면서 잔차 분포의 경향성이 점점 사라지는 것을 확인할 수 있다.

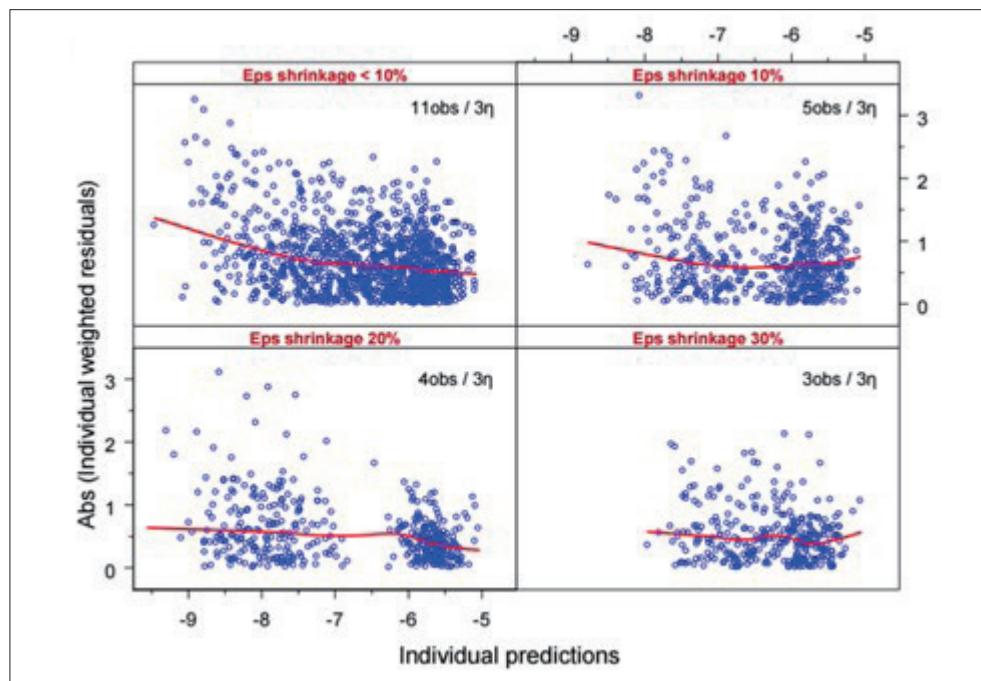


그림 12. Low power of IWRES to diagnose Residual error misspecification<sup>[2]</sup>

#### 참고문헌

- Peter L. Bonate, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation 2<sup>nd</sup> edition, 2011
- Uppsala University, Empirical Bayes Estimate(EBE)-Based Diagnostics, 2007

# 모델의 예측성능 평가

가톨릭대학교 약리학교실 연구강사 한 성 필

## 16.1. 소개 (Introduction)

모델을 구축하고 나서 가장 먼저 해야할 일은 모델이 자료를 잘 설명하고 있는지 살펴보고, 모델이 의도대로 예측하고 있는지를 파악하는 것이다. 이를 위해서 객관적, 통계적으로 모델 예측 능력과 성능을 측정할 수 있어야 하고(모델평가, model evaluation), 모델을 만드는데 사용된 데이터셋에서와 같이 모델이 앞으로 사용될 환경에서도 잘 작동할 수 있다는 것을 보장(모델검증, model validation)해야 한다.

표 1. 목적과 표현방식에 따라 분류한 모델 평가 방법

Purpose	Numerical	Visual
Goodness-of-fit	Fit statistics (OFV, iOFV) Akaike information criterion (AIC) for non-nested model	Goodness-of-fit plot Individual plot
Parameter accuracy & preciseness	Parameter estimates Parameter imprecision estimates (by NONMEM) EBE shrinkage Bootstrap median & confidence interval	Empirical Bayes Estimate (EBE) distribution
Reproducibility	Bootstrap median & confidence interval Numerical Predictive Check (NPC)	Visual Predictive Check (VPC)

모델을 수치적, 시각적, 통계적으로 평가하는 다양한 방법들이 제시되어 있으며 [1], 이것을 표 1에서 목적과 표현방식에 따라 정리하였다. 이 중 계량약리학 분야에서 재현성(reproducibility)에 초점을 맞춘 방법들을 통칭하여 흔히 모델검증(model validation)이라 한다. 모델검증의 목적은 타당성(validation) 검증 데이터셋에서 모델이 잘 작동되며 잘 적용되는지 여부를 검토하는 것이

다. 이러한 모델검증 절차는 분석계획서에 통합적으로 함께 기술되는 것이 추천된다. 이번 장에서는 모델의 예측성능 평가를 목적으로 쓰이는 다양한 기법의 목적과 방법에 대해 논할 것이다.

## 16.2. 외부검증(External validation)/내부검증(Internal validation)

모델 검증의 종류로 크게 외부검증과 내부검증으로 나눌 수 있다. 어떤 검증이 보다 더 설득력이 있다고 할 수 있을지에 대해서 이견이 있을 수 있지만 일반적으로 모델로 예측한 값들을 별도의 데이터셋과 비교하는 외부검증을 만족하는 경우 보다 높은 수준의 검증이 이루어졌다고 할 수 있다. 외부검증에서는 별도의 자료가 생성될 시의 통제되지 않은 요인이 검증 결과에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 외부검증에 의해 만족스러운 예측성능이 검증될 경우 연구자는 개발된 모델이 새로운 자료에서도 적절히 예측할 수 있다는 자신감을 가질 수 있다. 그러나 외부검증이 어렵거나 불가능한 경우가 있기 때문에, 내부검증을 철저히 하는 것이 중요하다.

올바른 외부검증/내부검증은 사전계획에서부터 시작된다. 즉, 모델링을 시작하기 전에 계획을 세워 편향성을 제거하는 것이 필요하다. 모델을 비교하기 위해 사용되는 통계량에 대한 기준값을 미리부터 분석계획에 명시하는 것이 추천되며, 내부검증 혹은 외부검증에서 계산된 통계량이 애초에 설정된 기준을 만족시키지 않는 경우 모델의 개선이 필요하다.

데이터 분할 기법(data splitting method)은 모델 평가를 위해 새로운 자료를 수집하는 것이 어려울 경우에 검증 자료를 만들어내는 유용한 내부검증 방법으로 분석 데이터셋의 일부분을 임의로 추출하여 검사용 데이터셋을 만들고, 실제 개발 데이터셋에서 이를 제거한다. 이 방법의 단점은 모델의 예측 정확도가 자료를 나누는데 사용된 표본의 크기에 따라 좌우된다는 것이다. 또 다른 내부검증 기법은 재추출 방법(resampling)으로 교차 타당성 검증(cross-validation)과 블스트랩(bootstrap)의 두 가지 방법이 포함된다. 교차 타당성 검증은 데이터 분할(data splitting)을 반복하여 사용하는 방법이고 모형 구축을 위해 사용되는 자료 세트의 크기가 다른 방법에 비해 크고 이로 인해 추정과정에서 무시되는 자료가 작다는 장점이 있고, 단일 샘플의 분할에 의존하지 않기 때문에 변이성이 감소하게 된다. [2]

## 16.3. 블스트랩 (Bootstrap)

검사용 데이터셋이 없거나 분석 시작시 작성되지 않은 경우에는 블스트랩 접근법을 사용하는

것이 적절하다. 블스트랩은 교차 타당성 검증과 같이 모형 구축에 모든 자료를 사용한다는 장점이 있다. 희귀질환이나 소아환자의 자료 등과 같이 표본 크기가 제한적일 수밖에 없는 경우, 집단모형을 평가하는데 매우 유용할 수 있다.

적당한 횟수(적어도 200회 이상)로 반복하여 얻어지는 블스트랩 복제 값에 최종 모델을 반복적으로 적합(fitting)시켜서 얻어진 파라미터의 평균값들을 블스트랩 없이 얻어진 최종 집단모델 파라미터 추정치와 비교하는 것이다. 이는 모델을 다양한 데이터셋에 적합(fitting)시키는 방법을 지칭하며, 각 데이터셋은 최종 모델의 데이터셋으로부터 반복 재추출된 대상자들에 대한 자료로 구성되어 있다. 블스트랩에 의해 얻어진 결과를 보고하기 위해 중앙값과 95% 신뢰구간이 흔히 사용되며 이 값을 어떻게 계산하는지 모식도(그림 1)로 표현하였다. 블스트랩에 의해 얻어진 결과를 정리하여 보고하는 일반적인 방법을 그림 2에 나타내었다. 흔하게 쓰이는 방법으로는, 1000개의 재추출된 데이터셋을 통해 얻어진 블스트랩 중앙값과 최종예측값을 비교하는 것인데, 큰 차이가 없음을 알 수 있고, %RSE(relative standard error)로 계산된 신뢰구간과 블스트랩 95% 신뢰구간을 비교하여 예측된 변동성 정도에 대한 검증도 할 수 있다.

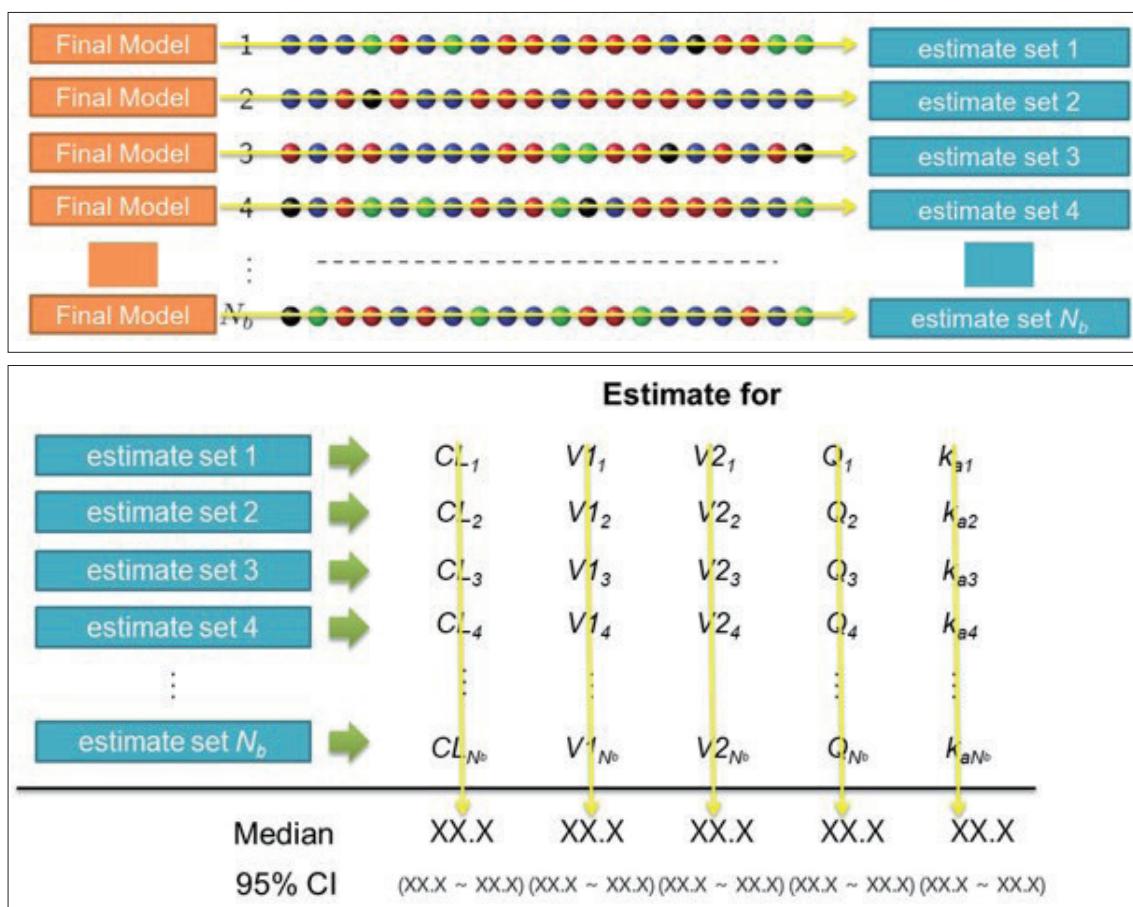


그림 1. 블스트랩을 사용하여 여러 파라미터의 중앙값과 95% 신뢰구간을 계산하는 방법에 대한 모식도

Parameter	Estimate	% RSE	Bootstrap median (95% CI <sup>a</sup> )
<b>Structural model</b>			
TVCL = $\theta_1 \times (\text{CLCR}/132) + (\text{DAI} \times \theta_5)$			
$\theta_1$	16.6 L/h	5.96	16.2 (13.4 – 18.4)
$\theta_5$	-0.0874 L/h	21.9	-0.0862 (-0.122 – -0.0336)
TVV1 = $\theta_2 + \text{SEPSIS} \times \theta_6$			
$\theta_2$	25.3 L	7.79	24.4 (21.0 – 29.6)
$\theta_6$	14.8 L	28.5	13.9 (6.07 – 24.2)
V2	16.1 L	52.9	15.4 (3.72 – 931)
Q	0.636 L/h	22.5	0.730 (0.420 – 2.62)
<b>Interindividual variability (CV%)</b>			
$\omega_{\text{CL}}$	35.4%	26.3	34.5 (23.7 – 45.0)
$\omega_{\text{V1}}$	42.4%	31.3	35.5 (22.9 – 51.3)
$\rho_{\text{CL-V1}}$	0.434		0.589 (0.121 – 0.832)
$\omega_Q$	90.3%	38.1	79.1 (0.316 – 122)
<b>Residual error</b>			
$\sigma_{\text{add}}$	0.359 mg/L	41.4	0.348 (0.000 – 0.590)
$\sigma_{\text{prop}}$	18.5%	20.3	17.1 (10.3 – 25.0)

<sup>a</sup>95% CI estimated by applying the final population PK model to 1,000 re-sampled datasets.

그림 2. 블스트랩에 의해 얻어진 결과를 정리하는 방법의 예. 중앙값(95% 신뢰구간)을 열로 정리하였고 1000개의 재추출된 데이터셋이 사용되었음을 알 수 있음

## 16.4. Simulation-based diagnostics

시뮬레이션에 기반한 예측성능 평가 과정인 사후 예측 점검(PPC), VPC와 NPC은 모두 관찰값과 모델에 의해 시뮬레이션된 값들의 분포를 비교하는 것이다. [3, 4] 시뮬레이션 데이터가 관찰데이터의 분포특징을 적절히 반영하고 있음을 시각적, 수치적으로 확인할 수 있다면 모델의 예측성능 평가가 잘 이루어졌다고 말할 수 있다.

### 16.4.1. 사후 예측 점검 (posterior predictive check)

사후 예측 점검을 통해 현재와 미래 자료 세트의 중요한 임상적 특성이 모델에 의해 충실히 재현이 되는가를 결정하는데 유용할 수 있다. [4] 이 방법은 특정 요약 통계량을 원본 데이터셋에서 계산하고 이를 시뮬레이션으로부터 발생된 사후 예측 분포와 비교하는 것이다. (그림 3) 사후값 (posterior)은 불확실성(uncertainty)과 잔류변이(residual variability)를 반영하고 있으며 이것이 특정 분포를 따르지 않는 경우, 또는 관찰값과 큰 차이가 나는 경우 자신의 모델을 점검할 수 있다. 시뮬레이션의 반복 데이터셋을 생성하여 통계량의 분포와 상응하는 유의확률값을 얻어낼 수도 있다. 그러나 현재로서는 이러한 접근법이 널리 통용되고 있지는 않다.

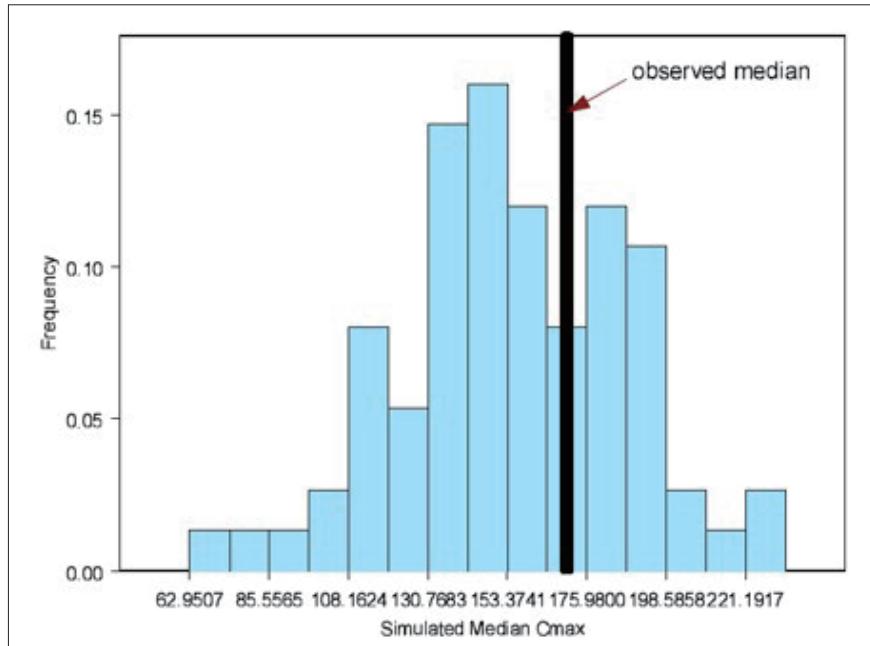


그림 3. 사후 예측 점검의 예. 시뮬레이션된 Cmax의 분포에서 관찰값(검정색 실선)의 위치를 파악할 수 있음

#### 16.4.2. 시각적 예측 점검 (visual predictive check)

VPC로 생성된 그림은 관찰값과 시뮬레이션에 의한 예측구간을 겹쳐서 그림 형태로 제시한다.(그림 4) 시각적으로 표현된 자료는 빠르고 직관적으로 모델의 예측성능을 평가할 수 있다는 큰 장점을 갖기에 현재 가장 널리 쓰이고 있는 방법이다.

모델의 VPC를 수행하기 위해 가장 먼저 할 일은 많은 데이터셋을 시뮬레이션하는 것으로, \$PK 또는 \$PRED는 손대지 않고 \$THETA, \$OMEGA, \$SIGMA 값들에 FPE(final parameter estimates)를 직접 고정하여 입력하거나 \$MSFI 구문을 이용해 모델규격파일을 입력하여 최종 추정값을 사용하여 시뮬레이션이 수행된다. \$EST, \$COV는 삭제하고 \$SIMULATION을 입력해야 하는데 일반적으로 다음과 같은 구문을 사용한다. 이때 20190831은 임의의 시드값(seed)을 의미하며 1000은 반복 데이터셋의 개수를 의미한다.

**\$SIMULATION ONLYSIM 20190831 SUBPROBLEMS=1000**

최소 1000개 이상의 반복 데이터셋이 선호되며 이를 통해 관측값과 시뮬레이션 예측값을 비교하게 된다. 반복 데이터셋을 생성하기 위한 입력 데이터셋은 모델을 구축할 때 사용한 데이터셋과 유사한 형태이나 DV값이 시뮬레이션 값으로 대체된다. 반복수가 커질수록 결과 파일의 용량이 비례적으로 커지게 되고 따라서 자료 처리 속도가 늦어지므로 처음에는 낮은 반복수로 확인 후, 어느정도 확인이 된 후 1000개, 2000개 반복수로 높이는 실용적인 접근법을 택할 수도 있다.

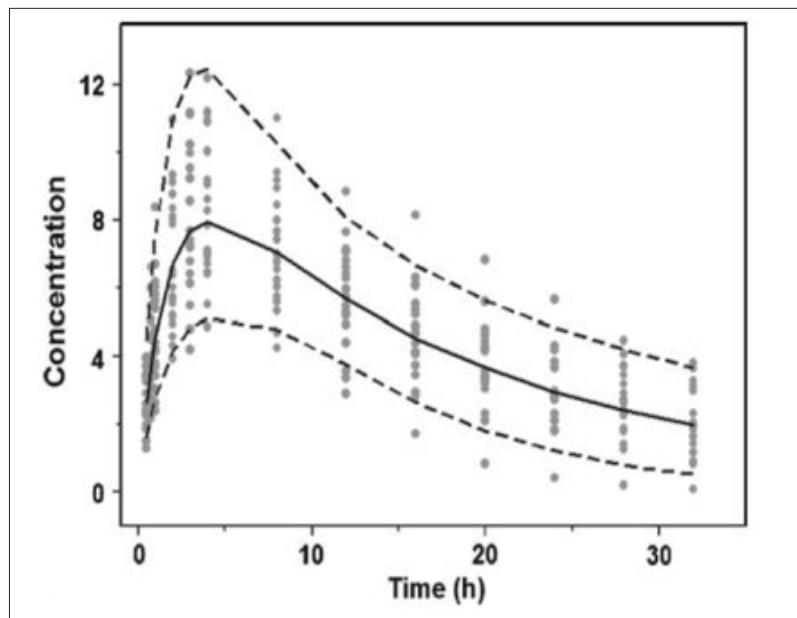


그림 4. 시각적 예측 점검 과정의 대표적인 scatter VPC 의 예 [5]. 점선은 시뮬레이션 값들의 5, 95 퍼센타일, 실선은 중앙값을 나타냄

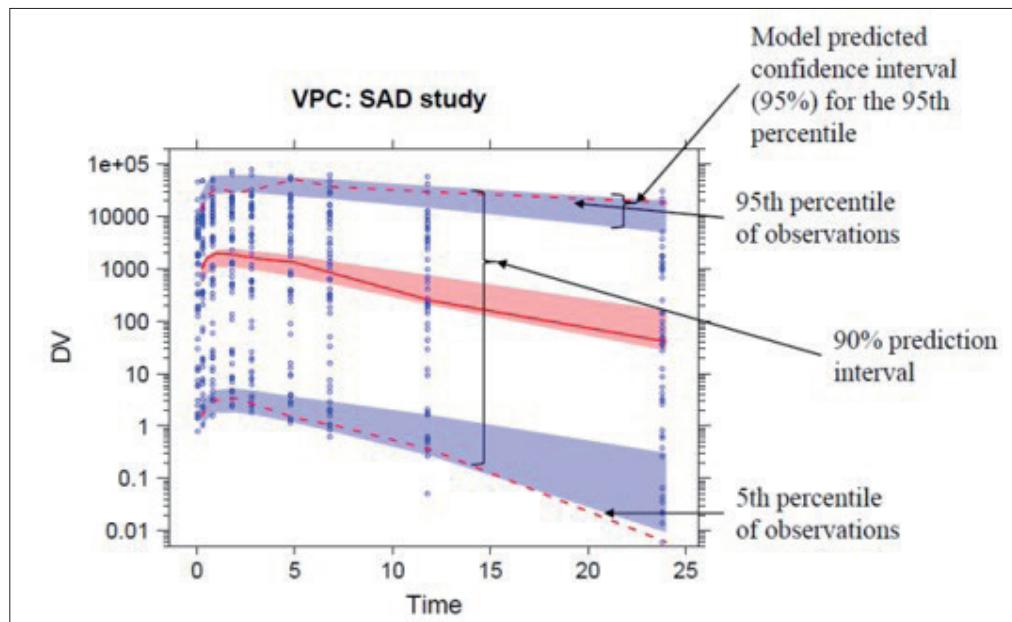


그림 5. 신뢰구간 VPC의 예 (Confidence interval VPC). 시뮬레이션된 예측값의 5번째 백분위수와 95번째 백분위수에 대한 95% 신뢰구간이 파란색 띠로 나타나 있고, 붉은색 점선은 관찰값의 5번, 95번째 백분위수를 나타내며 붉은색 실선은 관찰값의 50번째 백분위수임

신뢰구간 VPC(confidence interval VPC)는 시뮬레이션된 예측값의 5번째 백분위수, 50번째백분위수(중앙값), 95번째 백분위수에 대한 95% 신뢰구간을 계산하여 나타낸다.(그림 5) 각 계급구간에서 예측값의 신뢰구간을 각각 음영(띠)으로 그리고 이 위에 예측값과 관찰값의 5번째, 50번째, 95번째 백분위수에 대한 선을 그려, 모델 오지정 여부를 보다 수월하게 파악할 수 있다. 그림 5

의 VPC에서는 시뮬레이션 예측값의 5번째, 50번째, 95번째 백분위수의 95% 신뢰구간이 관측값의 각 백분위수를 대체로 포함하고 있어 모델 적합성을 지지하고 있음을 알 수 있다. 그러나 일부 시간 계급구간(bin)에서 5번째 백분위수가 하한 예측구간의 신뢰구간 밖으로 벗어나는 것을 알 수 있어, 이부분에 대한 모델 적합성을 재검토할 필요가 있을 수도 있다.

VPC를 생성할때 계급구간화(Binning)가 적절히 행해지면 실제 수행 시간의 변동성이 그림에 과도하게 표현되는 것을 줄이고 계획된 시간(nominal time)이 같은 자료일때 동일한 예측 구간을 표현케 할 수 있으므로, 계급구간화를 올바르게 수행하는 것은 중요하다. PsN에서는 VPC 계급구간화에 대한 다양한 옵션을 제공하고 있으므로 이에 대한 자세한 정보는 PsN User Guide를 참고할 수 있다. [6]

VPC에서 PK 반응 정도가 다른 집단을 합쳐서 그린다면 반응 변수간의 차이가 하나로 합쳐져 표현되기 때문에 약물 농도의 패턴이 제대로 표현되지 않을 수 있다. 약물의 용량, 투여경로와 투약간격 등의 공변량 값이 혼합되어 있는 데이터셋에서는 층화(stratification)를 통해 VPC를 수행할 수 있다. PsN을 사용하여 VPC를 수행하는 경우 이러한 층화를 쉽게 할 수 있는데, 다음과 같은 구문을 도스창(터미널창)에서 입력한다.

```
vpc bean.CTL -lst=bean.CTL.lst -samples=1000 -stratify_on=DAY  
-idv=TAD
```

위 명령어에서 bean.CTL, bean.CTL.lst는 각각 모델 제어파일과 결과파일이고 1000은 반복수, DAY는 층화가 이루어질 자료의 열(column)이름이며, TAD(time after dose)는 독립변수(independent variable, idv)를 지칭한다. DAY 자료에 따라 1일(첫 투약)과 14일(항정상태 투약)의 각기 다른 약물 농도 패턴이 올바르게 표시되었음을 알 수 있다. (그림 6)

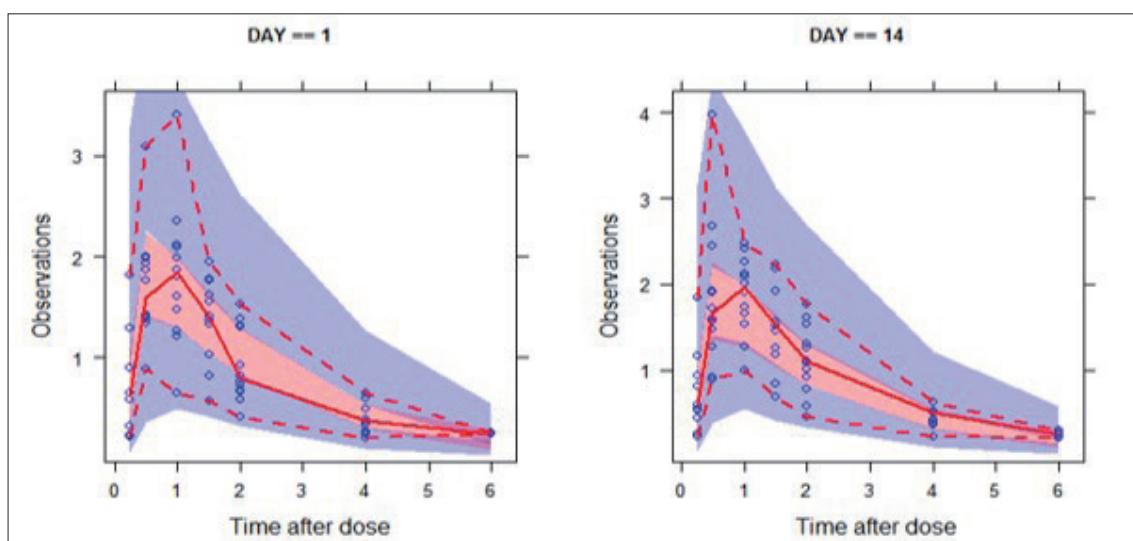


그림 6. 관찰일(DAY)에 따라 층화(stratification)가 이루어진 VPC.

VPC가 직관적이고 많은 상황에서 흔히 쓰이고 있으나 일부 유용성이 떨어지는 상황이 있을 수도 있기에 사용에 주의를 요한다. 결측치 (BQL, below quantification limit) 자료가 많은 경우 시뮬레이션이 잘 안될 수 있기 때문에 주의해야 하며, BQL 있는 부분과 아닌 부분을 충화로 나누어 그리기도 한다. 계획서 위반(protocol violation)이 많은 경우, 약물 복용 비준수(nonadherence)가 많은 경우에도 VPC 적용에 주의를 기울여야 한다. 또한 적응적 설계(adaptive design), 용량 조정 시험 등에서 사용하는 경우에도 VPC를 적용하는 것이 어려울 것이다. 용량 변화의 모든 상황을 충화로 나누어서 그리는 것이 필요하겠지만 경우의 수가 많아지는 경우 모든 상황을 VPC로 표현하는 것이 어려울 수 있다.

#### 16.4.3. 수치적 예측 점검 (numerical predictive check)

NPC는 VPC와 유사한 방식으로 모델 진단을 수행하며, 그 논리나 자료는 앞서 기술된 VPC와 차이가 없다. 즉, 모델이 적절한 방법으로 생성되었다면, 그로부터 시뮬레이션된 값들은 관찰된 자료와 큰 차이가 없을 것이다. [6] 설정된 예측 구간에 대해 관측값이 예측 구간 경계인 안쪽 혹은 바깥쪽에 얼마나 위치하는지 살필 수 있다. 5%의 관측값이 95% 예측 구간 밖에 위치할 경우 (2.5%는 상한 위쪽에, 2.5%는 하한 밑 쪽에), 혹은 10%의 관측값이 90% 예측 구간 밖에 위치할 경우 (5.0%는 상한 위쪽에, 5.0%는 하한 밑 쪽에) NPC에 의한 모델 진단이 비교적 잘 이루어졌다 고 할 수 있을 것이다. (그림 7)

Summary file for NPC of run1.mod		
Records in original dataset:	1166	
Total observations in original data:	1022	
Specified iterations:	400	
Actual iterations:	400	
Records in simulated datasets:	466400	
Observations in simulated datasets:	408800	
Random seed:	827716	
<hr/>		
Points above the medians:	548 (53.6%)	95% CI:45.8% - 54%
Points below the medians:	474 (46.4%)	95% CI:46% - 54.2%
Ratio of points above to points below:	1.16	
<hr/>		
95% Prediction Interval		
<hr/>		
Points above the 95% prediction interval:	14 (1.37%)	95% CI:1.47% - 3.72%
Points below the 95% prediction interval:	22 (2.15%)	95% CI:1.17% - 4.11%
Total number of outliers:	36 (3.52%)	95% CI:3.23% - 6.95%
Ratio of points above to points below:	0.636	
<hr/>		
90% Prediction Interval		
<hr/>		
...		

그림 6. 관찰일(DAY)에 따라 충화(stratification)가 이루어진 VPC.

## 참고문헌

---

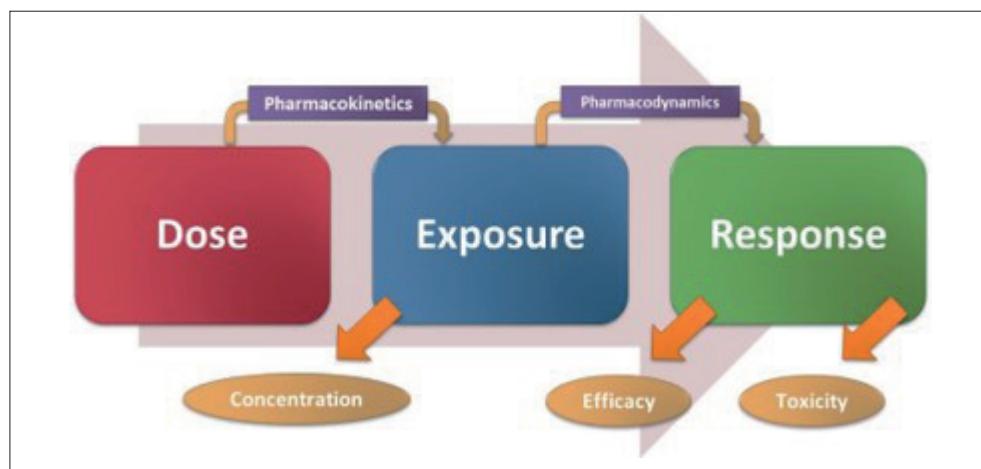
1. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, Tranchand B, Girard P, Laffont CM, Mentre F. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 221-34.
2. 식품의약품안전처. 의약품 개발 시 집단 약동학 활용을 위한 가이드라인. 식품의약품안전처 의약품심사부 종양약 품과 2015.
3. Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 17-20.
4. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001; 28: 171-92.
5. Post TM, Freijer JI, Ploeger BA, Danhof M. Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2008; 35: 185-202.
6. Nordgren RU, S.; NPC/VPC user guide Perl-speaks-NONMEM 490 2018.

# 약동-약력(PK-PD) 모델링의 이론적 기초

임동석

## 17.1 관련 개념

약효가 용량과 상관관계가 있다는 것은 정확히 말한다면 혈장 약물농도나 농도곡선하면적 등으로 표현되는 약물노출(exposure)과 약효가 상관 있고, 그 약물노출은 또 외부에서 투여한 약의 용량에 의해 결정된다는 것이다. 이는 너무도 당연한 것이라고 볼 수도 있으나, 용량-노출, 노출-약효의 상관관계가 단순한 정비례 관계가 아니라, 인체의 약물제거 능력, 수용체와 약물의 복잡한 상호작용(약력학), 시간이라는 변수 등이 관련되고 또 개인간의 차이까지 관여되므로 이 관계를 잘 파악하고 정량화하는 것은 적절한 효과를 얻기 위해 얼마의 용량을 얼마 간격으로 주어야 하는 가를 결정하기 위해 반드시 필요한 과정이다.



신약개발에 있어 임상약리학의 핵심적 역할은 최적의 약효를 얻기 위한 용량용법을 찾는 것이라 할 수 있다. 용량과 노출의 관련성을 탐구하는 것이 약동학이고, 넓게 정의한다면 약물의 효과를 탐구하는 모든 연구분야를 약력학이라 할 수 있겠지만, 임상약리학에서는 약물노출과 생체에

서 측정된 약효의 관련성을 탐구하는 것이 약력학(pharmacodynamics)이다. 이러한 약동학과 약력학을 연결하여 설명할 수 있다면 적절한 용량용법을 찾아낼 수 있는 것이다.

여기서 약효와 관련된 다양한 용어들을 살펴볼 필요가 있다.

약에 대한 response란 약을 주고 나서 측정할 수 있는 모든 종류의 값들(혈당치, EFV1.0)을 포함적으로 의미한다면 effect란 response 값이 약 주기 전의 기저값으로부터 얼마나 변했는지 그 크기를 따지는 것이다. 이에 반해 efficacy는 약으로부터 얻을 수 있는 최대의 effect를 말한다. Potency는 최대효과의 50%를 나타내게 해 주는 용량이나 농도를 의미하며 이 값이 낮을수록 potency가 높다고 한다. Effectiveness 란 효과가 있다 없다와 같이 이분법으로 구분한 판단이며 정량적인 의미는 없다.

## 17.2 약력학(PD) 및 약동-약력(PK-PD) 데이터의 특성

### 17.2.1 PD 데이터

많은 경우 PD 데이터는 약동학 데이터(혈장약물농도)에 비해 숫자가 적고, 잔차(측정오차 등)가 크고, 측정된 시점도 사람마다 차이가 날 수 있다. 또 혈장약물농도는 측정된 최고 값과 최저 값이 수 백 배 이상 차이 나는 경우가 많지만, 약력학 데이터는 그보다는 변동범위가 훨씬 좁은 편이다. (대개 수십 배 이하) 따라서 혼합효과 모델링할 때 잔차에 대하여 가법오차(additive error) 모델을 쓰는 편이다.

PD 데이터는 혈장에서 측정되는 바이오마커 농도처럼 연속형 변수일 수도 있고, 이외 많은 임상적 측정치들의 경우처럼 이진형, 범주형 변수와 기타 다른 형태의 변수들이 있다.(표1) 변수의 성격에 따라 NONMEM에서의 \$ESTIMATION 의 옵션도 달라져야 한다.

표 1 PD 데이터의 종류

PD 데이터의 종류	특징	모델링할 때의 주의점
Continuous response (interval or ratio)	관찰값들의 크기가 비교 가능하고 일정한 간격 단위로 측정되므로 Mean, SD 등으로 요약 가능  1) 간격척도(Interval scale): 체온 등(절대적 0의 값 없음) 2) 비척도(Ratio scale): 체중, 혈압, 농도 등 (절대적 0의 값 있음)	IPRED나 PRED 가 DV 값 자체와 얼마나 비슷한지가 중요(가장 흔히 쓰는 방식)

Binary / categorical response	이진(binary): 증상의 유/무 등 3가지 이상 범주(categorical): -Simple categorical: 인종, 혈액형 등 -Ordered categorical: 병기(stage), VAS(visual analog scale) 관찰값들 간의 간격의 크기를 알 수 없어 비교 불가 Mean, SD 등으로 나타내기 부적절 (!?)	관찰된 DV 값 자체가 아닌 그 값이 관찰될 확률에 대해 평가 하므로 \$ESTIMATION 블록에서 LIKELIHOOD 나 -2LL 옵션 써서 해야 함. LAPLACIAN 방법을 흔히 씀. 그러므로 PRED 값은 해당 시점의 DV 값이 나올 확률을 의미하고, IPRED는 따로 구할 수 없음
Count data	질병의 발현을 숫자로 셀 수 있을 때 (뇌전증의 발작 횟수 등)	
Time to event data	예) 수면유도제의 효과: 잠들 때까지의 시간	

PD 데이터만이 갖는 또 다른 특징은 약동학 데이터와는 달리 약을 주기 전에도 이미 측정할 수 있는 값이란 사실이다. 약을 주고 나서 그 값이 약효에 의해 변동되지만, 투약하지 않은 상태에서도 기저값(baseline)이 존재하고 그 기저값은 시간에 따라 일정한 주기를 가지고 변동되거나, 질병의 진행에 따라 증가 또는 감소할 수 있다. 그러므로 측정되는 약력학적 데이터는 약과 무관하게 환자의 내인적 요인으로 변동에 약에 의한 영향이 더해진 값이며, 온전히 약의 영향만을 평가하려면, 약을 쓰지 않은 상태의 환자(위약군)에서 측정된 약력학적 데이터와 비교하여야 한다.(그림 1)

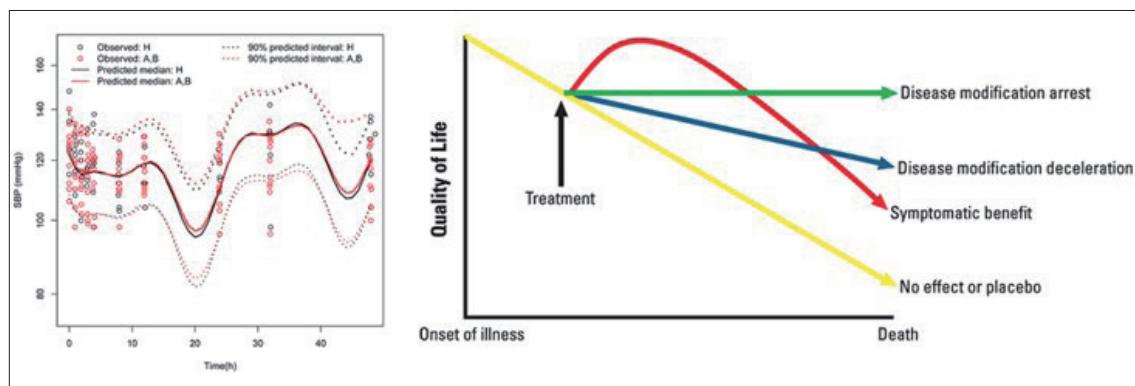


그림 1 PD의 시간에 따른 변화의 사례

왼쪽: 혈압강하제의 약효와 혈압 자체의 일중변동을 모두 반영한 모델 [1], 오른쪽: 알츠하이머병의 평생에 걸친 따른 질병악화와 치료제의 기전에 따른 변화. 시간에 따른 질병의 진행을 모델에 반영하여야 약효를 정확히 기술할 수 있다.[2]

### 17.2.2 PK-PD 데이터

NONMEM으로 PK-PD 모델링을 수행할 경우, 대개 DV는 혈장약물농도(PK)와 PD 데이터의 두 가지로 나뉜다. 따라서 데이터셋에도 두 종류의 DV를 구분해 넣어주어야 하므로 주로 구획

(compartment)의 번호를 달리하는 방법을 쓴다. 물론 구획의 번호는 모델 구조에 따라 적절히 넣어주면 된다. 한 번 채혈한 말초혈액 시료에서 혈장약물농도도 측정하고, 어떤 바이오마커도 측정하여 이를 PK와 PD 데이터로 쓴다면, 측정시간이 동일하겠지만, 많은 경우 PD 데이터들을 얻는 시점은 혈장약물농도를 얻기 위한 채혈과는 다르다. 이는 연구자가 PD 데이터로 간주할 수 있는 데이터의 종류가 혈액검사로서 측정되는 바이오마커 이외에도 매우 다양하고, 이를 측정할 수 있는 적절한 간격이 PK 채혈을 위한 시간간격보다는 훨씬 긴 경우가 많아서이다. 예컨데, 만성적 질병상태를 의사가 종합적으로 평가한 임상적 점수, CT검사로 측정한 종양의 크기 등은 한 달에 한번 정도 이상 빈번히 측정해야 할 필요가 없기 때문이다.

또, 두 데이터의 종류가 다르므로 단위도 다르고 구체적으로 기입되는 수치의 단위도 몇 자리 이상 차이가 나는 경우도 흔하다. 따라서 개인간차, 잔차 등도 PK와 PD 데이터에 대해 제각기 다른 요와  $\Sigma$ 값들을 주고 모델링해야 한다.

### 17.2.3 PD 데이터를 모델링할 때 고려할 점

앞에서도 나왔듯이 PD 데이터의 기저치와 개일리듬(circadian rhythm)의 존재여부, 농도와 효과 간의 이미 알려진 작용기전의 존재여부, 시간차(time delay), 설명할 수 있는 모델의 선택 등을 먼저 고려해야 한다. 또한 PK와 PD 모델링을 PK를 먼저, PD는 다음에 하는 식으로 순차적으로 수행할지, 동시에 할지, 순차적으로 한다면 PK 모델의 정보를 어느 선까지 PD 모델링 단계에서 쓸지 등을 고려해야 한다.

데이터셋을 만들 때 PK와 PD 자료를 한꺼번에 넣으려 하면 혼란이 생길 수 있어서 Dosing 데이터셋, PK 데이터셋, PD 데이터셋을 각각 만든 후 병합하는 것을 추천한다. 또 실제 관찰한 시간 이외에도 이후 모델 진단 등을 위해 Time after dose(TAD, 여러 번 투약 시 직전 투약시간 이후 경과시간을 표시한 것) 칼럼도 함께 넣어주는 것이 좋다.

## 17.3 PK와 PD의 관계

혈장약물농도와 약효(또는 바이오마커)의 관계는 이 책의 다음 장들에서 자세히 나와 있다. 약물농도와 약효의 관계는 시험관내 실험에서 약효가 포화되는 Emax, sigmoid Emax, 또는 비례적인 선형관계 등이 있지만, 이와 같은 관계만으로 생체 내에서의 혈장약물농도와 약효의 관계를 설명하기에 충분치 않다. 이 책의 이어지는 장들에서 자세히 나오겠지만, 많은 약들의 경우 그림 2와 같이 혈장농도의 상승, 하강보다 약효의 상승, 하강이 더 늦게 나타나는 현상이 나타나고 이를

설명하고 예측하기 위한 다양한 모델들 중 가장 적절한 것을 선택하는 것이 PK-PD 모델링의 핵심이다. 이 중에서 많이 쓰이는 것들이 생리학적 모델(또는 turnover 모델)과 약효구획모델(effect compartment 모델)이다.

일정하게 유지되고 있던 물질의 인체 내에서의 생성속도와 제거속도에 약이 영향을 미쳐서 그 물질의 농도가 높아지거나 낮아지게 만들 수 있는데 그 물질의 농도 자체를 약효(또는 약효를 반영하는 바이오마커)라고 간주한다면, 그러한 새로운 평형상태에 도달하는데 걸리는 시간으로 인해 농도-약효 간의 시간차가 발생하는 것을 설명하는 것이 PK-PD 모델 중 생리학적 모델이다. Warfarin의 예를 들면 혈액응고를 저해하는 효과는 간에서 비타민 K를 억제하여 응고인자 생성을 막는 것인데 이미 만들어져 있는 응고인자들이 소모되어 없어져야 warfarin의 약효가 완전히 나타나게 되어 INR 값이 최대가 될 것이다. 응고인자는 간에서 일정한 속도로 만들어지고, 일정한 속도로 제거되면서 인체의 혈액응고기능이 일정한 수준으로 유지되는데, 그 생성속도를 떨어뜨려 혈액응고기능을 떨어뜨리는 방향으로 새로운 균형을 찾기까지 시간이 걸리는 것이다.

이에 반해 약효구획모델은 이러한 내인성 물질들의 turnover로 설명되지 않는, 이유를 모르는 약효의 시간적 뒤쳐짐을 설명하기 위해 쓸 수 있다. 약효변화가 혈장농도의 변화보다 늦어지는 이유를 약이 중심구획(혈장)에서부터 약효 구획이라는 가상의 구획으로 분포하는데 걸리는 시간 때문으로 설명하고자 하는 방법이며 그 구획으로 이동하는 약의 양은 실제 중심구획에 있는 약의 양에 영향을 미치지 않는 극히 소량이라고 가정한다.

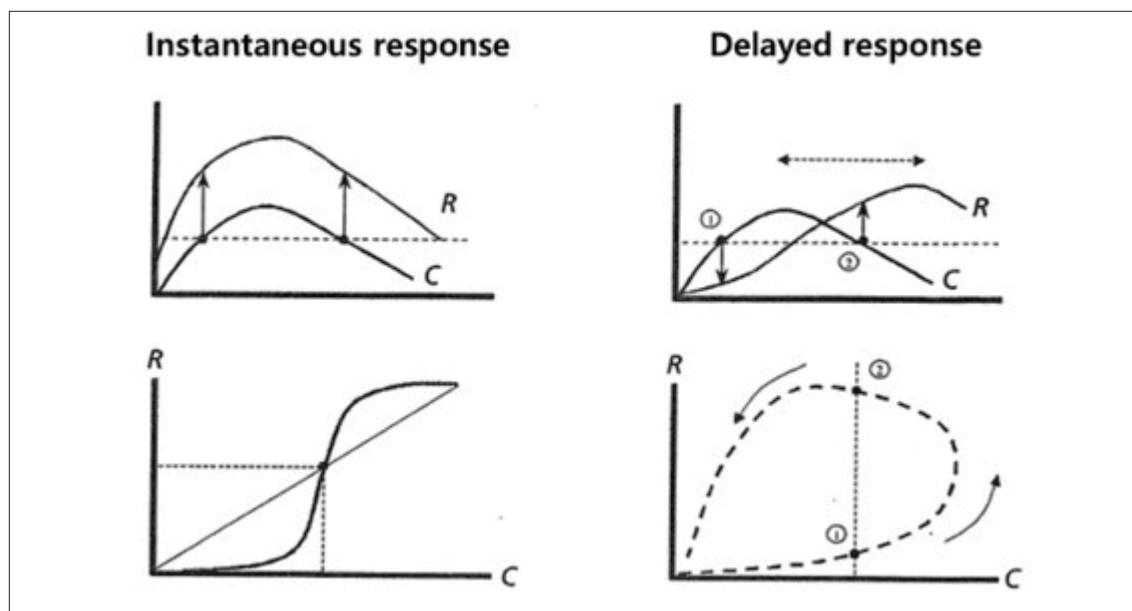


그림 2 혈장약물농도와 약효의 시간적 관계

약효의 변화가 약물농도의 변화보다 늦게 나타날 경우 오른쪽 아래 그림과 같은 반시계방향 히

스테레시스 현상이 나타나게 된다.

참고문헌

1. Jongtae Lee, Seunghoon Han, Sangil Jeon, Taegon Hong, Dong-Seok Yim. Pharmacokinetic-pharmacodynamic Model of Fimasartan Applied to Predict the Influence of a High Fat Diet on Its Blood Pressure-Lowering Effect in Healthy Subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Jan;69(1):11-20
2. <http://primarypsychiatry.com/from-symptom-palliation-to-disease-modification-implications-for-dementia-care/>

# 약동, 약력학 연결 방법

이 소진

## 6.1 소개

약물의 개발과 임상적 활용에 있어 궁극적으로 알고자 하는 정보는 약물의 안전성과 유효성에 대한 정보이며, PK-PD 모델링을 통해 우리가 임상에서 알고자 하는 관심 질문에 대한 답변을 얻을 수 있다. 내가 가진 데이터의 특성과 알고자 하는 답변이 무엇인가에 따라 모델을 구현하는 방법이 정해지며, 대표적으로 약물의 유효용량 범위 또는 시간에 따른 약물의 효과를 예측하고자 하는 경우 PK-PD 모델링 및 시뮬레이션을 많이 사용한다.

첫 단계로 PK 모델링을 수행하는 큰 이유 중 하나는 이를 PD 모델과 연결시켜 약물의 효과를 예측하기 위함이다. 따라서 PD 모델링을 위해서 먼저 PK 데이터와 PK 모델을 확보해야 하며 이를 통합적으로 PK-PD 모델링이라고 부른다. PK-PD 모델링을 통해 용량-약물노출-효과 간의 관계를 정량적으로 설명할 수 있다(그림 1).

이 장에서는 PK-PD 모델을 연결하는 다양한 방법(PK-PD linking method)과 각 방법의 특징에 대하여 소개한다.

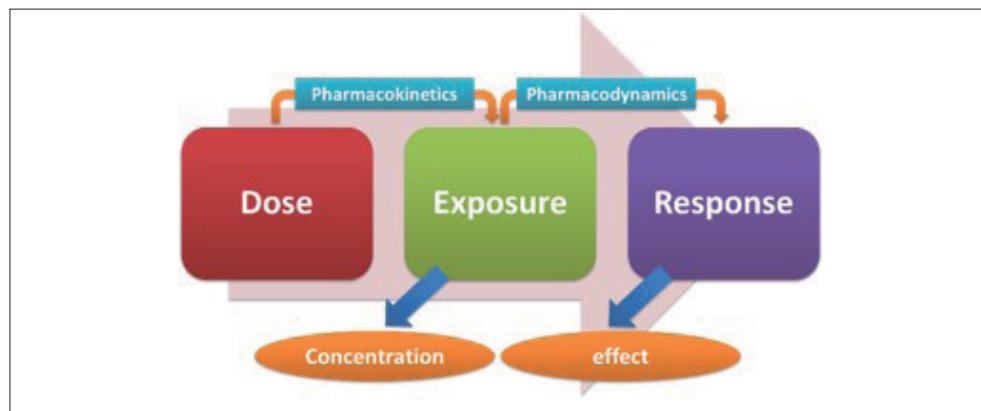


그림1. PK-PD의 연결고리

## 6.2 PD 데이터 및 PD 모델의 특징

PK-PD 모델링을 수행하는 경우, 우선적으로 PK 모델이 구축되어 있어야 하며 PD 데이터를 획득하여 PK 모델과 PD 모델을 ‘동시에’ 또는 ‘순차적으로’ 적합 시킬 수 있다.

PD 모델링을 위해서 PD 데이터의 특성을 파악하는 것이 중요하며, 모델링 결과를 유용하게 활용하기 위해서는 충분한 효과를 보이는 것으로 알려진 약력학적 기준 (PD threshold 또는 target level)을 선정하는 것이 중요하다.

우선, PD 데이터의 특성을 살펴보자. PD 데이터는 대부분 환자 또는 동물 질환모델에서 얻어진 관측값이며, 질병의 경과와 약물의 작용의 복잡한 과정으로 인해 개인(개체) 간 변이에 대한 원인을 정확히 설명할 수 없는 경우가 많다. 따라서 PD 데이터는 약물의 효과는 PK와의 관계, 반응의 기저치, 일중변동, 질병 진행, 내성 발현 등과 같은 많은 요소들의 영향이 합쳐져서 나타나는 결과이다. [1] 이와 같은 영향들을 고려하기 위해 위약군에서의 PD 데이터를 측정하기도 한다. 또한, 환자 간 다른 시간대에 측정된 값이 얻어지는 경우가 많고, 측정 범위의 폭이 크지 않은 경우가 많다. 이와 같은 경우에는 대개 가법오차(additive residual error) 모델만을 사용하여 PD 모델링을 진행할 수 있다.

PD 모델은 본질적으로 PK 모델에 비해 복잡한 특성을 지니며, PD 모델링 시의 고려할 점은 아래와 같다. PD 파라미터의 기저치 값이 존재하는지(또는 위에 언급된 PD 데이터에 영향을 주는 다양한 요인들에 의한 영향을 어떻게 고려할지), 약물농도의 증가에 따라 PD 측정값이 증가(또는 감소)하는지, 약물 농도와 효과 간에 이미 알려진 기전이 있는지, 농도-효과 간의 시간 지연(time delay)이 있는지, 농도-효과 간의 관계를 어떤 모델로 설명할 것인지(예를 들어, Emax 모델 등), PK 및 PD 파라미터 추정을 동시에 진행할 것인지 또는 순차적으로 진행할 것인지(순차적으로 수행할 경우 PK 데이터 및 PK 모델을 얼마만큼 활용할 것인지) 등에 대한 고려가 필요하다. [2,3] PK 와 PD 모델을 적합하는 다양한 방법에 대해서는 6.4에서 자세히 다루도록 한다.

## 6.3 PK-PD 데이터를 다룰 때 고려할 점

PK-PD 모델링을 수행하는 과정에서 우리는 PK 와 PD 데이터를 모두 다루게 된다. 이 경우, 주의해야할 점이 몇 가지 있다. 데이터셋에 구획 정보를 포함하여 두 종류의 데이터를 구분하여 주어야 한다.

예를 들어 아래의 clopidogrel PK-PD 모델의 구조를 살펴보면, ‘Central’ 구획에서 관측되는 값

은 clopidogrel의 PK 데이터이고, ‘Effect’ 구획에서 관측되는 값은 PD 데이터로, 이 경우 platelet aggregation을 나타낸다(그림 2). [4] 구획 번호는 모델의 구조에 맞추어 변경하여 진행한다.

또한 PK 와 PD 가 같은 대상자(또는 같은 질환 모델 개체)에서 얻어진 값인지 파악해야 한다. PK 데이터와 PD 데이터는 다른 시간에서 얻어질 수 있으며, 각각의 관측치의 차이의 폴(scale)이 다를 수 있음을 염두해야 두어야 한다.

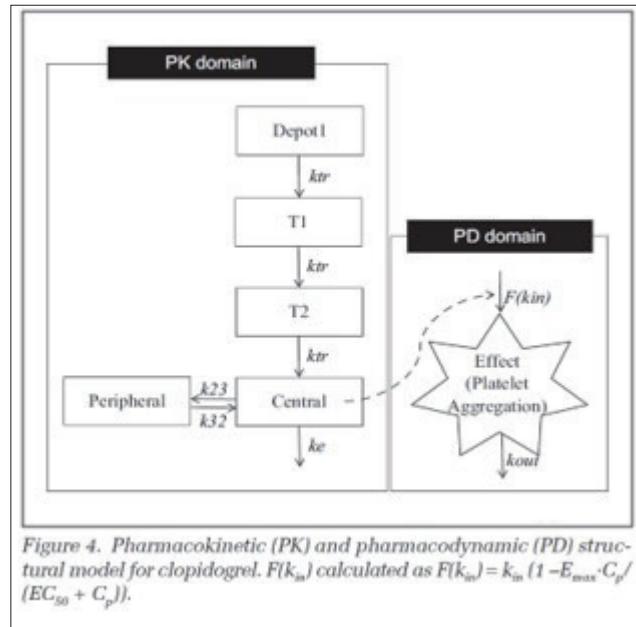


그림 2. Clopidogrel의 PK-PD 모델 구조 [4]

## 6.4 PK-PD 연결 방법 (적합법)

PK-PD 연결 방법(적합법)은 크게 두 가지로 구분될 수 있다. 적합법 선택에 있어 고려하는 요소는 데이터의 특성, 모델링 과정에 소요되는 시간, 최종 파라미터 추정값의 정밀도 등이 있으며, 이 요소들 간의 적절한 균형을 고려하여 적합법을 선택할 수 있다.

첫 번째 방법은 PK-PD 모델의 동시적합법(SIM, simultaneous fitting)으로, 이는 PK 모델과 PD 모델을 동시에 데이터에 적합시켜 PK 파라미터와 PD 파라미터를 동시에 추정하는 방법이다. 다른 방법은 PK 모델을 적합시킨 후, 추정된 PK 파라미터를 PD 모델에 대한 입력값으로 사용하여 PD 파라미터를 추정하는 순차적합법(sequential fitting)이 있다. [1,5,6]

순차적합법은 PD 모델의 추정방법에 따라(어떤 데이터에 비중을 두고 PD 모델링을 진행할지에 따라) 최소 세가지로 나눌 수 있다. 이 세가지 방법은 PPP&D (Population PK Parameter & Data), PPP (Population PK Parameter), 그리고 IPP (Individual PK Parameters)로, 이 이름들은

각 방법에 대한 간단한 설명으로 생각할 수 있다. [5,6]

우선, 순차적합법 중 첫번째 방법인 PPP&D는 PK 파라미터 집단 대표값을 고정하고, PK 데이터와 PD 데이터를 모두 데이터셋에 포함하여 개인의 PK 파라미터 및 PD 파라미터를 추정하는 방법이다.

순차적합법 중 두 번째 방법은 PPP로 PK 파라미터의 집단 대표값을 고정하고, 오로지 PD 데이터만을 데이터셋에 포함하여, 이를 근거로 개인의 PK 파라미터와 PD 파라미터를 추정한다. 산출된 개인 PK 파라미터는 오로지 PD 데이터에 의존하여 산출되었다는 점에서 이전 방법과 다르다. 따라서 개인의 PD 데이터가 상대적으로 높은 값을 가지는 경우, 개인의 혈장약물농도는 높게 측정된 PD 데이터를 설명하기 위해 실제보다 높게 예측될 수 있다. 따라서 이 방법은 PD 데이터에 더 큰 비중을 둔 방법이라고 할 수 있다.

마지막 방법은 IPP로 PK 파라미터 개인 추정치를 고정하고, 이를 PD 데이터와 함께 데이터셋에 포함시켜, PD 파라미터만을 추정하는 방법이다. 이 방법은 개인의 PK 관측값과 PD 관측값을 일대일로 대응시키는 방법으로 같은 개체에서 PK 와 PD 데이터가 얻어진 것을 전제로 한다.

위에 설명된 4가지의 PK-PD 적합법(SIM, PPP&D, PPP, IPP)의 공통점은 PD 데이터가 데이터셋에 모두 포함된다는 것과, 모든 방법에서 항상 PD 파라미터를 추정한다는 것이다. 개인 PK 파라미터는 IPP 방법에서는 새로이 추정하지 않으며, 나머지 세가지 방법에서는 추정한다. 이 세가지 방법 중 PPP&D와 PPP에서는 이미 얻어진 집단 PK 파라미터 대표값을 모델에 고정하여 사용한다. SIM에서는 PK 모델을 통해 미리 PK 파라미터를 추정하지 않으며, 모든 PK 파라미터와 PD 파라미터를 동시에 추정한다는 점이 다른 방법들과 다르다. 이와 같은 내용은 아래의 표에 정리되어 있다(표 1).

표 1 PD 데이터의 종류

	PK-PD 연결 방법	PK data	Population PK parameter	Individual PK parameter
Simultaneous PK-PD analysis	SIM (Simultaneous)	O	Estimate	Estimate
Sequential PK-PD analysis	PPP&D (Population PK Parameter & Data)	O	Fix	Estimate (by PK data)
	PPP (Population PK Parameters)	X	Fix	Estimate (by PD data)
	IPP (Individual PK Parameters)	X	- (not considered)	Fix (as given by the PK model)

아래의 그림은 각 방법이 가지는 PK 정보의 정도(level of information)를 도식화한 그림이다

(그림 3). 순차적합법 중 PPP&D 와 PPP는 PK 모델에서 얻은 PK 파라미터 추정치( $\theta$ ,  $\omega$ ,  $\sigma^2$ )에 대한 정보를 담고 있다. IPP 방법은 집단 PK 파라미터 추정치에서 한 단계 더 나아가 posthoc 파라미터라고 불리는 개인 PK 파라미터 추정치(CL, V<sub>f</sub>, V<sub>d</sub> 등)에 대한 정보를 담고 있다.

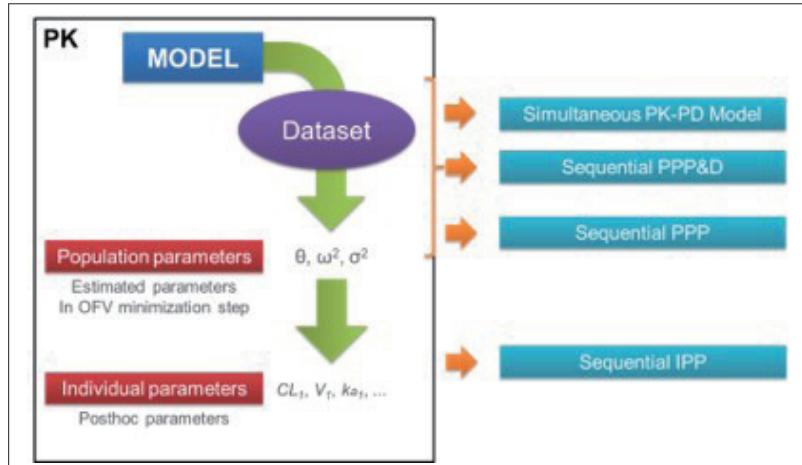


그림 3. PK-PD 연결 방법과 그에 관련된 정보의 수준

## 6.5. 직접효과 PK-PD 모델의 예(Examples of direct effect PK-PD model)

### 6.5.1. 동시적합법(SIM, Simultaneous fitting)

PK-PD 모델링을 수행을 위해 각 적합법에 따라 필요한 데이터셋 구성과 제어파일의 구조를 살펴보도록 하겠다.

6.5의 예시는 약물을 IV로 투여 시 약동학이 1 구획 PK 모델을 따르고, 약력학은 Emax 모델을 따르는 경우이다. PK 와 PD가 시간지연 양상을 보이지 않으며, 직접효과를 나타내는 모델로 설명되었다.

SIM 방법으로 PK-PD 모델링 수행시 데이터셋에는 PK 데이터와 PD 데이터가 모두 포함되어 있어야 한다. CMT 칼럼의 값이 1이면 PK 데이터, 2이면 PD 데이터가 기재되어 있다. IV 투여로 용량 정보는 CMT 1에 들어가 있다. PK 와 PD 데이터가 다른 구획에서 관측된 것이라는 것을 이와 같이 CMT로 구분한다(그림 4).

제어파일을 살펴보면, \$PK 제어구문에는 하나의 구획으로 구성된 PK 모델 구조를 확인할 수 있으며, PD 도메인에 해당되는 EC50 및 Emax 값을 추정한다. \$DES는 ADVAN 6 이상(ADVAN 6, 8, 9, 13)에서 nonlinear ADVAN을 사용할 때 쓰는 제어구문으로, 구획 하나 당 하나의 미분방정식을 기재한다. PK-PD가 직접 효과를 나타내어, CMT 1에서 만들어지는 혈중농도에 따라 EMAX 양상으로 바로 효과가 나타난다고 생각할 수 있다. 이 경우 PD 모델(Emax 모델)을 \$ERROR 블

록 내 표현할 수 있다. 오차 모델(Error model)은 PK에 대한 오차모델과 PD에 대한 오차모델 두 가지로 나뉘어져 있다. SIMULTANEOUS 방법에서는 PK, PD 파라미터를 동시에 추정하기 때문에 \$THETA 이하의 제어 구문에서 어떠한 파라미터 값도 고정하지 않고 모델링을 진행한다(그림 5).

#ID	TIME	AMT	DV	MDV	CMT
1	0	100	0	1	1
1	0		1.14	0	2
1	1		8.44	0	1
1	1		1.84	0	2
1	2		6.71	0	1
1	2		2.93	0	2
1	3		4.07	0	1
1	3		3.56	0	2

그림 4. SIM 방법의 데이터셋의 예

```
$PK
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
V1 = THETA(2) * EXP(ETA(2))
K = CL / V1
EMAX = THETA(3) * EXP(ETA(3))
EC50 = THETA(4) * EXP(ETA(4))
```

```
$DES
CP = A(1) / V1
DADT(1) = -K * A(1)
```

```
$ERROR
Y1 = CP
Y2 = EMAX*CP / (EC50+CP)
IF (CMT.LE.1) Y = Y1 + ERR(1)
IF (CMT.EQ.2) Y = Y2 + ERR(2)
```

```
$THETA
(0, 1)
(0, 10)
(0, 15)
(0, 20)
```

```
$OMEGA
0.1
0.15
0.2
```

0.25

```
$SIGMA  
0.025  
0.04
```

그림 5. SIM 방법의 제어구문의 예

아래의 제어구문은 NONMEM을 기본적으로 수행시키기 위해 \$PK 위에 들어가는 명령어라고 볼 수 있다.

```
$PROB 1 comp IV Emax model  
$INPUT ID TIME AMT DV MDV CMT  
$DATA DATAFILENAME.csv IGNORE=@  
$SUBROUTIN ADVAN6 TOL=3  
$MODEL  
  COMP (CENT, DEFDOSE, DEFOBS)  
  COMP (PD)
```

추가적으로 R 소프트웨어의 xpose4 패키지를 사용하여 적합도 플롯(goodness of fit plot)을 그리고자 하는 경우, IWRES 값이 필요하며, 그림 5에서 제시한 단순화된 오차모델 대신 아래와 같은 오차모델을 사용하여 PK-PD 모델링을 진행할 수 있다. 아래의 예시에는 PK 오차모델에는 가법오차와 비례오차를 모두 주었고, PD 오차모델에는 가법오차 만을 주었다.

```
$ERROR  
IF (CMT.EQ.1) THEN  
IPRED = CP  
W    = SQRT(THETA(10)**2 + THETA(11)**2 * IPRED**2)  
IRES = DV - IPRED  
IWRES = IRES / W  
Y    = IPRED + W * EPS(1)  
  
IF (CMT.EQ.2) THEN  
IPRED = EMAX*CP/(EC50+CP)  
W    = THETA(12)  
IRES = DV - IPRED  
IWRES = IRES / W  
Y    = IPRED + W * EPS(2)  
ENDIF
```

## 6.5.2. 순차적합법 (Sequential fitting)

### 6.5.2.1. PPP&D (Population PK Parameters & Data)

PPP&D는 SIM 방법과 마찬가지로 PK 데이터 및 PD 데이터가 모두 포함된다. 따라서, SIM에서 사용한 데이터셋의 구조와 동일하다(그림 6). PPP&D에서는 PK 모델을 통해 얻어진 집단 PK 파라미터 추정치를 고정하여 진행하며, 이는 \$THETA, \$OMEGA, \$SIGMA 블록 내의  $\Theta_{CL}$ ,  $\Theta_{V1}$ ,  $\omega_{CL^2}$ ,  $\omega_{V1^2}$  그리고  $\sigma_{\eta^2}$ 에 해당한다(그림 7).

#ID	TIME	AMT	DV	MDV	CMT
1	0	100	0	1	1
1	0		1.14	0	2
1	1		8.44	0	1
1	1		1.84	0	2
1	2		6.71	0	1
1	2		2.93	0	2
1	3		4.07	0	1
1	3		3.56	0	2

그림 6. PPP&D 방법의 데이터셋의 예

```
$PK
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
V1 = THETA(2) * EXP(ETA(2))
K = CL / V1
EMAX = THETA(3) * EXP(ETA(3))
EC50 = THETA(4) * EXP(ETA(4))
```

```
$DES
CP = A(1) / V1
DADT(1) = -K * A(1)
$ERROR
Y1 = CP
Y2 = EMAX*CP / (EC50+CP)
IF (CMT.LE.1) Y = Y1 + ERR(1)
IF (CMT.EQ.2) Y = Y2 + ERR(2)
```

```
$THETA
1 FIX
10 FIX
(0, 15)
(0, 20)
```

```
$OMEGA  
0.1 FIX  
0.15 FIX  
0.2  
0.25
```

```
$SIGMA  
0.025 FIX  
0.04
```

그림 7. PPP&D 방법의 제어구문의 예

PPP로 PK-PD 모델링 수행 시 PPP&D 와 마찬가지로 PK 모델을 통해 얻어진 집단 PK 파라미터 추정치를 고정하여 진행한다. 이는 \$THETA, \$OMEGA 블록 내의  $\Theta_{1\text{CL}^2}$ ,  $\Theta_{V1}$ ,  $\omega_{1\text{CL}^2}$ ,  $\omega_{V1}$ 에 해당한다.

PPP는 PD 데이터만을 데이터셋에 포함하며(CMT 2에 표시됨) 이전 방법에서 CMT 1에 표시된 PK 데이터는 포함되지 않는다(그림 8). 이전 방법에서는 오차 모델이 PK와 PD에 대하여 각각 들어갔으나, PPP 방법은 이와 다르게 PD 데이터만을 사용하여 PK-PD 모델을 연결하고 PD 모델링을 수행하기 때문에, PD에 대한 오차모델 하나만 사용한다(그림 9).

#ID	TIME	AMT	DV	MDV	CMT
1	0	100	0	1	1
1	0		1.14	0	2
1	1		1.84	0	2
1	2		2.93	0	2
1	3		3.56	0	2

그림 8. Example of dataset for PPP

```
$PK  
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))  
V1 = THETA(2) * EXP(ETA(2))  
K = CL / V1  
EMAX = THETA(3) * EXP(ETA(3))  
EC50 = THETA(4) * EXP(ETA(4))  
$DES  
CP = A(1) / V1  
DADT(1) = -K * A(1)  
$ERROR  
EFF = EMAX*CP / (EC50+CP)  
Y = EFF + ERR(1)  
  
$THETA
```

1 FIX  
10 FIX  
(0, 15)  
(0, 20)

\$OMEGA  
0.1 FIX  
0.15 FIX  
0.2  
0.25

\$SIGMA  
0.04

그림 9. Example of control file for PPP

### 6.5.2.3. IPP (Individual PK Parameters)

순차적합법 중 마지막으로 소개할 방법은 IPP이며 이는 개인 PK 파라미터 추정치를 데이터셋 상에서 고정하여 PD 모델에 대한 입력값으로 사용하여 PD파라미터를 추정한다. IPP에서 사용하는 데이터셋은 PPP 데이터셋 구조와 기본적으로 동일하며 PD 데이터를 포함한다. 데이터셋에서 추가되는 부분은 PK 모델링을 통해 얻은 개인의 파라미터 추정치로 이 경우 각 해당 대상자의 CL, V1 값에 해당된다. 개인의 CL, V1과 같은 posthoc 파라미터 값은 PK 모델링 수행 시 제어파일의 \$TABLE 블록 내에 IPRED를 기재하여 생성된 표에서 IPRED 결과를 얻을 수 있다.

그림 10에서 CL 와 V1에 해당하는 데이터 아이템 레이블 (데이터셋 첫 행)은 ICL 과 IV이며, 기존 NONMEM이 지정하여 사용하는 파라미터 이름과 혼동되지 않도록 구분된 명칭을 써야 한다. 예시에서 우리는 Individual의 첫 알파벳 I를 파라미터 앞에 붙여 ICL 및 IV로 명명하여 데이터셋 및 제어파일에 사용하였다. IPP 역시 PPP 와 마찬가지로 PD 데이터 만을 데이터셋에 포함시키므로, 오차 모델 또한 PD에 대한 오차모델만을 가진다(그림 11).

#ID	TIME	AMT	DV	MDV	CMT	ICL	IV
1	0	100	0	1	1	<b>2.67</b>	<b>8.07</b>
1	0		1.14	0	2	<b>2.67</b>	<b>8.07</b>
1	1		1.84	0	2	<b>2.67</b>	<b>8.07</b>
1	2		2.93	0	2	<b>2.67</b>	<b>8.07</b>
1	3		3.56	0	2	<b>2.67</b>	<b>8.07</b>
2	0	100	0	1	1	<b>1.24</b>	<b>9.89</b>
2	1		1.25	0	2	<b>1.24</b>	<b>9.89</b>

그림 10. IPP 방법의 데이터셋의 예

```

$PK
CL = ICL
V1 = IV
K = CL / V1
EMAX = THETA(3) * EXP(ETA(3))
EC50 = THETA(4) * EXP(ETA(4))

$DES
CP = A(1) / V1
DADT(1) = -K * A(1)

$ERROR
EFF = EMAX*CP / (EC50+CP)
Y = EFF + ERR(1)

$THETA
(0, 15)
(0, 20)

$OMEGA
0.2
0.25

$SIGMA
0.04

```

그림 11. IPP 방법의 제어구문의 예

## 6.6 간접효과 PK-PD 모델의 예 (Examples of PK-PD model with Indirect response)

### 6.6.1 SIM과 PPP&D 데이터셋 및 제어구문

이 장에서는 앞서 소개한 6.5 예시보다는 조금 복잡한 경우의 PK-PD 모델링에 필요한 데이터셋과 제어파일의 구조를 살펴보자. 본 예시는 약물이 경구투여되어 나타나는 PK, PD 양상을 2구획 PK모델과 효과구획이 포함된 PD모델로 설명하였다. 따라서, 구획은 흡수, 중심, 말초, 효과의 총 4개의 구획으로 나뉘어지며, PD는 단순 Emax 모델을 따르고, PK 와 PD 간의 간접효과 모델을 사용(시간지연이 보인다고 가정)하여 약물의 농도가 효과 생성에 억제(Kin을 inhibit 시키는 것을 가정) 시키는 것을 나타냈다.

SIM과 PPP&D방법에서 사용하는 데이터셋 형태는 동일하며 아래와 같다(그림 12). 경구투여 시 용량정보는 CMT 1, PK 데이터는 CMT2, PD 데이터는 CMT 4에 기입한다. PK와 PD 데이터가 다

른 구획에서 관측된 값이라는 것을 이와 같이 CMT로 구분한다.

ID	TIME	AMT	CMT	DV	M.DV	CPP	SEX	AGE	WT	HT
1	0	50000	1	0	1	1	1	50	73.7	184.5
1	0	0	2	0	0	1	1	50	73.7	184.5
1	0	0	4	414.78	0	1	1	50	73.7	184.5
1	0.25	0	2	177.52	0	1	1	50	73.7	184.5
1	0.25	0	4	446.35	0	1	1	50	73.7	184.5
1	0.5	0	2	295.72	0	1	1	50	73.7	184.5
1	0.5	0	4	439.71	0	1	1	50	73.7	184.5
1	0.75	0	2	424.18	0	1	1	50	73.7	184.5
1	0.75	0	4	430.25	0	1	1	50	73.7	184.5
1	1	0	2	535.17	0	1	1	50	73.7	184.5
1	1	0	4	435.5	0	1	1	50	73.7	184.5
1	1.5	0	2	503.45	0	1	1	50	73.7	184.5
1	1.5	0	4	418.46	0	1	1	50	73.7	184.5
1	2	0	2	598.28	0	1	1	50	73.7	184.5
1	2	0	4	412.74	0	1	1	50	73.7	184.5
1	3	0	2	512.57	0	1	1	50	73.7	184.5
1	3	0	4	306.83	0	1	1	50	73.7	184.5
1	4	0	2	509.49	0	1	1	50	73.7	184.5
1	4	0	4	390.2	0	1	1	50	73.7	184.5
1	6	0	2	329.25	0	1	1	50	73.7	184.5
1	6	0	4	392.4	0	1	1	50	73.7	184.5
1	8	0	2	210.32	0	1	1	50	73.7	184.5
1	8	0	4	384.77	0	1	1	50	73.7	184.5
1	12	0	2	105.58	0	1	1	50	73.7	184.5
1	12	0	4	390.12	0	1	1	50	73.7	184.5
1	18	0	2	65.789	0	1	1	50	73.7	184.5
1	18	0	4	441.4	0	1	1	50	73.7	184.5
1	24	0	2	38.113	0	1	1	50	73.7	184.5
1	24	0	4	433.19	0	1	1	50	73.7	184.5
1	36	0	2	16.315	0	1	1	50	73.7	184.5
1	36	0	4	462.27	0	1	1	50	73.7	184.5
1	48	0	2	7.6244	0	1	1	50	73.7	184.5
1	48	0	4	450.088	0	1	1	50	73.7	184.5

그림 12. SIM 방법과 PPP&D 방법을 쓸 때의 PK-PD 데이터셋의 예

이전 제어파일 예시와 다른 점은 \$DES 블록 내에 시간에 따른 PD 관측값의 변화를 설명하는 미분방정식(DADT(4))이 포함되어 있으며, 약물의 효과를 단순 Emax와 간접효과 모델로 설명하고 있다. SIM과 PPP&D 방법은 PK 데이터 및 PD 데이터를 모두 활용하기 때문에 오차모델은 PK에 대한 오차모델과 PD에 대한 오차모델 두가지를 포함한다(그림 13).

제어파일에서 SIM과 PPP&D를 구분할 수 있게 해 주는 부분은 \$ERROR 뒤에 이어지는 \$THETA, \$OMEGA, \$SIGMA제어구문이며, 이 때 집단 PK 파라미터 추정치를 고정하지 않고 진행하는 것이 SIM방법이고, 고정하여 진행하는 것이 PPP&D 방법이라고 할 수 있다.

```

$PROB HO PO_2comp.e
$DATA SIM_S.csv IGNORE=8
$INPUT ID TIME AMT CMT DV MDV SEX AGE WT HT
$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=3
$MODEL NCOMP=4
  COMP(DEPOT, DEFDOSE)
  COMP(CENT)
  COMP(PERI)
  COMP(EFFE, DEFBOSS)
$PK
;---- PK FIXED EFFECT ----
  TVCL = THETA(1)
  TVV2 = THETA(2)
  TVV3 = THETA(3)
  TVQ = THETA(4)
  TVKA = THETA(5)
;---- PK RANDOM EFFECT ----
  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))
;---- PK PARAMETER RELATIONSHIP ----
  S2 = V2
  K23 = Q/V2
  k32 = Q/V3
  KE = CL/V2
;---- PD DOMAIN ----
  EMAX = THETA(6) * EXP(ETA(6))
  EC50 = THETA(7) * EXP(ETA(7))
  KIN = THETA(8) * EXP(ETA(8))
  BASE = THETA(9) * EXP(ETA(9))
  A_0(4) = BASE
  KOUT = KIN/BASE
$DES
  CP = A(2)/V2
  DADT(1) = - KA * A(1)
  DADT(2) = KA * A(1) - K23*A(2) + K32*A(3) - KE*A(2)
  DADT(3) = K23*A(2) - K32*A(3)
  DADT(4) = KIN*(1-EMAX*CP/(EC50+CP)) - KOUT*A(4)
$ERROR
  IF (CMT.EQ.2) THEN
    IPRED = A(2)/V2
    W = SQRT(THETA(10)**2 + THETA(11)**2 * IPRED**2)
    IRES = DV - IPRED
    IWRES = IRES / W
    Y = IPRED + W * EPS(1)
  ENDIF
  IF (CMT.EQ.4) THEN
    IPRED = A(4)
    W = THETA(12)
    IRES = DV - IPRED
    IWRES = IRES / W
    Y = IPRED + W * EPS(2)
  ENDIF

```

그림 13. SIM 방법과 PPP&D 방법 쓸 때 제어구문의 공통된 부분

### 6.6.2 PPP의 데이터셋 및 제어구문

PPP 방법을 사용할 때의 데이터셋 형태는 아래와 같다(그림 14). 데이터셋은 PK 데이터를 제외한 용량 정보와 PD 데이터만을 포함하며, 이와 같은 경우 PD 데이터를 CMT 4에 기입한다. 기존 SIM 및 PPP&D 방법을 사용하여 PK-PD 모델링을 수행한 바 있고 이 때의 데이터셋(그림 12)을 활용하고자 한다면, 제어파일에서 간단한 제어구문을 통해 PPP에 적합한 데이터셋으로 변형하여 사용할 수 있다. 이는 \$DATA 제어구문내의 ‘ignore’이라는 명령어를 사용하여 CMT 2에 해당하는 PK 데이터를 받아들이지 않고, 그 외의 정보(용량 정보 및 PD 데이터)만을 받아들이게 할 수 있다(\$DATA 내의 IGNORE=(CMT.EQ.2)를 추가함). 이 명령어를 사용하지 않는다면, 물론 엑셀 상에서 데이터셋 자체를 PPP 방법에 적합하도록 수정하여 사용할 수 있다.

PPP의 제어구문은 위의 그림 13과 동일한 형태로 사용될 수 있으며, 다만 다른 점은 \$ERROR에서 PK(CMT 2)에 대한 오차모델이 삭제되고, PD (CMT 4)에 대한 오차모델만 남아있다고 생각하면 된다.

ID	TIME	AMT	CMT	DV	MDV	GRP	SEX	AGE	WT	HT
1	0	50000	1	0	1	1	1	50	73.7	1845
1	0	0	4	414.78	0	1	1	50	73.7	1845
1	0.25	0	4	446.35	0	1	1	50	73.7	1845
1	0.5	0	4	439.71	0	1	1	50	73.7	1845
1	0.75	0	4	430.25	0	1	1	50	73.7	1845
1	1	0	4	435.5	0	1	1	50	73.7	1845
1	1.5	0	4	418.46	0	1	1	50	73.7	1845
1	2	0	4	412.74	0	1	1	50	73.7	1845
1	3	0	4	386.83	0	1	1	50	73.7	1845
1	4	0	4	390.2	0	1	1	50	73.7	1845
1	6	0	4	392.4	0	1	1	50	73.7	1845
1	8	0	4	384.77	0	1	1	50	73.7	1845
1	12	0	4	390.12	0	1	1	50	73.7	1845
1	18	0	4	441.4	0	1	1	50	73.7	1845
1	24	0	4	433.19	0	1	1	50	73.7	1845
1	36	0	4	462.27	0	1	1	50	73.7	1845
1	48	0	4	450.88	0	1	1	50	73.7	1845

그림 14. PPP 방법 쓸 때의 PK-PD 데이터셋의 기본 구조

### 6.6.3 IPP의 데이터셋 및 제어구문

IPP 방법의 데이터셋은 PPP와 마찬가지로 용량정보와 PD 데이터를 포함한다. 다만, PK 모델을 통해 얻은 개인의 파라미터 추정치(예를 들어, CL, V2, V3, KA)를 바로 데이터셋에 기입해 준다. IPP에 적합한 데이터셋 형태는 아래와 같다(그림 15).

이 방법으로 PK-PD 모델링을 수행시, PK 파라미터는 각 개인의 값으로 고정하며, 이를 제어파일에 \$PK 내에 ICL, IV2, IV3, IKA 와 같이 나타낸다(그림 16). 이와 같이 파라미터 이름을 명명한 이유는 NONMEM이 사용하는 기존 PK 파라미터 이름들과 구분지음으로써 계산 시 오류가 나타나지 않도록 하기 위함이다. 이 경우, 임의로 individual의 첫 자인 'I'를 파라미터 이름 앞에 붙여 주었으며, 이외의 다른 이름으로도 표기가 가능하다 (예를 들어, ACL, AV2, AV3, AKA 등). 오차모델은 IPP에서는 PPP에서와 마찬가지로 PD 데이터만을 가지고 모델링을 수행하는 단계이기 때문에 PD에 대한 오차모델만 존재한다.

ID	TIME	AMT	CMT	DV	MDV	SEX	AGE	WT	HT	CL	V2	V3	KA
1	0	50000	1	0	1	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	0.		4	414.78	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	0.25.		4	446.35	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	0.5.		4	439.71	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	0.75.		4	430.25	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	1.		4	435.5	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	1.5.		4	418.46	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	2.		4	412.74	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	3.		4	386.83	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	4.		4	390.2	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	6.		4	392.4	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	8.		4	384.77	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	12.		4	390.12	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	18.		4	441.4	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	24.		4	433.19	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	36.		4	462.27	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614
1	48.		4	450.88	0	1	50	73.7	1845	11.487	33.519	97.122	1614

그림 15. IPP 방법 쓸 때의 PK-PD 데이터셋의 기본 구조

```

$PROB HO_PO_2comp.j
$DATA IPP_S.csv IGNORE=@.
$INPUT ID TIME AMT CMT DV MDV SEX AGE WT HT ICL IV2 IV:
.
$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=3.
.
$MODEL NCOMP=4.
  COMP(DEPOT, DEFDOSE).
  COMP(CENT).
  COMP(PERI).
  COMP(EFFE, DEFOBS).
.
$PK.
.
CL = ICL.
V2 = IV2.
V3 = IV3.
Q = 4.97.
KA = IKA.
.
S2 = V2.
.
K23 = Q/V2.
k32 = Q/V3.
.
KE = CL/V2.
.
EMAX = THETA(1) * EXP(ETA(1)).
EC50 = THETA(2) * EXP(ETA(2)).
KIN = THETA(3) * EXP(ETA(3)).
BASE = THETA(4) * EXP(ETA(4)).
A_0(4) = BASE.
KOUT = KIN/BASE.

$DES.
  CP = A(2)/V2.
  DADT(1) = - KA * A(1).
  DADT(2) = KA * A(1) - K23*A(2) + K32*A(3) - KE*A(2).
  DADT(3) = K23*A(2) - K32*A(3).
  DADT(4) = KIN* (1-EMAX*CP/(EC50+CP)) - KOUT*A(4).

$ERROR.
  IPRED = F.
  W = SQRT(THETA(5)**2 + THETA(6)**2 * IPRED**2).
  IRES = DV - IPRED.
  IWRES = IRES / W.
  Y = IPRED + W * EPS(1).

```

그림 16. IPP 방법의 제어구문의 예

## 6.7 PK-PD 연결방법(적합법) 비교

### 6.7.1. 각 방법의 장점 및 단점

위에서 PK-PD를 연결시키는 네 가지 방법(동시적합법: SIM, 순차적합법: PPP&D, PPP, IPP)과 이 때 사용하는 데이터셋 형태 및 제어구문 구조에 대해 살펴보았다. 이 장에서는 각 방법의 장점 및 단점과 어떤 경우에 어떤 방법을 사용하는 것이 적합한지에 대해 살펴보도록 하자.

앞서 소개한 순서에 따라 SIM, PPP&D, PPP, IPP 방법으로 갈수록 PK 정보를 세세하게 고정하여 사용하기 때문에, PK와 PD 간의 양방향의 상호작용에 대한 고려가 줄어들고, PD 모델의 유연성(flexibility)은 낮아진다고 할 수 있다. 그리고 이에 따라 시간적으로는 효율성이 더 높은 PD 모델링이 가능하다.

SIM 방법은 전산적으로 가장 계산이 복잡하며, 시간이 가장 많이 소요되는 방법이다. 많은 PK 및 PD 파라미터를 동시에 추정하기 때문에 안정적으로 추정이 어려울 수 있으며, 따라서 실행시간이 길어질 수 있다. 하지만 모든 파라미터를 동시에 추정 가능할 정도의 충분한 데이터가 확보된 경우라면 SIM 방법은 PK와 PD 파라미터 간의 양방향의 상호작용이 가능하다는 점에서 문헌에서는 가장 이상적인 방법이라고 말하고 있다. [5,6] 하지만, 현실적으로 모델링에 소요되는 시간

을 절약할 수 있고 파라미터들의 안정적인 추정이 가능한 순차적합법이 많이 사용된다.

PPP&D와 PPP 방법에서는 집단 PK 파라미터 추정치를 입력값으로 사용하여 PD 파라미터를 추정한다. 이 둘의 차이점은 PPP&D에서는 PK 데이터를 기반으로 개인의 PK 파라미터를 추정한다는 것이고, PPP에서는 PD 데이터를 기반으로 개인의 PK 파라미터를 추정한다는 것이다. 따라서 PPP 방법은 PD 데이터에 더 신뢰도 및 중요도를 두고 있는 방법이라고 할 수 있다.

IPP 방법은 약물의 PK가 잘 못 측정될 가능성이 PD가 잘 못 측정될 가능성보다 작다고 보는 경우라고 할 수 있으며, 따라서 개인의 PK 파라미터 추정치를 충분히 믿을 만한 값으로 고려하고, 이를 고정하여 PD 파라미터를 추정하는 방법이다. IPP에서는 개인 PK 파라미터 추정치와 개인의 PD 데이터를 일대일로 대응시키기 때문에, PK와 PD 데이터를 얻은 대상자(또는 개체)는 동일하다는 전제가 있다(같은 ID로 설명함). 만약 PK와 PD 데이터를 얻은 대상자(또는 개체)가 다를 경우, 다른 연결방법, 즉 집단의 PK 파라미터 추정치를 기반으로 PD 파라미터를 추정하는 방법(PPP&D 또는 PPP)을 선택하여 진행하는 것이 적합하다.

### 6.7.2 각 방법의 소요시간 및 정밀도 비교

SIM 방법과 비교하여 순차적합법 사용 시 NONMEM에서 파라미터 추정에 소요되는 시간 (estimation time)이 대략 40 - 75% 가량 절약된다. 그 중 IPP 방법은 목적함수를 최소화하는 시간을 대략 75% 절약할 수 있는 것으로 나타났다(그림 17). [5]

또한, PD 파라미터 추정의 성공 빈도와 정밀도 면에서 순차적합법이 SIM 방법보다 나은 것으로 나타났으며, 순차적합법 중 IPP 방법이 성공률이 가장 높은 것으로 나타났다. [5]

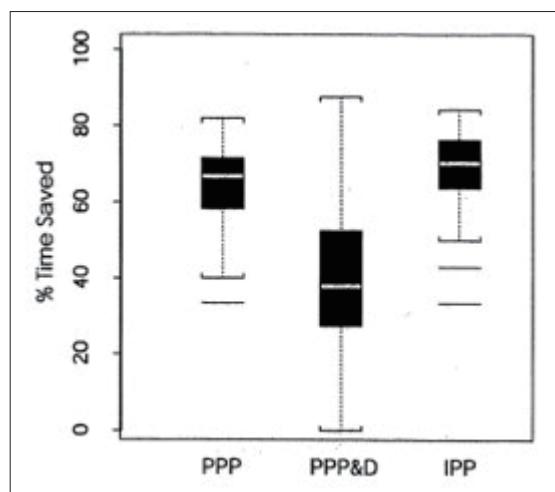


그림 17. 순차적 방법과 SIM 방법 쓸 때의 절약되는 시간 비교 (N=200) [5]

아래의 그림(그림 18)은 네 가지의 PK-PD 연결방법 사용시 얻은 PD 파라미터 추정치들(Emax,

EC50 등)의 각각의 오차의 크기를 보여준다. 이를 통해 전체적으로 SIM과 PPP&D 방법으로 얻은 PD 파라미터 추정치들의 오차가 다른 방법에 비해 적은 것을 확인할 수 있다. [5]

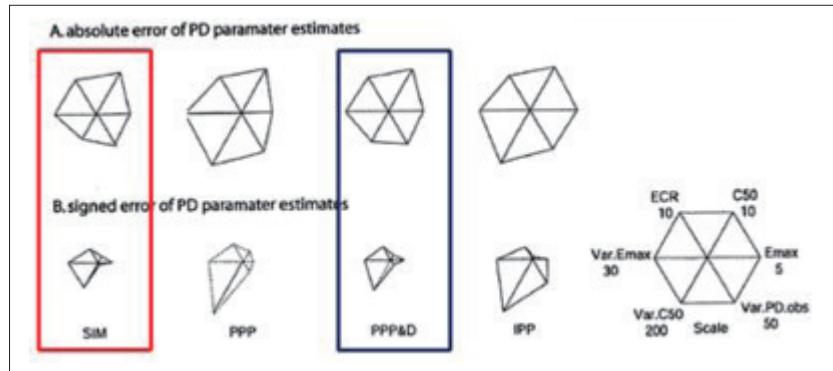


그림 18. Average absolute (A) and signed error (B) of PD parameter estimates [5]

## 6.7 PK-PD 연결방법(적합법) 요약 및 결론

이번 장에서는 총 네 가지의 PK-PD 연결방법을 살펴보았다. 보유한 데이터의 특성과 모델링의 목적이 맞게 적절한 방법을 선택하여 PK-PD 모델링을 진행해야 한다. 풍부한 PK 및 PD 데이터를 보유하였을 경우, 위의 네 가지 방법으로 얻은 결과는 유사할 것으로 생각되며, 어떠한 방법으로 모델링을 진행하여도 정밀도가 높은 PD 파라미터 추정치가 나올 것으로 생각된다.

하지만, PK 또는 PD 데이터가 촘촘하지 않을 경우 각 상황에 따라 적합한 방법을 선택하여 모델링을 진행하여야 한다. 예컨데 PK 데이터가 촘촘하지 않은 경우라면 PK 모델링을 수행하여 개인의 PK 파라미터 추정치를 얻은 후 IPP로 모델링을 진행했다고 하여도, 이 결과를 충분히 믿을 수 있을지 알 수 없다. 따라서, 이와 같은 경우는 SIM 방법을 시도해 볼 수 있겠다. SIM 방법은 이상적일 수 있으나 모델의 수렴 시간이 오래 걸리고, 많은 파라미터를 동시에 예측함으로 실제 파라미터 값이 잘 구해지지 않을 수 있다.

실제로 일반적인 PK 데이터는 시간에 따라 연속적으로 촘촘하게 얹어져 있는 경우가 많으며, 따라서 시간적 효율성이 높은 IPP 방법을 많이 사용하여 PK-PD 모델링을 진행한다. 다만 이 경우는 PK와 PD 데이터를 측정한 대상자(또는 개체)가 동일한 경우 사용한다. 동일한 개체가 아닐 경우, PPP&D 또는 PPP 방법을 사용하는 경우가 많다. PK 데이터가 조금 더 신뢰도가 높은 경우는 PPP&D를 선택하여 사용할 수 있고, PK 데이터는 존재하지만 PD 데이터의 신뢰도가 더 높은 경우에는 PPP 방법을 사용하는 모델링을 진행할 수 있다.

각 네 가지 PK-PD 연결방법을 아래의 표에 요약하였다(표 2). SIM 및 PPP&D 방법은 데이터셋에 PK 데이터와 PD 데이터를 모두 포함하며, PPP와 IPP는 PD 데이터만을 포함한다. PPP&D 와 PPP 방법은 집단 PK 파라미터 추정치를 고정하여 PD 파라미터를 구하는 방법이다. SIM, PPP&D, PPP에서는 데이터셋에 준 정보를 기반으로 개인의 PK 파라미터를 예측하며, IPP는 이미 수행된 PK 모델링을 통해 얻은 개인 PK 파라미터를 기반으로 이를 데이터셋에 포함하여 PD 파라미터를 구한다.

표 2. PK-PD 연결 방법의 요약

Method	SIM	PPP & D	PPP	IPP
<b>Population PK parameter estimation</b>	Y	N	N	N
<b>Use of PK data</b> : needs 2 types of DV	Y	Y	N	N
<b>Individual PK parameter estimation</b> : Ind. parameter estimates are not included	Y	Y	Y	N

우리는 이와 같은 다양한 PK-PD 모델링 방법을 사용하여 궁극적으로 PD 파라미터 값을 얻을 수 있다. 내가 가진 데이터의 성격을 탐색하여 상황에 따라 적절한 PK-PD 연결방법을 선택하여 사용하는 것이 가장 이상적이라고 할 수 있다. PK-PD 모델링을 통해 얻은 PD 파라미터 값을 기반으로 시뮬레이션을 하여 다양한 용량 별 시간에 따른 효과의 변화를 예측할 수 있다. 결론적으로, 이 결과를 가지고 우리는 임상에서 알고자 하는 약물의 효과에 대한 질문의 답을 얻을 수 있다.

#### 참고문헌

1. Owen, Joel S., and Jill Fiedler-Kelly. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. John Wiley & Sons, 2014.
2. Ette, Ene I., and Paul J. Williams, eds. Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology. John Wiley & Sons, 2013.
3. Gabrielsson, Johan, and Daniel Weiner. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications. CRC Press, 2001.
4. Lee, Joomi, et al. "Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of clopidogrel in Korean healthy volunteers and stroke patients." The Journal of Clinical Pharmacology 52.7 (2012): 985-995.
5. Zhang, Liping, Stuart L. Beal, and Lewis B. Sheiner. "Simultaneous vs. sequential analysis for population PK/PD data I: best-case performance." Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics 30.6 (2003): 387-404.
6. Zhang, Liping, Stuart L. Beal, and Lewis B. Sheiner. "Simultaneous vs. sequential analysis for population PK/PD data II: robustness of methods." Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics 30.6 (2003): 405-416.

# 다양한 약물효과 모델링

저자

## 19.1. 소개

약을 투여한 후 그 결과는 효과와 부작용으로 나타날 수 있으며, 다양한 형태로 표현될 수 있기 때문에 약물농도와 효과와의 관계를 설명하는 PD 모델은 PK 모델에 비해 복잡하며, PK/PD 모델링을 위해 PD 데이터 특성뿐만 아니라 PK와의 관계, 질병의 진행 등을 고려하여야 하므로 보다 높은 수준의 모델링 기술이 요구된다. 이 장에서는 약물 효과와 혈중농도와의 관계를 설명하는 PD 모델을 소개한다.

## 19.2. PD 모델의 종류

PD 모델은 혈중농도와 약효와의 관계를 설명하기 위하여 사용된다. 약효를 설명하는 데이터의 종류 및 특성에 따라 PD 모델을 선택하며, 정확한 모델을 만들기 위해서는 PD 데이터의 특성을 잘 파악하여야 한다. PD 데이터는 혈압, 혈당 및 약물이 결합하는 특정 수용체(receptor)의 농도 변화 등과 같은 연속적인 데이터와 통증점수(pain score), 치료성공(0) 또는 실패(1) 등과 같은 비연속적인 데이터로 구분될 수 있다. 이 단원에서는 연속적인 데이터를 설명하는 PD 모델의 종류에 대하여 소개한다.

### 19.2.1. 선형모델(linear model)

선형모델은 약효와 약물농도를 일차식으로 설명하는, PD 모델 중 가장 단순한 모델이다. 약물 농도와 약효가 단순 비례 또는 반비례 관계에 있어 약물농도 증가에 따라 일정 비율로 약효가 증가 또는 감소하는 경우이다.

$$E = E_0 + S \cdot C$$

여기서  $E$ 는 약효,  $E_0$ 는 기저치(baseline),  $C$ 는 약물농도를 나타내며,  $S$ 는 기울기이다. 약효를 나타내는 반응에 있어 반응의 최대치( $R_{max}$ )가 존재하지 않으므로, 효소나 리간드의 결합과 같이 생리학적으로 반응의 최대치가 존재하여 포화과정이 일어나는 PD 데이터를 설명하기에는 적합하지 않은 모델이다. 약물의 작용기전을 고려할 때, 고농도에서 반응이 포화된다고 하더라도 가지고 있는 데이터가 선형성을 나타낸다면, 제한적으로 사용할 수 있으나, 구축된 선형모델을 이용하여 더 높은 농도에서의 약효 예측(extrapolation)에는 사용할 수 없다. 또한, 기저치가 존재한다면,  $E_0$  값을 고정 또는 추정할 수 있다.

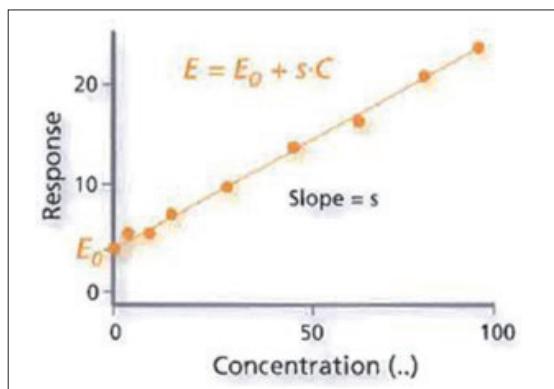


그림 19. 1 선형 PD 모델 (dots: 관찰값, line: 예측값)

### 19.2.2. 로그-선형모델(log-linear model)

농도범위가 큰 경우, 약효와 농도와의 관계가 로그-선형모델을 따를 수 있다. 이 경우, 농도(x축)를 로그로 바꾸어 나타내면, 아래와 같다.

$$E = m \cdot \ln(C + A_0)$$

여기서 기저치는  $E_0 = m \cdot \ln(A_0)$ 로 쓸 수 있다. 로그-선형모델에서 약효는 지수적으로 증가하며 반응의 최대치( $R_{max}$ )는 존재하지 않는다. 약물의 기전상 약효가  $R_{max}$ 에 도달하더라도, 관찰값에서  $R_{max}$ 를 확인할 수 없으면 선형-로그모델을 사용할 수 있다. 이론상으로  $E_{max}$  모델(19.2.3 참고)을 따르는 경우라도,  $R_{max}$ 의 80% 범위 이내의 약효 데이터를 이용하여 PD 모델링을 한다면 반응과 농도와의 관계를 선형-로그모델로 설명할 수 있다.

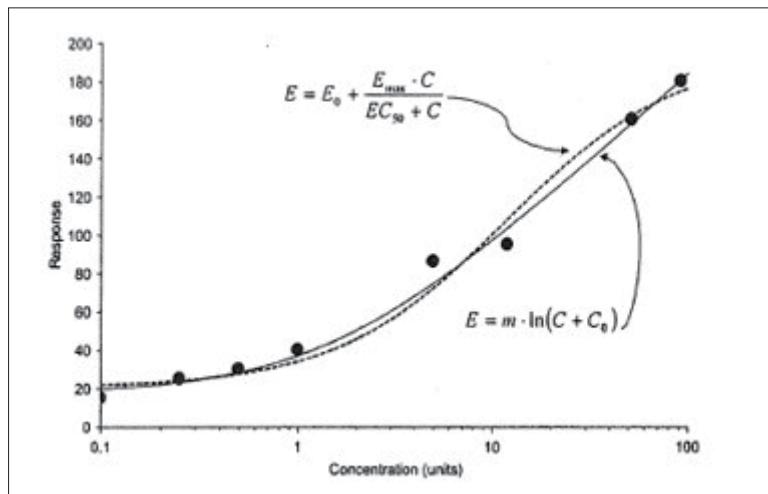


그림 19. 2. 로그-선형 모델 (dots: 관찰값, line: 선형로그모델의 예측값, dotted line: Emax모델의 예측값)

그림 19.2의 관찰값을 보면, 측정 농도 내에서 plateau가 보이지 않으며, 선형-로그모델을 이용한 예측선이 Emax 모델을 이용한 경우보다 고농도에서의 데이터를 더 잘 설명한다. 한가지 고려할 점은,  $E = m \cdot \ln(C) + A_0$ 로의 식을 사용하게 되면, 혈중농도가 1이하의 경우 효과가 음수로 나올 수 있으므로 주의하여야 한다. 또한, 선형 모델처럼, 모델 구축에 이용한 농도보다 더 높은 농도에서의 약효 예측(extrapolation)에는 사용할 수 없다.

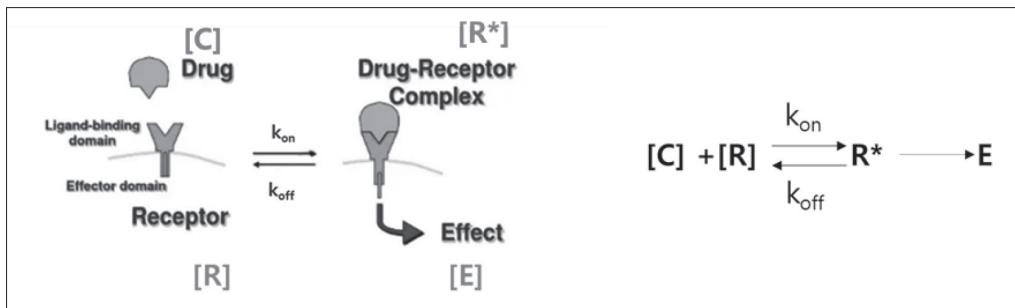
### 19.2.3 Emax model

약물 반응은 혈중 약물농도와 수용체와 약물간의 결합력에 따라 달라지며, 혈중 약물농도가 증가하면 반응은 그에 비례하여 증가하며, 일정 농도 이상이 되면 반응의 증가폭은 점점 감소하다가 반응의 최대치( $R_{max}$ )에 도달하게 된다. (참고로,  $R_{max}$ 는 약효를 설명하는 데이터 즉, 관찰값의 최대치를 말하며,  $E_{max}$ 는 약물농도에 따른 최대약물효과를 말한다)

$$E = \frac{E_{max}[C]}{EC_{50}+[C]}$$

$E_{max}$  모델을 이용하여 약물(또는 리간드)과 수용체의 결합에 따른 약효를 설명할 수 있다.  $E_{max}$  모델의 수식 유도과정은 \*약물-수용체 결합을 참고 바란다.

## 약물-수용체 결합



수용체-리간드 반응을 통해 약효를 나타내며, 이 과정에는 몇 가지 가정이 존재한다.

- 1) 약물[D], 수용체[R], 약물-수용체 복합체[R\*]은 평형상태에 있으며, 이 반응은 가역적이다.
- 2) 약물과 수용체는 1:1로 결합한다. (예, 약물 1 mole이 수용체 1 mole과 결합한다)
- 3) 약물-수용체 복합체[R\*]은 약효(E)와 비례한다.

가정 1)에 의해,

$$C \cdot R \cdot k_{on} = R^* \cdot k_{off}$$

$$K_D = \frac{k_{off}}{k_{on}} = \frac{[C][R]}{[R^*]} \quad (K_D: \text{평형상태에서 약물-수용체 복합체의 해리상수})$$

$$\frac{dR^*}{dt} = k_{on} \cdot C \cdot R - k_{off} \cdot R^*$$

가정 2)에 의하여  $[R^*] = [CR]$ 이며,  $[R_T] = [R] + [R^*]$ 이며,

$$K_{on} \cdot C \cdot (R_T - R^*) - K_{off} \cdot R^* = 0 \\ (\div k_{on})$$

$$C \cdot R_T - C \cdot R^* - K_D \cdot R^* = 0$$

$$R^* = \frac{C \cdot R_T}{C + K_D}$$

가정 3)에 의하여  $E = \alpha \cdot [R^*]$ 이므로,

$$E = \alpha \cdot R^* = \frac{\alpha \cdot R_T \cdot C}{C + K_D}$$

$E_{max} = \alpha \cdot [R_T]$  라 하면,

가정 3)에 의하여  $E = \alpha \cdot [R^*]$  이므로,

$$\frac{dR^*}{dt} = k_{on} \cdot C \cdot R - k_{off} \cdot R^*$$

가정 2)에 의하여  $[R^*] = [CR]$ 이며,  $[R_T] = [R] + [R^*]$ 이며,

$$K_{on} \cdot C \cdot (R_T - R^*) - K_{off} \cdot R^* = 0 \quad (\div kon)$$

$$C \cdot R_T - C \cdot R^* - K_D \cdot R^* = 0$$

$$R^* = \frac{C \cdot R_T}{C + K_D}$$

가정 3)에 의하여  $E = \alpha \cdot [R^*]$  이므로,

$$E = \alpha \cdot R^* = \frac{\alpha \cdot R_T \cdot C}{C + K_D}$$

$E_{max} = \alpha \cdot [R_T]$  라 하면,

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{C + K_D}$$

여기서,  $K_D$ 의 단위는 농도이며 (C와 동일), 약물 수용체의 50%가 결합한 상태에서의 약효( $EC_{50}$ )는  $E_{max}/2$  가 된다. 이를 위의 식에 대입하면,

$$\frac{E_{max}}{2} = \frac{E_{max} \cdot EC_{50}}{K_D + EC_{50}} \quad \text{이고, 이를 정리하면, } KD = EC_{500} \text{이다.}$$

결국, 다시 정리하면,  $E_{max}$  모델은 다음과 같다.

$$E = \frac{E_{max} [C]}{EC_{50} + [C]}$$

$[C]$ 는 수용체와 결합하는 약물 농도이나, 수용체가 존재하는 특정 부위의 약물농도를 직접적으로 측정하기 어려우므로, 혈중 약물농도와 상관관계가 있다고 가정하고 혈중약물농도 C로 대체한다. 경우에 따라, 수용체와 결합하는 조직의 약물농도를 설명하는 구획(compartment)을 PD 모델에 반영하면,  $[C]$ 는  $C_T$  (특정조직에서의 약물농도)로 대체할 수 있다.

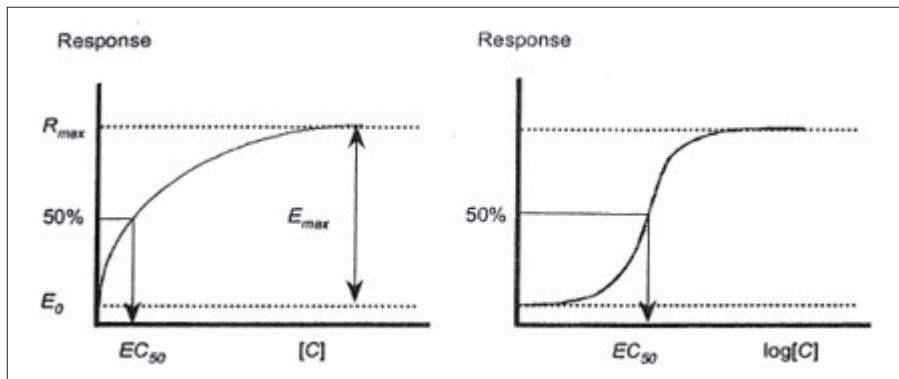


그림 19. 3 Emax model (좌)선형농도, (우)로그농도

약물농도가  $EC_{50}$ 에 비하여 매우 작으면 ( $EC_{50} \gg C$ ), 약효는 혈중 약물농도에 비례하지만 ( $E = (E_{max}/EC_{50}) \cdot C$ ), 약물농도가  $EC_{50}$ 보다 크면 ( $EC_{50} \ll C$ ), 약효는 포화되어, 약물농도에 관계없이 일정한 값을 가진다( $E_{max}$ ). 그림 19.3에서  $E_{max}$ 는 약물의 효능(efficacy)을 나타내며,  $EC_{50}$ 은 약물의 효력(potency)를 나타내는 지표이다. 또한, 약물농도를 로그로 치환하면  $EC_{50}$ 을 명확하게 확인할 수 있으며, 데이터에 기저치가 존재하면 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$E = E_0 + \frac{E_{max}[C]}{EC_{50}+[C]}$$

이 때,  $R_{max} = E_0 + 100$ 이며,  $EC_{50}$ 일 때 약물반응은  $E_0 + 50$ 이다. 만약,  $E_{max}$  모델을 다음과 같이 나타내면,

$$E = E_0 \cdot \left(1 + \frac{E_{max}[C]}{EC_{50}+[C]}\right)$$

$R_{max} = E_0 + 100$ 일 때, 모델의 최대약물효과는  $E_0 \cdot E_{max}$ 가 된다 (그림 19.4 (우)).

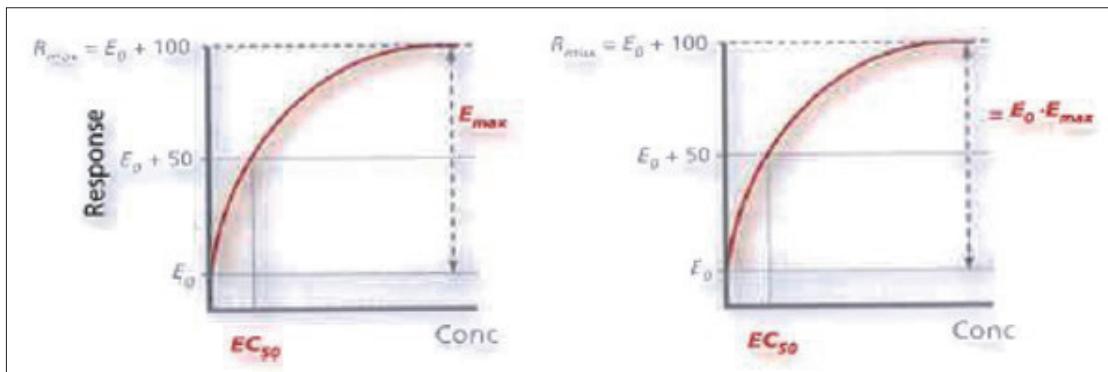


그림 19. 4. Emax 모델의 비교 (좌)  $E = E_0 + \frac{E_{max}[C]}{EC_{50}+[C]}$  (우)  $E = E_0 \cdot \left(1 + \frac{E_{max}[C]}{EC_{50}+[C]}\right)$

PD 모델에 사용되는 약물이 길항제로 작용하는 약물이라면, 혈중약물농도와 약효와의 관계는 그림 19.5와 같으며, 그때의 약효(E)는 다음과 같다.

$$E = E_0 - \frac{I_{max}[C]}{IC_{50}+[C]}$$

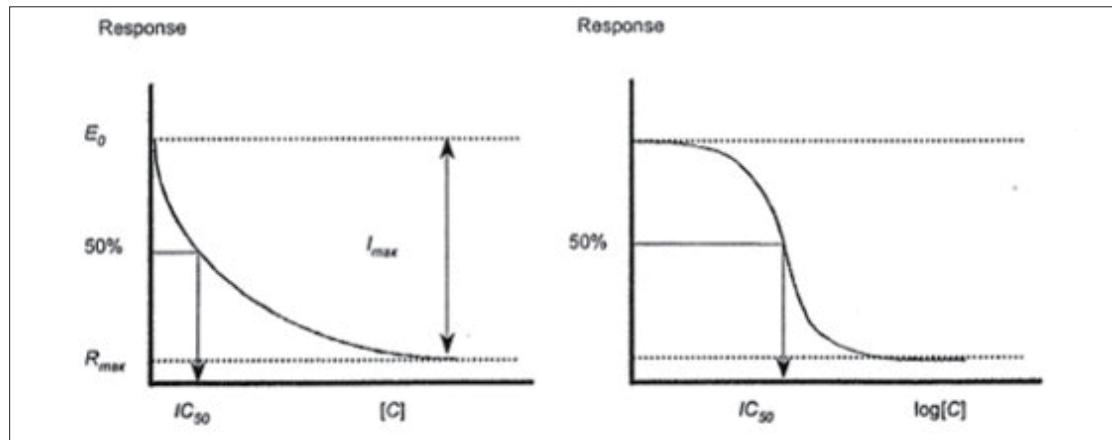


그림 19. 5. 길항제의 Emax 모델

#### 19.2.4 Sigmoid $E_{max}$ model (Hill 방정식)

Sigmoid  $E_{max}$  model은 여러 결합부위를 가지고 있는 수용체와 약물 간의 관계를 설명하기 위해 사용된다. 약물과 수용체의 1:1 결합을 가정하는 일반적인  $E_{max}$  model과 달리 n개의 약물 분자가 수용체의 작용부위와 결합한다.

$$E = \frac{E_{max}[C]^n}{EC_{50}^n + [C]^n}$$

여기서 n은 수용체와 결합하는 약물분자의 수를 의미하며, Hill 계수(Hill coefficient, H)라고도 한다.

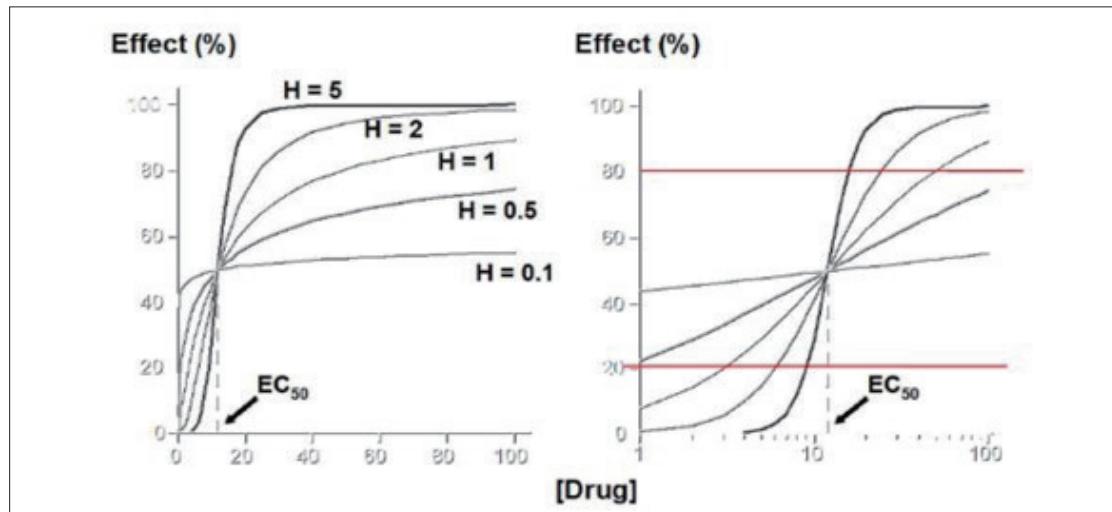
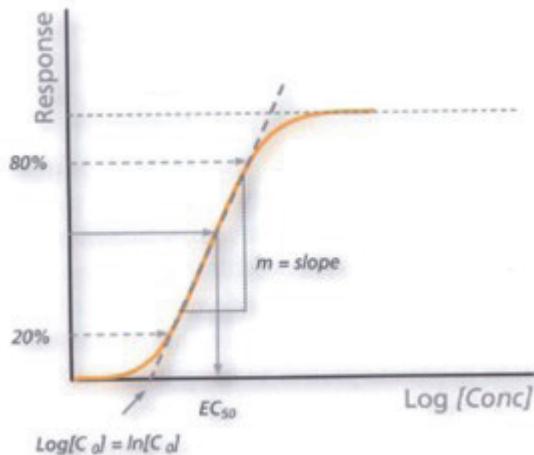


그림 19. 6 Sigmoid  $E_{max}$  model. H에 따른  $E_{max}$  model의 형태 변화

Hill 계수는 농도와 효과의 비를 결정한다. 농도를 로그농도로 치환한 그림 19.6 (우)에서,  $E_{max}$ 의 20~80% 범위에서 약효는 직선성을 가진다. Hill 계수가 1이면, 일반적인 효과(E)는  $E_{max}$  model을 따르며,  $n>1$ 이면, 곡선의 선형부분의 기울기가 가파르며,  $n<1$ 이면, 곡선의 선형부분의 기울기가 완만하다. 로그농도-효과 그래프에서  $n$ 은 직선범위의 기울기( $m=n \cdot E_{max}/4$ )를 이용하여 구할 수 있다. (\* Sigmoid  $E_{max}$  model에서  $n$  구하기 참고) Hill 계수의 값에 관계없이  $EC_{50}$ 은 동일하다.

### Sigmoid $E_{max}$ model에서 $n$ 구하기



로그농도 그래프에서

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

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

직선부위의 기울기를  $m$ 이라고 하고,  $C=EC^{50}$ 일 때의  $m$ 을 계산하면

$$m = \frac{dE}{d\ln(C)} = \frac{n \cdot E_{max} \cdot EC_{50}^{2n}}{(EC_{50}^n + EC_{50}^n)^2} = \frac{n \cdot E_{max}}{4}$$

$$n = \frac{4 \cdot m}{E_{max}}$$

## 19.3. PD 모델의 적용

19.2에서 PD 모델의 종류에 대하여 알아보았다. 몇 가지 예를 통하여 데이터의 종류와 상황에 따라 PD 모델을 어떻게 적용할지 살펴보자.

### 19.3.1. 일반적인 $I_{max}$ model vs. Sigmoid $I_{max}$ model

그림19.7은 혈중 약물농도의 변화에 따른 저해반응을 그래프로 나타내었다. 동일한 관찰값을 이용하여 각각  $I_{max}$  model과 sigmoid  $I_{max}$  model을 사용하여 각 파라미터를 추정하고, 예측값을 그려보면, 그림에서 알 수 있듯이, sigmoid  $I_{max}$  model은 좀 더 유연성을 지니며, 데이터의 곡률을 더 잘 포착한다. 데이터의 특성(약물농도와 반응 관계가 약물의 기전상 1:1의 관계인지 아닌지) 등을 잘 파악하여, 모델 구축의 목적에 맞게 모델을 선정해야 할 것이다.

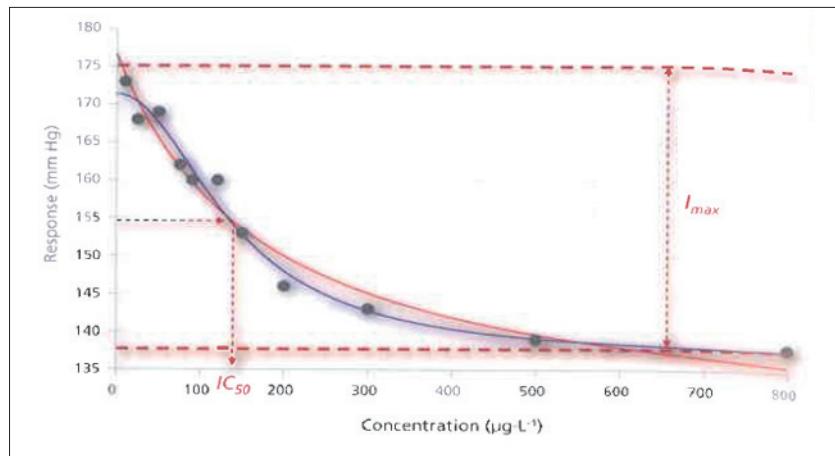
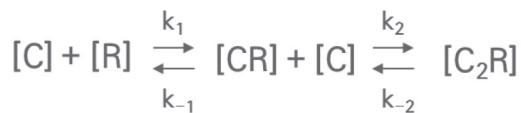


그림 19. 7. 일반적인  $I_{max}$  model(빨강)과 sigmoid  $I_{max}$  model(파랑)의 비교

### 19.3.2. 다중 약물결합 모델(multiple binding site model)

약물이 결합하는 결합부위가 여러 개인 경우에 약효(E)는 다음과 같이 나타낼 수 있다.



$$\text{Effect} = \frac{R_T * \text{Conc}}{K_D + \text{Conc} + K_2 * \text{Conc}^2}$$

여기서  $R_T$ 는 총 수용체 수,  $K_d$ 는 약물-1차 수용체 복합체 해리상수( $k_{-1}/k_1$ ),  $K_2$ 는 약물-2차 수용체 복합체 결합상수( $k_2/k_{-2}$ )를 의미한다.  $K_2=0$ 이면, 위의 식은  $E_{max}$  model과 동일하며,  $K_2$ 의 값이

커질수록 2차 결합이 빨라지므로,  $E_{peak}$ 값이 작아지며, 농도가 증가할수록 효과(E)의 크기도 더 많이 감소한다 (그림 19.8).

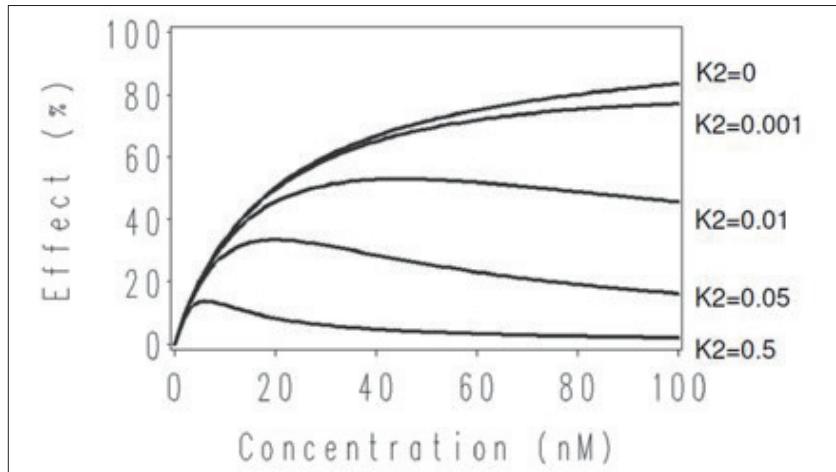


그림 19. 8.  $K_2$ 의 변화에 따른 약물농도-약효와의 관계

## 19.4. 결론

올바른 PD 모델의 선정을 위해서는 무엇보다도 모델 구축에 사용될 데이터의 특성을 잘 파악해야 한다. 작용기전에 따른 약물반응의 관계를 명확하게 알고 있다면, PD 모델 선정이 비교적 쉬울 수 있으나, 그렇지 않은 경우이거나 희박 데이터(sparse data)를 사용할 경우, 잘못된 모델 선정을 통해 오류를 범하지 않도록 주의하여야 한다. 또한, 적절한 PD 모델을 선정하였다 하더라도 혈중 농도와 약물반응의 관계에 시간지연 등이 있는지를 고려하여, 궁극적으로 가장 적절한 PK/PD 모델링을 수행해야 할 것이다.

### 참고문헌

1. Gabrielsson J and Weiner D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis. Concepts and Applications. 5th edition. Apotekarsocieteten, 2016.

## 지연효과 모델

김정렬 / 임동석

### 20.1 지연효과 개요

약물 투여 시 기대하는 반응의 시간에 따른 양상이 해당 약물의 유효성분 혈중 농도 양상과 유사하게 나타나기도 하지만, 최대 혈중 농도 이후 상당한 시간이 경과한 시점에 최대 반응이 발생하는 경우도 있다. 이러한 지연효과는 투여 약물의 체내 노출을 대변하는 약동학(PK) 측면뿐만 아니라 그 노출에 따른 약리작용을 설명하는 약력학(PD) 측면의 여러 원인으로 발생할 수 있다.

우선 약동학적으로 혈액 내 존재하는 유효성분이 관찰된 반응과 관련된 부위(수용체 등)로 분포하는데 시간이 걸리는 경우를 생각할 수 있다. 또한 반응을 나타내는데 필수적인 약물-수용체 상호작용에 있어 최대 반응이 나타나는데 시간적인 지연이 있을 수 있다. 한편 약물이 목표로 하는 대상이 반응과 직접적으로 관련되기 보다는 그 반응을 증가시키거나 감소시키는데 필요한 것을 촉진하거나 억제함으로써 궁극적으로 시간에 따른 반응 양상을 조절하는 경우도 혈중 농도와 반응간 지연효과를 보이게 된다.

약물을 경구로 투여하면 투약 시점과 비교 시 혈중 농도가 지연되어 보이는 것처럼 수용체와 같은 약물이 목표로 하는 부위에서의 농도도 혈중 농도에 비해 지연될 수 있다. 그런데 혈중 농도와 달리 목표 부위에서의 농도는 쉽게 측정할 수 없어 이러한 지연 현상을 직접적으로 확인하기 어려운 경우가 대부분이다. 또한 목표 수용체 수준에서의 약물에 의한 조절로 인하여 시간에 따른 바이오마커 변화 양상이 지연되어 관찰될 수 있다. 한편 이러한 바이오마커의 변화가 직접적으로 임상적 변화를 초래하지 못하는 경우도 있다.

## 20.2 시간에 따른 PK-PD 관계

시간에 따른 PK-PD 관계가 즉시효과를 보이는 경우, 시간에 따른 농도와 효과간 관계를 도식화하면 최대 농도에서 최대 효과를 보이는 등 변화 양상이 유사하다. 이를 동일한 시점에서의 농도와 효과간 관계로 도식화하면 동일한 농도에서는 동일한 효과를 보이게 된다. 이에 반해, 지연효과를 보이는 약물의 경우 최대 농도와 최대 효과를 보이는 시점간 시간적인 지연이 발생한다. 또한 동일한 농도에서의 효과가 한가지로 정해져 있지 않고 농도가 증가하는 시점과 감소하는 시점에서 각각 다르게 나타나는 현상을 보인다(그림 1).

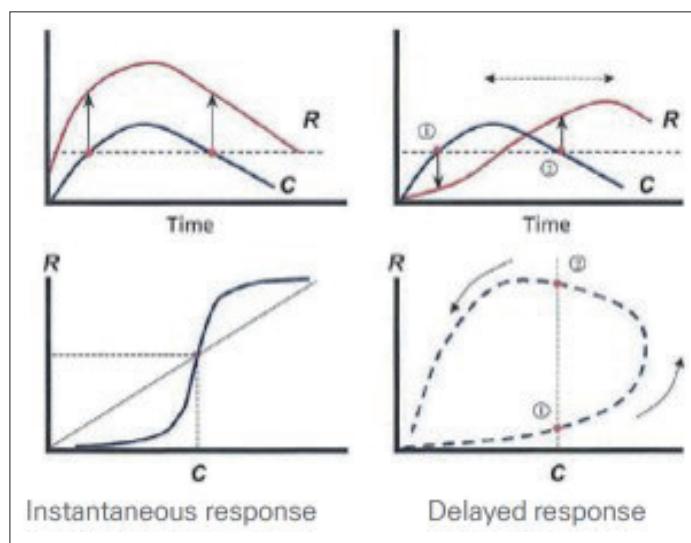


그림 1 PK와 PD의 관련성 [1]

이렇게 동일한 농도에서 관찰되는 효과가 농도가 증가하는 시점과 감소하는 시점에서 다르게 관찰되는 현상은 크게 두 종류로 나눌 수 있다. 이중 농도가 증가하는 시점에서의 효과가 감소하는 시점보다 작게 관찰되는 경우를 히스테레시스(hysteresis)라고 하며, 농도-효과 관계의 양상이 시간이 흐름에 따라 반시계방향으로 그려진다. 반면 농도가 증가하는 시점에서의 효과가 감소하는 시점보다 큰 양상을 보이는 경우 프로테레시스(proteresis)라 하며, 농도-효과 관계의 양상이 시계방향으로 그려진다. (그림 2)

약물이 목표 수용체 부위까지 분포하는데 시간이 걸리거나 기전적으로 약리작용을 나타나는데 지연이 있거나 수용체 up-regulation 현상이 발생하는 경우 hysteresis 현상을 관찰할 수 있다. 한편 해당 약물에 내성이 발생하거나 활성 대사체가 동일 수용체에 길항제로 작용하는 경우 프로테레시스 현상을 관찰할 수 있다.

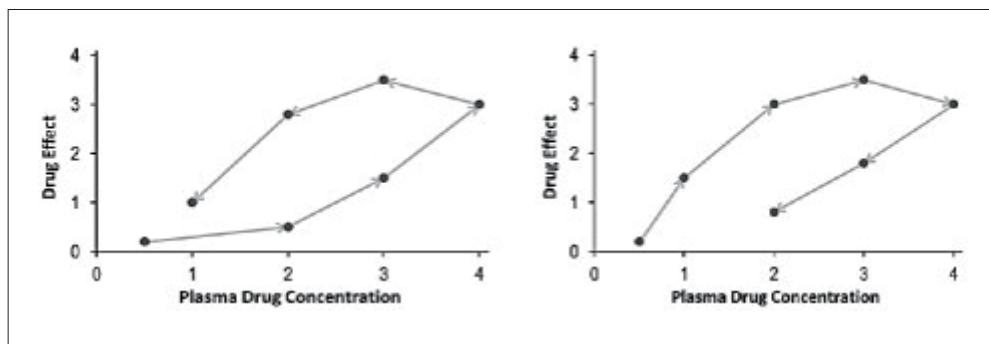


그림 2. 히스테레시스(반시계방향 히스테레시스)와 프로테레시스(시계방향 히스테레시스)

### 20.3 효과구획 모델

약물의 체내 노출을 대변하는 농도 중에서 혈중 농도는 쉽게 측정할 수 있는 반면 수용체처럼 약물이 실제 작용을 나타내는 부위에서의 농도는 측정하는데 현실적 제약이 많다. 그런데 직접 측정하지 않았더라도 약물이 작용 부위로 분포한다는 점에 착안하여 이 부위를 가상의 공간인 효과구획으로 설정한 모델을 구축할 수 있으며, 이를 효과구획 모델이라고 한다.

약이 혈액에서 효과구획까지 분포되는데 시간이 걸려서 혈중농도의 변화보다 약효의 변화가 느리게 나타나는 반시계방향 히스테레시스가 발생한다고 설명하는 것이 효과구획 모델이다. 예컨데 아래 그림과 같이 말초정맥에 bolus로 약을 주사했을 때, 약효구획의 약물농도 ( $C_e$ )는 천천히 변화하며, 그  $C_e$ 와 약효와의 관계가 sigmoid Emax를 따를 때 관찰되는 약효의 시간에 따른 변화는 맨 우측과 같게 된다.(그림 3)

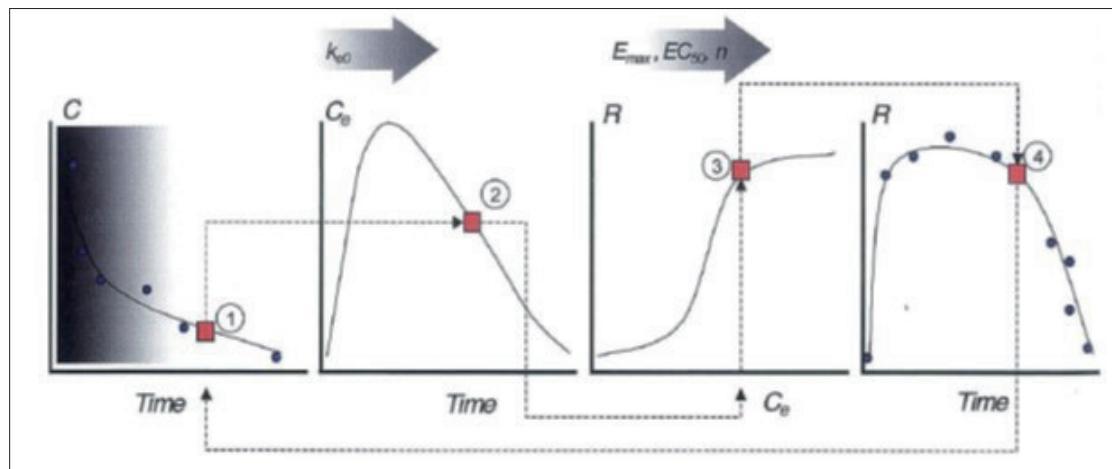


그림 3. 효과구획의 도식 (C: plasma concentration (Actually observed),  $C_e$ : effect compartment concentration (NOT observed, produced), R: response (Actually observed)<sup>[1]</sup>

이 효과구획 모델에서 시간에 따른 혈중 농도와 효과의 관계는 지연효과가 있어 보이지만, 약물의 실제 작용 부위 농도와 효과의 관계는 지연이 없는 즉시효과 양상을 보이는 경우가 많다. 이 모델을 NONMEM에서 구현하는 방법은 여러 가지가 있는데 1구획 모델로 분포하는 약이라고 가정할 때, 두 가지 예를 소개한다. 아래 코드의 핵심은 중앙구획에서 효과구획으로의 약물의 이동이 극히 소량( $K12=0.001*K$ )이어서 혈장농도 모델링에 영향이 극히 미미하고, 효과구획으로의 분포가 완료되면 혈장과 효과구획에서의 약물농도가 동일하게 된다는 것이다.(그림 4)

```

$SUBROUTINES ADVAN3
$PK
    K = THETA(1)*EXP(ETA(1))
    K12= .001*K
    K21= THETA(2)*EXP(ETA(2)) ; TRIVIAL LOSS TO EFFECT CMPT
    S1= THETA(3)*EXP(ETA(3)) ; KBO
    EMAX=THETA(4)*EXP(ETA(4)) ; V1 FOR DRUG
    C50= THETA(5)*EXP(ETA(5))
    S2= S1*K12/K21 ; VI FOR EFFECT
$ERROR
    IF (CMT.EQ.2) THEN
        Y = EMAX*F/(C50+F)*EXP(ERR(2)) ; DV = EFFECT IF CMT=2
    ELSE
        Y = F*EXP(ERR(1)) ; DV = CP IF CMT=1 (OR 0)
    ENDIF

```

그림 4. 효과구획 모델 코드: PREDPP Linear Model (ADVAN3, Two compartment) [2]

또 다른 방식으로는 아래 코드(그림 5)와 같이 중심구획에서 약물이 제거되는 속도는  $K10$ 으로 표현되지만, 중심구획의 약물의 양이나 농도가 효과구획으로 약물이 분포하는 것으로 인해 영향을 받는 현상이 아예 일어나지 않도록 해 놓고 ( DADT ( 1 ) 의 수식에  $K10$  이외에 다른 속도상수가 나타나지 않고 있음 ) 대신 효과구획의 약물농도는  $K20$ 이라는 속도상수에 의해 중심구획으로부터 들어와서 올라가고, 같은 속도상수로 제거된다고 가정한다. 위에 예시된 코드와의 또 다른 차이는 효과구획에서 약이 중심구획으로 되돌아가지 않고 아예 사라져 버린다고 가정하는 것인데, 이는 결국 중심구획의 약물농도에 어떤 영향도 끼치지 않는다는 가정에 충실하기 위한 것이다. 아래 코드의 A ( 2 )는 효과구획의 약물의 양이 아니라 농도임을 유의해야 한다.

```

$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=5
$MODEL
    COMP=(CENTRAL,DEFDOSE,DEPOBS)
    COMP=EFFECT
$PK
    K10= THETA(1)*EXP(ETA(1))
    V1= THETA(2)*EXP(ETA(2))
    S1= V1
    K20= THETA(3)*EXP(ETA(3))
    C50= THETA(4)*EXP(ETA(4))
    EMAX=THETA(5)*EXP(ETA(5))
$DES
    DADT(1)=-K10*A(1) ;NOTE NO LOSS TO A(2)
    DADT(2)= K20*(A(1)/V1-A(2)) ;A(2) IS CE
$ERROR
    IF (CMT.EQ.2) THEN
        Y = EMAX*F/(C50+F)*EXP(ERR(2)) ; DV = EFFECT IF CMT=2
    ELSE
        Y = F*EXP(ERR(1)) ; DV = CP IF CMT=1 (OR 0)
    ENDIF

```

그림 5. 효과구획 모델 코드: Using General Nonlinear model (ADVAN6) [2]

## 20.4 직접효과 vs. 간접효과

관찰된 반응이 약물-수용체 상호작용에 의해 직접적으로 설명할 수 있을 때 직접효과 양상이라고 말하고, 상호작용 후 이차적인 작용에 의한 경우라면 간접효과 양상을 보인다고 한다. 특히 간접효과 양상에서는 관찰된 반응 자체가 아닌 그 반응을 증가 또는 감소시키는 역할을 하는 대상이 약물에 의한 약리작용의 직접적인 목표인 경우가 흔하다 (그림 6).

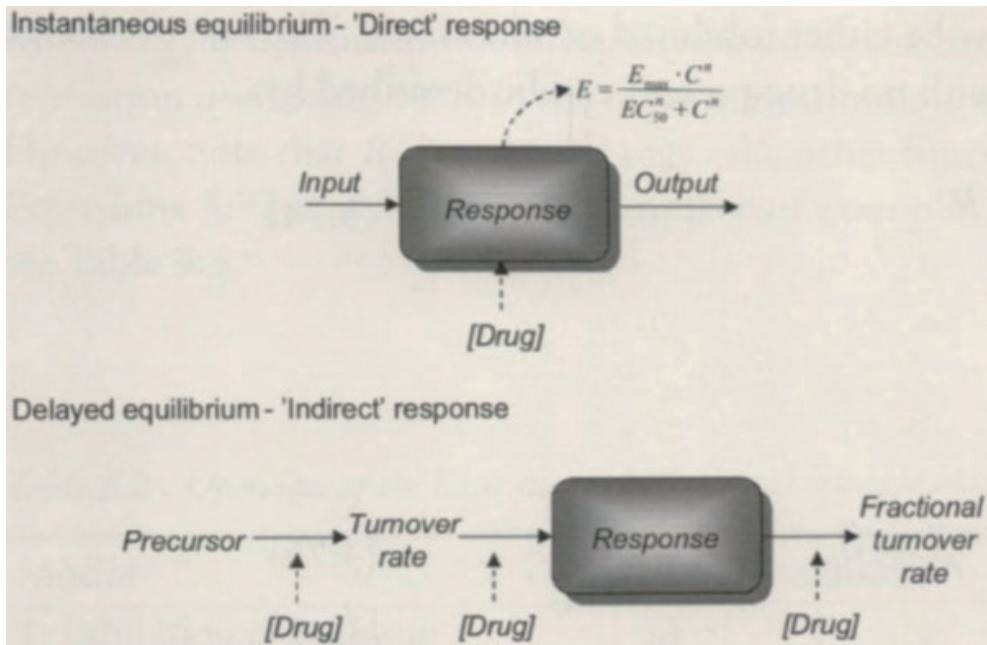


그림 6. 직접효과와 간접효과의 모식도 [1]

## 20.5 Turnover 모델

약물 투여 후 관찰된 반응 자체가 아닌 이를 조절하는 대상이 약물의 직접적인 목표이고 이를 통해 궁극적으로 반응이 증가되거나 감소되는 간접효과 양상은 turnover 모델로 설명할 수 있다. 아래 미분방정식에서 R은 특정 시점에서 관찰된 반응을 뜻하고,  $k_{in}$ 은 반응을 증가시키는 속도를 설명하는 0차 속도상수이며,  $k_{out}$ 은 반응을 감소시키는데 관여하는 1차 속도상수를 의미한다.

$$\frac{dR}{dt} = k_{in}^o - k_{out} \cdot R$$

관찰되는 반응을 증가시키거나 감소시키는 두 가지 방향이 있고 이러한 반응이 나타나도록 조절하는 대상에 대하여 각각 촉진하거나 억제하는 두 가지 작용을 생각할 수 있으므로, 이를 조합

하면 간접효과 모델은 아래 그림 7에서 보듯 4가지 형태로 구분된다.

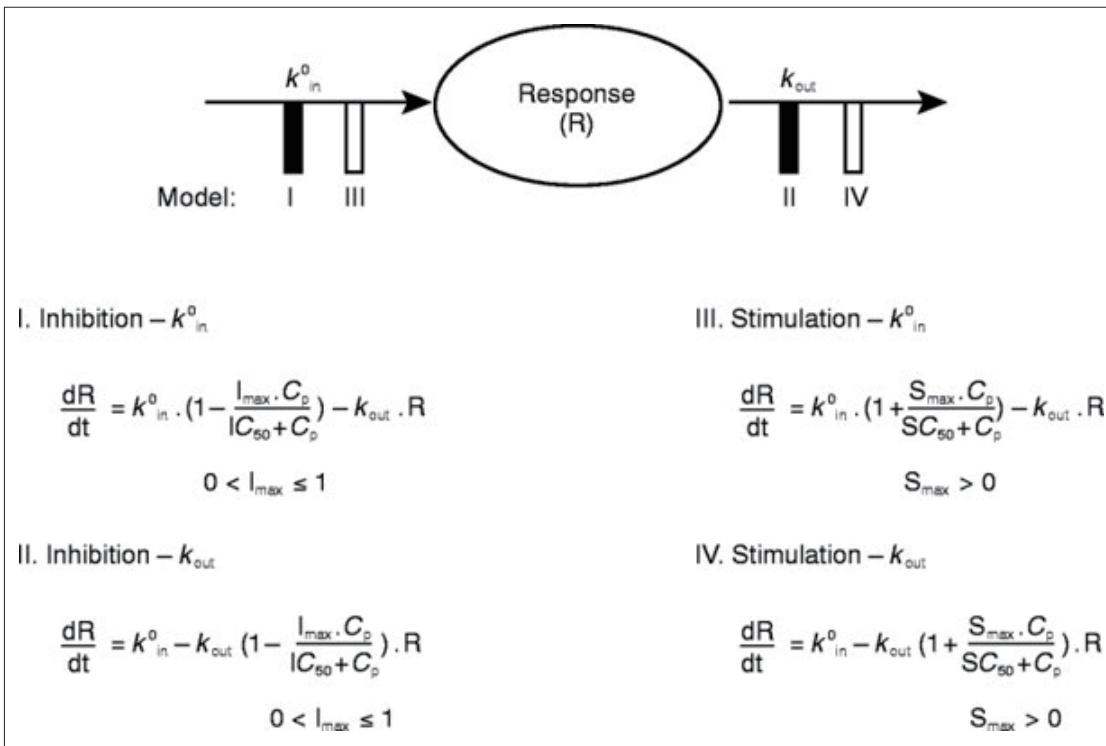


그림 7 Turnover 모델(간접효과 모델)의 네 가지 [3]

### 20.5.1 Inhibition on production (Model I)

관찰된 반응이 증가되는 걸 약물이 억제하는 경우를 말하며, H2 수용체 길항제에 의한 위산분비 억제를 예로 들 수 있다. 생리적으로 H2 수용체 자극에 의해 위산 분비가 증가되는데 약물이 이러한 H2 수용체를 통한 상호작용을 차단함으로써 궁극적으로 위산 분비를 억제하게 된다. 이런 간접효과 모델은 반응 증가와 관련된 Kin에 억제 함수가 적용된 식으로 표현될 수 있고 아래와 같은 NONMEM 코드를 사용할 수 있다. (그림 8)

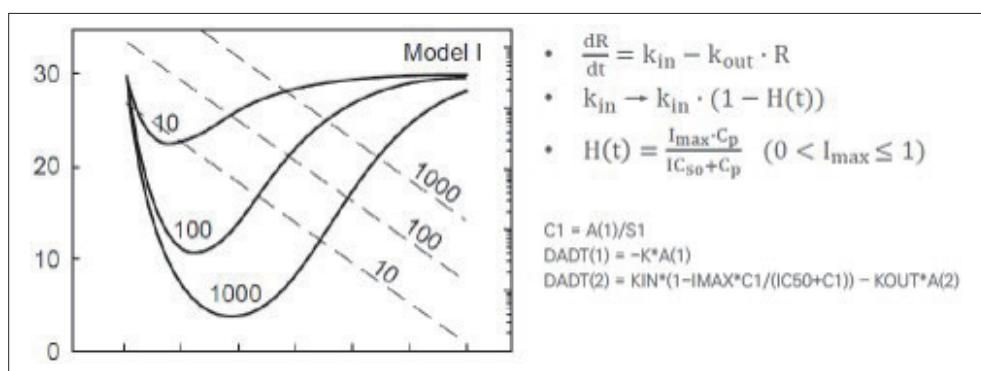


그림 8. Inhibition on production [3]

## 20.5.2 Inhibition on loss (Model II)

관찰된 반응이 감소되는 걸 약물이 억제하는 경우를 말하며, 혈중 acetylcholine 농도 증가를 위해 cholinesterase 길항제를 투여하는 것이 이에 해당된다. 신경전달물질 역할을 하는 acetylcholine은 cholinesterase에 의해 분해되지만, 이 분해 효소의 기능을 억제함으로써 acetylcholine 농도를 높일 수 있다. 이런 간접효과 모델은 반응 감소와 관련된 Kout에 억제 함수가 적용된 식으로 표현될 수 있고 아래와 같은 NONMEM 코드를 사용할 수 있다. (그림 9)

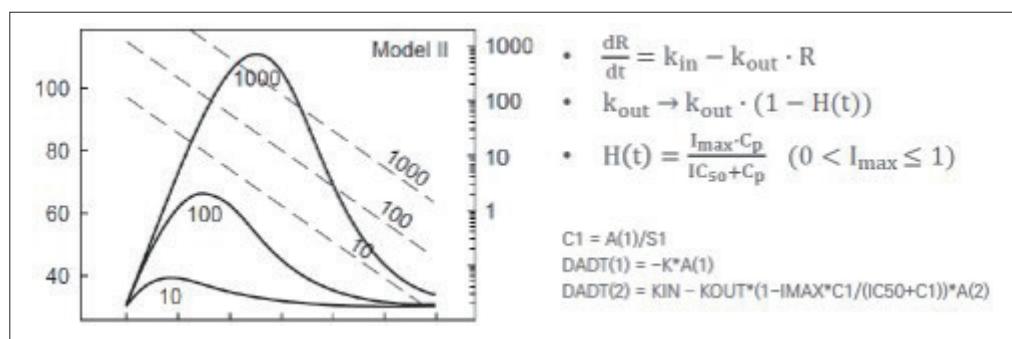


그림 9. Inhibition on loss <sup>[3]</sup>

## 20.5.3 Stimulation on production (Model III)

관찰된 반응이 증가되는 걸 약물이 촉진하는 경우를 말하며, erythropoietin이 혈중 적혈구의 전구물질을 증가시켜 궁극적으로 적혈구를 증가시키는 현상이 이에 부합한다. 실제 관측한 것은 적혈구 수치인데 erythropoietin은 직접적으로 이 수치를 증가시키는 것이 아니라, 그 전구물질의 양을 증가시킴으로써 궁극적으로 적혈구 수치를 증가시키게 된다. 이런 간접효과 모델은 반응 증가와 관련된 Kin에 촉진 함수가 적용된 식으로 표현될 수 있고 아래와 같은 NONMEM 코드를 사용할 수 있다. (그림 10)

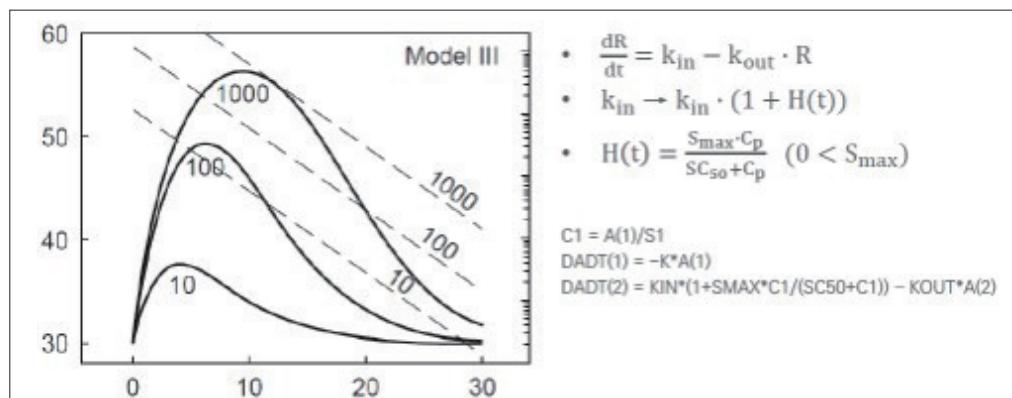


그림 10. Stimulation on production <sup>[3]</sup>

#### 20.5.4 Stimulation on loss (Model IV)

관찰된 반응이 감소되는 걸 약물이 촉진하는 경우를 말하며, PPAR $\gamma$  작용제 투여로 인한 혈당 감소가 이에 해당된다고 볼 수 있다. PPAR $\gamma$  주요 약리작용은 혈당을 직접 감소시키는 insulin의 작용을 증강시키는 것이다. 이런 간접효과 모델은 반응 감소와 관련된 Kout에 촉진 함수가 적용된 식으로 표현될 수 있고 아래와 같은 NONMEM 코드를 사용할 수 있다. (그림 11)

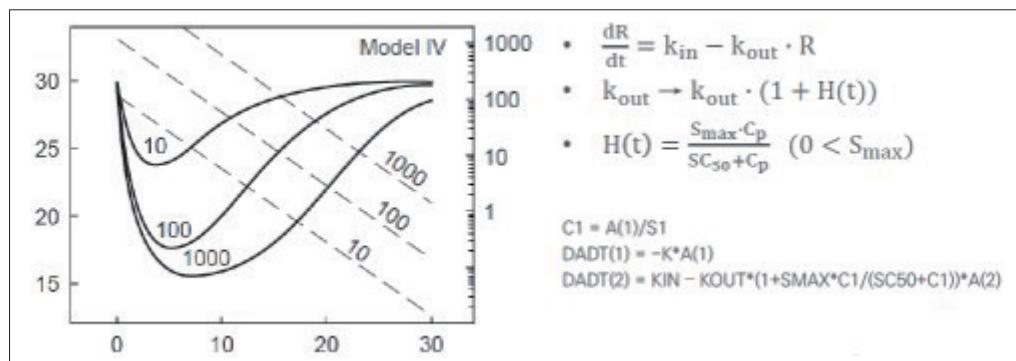


그림 11. Stimulation on loss <sup>[3]</sup>

#### 20.5.5 기저값

간접효과 모델에서 약물 투여 전 상태에서의 반응을 기저값으로 간주하며, 반응이 증가하거나 감소하는 정도가 동일하여 겉보기에는 변화가 없는 것처럼 보인다. 앞서 언급한 간접효과 미분방정식으로부터 유도한 기저값은 아래와 같다.

#### 20.5.5 기저값

간접효과 모델에서 약물 투여 전 상태에서의 반응을 기저값으로 간주하며, 반응이 증가하거나 감소하는 정도가 동일하여 겉보기에는 변화가 없는 것처럼 보인다. 앞서 언급한 간접효과 미분방정식으로부터 유도한 기저값은 아래와 같다.

$$R_o (= k_{in}^o / k_{out})$$

이러한 기저값은 Kin, Kout과 달리 관찰이 가능한 경우가 많기 때문에 모델링 과정에서 초기값을 설정하는데 유용할 수 있다.

#### 참고문헌

1. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications, Fourth Edition 4th Edition by Johan Gabrielsson (Author), Daniel Weiner
2. NONMEM Users Guide Part VIII (Nov. 2013)
3. Sharma A, Jusko WJ. Characteristics of Indirect Pharmacodynamic Models and Applications to Clinical Drug Responses. Br J Clin Pharmacol. 45 (3), 229-39 Mar 1998