

항체의약품 TMDD 모델링을 위한 Edison 앱의 활용

박마리아, 한성필

가톨릭대학교 약리학교실

E-mail: 박마리아 <4maria367@catholic.ac.kr>, 한성필 <shan@catholic.ac.kr>

초록 최근 항체의약품은 개발이 가속화 되고 치료 대상 질병이 다양화 되고 있다. 항원을 표적으로 높은 친화도로 결합하는 항체의약품은 약동학(PK) 모델링을 위해 저분자 화합물과 다른 접근법이 필요하다. 표적 매개 약물 배치(target-mediated drug disposition, TMDD)라는 현상은 PK 특성에 영향을 미치는 정도로 약물이 약리학적 표적 부위(수용체)에 높은 친화력으로 결합하는 현상이다. TMDD 를 모델링 초심자가 이해하고 사용하는데에 몇가지 장애물이 있다. (기존 상용 소프트웨어의 유료 사용, 어려운 무료 소프트웨어 설치, 웹기반 실행 불가능 등) 저자들은 이러한 장애물을 극복하기 위해 nlmixr 모델링 소프트웨어를 Edison 사이언스 앱으로 변환하여 값비싼 상용 모델링 소프트웨어와 유사한 높은 수준의 집단 약동약력학 분석이 가능하도록 하였다. TMDD 특성을 보이는 니모투주맙(Nimotuzumab)의 알려진 PK/PD 모델이 이 사이언스 앱을 실행하여 동일한 파라미터 값을 얻을 수 있는지 확인하고, 수행의 용이성 등을 파악하였다. 항체의약품을 연구/개발하는데 필수적인 약동학 지식을 학생, 연구원 대상으로 교육하는데 본 연구를 통한 무료, 공개, 무설치, 웹기반 모델링 도구가 큰 도움이 될 것이다.

서론

우리 몸에 특정 질병을 일으키는 병원체(항원)가 들어오면 백혈구 중 하나인 B 세포가 항체(antibody)를 만들어 외부 병원체를 공격하게 된다. 항체의약품은 이 원리를 활용해 만들어진 약이다. 이를 응용해 비단 외부 병원체 뿐만 아니라 다양한 항원을 인식할 수 있는 항체의약품이 개발되어 자가면역 질환의 면역신호단백질 혹은 특정 암세포의 표면 단백질을 표적하기도 한다. 최근 항체의약품(antibody)의 개발이 가속화 되고 치료 대상 질병이 크게 다양화 되고 있다. [1]

항체의약품의 약동학(pharmacokinetics, PK)과 약력학(pharmacodynamics, PD)을 계량약리학적 접근법으로 모델링하여 신약 개발에

활용하고 의사결정에 참고하려는 시도도 크게 늘고 있다. 항체의약품의 약동학을 이해하고 모델링하기 위해서 저분자 화합물과 다른 접근법이 필요하며, 항체의약품의 PK/PD 모델링 이론과 기법은 상당한 수준으로 정립되어 있다.

항체의약품 약동학은 표적 매개 약물 배치(target-mediated drug disposition, TMDD)라는 현상이 주로 발생한다. TMDD는 약물이 PK 특성에 영향을 미치는 정도로 약물이 약리학적 표적 부위(수용체)에 높은 친화력으로 결합하는 현상이다. [2] 종양세포에서의 표적 발현으로 인해 약물 주입 시 일정 농도 이하에서는 PK 파라미터의 청소율(clearance)가 이 높게 보이며, 일정 농도 이상에서만 선형 PK 를 보이게 된다. 예를 들어, HER2 양성 유방암인 경우, 생체내에서 2 mg/kg 이상의 농도를 유지해야 선형 PK 를 보이며 그

이하의 농도에서는 빠르게 제거가 일어나는 TMDD 현상을 보이게 된다.

TMDD 현상을 학생이나 모델링 초심자가 이해하고 사용하는데에 그 이론 이해 과정을 제외하고서도 크게 세가지 장애물이 있다. 첫째로 무료로 사용할 수 있는 모델링 소프트웨어가 거의 없다는 것이다. 두번째로는 공개 소프트웨어인 R 을 통해 무료로 쓸 수 있는 소프트웨어 패키지가 있지만 설치가 다소 어렵다는 것이다. 마지막으로 설치형이 아닌 인터넷 상에서 모델링과 시뮬레이션을 실습해 볼 웹 기반 소프트웨어가 부족하다는 것이다.

저자들은 상용화된 NONMEM, Monolix, 혹은 Phoenix NLME 소프트웨어와 유사한 수준의 기능을 가진 R 패키지 nlmixr[3]을 Edison 사이언스 앱으로 변환하였다. Nlmixr 은 R 기반 모델링 패키지로서, 복수의 매개 변수 추정 알고리즘을 갖고 있는데 이는 Pinheiro 와 Bates 가 개발한 "nlme"패키지의 추정법과 SAEM (stochastic approximation-estimation maximization), 1 차 조건부 추정 (FOCEi 및 FOCE)를 포함한다.

본 연구에서는 개발된 Edison 사이언스 앱을 사용하여 TMDD 특성을 보이는 니모투주맵(Nimotuzumab)의 알려진 PK/PD 모델[4]을 이 사이언스 앱을 실행하여 동일한 파라미터 값을 얻을 수 있는지 확인하고, 수행의 용이성 등을 파악하였다.

방법

Edison 환경 설정

R 은 Edison 개발 환경에서 지원되는 최신의 버전인 R 3.5.1 을 사용하였다. 아래의 리눅스 명령어를 통해 R 과 gcc 버전을 지정해야만 nlmixr 을 제대로 사용할 수 있다.

```
module load R/3.5.1
module load gcc/5.5.0
```

Edison Science App 에서 실행되는 소스 파일은 깃허브 저장소 (github.com/pipetcpt/edison-nlmixr)에서 찾을 수 있다. Python 의 설치에 Edison 개발환경에서 이미 되어 있기 때문에 불필요 하다.

Nlmixr

nlmixr 은 github 에 소스가 공개되어 있어 누구나 다운로드 받아 활용할 수 있다. (cran.r-project.org/package=nlmixr, github.com/nlmixrdevelopment/nlmixr)

nlmixr 의 설치 과정은 초심자가 수행하기에 다소 어렵고 운영체제의 영향을 받으며, 시뮬레이션에 사용되는 RxODE 패키지를 포함한 많은 R 패키지(gridExtra, data.table, ggplot2, xpose, xpose.nlmixr, shinyMixR) 등의 설치가 필요하고 버전의 조율이 비교적 정교하게 이루어져야 한다. 저자들은 컨테이너 소프트웨어인 singularity 를 사용하여, (KISTI 전인호 박사 도움) 모든 필요파일을 묶어 Edison 개발 환경에 업로드 하였고 사이언스 앱에서도 이러한 컨테이너가 아래와 같은 명령어를 통해 실행되도록 하였다.

```
# singularity 실행
singularity exec --bind $PWD:/mnt
/SYSTEM_BULB/Singularity/images/nlmixr.sif
Rscript -e 'source("./runscript.r",
keep.source=TRUE, echo=TRUE)'
```

니모투주맵 임상시험 자료

공개된 니모투주맵 임상시험 자료를 사용하였다. [4] 이 임상시험에서는 4 개의 니모투주맵 용량군(50-, 100-, 200-, 400-mg)이 매주 정맥 투여 되었다. (Hermanos Ameijeiras 병원, 헬싱키 선언에 따라 IRB 승인 받아 수행된 임상시험) 니모투주맵은 0.5 시간의 정맥 내 주입에 의해 2.5 개월 동안 매주 투여되었다. 환자는 치료의 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 및 63 일에 총 10 회 용량을 받았으며 치료 시작 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 및 63 일에 시작 (0 시간) 전 및 정맥 내 주입 종료 (0.5 시간)에 혈청 샘플이 수집되었다.

이 임상시험 데이터를 아래와 같은 자료 열을 포함하도록 정리해야 nlmixr 에서 처리가 가능하다.

ID	Unique subject identifier
TIME	Time
DV	Dependent variable
AMT	Amount or rate
EVID	Event identifier

니모투주맵 모델링

아래와 같은 알려진 모델링 코드를 사용하였다.
(github.com/nlmixrdevelopment/nlmixr-examples)

이 코드에서 ini 부분은 초기값 설정, model 부분은 어떤 모형인지에 대한 설정이다. NONMEM 으로 생각해보면, ini 부분은 \$THETA, \$ETA \$OMEGA 이며, model 부분은 \$SUBROUTINE, \$PK, \$ERROR 에 대응된다.

```
library(nlmixr)
library(xpose)
library(xpose.nlmixr)
library(ggplot2)

nimo <- function() {
  ini({
    tc1 <- log(0.001)
    tv1 <- log(1.45)
    tQ <- log(0.004)
    tv2 <- log(44)
    tkss <- log(12)
    tkint <- log(0.3)
    tksyn <- log(1)
    tkdeg <- log(7)

    eta.c1 ~ 2
    eta.v1 ~ 2
    eta.kss ~ 2
    add.err <- 10
  })
  model({
    c1 <- exp(tc1 + eta.c1)
    v1 <- exp(tv1 + eta.v1)
    Q <- exp(tQ)
    v2 <- exp(tv2)
    kss <- exp(tkss + eta.kss)
    kint <- exp(tkint)
    ksyn <- exp(tksyn)
    kdeg <- exp(tkdeg)

    k <- c1/v1
    k12 <- Q/v1
    k21 <- Q/v2

    eff(0) <- ksyn/kdeg

    conc = 0.5*(central/v1-eff-
kss)+0.5*sqrt((central/v1-eff-
kss)**2+4*kss*central/v1)

    d/dt(central) = -
(k+k12)*conc*v1+k21*peripheral-
kint*eff*conc*v1/(kss+conc)
    d/dt(peripheral) = k12*conc*v1-
k21*peripheral
    d/dt(eff) = ksyn - kdeg*eff -
(kint-kdeg)*conc*eff/(kss+conc)

    IPRED=log(conc)

    IPRED ~ add(add.err)
  })
}
```

```
})
}
```

구조 모형은 그림 1 과 같으며, 약어에 대한 설명은

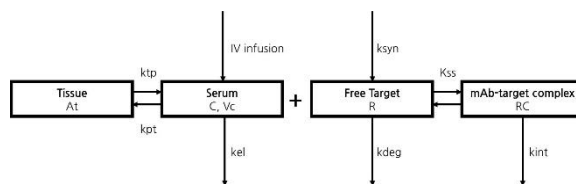


그림 1 니모투주맵의 TMDD 약동학 구조모형

하단에 나열하였다.

결과 및 논의

모델 적합

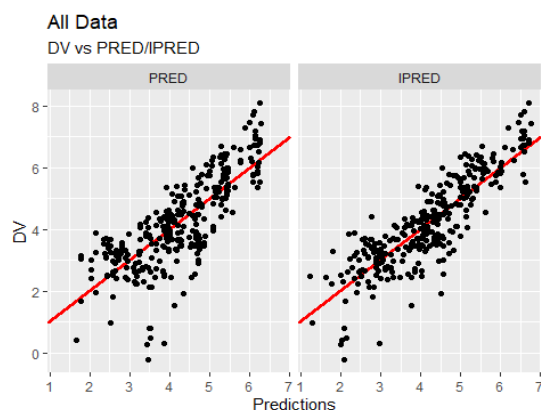


그림 2 니모투주맵 자료를 통한 TMDD 약동학 모델의 DV vs PRED/IPRED

Nimo() 함수로 정의된 것을 nimoData 를 통해서 SAEM 을 사용해서 적합하고 파라미터를 구한다.
(그림 2)

```
fit <- nlmixr(nimo, nimoData, est="saem",
control=list(print=0), table=list(
cwres=TRUE, npde=TRUE))3
```

아래의 코드를 사용해 GOF(goodness of fit) 그림을 얻을 수 있다. 농도 vs PRED, IPRED 그림 등을 얻을 수 있다. (그림 2, 3, 4)

```
## Add cwres/npde after fit
fit <- fit %>% addCwres() %>% addNpde();

##Goodness-of-fit plots

plot(fit); ## Standard nlmixr plots
```

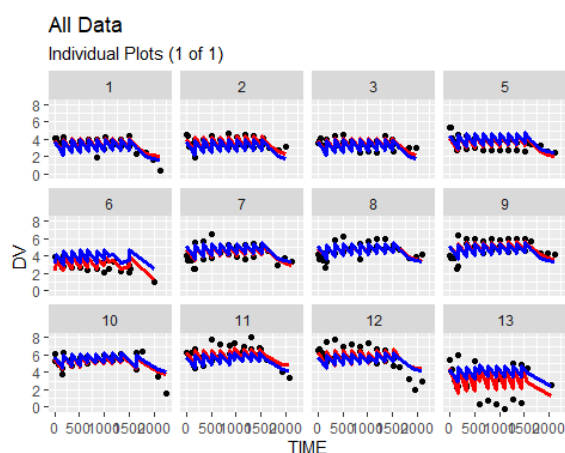


그림 3 개별 적합 자료 (점: 관찰값, 파란선: η 고려 안된 집단 예측, 붉은선: η 고려한 개인 예측)

모델 평가

모델의 예측 능력에 대한 내부 평가는 원래 데이터 세트의 1000 개의 시뮬레이션 된 복제물로 구성된 시각적 예측 점검(VPC)을 기반으로 하였다. (그림 5) 시뮬레이션 된 데이터의 2.5 번째, 50 번째 및 97.5 번째 백분위 수의 95 % 예측 구간을 계산하고 원시 데이터에서 계산 된 해당 백분위 수와 함께 그려졌다. 원 데이터의 2.5, 50 및 97.5 백분위 수는 시뮬레이션 된 데이터의 해당 95 % 예측 간격 내에 있어야 한다. 시각적 예측 점검(VPC)을 통해 모델이 적절히 얻어졌음을 확인하였다. (그림 5)

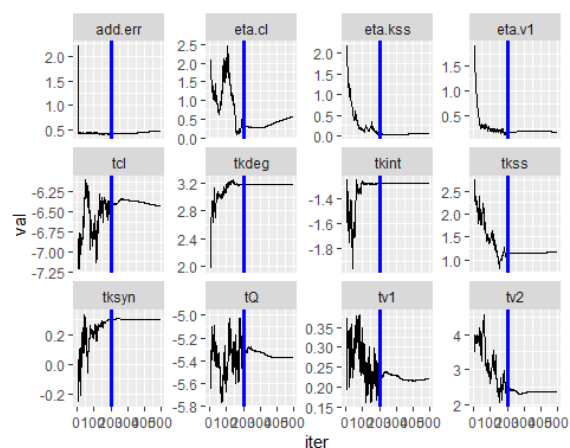


그림 4 Typical value(tcl , $tv1$, tQ , $tv2$, $tkss$, $tkint$, $tksyn$, $tkdeg$)와 $ETA(\eta_{cl}$, η_{v1} , $\eta_{kss})$, 가법오차($add.err$)를 iteration 에 따라 찾아가는 모습

Edison 사이언스앱을 통해 기존에 설치버전으로 수행하여 얻어진 결과(윈도우 10, R 4.0.2, nlmixr 1.1.1-9)와 완전히 동일한 결과를 얻을 수 있었다. (표 1)

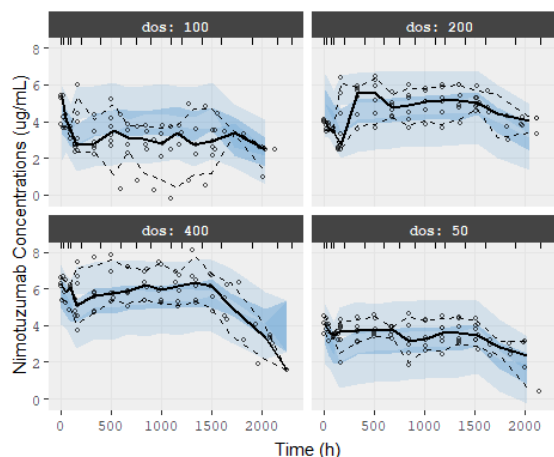


그림 5 니모투주맙의 TMDD 약동학 모델의 용량별 시각적 예측 점검

Parameters (단위)	값	평균 (95 % 신뢰구간 부트스트랩 결과)
PK Parameters		
CL ($L \cdot h^{-1}$)	0.000703	0.00043 (0.0000868 – 0.00139)
V_c (L)	1.43	1.38 (1.09 – 1.81)
V_t (L)	18.5	21.47 (7.91 – 209.10)
CL_D ($L \cdot h^{-1}$)	0.00322	0.0033 (0.0021 – 0.0051)
K_{ss} ($\mu g / mL$)	6.96	7.40 (1.04 – 150.40)
k_{int} (h^{-1})	0.148	0.226 (0.017 – 2.664)
k_{syn} ($\mu g / mL \cdot h^{-1}$)	1.43	1.46 (0.71 ~ 3.29)
K (h^{-1})	5.50	7.33 (2.05 – 74.21)
$t_{1/2\beta}$ (h)	483.71	–
Variability		
BPV _{CL} (%)	11.31	10.82 (0.64 – 33.54)
BPV _{Vc} (%)	50.00	51.03 (19.70 – 75.61)
BPV _{Kss} (%)	87.86	83.42 (39 – 131)
Residual Error		
Additive error (%)	48.00	47.98 (33.09 – 69.92)
Shrinkage		
η – shrinkage (%)	9.55	
ϵ – shrinkage (%)	3.53	

표 1. Edison 사이언스앱에서 계산된 니모투주맙 TMDD 약동학 파라미터 추정치

결론

본 연구에서 nlmixr 을 사용한 높은 수준의 집단 약동약력학 분석이 가능한 Edison 사이언스앱이 개발되었다. 이를 사용하여 TMDD 특성을 보이는 니모투주맙 (Nimotuzumab) 의 알려진 PK/PD 모델을 이 사이언스 앱을 실행하여 동일한 파라미터 값을 얻을 수 있는지 확인하였다. 또한 모델링 및 시뮬레이션 수행 측면에서 기존의 방법보다 크게 용이함을 확인하였다.

항체의약품을 연구/개발하는데 필수적인 약동학 지식을 학생, 연구원 대상으로 교육하는데 본 연구를 통한 무료, 공개, 무설치, 웹기반 모델링 도구가 큰 도움이 될 것이다.

감사의 글

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

Nlmixr 의 singularity 컨테이너를 만드는데 KISTI 전인호 박사님의 도움을 얻었으며 이에 감사합니다.

약어

- Kel, first-order mAb elimination rate constant
- kpt, firstorder serum-tissue distribution rate constant
- ktp, first-order tissue-serum distribution rate constant
- At, amount of the mAb in the tissue compartment
- C, concentration of free mAb in the serum compartment
- R, concentration of free target
- RC, concentration of the mAb-target complex
- ksyn, synthesis rate constant of the target
- kdeg, degradation rate constant of the target
- kint, internalization rate constant of the mAb-target complex
- Kss, steady-state rate constant.

참고문헌

1. '식품의약품안전평가원, *항체의약품 개발 기술 동향*. 2013.
2. Dua, P., E. Hawkins, and P.H. van der Graaf, *A Tutorial on Target-Mediated Drug Disposition (TMDD) Models*, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2015. 4(6): p. 324-37.
3. Fidler, M., et al., *Nonlinear Mixed-Effects Model Development and Simulation Using nlmixr and Related R Open-Source Packages*, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2019. 8(9): p. 621-633.
4. Rodriguez-Vera, L., et al., *Semimechanistic model to characterize nonlinear pharmacokinetics of nimotuzumab in patients with advanced breast cancer*, J Clin Pharmacol, 2015. 55(8): p. 888-98.