

제10회 EDISON 전산의학 SW 활용 경진대회

항체의약품 TMDD 모델링을 위한 Edison 앱의 활용

TMDD Modeling of antibody drugs using Edison Science App



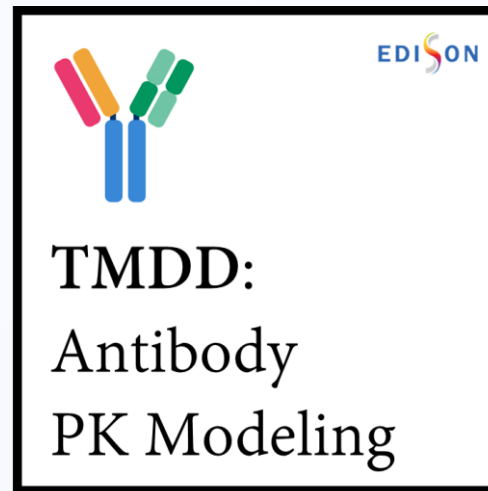
박마리아, 한성필 (팀 CMC-TMDD)
가톨릭대학교

2020-08-11

Pharmacology, College of Medicine,
The Catholic Univ. of Korea

Clinical Pharmacology & Therapeutics,
Seoul St.Mary's Hospital

shan@catholic.ac.kr



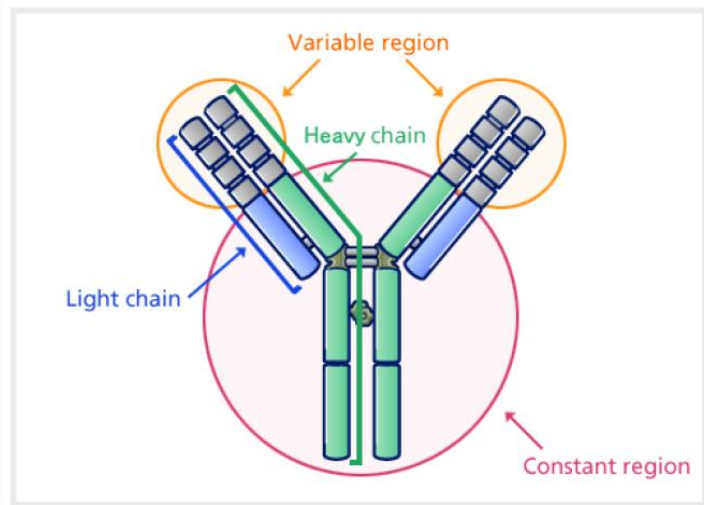
항체의약품 연구자 혹은 학생 입장에서 질문

- 항체의약품의 약동학을 모델링 하고 싶는데 어디서부터 시작해야 할까요?
- 유료 모델링 소프트웨어를 사용하지 않고 할 수 있는 방법이 있을까요?
- 인터넷 상에서 간단하게 모델링해 볼 수 있을까요?

항체의약품

• 정의

- 면역세포 신호전달체계에 관여하는 단백질 **항원이나 암세포 표면에서 발현되는 표지인자**를 표적으로 하는 단일클론항체(monoclonal antibody)로 인체 적용 시 부작용을 최소화할 수 있도록 단백질을 개량해 **질병의 개선 및 치료효과**를 발휘하는 **재조합단백질의약품**



항체의약품

바이오코리아 2019, 면역항암제·항체의약품 개발 집중 조명

BIO KOREA 2019 컨퍼런스, 4월 17일부터 3일간 코엑스에서 개최

김용주 기자 | yjkim@yakup.com ▶ [기자가 쓴 다른기사 보기](#)

제약

항체의약품 시장 맹위, 8000억대 진입
아바스틴 1000억 돌파...허셉틴·휴미라 800억



발행 2019.03.04 12:27:13



- **개발이 가속화** / 치료 대상 질병이 **다양화** / 제약회사의 주된 개발 대상
- 항체의약품 약동학(PK)
 - **저분자 화합물과 다른 접근법**이 필요
 - 항원을 표적으로 **높은 친화도로 결합**

항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

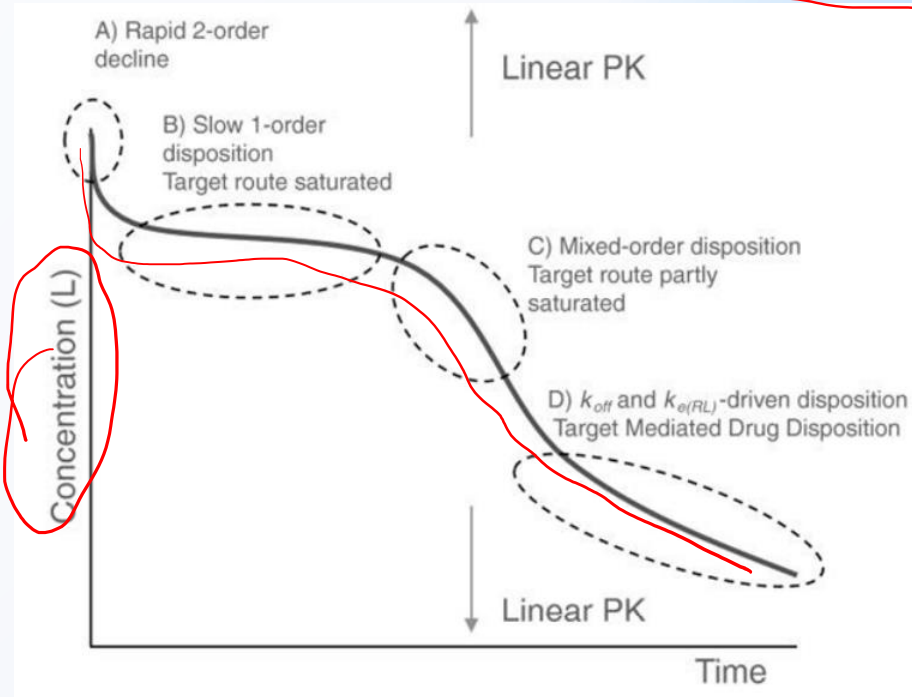
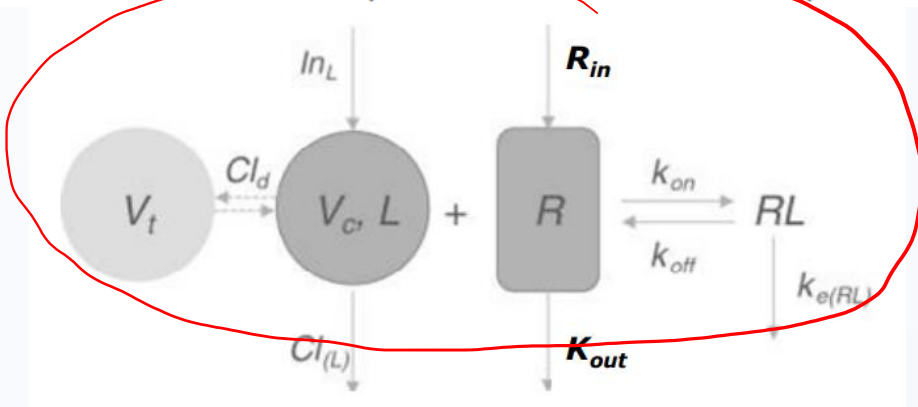
표적 매개 약물 배치 (target-mediated drug disposition)

- **PK 특성에 영향을 미치는 정도로** 약물이 약리학적 표적 부위(수용체)에 높은 친화력으로 결합하는 현상 (Levy, 1994 | Mager, Jusko, 2001) – **“비선형 약동학”** 유발

Pharmacologic target-mediated drug disposition

Gerhard Levy, PharmD Amherst, N.Y.

(Clin Pharmacol Ther, 1994)



항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

본 연구의 동기: 모델링 장애물

상용 소프트웨어
사용 시 라이선스
비용 지불

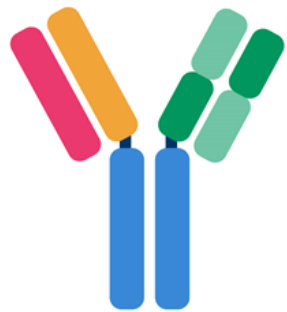
수백\$~수천 \$

무료 소프트웨어
있지만 설치 과정
까다로움

R, Rtools,
Python 및 관련
패키지 설치

웹기반 실행 불가능

에디슨 사이언스앱



TMDD:
Antibody
PK Modeling

EDISON

- 상용 소프트웨어:
NONMEM (\$), Monolix (\$\$), 혹은 Phoenix NLME (\$\$\$)
- **nlmixr**: 위 소프트웨어와 유사한 수준의 비선형 회귀 분석 방법 (Nonlinear regression) 기능을 가진 공개, 무료 R 패키지
- 저자들은 nlmixr을 TMDD 모델링을 위한 **에디슨 사이언스 앱**으로 변환

항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

II. 연구 방법

에디슨 사이언스앱



Manual

Run

상세정보

관련 데이터

관련 정보

리뷰

TMDD: Antibody PK Modeling

Variable Name	Value	Description
tcl :	0.001	?
tv1 :	1.45	?
tQ :	0.004	?
tv2 :	44	?
tkss :	12	?
tkint :	0.3	?
tksyn :	1	?
tkdeg :	7	?
eta_cl :	2	?
eta_v1 :	2	?
eta_kss :	2	?
add_err :	10	?
est :	FO	?

- 현재는 초기값(initial value)과 estimation method (FO, SAEM, FOCE, FOCEi)만 입력 가능하게 되어 있음
- 향후 업데이트 시 nlmixr에서 지원하는 다양한 기능 및 TMDD 모델 구조를 삽입 예정

항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

nlmixr의 설치

- 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 필요
- 버전의 조율이 비교적 정교하게 이루어져야 함.
- 저자들은 컨테이너 소프트웨어인 singularity를 사용하여, (KISTI 전인호 박사님 도움) 모든 필요파일을 묶어 Edison 개발 환경에 업로드

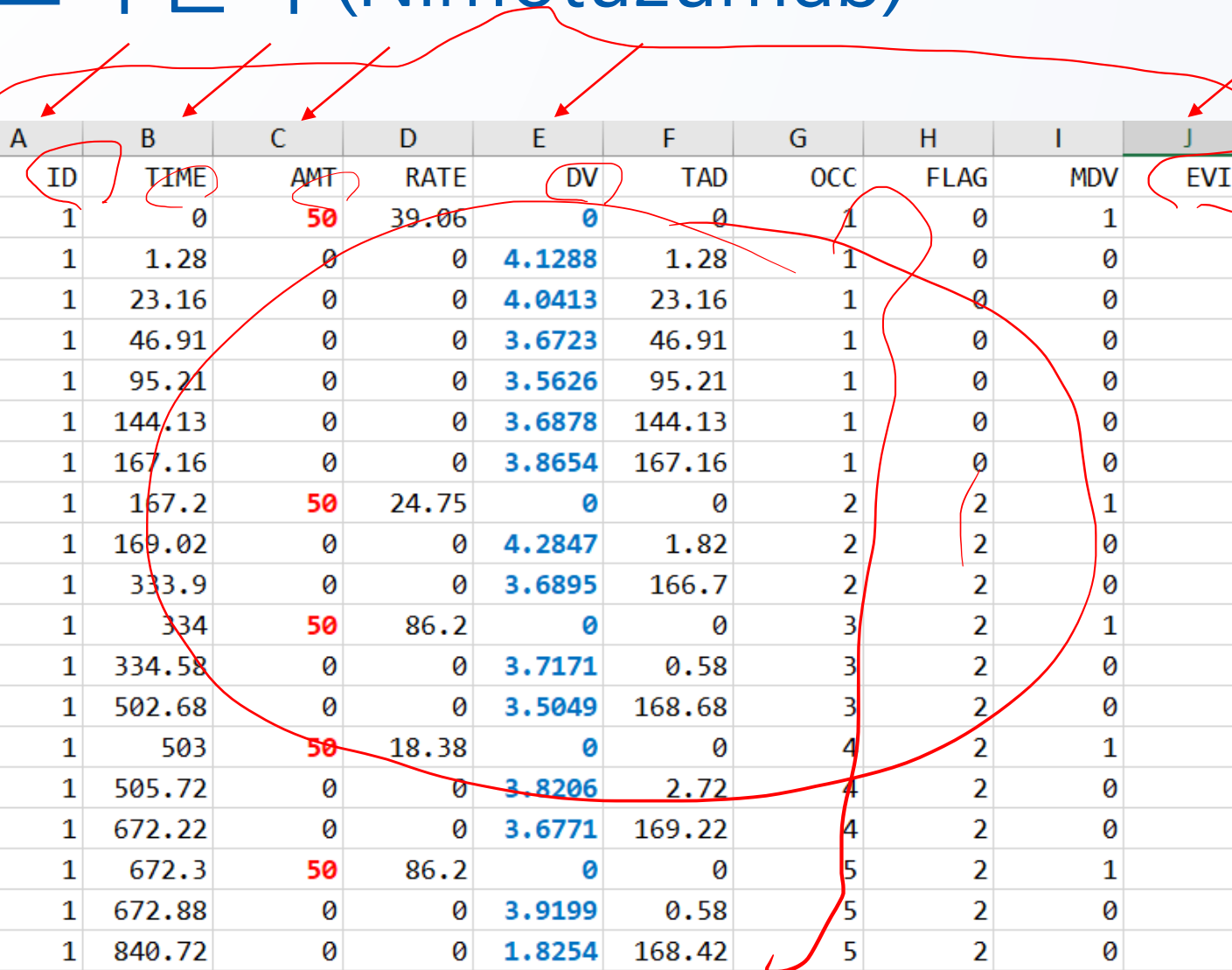
```
singularity exec --bind $PWD:/mnt /SYSTEM_BULB/Singularity/images/nlmixr.sif  
Rscript -e 'source("./runscript.r", keep.source=TRUE, echo=TRUE)'
```

- Edison Science App: 소스 파일은 깃허브 저장소
github.com/pipetcpt/Edison-nlmixr



항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

자료의 준비 (Nimotuzumab)



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	ID	TIME	AMT	RATE	DV	TAD	OCC	FLAG	MDV	EVID
2	1	0	50	39.06	0	0	1	0	1	1
3	1	1.28	0	0	4.1288	1.28	1	0	0	0
4	1	23.16	0	0	4.0413	23.16	1	0	0	0
5	1	46.91	0	0	3.6723	46.91	1	0	0	0
6	1	95.21	0	0	3.5626	95.21	1	0	0	0
7	1	144.13	0	0	3.6878	144.13	1	0	0	0
8	1	167.16	0	0	3.8654	167.16	1	0	0	0
9	1	167.2	50	24.75	0	0	2	2	1	1
10	1	169.02	0	0	4.2847	1.82	2	2	0	0
11	1	333.9	0	0	3.6895	166.7	2	2	0	0
12	1	334	50	86.2	0	0	3	2	1	1
13	1	334.58	0	0	3.7171	0.58	3	2	0	0
14	1	502.68	0	0	3.5049	168.68	3	2	0	0
15	1	503	50	18.38	0	0	4	2	1	1
16	1	505.72	0	0	3.8206	2.72	4	2	0	0
17	1	672.22	0	0	3.6771	169.22	4	2	0	0
18	1	672.3	50	86.2	0	0	5	2	1	1
19	1	672.88	0	0	3.9199	0.58	5	2	0	0
20	1	840.72	0	0	1.8254	168.42	5	2	0	0
21	1	840.8	50	86.2	0	0	6	2	1	1

- 이 자료는 에디슨 사이언스 앱에 내장 되어 있으나 본인의 자료를 위해 앱 실행 화면 혹은 github.com/pipetcpt/edison-nlmixr 에서 다운로드 받아 활용할 수 있음.
- nimoData.xlsx

TMDD model selection

1. Full TMDD model
- 2. Quasi-steady-state approximation**
3. Rapid-binding or quasi-equilibrium approximation
4. Michaelis-Menten approximation

Table 17.2 Pharmacokinetic models of target-mediated drug clearance

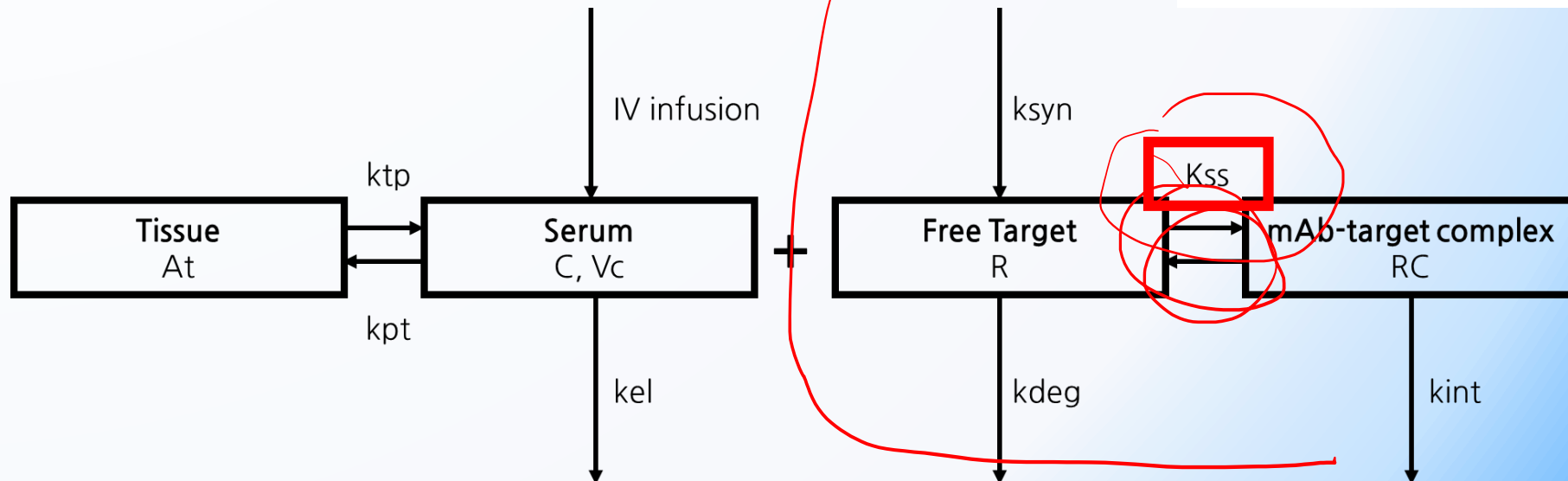
Clearance model	Simplifications	Target-mediated clearance	References
Target-mediated drug disposition	None	$k_{on}, k_{off}, k_{int}, k_{deg}, R_{tot}(0)$	Mager and Jusko (2001)
Quasi-steady-state approximation	$k_{on} * C * R - (k_{off} + k_{int}) * RC = 0$	$K_{ss},^a k_{int}, k_{deg}, R_{tot}(0)$	Gibiansky <i>et al.</i> (2008)
Rapid-binding approximation	$k_{int} \ll k_{off}$ $k_{on} * C * R - k_{off} * RC = 0$	$K_D,^b k_{int}, k_{deg}, R_{tot}(0)$	Mager (2005) and Marathe <i>et al.</i> (2009)
Michaelis-Menten approximation	$C_{free} \sim C_{total}^c$ $k_{on} * C * R - (k_{off} + k_{int}) * RC = 0$	V_{max}, k_M^d	Segel (1993), Gibiansky (2008), and Yan <i>et al.</i> (2010)

$$^a K_{ss} = (k_{off} + k_{int}) / k_{on}$$

$$^b K_D = k_{off} / k_{on}$$

$$^c R_{tot} K_D / (K_D + C)^2 \ll 1$$

$$^d V_{max} = k_{int} * R_{tot}, k_M = (k_{off} + k_{int}) / k_{on}$$



항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

Model (TMD Quasi steady-state approximation (QSS))

```
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.cl ~ 2  
    eta.v1 ~ 2  
    eta.kss ~ 2  
    add.err <- 10  
  })  
  
  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)  
}
```

• ini 부분은 초기값 설정,

▪ \$THETA, \$ETA
\$OMEGA

• model 부분

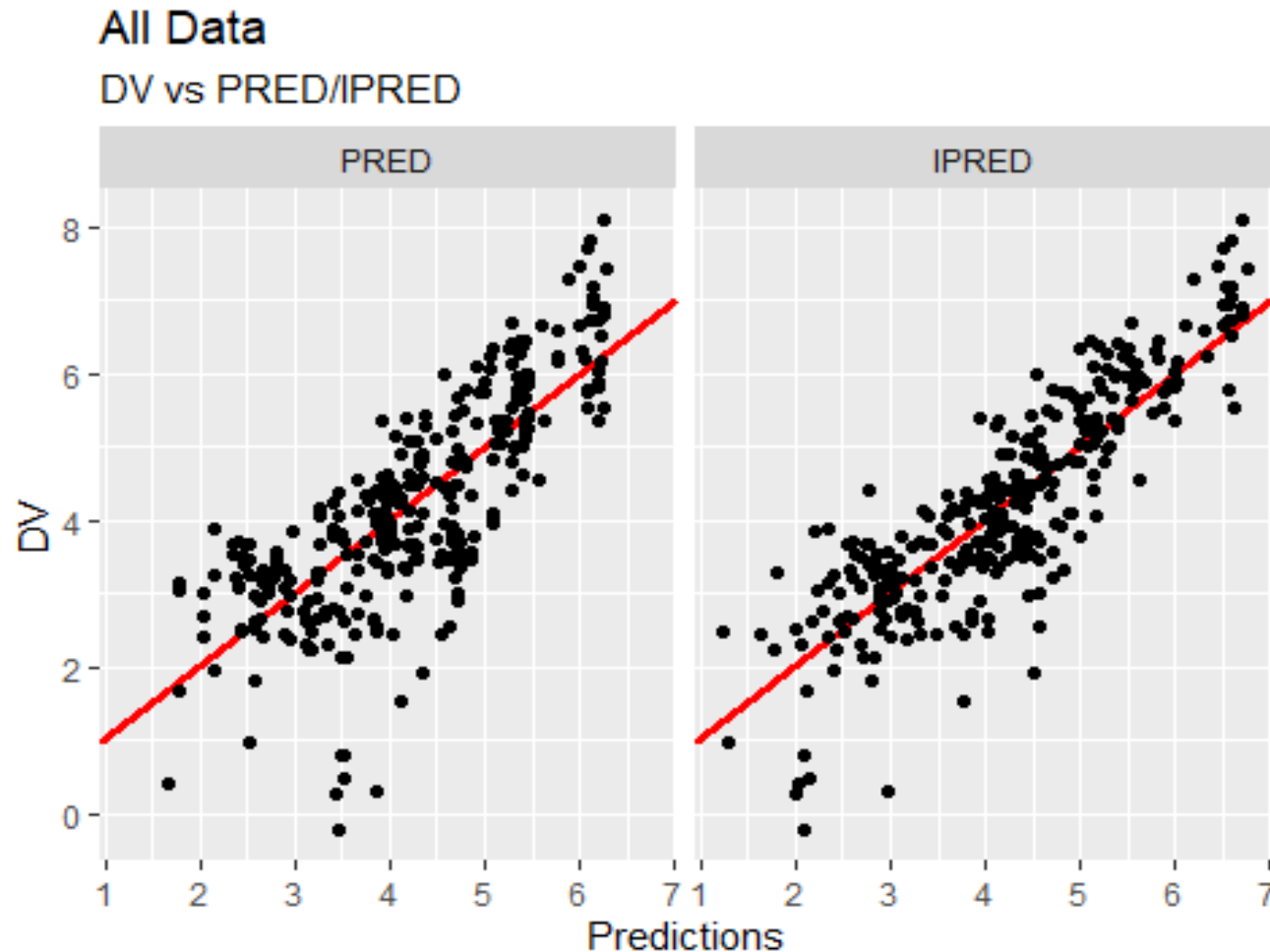
▪ \$SUBROUTINE, \$PK,
\$ERROR 에 대응

▪ 현재는
사이언스앱에서
변경 불가

항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

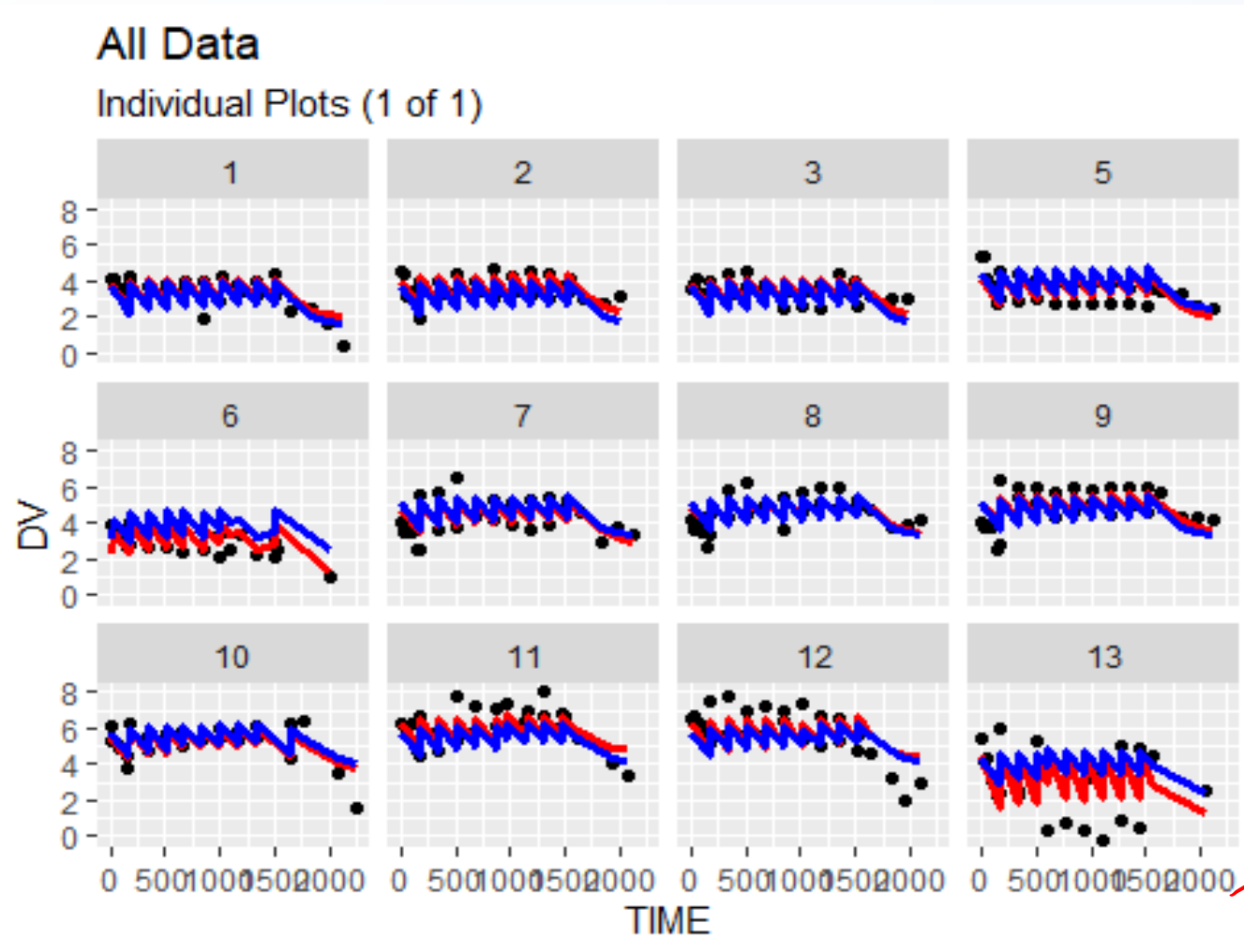
III. 결과

니모투주맙 TMDD 약동학 모델의 DV vs PRED/IPRED



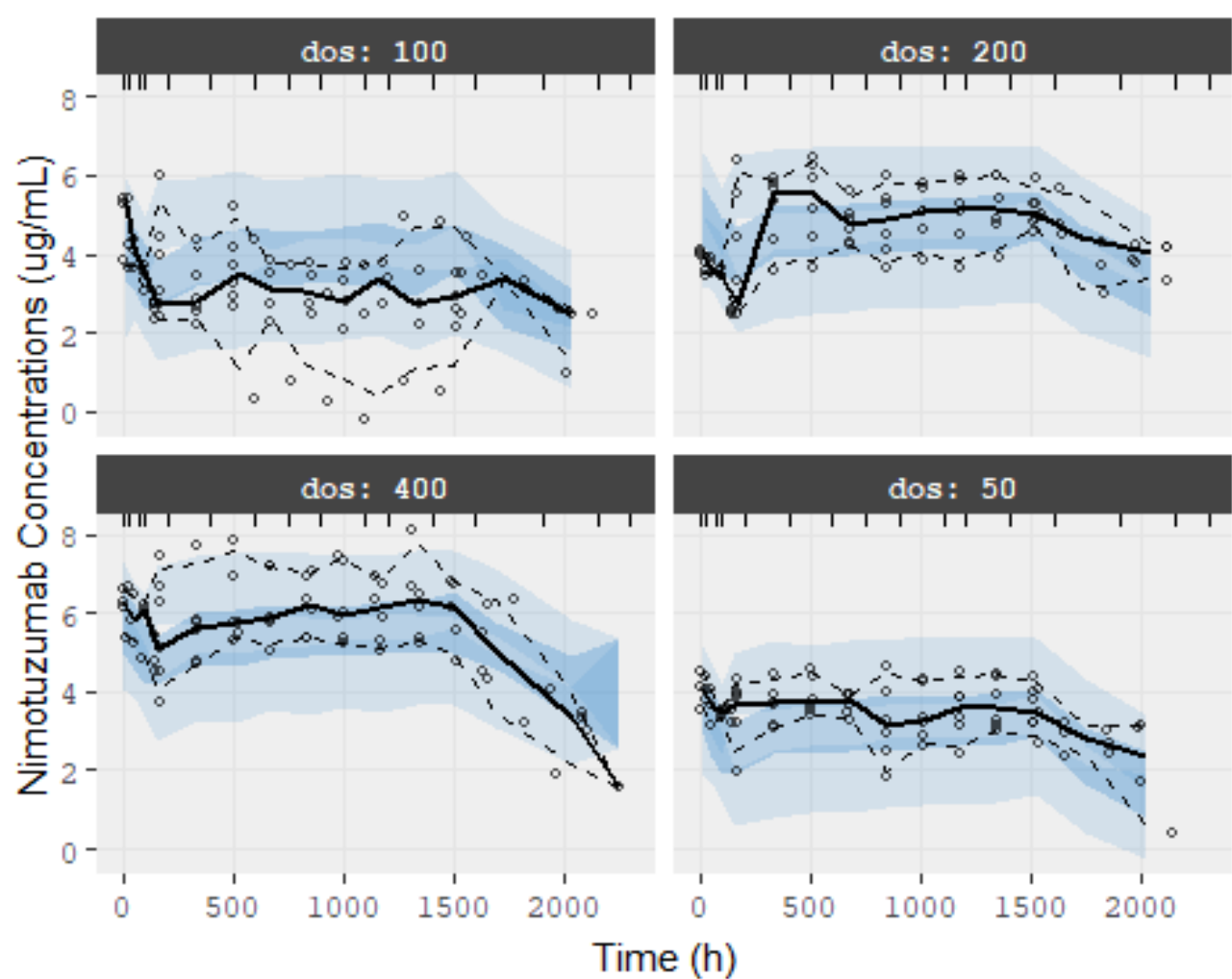
항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

개인별 적합 자료



III. 결과

니모투주맙 TMDD 약동학 모델의 용량별 시각적 예측 점검



항체의약품 TMDD 모델링
Edison 앱의 활용

III. 결과

Edison 사이언스앱에서 계산된 니모투주맙 약동학 파라미터 추정치

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} ($\mu g / mL$) · 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	

- 로컬 컴퓨터에서 실행한 것과 완전히 동일한 결과 (no surprise)

요약

- 본 연구에서 nlmixr을 사용한 높은 수준의 집단 약동약력학 분석 (TMDD 모델링)이 가능한 Edison 사이언스앱이 개발
- 이를 사용하여 TMDD 특성을 보이는 니모투주맙 (Nimotuzumab)의 알려진 PK/PD 모델을 이 사이언스 앱을 실행하여 동일한 파라미터 값을 얻을 수 있는지 확인

한계

- TMD 모델 중 quasi steady-state approx만 지원
- 다양한 옵션 추가 필요 ✓
- 공개된 자료 뿐만 아니라 독자적으로 생성된 임상시험 자료로 검증 필요 ✓

결론

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

제10회 EDISON 전산의학 SW 활용 경진대회

항체의약품 TMDD 모델링을 위한 Edison 앱의 활용

TMDD Modeling of antibody drugs using Edison Science App

감사합니다.

질문과 의견 주시면 개발에 적극 참고하겠습니다.

박마리아, 한성필 (팀 CMC-TMDD)
가톨릭대학교

본 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스·교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2011-0020576)
Nlmixr의 singularity 컨테이너를 만드는데 KISTI 전인호 박사님의 도움을 얻었으며 이에
감사합니다.