

집단 약동학 모형에 대한 통계학적 고찰

이은경¹

¹ 이화여자대학교 통계학과

(2010년 2월 접수, 2010년 4월 채택)

요약

약동학 모형은 약동학 모수들의 복잡한 비선형 형태의 함수로 복잡한 미분방정식의 형태로 나타나기도 한다. 집단 약동학은 약동학 모형에서 약동학 모수들의 개인 간 차이를 나타내기 위해 이를 랜덤효과로 가정하므로 비선형 혼합 효과 모형이 된다. 본 논문에서는 임상약리학에서 약동학적 특징을 설명하기 위해 사용하는 집단 약동학 모형에 대한 통계학적 고찰을 해 본다. 또한 실제 임상자료를 이용하여 집단 약동학 모형을 적용하여 분석해 봄으로써 통계적 의미를 살펴본다.

주요용어: 집단 약동학, 혼합효과모형, 비선형모형.

1. 서론

약동학(pharmacokinetics)이란 약물의 흡수, 분포, 생체 내 변화 및 배설을 연구하는 분야이며 약역학(pharmacodynamics)은 몸속에 분포한 약물의 생체반응을 연구하는 분야이다. 즉, 약동학은 약물투여 후 시간에 따른 혈중농도의 변화를 모형화 하며, 약역학은 효과치의 농도에 따른 약효의 변화를 모형화 하는 것이다 (Gibaldi와 Levy, 1976). 이를 통하여 부작용을 최소화 시키면서 적절한 약물효과를 얻기 위해 효율적인 투여방법 및 용량을 결정하게 된다. 본 논문에서는 약동학 모형을 통계학적 관점에서 고찰해 보고자 한다.

약이 인체 내에 들어온 뒤 흡수, 분포, 대사 그리고 배설의 과정을 거치게 되는데 이는 개개인마다 다르며, 특히 나이, 성별, 인종 등의 인구학적 특성이나 병리학적 특성에 따라 다른 경향을 나타낸다. 약의 작용이 개개인에 따라 다른 이유는 약이 사람에게 작용하여 나타나는 약역학적인 메커니즘 보다는 사람이 약에 대해 나타내는 각종 약동학적인 기전에 차이가 있기 때문이다. 이러한 약동학적인 특성을 나타내는 파라미터는 분포용적(Volume of distribution; V), 청소율(Clearance), 소실속도상수(elimination rate constant; K), 흡수속도상수(absorption rate constant; K_a) 등이 있다 (서울대학교 의과대학, 2006).

분포용적(Volume of distribution; V)은 약물이 분포하는 걸보기 용적으로 실제 인체의 용적과는 다른 가상적인 개념이다. 분포용적은 적정 약물용량을 결정하는데 중요한 역할을 하는 변수이다. 분포용적이 크다는 것은 적정농도에 도달하기 위해 약물의 투여량이 많아야 함을 의미한다. 청소율(clearance)은 약동학에 이용되는 또 다른 중요한 변수로 혈장으로부터 약물이 소실되는 것을 의미한다.

이 논문은 2007년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2007-532-E00004).

¹(120-750) 서울특별시 서대문구 대현동 11-1, 이화여자대학교 통계학과, 조교수. E-mail: lee.eunk@ewha.ac.kr

미한다. 이는 약물이 투여되는 속도와 소실되는 속도의 결과로 혈장농도가 형성되는 현상과 밀접한 관계가 있다. 약물의 청소율과 분포용적은 체내에서 약물이 소실되는 속도를 결정짓는다. 소실속도상수(elimination rate constant; K)는 시간당 약물이 소실되는 비율을 나타내며 소실반감기(half life, $t_{1/2}$)는 혈장 내 농도가 최고점으로부터 1/2로 감소하는데 필요한 시간을 나타낸다. 소실반감기는 소실속도상수와 같은 개념을 표현하는 상수로 얼마나 약물이 빨리 소실되며 따라서 얼마나 자주 약물을 투여해야 하는지를 결정하는데 중요한 역할을 한다 (DiPiro 등, 2005; 강주섭 등, 2001).

이러한 약동학 파라미터들은 투약 후 시간에 따라 측정된 농도자료를 약동학 모형에 적합시킴으로써 얻을 수 있다. 본 논문에서는 신체 내의 약동학적 특성을 나타내는 약동학 모형과 이에 대한 개인차를 고려한 집단 약동학적 접근에 대한 통계적 고찰을 하고자 한다. 2장에서는 집단 약동학 모형을 통계적 관점에서 설명한다. 3장에서는 2장에서 정의한 집단 약동학 모형을 추정하는 방법에 대하여 논의한다. 4장에서는 기관지 확장제인 Theophylline에 대한 실제 임상시험자료로 NONMEM을 이용하여 약동학 모수들을 추정해 본다.

2. 집단 약동학 모형(Population pharmacokinetics model)

약동학 모형은 크게 시간에 따른 인체 내의 약물변화를 수학적으로 설명하는 약동학 식인 구조모형(structural model)과 농도의 측정오차, 개인 간 차이 등을 고려한 통계모형(statistical model)로 나눌 수 있다.

2.1. 구조모형(Structural model)

약물 투여 후 여러 생리적 과정이 조직과 체액의 약물농도를 변화시키므로 인체가 약물을 처리하는 양상은 매우 복잡하다. 이를 생리적 과정들을 단순화시키는 방법의 하나로 약동학 모형을 사용한다. 즉, 약물의 흡수, 분포, 대사 그리고 소실과 같은 여러 과정을 수학적 모형으로 표현하는 것이다. 이를 위해 인체를 여러개의 구획으로 나누어 생각하는 구획모형(compartmental model)을 적용한다. 이는 생체에서 약물의 이동을 표현하기 위해 신체를 구획에 의해 구분하는 것으로 일구획, 이구획 그리고 다구획 모형이 있다. 약물에 대한 생리적 과정을 단순화하는 또 다른 방법은 시간경과에 따른 인체내의 약물 양의 변화를 속도로 표현하는 것이다. 시간에 따른 인체 내 약물량의 변화는 속도로 표시한다. 체내소실속도는 시간경과에 따라 인체내에서 약물이 소실되는 변화를 묘사한 것이다. 구획과 속도의 개념은 약물과 인체의 상호작용을 실제 생리적 상황에서 평가하는 것이므로 이를 이용하여 수학적 모형을 세운다.

Wagner (1993)는 약동학의 구조모형을 투약방법별로 모형의 복잡도에 따라 잘 정리해 놓았다. 가장 간단한 형태의 모형은 일구획 모형(one-compartmental model)으로 모든 신체 조직 및 체액이 하나의 구획으로 이루어져 있다고 보는 것이다. 이 모형은 약물이 투여된 후 곧바로 신체의 모든 부분에 골고루 분포된다고 가정한다.

이구획 모형(two-compartmental model)은 신체 조직 및 체액을 중심구획과 또 다른 하나의 보조 구획, 이렇게 2개의 구획으로 나누어 생각하는 것으로 약물이 투여 후 신체의 모든 부분에 골고루 분포되는데 걸리는 시간이 있음을 가정한다. 약물은 투여 후 중심구획에 분포되고 이 중심구획으로부터 보조구획으로 약물이 이동하기도 하고 반대로 보조구획에서 중심구획으로 이동하기도 한다. 이구획 모형은 이를 모형화 한 것이다. 다구획 모형(multi-compartmental model)은 중심구획 이외에 여러개의 구획을 가정하여 중심구획과 다른 구획들 간의 약물 이동을 고려하는 것이므로 좀 더 복잡한 모형이 된다.

투여방법으로는 단회정주(bolus injection), 경구투여 후 1차 흡수(1st order absorption)와 0차 흡수(zero order absorption), 지속정주(infusion) 등이 있으며 이들이 복합적으로 나타나기도 한다. 본



그림 2.1. 일구획 1차흡수모형(Y 축은 혈중의 약물농도(conc), X 축은 시간(time)을 나타낸다.)

논문에서는 일구획 1차흡수모형(one compartment 1st order absorption model)을 이용하여 구획모형을 설명하기로 한다. 그림 2.1은 약물(Dose)이 K_a 의 속도로 몸에 흡수되어 K 의 속도로 소실되는 것을 나타낸다. 오른쪽의 그림에서 세로축은 혈장농도(conc)를 가로축은 시간(time)을 나타내며 일구획 1차 흡수 모형에서의 시간에 따른 혈장농도의 변화는 그림의 곡선과 같이 나타낼 수 있다. 이를 식으로 나타내면 다음과 같다.

$$C(t) = \frac{D}{V} \frac{K_a}{K_a - K} [e^{-Kt} - e^{-K_a t}] \quad (2.1)$$

이는 시간(t)에 따른 혈장농도($C(t)$)의 변화를 나타낸 식으로 주어진 용량(D)과 약동학 파라미터인 분포용적(V), 흡수속도상수(K_a) 그리고 소실속도상수(K)로 표현한 것이다.

2.2. 통계모형(Statistical model)

통계모형에서의 변인은 한 개인 내의 오차를 나타내는 개인 내 변동 모형(intra-individual variability model)과 개인 간 차이를 나타내는 개인 간 변동 모형(inter-individual variability model)으로 크게 둘로 나눌 수 있다.

2.2.1. 개인 내 변동 모형(Intra-individual variability model) 한 개인에 대하여 일정량의 약물 복용 후 시간에 따라 농도를 측정한 자료를 이용하여 식 (2.1)로부터 약동학 파라미터를 얻기 위해서는 식 (2.1)에 오차항을 추가한 형태의 비선형회귀식을 이용한다.

$$\begin{aligned} Y_j &= \frac{D}{V} \frac{K_a}{K_a - K} [e^{-Kt_j} - e^{-K_a t_j}] + \epsilon_j \\ &= f(D, t_j, V, K_a, K) + \epsilon_j, \\ \epsilon_j &\sim N(0, \sigma^2), \end{aligned} \quad (2.2)$$

여기서 Y_j 는 시간 t_j 에 측정된 약물의 혈장농도를 나타내고, D 는 용량을 V , K_a , K 는 약동학 모수들을 그리고 f 는 식 (2.1)과 같은 형태의 약동학 모형으로 약동학 모수들에 대한 비선형함수이다. 식 (2.2)의 비선형 회귀식의 적합으로 한 개인에 대한 약동학 파라미터 V , K_a , K 를 얻게 된다. 식 (2.2)와 같이 오차항이 더해진 형태로 모든 혈장농도에 대하여 일정한 오차분산을 갖는 모형을 가산모형(additive error model)이라고 한다 (Gabrielsson과 Weiner, 2006).

반면에 혈장 농도가 커짐에 따라 오차분산도 증가하는 형태의 모형을 비례모형(proportional error model)이라고 하며 다음과 같다.

$$\begin{aligned} Y_j &= f(D, t_j, V, K_a, K)(1 + \epsilon_j), \\ \epsilon_j &\sim N(0, \sigma^2). \end{aligned}$$

때로는 이 두 가지를 모두 고려한 모형(combined error model)을 사용하기도 한다.

$$Y_j = f(D, t_j, V, K_a, K)(1 + \epsilon_{1j}) + \epsilon_{2j}, \\ \epsilon_{1j} \sim N(0, \sigma_1^2), \quad \epsilon_{2j} \sim N(0, \sigma_2^2).$$

2.2.2. 개인 간 변동 모형(Inter-individual variability model) 의약품의 안전성, 유효성 등의 입증을 위한 임상시험에서 동일 사용량으로 피험자에게 투여한 후 얻은 시간에 따른 농도변화를 식 (2.2)에 적합시키면 개인별로 다른 약동학 파라미터를 얻게 된다. 이런 개인 간 차이의 원인과 상관성을 연구하는 학문이 집단 약동학(population pharmacokinetics)이다 (Atkinson 등, 2007). 약동학 파라미터 값들이 개인에 따라 달라진다는 가정 하에 이에 대한 변동성을 고려해 모형을 세우면 다음과 같다.

$$Y_{ij} = f(D_i, t_{ij}, V_i, K_{ai}, K_i) + \epsilon_{ij} \\ = f(D_i, t_{ij}, \theta_i) + \epsilon_{ij}, \\ \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2), \quad (2.3)$$

여기서 Y_{ij} 는 i 번째 피험자에 대한 시간 t_{ij} 에서의 측정농도를 나타내며 $\theta_i = (V_i, K_{ai}, K_i)$ 는 i 번째 피험자에 대한 약동학 모수를 나타낸다. 이를 파라미터에 대한 개인 간 변동성을 고려하여 다음과 같은 가정을 한다.

$$\log \theta_i = \log \theta + \eta_i \\ \theta = \begin{bmatrix} V \\ K_a \\ K \end{bmatrix}, \quad \theta_i = \begin{bmatrix} V_i \\ K_{ai} \\ K_i \end{bmatrix}, \\ \eta_i = \begin{bmatrix} \eta_{1i} \\ \eta_{2i} \\ \eta_{3i} \end{bmatrix} \sim N \left(\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \Omega \right), \quad \Omega = \begin{bmatrix} \omega_{11} & \omega_{12} & \omega_{13} \\ \omega_{21} & \omega_{22} & \omega_{23} \\ \omega_{31} & \omega_{32} & \omega_{33} \end{bmatrix}. \quad (2.4)$$

이는 비선형 혼합 효과 모형(nonlinear mixed effect model)으로 약동학 파라미터 θ_i 를 변수 η_i 로 표현되는 랜덤효과로 나타내는 것이다. 약동학 모수들은 모두 양의 값을 가지므로 위와 같이 θ_i 의 분포를 정규분포보다는 로그정규분포로 가정하는 경우가 일반적이다.

여기서 η_i 는 개인 간 변동을 나타내는 변수로 약동학 모형에서는 이를 개인 간 차이를 나타내는 공변수(covariate)들로 설명을 하고자 한다. 공변수로는 성별, 연령, 체중 등의 인구학적 특성이나 배설, 대사기능 등의 병리학적 특성을 나타내는 변수를 이용하면 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\log \theta_i = \log \theta + \alpha_1 x_{1i} + \cdots + \alpha_k x_{ki} + \eta_i,$$

여기서 x_{1i}, \dots, x_{ki} 는 i 번째 피험자의 공변수들을 나타낸다. 개인 간 변동을 포함한 집단 약동학 모형적 합으로 각 개인에 대한 약동학 모수들이 개인의 특성을 파악할 수 있게 되며 이는 실제 환자에게 약을 투여할 때 투약방법과 용량을 결정하는 데 중요한 역할을 한다.

3. 추정 방법

비선형 혼합효과모형추정을 위한 방법들은 통계학 분야에서 70년대 말부터 80년대초에 Harville (1977), Laird와 Ware (1982), Racine-Poon (1985) 등 많은 연구들이 이루어졌다. Lindstrom과

Bates (1990)과 Davidian과 Giltinan (1995)에는 그동안의 연구들이 잘 정리되어 있다. 80년대에 들어서면서 집단약동/약력학 모형추정을 위하여 비선형 혼합효과모형을 사용하기 시작하였다 (Wakefield, 1996).

NONMEM (Beal과 Sheiner, 1979; Jonsson과 Karlsson, 1999)은 NONlinear Mixed Effect Modeling의 약자로 1970년대 말 의사인 Lewis B. Sheiner와 통계학자인 Stuart L. Beal이 공동으로 개발한 소프트웨어로 현재 약동/약력학 모형추정에 가장 널리 쓰이고 있다(부록 A 참고). 이 소프트웨어에서는 비선형 혼합효과모형의 모수 추정을 위하여 테일러시리즈 전개를 이용한 근사우도함수를 이용하고 있다.

먼저 2장에서 정의한 집단 약동학의 구조모형과 통계 모형을 다음과 같이 표현하자.

$$\begin{aligned} y_i &= f(D_i, t_i, \theta_i) + \epsilon_i, \\ \epsilon_i &\sim N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_{n_i}), \\ \theta_i &= d(x_i, \theta, \eta_i), \quad i = 1, \dots, m, \\ \eta_i &\sim N_p(0, \Omega), \end{aligned} \tag{3.1}$$

여기서 y_i 는 i 번째 피험자에 대한 측정자료 벡터이고, D_i 는 i 번째 피험자의 용량을, t_i 는 측정시간벡터, x_i 는 공변수를, θ_i 는 개인 약동학 모수를 그리고 θ 는 집단 약동학 모수를 나타낸다. 이는 집단 약동학 모수와 이 모형에서 약동학 모수 θ 및, Ω 와 σ^2 의 최대우도추정치를 구하기 위해서는 다음의 우도함수를 먼저 계산해야한다.

$$\begin{aligned} L(\theta, \Omega, \sigma^2) &= \prod_{i=1}^m p(y_i | \theta, \Omega, \sigma^2) \\ &= \prod_{i=1}^m \int p(y_i | \beta_i, \sigma^2) p(\theta_i | \theta, \Omega) d\theta_i. \end{aligned} \tag{3.2}$$

그러나 적분은 쉽게 풀리지 않는 형태일 뿐만 아니라 모형이 복잡해질수록 적분의 차원도 커지게 되어 최대우도추정치를 구하는 데에 어려움이 많다. 이를 위하여 테일러시리즈 전개를 이용한다.

식 (3.1)은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$\begin{aligned} y_i &= f(D_i, t_i, \theta, \eta_i) + R_i^{\frac{1}{2}} (D_i, t_i, \theta, \sigma^2, \eta_i) \epsilon_i^*, \\ \epsilon_i^* &\sim N(0, I_n). \end{aligned} \tag{3.3}$$

이때

$$\begin{aligned} E(y_i | \beta_i) &= f(D_i, t_i, \theta, \eta_i) \\ \text{Var}(y_i | \beta_i) &= R_i(D_i, t_i, \theta, \sigma^2, \eta_i) \end{aligned} \tag{3.4}$$

이다. 식 (3.3)을 $\eta_i = \eta^*$ 에 대하여 Taylor series expansion을 하면 다음과 같다.

$$\begin{aligned} y_i &\simeq f(D_i, t_i, \theta, \eta^*) + R_i^{\frac{1}{2}} (D_i, t_i, \theta, \sigma^2, \eta^*) \epsilon_i \\ &\quad + Z_i(D_i, t_i, \theta, \eta^*) (\eta_i - \eta^*) + U_i(D_i, t_i, \theta, \sigma^2, \eta^*) \epsilon_i (\eta_i - \eta^*), \\ Z_i(D_i, t_i, \theta, \eta^*) &= \frac{\partial}{\partial \eta_i} f(D_i, t_i, \theta, \eta_i) |_{\eta_i=\eta^*}, \\ U_i(D_i, t_i, \theta, \eta^*) &= \frac{\partial}{\partial \eta_i} R_i^{\frac{1}{2}} (D_i, t_i, \theta, \sigma^2, \eta_i) |_{\eta_i=\eta^*}. \end{aligned} \tag{3.5}$$

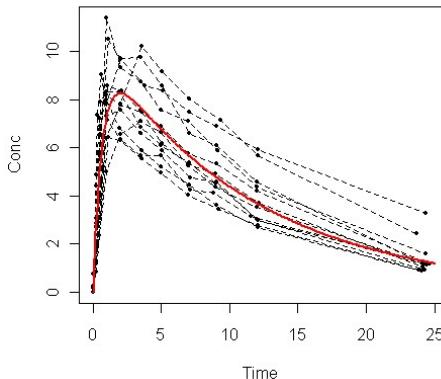


그림 4.1. Theophylline: 12명의 혈중농도곡선(Y축은 theophylline의 혈중농도를, X축은 시간(hr)을 나타낸다.)

First Order method(FO 추정방법)는 식 (3.5)에서 $\eta^* = 0$, $\epsilon_i \eta_i = 0$ 을 가정하는 것으로

$$y_i \simeq f(D_i, t_i, \theta, 0) + R_i^{\frac{1}{2}}(D_i, t_i, \theta, 0)\epsilon_i + Z_i(D_i, t_i, \theta, 0)\eta_i \quad (3.6)$$

로 근사시킨다. 식 (3.6)은 ϵ_i 와 η_i 에 대한 선형식이므로 식 (3.2)를 closed form으로 나타낼 수 있고, 이를 이용하여 MLE도 구할 수 있다.

First Order Conditional Estimation method(FOCE 추정방법)는 식 (3.5)에서 $\eta^* = \hat{\eta}_i$, $\epsilon_i \eta_i = 0$ 그리고 $\epsilon_i \hat{\eta}_i = 0$ 으로 가정하여

$$y_i \simeq f(D_i, t_i, \theta, 0) + R_i^{\frac{1}{2}}(D_i, t_i, \theta, 0)\epsilon_i + Z_i(D_i, t_i, \theta, \hat{\eta}_i)(\eta_i - \hat{\eta}_i) \quad (3.7)$$

로 근사시키는 방법이다. 이 또한 ϵ_i 와 η_i 에 대한 선형식이다.

FO와 FOCE 추정방법은 NONMEM에서 제공하고 있는 추정방법으로 약동/약력학 모수추정을 위하여 가장 많이 쓰이고 있는 방법이다. FO 방법은 1차항만 사용할 뿐 아니라 $\eta^* = 0$ 이라는 가정까지 하여 근사시키는 과정에서 잃게 되는 정보가 많아져 정확도가 떨어지거나 계산량이 많지 않아 빠른 시간에 추정치를 얻을 수 있다는 장점이 있다. FO 방법은 대부분 FOCE 방법의 초기치를 구하는데에 많이 쓰인다. Laplacian 방법은 NONMEM에서 제공되는 또 하나의 추정방법으로 식 (3.5)의 Taylor series expansion을 2차항까지 고려한다. 이는 FOCE 방법에 비하여 계산량이 많아지는 것에 비해 큰 장점을 가지지 못해 많이 쓰이지 않는다. 최근들어 근사적인 방법 대신에 EM을 이용하여 정확한 우도함수를 이용한 방법 (Samson 등, 2007)이 대두되고 있으나 아직 보편화되지는 않고 있다.

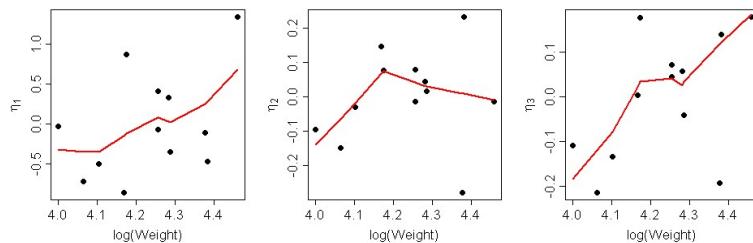
4. 예제: 기관지 확장제 Theophylline

Theophylline은 기관지 확장제로 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 치료제로 쓰이는 약이다. Boeckmann 등 (1994)은 12명에게 320mg의 theophylline을 경구로 1회 투여한 후 25시간동안 11번의 채혈을 통해 약물의 혈중농도를 측정한 자료를 신고 있다. 이 자료를 이용해 집단 약동학 모형을 추정해 보고자 한다.

그림 4.1은 12명의 시간에 따른 혈중농도 곡선을 나타낸 것이다. 약물투여 2~3시간 후 약물의 혈중농도는 최고점을 나타내며 10시간 후 까지는 좀 더 빠른 속도로, 그 이후는 좀 더 서서히 감소하는 경향을 보이고 있다. 약동학 모형으로 이러한 특성을 잘 나타낼 수 있는 일구획 1차 흡수모형(one compartment 1st order absorption rate model)을 이용하였다. Model 1은 일구획 1차 흡수모형의 약동학 모수

표 4.1. Model 1

	est.	(s.e)		
$\log K_a$	0.399	(0.2030)	K_a	1.490
$\log K$	-2.440	(0.0486)	K	0.087
$\log V$	3.480	(0.0520)	V	32.460

그림 4.2. $\hat{\eta}$ 추정치와 log(weight)의 산점도

인 K_a, K, V 가 로그정규분포를 따른다는 가정을 한 복합오차구조 모형(combined error model)이다.

$$Y_{ij} = \frac{D_i}{V_i} \frac{K_{a_i}}{K_{a_i} - K_i} \left[e^{-K_i t_{ij}} - e^{-K_{a_i} t_{ij}} \right] (1 + \epsilon_{1ij}) + \epsilon_{2ij}, \quad (4.1)$$

$$\epsilon_{1ij} \sim N(\mathbf{0}, \sigma_1^2), \quad \epsilon_{2ij} \sim N(\mathbf{0}, \sigma_2^2),$$

$$\theta_i = [K_{a_i}, K_i, V_i]^T = \theta^{\eta_i},$$

$$\eta_i = [\eta_{1i}, \eta_{2i}, \eta_{3i}]^T \sim N_p(\mathbf{0}, \Omega).$$

이를 NONMEM의 FOCE 방법을 이용하여 추정한 결과를 표 4.1에 정리하였다(NONMEM code는 부록 B 참고). 그림 4.1의 실선은 Model 1의 추정된 집단 약동학 모형 $y(t) = (D/32.46)\{1.49/(1.49 - 0.087)\}(e^{-0.087t} - e^{-1.49t})$ 을 나타낸다.

Model 1에서 약동학 모수의 개인적 차이를 공변수들로 설명해 보기 위해 $\log K_a, \log K, \log V$ 의 오차항에 해당되는 $\eta_{1i}, \eta_{2i}, \eta_{3i}$ 를 추정하여 자료에 주어져 있는 공변수인 weight와의 관계를 살펴보았다(NONMEM에서는 η 의 추정을 위하여 “POSTHOC” option을 제공하고 있다). 그림 4.2는 추정한 $\eta_{1i}, \eta_{2i}, \eta_{3i}$ 들과 weight의 산점도를 나타낸다. 굵은 선은 lowess line을 나타낸다. η_3 은 log(weight)와 뚜렷한 양의 직선관계를 보이고 있으며 η_1 도 약간의 양의 관계를 보이고 있으나 η_2 는 log(weight)가 증가함에 따라 증가했다 감소하는 양상을 보이고 있다. Model 2에서는 η_3 과 log(weight)간의 직선관계를 고려하여 로그변환을 시킨 약동학 변수들을 weight에 대한 선형함수형태를 고려하였다. 추정식은 $\log(V) = 0.764 + 0.641 \log(Wt)$ 이나 절편 0.764의 추정오차가 1.14로 매우 크므로 절편이 0이라는 가설은 유의하지 않게 된다. 이를 제외시켜 Model 3에서는 $\log(V) = 0.827 \log(Wt)$ 을 최종 모형으로 선택한다. 즉, Theophylline은 흡수속도상수나 소실속도상수는 개인 간 차이가 없으나 분포용적은 개인 weight에 따라 차이가 나며 $V = Wt^{0.827}$ 의 관계가 있다.

5. 검토와 결론

앞에서 살펴본 바와 같이 집단 약동학 모형은 비선형 혼합효과모형으로 랜덤효과인 개인별 약동학 모수들을 개인적 차이를 나타내는 공변수들로 설명하고자 하는 것이다. 이를 통하여 개인의 특성을 고려하여 투약방법에 따른 용량을 결정하게 되므로 집단 약동학 모형은 임상약리학에서 매우 중요한 위치

표 4.2. Final model

		est.	(s.e)	
Model 2	$\log K_a$	0.403	(0.204)	K_a 1.50
	$\log K$	-2.44	(0.0479)	K 0.087
	$\log V$	$0.764 + 0.641 \log(Wt)$	(1.14, 0.27)	V $2.14Wt^{0.641}$
Model 3	$\log K_a$	0.365	(0.196)	K_a 1.50
	$\log K$	-2.45	(0.0597)	K 0.087
	$\log V$	$0.827 \log(Wt)$	(0.00983)	V $Wt^{0.827}$

를 차지하고 있다. 그러나 통계적 관점에서 여러가지 문제점들을 가지고 있다. 문제점 중 하나는 비선형 혼합효과모형의 모수추정방법이다. 현재는 대부분 NONMEM software에 의존하여 FO나 FOCE 방법을 이용하여 최대우도추정(MLE)을 구하고 있어 Taylor series를 이용하여 선형화 시키는 과정에서 발생하는 오차가 고려되지 않는다는 점이다. Ω , σ^2 등의 분산항 추정에 대해서는 REML(restricted maximum likelihood) 방법 사용하지 않고 ML(maximum likelihood) 방법을 사용함으로써 분산항을 underestimate하게 되는 등의 문제점들이 있다. 또한 FO나 FOCE 방법 모두 초기치에 영향을 크게 받기 때문에 초기치에 따라서는 국소 최적값을 구하는 경우도 종종 생긴다. 따라서 모형 적합이 잘 되었는지를 잘 살펴보는 것이 중요하다. 또한 추정 결과를 실제 임상에서 확인하는 절차가 꼭 필요하다. 이를 위해 임상시험가들은 통계학자들과의 긴밀한 협조관계를 이루어야 한다.

부록 A. NONMEM 소개

NONMEM은 비선형 혼합효과모형으로 이루어진 약동, 약력학 모형의 모수 추정을 위하여 개발된 소프트웨어로 1970년대 말 의사인 Lewis B. Sheiner와 통계학자인 Stuart L. Beal이 공동으로 개발하였다. NONMEM으로 추정한 약동, 약력학 모형의 타당성이 실제 임상결과에서 확인되면서 널리쓰이기 시작하였고 현재는 여러 임상약리학자들에 의해 가장 널리 쓰이고 있는 소프트웨어이다.

NONMEM의 가장 큰 장점은 약물 흡수에 대한 다양한 모형과 비선형 약동학 모형을 지원하며 동시에 약동 약력 모형도 지원한다. 또한 추정하고자 하는 구조 모형에 제약조건이 없다는 것이다. 미분방정식, 대수 방정식 혹은 이들의 혼합 등 다양한 형태의 모형을 control file을 통해서 적합시킬 수 있으며 또한 관측이 매우 적은 희박자료(sparse data)에 대해서도 모수추정이 가능하다.

NONMEM의 단점은 사용이 불편하고 초심자가 익숙하게 사용할 수 있게 되기까지는 많은 시간이 걸린다는 것이다. NONMEM에서는 모형에 관한 모든 내용은 control file로 관리하며 사용자는 이 control file 작성을 위한 NONMEM의 문법을 숙지하고 있어야 한다. 또한 DOS환경에서 사용하도록 되어 있어 윈도우즈 환경에는 익숙하나 DOS 명령어에는 익숙하지 않은 사용자들에게는 사용 자체가 생소하게 느껴질 것이다.

부록 B. Model 1 적합을 위한 NONMEM control file

```
$PROB THEOPHYLLINE POPULATION DATA
$INPUT ID AMT TIME CP=DV WT
$DATA THEO1.TXT
$PRED
DOSE = 320
```

```

KA=THETA(1)*EXP(ETA(1))
K=THETA(2)*EXP(ETA(2))
V=THETA(3)*EXP(ETA(3))
IPRE = DOSE *KA /(V* (KA - K)) * (EXP(-K*TIME) - EXP(-KA*TIME))
Y = IPRE + IPRE*EPS(1) +EPS(2)
$THETA 1 0.01 20
$OMEGA BLOCK(3) 6 .005 .0002 .3 .006 .4
$SIGMA
0.4 0.4
$EST METHOD=COND INTER POSTHOC; MAXEVAL=450 PRINT=5 POSTHOC
$COV
$TABLE ID TIME CP

```

참고문헌

- 강주섭, 강주희, 이민호 (2001). <임상약동학의 이해>, 도서출판 신일상사.
- 서울대학교 의과대학 (2006). <임상약리학>, 서울대학교 출판부.
- Atkinson, A. J., Abernethy, D. R., Daniels, C. E., Dedrick, R. L. and Markey, S. P. (2007). *Principles of Clinical Pharmacology*, Elsevier, San Diego.
- Beal, S. B. and Sheiner, L. B. (1979). *NONMEM User's Guide*, Division of Clinical Pharmacology, University of California, San Francisco.
- Boeckmann, A. J., Sheiner, L. B. and Beal, S. L. (1994). *NONMEM Users Guide: Part V*, NONMEM Project Group, University of California, San Francisco.
- Davidian, M. and Giltinan, D. (1995). *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*, Chapman and Hall, London.
- DiPiro, J. T., Spruill, W. J., Wade, W. E., Blouin, R. A. and Pruemer, J. M. (2005). *Concepts in Clinical Pharmacokinetics*, American Society of Health-System Pharmacists.
- Gabrielsson, J. and Weiner, D. (2006). *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*, Apotekarsocieteten, Swedish Academy of Pharmaceutical Sciences.
- Gibaldi, M. and Levy, G. (1976). Pharmacokinetics in clinical practice, *The Journal of the American Medical Association*, **17**, 1864–1867.
- Harville, D. (1977). Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems, *Journal of the American Statistical Association*, **72**, 320–338.
- Jonsson, E. N. and Karlsson, M. O. (1999). Xpose—an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **58**, 51–64.
- Laird, N. M. and Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data, *Biometrics*, **38**, 963–974.
- Lindstrom, M. J. and Bates, D. M. (1990). Nonlinear mixed effects models for repeated measures data, *Biometrics*, **46**, 673–687.
- Racine-Poon, A. (1985). A Bayesian approach to nonlinear random effects models, *Biometrics*, **41**, 1015–1023.
- Samson, A., Lavielle, M. and Mentre, F. (2007). The SAEM algorithm for group comparison tests in longitudinal data analysis based on non-linear mixed-effects model, *Statistics in Medicine*, **26**, 4860–4975.
- Wagner, J. G. (1993). *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist*, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster.
- Wakefield, J. (1996). The Bayesian analysis of population pharmacokinetic models, *Journal of the American Statistician Association*, **91**, 62–75.

A Statistical Approach to the Pharmacokinetic Model

Eun-Kyung Lee¹

¹Department of Statistics, Ewha Womans University

(Received February 2010; accepted April 2010)

Abstract

The Pharmacokinetic model is a complex nonlinear model with pharmacokinetic parameters that is sometimes represented by a complex form of differential equations. A population pharmacokinetic model adds individual variability using the random effects to the pharmacokinetic model. It amounts to the nonlinear mixed effect model. This paper, reviews the population pharmacokinetic model from a statistical viewpoint; in addition, a population pharmacokinetic model is also applied to the real clinical data along with a review of the statistical meaning of this model.

Keywords: Population pharmacokinetics, mixed effect model, nonlinear function.

This research was supported by the research fund of The Korean Statistical Society in 2008.

¹Corresponding author. Assistant Professor, Department of Statistics, Ewha Womans University, 11-1 Daehyun-Dong, Seodaemun-Gu, Seoul 120-750, Korea. E-mail: lee.eunk@ewha.ac.kr