



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월04일
(11) 등록번호 10-2370479
(24) 등록일자 2022년02월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 20/10 (2018.01) G06N 7/00 (2022.01)
G16H 50/50 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
G16H 20/10 (2021.08)
G06N 7/005 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7005789(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년10월07일
심사청구일자 2021년03월26일
- (85) 번역문제출일자 2021년02월25일
- (65) 공개번호 10-2021-0025697
- (43) 공개일자 2021년03월09일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7011564
원출원일자(국제) 2013년10월07일
심사청구일자 2018년09월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/063691
- (87) 국제공개번호 WO 2014/055978
국제공개일자 2014년04월10일
- (30) 우선권주장
61/710,330 2012년10월05일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2012123837 A
US20060036619 A1

- (73) 특허권자
몰드, 다이엔
미국 플로리다 33908 포트 마이어스 트로피칼 코트 8814
- (72) 발명자
몰드, 다이엔
미국 플로리다 33908 포트 마이어스 트로피칼 코트 8814
- (74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 태정범

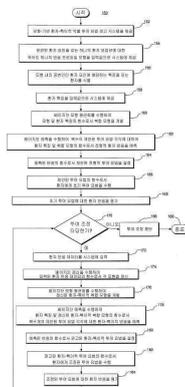
(54) 발명의 명칭 수학적 모형 함수로서의 환자-특이적 투여범용 의약

(57) 요약

본 발명은 개인-특이적 특징 및 특정 개인의 관찰된 반응의 함수로서, 특정 개인에 대한 적절한 약물 투여 요법을 예측, 제안 및/또는 평가하기 위한 시스템 및 방법을 제공한다. 관찰된 환자 반응의 수학적 모형이 초기 투여량을 결정하는데 사용된다. 본 발명의 시스템과 방법은 초기 투여량에 대한 그 환자의 관찰된 반응을 이용하여

(뒷면에 계속)

대표도 - 도2



모형을 개량함으로써, 제안된 투여 요법에 대한 기대되는 반응을 특정 환자에 대하여 더욱 정확하게 예측한다. 더욱 구체적으로는, 본 발명의 시스템과 방법은 베이지안 평균화(Bayesian averaging), 베이지안 갱신(Bayesian updating) 및 베이지안 예측 기법(Bayesian forecasting techniques)을 이용하여, 일반적인 수학적 모형 및 그 모형에서 공변 환자 요인으로 처리된 환자-특이적 특징뿐만 아니라, 그 모형에서 다루어지지 않은 관찰된 환자-특이적 반응의 함수로서 환자-특이적 투여 요법을 개발하며, 이는 이 모형으로 반영되는 전형적 환자로부터 특정 환자를 구별해주는 가변성을 반영한다.

(52) CPC특허분류

G16H 50/50 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

베이지안 모형 분석 (Bayesian model analysis)에 의하여 결정된 투여 요법으로 대상 환자에게 투여하기 위한 의약 제형으로서,

상기 의약 제형은 단위당 (per-unit) 양을 갖는 제1 변형 투여량 (dose)의 활성 성분을 포함하고,

상기 베이지안 모형 분석은 상기 제1 변형 투여량을 결정하고, 상기 베이지안 모형 분석은 하기 단계들을 포함한다:

- (i) 초기 투여 요법에서 상기 환자에게 투여되는 상기 활성 성분의 초기 단위당 양을 포함하는 투여되는 투여량 데이터;

(ii) 상기 대상 환자 및 상기 활성 성분의 초기 단위당 양과 특이적으로 연관된 복수개의 제1 특징으로서, 상기 복수개의 제1 특징은 상기 대상 환자의 상기 초기 투여 요법에 대한 반응을 포함하는 것인 복수개의 제1 특징; 및

(iii) 상기 활성 성분의 복수개의 제안된 투여량을 수집하는 단계;

- 메모리에 액세스하는 단계;

- 상기 복수개의 제1 특징의 적어도 일부에 기반하여, 메모리에 저장된 복수개의 모형으로부터 제1 모형을 선택하는 단계; 및

- 상기 제1 모형 및 상기 복수개의 제1 특징에 기반하여, 상기 제1 변형 투여량을 포함하는 상기 투여 요법을 계산하는 단계로서, 상기 제1 변형 투여량은 상기 복수개의 제안된 투여량을 시험하여 상기 환자에 의한 상기 제안된 투여량 각각에 대한 반응을 예측하는 것에 기초하여 선택되는 것인 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 베이지안 모형 분석은 상기 활성 성분에 대한 2 이상의 모형에 기반한 베이지안 모형 평균화 분석 (Bayesian model averaging analysis)을 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 초기 투여량은 상기 제1 변형 투여량의 투여 이전에 초기 투여 요법에서 상기 환자에게 투여되는 상기 활성 성분의 단위당 양인 것인, 의약 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 반응은 상기 초기 투여 요법의 투여 후에 이루어진 상기 환자의 생리학적 측정값 또는 평가를 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 반응은 측정가능한 것인, 의약 제형.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 측정값 또는 평가는 상기 환자와 연관된 랩 결과 (lab result)를 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 측정값 또는 평가는 상기 대상 환자로부터 취해진 샘플에서 상기 활성 성분의 농도를 결정하는 것을 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 측정값 또는 평가는 체중, 성별, 인종, 선행 치료, 및 질환 단계 또는 중증도 중 하나 이상을 더 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 활성 성분은 인플릭시맙 (Infliximab)인 것인, 의약 제형.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 복수개의 제1 특징 중 하나 이상은 인플릭시맙의 저점 농도 (trough concentration)를 포함하고, 상기 저점 농도는 표적 수준 농도 아래인 것인, 의약 제형.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 제1 변형 투여량은 초기 투여량과 상이한 단위당 양, 상이한 전달 간격, 및 상이한 입력 기간 중 하나 이상을 갖는 것인, 의약 제형.

청구항 12

제4항에 있어서,

상기 활성 성분을 제2 단위당 양을 갖는 제2 변형 투여량으로 포함하고,

상기 제2 변형 투여량은 초기 투여량, 상기 복수개의 제1 특징, 상기 제1 변형 투여량, 및 상기 제1 변형 투여량의 투여 후에 측정되거나 평가된 상기 대상 환자의 복수개의 제2 특징을 통합하는 베이지안 모형 평균화 분석에 의하여 결정되는 것인, 의약 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 복수개의 제2 물리적 특징은 상기 제1 변형 투여량을 받은 후 상기 대상 환자의 혈액으로부터 취해진 샘플 내 성분 농도를 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 활성 성분은 인플릭시맙 (Infliximab)인 것인, 의약 제형.

청구항 15

제14항에 있어서, 제1 투여량은 상기 대상 환자에 의해 초기 투여량에 대하여 관찰된 제2 반응 및 기대된 제2 반응을 통합한 복합 모형에 기반하여 결정되는 것인, 의약 제형.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 복합 모형은 상기 관찰된 제2 반응을 통합하는 베이지안 갱신 분석 (Bayesian update analysis)으로 적용되는 것인, 의약 제형.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 복수개의 제1 특징은 상기 환자로부터 측정된 약물 농도 데이터를 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 베이지안 모형 분석은, 초기 투여 요법에 대한 상기 대상 환자의 반응에 기반하여, 선택된 상기 제1 모형을 갱신하는 단계를 더 포함하는 것인, 의약 제형.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 제1 변형 투여량은 제1 투여의 양, 제1 투여 간격, 및 제1 투여 경로를 포함하는 것인,

의약 제형.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 제1 변형 투여량은 상기 대상 환자를 위한 치료 목적을 달성하기 위하여 계산되는 것인, 의약 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] [0001] 본 발명은 일반적으로 생존 환자에게 약물을 투여하는 것에 관한 것이다. 더욱 자세하게는, 본 발명은 특정 환자에 대한 적절한 약물 투여 요법을 예측, 제안 및/또는 평가하기 위하여, 관찰된 환자-특이적 반응을 고려하여 약물-특이적 수학적 모형을 처리하는 전산화 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] [0002] 어떤 환자에 대하여 약물-기반 치료 방식을 시작하는 의사의 결정은 처방할 약물에 대한 투여 요법을 개발하는 것을 수반한다. 서로 다른 환자 요인을 갖는 다른 환자에 대하여 다른 투여 요법이 적절할 것이다. 예컨대, 투여량, 투여 간격, 치료 기간 및 기타 변수들이 다양하다. 적절한 투여 요법이 매우 유용하고 치료에 도움이 될 수 있음에도 불구하고, 부적절한 투여 요법으로 환자의 건강에 비효율적이거나 건강을 악화시킬 수 있다. 게다가, 사용량 부족(under-dosing) 및 과다 투여(over-dosing)는 통상 시간과 금전 및/또는 기타 자원의 손실을 초래하며, 바람직하지 않은 결과를 가져올 위험을 증가시킨다.

[0003] [0003] 현재의 임상에서, 일반적으로 의사는 처방 약물의 포장 첨부문서(PI)에 포함된 투약 정보에 근거하여 투여 요법을 처방한다. 미국에서 PI의 내용은 식품 의약품 안전청(FDA)에 의하여 규제를 받는다. 이 기술분야의 숙련자들이 아는 바와 같이, PI는 통상적으로 약품의 외관 및 약품의 승인된 용법을 설명하는 기본적인 정보의 본문이 들어 있는 인쇄된 정보 전단지이다. 또한, PI는 통상적으로 약품이 인체에서 어떻게 작용하고 어떻게 대사되는지 기술한다. 그리고, PI는 통상 다양한 유형의 부작용을 경험한 모집단 백분율, 다른 약품과의 상호반응, 사용금지사유, 특별한 경고, 과다투여를 처리하는 방법, 및 추가적 주의사항에 관한 시험에 근거한 통계학적 세부사항을 포함한다. PI는 또한 투약 정보를 포함한다. 이러한 투약 정보는 일반적으로 다른 조건이나 다른 모집단, 예컨대 소아 및 성인 모집단을 위한 복용량 정보를 포함한다. 일반적으로 PI는 특정 제한된 환자 요인 정보의 함수로서 투약 정보를 제공한다. 이러한 투약 정보는 의사가 특정 환자에 대한 복용량을 처방할 때 기준점으로서 유용하다.

[0004] [0004] 도 1은 종래기술의 예로서 어떤 환자에 대하여 약물 투여 요법을 개발하는 방법을 묘사하는 흐름도(100)이다. 도 1에 나타난 바와 같이, 통상의 방법은 PI에 기재된 환자 요인을 갖는 환자를 식별한 다음, 도면의 단계 102 및 104에 나타난 바와 같이 의사가 처방하기로 결정한 선택 약물에 대하여 PI 투약 정보를 검토하는 것이다. 예로서, 고혈압 및 심부전 등을 치료하기 위하여 성인에게 사용되는 안지오텐신 수용체 차단제인, 제품명 Diovan[®]의 발사틴(valsartan) (미국 뉴저지 서밋의 노바티스 주식회사 제조 및/또는 분배)의 PI 투약 정보는 그 일부에 다음의 투약 정보를 제공한다: 이 약물이 적합한 환자의 유형 (고혈압 환자), 이 약품이 사용되어서는 안되는 환자의 유형 (임산부, 혈액량-고갈 또는 염류-고갈 환자), 초기 권고 투여량 (80 mg), 권고 투여 간격 (하루 1회), 및 법률적 및/또는 윤리적으로 처방될 수 있는 승인된 투여량 범위 (80 to 320 mg).

[0005] [0005] 이러한 투약 정보는 일반적으로 시험 대상 모집단에게 투약하는 임상시험을 실시하고, 환자들을 주의깊게 모니터링하여 임상시험과 관계된 임상 결과를 기록한 후, 약물의 제조사에 의하여 개발된다. 추후 임상시험 결과는 수집되고 분석되어 PI에 포함될 투약 정보가 개발된다. PI에 들어갈 투약 정보를 개발하기 위하여 데이터를 모으고 수집하며 분석하기 위한 시스템, 방법, 절차 및 기술은 이 기술분야에 잘 알려져 있고, 본 발명의 범위를 벗어나므로, 본 명세서에는 상세히 기재하지 않는다.

[0006] [0006] 일반적 투약 정보는 어떤 의미에서, 다양한 환자 요인을 갖는 개개인을 포함하는 모집단의 임상시험에서 얻어진 데이터의 일반 감소(generic reduction) 또는 복합에 해당되며, 이는 임상시험 중에 수집되고 추적될 수 있는 환자 요인을 포함하는 특정 환자의 요인들 중 많은 것을 고려하지 않은, "평균적" 요인 및/또는 "중등도(moderate)" 수준의 질환을 갖는 "평균적" 환자에게 적합한 것으로 간주됨을 인식하여야 한다. 예컨대, 아바타셉트(Abatcept)에 대한 임상시험 데이터를 기반으로 하여, 연관된 PI는 매우 거친(coarse) 세부 수준- 예컨대

3가지 체중 범위(<60 kg, 60-100kg, and >100kg)로 표시된 투여 요법 및 그에 따른 표시된 투여 요법(각각 500 mg, 750 mg 및 1000 mg)을 제공한다. 이렇듯 제한된 환자 요인(예컨대, 체중)과 연관된 거친 단계적 차이는 최적의 또는 최적에 가까운 투여 요법에 영향을 끼칠 수 있는 수많은 환자-특이적 요인을 무시하는 것이다. 따라서, PI에 의하여 권고된 투여 요법은 어떤 특정 환자에게 최적이거나 최적에 가깝지 않을 것이지만, 그보다는 치료를 위한 안전한 시작점을 제공해 주며, 주로 시행착오 과정을 통해 특정 환자에게 투여 요법을 정교하게 개선하는 일은 의사의 몫으로 남겨진다는 것이 통념화되어 있다.

[0007] 그럼에도 불구하고, 의사는 단계 106에서 보인 바와 같이 PI 정보의 함수로서 환자를 위한 하나의 표시된 투여 요법을 결정하게 된다. 예를 들어, 표시된 투여 요법은 체중 범위가 60 내지 100에 속하는 환자에 대하여 4주 마다 750 mg으로 결정될 수 있다. 그 다음, 의사는 108에 나타난 바와 같이 표시된 투여 방식으로 투약한다. 이는 직접적 또는 간접적으로, 예컨대 약물이 투약되도록 약물을 처방 및/또는 표시된 투여 요법대로 환자에게 1회 용량을 투약함으로써 수행될 수 있음이 이해될 것이다.

[0008] 전술한 바와 같이, 표시된 투여 요법은 가상의 "평균적" 환자의 치료를 위한 적절한 시작점이 될 수 있으며, 표시된 투여 요법은 특정 환자가 치료됨에 있어 최적이거나 최적에 가깝지 않을 가능성이 높다. 그 이유는, 예를 들어, PI(예컨대, 체중)에 의해 고려되는 매개변수에 의하여 수집되지 않는 치료받는 환자의 개인적 요인(예컨대, 연령, 병용 약물, 다른 질환, 신장 기능 등) 때문일 수 있다. 또한, 그 이유는, 적절한 투여량이 한가지 이상의 환자 요인의 연속적 가변 함수일 가능성이 더 크지만, 권고 투여 요법(예컨대, 40 kg 증가분)의 거친 단계적 차이 때문일 수 있다.

[0009] 현재의 임상은 이러한 불일치를 인정한다. 따라서, 보통의 임상에서는 초기 투여 요법 기간 후에 환자를 추적하여 환자와 투여 요법을 재평가한다. 따라서, 도 1에 나타난 바와 같이, 다음으로 의사는 110에 나타난 바와 같이, 표시된 투여 요법에 대한 환자의 반응을 평가한다. 예를 들어, 이 단계는 치료하는 의사는 이전에 수행된 투여 요법에 대한 환자의 반응을 관찰할 수 있도록 환자를 검사하여 피를 뽑거나 환자에게 다른 시험을 실시하며, 및/또는 환자에게 피드백에 대해 질문하는 것일 수 있다. 평가와 관찰된 반응의 결과, 의사는 단계 112에서와 같이, 예컨대 환자 반응이 충분하지 않기 때문에, 투여 조정이 타당한지를 결정한다. 이러한 결정은 현존하는 치료 실무에 따라 이루어지며 본 발명의 범위를 벗어나므로 본 명세서에서 논의하지 않는다.

[0010] 단계 112에서 투여 조정이 타당하지 않다고 결정되면, 의사는 단계 112 및 118에 나타난 바와 같이 투여 조정을 중단하고 이 방법을 종료할 수 있다.

[0011] 그러나, 단계 112에서 투여 조정이 타당하다고 결정되면, 의사는 114에서 보인 바와 같이 임시적으로 투여 요법을 조정할 것이다. 적합한 조정은 가끔은 의사의 판단만으로 이루어진다. 조정은 종종 PI에 기재된 프로토콜을 따르거나 교육 실무에 의하여 만들어진다. 예를 들어, PI는 투여량을 증가시키거나 감소시키는, 또는 투여 간격을 증가시키거나 감소시키는 양적인 표시를 제공할 수 있다. 모든 경우에서, 조정은 주로 임시방편으로, 시행착오의 과정의 일부로서, 가장 최근 수행된 투여 요법에 대한 환자의 효과를 관찰한 후 주로 수집된 데이터에 근거하여 이루어진다.

[0012] 조정된 투여 요법을 수행한 다음, 단계 116에 나타난 바와 같이 조정된 투여 요법에 대한 환자의 반응을 평가한다. 의사는 118에 나타난 바와 같이 투여 요법을 조정할지 말아야할지를 다시 결정하고, 이러한 과정은 반복된다.

[0013] 일반적으로 표시된 투여 요법 및 환자-특이적 관찰된 반응에 근거한 이러한 시행착오 기반의 접근법은 약물요법에서 반응이 빨리 일어나게 하는데 있어 합리적으로 기능한다. 그러나, 이러한 접근법은 최적이지 아니며, 종종 충분하지 못하여, 바람직한 임상 반응을 나타내기 위해서는 약품을 더 오래 복용하게 된다. 더욱이, 투여 요법을 최적화하기 위하여 시간이 연장되면, 환자를 바람직하지 않은 결과의 위험에 빠뜨리게 된다.

[0014] 종래의 투여 요법 개발의 시행착오적 측면을 제거하거나 줄이며, 만족할만한 또는 최적의 투여 요법을 개발하는데 드는 시간을 단축함으로써, 약물, 시간 또는 기타 자원과 관련된 낭비를 없애거나 줄이고 바람직하지 않은 결과의 위험을 감소시키는, 개인-특이적 특성의 함수로서, 어떤 특정한 개인을 위한 적절한 약물 투여 요법을 예측, 제안 및/또는 평가하는 시스템과 방법이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 관찰된 환자 반응을 처리하기 위하여 갱신된 수학적 모형 함수로서 환자-특이적 약물 투여를 제공하는 시스템 및 방법을 제공하는 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명의 목적은 개인-특이적 특징 및 특정 개인의 약물에 대한 관찰된 반응의 함수로서, 특정 개인에 대한 적절한 약물 투여 요법을 예측, 제안 및/또는 평가하기 위한 시스템 및 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 개념적으로, 본 발명은 어떤 약물에 대한 관찰된 환자 반응의 수학적 모형에 직접적 방식으로 접근하는 방법을 제공한다. 초기 투여량을 처방함에 있어, 본 발명에서는 공지된 수학적 모형(들)을 사용할 수 있는데, 그 모형(들)에서 환자 요인 공변인(covariate)으로 처리되는 환자-특이적 특징의 함수로서 특정 환자의 반응을 예측하게 된다. 따라서, 처방하는 의사는 특정 환자에게 합리적으로 맞춰진 초기 투여량을 개발하는데 있어 이 모형(들)을 특정 환자의 특징의 함수로서 활용할 수 있는데, 이는 PI가 제공할 수 있는 것보다 정확성이 훨씬 더 크다.

[0017] 어떤 특정 환자의 특이성(BSV: between-subject variability)을 처리하기 위하여, 본 발명은 투여 요법을 조정하기 위하여 초기 투여 요법에 대한 특정 환자의 관찰된 반응을 추가적으로 활용할 수 있게 한다. 특히, 본 발명의 시스템과 방법은 환자의 관찰된 반응과 함께, 공지된 수학적 모형(들) 및 이들 수학적 모형 만으로는 처리할 수 없는 개체간 가변성(BSV) 처리를 위한 환자-특이적 특징을 사용한다. 따라서, 본 발명은 특정 환자의 관찰된 반응을 도입하여, 이들 모형 및 이와 관련된 예측을 개량하고, 또한 이들 모형을 효과적으로 개인화하여 제안된 투여 요법에 대한 기대된 반응을 특정 환자에 대하여 보다 정확하게 예측하는데 사용될 수 있도록 한다. 이들 모형을 개인화하기 위하여 관찰된 반응을 사용함으로써 이들 모형은 수정되어 개체간 가변성(BSV)을 처리하게 되는데, 개체간 가변성은 하나의 환자 모집단에 대한 전형적인 반응 또는 이 모형의 공변인으로 처리되는 정해진 특징을 갖는 전형적 환자에 대한 "공변인에 대한 전형적" 반응만을 설명하는 종래의 수학적 모형에서는 처리되지 않았다.

[0018] 개념적으로, 본 발명은 처방하는 의사가 PI에서 처럼 "평균적" 또는 "전형적" 환자에 대한 상대적으로 거칠게 계층화된 권고안의 집합에 적용할 때 실제 임상 데이터가 증발됨으로써 데이터 및/또는 모형에서 결과가 손실되는 일이 없이, 한가지 이상의 공지된 수학적 모형을 사용하고 실제 임상 데이터를 반영하여 개인화된 투여 요법을 개발하도록 해준다.

[0019] 환자-특이적 약물 투여 요법의 이러한 모형-기반 개발은 종래 투여 요법 개발의 시행착오 측면을 제거하거나 감소시킨다. 게다가, 이러한 모형-기반 개발은 만족할만한 또는 최적의 투여 요법을 개발하는데 드는 시간을 단축시켜서, 이와 관련된 약물, 시간 또는 기타 자원의 낭비를 제거하거나 감소시킬뿐만 아니라 환자가 바람직하지 않은 결과의 위험에 노출되는 시간을 감소시킨다.

[0020] 일반적으로, 본 발명의 시스템과 방법은 특정 약물이 투여된 환자로부터 얻은 임상 데이터로부터 개발된 수학적 모형을 모으고, 이 모형들을 처리하여 환자 데이터가 풍부한 복합 모형을 만들며, 수학적 모형(들)로부터 얻은 데이터와 함께 처리된 환자-특이적 관찰된 반응 데이터의 함수로 환자-특이적 투여 요법을 결정하는 것에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명의 시스템과 방법은 베이저안 평균화(Bayesian averaging), 베이저안 갱신(Bayesian updating) 및 베이저안 예측 기법(Bayesian forecasting techniques)을 이용하여, 일반적인 수학적 모형 및 이들 모형에서 공변 환자 요인으로 처리된 환자-특이적 특징뿐만 아니라, 이들 모형에서 다루어지지 않은 관찰된 환자-특이적 반응의 함수로서 환자-특이적 투여 요법을 개발하며, 이는 이들 모형에 의해 반영되는 전형적 환자로부터 특정 환자를 구별해주는 BSV를 반영한다.

[0021] 이하, 상세한 설명은 첨부된 도면을 참조하여 쉽게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 어떤 환자에 대하여 약물 투여 요법을 개발하는 기존 방법의 일례를 도시하는 흐름도이다.

[0023] 도 2는 본 발명의 일 구현예에 따라, 관찰된 환자 반응이 처리되도록 갱신된 수학적 모형의 함수로서 환자-특이적 약물 투여를 제공하는 방법의 일례를 도시하는 흐름도이다.

[0024] 도 3은 본 발명의 일 구현예에 따라, 관찰된 환자 반응이 처리되도록 갱신된 수학적 모형의 함수로서 환자-특이적 약물 투여를 제공하기 위한 시스템의 일례를 나타내는 계통도이다.

[0025] 도 4는 16명의 예시된 환자에 대한 마지막 투여 이후의 시간(TSLD)과 관찰된/예측된 환자 반응 간의 관

계를 나타내는 일련의 그래프이다.

[0026] 도 5a 내지 5d는 시간의 함수로서 인플릭시맵(infliximab) 혈중 농도를 나타내는 예시적 그래프이다.

[0027] 도 6a 내지 6d는 반복적 베이지안 갱신 과정을 도시하는 예시적 그래프이다.

[0028] 도 7a 및 7b는 베이지안 모형 평균화 및 갱신의 영향을 나타내는, 시간의 함수로서 혈중 농도의 예시적 그래프이다.

[0029] 도 8a 내지 8d 및 도 9a 내지 9e는 시간의 함수로서 인플릭시맵 혈중 농도를 나타내는 예시적 그래프이다.

[0030] 도 10a 내지 10f는 시간의 함수로서 인플릭시맵 혈중 농도의 공변인에-대하여-전형적이고 환자-특이적인 예측을 나타내는 예시적 그래프로서, 다양한 투여 간격의 영향을 나타낸다.

[0031] 도 11은 본 발명이 도입된 네트워크 컴퓨팅 환경의 일례를 보여주는 계통도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] [0032] 본 발명은 관찰된 환자 반응, 예컨대 혈중 농도 또는 혈압이나 적혈구용적(hematocrit) 측정값을 처리하기 위하여 갱신된 수학적 모형 함수로서 환자-특이적 약물 투여법을 제공하는 시스템 및 방법을 제공한다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 개인-특이적 특징 및 특정 개인의 약물에 대한 관찰된 반응의 함수로서, 특정 개인에 대한 적절한 약물 투여 요법을 예측, 제안 및/또는 평가하기 위한 시스템 및 방법을 제공한다. 개념적으로, 본 발명은 특정 환자에게 약물을 처방할 때 그 약물에 대한 관찰된 환자 반응의 수학적 모형에 직접적 방식으로 접근하는 방법을 처방 의사에게 제공한다. 초기 투여량을 처방함에 있어, 본 발명에서는 공지된 수학적 모형(들)을 사용할 수 있는데, 이 모형(들)에서 환자 요인 공변인으로 처리되는 환자-특이적 특징의 함수로서 특정 환자의 반응을 예측하게 된다. 따라서, 처방하는 의사는 특정 환자에게 합리적으로 맞춰진 초기 투여량을 개발하는데 있어 이 모형(들)을 특정 환자의 특징의 함수로서 활용할 수 있는데, 이는 PI가 제공할 수 있는 것보다 정확성이 훨씬 더 크다.

[0024] [0033] 그러나, 이 모형(들)에 기반한 예측 및 산출된 투여 요법은 동일한 환자 특징을 가지는 가상의 전형적 환자 반응에 기반한다는 점에서 다소 제한된다. 따라서, 공지된 수학적 모형이 환자의 특이성을 처리할 수 없기 때문에, 즉 환자의 반응이 독특하며 비전형적이기 쉽다는 사실 때문에, 예측 및 산출된 투여 요법은 최적 아닐 가능성이 높다. 이러한 특이성 또는 개체간 가변성(BSV)을 처리하기 위하여, 본 발명은 투여 요법을 조정하기 위하여 초기 투여 요법에 대한 특정 환자의 관찰된 반응을 추가적으로 활용할 수 있게 한다. 특히, 본 발명의 시스템과 방법은 공지된 수학적 모형 만으로는 처리할 수 없는 개체간 가변성 처리를 위하여, 환자의 관찰된 반응과 함께, 공지된 수학적 모형(들) 및 환자-특이적 특징을 사용한다. 따라서, 본 발명은 특정 환자의 관찰된 반응을 도입하여, 공지된 모형들 및 이와 관련된 예측을 개량하고, 또한 이들 모형을 효과적으로 개인화하여 제안된 투여 요법에 대한 기대되는 반응을 특정 환자에 대하여 보다 정확하게 예측하는데 사용될 수 있도록 한다. 이들 모형을 개인화하기 위하여 관찰된 반응을 사용함으로써, 이들 모형은 수정되어 개체간 가변성을 처리하게 되는데, 개체간 가변성은 하나의 환자 모집단에 대한 전형적인 반응이나 상기 모형의 공변인으로 처리되는 정해진 특징을 갖는 전형적 환자에 대한 "공변인에 대한 전형적" 반응만을 설명하는 종래의 수학적 모형에서는 처리되지 않은 것이다.

[0025] [0034] 개념적으로, 본 발명은 처방하는 의사가, PI에서 처럼 "평균적" 또는 "전형적" 환자에 대한 상대적으로 거칠게 계층화된 권고안의 집합에 적용할 때 실제 임상 데이터가 증발됨으로써 데이터 및/또는 모형에서 결과가 손실되는 일이 없이, 한가지 이상의 공지된 수학적 모형을 사용하고 실제 임상 데이터를 반영하여 개인화된 투여 요법을 개발하도록 해준다.

[0026] [0035] 환자-특이적 약물 투여 요법의 이러한 모형-기반 개발은 종래 투여 요법 개발의 시행착오적 측면을 제거하거나 감소시킨다. 게다가, 이러한 모형-기반 개발은 만족할만한 또는 최적의 투여 요법을 개발하는데 드는 시간을 단축시켜서, 이와 관련된 약물, 시간 또는 기타 자원의 낭비를 제거하거나 감소시킬뿐만 아니라 환자가 바람직하지 않은 결과의 위험에 노출되는 시간을 감소시킨다.

[0027] [0036] 일반적으로, 본 발명의 시스템과 방법은 특정 약물이 투여된 환자로부터 얻은 임상 데이터로부터 개발된 수학적 모형을 모으고, 이 모형들을 처리하여 환자 데이터가 풍부한 복합 모형을 만들며, 수학적 모형(들)로부터 얻은 데이터와 함께 처리된 환자-특이적 관찰된 반응 데이터의 함수로 환자-특이적 투여 요법을 결정하는 것

에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명의 시스템과 방법은 베이지안 평균화, 베이지안 갱신 및 베이지안 예측 기법을 이용하여, 일반적인 수학적 모형 및 이들 모형에서 공변 환자 요인으로 처리된 환자-특이적 특징뿐만 아니라, 이들 모형에서 다루어지지 않은 관찰된 환자-특이적 반응의 함수로서 환자-특이적 투여 요법을 개발하는데, 이는 이들 모형에 의해 반영되는 전형적 환자와 특정 환자를 구별해주는 BSV를 반영한다.

[0028] [0037] 달리 말하면, 본 발명은 종래 수학적 모형에서는 설명되지 않고 및/또는 처리되지 않은 개별 환자간 가변성을 고려한 시스템과 방법을 제공한다 (예컨대, 환자 반응이 투여 요법과 환자 요인에만 근거해서 예측되지 않을 것이다). 게다가, 본 발명은 모형에 의해 처리되는 환자 요인, 예컨대, 체중, 연령, 인종, 랩 테스트 (laboratory test) 결과 등을 범주형 (관정) 값이 아닌 연속 함수로 처리되게 한다. 이렇게 하여, 본 발명의 시스템과 방법은 공지된 모형을 특정 환자에게 적합하게 만들어, 환자-특이적 예측과 분석이 수행될 수 있게 함으로써, 특정 환자에게 개인화된 투여 요법을 예측, 제안 및/또는 평가한다. 특히, 본 발명의 시스템과 방법은 이전에 환자에게 수행되었던 투여 요법을 거슬러 올라가 평가하는 것뿐만 아니라, 제안된 투여 요법을 환자에게 수행하기 전에 제안된 투여 요법을 미리 평가하는데 사용될 수 있으며, 또는 특정 환자에게 바람직한 결과를 얻을 투여 요법(투여량, 투여 간격 및 투여 경로)을 알아내는데 사용될 수 있다.

[0029] [0038] 개념적으로, 관찰된 환자-특이적 반응 데이터는, 전형적 환자 반응을 설명하는 일반적 모형을 환자-특이적 반응을 정확하게 예측하는 환자-특이적 모형으로 조정하는데 있어 "피드백"으로서 효율적으로 사용되어, 환자-특이적 투여 요법이 환자-특이적 기반에서 예측, 제안 및/또는 평가될 수 있다.

[0030] [0039] 또한, 일반적 모형을 조정하기 위하여 관찰된 반응 데이터를 통합하기 전이라도, 본 발명은 PI나 다른 수학적 모형에 의해 제안되는 것보다 나은 초기 투여 요법을 찾게 해준다. 더욱 구체적으로, 일 구현예에서, 초기 투여 요법은 환자 데이터가 풍부한 복수개의 수학적 모형으로 이루어진 복합 모형에 기반한다. 이러한 구현예에서, 초기 투여 요법은 "평균적" 환자를 위한 PI의 일반적 권고에 비해 특정 환자의 필요에 더 근접하게 된다.

[0031] [0040] 복합 수학적 모형에 의하여 관찰된 환자-특이적 데이터의 함수로서 특정 환자의 초기 투여 요법을 개량함으로써, 개인화된 환자-특이적 투여 요법이 개발되며, 또한 신속하게 개발된다. 예시된 방법은, 의사와 같은 작업자가 제공한 입력값과 함께 전산화된 모형-기반 환자 특이적 약물 투여 요법 권고 시스템(200)에 의하여 구현되고 수행되며, 그 결과 권고 엔진 및/또는 처방 의사의 고려를 위하여 정보를 제공하는 의사의 전문 시스템으로서 기능함이 이해될 것이다.

[0032] [0041] 본 발명의 하나의 예시적 구현예를 다음 도 2의 설명에서 논의한다. 도 2는 하나의 환자 모집단의 반응을 설명하는 수학적 모형 뿐만 아니라 치료할 특정 환자의 관찰된 반응 데이터를 기반으로 하는, 환자-특이적 약물 투여를 제공하는 방법의 일례를 도시하는 흐름도(150)이다. 도 2의 흐름도(150)에서, 이 예시적 방법은 152에 나타난 바와 같이 수학적 모형-기반 환자-특이적 약물 투여 요법 권고 시스템(200)을 제공하는 것으로 시작된다. 예시적 시스템(200)을 도 3에 나타내었고, 이하 상세하게 논의된다. 예를 들어, 시스템(200)은 일반용 데스크탑, 랩탑/노트북 또는 태블릿 컴퓨터와 같은 전형적인 종래의 하드웨어 및 소프트웨어를 포함한다. 그러나, 본 발명에 따른 시스템(200)은 하기 방법을 수행하기 위한 시스템을 특별히 구성하기 위하여 마이크로프로세서-실행가능 명령어를 포함하는 하드웨어 및/또는 소프트웨어로 더욱 특별하게 구성된다.

[0033] [0042] 도 2에서, 본 발명의 방법은 다음으로, 154에 나타난 바와 같이, 적어도 하나의 수학적 모형을 시스템에 제공한다. 일 구현예에서, 수학적 모형은 소프트웨어 모듈 또는 사실상 모듈형인 라이브러리의 일부로서 제공되며, 이는 하기 방법을 수행하기 위한 시스템을 특별히 구성하기 위하여 마이크로프로세서-실행가능 명령어를 포함하는 소프트웨어 프로그램에 의하여 조정된다. 예를 들어, 이들 모형은 시스템에 사전-저장될 수 있고, 주기적 방식으로, 예컨대 시스템에 저장되기 위하여 주기적으로 배포되는 업데이트의 일부로서 시스템에 추가될 수 있으며, 또는 인터넷이나 다른 주문형 네트워크 또는 다른 전자 미디어로부터 다운로드될 수 있다. 대안적으로, 수학적 모형은 소프트웨어 모듈이나 라이브러리의 일부가 아닐 수 있으며, 그보다는 소프트웨어 프로그램에 하드-코딩되거나, 소프트웨어 프로그램의 중요한 부분, 단일 소프트웨어 프로그램일 수 있다. 이상의 모든 경우에, 도 2의 단계 154에 나타난 바와 같이, 모형은 시스템에 입력값으로 제공되며, 시스템의 메모리에, 예컨대 도 3의 수학적 모형 데이터 저장소(218a)에 저장된다.

[0034] [0043] 적합한 것이면 어떠한 수학적 모형도 사용될 수 있다. 적합한 수학적 모형은, 투여 요법과 특정 약물에 대한 관찰된 환자 노출 및/또는 관찰된 환자 반응(총괄하여 "반응") 간의 관계를 설명하는 수학적 함수 (또는 함수의 집합)이다. 따라서, 수학적 모형은 하나의 환자 모집단에 대한 반응 프로파일을 설명한다. 일반적으로, 이 기술분야의 숙련자가 이해하는 바와 같이, 수학적 모형의 개발은 가장 잘 "맞는" 곡선을 정의하거나 관찰된

임상 데이터를 설명하는 수학적 함수/식을 개발하는 것을 수반한다.

- [0035] [0044] 또한, 전형적 모형은 반응에 대하여 특정 환자 특징의 기대되는 영향을 설명할 뿐만 아니라, 환자 특징 만으로는 처리될 수 없는 설명되지 않은 가변성의 양을 계량한다. 이러한 모형에서, 환자 특징은 그 수학적 모형 내에서 환자 요인 공변인으로서 반영된다. 따라서, 수학적 모형은 전형적으로, 잠재적인 임상 데이터와 그 환자 모집단에서 나타나는 관련된 가변성을 설명하는 수학적 함수이다. 이들 수학적 함수는 "평균적" 또는 전형적 환자로부터의 개별 환자의 편차를 설명하는 용어를 포함하여, 이 모형이 주어진 투여량에 대한 결과의 다양성을 설명하거나 예측하도록 해주고, 이 모형이 단지 수학적 함수가 아니라 통계적 함수가 되도록 하지만, 이들 모형과 함수는 본 명세서에서 일반적으로 비제한적 방식으로 "수학적" 모형 및 함수라고 칭한다.
- [0036] [0045] 수많은 적합한 수학적 모형이 이미 존재하고 있으며, 약물 개발과 같은 목적으로 사용됨을 이해할 수 있을 것이다. 환자 모집단에 대한 반응 프로파일을 설명하고 환자 요인 공변인을 처리하는 적합한 수학적 모형의 예로서, 약동학적(pharmacokinetic: PK) 모형, 약역학적(pharmacodynamic: PD) 모형 및 노출/반응 모형을 들 수 있으며, 이들은 이 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 이러한 수학적 모형은 일반적으로 공개되어 있거나 제약회사, 상호-검토된 논문(peer-reviewed literature) 및 FDA나 그밖의 규제 기관으로부터 얻을 수 있다.
- [0037] [0046] 바람직한 일 구현예에서, 단일 약물에 대하여 다수의 수학적 모형이 사용가능한 정도로 시스템(200)에 입력값으로 제공됨을 알아야 한다. 각 수학적 모형은 시스템(200)의 메모리(218)에 수학적 함수로서 및/또는 축적된 라이브러리 모듈 형태로 저장될 수 있다.
- [0038] [0047] 그런 다음, 본 발명의 방법은, 단계 156에서와 같이, 환자-특이적 특징을 갖는 특정 환자를 식별한다. 이 단계는 의사나 다른 사람에 의하여 수행될 수 있으며, 예를 들어 환자를 검사하고, 환자-특이적 요인, 예컨대 성별, 연령, 체중, 인종, 질환 단계, 질환 상태, 선행 치료, 기타 동반 질환 및/또는 기타 통계 및/또는 랩 테스트 결과 정보를 수집 및/또는 측정하는 것을 수반한다. 더욱 구체적으로, 이는 수학적 모형(들) 내에 환자 요인 공변인으로서 반영되는 환자 특징을 식별하는 것을 수반한다. 예를 들어, 모형이 체중 및 성별 공변인의 함수로서 전형적 환자 반응을 설명하도록 만들어졌다면, 이 단계는 환자의 체중과 성별 특징을 식별하는 것을 포함할 것이다(예컨대, 175 파운드, 남자). 그밖의 특징은 반응을 예측하는 것으로 보여왔던 것으로 식별될 수 있으며, 따라서 수학적 모형에서 환자 요인 공변인으로서 반영될 수 있다. 예를 들어, 이러한 환자 요인 공변인은 체중, 성별, 인종, 랩 테스트, 질환 단계 및 기타 객관적 및 주관적 정보를 포함할 수 있다.
- [0039] [0048] 다음으로, 본 발명의 방법은, 단계 158에서 나타낸 바와 같이, 시스템(200)에 환자-특이적 특징을 입력값으로 제공한다. 예를 들어, 이는 도 3에 나타낸 바와 같이, 시스템(200)의 키보드(208), 마우스(210) 또는 터치스크린, 바코드/스캐너, 또는 기타 인터페이스 장치(212)를 통하여 입력값을 제공함으로써 의사나 다른 시스템 작업자에 의하여 수행될 수 있다. 환자-특이적 특징은 시스템(200)의 메모리(218)에 데이터베이스 기록의 형태로, 예컨대 도 3의 환자 요인 데이터 저장소(218b)에 저장될 수 있다. 따라서, 입력된 환자 특징은 모형과 공동으로 사용되어, 이하 논의되는 바와 같이 특정 환자의 필요에 가장 적합한 투여 요법을 찾아 낼 수 있다. 더욱 구체적으로, 입력된 환자 특징은 모형(들)과 공동으로 사용되어, "공변인에 대하여 전형적" 투여 요법을 찾아낼 수 있으며, 즉 모형(들)은 특정 환자의 공변인 특징(예컨대, 전형적 175 파운드의 남자 환자)을 갖는 전형적 환자에 적합한 "공변인에 대하여 전형적" 투여 요법을 예측하는데, 이는 전형적 PI 보다 더 나은 투여 요법을 제공하게 될 가능성이 높다. "공변인에 대하여 전형적" 투여 요법을 개발하는 이러한 모형의 사용은 이하에서 논의된다.
- [0040] [0049] 이 실시예에서, 단일 약물에 대하여 환자 반응을 설명하는 다수의 서로 다른 수학적 모형이 시스템(200)에 입력값으로 제공된다. 따라서, 이후 시스템은, 단계 160에 나타낸 바와 같이, 베이지안 모형 평균화를 수행하여, 시스템에 입력값으로 제공된 수학적 모형 및 이 모형(들)에 의하여 환자 요인 공변인으로서 처리된 환자-특이적 특징의 함수로서 복합 수학적 모형을 개발한다. 더욱 구체적으로는, 단일 약물에 대한 이들 다수의 수학적 모형은 시스템(200)에 의하여 처리되어, 베이지안 모형 평균화를 이용하여 그 약물에 대한 복합 수학적 모형을 만든다. 복합 수학적 모형은, 도 3에 나타낸 바와 같이, 시스템(200)의 메모리(218), 예컨대 랩(RAM) 또는 복합 모형 데이터 저장소(218c)에 저장될 수 있다.
- [0041] [0050] 일반적으로, 베이지안 모형 평균화는 특수화 불확실성을 분석하고, 대안적 모형 특수화에 대하여 어떤 결과의 견고성을 확인하는 체계적인 방법을 제공한다. 베이지안 모형 평균화는 매개변수의 정확성이 부족할때서 나올 수 있는 모형 불확실성, 모형의 잘못된 특수화, 또는 단일 모형을 사용함으로써 발생되는 기타 결함을 처리한다. 어떤 모형들의 범주로부터 단일 모형을 선택하고 이 모형을 기반으로 추론을 만드는 표준적 실무는 모형 불확실성을 무시하기 때문에, 예측 성능을 손상시키고 증거의 강도를 과대평가할 수 있다. 베이지안 모형 평

균화는 모형 불확실성을 추론에 통합하도록 한다. 베이지안 모형 평균화의 기본적 개념은 여러 모형을 포함하는 하나의 모형 공간에 가중 평균을 기반으로 추론을 만드는 것이다. 이 접근법은 예측과 매개변수 추정치 모두에 있어 모형 불확실성을 처리한다. 얻어진 추정치는 모형 불확실성을 통합하므로, 추정치에서 실제 불확실성을 더 잘 반영할 수 있다. 여러 가지 수학적 모형이 공지된 상태에서, 이들 모형의 베이지안 평균화는, 원래의 개별 모형을 생성하는데 사용되는 데이터의 양, 이들 모형의 정확성과 성능, 베이지안 평균화 단계 중에 결합된 모형의 개수에 비해 가중된, 환자 반응의 가중 추정치를 산출하며, 또는 그외의 가중(weighting)은 사용자에 의하여 정해지거나 마르코프 연쇄 몬테카를로(Markov-Chain Monte-Carlo: MCMC) 접근법을 이용하여 시스템에 통합될 수 있다. 따라서, 단일 약물에 대한 다수의 수학적 모형으로부터 복합 수학적 모형을 개발하는 것은 단일 모형에 존재할 수 있는 한계를 보상하고, PI를 만드는데 전형적으로 사용되는 것보다 완전하고 견고한 수학적 모형을 제공한다.

[0042] [0051] 베이지안 모형 평균화 기법은 이 기술 분야에 잘 알려져 있다. 베이지안 모형 평균화를 시행하기 위한 방법은 평균화될 데이터의 유형 및 모형에 따라 달라지지만, 가장 보편적으로는 마르코프 연쇄 몬테카를로 모형 구성(MC3) 방법을 이용하여 평균화한다. 베이지안 모형 평균화에 이용되는 방법을 예시하는 설명은 Hoeting JA, Madigan D, Raftery AE, Volinsky CT. Bayesian Model Averaging: A Tutorial. Statistical Science 1999, 14(4):382-417에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 인용되어 본 명세서에 통합된다.

[0043] [0052] 베이지안 평균화를 수학적 모형에 적용하기 위한 기법은 이 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 수학적 기법인 베이지안 평균화는 정치학 (예컨대, Bartels, Larry M., Specification Uncertainty and Model Averaging, American Journal of Political Science 41:641-674; 1997 참조), 교통 흐름과 사고율의 평가 (예컨대, Demirhan H Hamurkaroglu C, An Application of Bayesian Model Averaging Approach to Traffic Accidents Data Over Hierarchical Log-Linear Models, Journal of Data Science 7:497-511; 2009 참조), 및 독성학적 평가 (예컨대, Morales KH, Ibrahim JG, Chen C-H Ryan LM, Bayesian Model Averaging With Applications to Benchmark Dose Estimation for Arsenic in Drinking Water, JASA 101(473):9-17, 2006 참조)의 맥락에서 잘 알려져 있다.

[0044] [0053] 추가적 예로서, 베이지안 모형 평균화는 다수의 수학적 모형을 사용하여 예측하는 방법이며, 잘 알려진 바와 같이, 예컨대 일기예보 분야에서, 다른 모형에 의한 다른 경로의 함수로서 열대 폭풍의 가능성이 가장 높은 경로를 예측한다 (예컨대, Raftery AE, Gneiting T, Balabdaoui F, and Polakowski M, Using Bayesian Model Averaging to Calibrate Forecast Ensembles, Mon. Wea. Rev., 133, 1155-1174; 2005 참조).

[0045] [0054] 본 발명에서와 동일하게, 베이지안 모형 평균화 접근법은 다수의 환자 반응 모형이 존재할 경우 환자 반응을 예측하는데 사용된다. 도 7a에 다수의 수학적 환자 반응 모형에 대한 베이지안 모형 평균화의 일례를 나타내었다. 도 7a를 보면, 적색(A) 및 녹색(B) 점선은 서로 다른 두개의 수학적 모형으로부터 기대되는 농도 시간 프로파일을 표현한다. 적색 점선(A)은 Xu Z 등의 문헌(Xu Z, Mould DR, Hu C, Ford J, Keen M, Davis HM, Zhou H, A Population-Based Pharmacokinetic Pooled Analysis of Infliximab in Pediatrics)에 개시된 첫번째 수학적 모형에서 도출된다. 녹색 점선(B)은 Fasanmade AA 등의 문헌(Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, Davis HM, Zhou H, Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis, Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65(12):1211-28)에 개시된 두번째 수학적 모형에서 도출된다. 이 예시에서, 양모형으로부터 도출된 농도 시간 프로파일이 활용되어, 도 7a에 나타난 바와 같이, 가중 평균을 표현하는 복합 모형 (청색 점선(C)으로 나타남)이 베이지안 모형 평균화에 의해 생성된다.

[0046] [0055] 그러나, 본 발명의 방법 및 시스템은 도 2에서 예시한 바와 같은 다수의 모형을 필요로 하지 않음을 유의해야 한다. 다른 구현예에서, 단일 모형이 복합 모형 대신에 사용될 수 있으며, 그에 따라 베이지안 모형 평균화 단계를 생략할 수 있다.

[0047] [0056] 또한, 한가지 이상의 수학적 모형이 입력값으로 제공되고, 다수의 약물 각각에 대하여 시스템(200)에 저장될 수 있으나, 도 2의 예시에서는 오직 한 가지 약물만 예시적인 목적으로 논의되었다.

[0048] [0057] 도 2를 보면, 단계 162에 나타난 바와 같이, 다음으로 시스템(200)은 베이지안 예측을 수행하여, 복수개의 제안된 투여 요법 각각에 대하여 전형적 환자 반응을 예측한다. 이 단계는 모형 및 복합 수학적 모형 내의 환자 요인 공변인으로 처리되는 환자-특이적 특징의 함수로서 특정 환자에 대한 투여 요법을 시험(test)하는, 시스템의 베이지안 예측 기법의 이용을 수반한다. 예측된 환자 반응은 시스템 메모리(218), 예컨대 투여 요법 예측 데이터 저장소(218e)에 저장될 수 있다. 복합 모형에 기반한 이러한 예측은 환자-특이적 특징("공변인에 대하여 전형적" 값이라고 칭함)을 갖는 전형적 환자에 대한 예측된 반응을 기반으로 하여 투여 요법을 평가하는

것이다. 베이지안 예측을 수학적 모형에 적용하는 기법은 이 기술 분야에 잘 알려져 있다.

- [0049] [0058] 일반적으로, 베이지안 예측은 수학적 모형 매개변수를 사용하여 다양한 투여 요법에 대하여 특정 환자가 보일 가능성 있는 반응을 예측하는 것이다. 특히, 이 단계에서 예측은 제안된 투여 요법을 실제로 수행하기 전에 제안된 투여 요법에 대한 환자의 가능성 있는 반응을 알아낼 수 있게 해준다. 따라서, 이 예측은 복수개의 서로 다른 제안된 투여 요법(예컨대, 다양한 투여량, 투여 간격, 및/또는 투여 경로)을 시험하는데 사용되어, 모형/복합 모형에서 환자-특이적 요인 및/또는 데이터에 의하여 예측되는 대로, 각각의 투여 요법이 환자에게 어떻게 영향을 끼칠지 알아낼 수 있다.
- [0050] [0059] 달리 말하면, 이 예측 단계는 공지된 모형을 사용하여 그 공지된 모형이 투여 요법을 평가할 수 있는 범위만큼 투여 요법을 평가하는 것이므로, 특정 환자의 환자 요인 공변인을 갖는 전형적 환자에 대한 분석으로 제한된다. 산출된 투여 요법(만족할만한 또는 최선의 예측된 환자 반응에 해당됨)은 PI가 제공할 수 있는 것보다는 더 정확할 것이지만, 이는 치료 받는 환자의 특이적 특징을 처리하는 것은 아니기 때문에 치료 받는 특정 환자를 위하여 실제로 개인화된 것은 아니다. 예를 들어, 어떤 특정한 175 파운드의 남자 환자는 특정 투여 요법에 대하여 전형적인 175 파운드의 남자와는 다르게 반응할 수 있다. 따라서, 복합 모형은 환자-특이적 특징을 갖는 전형적 환자에게 적합한 및/또는 최적이라고 기대되는 투여 요법을 예측하는데 사용된다.
- [0051] [0060] 더욱 구체적으로, 본 발명의 시스템은 다수의 환자 반응 예측을 수행하여, 복합 모형을 참조 및/또는 처리함으로써 환자 특징을 기반으로 하는 다수의 제안된 투여 요법을 평가한다. 이 시스템은 각 투여 요법이 치료 목적 또는 타겟 프로파일을 충족하기에 적합한지 아니면 부적합한지를 결정할 수 있다. 예를 들어, 타겟 프로파일은 혈중 농도의 저점(低點, trough)이 치료적 임계값 보다 높게 유지시키는 것을 포함할 수 있다. 또한, 이 시스템은 다양한 투여 요법에 대한 환자 반응의 예측들을 비교하여, 치료 목적 또는 타겟 프로파일을 성취하는데 있어 만족할만하거나 최선의 투여 요법을 만들 수 있다.
- [0052] [0061] 일 구현예에서, 사용자에게 의하여 수동의 및/또는 임의의 방식으로 다수의 제안된 투여 요법이 입력값으로 시스템에 제공된다. 예를 들어, 사용자는 타자로 입력하여 평가될 투여 요법을 제안할 수 있으며, 시스템은 이에 대응하여 베이지안 예측을 수행하여 제안된 투여 요법에 대한 환자 반응을 예측할 것이다. 그런 다음, 사용자는 평가될 또다른 투여 요법을 다른 입력값으로 제공할 수 있다. 예를 들어, 투여량, 투여 간격 및/또는 투여 경로는 평가될 제안된 투여 요법들 중에 다양할 수 있다. 이 방법은 의사가 복합 모형에 대하여 제안된 투여 요법을 시험할 수 있게 해주는, 환자 요인 공변인을 처리하는 연속-함수의 수학적 모형에 기반한 정교한 접근법 이기는 하지만, 본질적으로는 시행착오적 접근법이다.
- [0053] [0062] 다른 일 구현예에서, 본 발명의 시스템은 자동화된 검색 알고리즘을 따라 자동적으로 투여 요법을 제안하고 제안된 투여 요법을 시험하여 공지된 임상 경험의 범위 내에서 투여 요법을 최적화한다. 바람직한 일 구현예에서, 알고리즘의 최적화는 베이지안 예측을 사용하지만, 투여량, 투여 간격 및/또는 투여 경로를 체계적으로 제안한다. 원하는 목표를 달성하는 투여 요법은 실행가능한 것으로 표시되어 시스템에 저장된다. 얻어진 산출값은 원하는 임상 결과를 달성할 것으로 기대되는 일련의 가능한 초기 투여 요법으로서, 복합 수학적 모형 및 환자 요인 공변인에 의하여 예측된 것이다.
- [0054] [0063] 도 4a 내지 4p를 참조하여 예시적 일 실시예를 이하에 개시한다. 도 4a 내지 4p를 보면, 16명의 서로 다른 환자(ID:1 내지 ID:16) 각각에 대하여 환자 반응이 마지막 투여 이후부터의 시간의 함수로서 나타난다 (Time scaled logic diagram: TSLD, 시간(hours)). 더욱 구체적으로, 청색 선(Y)는 인플릭시맵에 대한 전술한 공지된 수학적 모형(Xu et al)을 사용하여 개발된다. 더욱 구체적으로, 각 청색 선(Y)는, 이 수학적 모형과 이 공지된 모형 내에 공변인으로 제공된 환자-특이적 요인(예컨대, 체중)을 사용하여 예측된 평균의 ("전형적") 기대되는 환자 반응의 도표(plot)이다. 따라서, 이 청색 선(Y)은 복수의 환자에 대하여 축적된 임상 데이터를 표시하므로, 다소 "평균적" 또는 "전형적" 표시이다. 그러므로, 도 4로부터 어떤 개별 환자 반응(속이 빈 원 기호)은 청색 선 보다 높으며(ID:1 및 ID:5에서), 나머지 개별 환자 반응은 청색 선 보다 낮다(ID:3, ID:7, 및 ID:9).
- [0055] [0064] 따라서, 청색 선 ("공변인에 대하여 전형적") 권고는, 환자 요인을 고려하지 않거나, 중요한 환자 요인을 전부 고려하지는 않거나, 거칠게 단계화된 기대되는 환자 반응에 기반하는 PI에 있는 투여 표시에 비해 더 좋을 가능성이 높다. 그러나, 청색 선(Y)은 때로 개체간 가변성 또는 "BSV"라고 불리는, 동일한 환자 요인을 갖는 환자간에 보이는 반응의 가변성을 고려하지 않기 때문에, 특정 환자에 대한 최적의 투여 요법을 반드시 제공하지는 못한다. 따라서, 동일한 환자 요인을 갖는 두명의 환자는, 공지된 모형(들)에서 개별 환자 요인으로 설명되지 않는 가변성의 결과로, 치료 약품의 특정한 투여에 대하여 서로 다른 관찰된 반응을 가질 수 있다.

- [0056] [0065] 본 발명의 교시에 따르면, 본 발명의 시스템은 도 4a에 나타난 청색 선(Y)에 근거하여 제안된 투여 요법(들)에 대한 환자 반응을 예측한다(도 2b, 단계 162). 특히, 도 4의 ID:3에 있어, 환자 요인(공변인)에만 기반하여 시스템에 의하여 제공된 초기 투여 요법은 청색 선을 반영하는 반응을 도출할 것으로 기대된다.
- [0057] [0066] 도 4를 보면, 이하에 설명되는 적색 선(Z)은 본 발명의 교시에 따라 개발된 것으로, 모형의 공변인인 환자-특이적 요인만을 처리하는 것이 아니라, 본 발명에 일치하는 관찰된 환자-특이적 반응을 처리한다. 더욱 구체적으로, 적색 선(Z)은 관찰된 환자-특이적 반응을 반영하기 위하여 베이지안 갱신된 수학적 모형을 기반으로 한 것이다. 따라서, 적색 선(Z)은 치료 받는 특정 환자에 적합한 투여로서 더욱 대표적일 수 있다. 이하에서 더욱 자세히 논의되는 바와 같이, 본 발명에 따라, ID:3에 대한 차후의 투여 요법 권고는(베이지안 예측을 이용), 관찰된 환자 데이터(예컨대, 속이 빈 원)을 처리하는 베이지안 갱신 복합 모형(예컨대, 도 7b에서 청색 실선(D) 또는 도 4에서 적색 선(Z))에 기반하게 될 것이다.
- [0058] [0067] 따라서, 도 4의 실시예에서, 청색 선(Y) 및 각 환자 ID:1 내지 ID:16에 대한 환자 반응으로 예측된 적색 선(Z)은 서로 다르며, 이는 모형 내의 공변인인 환자-특이적 요인 및 관찰된 환자-반응 데이터에 기반하기 때문이다.
- [0059] [0068] 하나 이상의 예측된 전형적 환자 반응을 제공하기 위하여 베이지안 예측을 1회 이상 수행한 후, 의사 및/또는 시스템은 적절한 투여 요법을 알아내기 위하여 다양한 예측을 비교할 수 있다.
- [0060] [0069] 도 2를 다시 참조하면, 예시적 방법의 다음 단계는, 단계 164에 나타난 바와 같이, 예측된 반응의 함수로서 시스템이 권고된 전형적 투여 요법을 결정하는 것을 수반한다. 예를 들어, 권고된 전형적 투여 요법은 치료 목적의 달성을 위해 시험된 복수개의 베이지안 예측값 중의 하나로서 실현가능성(feasibility) 및 실행가능성(practicability) 등에 근거하여 시스템(200)에 의하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 권고된 전형적 투여 요법은, 노출(즉, 약품 농도)을 치료적 수준보다 높게 유지할 수 있는 것으로 밝혀진 몇가지 시험된/예측된 제안된 투여 요법 중의 하나로서 선택될 수 있다. 예를 들어, 도 10b 내지 10f에서, "어려운(difficult) 환자"에 대하여 베이지안 예측을 이용하여 다수의 투여 간격을 시험하였다. 도 10b 내지 10f를 통해 알 수 있듯이, 이 예측은 1, 2 및 4주의 투여 간격을 포함하는 투여 요법이 약품 농도를 목표 수준(혹색 점선으로 표시됨)으로 유지할 수 있음을 보여준다.
- [0061] [0070] 예시된 일 구현예에서, 시스템(200)은 권고된 전형적 투여 요법의 목록을 디스플레이 장치(214)를 통해 의사에게 보여주거나, 권고된 투여 요법의 목록을 연결된 프린터를 통해 인쇄하도록 하거나, 또는 전자 데이터 전송에 의해 링크(219)를 통해 의사의 모바일 전산 장치, 약국, 병원, 클리닉, 환자 등의 전산 시스템으로 전달하게 한다. 예를 들어, 검사한 투여 요법에서 선택된 부분집합(예컨대, 상위 3, 상위 10 등)은 권고된 또는 제안된 투여 요법으로서 시스템에 의하여 사용자에게 산출된다. 이 기술 분야의 숙련자에게 "최선의" 투여 요법의 특징은 약물 특징 및/또는 치료 목적에 따라 다양할 것임이 이해될 것이다. 따라서, 도 10b 내지 10f의 실시예에서, 농도(채워진 원)를 목표 농도(점선) 보다 높게 유지하리라 기대되는 것으로 밝혀진 "어려운 환자"에 대한 투여 요법(즉, 1, 2 및 4주 투여 간격)은 단계 164의 권고된 전형적 투여 요법(들)로서 전시되고, 인쇄되거나, 전송될 것이다.
- [0062] [0071] 다음으로, 이 예시적 구현예에서, 의사는 시스템에 의하여 산출값으로 제공된 권고된 전형적 투여 요법(들)을 검색할 수 있으며, 환자에게 수행할 초기 투여 요법을 결정한다. 이렇게 함으로써, 의사는 목록으로부터 투여 요법을 선택하거나, 의사의 판단에 따라 권고된 투여 요법을 수정할 수 있다.
- [0063] [0072] 권고된 투여 요법 및/또는 초기 투여 요법을 결정하는데 있어, 의사 및/또는 시스템에 의하여 다양한 고려사항이 참작될 수 있다. 예를 들어, 주요 고려사항은 특정 치료 목적, 예컨대 최소한의 혈중 농도를 유지하는 것, 목표 혈압을 유지하는 것 등을 충족시키는 것일 수 있다. 그러나, 다른 고려사항, 예컨대 준수의 용이성, 일정(scheduling) 고려, 약물/치료 비용 등도 참작될 수 있다. 본 발명의 시스템은 권고된 전형적 투여 요법(들)을 결정하는데 있어, 그밖의 고려사항을 고려하는 효용 함수(utility functions)를 포함할 수 있다.
- [0064] [0073] 다음으로, 단계 166에 나타난 바와 같이, 의사는 직접적 또는 간접적으로 초기 투여 요법을 수행한다. 도 1을 참조하여 진술한 종래 기술의 기법과 비교할 때, 이 초기 투여 요법은, 환자 개인적 특징의 함수로서 기초의(underlying) 복합 수학적 및 통계적 모형(들)의 해석에 기반을 두고 있으므로, 이 방식이 수행되는 특정 환자에게 더욱 개인화된 것이다. 달리 말해서, 이 초기 투여 요법은 모형에 의해 결정된, 공변인에 대하여 전형적 투여 요법을 반영하므로, 특정 환자 특징을 갖는 전형적 환자에게 적합하다. 따라서, 이 초기 투여 요법은 일반적인 PI 투약 정보에서 반영된 것과 같은, 기초 모형 데이터의 거친 해석에만 기반하는 것이 아니다. 추가

적으로, 이는 베이지안 예측 과정의 일부로서, 단일 모형 또는 다수의 수학적 모형의 베이지안 모형 평균화에 의해 얻어진 복합 모형에서 환자 요인 공변인으로 포착된 환자 특징의 함수로서, 다양한 투여량, 투여 간격 및 투여 경로의 평가 후 얻어진 예측된 산출값에 기반하는 것이다.

- [0065] [0074] 초기 기간 후에, 이 예시적 방법에서, 의사는, 단계 168 및 170에서 나타난 바와 같이, 환자를 추적하여 초기 투여 요법에 대한 환자 반응을 평가하고, 예컨대 환자 반응이 불충분하기 때문에, 투여 조정이 타당한지 결정한다. 이러한 단계는 도 1을 참조하여 진술한 바와 같이 종래의 방식으로 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 이는 수행된 투여 요법에 대한 환자 반응을 반영하는 랩 테스트 결과를 얻는 것, 환자를 검진하는 것, 및/또는 환자가 어떻게 느끼는지 물어보는 것을 수반할 수 있다.
- [0066] [0075] 이 예시된 구현예에서, 단계 170에서 투여 조정이 타당하지 않다고 결정되면, 170, 186 및 188에서 나타난 바와 같이, 투여 조정은 중단되고 이 방법이 종료된다.
- [0067] [0076] 그러나, 단계 170에서 투여 조정이 타당하다고 결정되면, 170 및 172에 나타난 바와 같이, 평가로부터 얻은 환자 반응 데이터가 시스템(200)에 입력값으로 제공된다. 예를 들어, 이러한 입력은 양적 및/또는 질적 랩 테스트 결과 데이터 및/또는 의사의 평가를 시스템(200)에 입력하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 변경되었을 수도 있는 환자 특징이 평가되고 및/또는 시스템에 입력값으로 제공될 수 있다. 특히, 이 단계는 갱신된 관찰된 측정 환자 반응 및 특정 환자로부터 얻어진 갱신된 환자-특이적 특징을 입력하는 것을 수반한다.
- [0068] [0077] 선택적으로, 본 발명의 시스템은, 주요 개별화 모형 매개변수가 주요 전형적 매개변수값으로부터 표준 편차 ± 3 을 초과하는 경우, 이 특정 환자의 반응은 이 환자가 제안된 치료에 충분히 반응하지 않을 것임을 제시하기 때문에, 이 환자에게 치료 약품을 계속 사용하는 것이 타당하지 않을 수 있음을 표시하도록 구성될 수 있다.
- [0069] [0078] 도 2를 다시 참조하면, 다음으로 시스템(200)은, 단계 174에서 나타난 바와 같이, 기초 수학적 모형 각각에 대하여 베이지안 갱신을 수행하여, 입력된 환자 반응 데이터를 기반으로 입력된 환자-특이적 특징(모형 내에서 환자 요인 공변인으로 추적됨)의 함수로서 각 모형을 갱신한다. 좋기로는, 이 단계는 반복 베이지안 갱신을 이용하여 수행되며, 다음 투여 요법의 개발 및/또는 투여 직전에 추가적으로 수행된다. 관찰된 환자-특이적 데이터를 통한 이러한 갱신은 특정 환자의 관찰된 반응을 고려하므로, 모형들 자체 내에서 처리되지 않는 개체 간 가변성(BSV)을 처리하도록 모형(들)을 갱신한다. 따라서, 베이지안 갱신의 적용은 소프트웨어가 환자 상태의 변화 또는 환자 요인을 처리하도록 함으로써, 내재적으로 투여 요법 예측 및 권고를 수정한다.
- [0070] [0079] 베이지안 갱신을 수학적 모형에 적용하는 기법은 이 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Duffull 등의 문헌 참조 (Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, and Begg EJ Comparison of two Bayesian approaches to dose-individualization for once-daily aminoglycoside regimens Br J Clin Pharmacol. 1997; 43(2): 125-135).
- [0071] [0080] 일반적으로, 베이지안 갱신은, 추가적인 증거가 얻어질 때 가정에 대한 확률 추정치를 갱신하는데 있어 베이즈의 법칙이 사용되는 방법인 베이지안 추론을 수반한다. 베이지안 갱신은 시간에 따라 (연속적으로) 수집되는 데이터의 동적 분석에서 특히 중요하다. 본 발명에 적용되는 방법은 노출 및/또는 반응의 시간 절차를 설명하는 모형을 사용할 뿐만 아니라, 노출 및 반응의 설명되지 않은 (임의의) 가변성을 설명하는 용어를 포함한다. 이는 "사전의 것(prior)"을 적용하여 기초 가설을 형성하는 것을 수반한다. "사전 분포(prior distribution)"는 데이터가 관찰되기 전의 매개변수의 분포이다. 본 발명의 실시예에서, 사전 분포는, 관찰된 개별 환자 데이터의 영향 없이 어떤 약물의 투여 후에 기대되는 노출 및/또는 반응을 설명하는 일련의 기초 수학적 모형이다. 본 발명의 실시예에서, 이는 초기 투여 요법을 위하여 만들어진 초기 추정치일 것이다. "표본 분포"는 매개변수에 대하여 조건부인 관찰된 데이터의 분포이다. 이는 특히 매개변수(들)의 함수로 볼 때, "우도(likelihood)"라고도 칭하며, 관찰된 반응 데이터이다. "주변 우도 (때때로 증거 또는 "사후의 것(the posterior)"이라 함)"은 매개변수(들)을 통해 소위된 관찰된 데이터의 분포이다. 본 발명의 실시예에서, 이는 입력된 관찰된 반응 데이터에 의하여 갱신된 후의 모형이 될 것이다. 따라서, 베이즈의 법칙은 반복적으로 적용될 수 있다. 즉, 관찰된 반응 데이터를 입력한 후 산출된 사후 확률은 다음 관찰되는 반응의 사전 확률로서 처리될 수 있으며, 새로운 증거로부터 연산된 새로운 사후 확률로서 처리될 수 있다. 이 과정을 "베이지안 갱신"이라고 칭한다. 베이지안 갱신의 결과는 관찰된 데이터에 조건부인 매개변수의 집합이다. 이 과정은 사전 분포(본 발명의 실시예에서, 이는 모든 기초 모형이다)로부터 매개변수를 표본추출하는 것, 및 기초 모형을 기반으로 하여 기대되는 반응을 계산하는 것을 수반한다. 각각의 기초 모형에 대하여, 모형 기대치와 관찰된 데이터 간의 차이를 비교한다. 이 차이를 "목적 함수"라고 한다. 다음으로, 매개변수는 목적 함수를 기반으로

조정되며, 새로운 모형 기대치와 관찰된 데이터 간의 차이를 비교함으로써, 새로운 매개변수를 관찰된 데이터에 대하여 시험한다. 목적 함수가 최대한 작아져서(목적 함수를 최소화) 매개변수가 현재 데이터를 가장 잘 설명할 수 있을 때까지 이 과정을 반복적으로 수행한다. 따라서, 모든 기초 모형은 베이지안 갱신의 대상이다. 일단 모든 모형이 갱신되면, 베이지안 평균화를 수행하여 새로운 복합 모형이 얻어진다.

[0072] [0081] 목적 함수의 전체 최소값을 확실하게 얻을 수 있도록, 본 발명의 방법은, 목적 함수 표면이 적절히 탐구되어, 실제 전체 최소값(관찰된 환자 반응 데이터의 최선의 설명을 반영하지 않는 부분적 최소값이 아님)이 성취될 수 있도록 하는 과정에서 몇가지 변동을 끼어 넣는 임의 함수의 사용을 수반할 수 있다. 모형이 실제 전체 최소값을 달성하도록 하기 위한 임의 함수의 사용은 확률 근사 예상 방법 분야에서 잘 알려져 있다. 그러나, 이러한 임의 함수의 사용은 베이지안 갱신에 있어서는 새로운 것으로 생각된다.

[0073] [0082] 예시적 목적에서, 이하 도 6a 내지 6d를 참조하여, 세가지 매개변수(CL, V 및 σ 를 포함하는 단일 모형의 예에 대한 반복적 베이지안 갱신을 포함하는 실시예를 설명한다. 도 6a 내지 6d를 보면, 각 도면 하단의 수는 매개변수의 우도(l_i)를 나타내는데, 우도는 매반복에서 선택된 모형 매개변수($\Theta_i \sigma_i$)에 대한 관찰된 데이터(y_{ij})의 확률이다 $\{l_i = P(\Theta_i \sigma_i)\}$. 반복 과정에서, 시스템은 먼저 사전(전형적) 매개변수값(CL₁, V₁ 및 σ_1 , 도 6a)을 시험하고, 이들 매개변수값을 사용하여 함수를 계산한다. 그런 다음, 시스템은 계산값(곡선)을 관찰된 데이터(채워진 원)와 비교하고, 우도(예컨대, 도 a의 아래에 나타냄)를 연산한다. 그 후, 시스템은 특정된 사전 분포로부터 시험할 다른 매개변수 집합(CL₂, V₂ 및 σ_2 , 도 6b)을 선택하고, 매개변수의 두번째 집합을 사용하여 함수를 계산한다. 관찰된 데이터(채워진 원)와 예측값(곡선)이 더욱 가까워지면(예컨대, 우도가 커지면), 소프트웨어는 매개변수의 두번째 집합을 선택할 때 사용된 것과 동일한 경향을 따라 매개변수의 세번째 집합을 선택할 것이다. 따라서, 매개변수의 두번째 집합이 매개변수의 첫번째 집합 보다 작으면, 매개변수의 세번째 집합은 값이 그보다 더 작아질(낮아질) 것이다. 관찰된 데이터와 예측된 함수가 멀어지면(예컨대, 우도가 작아지면), 시스템은 자동적으로 다른 경로를 선택하여, 두번째 매개변수보다는 크지만 첫번째 매개변수보다는 작은 새로운 추정치를 선택할 것이다. 시스템이 관찰된 값과 예측한 값의 일치도를 더 이상 개선시킬 수 없을 때까지 이 과정을 반복한다(CL₄, V₄ and σ_4 , 도 6d). 모든 매개변수가 반드시 상기와 같은 경향을 따르지는 않으며 어떤 매개변수값은 초기값보다 더 클 수 있고, 어떤 매개변수값은 더 작을 수 있다.

[0074] [0083] 도 2를 다시 참조하면, 다음으로 시스템(200)은, 단계 176에서 나타난 바와 같이, 베이지안 모형 평균화를 수행하여 갱신된 기초 모형으로부터 갱신된 환자-특이적 복합 모형을 개발한다. 단계 176에서의 베이지안 평균화는 관찰된 환자 반응을 기반으로 하여 갱신된 갱신 모형을 기초로 하여 수행하는 것이지만, 이 단계의 베이지안 평균화 과정은 단계 160에 대하여 진술한 바와 유사하다. 단계 176의 베이지안 평균화는 갱신된 복합 모형을 만든다. 예를 들어, 갱신된 모형은 시스템에 의하여 메모리 218, 예컨대 갱신된 모형 데이터 저장소 218d에 저장될 수 있다. 이 시점에서, 얻어진 갱신된 환자-특이적 복합 모형 매개변수는 치료 받는 특정 환자의 관찰된 반응을 반영하므로, 개별 환자를 더 정확하게 반영하고, 연령 및 체중과 같은 환자 요인에 의하여 설명되지 않는 반응의 변동을 통합한다. 따라서, 갱신된 환자-특이적 복합 모형은 차후의 투여에 대해 기대되는 환자 반응을 더 잘 나타낸다.

[0075] [0084] 이는 도 4 및 7의 실시예에서 반영된다. 도 4를 다시 참조하면, ID:3에게 초기 투여하고 환자 ID:3로부터 관찰된 반응을 얻은 후, 개별 환자 반응(속이 빈 원)은 평균 기대된 반응(청색선, Y)으로부터 유래한 것으로 보여질 것이다. 다음으로, ID:3에 대한 모형(들)은 환자 ID:3의 관찰된 반응에 기반하여 갱신되고(베이지안 갱신 이용), 결합되어 복합 모형이 될 것이다(베이지안 평균 이용). 도 7b에, 베이지안 갱신 및 베이지안 모형 평균의 결과를 나타내었다. 녹색 점선(E)은 베이지안 갱신 전의 Fasanmade 모형이고, 녹색 실선(F)은 베이지안 갱신 후의 페이산메이드 모형이며, 적색 점선(G)은 베이지안 갱신 전의 Xu 모형이고, 적색 실선(H)은 베이지안 갱신 후의 Xu 모형이며, 청색 점선(I)은 베이지안 갱신 전의 베이지안 평균 모형이고, 청색 실선(D)은 베이지안 갱신 후의 베이지안 평균 모형이며, 속이 빈 원은 초기 투여 요법이 수행된 후에 관찰된 데이터이다. 이들 도면에서 알 수 있는 바와 같이, 청색 실선(D, 갱신된 복합 모형)은 관찰된 데이터(속이 빈 원)를 반영한다. 따라서, 본 발명에 따라 다음 번 투여 요법의 예측에 사용될 모형은 청색 실선(D)에 반영된 갱신된 복합 모형이다.

[0076] [0085] 도 2를 다시 참조하면, 다음으로 시스템(200)은, 단계 178에서 나타난 바와 같이, 베이지안 예측을 수행하여 복수개의 제안된 투여 요법 각각에 대하여 환자-특이적 반응을 예측한다. 이 예측은 환자 특징 및 환자-특이적 복합 모형의 함수로서 수행되며, 관찰된 환자-특이적 반응 데이터를 반영한다. 비록 단계 178에서는 갱신된 복합 모형이 사용되지만, 일반적으로 단계 162에 대하여 진술한 것과 동일한 과정을 수반한다. 예를 들어,

이 단계는 베이지안 예측을 이용하여 복수개의 제안된 투여 요법을 시험하여, 제안된 투여 요법을 환자에게 수행하기 전에 제안된 투여 요법 각각에 대한 환자 반응을 예측한다. 더욱 구체적으로, 각 베이지안 예측은 갱신된 복합 모형을 사용하여 각각의 제안된 투여 요법에 대한 환자 반응을 예측한다.

[0077] [0086] 다음으로, 시스템(200)은, 도 2의 단계 180에 나타낸 바와 같이, 예측된 환자 반응의 함수로서 권고된 환자-특이적 투여 요법을 결정한다. 단계 164에 대하여 전술한 바와 같은 방법과 유사하게, 권고된 환자-특이적 투여 요법을 결정하는 과정은 수동의 베이지안 예측 과정을 수반하는데, 이 과정에서 시스템은 사용자가 입력값으로 제공한 제안된 투여 요법을 받아서 관련된 기대 반응을 추정하거나, 또는 이와 달리 자동화된 검색 알고리즘을 포함하여, 제안된 투여 요법을 자동적으로 선택하고 시험하여, 상용 제품이라는 측면에서 투여량, 투여 간격 및 투여 경로를 평가함으로써, 공지된 임상 경험의 범위 내에서 투여 요법을 최적화한다. 예컨대, 권고된 제안된 환자-특이적 투여 요법의 목록은, 미리 지정된 임상 목표를 달성하는지 시험된(도 8 및 도 9의 실시예에서, 특정 목표 저점 농도) 복수의 베이지안 예측으로부터 시스템에 의하여 선택될 수 있다. 추가적 예로서, 치료 목적은 각 약물에 대하여 사전 정의될 수 있으며, 시스템에 저장될 수 있다. 예컨대, 치료 목적은 사전 정의된 치료적 임계값을 초과하는 혈중 농도를 유지하는 것일 수 있다.

[0078] [0087] 다음으로, 의사는 시스템(200)으로부터 얻은 권고된 환자-특이적 투여 요법 정보를 검토하고, 예측된 반응의 함수로서 조정된 환자-특이적 투여 요법을 결정한다. 이 과정은 시스템에 의한 다수의 예측된 반응들의 비교를 검토하고, 조정된 투여 요법으로서 권고된 환자-특이적 투여 요법을 선택하거나 수정하는 것을 포함한다.

[0079] [0088] 전향적으로 투여 요법을 평가하는 수단으로서 베이지안 예측의 영향을 도 8a 내지 8g를 참조하여 예시적 목적으로 이하에서 논의한다. 도 8a 내지 8g는 중등도의 질환을 가진 어떤 환자에 있어서 투여 요법의 조정을 나타내는데, 이 환자에 있어 그외의 모든 관련된 환자 요인은 평균이다(약품의 PI 라벨이 기반으로 삼는 "모집단 환자" 또는 "전형적" 환자). 이들 도면에서, 음영 부분은 목표 농도이며, 채워진 원은 개별 예측 농도이다. 따라서, 관찰된 데이터는 모형들을 사용하여 적합하게 하고(이 실시예에서, Fasanmade 등, Xu 등의 모형), 모형들은 베이지안 갱신된 후, 평균화하여(베이지안 평균화 이용) 얻어진 복합 모형은 그 환자를 위한 각각의 제안된 투여 요법에 대한 기대되는 환자 반응 저점(이 실시예에서 치료 효과에 대한 중요 고려사항)을 예측하는데 사용된다. 십자(cross)는 환자 요인만을 기반으로 하여 예측된 예측 농도이며(전형적 예측 농도)(즉, 베이지안 갱신없는 모형에 의해 예측되고, 모형 공변인의 함수로서만 예측된), 적색 삼각형 J는 실제 수행된 투여이고, 물색(aqua) 삼각형 K는 예측된 투여이다. 도 8a는, 단계 176에서 베이지안 예측을 이용하여 예측됨과 같이, 제안된 라벨 투여법(5 mg/kg, 8주 마다)으로 달성되는 예측된 저점 농도를 반영한다. 중등도의 질환을 갖는 이 환자에 대하여, 라벨된 농도 투여는 농도를 목표치 보다 더 높게 유지시키지 못함을 알 수 있다.

[0080] [0089] 도 8b를 참조하면, 제안된 투여 요법인 8주 마다 6 mg/kg은 단계 176의 일부로서 시험되는데, 목표 수준의 농도를 제공하며, 만일 초기 치료에 반응하지 않을 경우 의사가 환자를 위하여 해볼 수 있는 두번째 시도를 반영할 수 있다.

[0081] [0090] 도 8c를 참조하면, 주어진 8주마다 7 mg/kg의 제안된 투여 요법이 단계 176의 일부로서 시험되었다. 도 8c에서 알 수 있듯이, 이 제안된 투여 요법은 목적 농도 보다 적절히 높은 농도를 제공하며, 이 환자에게 투여하는 세번째 시도를 반영할 수 있다. 도 8d를 참조하면, 주어진 7주마다 5 mg/kg의 제안된 투여 요법이 시험되었고, 그 예측 결과는 도 8d에서 적절한 농도를 제공하는 것으로 나타났다.

[0082] [0091] 도 8a 내지 8d의 실시예에서, 56주의 치료 간격에 걸쳐 주어진 8주마다 7 mg/kg의 투여(도 8c)는 총 투여량 49 mg/kg을 활용하는 반면, 주어진 7주마다 5 mg/kg의 투여(도 8d)는 만족할만한 결과를 가져다 주면서도(즉, 최소 농도를 유지하면서) 총 투여량 40 mg/kg을 활용하게 됨을 알 수 있을 것이다. 이는 총 투여량의 20%의 감소로서, 비용면에서 환자에게 절약이 되며, 약물 노출이 전반적으로 감소하므로 더 높은 안전성을 반영하는 것이다. 따라서, 단계 178은 도 8d와 관련된 투여 요법의 선택을 포함할 수 있다.

[0083] [0092] 또 다른 예시적 실시예를 도 5a 내지 5d를 참조하여 이하에 설명한다. 도 5a 내지 5d를 참조하면, 채워진 원은 랩 테스트 등의 결과로서 관찰된 혈중 농도를 나타내고, 적색선(W)은 상호 검토된 발행물 및 현재 임상 실무에 의하여 이 경우에서 결정된 목표 농도이며, 실선(X)은, 단계 174에서 갱신되고 단계 176에서 평균화된 것과 같은 수학적 모형에 의하여 결정되는 것과 같이, 갱신된 복합 모형을 사용하여 예측된 개별 농도이고, 점선(V)은 전형적 예측된 농도(도 4의 청색선, 도 2의 단계 160의 설명의 개념과 유사하게, 갱신 없이 공변인 정보로만 계산된)이다. 도 5a 내지 5b는 중등도(moderate) 질환을 갖는 환자("모집단" 또는 "전형적" 환자)로부터 얻은 데이터를 표시하며, 도 5c 내지 5d는 중증도(severe) 질환을 갖는 환자("어려운 환자")로부터 얻은 데이터를 표시한다.

- [0084] [0093] 도 5a에서, 실선 X 및 점선 V는 베이지안 갱신이 아직 수행되지 않았기 때문에 겹쳐서 놓여졌다. 도 5b에서는, 베이지안 갱신이 완료되었고, 전술한 바와 같이 갱신된 결합된 모형은 공변인 및 관찰된 환자 반응을 기반으로 한다. 따라서, 환자 요인 정보만을 갖는 결합된 모형으로부터 얻어진 공변인에-대하여-전형적 농도와, 환자 요인 정보 및 관찰된 환자-특이적 환자-반응 데이터에 기반한 갱신된 복합 모형으로부터 얻은 환자-특이적 예측 농도(즉, 모형이 베이지안 갱신과 베이지안 평균화를 거쳤다) 간에 차이가 있다.
- [0085] [0094] 도 5c를 참조하면, 질환이 중증이기 때문에, 관찰된 값(채워진 원) 및 전형적 예측값(실선, X) 간의 차이는 보다 두드러진다. 도 5d에서, 음영 부분 W는 목표 농도이고, 채워진 원은 베이지안 갱신 모형에 의하여 예측된 환자-특이적 예측 농도이며, 십자는 환자 요인(전형적 예측된 농도이므로, 모형 내에 공변인에만 기반함)에만 기반을 두어 예측된 농도이고, 삼각형은 실제 수행된 투여이다.
- [0086] [0095] 도 5c 및 5d에서, 투여 직전에 얻은 환자-특이적 예측된 농도(즉, 이 실시예에서 투여를 위한 계량값인 저점 농도)는 임상 반응으로 성취되어야 할 목표 농도 W 미만이며, 이는 도 5d에 가장 잘 나타나 있다. 도 5d에서 나타난 바와 같이, 공변인에-대하여-전형적("평균의") 예측 농도(십자, 베이지안 갱신 없이 만들어진 예측에 기반함)는, 십자가 목표 수준(적색 밴드) 위에 있으며, 전형적 농도가 적색선 W 보다 높다는 점에서, 평가된 투여에서 발생하는 농도가 적절하다는 것을 제안하고 있음을 알아야 한다. 그러나, 베이지안 갱신(채워진 원, 도 5d)을 수행하여 환자-특이적 반응 데이터 및 개체간 가변성을 처리하도록 모형이 갱신된 후, 모형은 청색 점이 목표 농도(적색 밴드, W) 밑에 있기 때문에 평가된 투여가 적절하지 않다는 것을 보여주며, 그러므로 목표 반응/치료 목적은 충족되지 않을 것이다.
- [0087] [0096] 투여 요법을 평가하는 추가적 실시예를 도 9a 내지 9e를 참조하여 이하에 설명한다. 도 9a 내지 9e를 참조하면, 이들 도면은 중증도 질환을 갖는 환자(전에도 언급했듯이 전형적 "모집단 환자"로부터 실질적으로 변형된 "어려운 환자")에 있어 투여 조정을 나타낸다. 이들 도면에서, 음영 부분은 목표 농도이고, 채워진 원은 개별 예측된 농도(베이지안 갱신 복합 모형에 기반함)이며, 십자는 환자 요인에만 기반하여 예측된 농도(환자 요인-즉, 공변인에-대하여-전형적인 것을 처리하는 모형에 의하여 반영된 것과 같은 전형적 예측 농도)이고, 적색 삼각형 L은 실제 수행된 투여이며, 물색 삼각형 M은 예측된 투여(즉, 환자 요인을 처리하며 관찰된 환자 반응/노출 데이터를 반영하도록 갱신된 복합 모형을 기반으로 하는 베이지안 예측 결과)이다. 도 9a는 라벨 투여법(8주마다 5 mg/kg)으로 달성되는 저점 농도를 반영한다. 중증도 질환을 갖는 이 환자에 있어서, 라벨된 투여법은 농도를 목표치 보다 더 높게 유지시키지 못함을 알 수 있으며, 따라서 이 투여 요법을 처방할지 고려하는 의사는 이 방식을 거부하고, 치료받는 환자에게 더 나은 결과를 제공하는 예측된 투여 요법을 찾으려고 노력하기 쉽다. 따라서, 환자가 이러한 비효율적인 방식을 시도해야 하는 종래의 요구를 피할 수 있다.
- [0088] [0097] 도 9b에서는, 주어진 8주마다 10 mg/kg의 제안된 투여 요법에 대한 예측된 반응을 보여준다. 도 9b에서 알 수 있듯이, 이 제안된 투여 요법은 목표 수준 아래의 농도를 예측하지만, 만일 환자가 반응하지 않을 경우 환자를 위하여 종래 기술의 치료 방법에서 해볼 수 있는 두번째 시도를 반영할 수 있다. 도 9c에서는, 주어진 8주마다 20mg/kg의 제안된 투여 요법에 대한 예측된 반응을 보여준다. 이 투여 요법은 의사가 종래 기술의 치료 방법에서 환자 반응을 달성하기 위하여 해볼 수 있는 세번째 시도를 반영할 수 있다. 알 수 있듯이, 주어진 8주마다의 투여를 활용하는 이들 투여 요법 중 어떤 것도 목표 수준보다 높은 농도를 제공하지 못한다. 본 발명에 의해 제공된 예측 결과, 이들 비효율적인 투여 요법을 피하고, 이와 관련된 환자에게 해로운 효과를 피하게 된다. 또한, 종래 기술의 치료 방법에서 일반적으로 이들 투여 요법을 환자에게 시험하느라 시간이 걸리는 것과 달리, 환자는 효과적인 투여 요법을 즉시 제공받을 수 있다.
- [0089] [0098] 도 9d 및 9e는 보다 빈번한 투여 요법과 관련된 예측된 반응을 보여준다. 도 9d는 주어진 4주마다 5 mg/kg의 제안된 투여 요법에 대한 예측된 반응이다 (이는 또한 주어진 8주마다 5 mg/kg의 존립가능한 대안적 투여 요법이다). 도 9d로부터 알 수 있듯이, 이 투여 요법에서 농도는 목표 저점 보다 높아지지 않는다. 따라서, 이 투여 요법은 만족스럽지 못하므로 최적이 아니다. 도 9e에서, 주어진 4주마다 10 mg/kg의 제안된 투여 요법에 대한 예측된 반응을 보여 준다. 도 9e로부터 알 수 있듯이, 이 투여 요법은 목표 수준 보다 높은 농도를 제공한다. 따라서, 도 9e의 투여 요법이 만족할만하므로, 기대되는 농도가 목표 농도(음영 선)이거나 그보다 높기 때문에, 자동화된 투여 요법 평가 중에 시스템(200)에 의하여 허용가능한 투여 요법으로 식별될 것이다.
- [0090] [0099] 종래 기술의 치료 방법을 따를 경우 환자에게 적어도 3 내지 4 가지 투여 요법을 시험해 보아야, 의사는 도 9a 내지 9e의 실시예에 따른 적절한 투여 요법을 식별할 것이다. 그러나, 본 발명의 시스템은 의사가 환자에게 투약하기 전에 제안된 투여 요법을 시험해 보고, 환자에게 시험해 보기 전에 성공적일 가능성이 높은 투여 요법을 식별해낼 수 있다.

- [0091] [0100] 단계 180에서 시스템이 권고된 환자-특이적 투여 요법(권고된 환자-특이적 방식의 목록일 수도 있음)을 결정한 다음, 의사는 시스템에 의하여 산출값으로 제공된 권고된 환자-특이적 투여 요법(들)을 검색하고, 환자에게 투여하기 위하여 조정된 투여 요법을 결정할 것이다. 이는 다수의 예측된 반응들을 시스템이 비교한 것을 검토하는 것과, 치료 목적을 최선으로 충족시키고 실행가능하며 실현가능한 것으로 예측된 투여 요법을 선택하는 것을 포함한다. 이렇게 함으로써, 의사는 목록으로부터 하나의 투여 요법을 선택하거나, 의사의 판단에 따라, 권고된 환자-특이적 투여 요법을 수정할 수 있다. 전술한 바와 같이, 권고된 투여 요법을 결정하거나 및/또는 조정된 투여 요법을 결정하는데 있어서, 다양한 고려사항이 의사 및/또는 시스템에 의하여 참작될 수 있다.
- [0092] [0101] 그런 다음, 단계 182에 나타낸 바와 같이, 의사는 조정된 투여 요법을 직접적 또는 간접적으로 수행한다. 예컨대, 이 단계는 처방을 수정하여 약물의 양을 증가시키거나 감소시키고, 투여 간격을 증가시키거나 감소시키며, 투여 경로 등을 바꿈으로써 수행될 수 있으며, 전술한 바와 같이 의사에 의하여 직접적 또는 간접적으로 수행될 수 있다.
- [0093] [0102] 도 1을 참조하여 전술한 종래 기술, 및 단계 168를 참조하여 전술한 초기 투여 요법과 비교하면, 상기 환자-특이적 조정된 투여 요법은, 환자의 개인적 요인의 함수로서 기초 복합 수학적 및 통계적 모형(들)의 해석을 기반으로 하면서, 또한 초기 치료에 대한 환자 자신의 반응도 기반으로 하기 때문에, 그것이 수행되는 특정 환자에게 더욱 개인화된 것이다. 게다가, 이는 베이지안 예측 과정의 일부로서 다양한 투여량, 투여 간격 및 투여 경로를 평가한 후 예측된 결과에 근거하고, 갱신된 모형의 결과로, 관찰된 환자-특이적 반응 및 공지된 모형에서는 처리되지 않았던 개체간 가변성을 처리한다. 따라서, 조정된 투여 요법은 특정 환자의 필요에 대하여 매우 개인화된 것이다.
- [0094] [0103] 조정된 환자-특이적 투여 요법을 사용한 치료 주기 후에, 이 예시적 방법에서 의사는, 단계 184 및 170에서 보인 바와 같이, 환자를 추적하고, 조정된 투여 요법에 대한 환자 반응을 평가하며, 예컨대 환자 반응이 불충분하므로, 투여 조정이 타당하지를 결정한다. 전술한 바와 같이, 이러한 평가는 종래의 방법으로 관찰내용 및/또는 데이터를 수집함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 예컨대, 이 단계는 수행된 투여 요법에 대한 환자 반응을 반영하는 랩 테스트 결과를 얻는 것, 환자를 검진하는 것, 및/또는 환자가 어떻게 느끼는지 물어보는 것을 수반할 수 있다.
- [0095] [0104] 단계 170에서 예컨대 환자가 만족스럽게 반응하기 때문에 투여 조정이 타당하지 않다고 결정되면, 단계 186 및 188에서 나타낸 바와 같이, 투여 조정은 중단되고 이 예시적인 방법은 종료된다.
- [0096] [0105] 그러나, 단계 170에서 예컨대 환자 반응이 불충분하거나 차선이기 때문에 추가적 투여 조정이 타당하다고 결정되면, 단계 170 내지 184에서 나타낸 바와 같이, 새로운 환자 반응 데이터가 시스템에 입력될 수 있고, 이 방법은 반복될 수 있다.
- [0097] [0106] 환자 상태(질병 단계 또는 상태) 및 인구통계는 시간에 따라 변화될 수 있기 때문에, 시스템은 각 개인 환자의 갱신된 상태와 요인, 노출 및/또는 반응 습성에 기반하여 반복적으로 최적의 투여량을 갱신하는데 사용될 수 있어, 치료 과정을 통해 투여량이 최적의 수준으로 조정될 수 있거나, 또는 적절한 노출이 성취될 수 없으면 치료를 중단할 수 있다. 또한, 환자에게 다음번 약품 투여를 수행하기 전에 시스템은 의사로 하여금 가능성 있는 투여 전략(투여량 증가/감소, 투여 간격 단축/연장 또는 둘다)을 평가할 수 있도록 해준다. 이러한 접근법은 투여 요법이 1 내지 2 투여 요법 주기 내에 최적화되도록(또는 거의 최적화되도록) 해주고, 지속적으로 모니터링하며, 치료기간 중 환자 상태가 변화됨에 따라 적절한 투여 요법을 선택하도록 해준다. 이러한 접근법은 혁신적인데, 그 이유는: 치료하는 의사가 공지된 영향을 미치는 요인에 대해 광범위하게 조정된 초기 투여 요법을 제공하도록 해주며; 차후의 투여 요법이 각 환자의 개별 습성에 기반하여 조정되고; 투여 요법이 신속히 최적화될 수 있으며; 적절한 약품 범위가 현재의 실무에 비해 보다 신속하게 달성될 수 있게 하고; 추정 투여법이 환자에게 수행되기 전에 컴퓨터 상에서 시험될 수 있으며; 투여 요법이 환자 상태에 기반하여 필요에 따라 치료 중에 조정될 수 있고; 및 과다 투여 및 사용량 부족을 피할 수 있기 때문이다.
- [0098] [0107] 도 3은 본 발명에 따른 예시적 의사 전문가 시스템(physician's expert system: PES)(200)(설명의 편의를 위하여 하나의 대표적인 서버를 논리적으로 도시함)의 계통도이다. PES(200)은 저장 및/또는 특수-구성된 컴퓨터 소프트웨어를 수행하는 기존의 컴퓨터 하드웨어를 포함하며, 집합적으로 본 발명에 따른 방법을 수행하는 다양한 특수-구성된 기능성 하부 요소를 갖는 특별한 특수-목적 기기로서 하드웨어를 구성한다. 따라서, 도 3의 PES(200)은 일반 목적 프로세서 및 연결을 위해 도입된 버스(204)를 포함하며, 공지된 기법에 따라 프로세서(202)와 PES(200)의 요소들 간의 통신을 가능하게 한다. PES(200)은 통상 사용자 인터페이스 어댑터(206)을 포

합하는데, 이는 버스(204)를 통해 프로세서(202)를 한 개 이상의 인터페이스 장치, 예컨대, 키보드(208), 마우스(210) 및/또는 예컨대 터치 감지 스크린, 디지털화 입력 패드 등 사용자 인터페이스 장치면 어떤 것이든 가능한 다른 인터페이스 장치(212)에 연결한다. 또한, 버스(204)는 LCD 스크린 또는 모니터와 같은 디스플레이 장치(214)를 디스플레이 어댑터(216)를 통해 프로세서(202)에 연결한다. 또한, 버스(204)는 프로세서(202)를 메모리(218)에 연결하는데, 메모리는 하드 드라이브, 디스켓 드라이브, 테이프 드라이브 등을 포함할 수 있다.

[0099] [0108] PES(200)는 다른 컴퓨터 또는 컴퓨터 네트워크와 통신할 수 있는데, 예를 들어, 커뮤니케이션 채널, 네트워크 카드 또는 모뎀(219)을 통해서이다. PES(200)는 근거리 네트워크(LAN) 또는 광역 네트워크(WAN)에서 다른 컴퓨터와 연결될 수 있으며, 또다른 컴퓨터 등과 함께 고객/서버로 배치될 때 서버로서 작동한다. 적절한 커뮤니케이션 하드웨어 및 소프트웨어뿐만 아니라 이러한 구성은 이 기술 분야에 공지되어 있다.

[0100] [0109] PES 소프트웨어는 특히 본 발명에 따라 구성된다. 따라서, 도 3에 나타난 바와 같이, PES(200)는 본 명세서에 기재된 방법을 수행하기 위하여 메모리에 저장된 컴퓨터-관독가능한, 프로세서-수행가능한 명령어를 포함한다. 또한, 메모리는, 예컨대 데이터베이스에 또는 예시적 목적으로 도 3에 논리적으로 나타난 다른 데이터 저장소에 특정 데이터를 저장하며, 이는 하나 이상의 하드웨어 또는 소프트웨어 요소에서의 어떤 특정한 구현에 구애받지 않는다. 예를 들어, 도 3은 PES(200)의 메모리(218)에의 저장을 개략적으로 도시한 것으로, 수학적 모형 데이터는 수학적 모형 데이터 저장소(218a)에 라이브러리 모듈로서 저장되고, 관찰된 반응 및 수행된 투약 정보는 환자 요인 데이터 저장소(218b)에 저장되며, 복합 데이터 모형은 복합 모형 데이터 저장소(218c)에 저장되고, 갱신된 모형은 갱신 모형 데이터 저장소(218d)에 저장되며, 및 투여 요법 예측 결과는 투여 요법 예측 데이터 저장소(218e)에 저장된다.

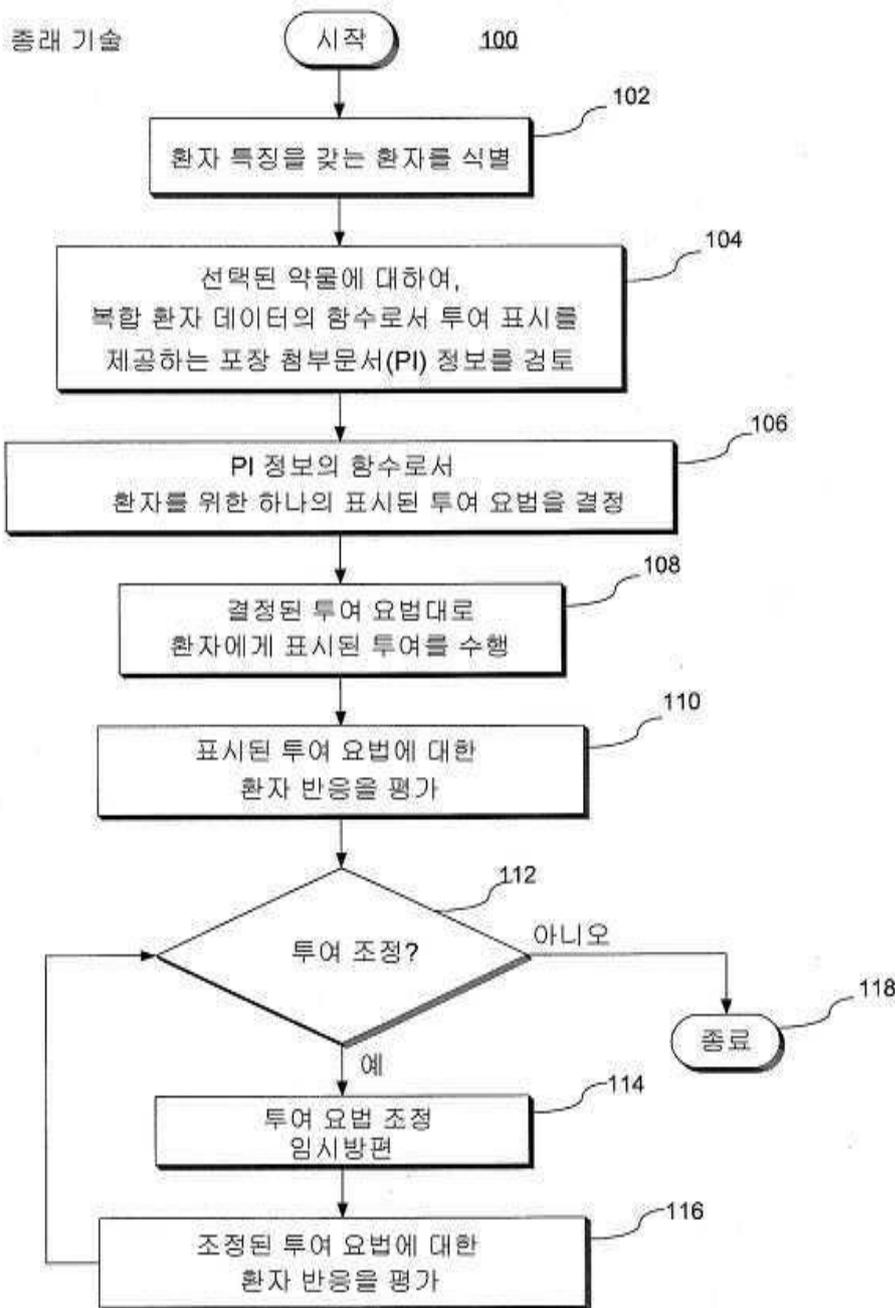
[0101] [0110] 대안적 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 시스템은 네트워크 컴퓨팅 모형을 통해 웹 서비스로서 전달된다. 이러한 구현예에서, 시스템은 의사/사용자-작동가능한 고객 장치 및 상술한 수많은 기능을 수행하는 중앙 서버를 통하여 구동될 수 있다. 이하, 도 11을 참조하여, 본 발명이 도입될 수 있는 예시적 네트워크 컴퓨팅 환경(10)을 도시하는 시스템 도표로서 이러한 구현예를 설명한다. 도 11을 참조하면, 네트워크 컴퓨팅 환경은, 커뮤니케이션 네트워크(50), 예컨대 인터넷 또는 소유자의 무선 이동 전화 네트워크를 통하여 복수개의 고객 장치(20, 40, 60, 80)에 작동가능하게 연결된 PES 서버 시스템(200a)을 포함한다. 고객 장치와 상호작용하기 위하여, PES 서버 시스템(200a)은 웹/응용 프로그램 서버를 위한 기존의 하드웨어 및 소프트웨어를 포함할 수 있으나, 본 발명에 따라 PES 시스템(200)에 대하여 전술한 프로세싱 기능을 추가로 제공하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 고객 장치는 개인 컴퓨터(2), 이동 전화/스마트폰(40) 또는 태블릿 PC일 수 있으며, 이들은 커뮤니케이션 네트워크(50)를 통해 PES 서버 시스템(200a)과 통신하기 위하여 실질적으로 기존의 하드웨어 및 소프트웨어를 포함할 수 있다. 예컨대, 이러한 장치는 PES 서버 시스템에 의하여 유지되는 웹사이트 또는 웹 인터페이스에 접속하도록 구성될 수 있어서, 의사/사용자가 고객 장치를 작동시켜 전술한 입력값을 제공하고 및/또는 산출값을 받을 수 있으며, 본 명세서에 기재된 관련 프로세싱을 수행하는 PES 서버 시스템(200a)과 통신할 수 있게 된다. 이들 구현예에서, 고객 장치는 어떤 특수-목적 소프트웨어도 필요로 하지 않을 수 있고; 그보다는 모든 특수-목적 소프트웨어가 PES 서버 시스템(200a)에 통합되어, 고객 장치는 단순히 본 발명의 PES 서버 시스템(200a)과 통신하는데 사용된다.

[0102] [0111] 대안적으로, 고객 장치는 고객 장치(80)에서 실행되는 특별히-구성된 기본 소프트웨어 응용 프로그램이 구성된 스마트폰, 태블릿 PC 또는 다른 컴퓨팅 장치(80)일 수 있다. 이러한 구현예에서, 구조물의 일부 또는 전체 및/또는 PES 시스템(200)에 대하여 전술한 프로세싱이 고객 컴퓨팅 장치(80)에 제공될 수 있으며, 이들은 사용자/의사에 의하여 작동될 수 있고, PES 서버 시스템(200a)과 통신하여 본 명세서에 기재된 기능을 제공할 수 있다.

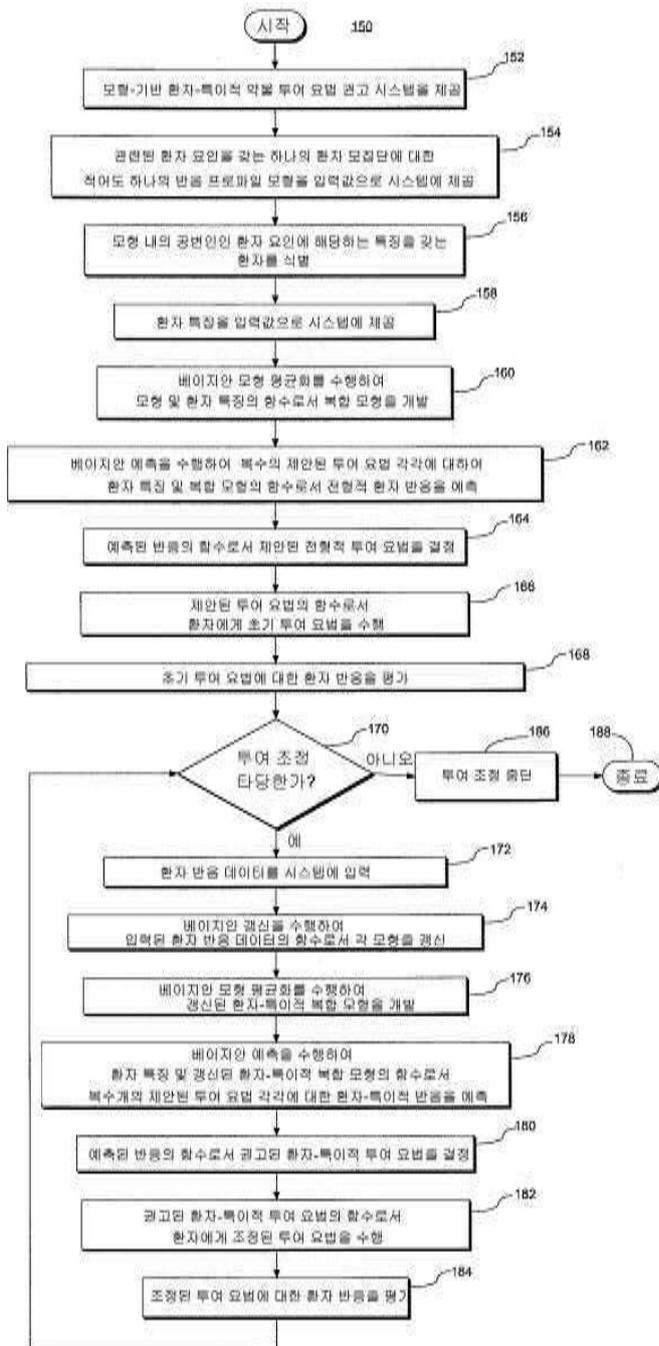
[0103] [0112] 본 발명의 몇가지 특정 구현예를 기재하였지만, 이 기술 분야의 숙련자에 의해 다양한 대안, 수정 및 개선이 용이하게 이루어질 것이다. 이 명세서에 의하여 명백하게 만들어진 대안, 수정 및 개선은 비록 여기에는 명시적으로 언급되지 않았지만, 이 명세서의 일부로서 의도되었고, 본 발명의 사상 및 범주 내에 포함되는 것으로 의도되었다. 따라서, 전술한 기재는 단순히 예시적이며, 그것에 제한되는 것이 아니다. 본 발명은 다음의 청구항 및 그 동등한 것에서 정의된 바에만 제한된다.

도면

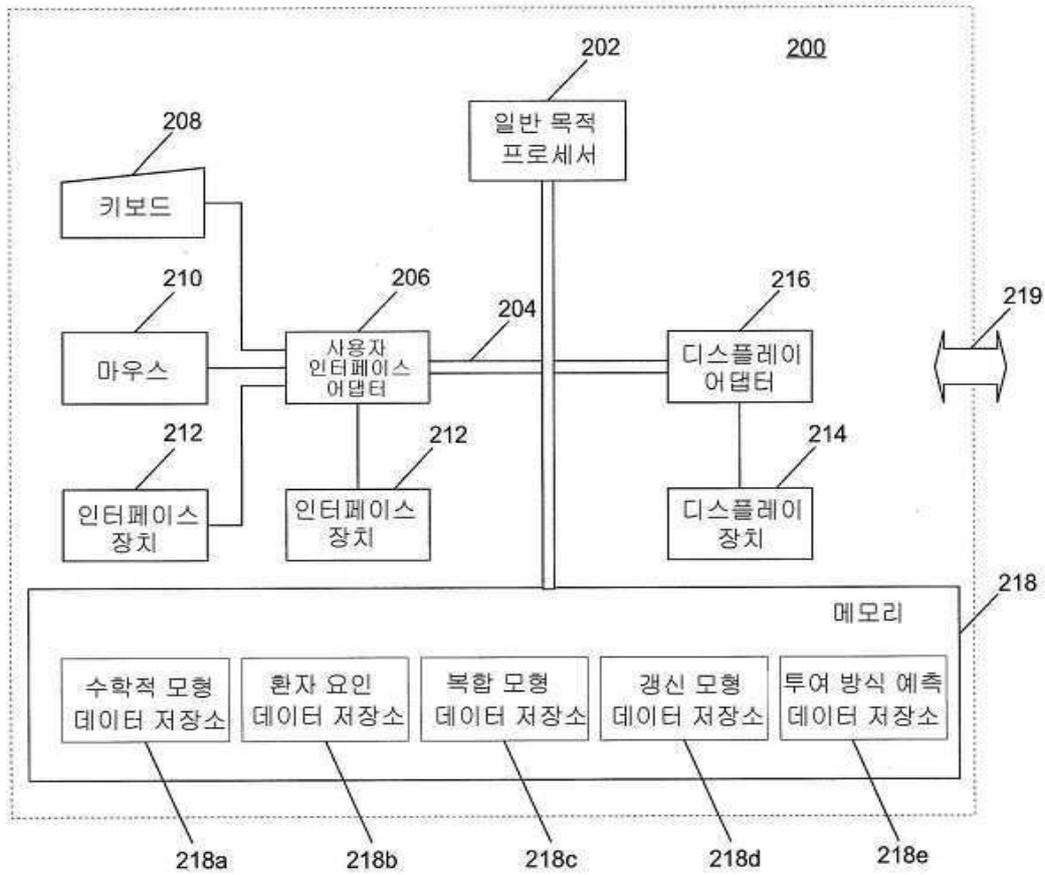
도면1



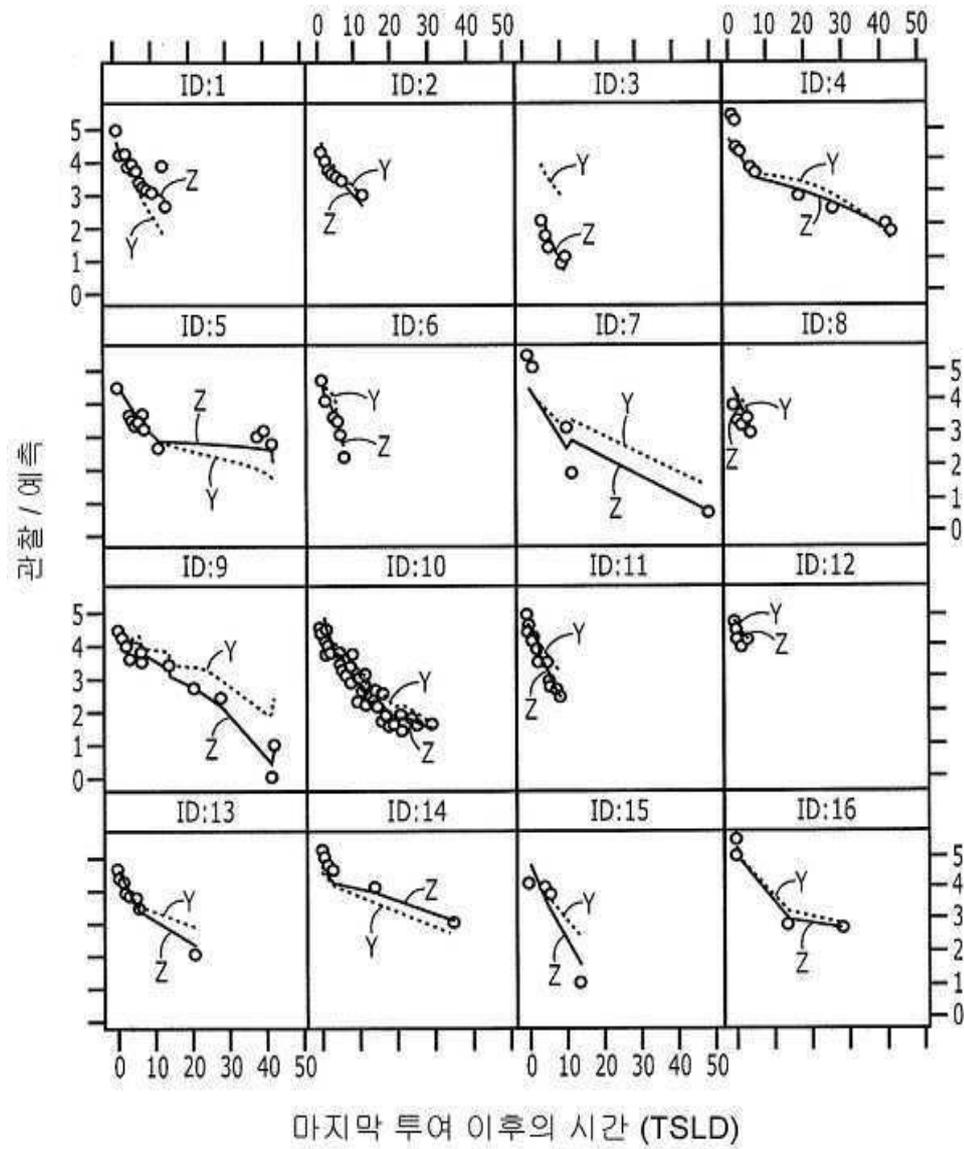
도면2



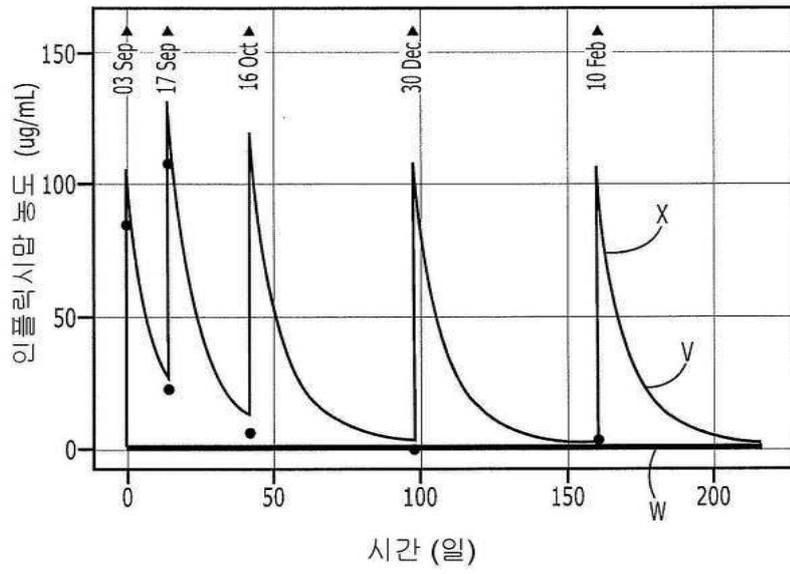
도면3



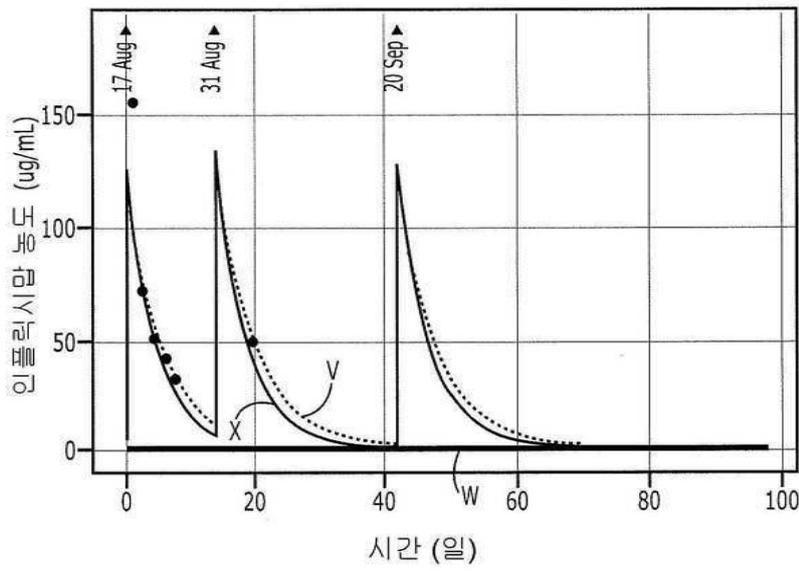
도면4



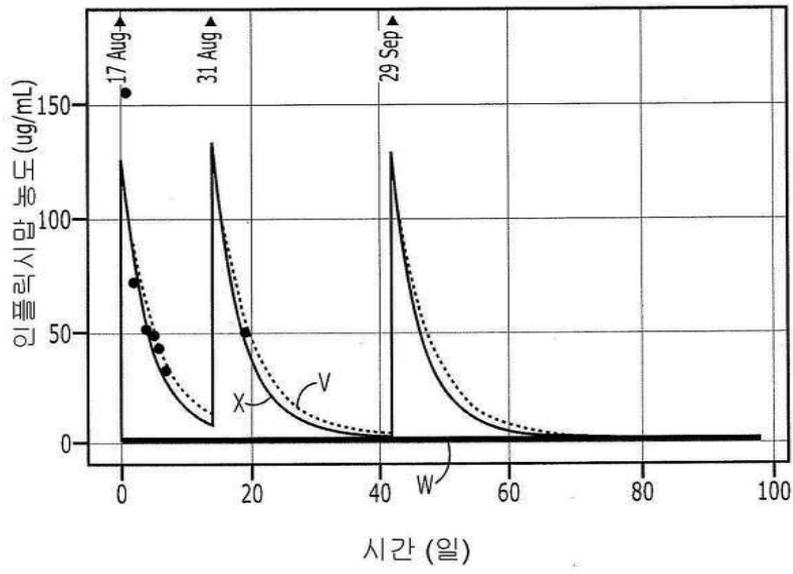
도면5a



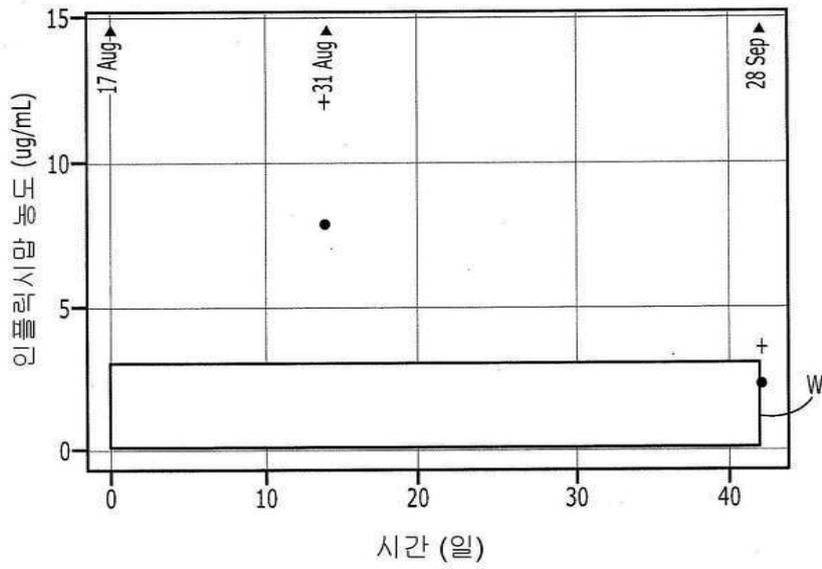
도면5b



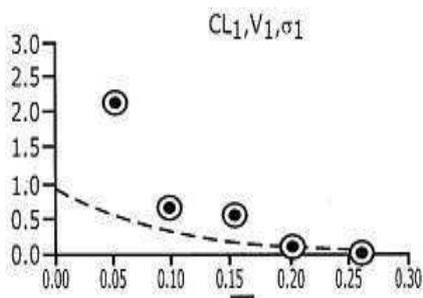
도면5c



도면5d

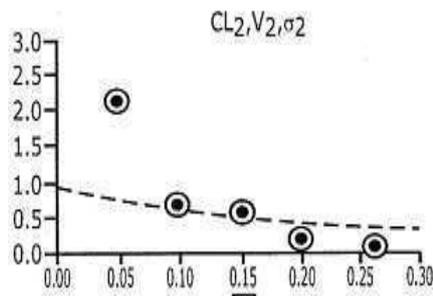


도면6



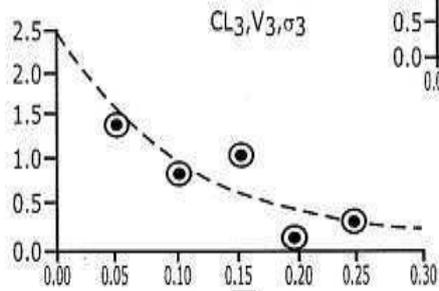
도 6a

↓
-1.17



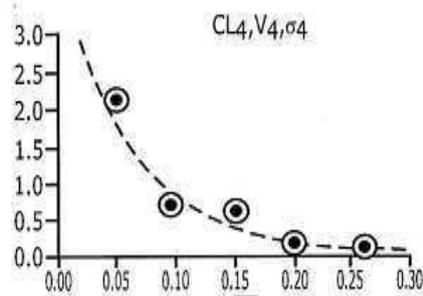
도 6b

↓
-0.911



도 6c

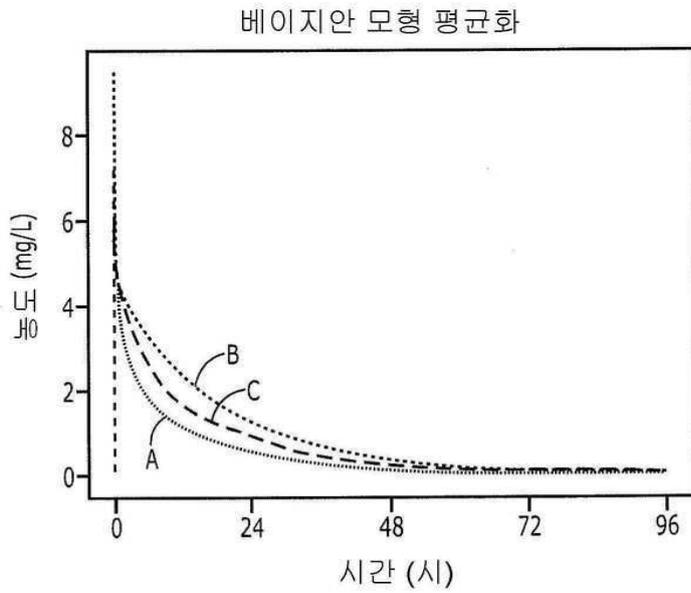
↓
0.670



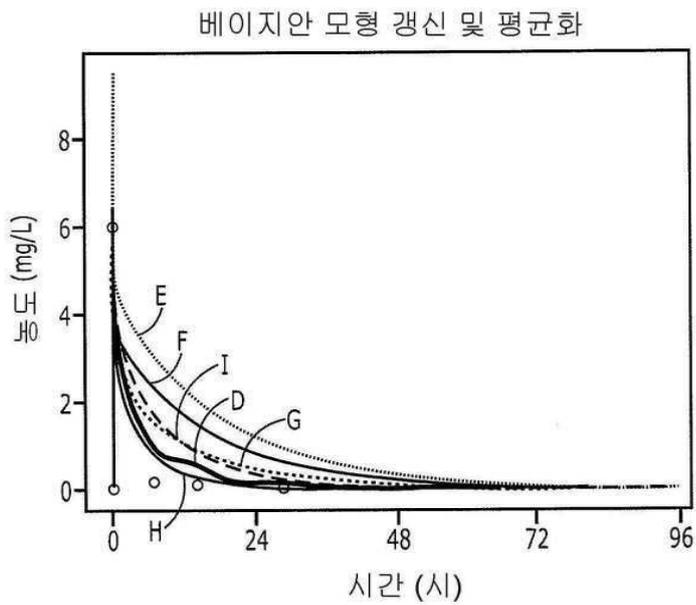
도 6d

↓
1.24

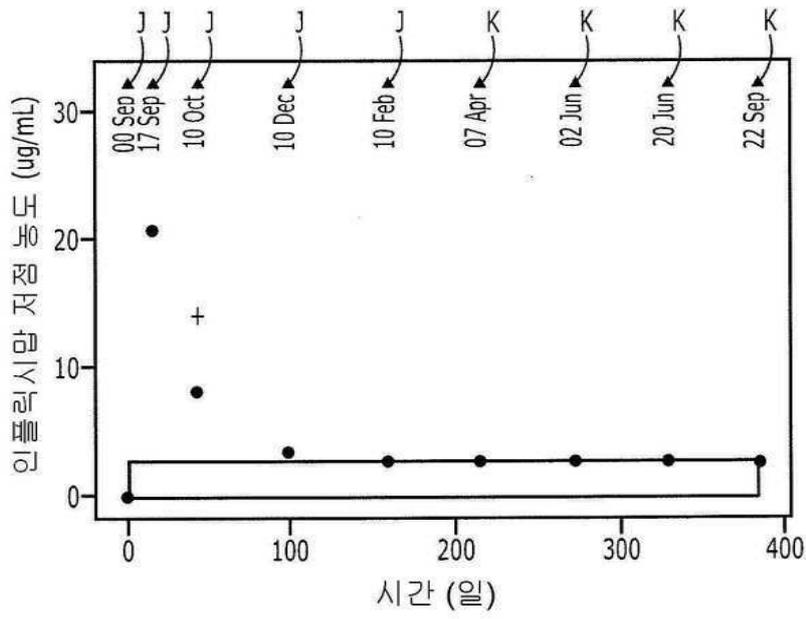
도면7a



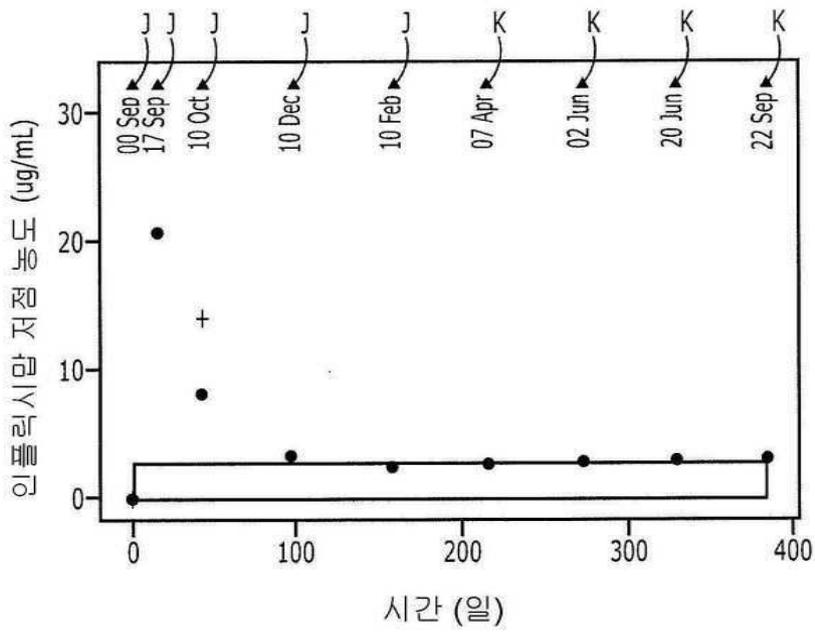
도면7b



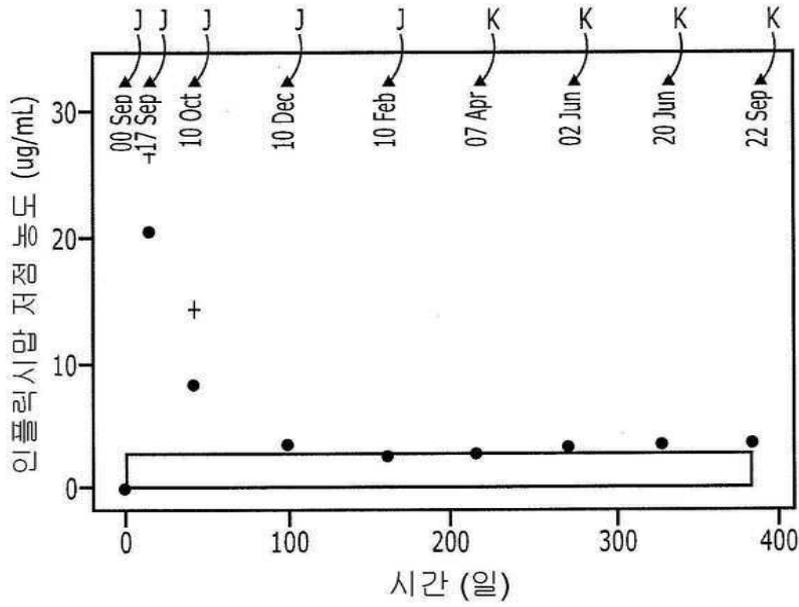
도면8a



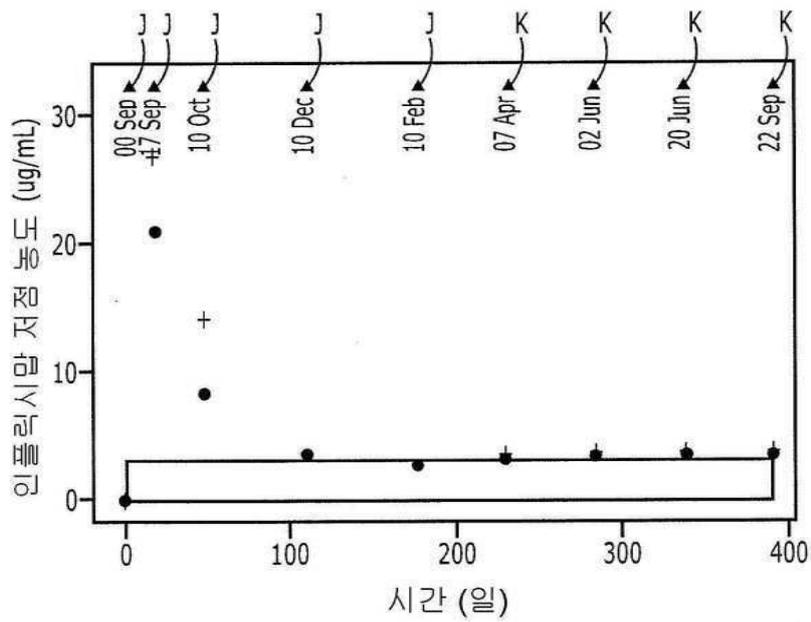
도면8b



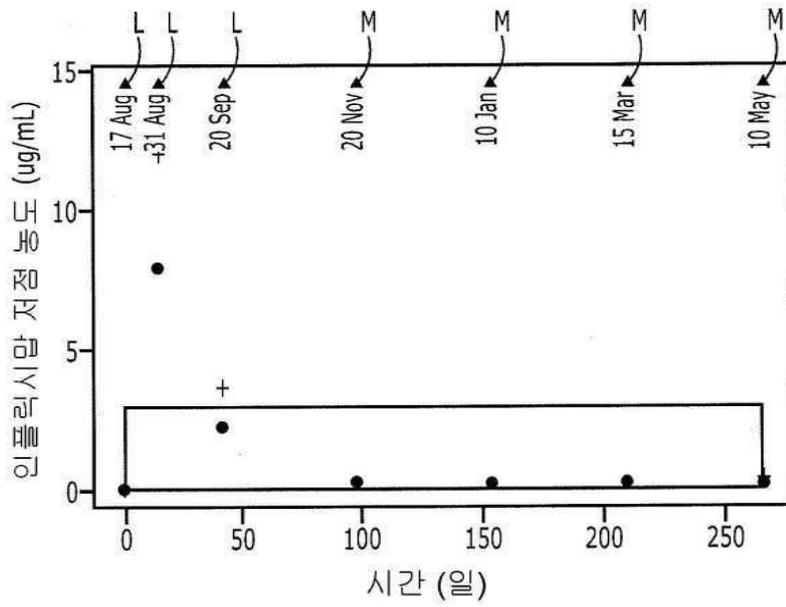
도면8c



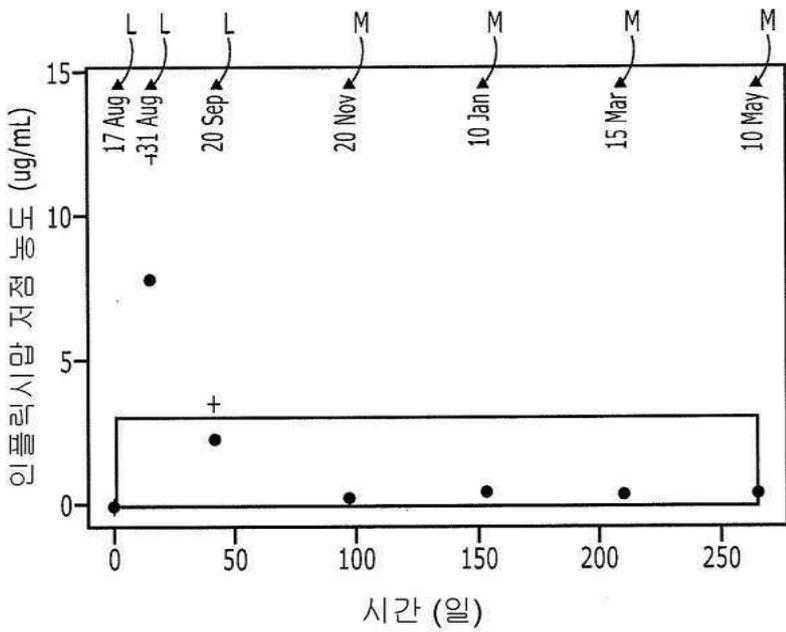
도면8d



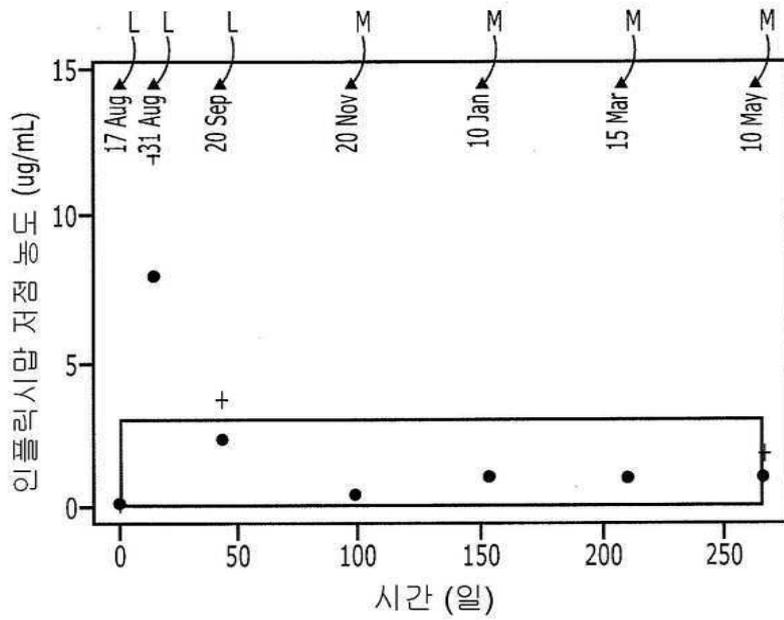
도면9a



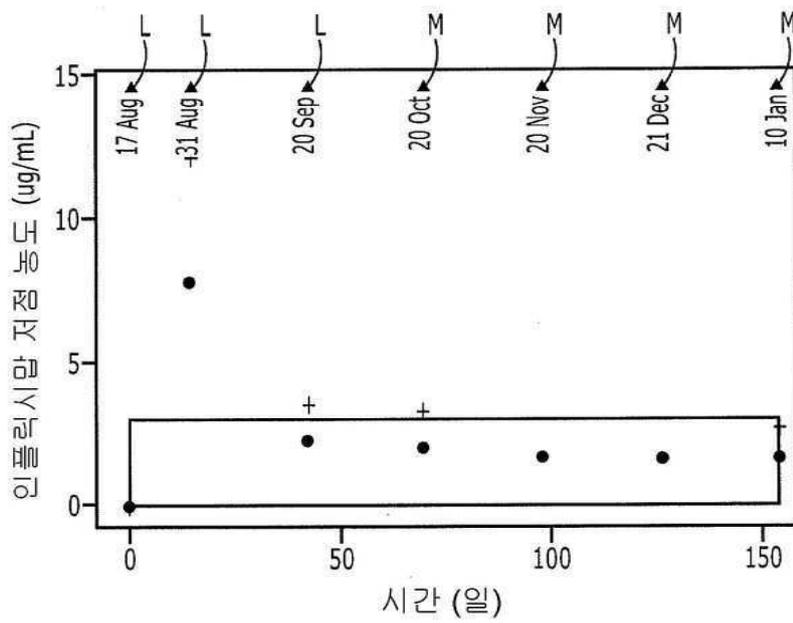
도면9b



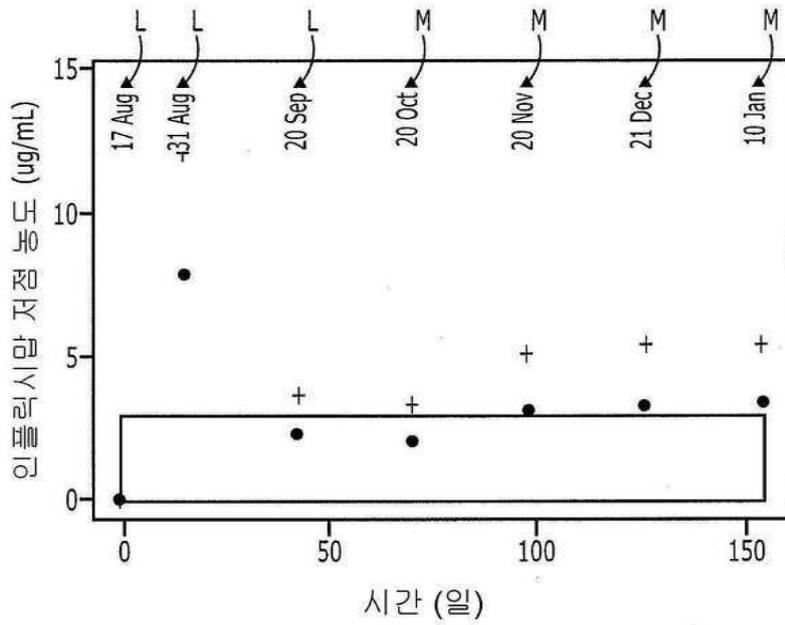
도면9c



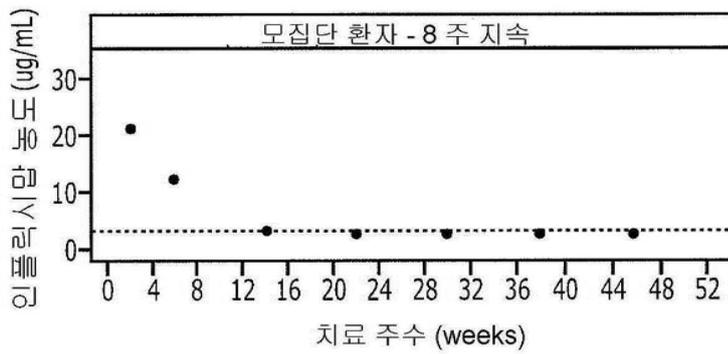
도면9d



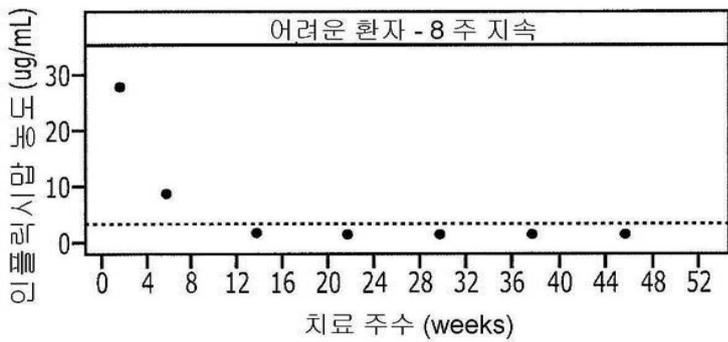
도면9e



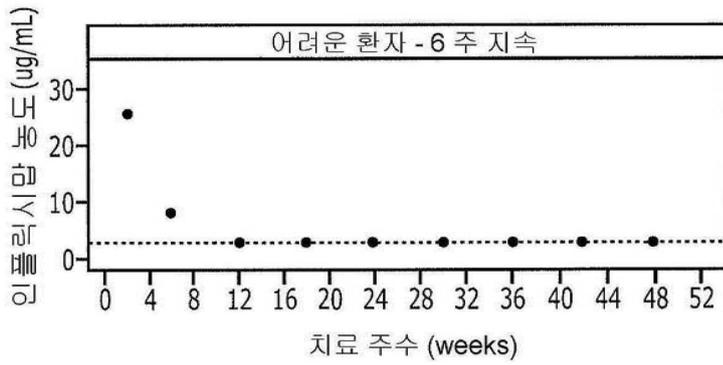
도면10a



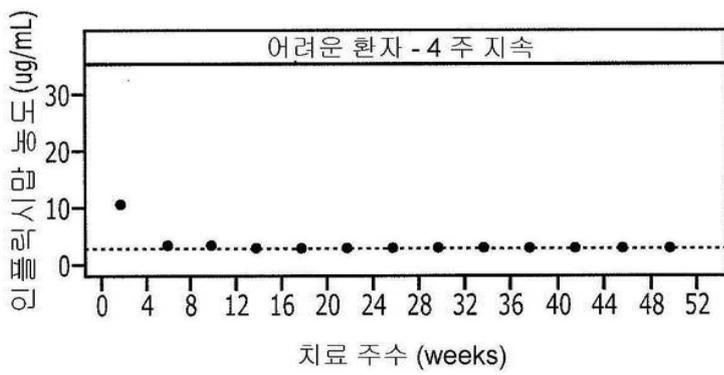
도면10b



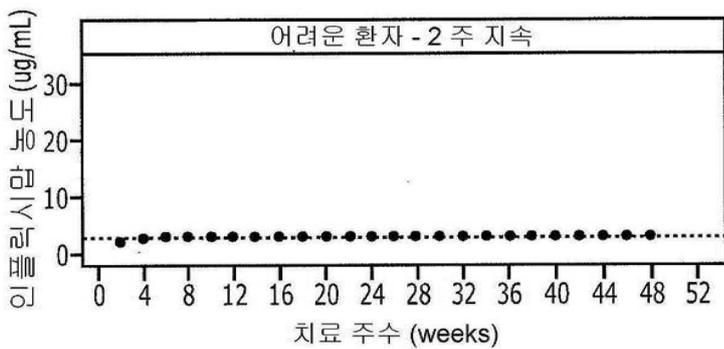
도면10c



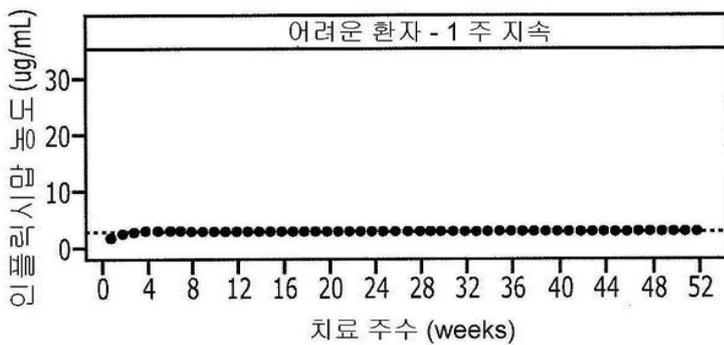
도면10d



도면10e



도면10f



도면11

