(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0119409
(43) 공개일자 2011년11월02일

(51) Int. Cl.
G06F 19/00 (2011.01) *G06N 7/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0039107
(22) 출원일자 2010년04월27일
심사청구일자 2011년10월26일

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산 남구 무거2동 산29
(72) 발명자
노규정
서울특별시 강남구 대치2동 쌍용아파트 2동 1007호
임형석
경기도 하남시 상사창동 309번지
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 10 항

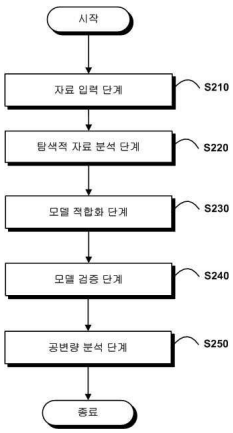
(54) 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템

(57) 요 약

본 발명은 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템에 관한 것이다. 본 발명에 따른 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템은, 약물이 투여된 환자 각각에 대하여 시간에 따른 혈중 약물 농도의 측정치를 입력받고, 투여된 약물의 투여 정보를 입력받는 입력부, 혈중 약물 농도의 측정치를 통하여 모델링을 수행하는 모델링부, 그리고 입력된 혈중 약물 농도의 측정치 및 약물의 투여 정보를 모형적합 알고리즘에 적용하여, 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정하는 제어부를 포함한다.

이와 같이 본 발명에 의하면, 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템을 통하여 비선형 형태의 함수로 표현되는 약동학 모수들의 최적 값을 정확하게 획득할 수 있다. 또한 약물 투여 환경에 따라 약물 투여 정보를 변경하면서 모델링을 실행할 수 있는바, 편리하고 신속하게 최적화된 약동-약력학적 모델링을 얻을 수 있다.

대 표 도 - 도2



(72) 발명자

이은경

서울특별시 서초구 잠원동 한신 2차아파트 107동 403호

이수한

서울특별시 송파구 풍납2동 우성아파트 5동 409호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A070001

부처명 보건복지부 국가임상시험사업단

연구관리전문기관

연구사업명 보건의료기술진흥사업 국가임상시험사업단

연구과제명 국내개발 개량신약 microemulsion propofol의 집단약동, 약력 모형 및 remifentanil과의 반응표면 모형을 이용한 임상시험기술 개발 및 모형화 플랫폼 개발

기여율

주관기관 울산의대 산학협력단

연구기간 2008년 07월 01일 ~ 2010년 03월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

약물이 투여된 환자 각각에 대하여 시간에 따른 혈중 약물 농도의 측정치를 입력받는 단계,

상기 혈중 약물 농도의 측정치를 통하여 모델링을 수행하는 단계,

투여된 상기 약물의 투여 정보를 입력받는 단계, 그리고

입력된 상기 혈중 약물 농도의 측정치 및 상기 약물의 투여 정보를 모형적합 알고리즘에 적용하여, 상기 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정하는 단계를 포함하는 약물의 약동-약력학적 모델링 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 모델링은 시간에 따른 혈중 농도의 변화를 나타내며, 다음의 수학식으로 표현되는 약물의 약동-약력학적 모델링 방법:

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

여기서, C(t)는 시간(t)에 따른 혈중농도이며, D는 용량, V는 분포용적, Ka는 흡수속도상수, K는 소실속도상수를 나타낸다.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 약물의 투여 정보는,

상기 약물의 흡수 구획, 상기 약물의 투여 방식, 상기 약물의 소실 방식 및 에러 처리 방식 중에서 적어도 하나를 포함하는 약물의 약동-약력학적 모델링 방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 모형적합 알고리즘은 약동학 모수에 대한 로그우도함수의 조건부 기댓값을 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 획득하는 약물의 약동-약력학적 모델링 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 약동학 모수는 상기 분포용적(V), 흡수속도상수(Ka) 및 소실속도상수(K) 중에서 적어도 하나를 포함하는 약물의 약동-약력학적 모델링 방법.

청구항 6

약물이 투여된 환자 각각에 대하여 시간에 따른 혈중 약물 농도의 측정치를 입력받고, 투여된 상기 약물의 투여 정보를 입력받는 입력부,

상기 혈중 약물 농도의 측정치를 통하여 모델링을 수행하는 모델링부, 그리고

입력된 상기 혈중 약물 농도의 측정치 및 상기 약물의 투여 정보를 모형적합 알고리즘에 적용하여, 상기 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정하는 제어부를 포함하는 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 모델링은 시간에 따른 혈중 농도의 변화를 나타내며, 다음의 수학식으로 표현되는 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템:

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

여기서, C(t)는 시간(t)에 따른 혈중농도이며, D는 용량, V는 분포용적, Ka는 흡수속도상수, K는 소실속도상수를 나타낸다.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 약물의 투여 정보는,

상기 약물의 흡수 구획, 상기 약물의 투여 방식, 상기 약물의 소실 방식 및 에러 처리 방식 중에서 적어도 하나를 포함하는 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 모형적합 알고리즘은 약동학 모수에 대한 로그우도함수의 조건부 기댓값을 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 획득하는 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템.

청구항 10

컴퓨터에 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 방법을 실행시키기 위한 프로그램을 기록한 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 환자에게 주입된 약물의 약동-약력학적 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정하는 약물의 약동-약력학적 모델링 방법을 제공하기 위한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 약동학(Pharmacokinetic)이란 약물의 흡수, 분포, 생체 내 변화 및 배설을 연구하는 분야이며, 약력학(Pharmacodynamic)은 몸속에 분포한 약물의 생체반응을 연구하는 분야이다. 즉, 약동학은 약물 투여후 시간에 따른 혈중 농도의 변화를 모형화하며, 약력학은 효과처의 농도에 따른 약효의 변화를 모형화 한 것이다.

[0003] 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 약력학적인 메커니즘 보다는 사람이 약에 대해 나타내는 각종 약동학적인 기전에 차이가 있기 때문이다.

[0004] 약동학(Pharmacokinetic)과 약력학(Pharmacodynamic) 분석 분야는 양적, 질적 수준에서 약의 약력학, 분포, 그리고 생물학적 작용을 이해하기 위해 지난 수 십 년 동안 상당한 수준으로 발전해왔다. 약동학/약력학 모델링(PK/PD modeling)은 신약 개발자와 임상 의사들이 가장 효과적이고 비용면에서 효율적인 약의 사용량을 좀 더

정확하게 결정할 수 있도록 도와주고 또한 원하는 특성을 갖는 약을 만들기 위한 계획에 도움이 된다.

[0005] 약동/약력학의 모델링뿐 아니라 통계적 모델링을 동시에 획득하는 것은 쉽지 않으며 생물학, 의학 분야의 software 개발에 대한 큰 도전 중 하나가 되어 왔다.

[0006] 약과 신체의 상호작용을 특성화하는데 있어서 개인의 차이뿐 아니라 각 개인들이 모인 집단으로부터 기대할 수 있는 약동/약력학 profile의 범위를 이해해야 한다. 그러므로 약동/약력학 분석을 위한 program은 측정오차(measurement error)를 설명할 수 있는 적절한 통계적 능력을 가져야 하며 또한 환자들 사이에서 측정된 약동/약력학 모수들의 분포를 설명할 수 있어야 한다.

[0007] 또한 약동/약력학 분석을 위해서 불규칙적인 투약법 까지도 설명이 가능한 복잡한 수치적 방법이 필요하고 또한 이를 다루기 충분할 만큼 강력하고 융통성있는 분석 환경이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 환자에게 주입된 약물의 약동-약력학적 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정하는 약물의 약동-약력학적 모델링 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 이러한 기술적 과제를 이루기 위한 본 발명의 한 실시예에 따른 약물의 약동-약력학적 모델링 방법은, 약물이 투여된 환자 각각에 대하여 시간에 따른 혈중 약물 농도의 측정치를 입력받는 단계, 상기 혈중 약물 농도의 측정치를 통하여 모델링을 수행하는 단계, 투여된 상기 약물의 투여 정보를 입력받는 단계, 그리고 입력된 상기 혈중 약물 농도의 측정치 및 상기 약물의 투여 정보를 모형적합 알고리즘에 적용하여, 상기 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정하는 단계를 포함한다.

[0010] 상기 모델링은 시간에 따른 혈중 농도의 변화를 나타내며, 다음의 수학식으로 표현될 수 있다.

[0011]
$$C(t) = \frac{D}{V}\frac{K_a}{K_a - K}\left[e^{-Kt} - e^{-K_a t}\right]$$

[0012] 여기서, C(t)는 시간(t)에 따른 혈중농도이며, D는 용량, V는 분포용적, Ka는 흡수속도상수, K는 소실속도상수를 나타낸다.

[0013] 상기 약물의 투여 정보는, 상기 약물의 흡수 구획, 상기 약물의 투여 방식, 상기 약물의 소실 방식 및 에러 처리 방식 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0014] 상기 모형적합 알고리즘은 약동학 모수에 대한 로그우도함수의 조건부 기댓값을 몬테카를로 시뮬레이션을 이용하여 획득할 수 있다.

[0015] 상기 약동학 모수는 상기 분포용적(V), 흡수속도상수(Ka) 및 소실속도상수(K) 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 다른 실시예에 따른 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템은, 약물이 투여된 환자 각각에 대하여 시간에 따른 혈중 약물 농도의 측정치를 입력받고, 투여된 상기 약물의 투여 정보를 입력받는 입력부, 상기 혈중 약물 농도의 측정치를 통하여 모델링을 수행하는 모델링부, 그리고 입력된 상기 혈중 약물 농도의 측정치 및 상기 약물의 투여 정보를 모형적합 알고리즘에 적용하여, 상기 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정하는 제어부를 포함한다.

발명의 효과

[0017] 이와 같이 본 발명에 의하면, 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템을 통하여 비선형 형태의 함수로 표현되는 약동학 모수들의 최적 값을 정확하게 획득할 수 있다. 또한 약물 투여 환경에 따라 약물 투여 정보를 변경하면서 모델링을 실행할 수 있는바, 편리하고 신속하게 최적화된 약동-약력학적 모델링을 얻을 수

있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템을 설명하기 위한 도면이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 통합 분석 시스템의 약동-약력학적 모형화 방법을 나타내는 순서도이다.

도 3a 내지 도 3c는 입력받은 분석 데이터를 나타내는 예시도이다.

도 4a는 일구획 1차 흡수 모델을 설명하기 위한 도면이다.

도 4b 내지 도 4d는 입력된 분석 데이터의 분석 과정을 나타내는 예시도이다.

도 5는 본 발명의 실시예에 따른 모델링을 수행하기 위한 기본 화면이다.

도 6a 내지 도 6d는 도 5를 이용하여 생성된 모델링 출력 결과를 나타낸 화면이다.

도 7a 내지 도 7d는 후보 모델을 검증하기 위한 화면이다.

도 8a 내지 도 8c는 각각 소실 속도상수(K), 흡수속도상수(Ka) 및 분포용적(V)에 대한 공변량을 나타내는 화면의 예시도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 그러면 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다.

[0020] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템을 설명하기 위한 도면이다. 도 1에 따른 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템(100)은 입력부(110), 모델링부(120), 제어부(130) 및 표시부(140)를 표시한다.

[0021] 입력부(110)는 약물이 주입된 환자 각각에 대하여 시간에 따른 혈중 약물 농도의 측정치를 입력받고, 주입된 약물의 투여 정보를 입력받는다. 그리고, 모델링부(120)는 입력된 혈중 약물 농도의 측정치를 통하여 모델링을 수행한다.

[0022] 제어부(130)는 입력된 혈중 약물 농도의 측정치 및 약물의 투여 정보를 모형적합 알고리즘에 적용하여, 모델링을 구성하는 최적화된 약동학 모수를 결정한다. 표시부(140)는 약물의 투여 정보를 입력받거나 모델링 된 결과를 출력하는 인터페이스 역할을 수행한다.

[0023] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 통합 분석 시스템의 약동-약력학적 모형화 방법을 나타내는 순서도이다. 도 2에 나타낸 것처럼, 통합 분석 시스템의 약동-약력학적 모형화 방법은 자료 입력 단계(S210), 탐색적 자료 분석 단계(S220), 모델 적합화 단계(S230), 모델 검증 단계(S240) 및 공변량 분석 단계(S250)를 포함한다.

[0024] 먼저 자료 입력 단계(S210)에서 통합 분석 시스템(100)은 각종 분석 데이터를 입력받는다.

[0025] 도 3a 내지 도 3c는 입력받은 분석 데이터를 나타내는 예시도이다. 도 3a 및 도 3b는 환자에 투여되는 약물의 투여 정보에 대한 데이터이고, 도 3c는 시간에 따른 약물의 혈중 농도의 측정 데이터이다.

[0026] 도 3a에 따른 입력 데이터는 환자(ID)에 투여되는 약물의 투여량(AMT), 투여 속도(RATE), 투여 시간(TIME)등을 포함하며, 도 3a의 오른쪽 도면과 같이 사용자는 ID, TIME, AMT, RATE를 선택할 수 있다. 또한 도 3b에 따른 입력 데이터는 환자(Subject)에 따른 약물 투여량(Dose) 및 시간(Time)을 나타내며, 도 3b의 오른쪽 도면과 같이 사용자는 Subject, Dose, Time을 선택할 수 있다.

[0027] 도 3a 및 도 3b에 따른 약물 투여 정보 데이터는 환자 각각(ID, subject)에 따른 약물 투여량 정보를 기록하는데,-- 지속정주인 경우 도 3a와 같이 투여량(AMT, amount)와 투여 속도(RATE)을 기록하고, 경구투여나 일시투여(bolus)의 경우, 도 3b와 같이 투여량(dose)과 투여 시간(time)을 기록한다.

[0028] 또한 각 변수의 위치나 이름("ID","TIME","Dose" 등)은 사용자가 임의로 지정 가능하며, GUI에서 읽어 들일 때 ID에 해당되는 이름, Dose에 해당되는 이름 등을 지정 가능하도록 고안된다.

[0029] 도 3c에 따른 약물의 혈중 농도(dependent variable, DV) 측정 데이터는 일정 체중(Wt)을 가지는 개별 환자

(Subject)에 투여한 약물에 대한 시간에 따른 혈중 농도(conc.)를 나타내는 측정 데이터이다. 즉, 도 3c에 따르면 79.6kg의 체중을 가지는 1번 환자에게 시간에 따라 투여 농도를 달리하여 약물을 투여하였으며, 72.4kg의 체중을 가지는 2번 환자에게 시간에 따라 투여 농도를 달리하여 약물을 투여한 것을 나타낸다. 마찬가지로, 도 3c의 오른쪽 도면과 같이 사용자는 ID, Wt, Time, conc 을 선택할 수 있다.

[0030] 이와 같이 자료 입력 단계(S210)에서는 통합 분석 시스템(100)은 약물의 투여 정보 데이터와 약물의 혈중 농도 측정 데이터를 입력 받음으로써, 2개의 다른 입력구조를 가지도록 하여 자료 입력의 편의성을 높일 수 있다.

[0031] 그 다음, 탐색적 자료 분석 단계(S220)에서, 사용자는 통합 분석 시스템을 통하여 자료 입력 단계(S210)에서 입력된 자료를 분석할 수 있다.

[0032] 자료 분석 단계(S220)에 대하여 설명하기 전에 약동학의 구조 모형에 대하여 설명한다. 약동학의 구조모형을 투약 방법 별로 나타내면, 일구획 모형(one-compartmental model)은 약물이 투여된 후 곧바로 신체의 모든 부분에 골고루 분포된다고 가정한다. 그리고, 이구획 모형(two-compartmental model)은 신체 조직 및 체액을 중심 구획과 또 다른 하나의 보조 구획의 2개의 구획으로 나누는 것으로, 약물이 투여 후 신체의 모든 부분에 골고루 분포되는데 걸리는 시간이 있음을 가정한다.

[0033] 도 4a는 일구획 1차 흡수 모델을 설명하기 위한 도면이다. 도 4a에 따르면 약물(Dose)이 Ka의 속도로 몸에 흡수되어 K의 속도로 소실되는 것을 나타낸다. 오른쪽 그림에서 세로축은 혈중농도(conc)를 나타내며, 가로축은 시간(time)을 나타내며, 일구획 1차 흡수 모델에서의 시간에 따른 혈중농도의 변화는 도 4a의 오른쪽 도면의 곡선과 같이 나타낼 수 있다. 이를 수식화하면 다음의 수학식 1과 같이 나타낼 수 있다.

수학식 1

[0034]
$$C(t) = \frac{D}{V}\frac{K_a}{K_a - K}\left[e^{-Kt} - e^{-K_a t}\right]$$

[0035] 수학식 1은 시간(t)에 따른 혈중농도(C(t))의 변화를 나타낸 것으로, 주어진 용량(D)과 약동학 파라미터인 분포용적(V), 흡수속도상수(Ka) 및 소실 속도상수(K)를 통해 나타낸 식이다. 분포용적(V)는 약물이 분포하는 겉보기 용적으로, 분포용적이 크다는 것은 적정농도에 도달하기 위해 약물의 투여량이 많아야 함을 의미한다.

[0036] 도 4b 내지 도 4d는 입력된 분석 데이터의 분석 과정을 나타내는 예시도이다.

[0037] 특히, 도 4b는 전체 환자(ID 1 ~ ID 12)의 분석 결과를 하나의 화면에 나타낸 결과 플롯이고, 도 4c는 전체 환자 중 일부 환자(ID 4)에 대한 분석 결과 플롯이며, 도 4d는 전체 환자(ID 1 ~ ID 12)의 분석 결과를 각각의 화면에 출력한 결과 플롯이다.

[0038] 따라서 본 발명의 실시예에 따른 통합 분석 시스템(100)에 따르면 전체 profile을 탐색하는 플롯(plot)뿐 아니라 각 개인(individual) 별 profile 탐색도 가능하도록 GUI가 구성되어 있으며, 부가적으로 individual의 수가 많지 않을 경우 도 4d와 같이 개별 profile을 동시에 비교할 수 있도록 한다.

[0039] 다음으로 모델 적합화 단계(S230)에서는, 통합 분석 시스템(100)은 탐색적 자료 분석 단계(S220)에서 얻은 분석 결과를 이용하여 약물의 약동-약력학적 모델링을 수행한다.

[0040] 먼저, 집단 약동학의 구조 모형과 통계 모형을 다음의 수학식 2와 같이 나타낼 수 있다.

수학식 2

$$y_i = f(D_i, t_i, \theta_i) + \varepsilon_i$$
$$\varepsilon_i \sim N_{n_i}(0, \sigma^2 \mathbf{I}_{n_i})$$
$$\theta_i = \theta e^{\eta_i}, \quad i = 1, \cdots, m$$
$$\eta_i \sim N_p(0, \Omega)$$

[0041]

[0042] 여기서 y_i는 i번째 환자에 대한 측정자료 벡터이고, D_i는 i번째 환자의 용량을 나타내며, t_i는 측정시간 벡터, x_i는 공변수, Θ_i는 개인 약동학 모수, Θ는 집단 약동학 모수를 나타낸다. 특히 Θ는 분포용적(V), 흡수속도상수(Ka) 및 소실 속도상수(K)의 함수로 나타낼 수 있다.

[0043] 그리고, 다음의 수학식 3과 같은 모수 함수 $L(\Theta, \Omega, \sigma^2)$을 최대화 시키는 약동학 모수 Θ, Ω 및 σ^2을 구한다. 여기서 Ω는 환자 개인 간의 차이를 나타내는 모수이고, σ^2은 개인 내 차이를 나타내는 모수이다.

수학식 3

$$L(\theta, \Omega, \sigma^2) = \prod_{i=1}^{m} p(y_i|\theta, \Omega, \sigma^2)$$
$$= \prod_{i=1}^{m} \int p(y_i|\beta_i, \sigma^2) p(\theta_i|\theta, \Omega) d\theta_i$$

[0044]

[0045] 여기서, 비선형혼합효과모형에서 우도함수가 모수에 대한 복잡한 비선형 형태일 뿐 아니라 랜덤효과에 대한 적분을 포함한 형태를 하고 있어 최대우도 추정치를 구하기가 쉽지 않다. 대부분의 약동/약력학 모형 추정 software에서는 FO/ FOCE/ Laplacian 등의 우도함수에 대한 선형근사를 이용하고 있으나 이는 추정치가 inconsistent 할 수 있다는 단점을 가지며, 특히 subject의 수가 적은 경우는 이 문제가 더 심각해진다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 본 발명의 실시예에 따른 통합 분석 시스템(100)은 정확한 우도함수를 이용한 추정치를 구하기 위하여 변형된 형태의 EM 알고리즘인 모형적합 알고리즘을 사용한다.

[0046] 고전적인 EM 알고리즘은 모수가 주어져 있을 때의 랜덤효과에 대한 로그 우도함수의 조건부 기댓값을 구하는 expectation(E) 단계와 구한 조건부 기댓값을 최대화하는 모수를 찾는 maximization(M) 단계를 반복하여 최대우도 추정치를 찾아가는 방법으로 E 단계에서 조건부 기댓값을 구하기 위해 적분을 사용하였다. 이때, 비선형혼합효과모형에서는 로그우도함수의 조건부 기댓값이 정확한 식(closed form)으로 표현되지 않아 E 단계의 변형이 필요하다.

[0047] 본 발명의 실시예에 따르면 E 단계의 기댓값(expectation)을 몬테카를로 시뮬레이션(monte carlo simulation)을 이용하여 구하도록 한다.

[0048] 즉, 본 발명의 실시예에 따른 모형적합 알고리즘에 따르면, 먼저 i번째 사람에 대하여 posterior 분포 $p(\Phi_i|y_i, \Omega^{(k)}, \sigma^{2(k)})$로부터 Φ_i를 m개($\Phi_{i,1}$, …, $\Phi_{i,m}$) 표본 추출하고 다음의 수학식 4를 통해 연산된 Θ, Ω, σ^2 를 업데이트 한다.

수학식 4

$$\hat{\theta}_i = \frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m}\phi_{i,l}$$

$$\hat{\sigma}_i^2 = \frac{1}{m}\sum_{l=1}^{m}\sum_{j=1}^{n_i}\left(y_{ij} - f(D_i, t_{ij}, \phi_{i,l})\right)^2$$

[0049]

[0050] 그리고, 수학식 4와 같은 과정을 반복하면 k번째에서는 다음의 수학식 5와 같이 나타낼 수 있다.

수학식 5

$$\theta^{(k+1)} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\hat{\theta}_i$$

$$\Omega^{(k+1)} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(\hat{\theta}_i - \theta^{(k+1)}\right)\left(\hat{\theta}_i - \theta^{(k+1)}\right)^T$$

$$\sigma^{2(k+1)} = \sum_{i=1}^{N}\hat{\sigma}_i^2 / \sum n_i$$

[0051]

[0052] 이와 같이 모형 적합 알고리즘에 따르면 k번째 반복 시 수학식 3이 최대가 되는 최대우도 추정치를 얻을 수 있으며, 이때의 약동학 모수인 Θ, Ω, σ^2를 얻을 수 있다.

[0053] 이하에서는 도 5 내지 도 6d를 통하여 통합 분석 시스템(100)을 통하여 약물의 약동-약력학적 모델링을 수행하는 과정에 대하여 설명한다. 도 5는 본 발명의 실시예에 따른 모델링을 수행하기 위한 기본 화면이고, 도 6a 내지 도 6d는 도 5를 이용하여 생성된 모델링 출력 결과를 나타낸 화면이다.

[0054] 먼저 도 5와 같은 기본 화면에서 사용자는 구획(Compartment), 약물 투여(Administration), 제거(Elimination), 오차(Error) 항목에서 각각 해당되는 사항을 선택한다. 즉, 사용자는 실험한 결과를 기초로 하여, 약물이 투입되어 인체에 반응하는 단계를 나타내는 구획(Compartment)을 선택하고, 약물의 투여 방식을 단회정주(IV bolus), 지속정주(IV infusion), 경구투여 후 1차 흡수(First order absorption), 경구투여 후 0차 흡수(Zero order absorption)) 중에서 선택한다.

[0055] 또한 사용자는 약물이 빠져 나가는 소실량을 모델링 하기 위해 linear 방식 또는 Michaelis Menten 방식 중에서 선택하고, 오차는 constant error model, proportional error model, combined error model, combined error model with power 중에서 하나를 선택하여 처리한다. 그리고, 사용자는 기본 화면의 오른쪽 하단을 통하여 모의 실험 회수(replication)와 샘플링 개수(sample)도 같이 입력한다.

[0056] 이와 같이 사용자가 실험 결과를 모델링 방식을 입력하면, 통합 분석 시스템(100)은 수학식 1과 모형적합 알고리즘을 통하여 모델링하여 도 6a 내지 도 6d와 같이 모수 추정 결과를 출력한다.

[0057] 도 6a는 One comp/ First Order absorption/ linear elimination/constant error 방식을 선택한 경우, 통합 분석 시스템(100)이 연산한 모수 추정치(THETA(Θ), SIGMA(σ), OMEGA(Ω)) 결과를 나타낸다. 또한 도 6b는 도 6a와 비교할 때, constant error 방식 대신에 proportional error 방식을 선택한 경우, 통합 분석 시스템(100)을 통해 연산된 모수 추정 결과를 나타낸다.

[0058] 또한 도 6c는 Two comp/ First Order absorption/ linear elimination/constant error 방식을 선택한 경우, 통합 분석 시스템(100)을 통해 연산된 모수 추정 결과를 나타내며, 도 6d는 도 6c와 비교할 때, constant error

방식 대신에 proportional error 방식을 선택한 경우, 통합 분석 시스템(100)을 통해 연산된 모수 추정 결과를 나타낸다.

[0059] 이와 같이 모델 적합화 단계(S230)에서는, 사용자의 선택에 따라 다양한 후보 모델링을 생성할 수 있으며, 사용자는 모델 검증 단계(S240)를 통하여 후보 모델을 검증하여 최적화된 모델을 획득할 수 있다.

[0060] 도 7a 내지 도 7d는 후보 모델을 검증하기 위한 화면이다. 특히 도 7a는 실험을 통해 측정된 혈중 농도(DV)와 추정된 환자 집단의 혈중 농도(PRED)의 결과를 나타내고, 도 7b는 실험을 통해 측정된 혈중 농도(DV)와 추정된 특정 환자의 혈중 농도(PRED)의 결과를 나타낸다.

[0061] 도 7a에서 가로 축은 실험 결과 측정된 환자 집단의 혈중 농도(conc)를 나타내며, 세로 축은 후보 모델링을 통해 추정된 환자 집단의 혈중 농도(y.pop)를 나타내는 것으로, 45도 각도로 표시된 대칭 선에 근접할수록 우수한 모델이라고 할 수 있다. 여기서, 환자 집단의 전체 실험 데이터를 이용하여 후보 모델을 검증할 수도 있고, 실험 데이터의 평균 값 또는 특정 값을 발췌하여 후보 모델을 검증할 수 있다.

[0062] 마찬가지로 도 7b에서 가로 축은 실험 결과 측정된 특정 환자의 혈중 농도(conc)를 나타내며, 세로 축은 후보 모델링을 통해 추정된 특정 환자의 혈중 농도(y.ind)를 나타낸다.

[0063] 도 7c는 측정된 환자의 혈중 농도(DV)와 추정된 혈중 농도의 잔차(RES) 값을 나타내는 것으로, 좌측의 그래프는 환자 집단의 잔차(RES) 값을 나타내며, 우측의 그래프는 특정 환자의 잔차(WRES) 값을 나타낸다. 도 7c에서 보는 바와 같이 잔차 값이 0에 수렴할수록 실제에 근사한 우수한 모델이라고 할 수 있다.

[0064] 도 7d는 시간에 따른 잔차(RES) 값의 변화를 나타내는 그래프이다. 또한 도 7e는 환자 집단(본 발명의 실시예에서는 12명으로 가정함)을 대상으로 한 시간에 따른 혈중 농도(DV)의 측정 치의 변화를 나타낸 그래프이고, 도 7f는 개별 환자(도 7f에서는 "ID 3"을 예로 듦)에 따른 시간에 따른 혈중 농도(Conc)의 측정 치의 변화를 나타낸 그래프이다. 그리고 도 7g는 전체 환자(ID 1 ~ ID 12)의 시간에 따른 혈중 농도(Conc)의 측정 치 변화를 동시에 비교할 수 있도록 나타낸 그래프이다.

[0065] 사용자는 모델링을 통하여 획득한 혈중 농도의 추정치가 혈중 약물 농도의 측정치와 차이 값이 기준 값보다 크면 상기 약물 투여 정보를 변형시켜 모델을 변형시킬 수 있다.

[0066] 마지막으로 공변량 분석 단계(S250)에서 통합 분석 시스템(100)은 모형에서 유효한 공변량을 탐색할 수 있는 GUI를 제공한다. 도 8a 내지 도 8c는 각각 소실 속도상수(K), 흡수속도상수(Ka) 및 분포용적(V)에 대한 공변량을 나타내는 화면의 예시도이다. 따라서 도 8a 내지 도 8c에 나타낸 공변량(covariate) 그래프를 통하여 사용자는 약동학 모수의 개인 별 차이를 알 수 있다.

[0067] 이와 같이 본 발명의 실시예에 의하면, 약물의 약동-약력학적 모델링을 위한 통합 분석 시스템을 통하여 비선형 형태의 함수로 표현되는 약동학 모수들의 최적 값을 정확하게 획득할 수 있다. 또한 약물 투여 환경에 따라 약물 투여 정보를 변경하면서 모델링을 실행할 수 있는바, 편리하고 신속하게 최적화된 약동-약력학적 모델링을 얻을 수 있다.

[0068] 본 발명의 실시예는 다양한 컴퓨터로 구현되는 동작을 수행하기 위한 프로그램 명령을 포함하는 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체를 포함한다. 이 기록매체는 지금까지 설명한 약물의 약동-약력학적 모델링 수행 방법을 실행시키기 위한 프로그램을 기록한다. 이 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 매체의 예에는 하드디스크, 플로피디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체, CD 및 DVD와 같은 광기록 매체, 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 자기-광 매체, 롬, 램, 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 구성된 하드웨어 장치 등이 있다. 또는 이러한 매체는 프로그램 명령, 데이터 구조 등을 지정하는 신호를 전송하는 반송파를 포함하는 광 또는 금속선, 도파관 등의 전송 매체일 수 있다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다.

[0069] 본 발명은 도면에 도시된 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

부호의 설명

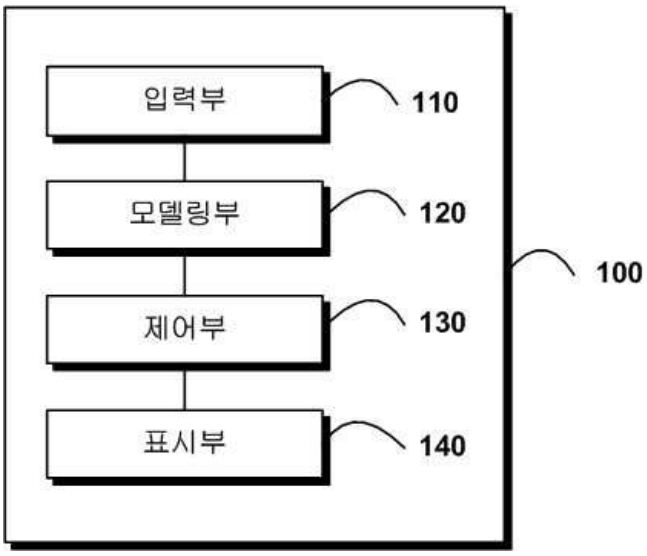
[0070] 100: 통합 분석 시스템, 110: 입력부,

120: 모델링부, 130: 제어부,

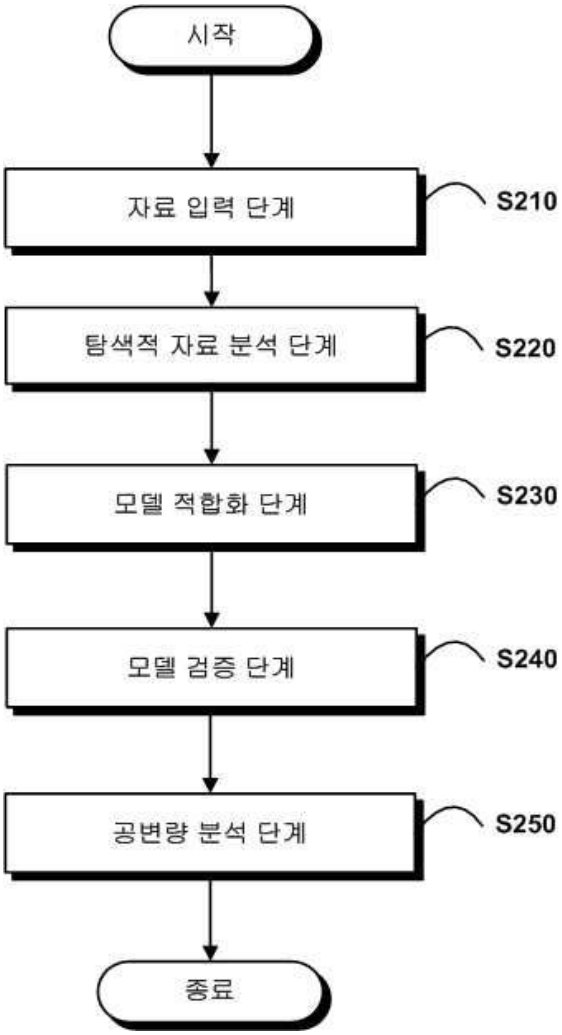
140: 표시부

도면

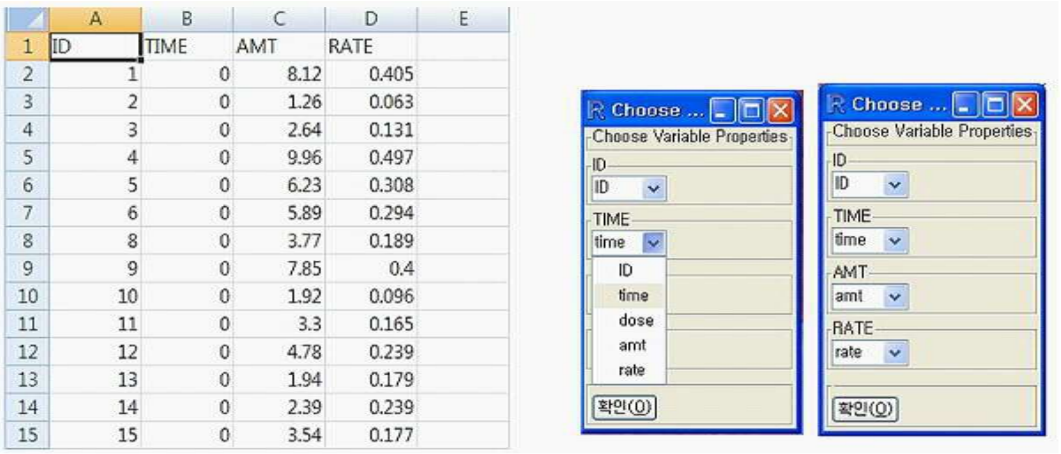
도면1



도면2



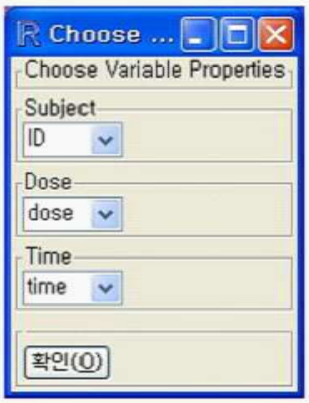
도면3a



	A	B	C	D	E
1	ID	TIME	AMT	RATE	
2	1	0	8.12	0.405	
3	2	0	1.26	0.063	
4	3	0	2.64	0.131	
5	4	0	9.96	0.497	
6	5	0	6.23	0.308	
7	6	0	5.89	0.294	
8	8	0	3.77	0.189	
9	9	0	7.85	0.4	
10	10	0	1.92	0.096	
11	11	0	3.3	0.165	
12	12	0	4.78	0.239	
13	13	0	1.94	0.179	
14	14	0	2.39	0.239	
15	15	0	3.54	0.177	

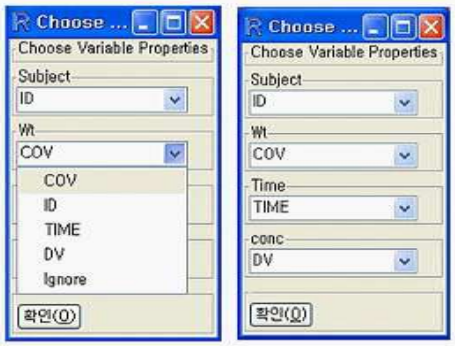
도면3b

	A	B	C	D
1	Subject	Dose	Time	
2	1	320	0	
3	2	320	0	
4	3	320	0	
5	4	320	0	
6	5	320	0	
7	6	320	0	
8	7	320	0	
9	8	320	0	
10	9	320	0	
11	10	320	0	

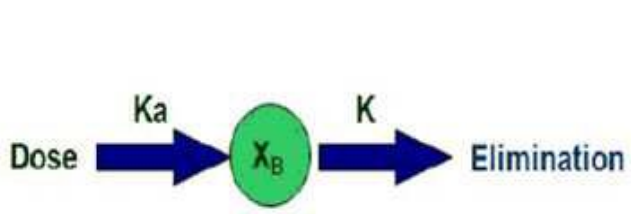


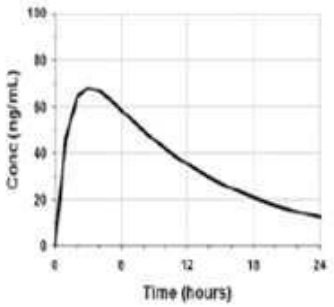
도면3c

	A	B	C	D	E
1	Subject	Wt	Time	conc	
2	1	79.6	0	0.74	
3	1	79.6	0.25	2.84	
4	1	79.6	0.57	6.57	
5	1	79.6	1.12	10.5	
6	1	79.6	2.02	9.66	
7	1	79.6	3.82	8.58	
8	1	79.6	5.1	8.36	
9	1	79.6	7.03	7.47	
10	1	79.6	9.05	6.89	
11	1	79.6	12.12	5.94	
12	1	79.6	24.37	3.28	
13	2	72.4	0	0	
14	2	72.4	0.27	1.72	
15	2	72.4	0.52	7.91	
16	2	72.4	1	8.31	
17	2	72.4	1.92	8.33	

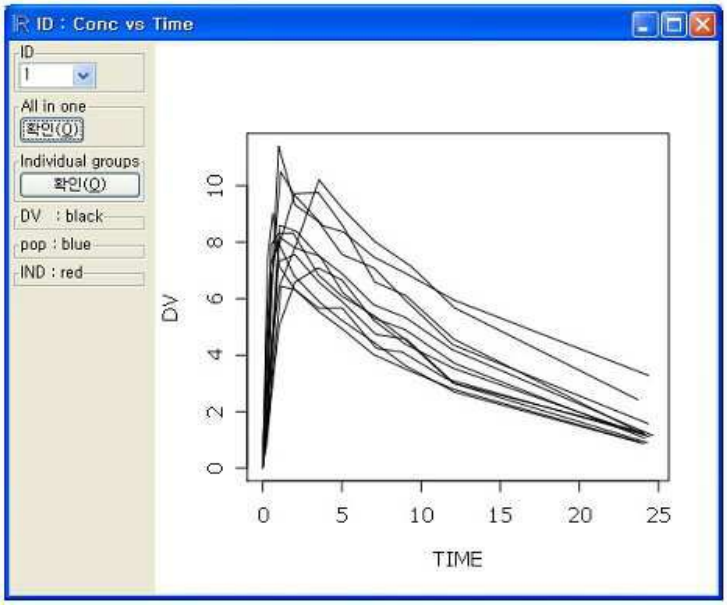


도면4a

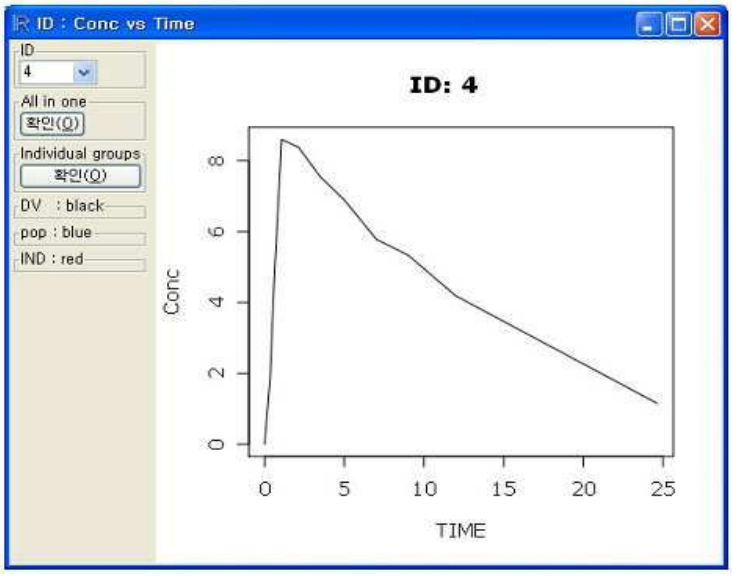




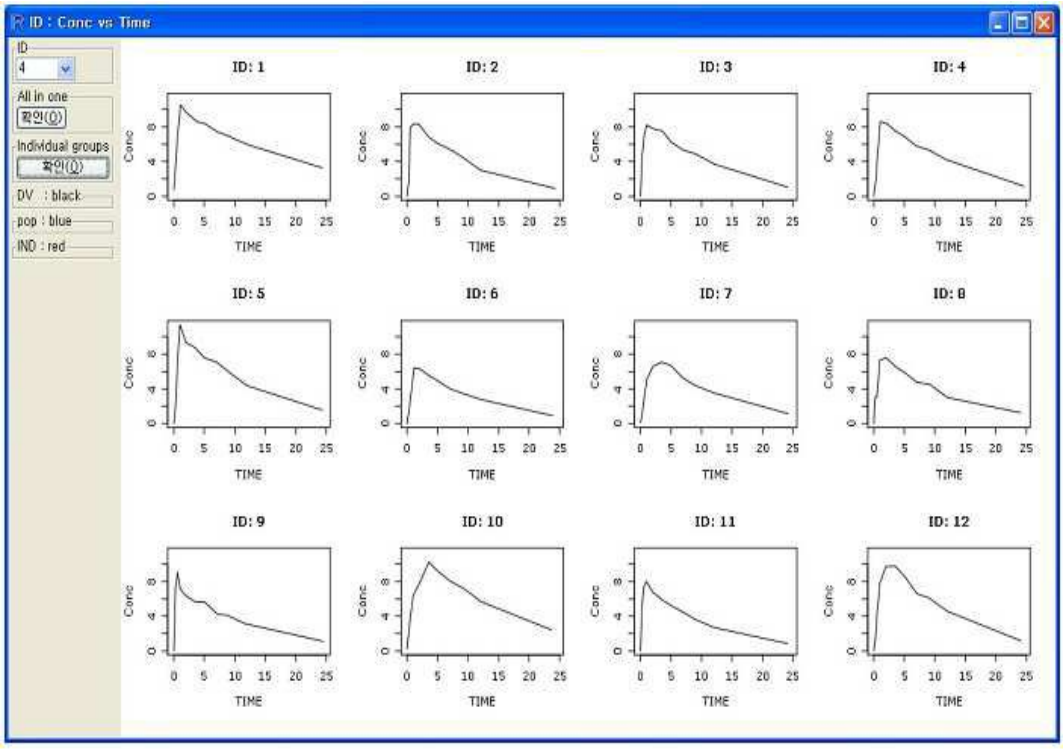
도면4b


ID : Conc vs Time
ID
1
All in one
확인(Q)
Individual groups
확인(Q)
DV : black
pop : blue
IND : red
DV
0
2
4
6
8
10
0
5
10
15
20
25
TIME

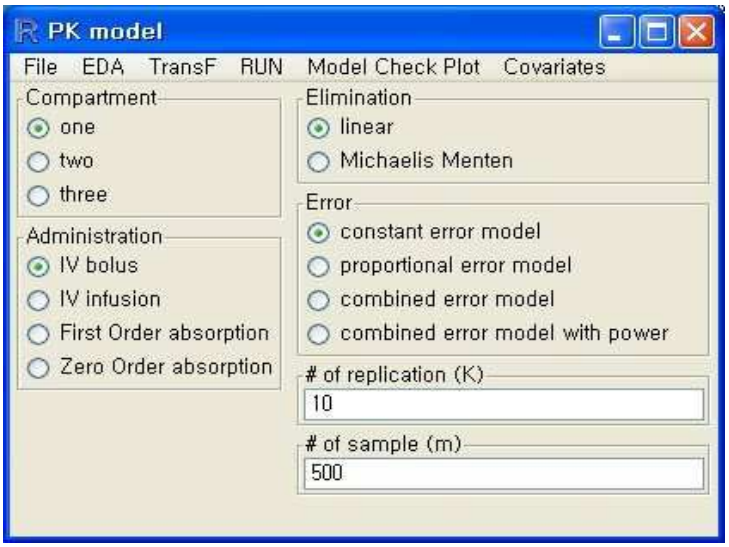
도면4c


ID : Conc vs Time
ID
4
All in one
확인(Q)
Individual groups
확인(Q)
DV : black
pop : blue
IND : red
ID: 4
Conc
0
2
4
6
8
0
5
10
15
20
25
TIME

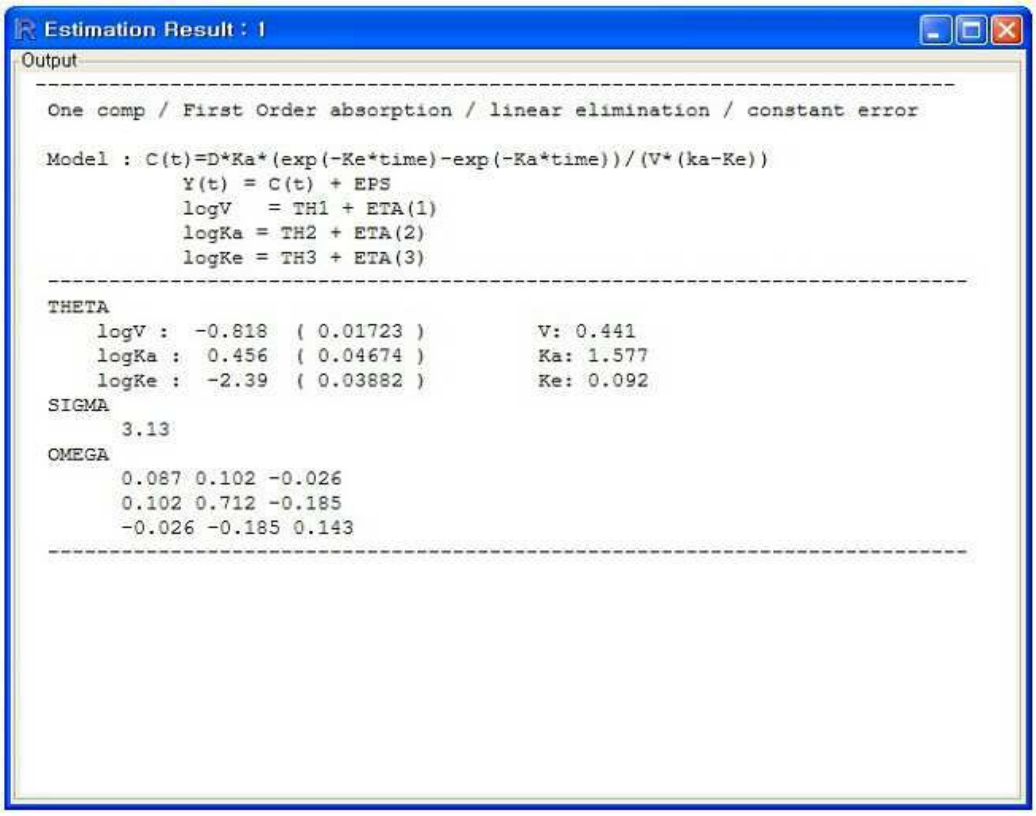
도면4d


ID : Conc vs Time
ID
4
All in one
확인(O)
Individual groups
확인(O)
DV : black
pop : blue
IND : red
ID: 1
ID: 2
ID: 3
ID: 4
ID: 5
ID: 6
ID: 7
ID: 8
ID: 9
ID: 10
ID: 11
ID: 12
Conc
TIME

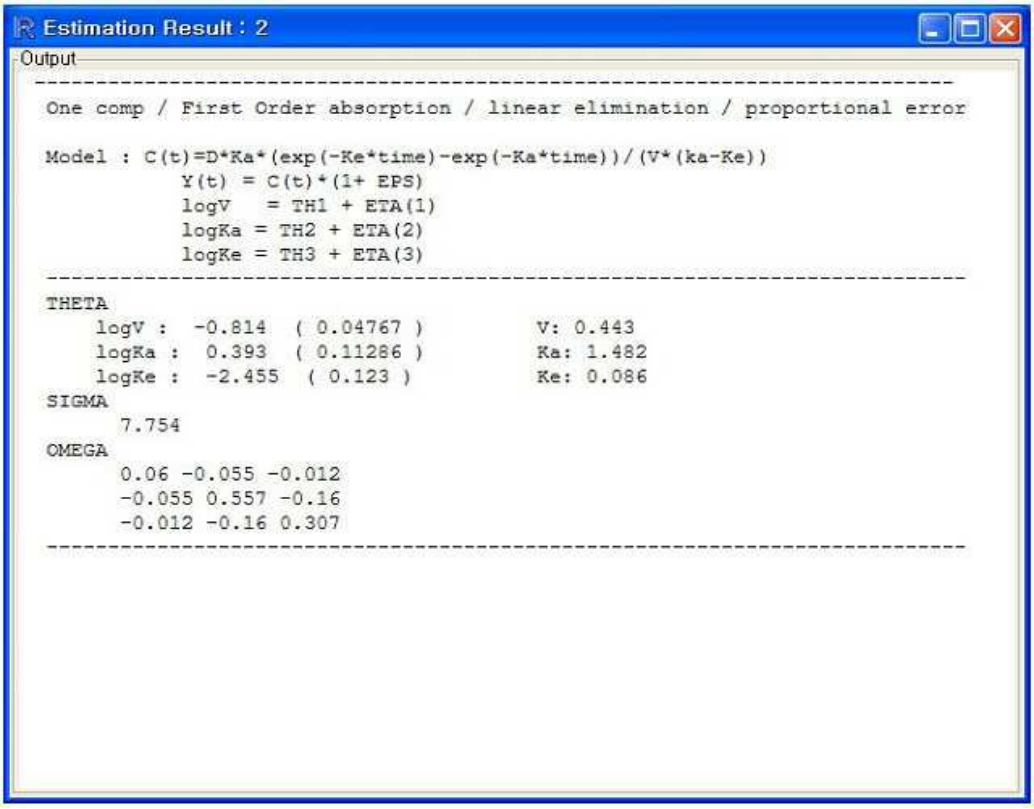
도면5


PK model
File EDA TransF RUN Model Check Plot Covariates
Compartment
one
two
three
Administration
IV bolus
IV infusion
First Order absorption
Zero Order absorption
Elimination
linear
Michaelis Menten
Error
constant error model
proportional error model
combined error model
combined error model with power
# of replication (K)
10
# of sample (m)
500

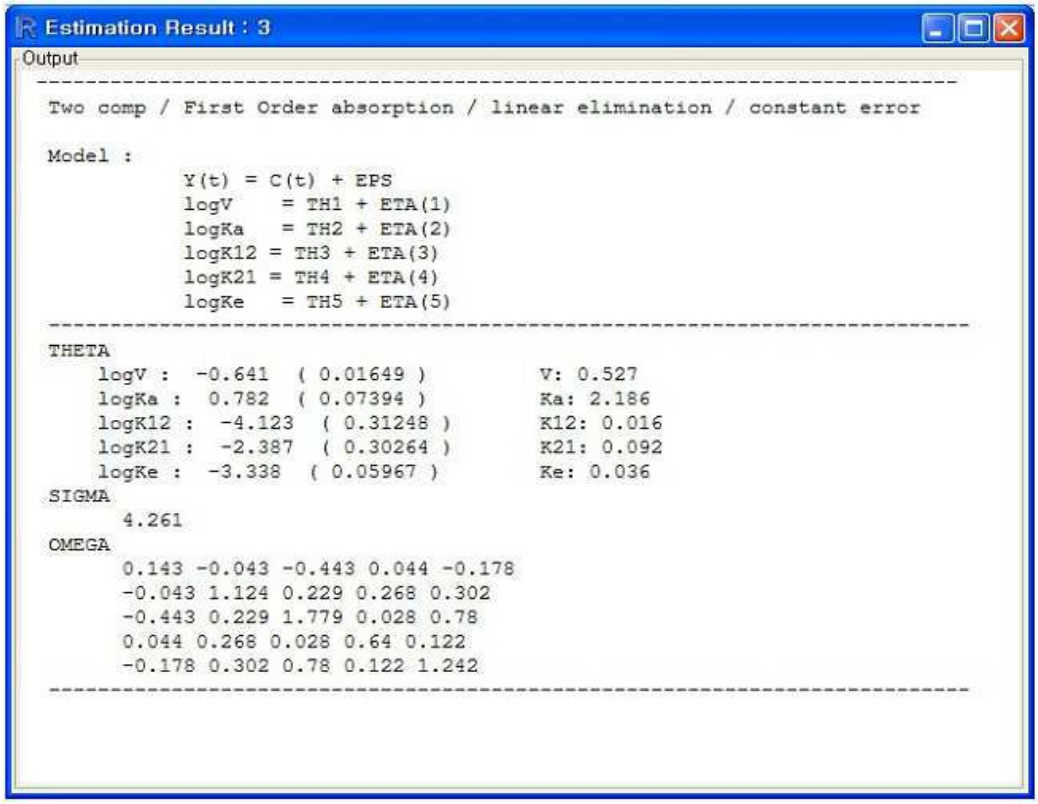
도면6a


Estimation Result : 1
Output
One comp / First Order absorption / linear elimination / constant error
Model : C(t)=D*Ka*(exp(-Ke*time)-exp(-Ka*time))/(V*(ka-Ke))
Y(t) = C(t) + EPS
logV = TH1 + ETA(1)
logKa = TH2 + ETA(2)
logKe = TH3 + ETA(3)
THETA
logV : -0.818 (0.01723) V: 0.441
logKa : 0.456 (0.04674) Ka: 1.577
logKe : -2.39 (0.03882) Ke: 0.092
SIGMA
3.13
OMEGA
0.087 0.102 -0.026
0.102 0.712 -0.185
-0.026 -0.185 0.143

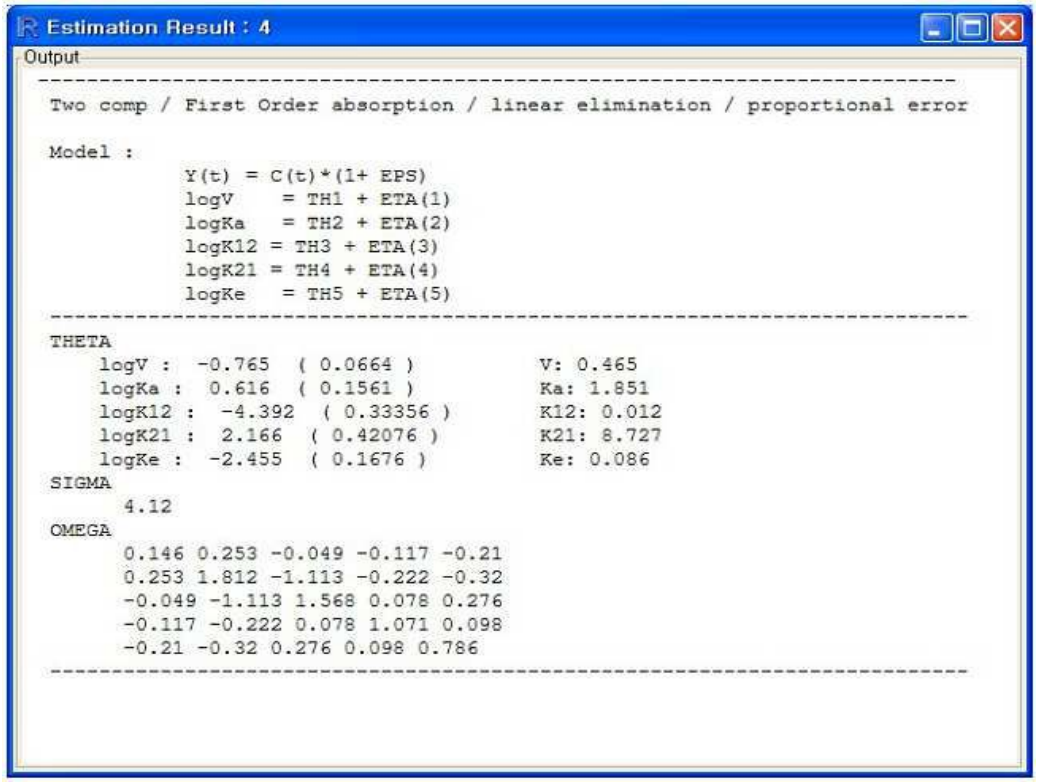
도면6b


Estimation Result : 2
Output
One comp / First Order absorption / linear elimination / proportional error
Model : C(t)=D*Ka*(exp(-Ke*time)-exp(-Ka*time))/(V*(ka-Ke))
Y(t) = C(t)*(1+ EPS)
logV = TH1 + ETA(1)
logKa = TH2 + ETA(2)
logKe = TH3 + ETA(3)
THETA
logV : -0.814 (0.04767) V: 0.443
logKa : 0.393 (0.11286) Ka: 1.482
logKe : -2.455 (0.123) Ke: 0.086
SIGMA
7.754
OMEGA
0.06 -0.055 -0.012
-0.055 0.557 -0.16
-0.012 -0.16 0.307

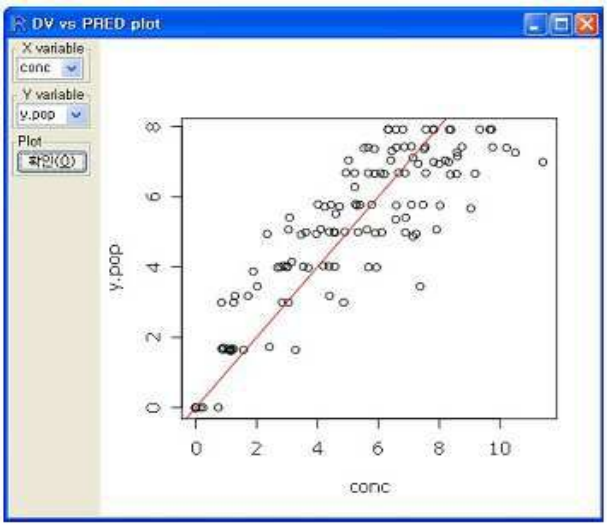
도면6c


Estimation Result : 3
Output
Two comp / First Order absorption / linear elimination / constant error
Model :
Y(t) = C(t) + EPS
logV = TH1 + ETA(1)
logKa = TH2 + ETA(2)
logK12 = TH3 + ETA(3)
logK21 = TH4 + ETA(4)
logKe = TH5 + ETA(5)
THETA
logV : -0.641 (0.01649) V: 0.527
logKa : 0.782 (0.07394) Ka: 2.186
logK12 : -4.123 (0.31248) K12: 0.016
logK21 : -2.387 (0.30264) K21: 0.092
logKe : -3.338 (0.05967) Ke: 0.036
SIGMA
4.261
OMEGA
0.143 -0.043 -0.443 0.044 -0.178
-0.043 1.124 0.229 0.268 0.302
-0.443 0.229 1.779 0.028 0.78
0.044 0.268 0.028 0.64 0.122
-0.178 0.302 0.78 0.122 1.242

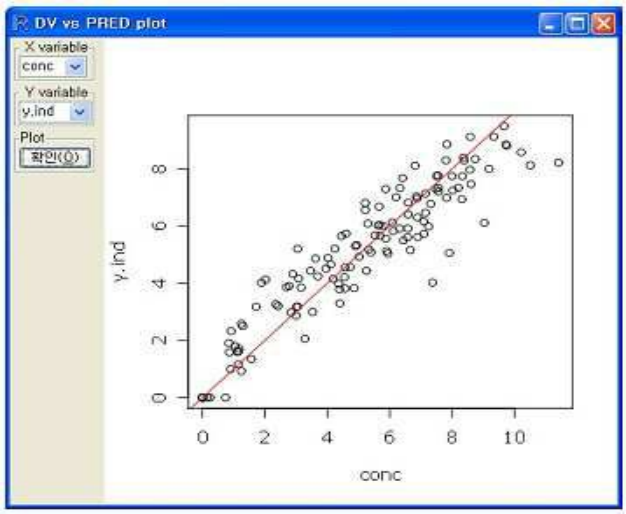
도면6d


Estimation Result : 4
Output
Two comp / First Order absorption / linear elimination / proportional error
Model :
Y(t) = C(t)*(1+ EPS)
logV = TH1 + ETA(1)
logKa = TH2 + ETA(2)
logK12 = TH3 + ETA(3)
logK21 = TH4 + ETA(4)
logKe = TH5 + ETA(5)
THETA
logV : -0.765 (0.0664) V: 0.465
logKa : 0.616 (0.1561) Ka: 1.851
logK12 : -4.392 (0.33356) K12: 0.012
logK21 : 2.166 (0.42076) K21: 8.727
logKe : -2.455 (0.1676) Ke: 0.086
SIGMA
4.12
OMEGA
0.146 0.253 -0.049 -0.117 -0.21
0.253 1.812 -1.113 -0.222 -0.32
-0.049 -1.113 1.568 0.078 0.276
-0.117 -0.222 0.078 1.071 0.098
-0.21 -0.32 0.276 0.098 0.786

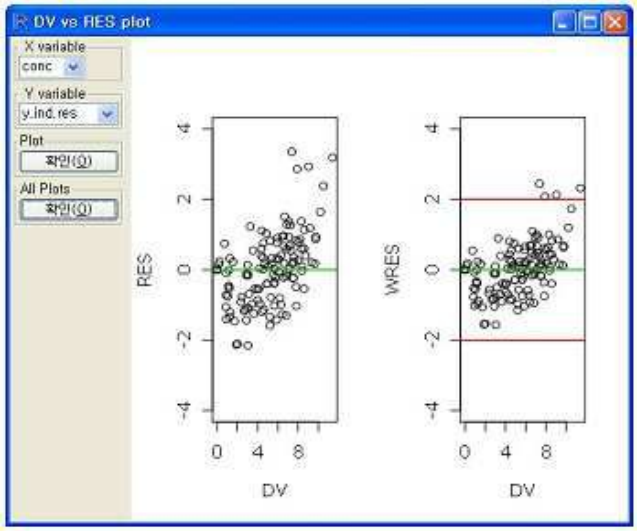
도면7a



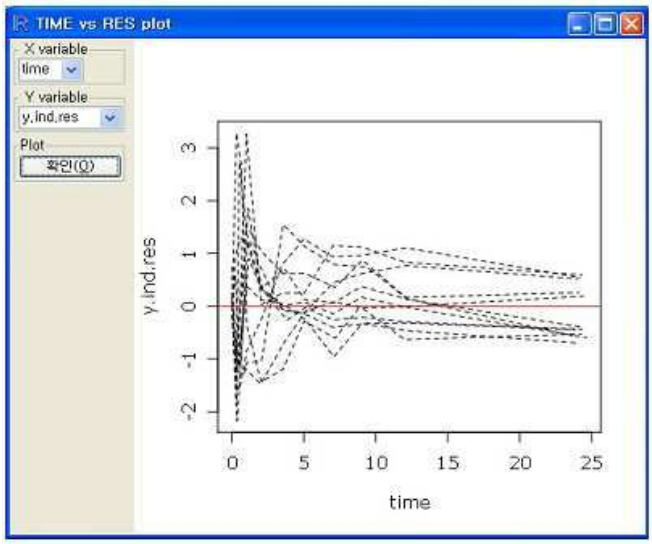
도면7b



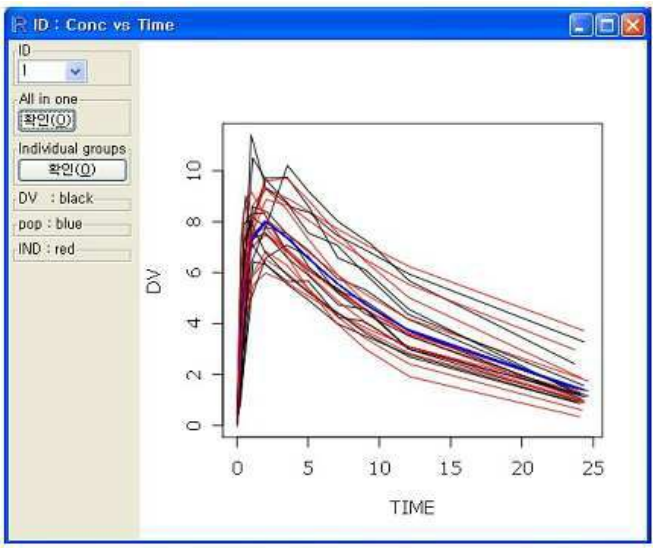
도면7c



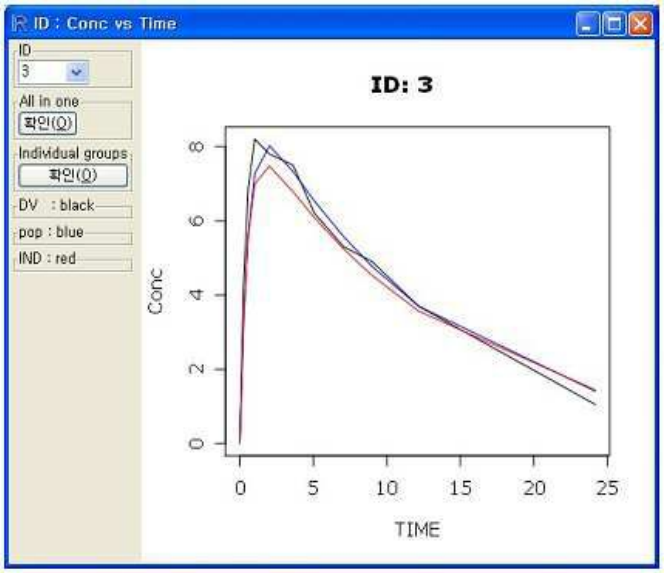
도면7d


TIME vs RES plot
X variable
time
Y variable
y.ind.res
Plot
확인(O)
y.ind.res
time

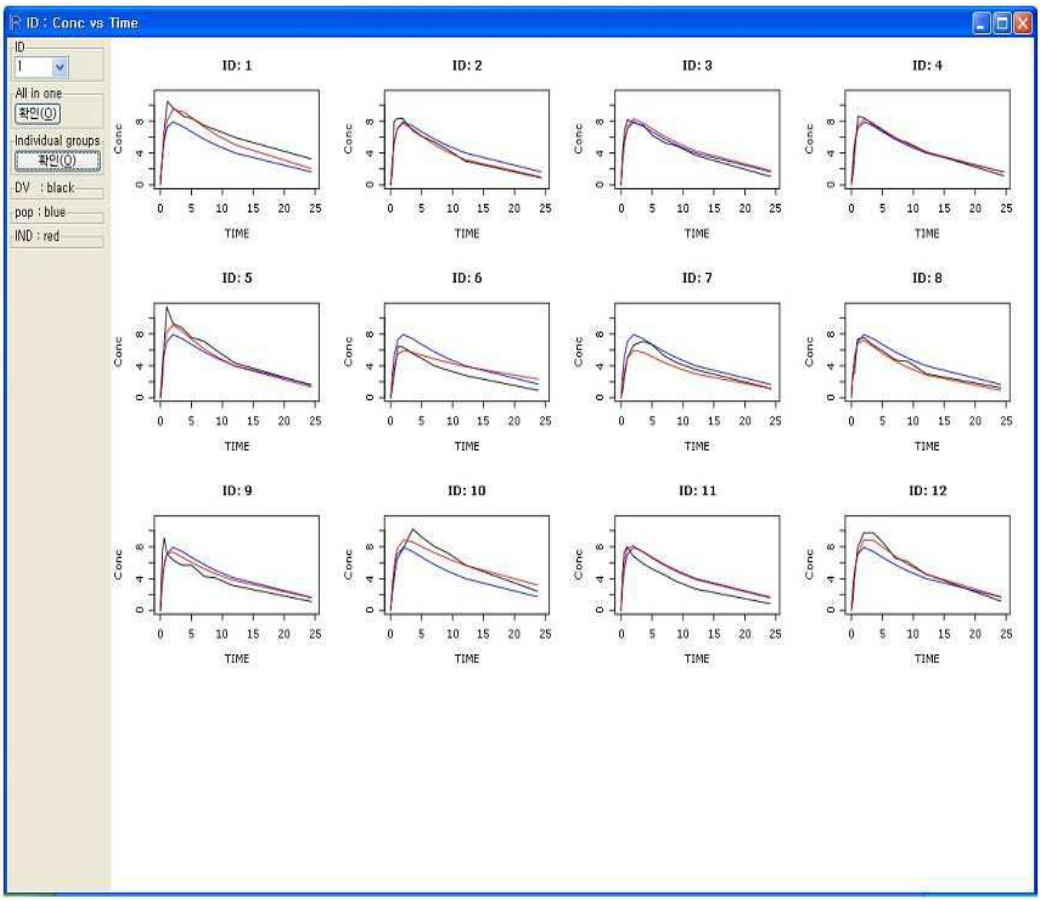
도면7e


ID : Conc vs Time
ID
1
All in one
확인(O)
Individual groups
확인(O)
DV : black
pop : blue
IND : red
DV
TIME

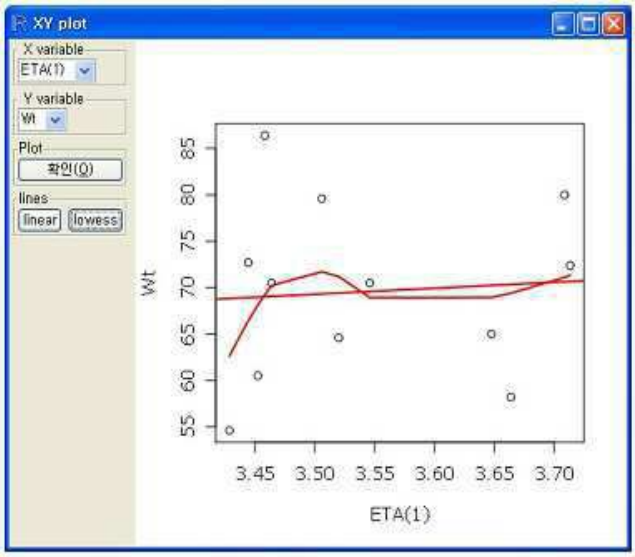
도면7f


ID : Conc vs Time
ID
3
All in one
확인(O)
Individual groups
확인(O)
DV : black
pop : blue
IND : red
ID: 3
Conc
TIME
0
2
4
6
8
0
5
10
15
20
25

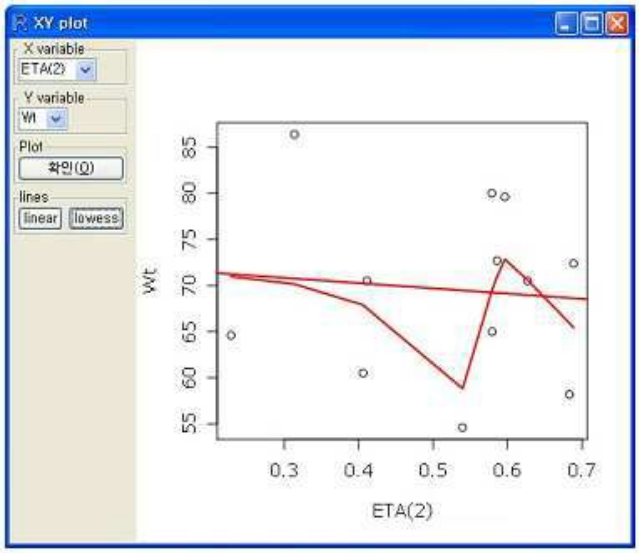
도면7g


ID : Conc vs Time
ID
1
All in one
확인(O)
Individual groups
확인(O)
DV : black
pop : blue
IND : red
ID: 1
ID: 2
ID: 3
ID: 4
ID: 5
ID: 6
ID: 7
ID: 8
ID: 9
ID: 10
ID: 11
ID: 12
Conc
TIME

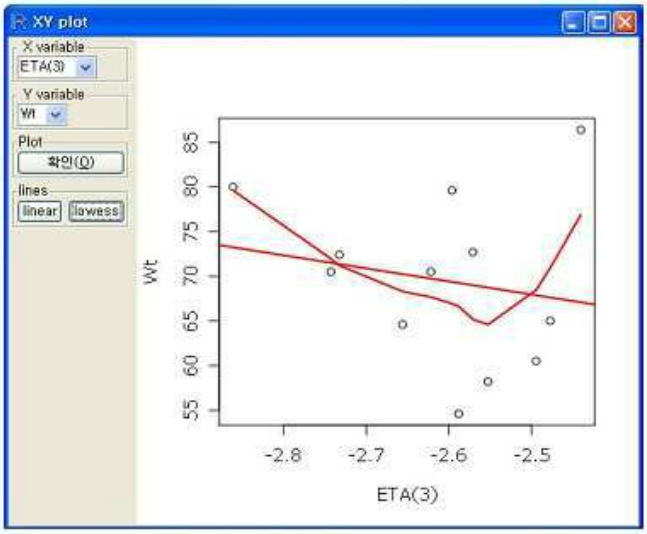
도면8a


XY plot
X variable
ETA(1)
Y variable
Wt
Plot
확인(Q)
lines
linear
lowess
Wt
55
60
65
70
75
80
85
3.45
3.50
3.55
3.60
3.65
3.70
ETA(1)

도면8b


XY plot
X variable
ETA(2)
Y variable
Wt
Plot
확인(Q)
lines
linear
lowess
Wt
55
60
65
70
75
80
85
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
ETA(2)

도면8c


XY plot
X variable
ETA(3)
Y variable
Wt
Plot
확인(Q)
lines
linear
lowess
Wt
85
80
75
70
65
60
55
-2.8
-2.7
-2.6
-2.5
ETA(3)