

## 약물효과의 약동학/약력학 분석

### Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Drug Effect

서울대학교 의과대학 약리학교실/서울대학교병원 임상약리실

장 인 진

적절한 약물요법의 목적은 효과적인 약리반응을 얻는 것이며 이를 위한 적정용법은 결국 ① 원하는 약물농도를 얻기 위한 용량과 투약법을 결정하는 약동학적 특성과 ② 용량-반응의 관계로부터 구하여진다. 그러나 약동학적 과정에 의해 결정되는 용량-농도 관계의 개체내 변이, 개체간 변이 등과 같은 약동학적 변이를 제거한 약물의 농도-반응의 관계가 용량-반응관계 보다는 더 직접적이며 이러한 농도-반응의 관계인 약력학적인 특성이 유효한 약물효과를 얻는데 필요한 약물투여 방법을 결정하게 된다.

역사적으로 볼 때 Brodie(1967)의 항말라리아 제재의 농도와 효과관계에 관한 연구와 같은 초기의 연구이래 많은 연구가 주로 약동학적 특성 즉 용량-농도의 관계에 관해 이루어져 최근 20여년 사이에 큰 발전을 보였으며 이는 약물농도의 분석에 필요한 분석화학적 기기와 방법의 발전에 힘입은 바가 크다 하겠다. 이에 비해 생체에서의 약력학적 연구의 발전은 최근까지도 미미하였으며 그 이유는 많은 약물에서 약리효과와 치료효과의 관계가 불명확하다는 것과 약리효과의 재현성 있는 측정에 어려움이 있다는 것 그리고 측정된 약리효과와 약물농도와의 연관성을 분석하는 방법론의 난점 때문이었다. 최근에는 제산제의 위내 pH의 변화나 중추신경계 작용 약물의 뇌파에 대한 변화와 같이 비침습적으로 재현성 있는 약물효과 측정법이 개발되고 있어 앞으로 많은 연구가 기대된다.

이렇게 약물효과를 원하는 수준에서 측정할 수 있는 경우에도 약물효과가 약물농도의 변화에 비례하여 즉각적으로 변화하여야 농도-반응의 상관관계가 용이하게 분석될 것이다. 그러나 실제 많은 경우 약물의 효과는 농도보다는 지연되어 나타나며 농도-효과를 시간 순서로 연결하여 plot하면 반시계방향(anticlockwise)의 hysteresis를 보여 정확한 농도-효과 관계의 분석이 어렵게 된다. 이러한 난점을 직접적으로 극복하기 위해서는 약물작용부위(effect site)의 농도를 측정하거나 항정상태(steady state)에서 약물효과와 농도를 측정하여야 한다. 허나 이는 윤리적, 기술적, 과학적인 측면에서 용납되지 못하는 경우가 많아 이러한 어려움을 극복하고 생체(in vivo)에서 일회의 약물투여로도 농도와 반응의 관계를 분석하기 위해서는 모델링을 이용한 접근법을 이용하게 된다.

#### 약동학 모델(Pharmacokinetic Model)

약동학 모델로 가장 많이 이용되는 것은 compartment model이다. 이 모델은 생체를 1개 이상의 compart로 가정하여 약물의 분포용적(V), 청소율(CL), 소실속도상수(K), 반감기( $t_{1/2}$ ) 등의 파라미터를 시간-농도의 측정 데이터로부터 산출하여 시간에 따른 약물농도의 변화를 수량화하여 예측할 수 있게 한다(예:  $C(t) = \text{Dose} \times e^{-k \cdot t} / V$ ). 이들 약동학적 파라메

터들의 의미를 살펴보면, 분포용적은 체내에 존재하는 약물의 양과 그때의 혈장농도의 관계를 나타내며( $C=X(\text{amount})/V(\text{volume})$ ) 부가용량을 결정하는데 필요한 파라미터이다. 청소율은 분포용적 중 단위시간에 약물이 제거되는 volume( $CL=V \times K$ ), 또는 단위 혈장농도에서의 약물소실속도( $CL=(\text{elimination rate, } X \cdot K)/C$ )로 정의되며 항정상태에서 평균약물농도를 결정하는 파라미터( $C_{ss, avr}=F \cdot \text{Dose}/\tau/CL$ )이다. 반감기는 혈장농도가 반으로 감소하는데 소요되는 시간으로써 주로 항정상태 도달시간 등을 예측하는데 이용되며 소실속도상수  $K$ 와는  $t_{1/2}=0.693/K$ 의 상관관계가 있다.

이러한 compartment 모델은 그 자체가 비교적 간단하고 약물농도의 예측이 쉬우며 약동학적 파라미터들이 어느 정도 병태생리적 변화를 반영하고 또 약력학적 모델링이 용이한 장점이 있으나 생체를 몇 개의 compartment로 너무 단순화하는데 따른 무리라 그에 따른 많은 가정을 전제로 하는 단점이 있어 system analysis, noncompartment model, physiologic model 등의 약동학적 모델들이 제안되어 이용되고 있으나 그들도 나름 대로의 장단점을 가지고 있다.

### 약력학 모델(Pharmacodynamic Model)

약력학 모델은 여러 약물농도의 항정상태에서 얻은 농도-효과의 관계로 볼 수 있으며 흔히 이용되는 모델들은 근본적으로는 Michaelis-Menten이나 Hill의 모델과 같은 화학적 모델에서 유래한 약물-수용체 상호작용설이 기본이 된다. 가장 간단한 농도-효과의 관계는 직선적인 관계(linear model)로

$$E = m \cdot c + b \quad (1)$$

기울기인  $m$ 은 농도 변화에 대한 약리효과의 sensitivity라 할 수 있으며 대개 이 모델은 낮은 약물농도 즉 아래의  $E_{max}$  모델에서 약물이 결합하는 수용체의 포화가 일어나는 농도( $E_{max}$  농도)의 1/3 내지 1/4 이하에서 적용되며 약리효과의 한계가 없이 증가한다는 것이 모델로서의 근본적인 한계점이다. 유사한 모델로 (1)식의  $c$  대신  $\log(c)$ 와 효과가 직선적인 관계를 보인다고 가정하는 log-linear 모델이 있으며 이는  $E_{max}$ 의 20 - 80%에 적용된다. 이 모델의 문제점은 직선 모델과 같은 약리효과의 증가 외에도 효과가 '0'인 경우 농도가 '0'이 아닌, 즉  $x$  축 절편 이하의 농도를 갖는다는 것이다. 따라서 효과가 나타나지 않는 한계 농도가 있는 것처럼 모델링하게 되어 특히 효과가 약물의 특성인 경우에는 문제가 될 수 있다. 약물-수용체 상호작용설에서 유래한  $E_{max}$  모델과 sigmoid  $E_{max}$  모델은

$$E = E_{max} \cdot c/(EC_{50} + C) \quad (2)$$

$$E = E_{max} \cdot c^n/(EC_{50}^n + C^n) \quad (3)$$

으로 표현되며  $EC_{50}$ 는 약물의 효력(potency)을 반영하는 파라미터이며  $n$ (Hill factor)은 생리적 의미는 없이 농도-반응 곡선의 기울기를 결정하는 파라미터로  $n$ 이 매우 큰 경우(10 이상) 농도-반응은  $EC_{50}$ 의 주위 농도에서 'all-or-none'의 양상을 보인다. 이외에도 clonidine과 같이 U자 형의 용량-반응을 보이는 약물의 경우는 두개의 상반된  $E_{max}$ 를 보이는

dual effect 모델로 가정할 수 있으며 약리반응이 주관적이거나 grade를 매기기 힘든 경우와 약리효과와 존재 여부가 관건인 경우에 이용되는 probability 모델이 있으며 여기에는 Kaplan-Meier나 Cox regression 또는 logistic regression이 이용된다.

### 약동학/약력학 동시 모델(Simultaneous Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling)

현재 흔히 이용되는 약동학/약력학 동시 분석 모델은 크게 'direct link' 모델과 'indirect link(response)' 모델의 두 가지가 있고 'direct link' 모델은 다시 parametric approach와 non-parametric(또는 semi-parametric) approach로 구분할 수 있다.

#### 1. Direct link 모델

이론적인 'effect compartment'를 가정하며(Sheiner 등, 1979) 이 effect compartment의 약물량은 상대적으로 작아서 약동학적으로 무시된다는 가정을 기본으로 한다. 기본적인 식은  $dC_e/dt = K_{10}(C - C_e)$ 로  $C_e$ 는 effect compartment의 약물농도이다.  $K_{10}$ 는 혈장농도와 효과 사이의 시간적 관계와 약리효과와 지속시간을 결정하는 파라미터가 된다. 만일 약리효과를 보이는 조직이 약동학적으로 구분이 가능한 경우에는 peripheral compartment에 effect site가 연결된 모델이 이용될 수 있다. Link 모델은 여러 연구자들에 의해 그 유용성이 입증되었으며 반시계방향의 hysteresis를 보일 수 있는 ① 혈장과 effect site 간의 약물농도 disequilibrium, ② 활성대사물(active metabolite)의 생성, ③ 단백질 결합 과정 등의 지연으로 인한(transduction delay) 경우, ④ sensitization의 경우들과 시계방향의 hysteresis를 보이는 ① 약력학적 tolerance와 ② 길항작용을 보이는 대사물이 생성되는 경우에도 적용될 수 있다. 실제 hysteresis를 보이는 경우 그것이 disequilibrium에 의한 hysteresis인지 활성대사물에 의한 것인지의 구분은 직접 대사물을 투여하는 방법이나 반복투여시의 분석으로 구분이 가능하다.

이와 같은 link 모델을 이용한 분석은 실제적인 방법도 옹이한 편으로 약동학 프로그램을 이용하여 먼저 compartment model에 따른 약동학적 파라미터를 산출한 다음  $K_{10}$ 를 포함하는 effect site의 농도식을 위의 여러 약력학 모델 중 하나에 대입하여 실제 측정된 약물효과와 시간의 비선형적인 회기분석을 시행함으로써 hysteresis를 제거하는  $K_{10}$ 를 산출할 수 있다.

Non-parametric(semi-parametric) link 모델은 약력학적인 모델을 가정하지 않고 hysteresis loop를 제거하는  $K_{10}$ 를 바로 산출하거나 약동학적 모델마저 가정하지 않는 모델이다. Nonparametric 약동학 모델로는 spline function을 이용한 방법이 흔히 이용되고 있으며 NONMEM과 같은 프로그램으로 분석이 가능하다. 이러한 모델은 약동학/약력학 데이터의 교란이 심한 경우 parametric 접근법에 의한 파라미터 산출에 난점이 있다는 단점을 보완하고 가정을 적게 한다는 장점이 있으나 tolerance를 보이거나 sensitization을 보이는 경우 정확한 파라미터 산출이 불가능한 단점이 있다.

#### 2. Indirect response 모델

이 모델은 physiological-based 약력학 모델로도 불리며 약물의 자극효과나 억제효과가 약물효과와 input rate( $K_{in}$ )나 dissipation rate( $K_{out}$ )에 영향을 주는 4가지의 기본적인 모델(Jusko WJ와 Ko HC, 1994)을 이용하며 약물효과가 간접적으로 나타나는 전환효소역

제제, 스테로이드 등 rate-limiting pharmacodynamic process가 약물의 농도와 linear한 관계가 있는 모든 경우의 약력학적 동시모델에 잘 적용되어 투여용량의 변화에 따른 효과의 변화를 예측할 수 있다. Direct link 모델도 indirect response 모델의 특수한 경우에 해당한다.

#### 약물개발 과정에서 약동학/약력학 동시 모델

최근 15년 동안 약물개발과정에서 신약의 용량(농도)-반응관계와 개별화(individualization)의 자료를 얻는 것이 강조 되어왔다. 이러한 목적의 임상시험에는 특히 약동학/약력학의 개념적용이 필요하며 약동학/약력학 동시 모델을 이용한 분석은 특히 약물 개발의 전 과정에서 안전하고 효과적인 약물개발을 위해 유용하게 이용될 수 있다. 항암제와 같은 약물의 경우 생쥐에서 LD<sub>50</sub>을 보이는 농도곡선하면적에서 사람을 포함한 다른 종의 동물들도 독성을 보이므로 이 농도를 maximum tolerable dose로 이용하는 것이 전임상과정의 약동학/약력학 연구의 유용한 이용례가 된다.

제 1상 임상시험에서는 목적상 내약성을 보이는 최고용량까지 약물을 시험하게 되므로 이후 윤리적으로는 시도될 수 없는 넓은 범위의 농도-반응, 농도-독성관계를 분석할 수 있어 차후 단계의 약물개발 여부나 적절한 투여용법의 결정에 중요한 정보를 제공할 수 있다. 따라서 유효한 surrogate marker가 있는 약물의 경우 반드시 이를 모니터하여 약동학/약력학 분석을 시도해야 하며 이를 위해 전임상 단계에서부터 유용한 surrogate marker를 찾는 노력이 필요하다.

제 2상 임상시험에서도 단순한 가설의 검정에 의한 유효성의 입증보다는 용량반응 관계를 밝히는 것이 더 확실한 유효성의 증거가 되며 특히 유효용량의 범위, 유효최소용량, 더 이상의 효과 증가가 없는 유효최대용량 등의 데이터가 요구된다. 또한 약동학적 변이가 큰 약물의 경우 시도될 수 있는 concentration controlled study는 약동학/약력학 분석을 적용하기 적절한 연구방법이다. 제 3상 임상시험에서는 pharmacokinetic screening 등을 이용한 population 접근법이 응용될 수 있으며 여기서 얻어지는 질환, 나이, 인종 등에 따른 subpopulation에 대한 자료는 용량의 개별화에 중요한 정보가 된다. Alprazolam의 panic disorder 치료효과를 보기 위한 logistic regression 분석과 ketorolac과 pipecuronium의 유효용량 결정과 안전성 확인에 이용된 nonlinear mixed effect modeling이 그 예가 된다.

1980년대 이후 thiopental, benzodiazepine 및 opioid계 약물 등 그 약리효과의 객관적이고 정량적인 측정이 쉽지 않던 약물들에서 EEG에 대한 이들 약물의 효과를 aperiodic analysis나 Fourier 분석을 통한 power, spectral edge frequency 등의 약력학적 파라미터로 정량화를 시도하게 되었다. 이들 약력학적 surrogate marker와 동맥혈의 약물농도 분석 자료를 direct link 모델을 이용하여 분석함으로써, 약물의 혈장농도와 작용부위 사이의 시간적 지연에 의한 hysteresis를 제거하는 Keo를 산출하고 이로부터 정확한 농도-반응 양상을 파악하여 이들 약물들의 상대적 효력과 반응양상의 시간적 분석 및 시뮬레이션이 가능하게 되었다. 이러한 분석 방법을 통해 midazolam이 diazepam에 비해 작용의 발현이 느리고 효력이 약 4배임을 밝힐 수 있었고 이로써 midazolam의 작용발현이 diazepam 보다 빠르고 효력은 2배라는 개발초기의 잘못된 약력학적 정보로 인해 약 70여의 과량 투여에 의한 무호흡, 심정지, 사망 등의 심각한 부작용의 발생하였음을 설명할 수 있었다. 비슷한 예로서 sufentanyl과 fentanyl의 경우가 있으나 이 경우 다행히 심각한 부작용은 없었다. 이외에

도 부적절한 연구설계와 분석으로 정확한 용량(농도)-반응의 관계를 파악하지 못하여 잘못된 용량으로 시판되었던 약물의 예는 과거의 thiazide, captopril에서 비교적 최근의 zidovudine, sumatriptan에 이르며 이러한 예들에서 볼 때 정확한 약동학/약력학 분석을 통한 완벽한 임상약리학적 정보가 약물의 안전하고 효과적인 이용에 절대적으로 중요함을 알 수 있다.

#### 참고문헌

1. Brodie BB. Physicochemical and biochemical aspect of pharmacology. JAMA 1967;202:600-609
2. Clark AJ. The reaction between acetylcholine and muscle cells. J Physiol 1926;61:530-546
3. Cox DR. Regression models and life-tables. J R Stat Soc Br 1972;34:186-202
4. Derendorf H, Hochhaus G. Handbook of pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation. CRC press, Boca raton, Florida, 1995
5. Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis: Concept and application, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, Sweden, 1994
6. Hill AV. The possible effect of aggregation of the molecules of hemoglobin on its dissociation curves. J Physiol 1910;40:iv-vii
7. Jusko WJ, Ko HC. Physiological indirect response models characterize diverse type of pharmacodynamic effects. Clin Pharmacol Ther 1994;56:409-419
8. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-481
9. Michaelis L, Menten ML. Die Kinetik der invertinwirkung. Biochemistry 1913;49:333-369
10. Peck CC, Barr WH, Benet LZ, Collins J, et al. Opportunities for integration of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicokinetics in rational drug development. Pharm Res 1992;9:826.
11. Reigne BG, Williams DE, Patel IH, Steimer JL, Peck CC, Brummelen P. An evaluation of the integration of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in clinical drug development. Clin Pharmacokinet 1977;33:142-152.
12. Shafer SL, Varvel JR, Gronert GA. A comparison of parametric with semi-parametric analysis of concentration versus effect relationship of metocurine in dogs and pigs. J Pharmacokinet Biopharm 1989;17:291-304
13. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetic and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine Clin Pharmacol Ther 1979;25:358-372