



실제 임상 데이터를 이용한 NONMEM 7.2에 도입된 추정법 비교 연구

윤휘열¹ · 채정우² · 권광일^{2*}

¹울산대학교 약학-생명과학대학 약물계량학 그룹, ²충남대학교 약학대학 임상약학연구소

(2013년 3월 25일 접수 · 2013년 5월 21일 수정 · 2013년 5월 22일 승인)

Comparison of Estimation Methods in NONMEM 7.2: Application to a Real Clinical Trial Dataset

Hwi-yeol Yun¹, Jung-woo Chae², and Kwang-il Kwon^{2*}

¹Department of Pharmaceutical biosciences, Uppsala University, Uppsala 75124, Sweden

²Department of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-704, Korea

(Received March 25, 2013 · Revised May 21, 2013 · Accepted May 22, 2013)

Purpose: This study compared the performance of new NONMEM estimation methods using a population analysis dataset collected from a clinical study that consisted of 40 individuals and 567 observations after a single oral dose of glimepiride. **Method:** The NONMEM 7.2 estimation methods tested were first-order conditional estimation with interaction (FOCEI), importance sampling (IMP), importance sampling assisted by mode *a posteriori* (IMPMPAP), iterative two stage (ITS), stochastic approximation expectation-maximization (SAEM), and Markov chain Monte Carlo Bayesian (BAYES) using a two-compartment open model. **Results:** The parameters estimated by IMP, IMPMPAP, ITS, SAEM, and BAYES were similar to those estimated using FOCEI, and the objective function value (OFV) for diagnosing the model criteria was significantly decreased in FOCEI, IMPMPAP, SAEM, and BAYES in comparison with IMP. Parameter precision in terms of the estimated standard error was estimated precisely with FOCEI, IMP, IMPMPAP, and BAYES. The run time for the model analysis was shortest with BAYES. **Conclusion:** In conclusion, the new estimation methods in NONMEM 7.2 performed similarly in terms of parameter estimation, but the results in terms of parameter precision and model run times using BAYES were most suitable for analyzing this dataset.

□ Key words - NONMEM, estimation method, population analysis

NONMEM 프로그램은 1980년대 Stuart Beal, Lewis Sheiner, Alison Boeckman에 의해 개발된 비선형 혼합 효과 모형(NONlinear Mixed Effect Modeling)을 기반으로 한 최초의 집단 약물동태학-약물동력학(Population Pharmacokinetics (PK)-Pharmacodynamics (PD)) 분석 프로그램이다. NONMEM이 개발된 후로 비선형 혼합 효과 모형을 기반으로 한 몇가지 프로그램이 추가로 개발 되었지만, 여전히 NONMEM은 집단 약물동태-동력 분석을 위한 글로벌 스탠다드로 전세계적으로 널리 쓰이고 있다.

최근 10-15년간 집단 분석을 위한 효과적인 새로운 추정 방법(Estimation method)들이 개발, 평가되었고 NONMEM이 외의 다양한 소프트웨어에 적용되어 사용되어 왔다. 2010년 NONMEM 버전 7.1이 업그레이드 되면서 새로운 추정 방법

이 추가되었고, 2011년 7.2 버전에서는 위 추정법이 더 안정화 되고 개선된 방식으로 업그레이드 되었다.

이 논문은 NONMEM 7.2 버전에서 제공되는 기존의 추정법(일차조건부 추정: First-Order Conditional Estimation (FOCE))과 새롭게 추가된 추정법(Iterative Two-Stage (ITS), Monte-Carlo Importance Sampling (IMP), IMP assisted by mode *a posteriori* estimation (IMPMPAP), Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM), Full Markov Chain Monte-Carlo (MCMC) Bayesian Analysis (BAYES))을 집단 분석용 글리메피라이드 임상 데이터 세트를 이용하여 평가하는 것을 목적으로 하고 있다. 독자들의 이해를 돕기 위하여 NONMEM의 추정법에 대한간단한 정의 및 장단점을 아래에 추가하였다.

일차조건부 추정(FOCE)법의 경우 사후밀도(posteriori density)는 각 개인의 파라미터의 다변량 정규 밀도(multivariate normal density)에 의하여 근사할 수 있다는 가정을 가지고 적분단계를 평가하는 방법이다. 이러한 가정은 ① 관찰값이 정규 분포(normal distribution)를 이루는 경우 ② 모델 파라미

Correspondence to : Kwang-il Kwon
College of Pharmacy, Chungnam National University Daejeon 305-764, South Korea
Tel: +82-42-821-7310, Fax: +82-42-823-6781
E-mail: kwon@cnu.ac.kr

터가 고도의 비선형성을 가지지 않는 경우, ③ 각 개체의 관찰값의 개수가 모델 해석을 위해 적절한 경우를 모두 만족할 때 잘 성립된다. 일차 조건부 추정(FOCE)의 장점은 간단한 약물 동태 모델의 경우 파라미터를 얻기 위한 계산을 빠르게 수행할 수 있으며, 얻어진 파라미터도 안정적으로 재계산해 낼 수 있다는 점이다.^{1,2)}

NONMEM 추정법 가운데 몬테 카를로 기대-최대화 방법(Monte-Carlo expectation maximization(EM) method)에 바탕을 두고 있는 추정법으로는 IMP, IMPMAP, SAEM 이 있다. 위 방법은 기대화 단계(expectation step)와 최대화 단계(maximization step) 두 단계로 구성되어 있으며, 기대화 단계에서 각 개체의 가능한 파라미터를 몬테 카를로 샘플링을 통해 얻은 후, 얻어진 파라미터를 이용하여 우도(likelihood) 계산을 위한 최대화 단계를 수행하고, 이러한 기대-최대화(expectation maximization: EM) 과정을 반복적으로 수행하여 최대 우도(maximum likelihood)를 가지는 파라미터를 얻는 과정으로 구성 되어 있다. 몬테 카를로 방법은 일차조건부 추정법(FOCE)과는 다르게 적분값을 얻기 위한 선형 근사법(linearized approximation)이 필요하지 않으므로, 일차조건부 추정법(FOCE)으로 얻어진 값들에 비하여 덜 비편향적인(unbias) 값들을 얻을 수 있는 장점이 있다. 또한 복잡한 PK 또는 PK/PD 모델을 설명해야 하는 경우 EM 알고리즘은 FOCE추정법에 비하여 빠른 계산 수행을 할 수 있지만 간단한 PK 모델의 경우에는 기대화 단계(expectation step)에서 사용되는 수행시간으로 인하여 FOCE 추정법에 비하여 시간이 더 소요될 수도 있다. SAEM 추정법도 근본적으로 EM 과정을 기본으로 하고 있지만 기대화 단계(expectation step)의 몬테카를로 샘플링 단계에서 IMP, IMPMAP과정에 비하여 조금 더 다양한 밀도를 가지는 분포로부터 샘플을 생성한다. 일반적으로 확률적(Stochastic) 환경 하에서는 정밀하지 못한 결과값을 생성하고, 결과값의 안정성도 떨어지지만 결정적(deterministic) 접근법에서 발생할 수 있는 극소(local minimum)의 오류를 피할 수 있다. ITS 추정법은 기대화 단계에서는 FOCE와 유사하게 선형 근사법을 이용하여 사후 밀도(posteriori density)를 추정하고, 최대화 단계는 다른 추정법과 동일하게 수행한다. ITS추정법은 빠르게 우도(likelihood)를 최대화 시킬수 있지만, 때때로 FOCE에 비하여 편향적인 결과를 제공하기도 한다. MCMC BAYES 추정법은 파라미터의 값을 구하는 것이 목적이 아니라 반복적으로 형성된 파라미터 결과를 통해 파라미터 평균, 분산 및 신뢰구간 등의 요약 통계량을 얻어 내는 것을 목적으로 하고 있다. 때에 따라서는 위 방법을 기존의 부트스트랩(bootstrap) 방식을 대체하여 사용할 수도 있으며 얻어내기 힘든 파라미터의 경험적 요약 통계량(empirical descriptive statistics)을 쉽게 얻어낼 수 있는 장점이 있지만 유의한 결과를 얻기 위해 수많은 반복 수행을 하여야 하므로 시간이 많이 걸리는 단점을 가지고 있다.¹⁻³⁾

본 연구는 임상 시험에서 수집된 글리메피라이드 집단 약물 동태 데이터를 이용하여 NONMEM 7.2에 새롭게 추가된 추정법을 평가하고 기존의 추정법과 비교 하는 것을 목적으로 하고 있다.

연구 방법

데이터 세트와 최종 모델

NONMEM 7.2 버전의 새로운 추정법을 평가하기 위한 데이터 세트와 최종 모델로는 본 연구기관에서 수행한 성인 지원자 40명에게 글리메피라이드 단회 투여 후 수집된 집단 약물동태학 데이터 세트를 이용하였으며 데이터 세트의 특성과 최종 모델식은 2구획 모델로 참고문헌 4와 같았다. 하드웨어 및 소프트웨어 환경으로는 NONMEM 7.2.0 version, NONMEM 7.2.0 구동을 위한 어시스트 프로그램으로는 Perl speaks NONMEM (PsN) 3.5.5 version, Windows 7 Professional 64 bit, G-fortran (GNU) version 3 를 compiler로 사용하였으며, 구동 컴퓨터로는 Ram 8GB, Intel Core i7-3520M CPU (2.90 GHz)를 탑재한 Dell Latitude E6330 모델을 사용하였다.

모델 세팅(MU referencing)

참고문헌 4에서 제공된 최종 모델을 MU referencing (MU 참조)를 이용하여 다시 세팅하였다. MU 참조는 공변량(covariate)을 포함한 고정 효과 파라미터(fixed-effect parameter)와 무작위 효과 파라미터(random effect parameter)간의 관계를 선형화 시킴으로써 몬테 카를로 기대-최대화 방식(Monte-Carlo expectation maximization (EM) method) 추정법(IMP, IMPMAP, ITS, SAEM, BAYES)의 효율을 최대화 하기 위한 방법으로 사용된다. MU참조를 사용한다고 하여 각 파라미터 간의 관계가 변형되는 것이 아니므로 MU참조를 사용한 모델과 사용하지 않은 모델 간에는 같은 목적함수값(objective function value, OFV)을 가지며 같은 결과를 얻을 수 있다.^{3,5)} MU참조는 NONMEM 가이드 라인을 참고하여 다음(부록)과 같이 참조하였으며,³⁾ MU 참조를 이용하여 얻은 파라미터의 최종 추정값은 지수 함수를 이용하여 임상에서 일반적으로 사용하는 값으로 다시 계산하여 추가 보고 하였다.

추정 방법 적용을 위한 옵션 세팅

각각의 추정 방법을 효과적으로 수행하기 위한 옵션을 Table 1과 같이 조정하였다. 각 추정법에 적용된 옵션은 NONMEM 7.2 자체에 설정되어 있는 세팅 사용시 추정 결과가 비정상적으로 종료되는 경우 추정법의 정상적인 종료를 위하여 변경하였으며, 목적함수 값 또는 수렴기준(convergence criteria)에 영향을 줄 수 있는 옵션들은 각 추정법 모두 동일하게 적용하여 추정법 간의 편차가 생기지 않도록 하였다. 각 추정법을 통해 분석을 한 후 추정법 간의 목적함수값을 직접 비교하기 위하여 EONLY 옵션을 사용한 추가 분석을

Table 1. Estimation option for model.

Estimation option	Estimation method						
	FOCE	IMP	IMPMAP	ITS	SAEM	BAYES	IMP*
INTERACTION	O	O	O	O	O	O	O
MAXEVAL	9999	-	-	-	-	-	-
TOL	8	8	8	8	8	8	8
SIGL	8	8	8	8	8	8	8
NSIG	2	2	2	2	2	2	2
CTYPE	-	3	3	3	3	3	3
NITER	-	1000	1000	5000	1000	1000	10
ISAMPLE	-	300	300	300	-	-	300
NBURN	-	-	-	-	1000	10000	-
EONLY	-	-	-	-	-	-	1

IMP*: Estimation method for expectation(EONLY) step, INTERACTION: interaction between eta and epsilon, MAXEVAL: no. of maximum evaluation, TOL: Specify the number of digits in each compartment, SIGL: no. of significant digits on individual parameters mode values during MAP, NSIG: no. of unchanged significant digits on estimation steps, CTYPE: convergence test type 3 = tested OFV, theta, sigma and all omega including the matrix, NITER: no. of iterations, ISAMPLE: no. of Monte Carlo samples to use to evaluate, NBURN: no of iterations for the burn-in step, EONLY: 1 = assess only expectation step.

진행하였고 이 과정에 사용한 추정법으로는 IMP를 사용하였다.

추정 방법 적용을 위한 모델 세팅

클리메피라이드 집단 약물 동태 분석을 위해 2구획 모델(2 compartment model)을 설정하였으며, 흡수속도상수(K_a), 소실 속도상수(K_{el}), 중앙 구획의 분포용적(V_c/F), 구획간 속도상수(K_{cp} , K_{pc})를 파라미터로 이용하고 미분식을 이용하여 모델을 설명하였다. 추가적인 파라미터로 흡수속도상수, 소실속도상수, 중앙 구획의 분포용적에 개체간 차이(interindividual variability)를 고려하기 위한 분산 파라미터(η)를 설정하였으며 각 분산 파라

미터 사이의 상호작용을 고려하여 분산-공분산 행렬(variance-covariance matrix)을 추가하였으며, 잔차(residual variability)를 고려하기 위한 분산 파라미터(ϵ)을 설정하였다(부록).

결과 및 고찰

각 추정법을 이용하여 얻은 최종 파라미터값과 목적함수값 그리고 각 모델당 분석 시간 결과를 Table 2에 수록하였다. 각 추정법에 의해 얻어진 최종 파라미터 값은 추정법에 따라 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만 파라미터의 정밀도를

Table 2. The final estimated value of parameters on each estimation methods.

Estimation method	FOCE			IMP			IMPMAP			ITS			SAEM			BAYES		
OFV	-81.072			-75.239			-80.991			-76.831			-866.954			-790.375		
Parameter	MU value	Calc. value*	RSE (%)	MU value	Calc. value	RSE (%)	MU value	Calc. value	RSE (%)	MU value	Calc. value	RSE (%)	MU value	Calc. value	RSE (%)	MU value	Calc. value	RSE (%)
K_a (hr ⁻¹)	-0.625	0.535	4.9	-0.683	0.505	6.8	-0.639	0.528	5.8	-0.686	0.504	84.1	-0.612	0.542	31.2	-0.661	0.516	9.1
V_c/F (L)	2.04	7.691	3.2	2	7.389	2.7	2.03	7.614	3	1.94	6.959	31	2.05	7.768	8	2	7.389	3.6
K_{el} (hr ⁻¹)	-1.43	0.239	18.5	-1.55	0.212	5.1	-1.46	0.232	4.6	-1.45	0.235	91	-1.34	0.262	29.8	-1.44	0.237	8
K_{cp} (hr ⁻¹)	-1.3	0.273	16.1	-1	0.368	2.8	-1.27	0.281	6.2	-1.26	0.284	15.7	-1.42	0.242	50.3	-1.26	0.284	12.7
K_{pc} (hr ⁻¹)	-4.77	0.008	5.2	-4.82	0.008	3.7	-4.82	0.008	2.1	-5.01	0.007	18.2	-4.69	0.009	13.9	-4.82	0.008	3.9
ηKa	0.0354	-	18.1	0.0425	-	22.6	0.0378	-	15.3	0.0344	-	835.8	0.0366	-	32.4	0.0433	-	20.2
$\eta Vc/F$	0.0984	-	15	0.1	-	11.2	0.101	-	10.4	0.107	-	202.8	0.0929	-	24.1	0.118	-	14.9
ηKel	0.108	-	26.1	0.138	-	25.9	0.117	-	14.6	0.134	-	611.9	0.0987	-	38.3	0.129	-	20.2
Residual error	0.49	-	26.1	0.492	-	25.9	0.49	-	14.6	0.485	-	611.9	0.49	-	38.3	0.495	-	20.2
Run time (sec)	303.96			368.78			579.2			2113.37			185.85			99.7		

*Calc. value: calculated value of MU value (Calc. Value=e^{MU value})

Table 3. Final OFV values with EONLY step for direct comparisons among the methods.

Estimation step	IMP	FOCE	IMPMAP	ITS	SAEM	BAYES
Expectation only step (EOLNY step)	-	IMP	IMP	IMP	IMP	IMP
OFV	-75.239	-81.089	-81.097	-77.818	-80.959	-80.258
ΔOFV	-	-5.850	-5.858	-2.579	-5.720	-5.019

OFV: Objective function value

나타내는 상대 표준 오차(RSE, relative standard error)는 추정법에 따라 약간의 차이를 보였다. ITS, SAEM 추정법의 경우 파라미터의 상대 표준 오차가 각 최대 835%, 50.3%로 다른 추정법의 결과에 비하여 최소 10배 이상 큰 상대 표준 오차 값을 가졌다. 이는 ITS와 SAEM에 의해 추정된 최종 파라미터 값은 다른 추정법에 의하여 추정된 파라미터 값에 비하여 넓은 파라미터 신뢰구간을 가지는 것을 의미하고 이는 모델이 정밀하지 못하다고 평가할 수 있다. ITS의 경우 FOCE에 비하여 빠르게 우도를 최대화 시키는 것이 강점인 추정법이고, SAEM의 경우 국소의 오류(local minimum)을 피하는 데 좋은 추정법이다. 이는 다시 말하면 위 두 추정법은 파라미터의 정밀도를 높이는 것 보다 최종 추정값의 정확성을 높이는 추정법으로 각 추정법의 한계상 두 추정법 모두 파라미터의 정밀도 부분에서는 다른 모델에 비하여 좋지 않은 결과를 제공하였다. 결과적으로 위 두 추정법의 경우 모델 개발의 초기 단계에 파라미터 초기값이 부정확하거나 정보가 충분하지 않은 경우 광범위한 부분을 빠르게 탐색하기 위한 방법으로 활용 가치가 있으나 모델을 최종 평가하기에는 적절하지 않은 것으로 판단된다. 추정법의 효율성을 나타내는 모델 분석 시간을 비교해 본 결과 BAYES방법이 가장 빠른 것으로 나타났으며, SAEM, FOCE, IMP, IMPMAP, ITS의 순으로 시간이 오래 걸리는 것으로 나타났다. 단순 2구획 모델이 아닌 복잡한 모델의 경우 MU 참조를 통해 IMP, IMPMAP 방식에서 효율을 극대화 할 수 있지만, 2 구획 모델의 경우 FOCE에 비하여 EM알고리즘 사용을 위한 MU참조가 장점을 가지지 않는 것으로 확인 되었다.

각 추정법간의 목적 함수 값을 직접 비교하기 위하여 EONLY 옵션을 사용하여 실행한 시험 결과는 Table 3과 같았다. 각 추정법의 목적함수는 추정법에 따라 구해지는 결과와 식이 다르기 때문에 추정법만을 단독으로 사용한 결과로는 직접적으로 비교하기가 힘들다. 하지만 NONMEM의 실행 옵션 중 ENOLY 옵션을 활용하면 추정법 간의 목적함수를 직접 비교할 수가 있는데 EONLY 옵션은 이전 추정에서 최종화된 모수의 변화 없이 기대화 단계(expectation step)만을 수행하여 목적함수 값을 얻는 옵션이다. 위 결과 FOCE, IMPMAP, SAEM, BAYES추정법이 IMP에 비하여 목적함수 값을 유의한 수준으로 낮추어 주었다. 이는 IMP에 비하여 FOCE, IMPMAP, SAEM, BAYES추정법이 더 오차가 적게 추정 했다고 말할 수 있다. 하지만 SAEM의 경우 위에서 언

급한 바와 같이 파라미터의 정밀도 부분에 나쁜 결과를 보였고, BAYES 추정법이 FOCE나 IMPMAP에 비하여 추정법 효율이 좋았으므로 글리메피라이드 집단 약물동태 2구획 모델 분석을 위해서는 BAYES 추정법이 적절한 것으로 확인 되었다.

결과적으로 NONMEM 7.2에 새롭게 추가된 추정법은 기존의 추정법과 비교하여 실제 집단 약물동태 데이터 비교시 최종 추정값은 유사하게 추정되지만 추정법간의 추정 정밀도는 서로 다르게 추정되었다. ITS와 SAEM추정법의 경우 단독으로 사용하는 경우 부정확한 파라미터 정밀도를 가지므로 EONLY 스텝과 함께 사용하는 것이 바람직하며, IMP를 단독으로 사용한 경우 기존의 추정법에 비교하여 좋지 못한 결과를 나타냈다. 추정을 위한 분석 시간도 추정법에 따라 다양하게 나타났으며, 기존의 추정법에 비하여 BAYES방법이 비교적 빠른 분석 시간을 보이는 것으로 나타났다.

감사의 말씀

이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 대학중점연구소 지원사업으로 수행된 연구임(2009-0093815).

참고문헌

- Gibiansky L, Gibiansky E, Bauer R. Comparison of Nonmem 7.2 estimation methods and parallel processing efficiency on a target-mediated drug disposition model. *Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2012; 39(1): 17-35.
- Karlsson KE, Plan EL, Karlsson MO. Performance of three estimation methods in time-to-event modeling. *AAPS J* 2011; 13(1): 83-91.
- Gyujeong Noh, NONMEM 7.2.0 사용자 안내서, 2011
- Yoo HD, Kim MS, Cho HY, *et al.*, Population pharmacokinetic analysis of glimepiride with CYP2C9 genetic polymorphism in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(9): 889-98.
- Gyujeong Noh, NONMEM 7 기술 안내서, 2011

부 록: 모델 파일

```

$PROBLEM GLI_2com
$INPUT ID TIME AMT DV NEDV MDV AGE HT WT DOO
SBP DBP AST ALT ALP ALBU TCHOL GLU TBIL BUN SCR
$DATA gli_01.csv IGNORE=#
$SUBROUTINES ADVAN6 TOL=6
$MODEL
COMP=(DEPOT,DEFDOS)
COMP=(CENTRAL,DEFBOBS)
COMP=(PERIPH)
$PK
MU_1 = THETA(1);TVKA
MU_2 = THETA(2);TVV2
MU_3 = THETA(3);TVKM
MU_4 = THETA(4);TVK32
MU_5 = THETA(5);TVK23
KA = EXP(MU_1+ETA(1))
V2 = EXP(MU_2+ETA(2))
KM = EXP(MU_3+ETA(3))
K23 = EXP(MU_4)
K32 = EXP(MU_5)
SC=V2
$DES
DADT(1) = -KA*A(1)
DADT(2) = KA*A(1)-A(2)*K23-KM*A(2)+A(3)*K32
DADT(3) = A(2)*K23-A(3)*K32
$ERROR
IPRED = LOG(F+0.000001)
W=THETA(6)
IRES = DV - IPRED
IWRES = IRES / W
Y = IPRED + W*EPS(1)
$THETA
(-0.625); KA
(2.04); (V2,L)
(-1.43); KM=Kel
(-1.3); K23=Kcp
(-4.77); K32=Kpc
(0.49); res err
$SIGMA
1 FIX
$ESTIMATION NOABORT MAXEVAL=9999 PRINT=5
METHOD=1 INTER SIGL=8 NSIG=2
; $ESTIMATION METHOD=IMP INTERACTION NITER=1000
ISAMPLE=300 PRINT=5 SIGL=8 NSIG=2 CTYPE=3
; $ESTIMATION METHOD=IMPMAP INTERACTION
CTYPE=3 NITER=1000 ISAMPLE=300 PRINT=5 SIGL=8
NSIG=2
; $ESTIMATION METHOD=ITS INTERACTION CTYPE=3
NITER=5000 ISAMPLE=300 PRINT=10 SIGL=8 NSIG=2
; $ESTIMATION METHOD=SAEM INTERACTION CTYPE=3
NITER=1000 NBURN=1000 PRINT=10 SIGL=8 NSIG=2
; $ESTIMATION METHOD=BAYES INTERACTION CTYPE=3
NBURN=10000 NITER=1000 PRINT=10 SIGL=8 NSIG=2
; $ESTIMATION METHOD=IMP INTERACTION EONLY=1
CTYPE=3 NITER=10 ISAMPLE=300 PRINT=5 SIGL=8 NSIG=2
$COVARIANCE UNCONDITIONAL
    
```