



럼핑법을 이용한 생리학 기반 약물동태모델 및 구획화 약물동태모델 상호 호환 연구: 보리코나졸 적용 연구

류효정[#] · 강원호[#] · 채정우* · 윤휘열*

충남대학교 약학대학
(2021년 4월 8일 접수 · 2021년 5월 7일 수정 · 2021년 5월 10일 승인)

Compatibility Study between Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) and Compartmental PK Model Using Lumping Method: Application to the Voriconazole Case

Hyo-jeong Ryu[#], Won-ho Kang[#], Jung-woo Chae*, and Hwi-yeol Yun*

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 34134, Republic of Korea
(Received April 8, 2021 · Revised May 7, 2021 · Accepted May 10, 2021)

ABSTRACT

Background: Generally, pharmacokinetics (PK) models could be stratified into two models. The compartment PK model uses the concept of simple compartmentalization to describe complex bodies, and the physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model describes the body using multi-compartment networking. Notwithstanding sharing a theoretical background in both models, there was still a lack of knowledge to enhance compatibility in both models. **Objective:** This study aimed to evaluate the compatibility among PBPK, lumping model and compartment PK model with voriconazole PK case study. **Methods:** The number of compartments and blood flow on each tissue in the PBPK model were modified using the lumping method, considering physiological similarities. The concentration-time profiles and area under the concentration-time curve (AUC) parameters were simulated at each model, assuming taken voriconazole oral 400 mg single dose. After that, those mentioned PK parameters were compared. **Results:** The PK profiles and parameters of voriconazole in the three models were similar that proves their compatibility. The AUC of central compartment in the PBPK and lumping model was within a 2-fold range compared to those in the 2-compartment model. The AUC of non-eliminating tissues compartment in the PBPK model was similar to those in the lumping model. **Conclusion:** Regarding the compatibility of the three PK models, the utilization of the lumping method was confirmed by suggesting its reliable PK parameters with PBPK and compartment PK models. Further case studies are recommended to confirm our findings.

KEYWORDS: Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, lumping model, compartmental PK model, voriconazole

약물동태학 모델링(pharmacokinetic modeling)은 약물의 체내동태를 정량적으로 규명하고 예측하는 연구기술로 최근 신약 탐색 및 개발과정에 있어서 약물 개발의 실패율은 줄이고 성공율을 높이는 데 중요한 기여를 하고 있다.¹⁻⁴⁾

이러한 약물동태학 모델링에서 사용하는 대표적인 수학 모델에는 구획화(compartment) 모델과 생리학 기반 약물동태(PBPK, Physiologically Based Pharmacokinetic) 모델이 있다.⁵⁾ 구획화 모델은 체내 동적 균질성(kinetic homogeneity)을 전제

[#]These authors contributed equally to this work as first author.

*Correspondence to: Hwi-yeol Yun, College of Pharmacy, Chungnam National University, 99 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea
Tel: +82-42-821-5941, Fax: +82-42-823-6781, E-mail: hyyun@cnu.ac.kr

*Co-correspondence to: Jung-woo Chae, College of Pharmacy, Chungnam National University, 99 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea
Tel: +82-42-821-5929, Fax: +82-42-823-6781, E-mail: jwchae@cnu.ac.kr

로 하여 복잡한 체내를 간단하게 구획화시켜 설명한 모델로, 약물의 체내 분포 속도에 따라 체내 구획 수를 결정하여 모델로 사용한다. 대표적으로 1-구획(one-compartment) 모델과 2-구획(two-compartment) 모델이 주로 사용된다. 1-구획 모델은 체내를 한 구획으로 가정하고, 약물이 체내에 순간적으로 빠르게 평형상태가 된 경우 설명할 수 있는 모델이다. 2-구획 모델은 체내 약물 분포 속도에 따라 약물의 분포가 빠른 중심 구획(central compartment)과 말초 구획(peripheral compartment)으로 구성되어 있다고 가정한다. 일반적으로, 혈액 이동량이 많고 혈류속도가 빨라 약물분포가 신속하게 일어나는 심장, 간, 신장, 폐 등과 같은 조직 및 장기들은 한데 묶어 중심 구획이라고 부르고, 근육, 피부, 지방과 같이 혈류가 느려 약물분포가 느린 조직 조직 및 장기들은 말초 구획이라 부른다.⁶⁻⁸⁾ 구획화 모델은 비교적 간단한 모델로 체내 혈중 약물 농도를 효율적으로 예측할 수 있지만, 약물의 물리화학 특성(physicochemical properties)과 생리학 특성(physiological properties)을 모델에 반영하지 못한다는 단점을 갖고 있다.⁹⁾

반면 약물의 물리화학 특성 및 체내 생리학 특성을 모델에 반영해야 하는 경우에는 주로 PBPK 모델을 사용한다. PBPK 모델은 물질의 체내동태를 예측하기 위해 약물의 물리화학 성질과 인체의 해부학 및 생리학 특성을 반영하여 생체 내 각 조직 및 장기를 혈액 흐름과 연결한 모델로,¹⁰⁾ 1960~70년대에 Bischoff와 Dendrick이 다수의 PBPK 모델을 개발하며 발전시켰고,^{11,12)} 2000년 이후 컴퓨팅 파워의 발전 및 범용 PBPK 소프트웨어 개발과 함께 해당 연구가 활발해졌다. PBPK 모델은 각 조직 및 장기를 통과하는 약물 분포 속도를 주로 관류 속도 제한 조직(perfusion rate limited tissue) 모델과 투과 속도 제한 조직(permeability rate limited tissue) 모델을 이용하여 설명한다. 관류 속도 제한 조직 모델은 소수성의 저분자 약물 및 투과성이 높은 약물에 적용되며, 약물이 정상상태(steady state)에 도달하기까지의 시간에 영향을 미치는 요소는 조직으로의 혈류속도(Q_T , tissue blood flows), 조직 부피(V_T , tissue volumes), 조직과 혈중 분배 계수(K_{PT} , tissue to plasma partition coefficients)이다. 투과 속도 제한 조직 모델의 경우 조직을 세포막 기준으로 세포 내 구간(intracellular space)과 세포 외 구간(extracellular space)으로 구획을 나누며, 친수성의 고분자 약물 및 투과성이 낮은 약물에 적용된다. 이 모델의 경우 약물이 정상상태에 도달하기까지의 시간을 결정하는 요소는 약물의 세포막 투과속도(permeability rate constant)이다.¹³⁾ PBPK 모델의 장점은 약물의 물리화학 특성(이온화 계수, 분배 계수, 용해도 등)과 체내 조직 및 장기의 생리학 특성(고유 부피, 무게, 혈류 등), 약물과 체내 반응 특성(대사, 조직 분포 등)을 모델에 반영하여 조건 별 약물 혈중 농도와 조직 분포를 예측할 수 있다는 점이다.^{14,15)} 그러나 PBPK 모델은 구획화 모델보다 수식 및 구조적 복잡성이 높고, 충분한 예측력

을 확보하기 위해 입력해야 하는 데이터의 종류와 양이 많다는 단점을 가지고 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾

이러한 PBPK 모델의 단점을 극복하기 위해 럼핑(lumping) 모델이 개발되어 사용되고 있다. 럼핑 모델은 다구획(multi compartment) 모델인 PBPK 모델을 단순화시켜 더 적은 구획으로 표현한 모델로 PBPK 모델의 가장 큰 단점인 복잡함을 극복한 모델이다. 럼핑 모델을 만드는 방법은 체내 생리학 특성을 반영하여 유사 동적 양상을 보이는 조직 및 장기를 묶는 방법과 각 조직 농도를 행렬화 후 고유값(eigenvalue)을 계산하여 하나의 고유값으로 설명할 수 있는 조직들을 묶는 수학적 변환 방법으로 PBPK 모델을 단순화하여 수식 및 구조의 복잡성을 줄이는 방법 등이 제시되고 있다.^{19,20)} 수학적 변환 방법으로 PBPK 모델을 단순화하는 것은 모델의 오류(error) 및 편견(bias)을 최소화할 수 있는 방법이지만, 실제 체내 생리학 특성 및 약물의 체내동태 요소를 고려하지 않고 수학적 이론에 기초하여 단순화하는 방법이기 때문에 럼핑 모델에서 위 요소들을 반영하기 어려운 단점이 있다.

따라서 본 연구에서는 보리코나졸(voriconazole)을 예시 약물로 활용하여 PBPK 모델을 럼핑 모델과 구획화 모델로 단순화시키는 과정 및 방법을 제시하고자 하였다. 보리코나졸은 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis) 또는 중증 진균 감염을 치료하기 위해 사용되는 항진균제이다.²¹⁾ 임상에서는 아스페르길루스 감염 예방 목적으로 장기 이식 환자 또는 면역억제요법을 받은 환자, 암 환자 등 면역이 약화된 환자에게 흔히 사용되는 약물이다.²²⁾ 또한 좁은 치료역을 가지기 때문에 치료적 약물 모니터링(TDM, Therapeutic Drug Monitoring)을 통해 보리코나졸의 복용 용량을 조절하는 것은 중요한 것으로 알려져 있으나, TDM을 이용한 약물 용량 최적화에도 불구하고 보리코나졸의 치료 실패는 흔하게 보고 되고 있다.²³⁻²⁵⁾ 그 이유로는 보리코나졸의 비선형 약물동태학 특징, 약물 높은 개인차, 광범위한 조직 분포 특성으로 보고 되고 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 따라서 약물의 혈중 농도 뿐만 아니라 조직에서의 약물 농도를 아는 것이 중요하지만, 모델링을 이용한 보리코나졸의 약물동태학 연구는 아직 부족한 상황이다. 이를 위하여 보리코나졸을 PBPK 모델, 럼핑 모델, 그리고 구획화 모델을 모두 수행하여 다양한 모델에서의 약물의 조직 및 혈중의 약물 농도를 예측하고, 이러한 시도를 통해 각 모델 간 연관성 및 정렬에 대한 종합적인 이해를 제공하고자 하였다.

방 법

PBPK 모델 구현 및 럼핑 모델 개발 원리

약물 조직 분포에 관한 일반적이고 간단한 PBPK 모델로서 약물이 제거되지 않는 조직은 관류 속도 제한 조직 모델이 제시되고, 신장과 간과 같은 약물 소실 장기는 장기가 하나의 균

일한 상태임을 가정한 균질화(well-stirred) 모델이 제시된다.²⁹⁻³²⁾ 즉, 약물의 소실과 관련이 없는 조직에서 약물농도는 하기 식 (1)과 같이 혈류속도가 반영된 유입 약물농도에서 혈류속도 및 조직과 혈중 분배 계수가 반영된 유출 약물농도의 차이를 표현하는 미분방정식(differential equations)을 통해 설명할 수 있다. 한편 신장, 간과 같이 약물의 소실에 관여하는 조직에서의 약물농도는 하기 식 (1)에 약물 청소율(CL_T , clearance)과 혈장에서의 비결합형 약물 분율(f_u , unbound fraction)을 반영하여 하기 식 (2)와 같이 표현할 수 있다.

$$V_T \times \frac{dC_T}{dt} = Q_T \times \left(C_A - \frac{C_T}{K_{P_T}} \right) \quad (1)$$

$$V_T \times \frac{dC_T}{dt} = Q_T \times \left(C_A - \frac{C_T}{K_{P_T}} \right) - f_u \times CL_T \times \frac{C_T}{K_{P_T}} \quad (2)$$

V_T : tissue volumes

C_T : drug concentration in tissue

Q_T : tissue blood flows

C_A : drug concentration in artery

K_{P_T} : tissue to plasma partition coefficients

f_u : drug unbound fraction

CL_T : tissue clearance

상기 미분 방정식들을 통해 PBPK 모델에서 약물 이동을 결정 짓는 주요 요소는 각 조직으로의 혈류속도, 조직 부피, 조직과 혈중 분배 계수임을 알 수 있다.

따라서 조직 럼핑을 위해 조직 및 혈중의 약물 농도를 예측하는데 중요한 요소인 각 조직으로의 혈류속도, 조직 부피, 조직과 혈중 분배 계수를 하기 식 (3), (4), (5)로부터 계산하여 럼핑화 후 모델에 적용하였다. 조직 부피와 혈류속도는 럼핑 대상 조직들의 값을 합산하였고, 조직과 혈중 분배 계수는 럼핑 대상 조직들의 부피가 반영된 분배 계수를 합산 후, 럼핑화된 구획의 부피로 나누어 럼핑화된 구획 해당 조직과 혈중 분배 계수를 산출하였다.^{33,34)}

$$V_{Lump} = \sum_T V_T \quad (3)$$

$$Q_{Lump} = \sum_T Q_T \quad (4)$$

$$K_{Lump} = \frac{1}{V_{Lump}} \sum_T V_T K_{P_T} \quad (5)$$

V_{Lump} : volume in lumped compartment

V_T : tissue volumes

Q_{Lump} : blood flow in lumped compartment

Q_T : tissue blood flows

K_{Lump} : tissue to plasma partition coefficients in lumped compartment

K_{P_T} : tissue to plasma partition coefficients

보리코나졸 PBPK 모델링

보리코나졸의 PBPK 모델은 Zane의 논문에서 보고된 건강한 표준 성인 남자 기반 모델을 참고하였다(Table S1).³⁵⁾ 이 논문에 따르면 보리코나졸의 PBPK 모델은 체내 13개의 조직 및 장기를 구획으로 나누어 적용하였다(Fig. 1(A)). 보리코나졸은 용해도가 낮고, 투과도가 높은 생물약제학 분류체계(BCS, Biopharmaceutics Classification System) 계열 2 물질이므로,³⁶⁾ 이에 사용되는 일반적인 PBPK 모델인 관류 속도 제한 조직 모델로 가정하였고, 대사 기능을 담당하는 주요 조직인 신장과 간은 균질화 모델로 가정하였다. 다수의 보고된 보리코나졸 PBPK 모델은 약물의 흡수를 예측하기 위해 GastroplusTM 또는 PK-Sim[®]과 같은 PBPK 모델링 및 시뮬레이션 소프트웨어 내 진보된 구획 별 흡수 및 전달(ACAT, Advanced Compartment Absorption and Transit) 모델을 이용하였다.³⁷⁻⁴⁰⁾ 하지만 본 연구에서는 약물의 분포, 대사, 배설 부분의 럼핑 가능 여부를 확인하고자 하였으므로, 구획 별 흡수 및 전달 논문 외 Zane의 논문에서 보고된 보리코나졸의 PBPK 모델을 참고하였다. 보리코나졸의 PBPK 모델에 사용된 생리학 자료들은 표준 성인 남자 체중인 73 kg기준으로 부록 Table S1에 정리하였다.⁴¹⁻⁴³⁾

약물이 제거되지 않는 각 조직으로의 약물 농도는 하기 식 (6)과 같은 미분 방정식이 적용되었으며, 동맥혈, 정맥혈, 폐에는 각각 하기 식 (7), (8), (9)와 같은 미분 방정식을 적용하였다.⁴⁴⁾ 단, 식 (8)을 이용한 정맥혈에서의 약물 농도의 경우 혈류속도가 반영된 유입 약물농도에서 정맥혈로 약물 공급을 하지 않는 폐 조직의 경우 유입 약물농도에서 제외하였다.

$$V_T \times \frac{dC_T}{dt} = Q_T \times \left(C_A - \frac{C_T}{K_{P_T}} \right) \quad (6)$$

$$V_A \times \frac{dC_A}{dt} = Q_{lu} \times \left(\frac{C_{lu}}{K_{P_T}} - C_A \right) \quad (7)$$

$$V_V \times \frac{dC_V}{dt} = \sum_T \left(Q_T \times \frac{C_T}{K_{P_T}} \right) - Q_{lu} \times C_V \quad (8)$$

$$V_{lu} \times \frac{dC_{lu}}{dt} = Q_{lu} \times \left(C_V - \frac{C_{lu}}{K_{P_{lu}}} \right) \quad (9)$$

V_T : tissue volumes

C_T : drug concentration in tissue

Q_T : tissue blood flows

C_A : drug concentration in artery

- K_{PT} : tissue to plasma partition coefficients
- BP : blood to plasma ratio
- V_A : artery volume
- C_A : drug concentration in artery
- Q_{lu} : lung blood flow
- C_{lu} : drug concentration in lung
- K_{Plu} : lung to plasma partition coefficients
- V_V : vein volume
- C_V : drug concentration in vein
- V_{lu} : lung volume
- C_{lu} : drug concentration in lung

약물이 제거되는 조직인 신장과 간은 하기 식 (10)와 같은 미분 방정식을 적용하였는데, 신장에서의 약물 청소율(CL_{ki} , renal clearance)은 참고 논문의 값을 이용하였고,³⁵⁾ 간에서의 약물청소율(CL_{Li} , hepatic clearance)은 하기 식 (11)과 (12)를 적용하여 사용하였다(Table S2).⁴⁵⁾

$$V_T \times \frac{dC_T}{dt} = Q_T \times \left(C_A - \frac{C_T}{K_{PT}} \right) - f_u \times CL_T \times \frac{C_T}{BP} \quad (10)$$

$$CL_{int} = \frac{V_{max,mic}}{K_{m,mic}} \times \frac{1}{f_{u,mic}} \times MPPGL \times LW \quad (11)$$

$$CL_{ii} = Q_h \times \frac{f_u \times CL_{int}}{f_u \times CL_{int} + Q_h} \quad (12)$$

- V_T : tissue volumes
- C_T : drug concentration in tissue
- Q_T : tissue blood flows
- C_A : drug concentration in artery
- K_{PT} : tissue to plasma partition coefficients
- BP : blood to plasma ratio
- f_u : drug unbound fraction
- CL_T : tissue clearance
- CL_{int} : intrinsic clearance
- $V_{max,mic}$: maximum rate of hepatic clearance
- $K_{m,mic}$: Michaelis-Menten constant in microsomal system
- $f_{u,mic}$: drug unbound fraction in microsomal system
- $MPPGL$: milligram microsomal proteins per gram liver
- LW : liver weight
- CL_{ii} : hepatic clearance
- Q_h : hepatic blood flow

보리코나졸 럼핑 모델링

보리코나졸의 럼핑 모델은 Nestorov 등의 논문에서 보고된

럼핑 방법을 참고하여 개발하였다.^{33,34)} 보리코나졸의 럼핑 모델은 PBPK 모델에서 구획화한 체내 13개의 조직 및 장기를 유사 생리학적 특성을 고려하여 묶었고, 그 결과 6개 구획으로 단순화하였다(Fig. 1(B)).

약물 소실이 있는 조직인 신장과 간 그리고 간과 연결된 조직인 비장과 장관은 조직 럼핑을 적용하지 않았다. 그리고 약물 소실이 없는 조직인 지방, 뼈, 뇌, 근육, 심장 및 구획화 되지 않은 나머지 조직(rest of body)은 약물 비제거 조직 구획(NET, non-eliminating tissues compartment)으로 럼핑하였고, 동맥혈, 정맥혈, 폐는 중심 구획(CEN, central compartment)으로 럼핑 하였다. 여기서 약물 비제거 조직 구획과 중심 구획의 시간에 따른 농도는 각각 하기 식 (13), (14)와 같은 식으로부터 계산하여 럼핑 모델에 적용시켰다. 단, 식 (14)를 이용한 중심 구획에서의 약물 농도의 경우 각 조직의 혈류속도, 조직 부피, 조직과 혈중 분배 계수를 이용한 평균화 흡산 시 정맥혈에 의해 혈액 공급을 받지 않는 체순환 조직의 경우에는 흡산에서 제외하였다.

$$V_{NET} \times \frac{dC_{NET}}{dt} = Q_{NET} \times \left(C_{CEN} - \frac{C_{NET}}{K_{P_{NET}}} \right) \quad (13)$$

$$V_{CEN} \times \frac{dC_{CEN}}{dt} = \sum_T \left(Q_T \times \frac{C_T}{K_{PT}} \right) - Q_{CEN} \times C_{CEN} \quad (14)$$

- V_{NET} : volume in noneliminating tissues compartment
- C_{NET} : drug concentration in noneliminating tissues compartment
- Q_{NET} : blood flow in noneliminating tissues compartment
- C_{CEN} : drug concentration in central compartment
- $K_{P_{NET}}$: tissue to plasma partition coefficients in noneliminating tissues compartment
- BP : blood to plasma ratio
- V_{CEN} : volume in central compartment
- Q_T : tissue blood flows
- C_T : drug concentration in tissue
- K_{PT} : tissue to plasma partition coefficients

보리코나졸 구획화 모델

보리코나졸의 구획화 모델은 2-구획 모델로 설정하였으며 (Fig. 1(C)), 약물의 청소율, 중심 구획에서 분포용적(V_c , central volume of distribution), 말초 구획에서 분포용적(V_p , peripheral volume of distribution), 분획간 청소율(Q , intercompartmental clearance) 그리고 흡수 속도 상수(K_a , absorption rate constant) 값은 Friberg 등의 논문에서 보고된

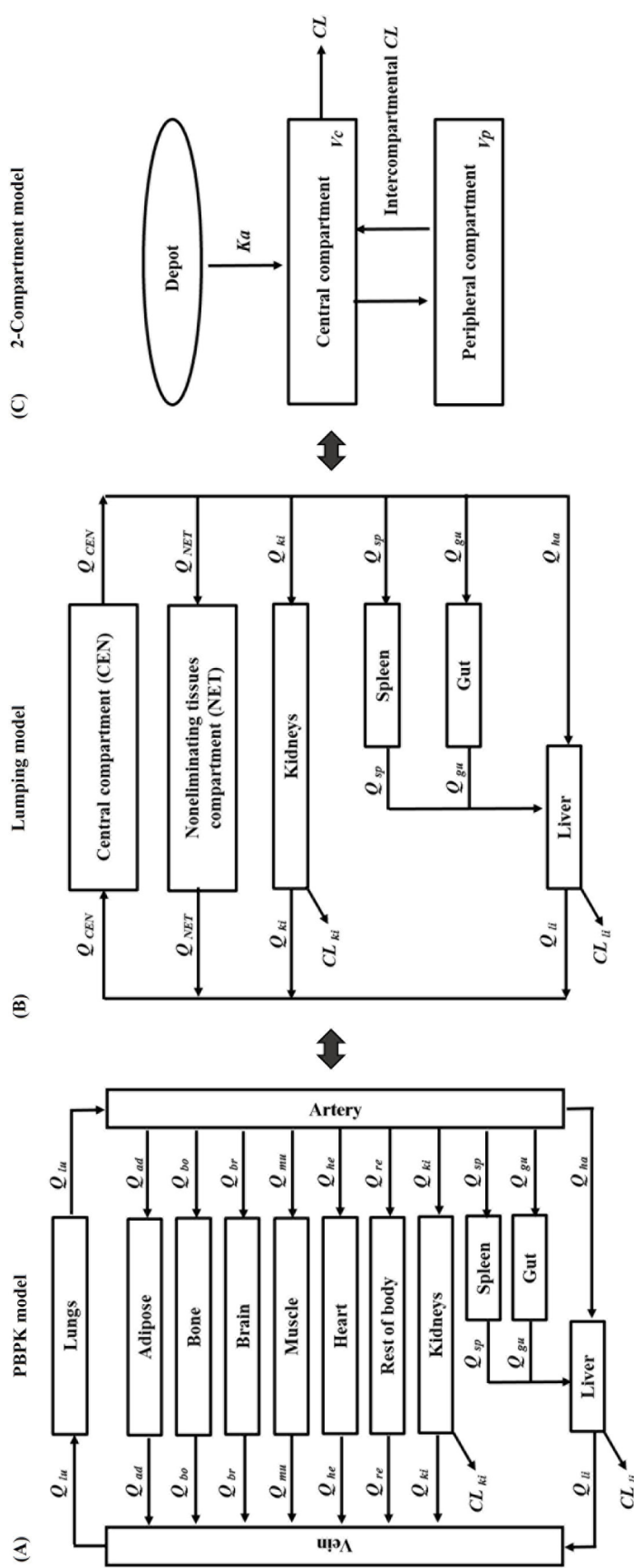


Fig. 1. Inter-compatibility among PBPK, lumping model and 2-compartment model. Q : blood flow, CL : clearance, lu : lungs, ad : adipose, bo : bone, br : brain, mu : muscle, he : heart, re : rest of body, ki : kidneys, sp : spleen, gu : gut, li : liver, ha : hepatic artery, Central compartment (CEN): lumped compartment of artery, vein, and lung, Noneliminating tissues compartment (NET): lumped compartment of adipose, bone, brain, muscle, heart, and rest of body, K_a : absorption rate constant, V_c : central volume of distribution, V_p : peripheral volume of distribution

값을 사용하였다(Table S3).⁴⁶⁻⁴⁸ 각 논문에서 보고된 값은 유사하였고, 2014년과 2015년에 각각 발표된 Liu와 Muto의 논문 역시 2012년에 발표된 Friberg의 논문에서 보고된 값을 기준으로 제시하였기에 본 연구에서도 Friberg의 논문에서 보고된 값을 사용하였다.

보리코나졸 PBPK, 럼핑, 구획화 모델 시뮬레이션 및 상호 호환성 검증

각 모델 간 상호 비교를 위한 시뮬레이션을 1000회 하였고, 건강한 성인 남자 대상으로 보리코나졸 경구제 복용 용량인 400 mg 단회 투여 후 168시간을 농도 관찰 시간으로 동일한 시험 조건을 가정하여 진행하였다.⁴⁹ 시뮬레이션 진행 후 약물의 혈중 및 조직농도를 비교하기 위하여 노출(exposure)을 나타내는 약물동태학 지표로 농도-시간 곡선 하 면적(AUC, Area Under the concentration-time Curve)과 혈중 농도-시간 프로파일을 사용하였다. 또한 약물동태학의 중요 매개변수인 약물 청소율, 중심 구획에서 분포용적, 그리고 말초 구획에서 분포용적을 개별 모델에서 얻은 후 비교 평가하였다. 단, 본 연구에서는 약물의 분포, 대사, 배설 부분의 럼핑 가능 여부를 확인하고자 하였으므로 약물동태학의 흡수 관련 매개변수인 흡수 속도 상수 및 최고 혈중 농도(C_{max} , maximum concentration)는 비교 평가에서 제외하였다(Table S4).

시뮬레이션 프로그램은 Metrum Research Group (Tariffville, CT, USA)에서 개발한 mrgsolve (CRAN; <https://cran.r-project.org/web/packages/mrgsolve/index.html>)를 사용하였고, 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)은 Phoenix WinNonlin 8.1을 사용해 비구획 분석(NCA, Non-Compartmental Analysis)을 통해 산출하였다. 또한 시뮬레이션 후 얻은 약물의 혈중 및 조직 농도-시간 프로파일은 GraphPad Prism ver. 7.05을 사용하여 나타내었다.

결과 및 고찰

보리코나졸 PBPK, 럼핑, 2-구획 모델 시뮬레이션 결과 비교

보리코나졸의 PBPK 모델과 럼핑 모델 그리고 2-구획 모델에서 각각 시뮬레이션 후 얻은 약물의 혈중 농도-시간 프로파일은 Fig. 2에 나타냈다. 각 모델의 시간에 따른 혈중 및 조직 농도를 비구획 분석을 수행하여 산출한 농도-시간 곡선 하 면적은 Table 1과 같았다. 또한 보리코나졸의 PBPK 모델과 럼핑 모델에서 각 조직 농도-시간 프로파일은 부록 Fig. S1과 Fig. S2에 수록하였다.

건강한 성인 남자 대상으로 보리코나졸 400 mg을 경구 투여했을 때 동일한 시험 조건에서 각 모델에서의 농도-시간 프로파일은 Fig. 2에서와 같이, 혈중 농도 예측치가 각 모델 간 유사한 것으로 확인되었다. 또한 PBPK 모델의 동맥혈, 정맥혈, 폐

에서의 농도-시간 곡선 하 면적이 럼핑 모델 중심 구획의 농도-시간 곡선 하 면적과 유사하고, 2-구획 모델 중심 구획의 농도-시간 곡선 하 면적의 2배 범위(2-fold range) 내에 포함되는 것을 확인하였다(Table 1).

약물이 제거되지 않는 조직인 지방, 뼈, 뇌, 근육, 심장 및 구획화 되지 않은 나머지 조직(rest of body)의 경우 또한 농도-시간 곡선 하 면적 평균과 이 조직들을 럼핑한 조직의 농도-시간 곡선 하 면적 비교 시, 럼핑 후 조직의 농도-시간 곡선 하 면적이 럼핑 전 원 조직의 농도-시간 곡선 하 면적 평균 구간에 포함되는 것을 확인할 수 있었다(Table 1, Fig. 3). 이는 PBPK 모델과 럼핑 모델 그리고 2-구획 모델 사이 혈중 및 조직의 약물 농도 간 상호 호환성을 가지는 것을 의미한다.

다만 약물 비제거 조직 구획 농도-시간 곡선 하 면적은 모델에 따라 다소 차이를 보였다. PBPK 모델과 럼핑 모델의 경우 각각 약 260 hr·mg/L, 273 hr·mg/L이었으나, 2-구획 모델의 경우 약 63 hr·mg/L로 차이를 보였다. 이는 PBPK 및 럼핑 모델과 2-구획 모델의 분포용적 반영 방법 차이에 따른 것으로 판단된다. 즉 PBPK 및 럼핑 모델의 경우 조직 및 혈중의 약물 농도를 예측하는데 중요한 요소인 각 조직 부피가 모델에 반영되지만, 구획 모델은 혈중 농도에 기반하여 분포용적이 산출되고 특히 약물 비제거 조직 구획의 분포용적은 혈중 농도 반영의 어려움으로 인해 혈중 농도-시간 곡선 하 면적의 차이를 보이는 것으로 판단된다. 이와 더불어 조직과 혈중 분배계수 미고려에 따른 오차도 반영된 것으로 예상된다.

보리코나졸 PBPK, 럼핑, 2-구획 모델 상호 호환성 검증

보리코나졸 PBPK 모델과 럼핑 모델 그리고 2-구획 모델의 상호 호환성을 확인하기 위하여 추가적으로 약물 청소율, 중심 구획에서 분포용적, 그리고 말초 구획에서 분포용적을 각 모델에서 비교하였다(Table 2). 약물 청소율은 신장에서의 약물 청소율과 간에서의 약물청소율의 합으로 각 모델에 따라 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 약물이 빠르고 균질성 있게 분포하는 중심 구획에서 분포용적은 조직의 총 부피와 동일하므로 각 모델에 따라 유사하게 확인되었다. 하지만 약물이 느리고 불균질하게 분포하는 말초 구획에서 분포용적은 모델에 따라 약간의 차이를 보였다. 말초 분포용적이 PBPK 모델과 이 구획 모델의 경우 약 1 L/kg이었으나, 럼핑 모델의 경우 약 5 L/kg로 약 5배 정도의 차이를 보였다. 하지만 일반적으로 말초 조직 농도 편차가 중심 조직에 비해 상대적으로 큰 부분을 고려하여 결과를 판단할 필요가 있으며, 각 모델 간 말초 구획에서 분포용적의 호환성 판단을 위해 추가적인 예시가 필요할 것으로 생각된다. 따라서 PBPK 모델과 럼핑 모델 그리고 2-구획 모델 사이 약물 청소율과 중심 구획에서의 분포용적 비교 시 상호 호환성이 있는 것으로 판단되었다. 단, 말초 구획에서 분포용적의 경우 조직과 혈중 분배계수 및 각 조직 장기의 혈류

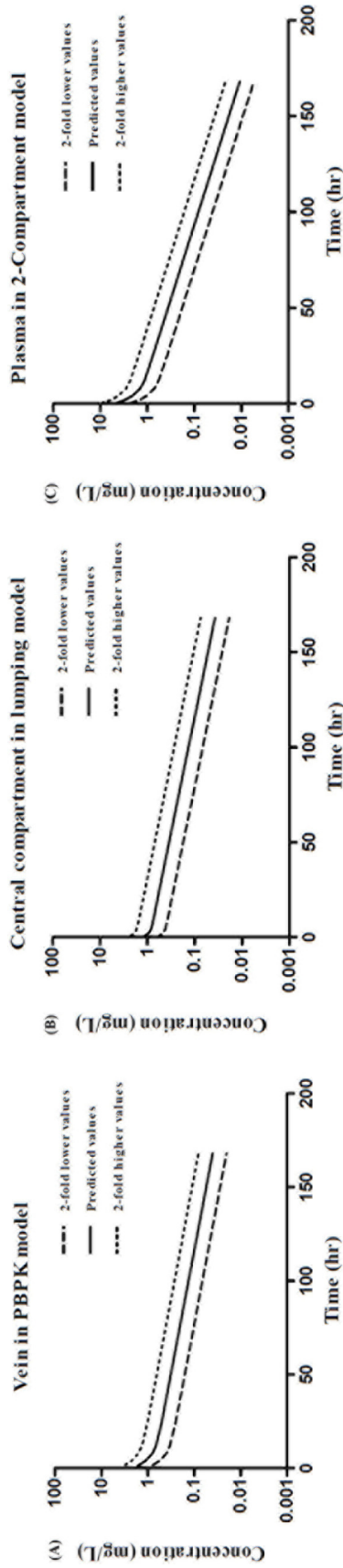


Fig. 2. Comparison of PBPK, lumping model and 2-compartment model for concentration-time profiles of voriconazole

Table 1. Comparison of PBPK, lumping model and 2-compartment model for AUC parameter of voriconazole

Model		PBPK model		Lumping model	2-Compartment model
Compartment	Tissue	Tissue AUC _{0-168h} (2-fold range) (hr · mg/L)	Tissue AUC _{0-168h} mean (2-fold range) (hr · mg/L)	Lumped tissue AUC _{0-168h} (2-fold range) (hr · mg/L)	AUC _{0-168h} * (2-fold range) (hr · mg/L)
Central compartment (CEN)	Original lungs	38.350 (19.175-76.701)			
	Original artery	46.205 (23.102-92.410)	43.587 (21.793-87.174)	46.360 (23.180-92.720)	63.400 (31.700-126.802)
	Original vein	46.205 (23.103-92.411)			
Non-eliminating tissues compartment (NET)	Original adipose	447.884 (223.942-895.768)			
	Original bone	363.089 (181.545-726.179)			
	Original brain	339.651 (169.826-679.303)	260.225 (130.112-520.449)	273.008 (136.504-546.016)	63.054 (31.527-126.109)
	Original muscle	135.747 (67.874-271.494)			
	Original heart	90.090 (45.045-180.180)			
	Original rest of body	184.886 (92.443-369.773)			

AUC, area under the concentration-time curve; *AUC with plasma profile; Central compartment (CEN), lumped compartment of artery, vein, and lung; Noneliminating tissues compartment (NET), lumped compartment of adipose, bone, brain, muscle, heart, and rest of body

속도 반영 방법의 다름으로 인해 상호 호환성 판단이 어려웠다.

보리코나졸 럼핑 모델을 이용한 개별 조직 농도 예측

보리코나졸 PBPK 모델과 럼핑 모델 그리고 2-구획 모델의 상호 호환성 확인과 더불어 럼핑 모델의 약물 농도를 통해 PBPK 모델의 각 조직 장기 약물 농도 추정이 간접적으로 가능한 것으로 확인 하였다. PBPK 모델에서 약물 이동을 결정 짓는 요소가 각 조직으로의 혈류속도, 조직 부피, 조직과 혈중 분배 계수였고, 이 요소들을 럼핑 식에 따라 계산하여 럼핑 모델에 적용 시켰다. 이러한 사실을 토대로 볼 때, 럼핑 모델의 약물 농도에서 PBPK 모델의 각 조직 장기 약물 농도 예측은 하기 식 (15)로부터 구할 수 있다.³⁴⁾

$$C_T = K_{P_T} \times \frac{C_{Lump}}{K_{Lump}} \quad (15)$$

C_T : drug concentration in tissue

K_{P_T} : tissue to plasma partition coefficients

C_{Lump} : drug concentration in lumped compartment

K_{Lump} : tissue to plasma partition coefficients in lumped compartment

상기 식 (15)로부터, 보리코나졸 럼핑 모델의 약물 농도에서 PBPK 모델의 각 조직 장기 약물농도를 예측할 수 있었고, 농도-시간 곡선 하 면적 산출 시 PBPK 모델에서 각 조직 장기에서의 농도-시간 곡선 하 면적과 차이가 없는 것으로 확인하였다(Table S5).

결론

신약 개발 과정 시 PBPK 모델을 통해 투여 경로 및 간격 별 예측, 비임상 데이터를 이용한 임상 유효 용량 예측이 가능하고,¹⁴⁾ 약물상호작용(DDI, Drug-Drug Interaction)에 대한 예측력이 높아 미국 FDA에서도 PBPK 모델의 사용을 권장하고 있다.¹⁵⁾ 이러한 많은 유용성에도 불구하고, PBPK 모델링 및 시뮬레이션을 위한 소프트웨어의 가격과 많은 입력값을 요구하는 기술적인 어려움 때문에 PBPK 모델의 이용에 한계가 있다. 따라서 본 연구에서는 보리코나졸의 경우 기존의 PBPK 모델에서 체내 유사 생리학적 특징을 보이는 조직 및 장기를 럼핑 하는 것이 가능하고, PBPK 모델과 럼핑 모델 그리고 구획화 모델은 상호 호환성을 가진다는 것을 제시하였다. 또한 보리코나졸의 경우 PBPK 모델 개발이 선행되지 않더라도 혈

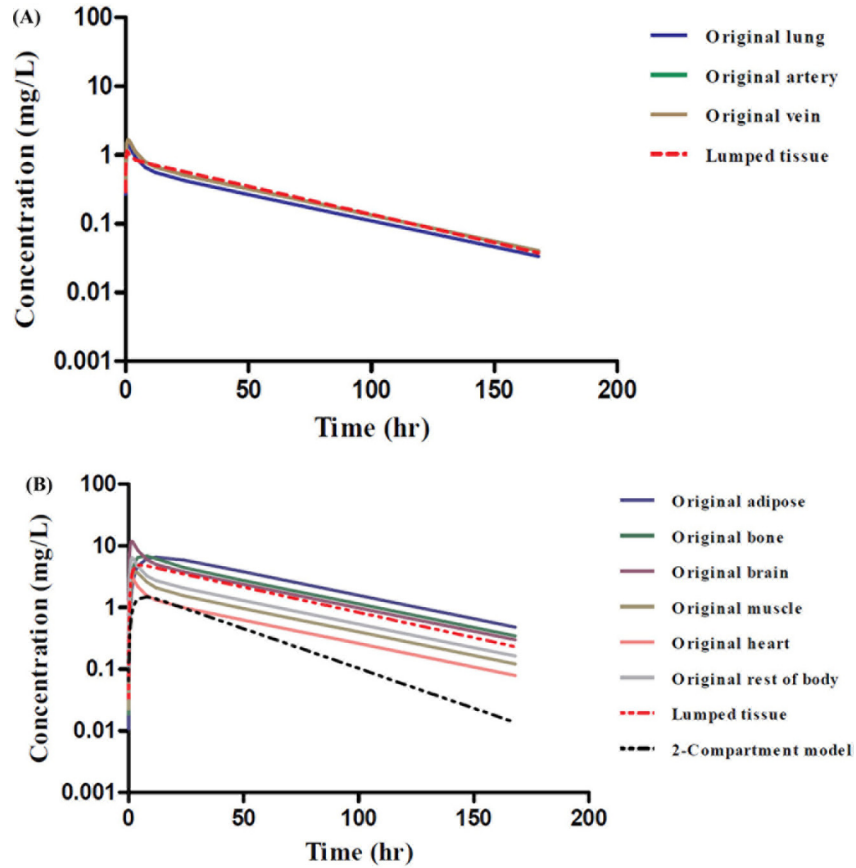


Fig. 3. Comparison of PBPK and lumping model for concentration-time profiles of voriconazole

Table 2. Comparison of PBPK, lumping model and 2-compartment model for pharmacokinetic parameters of voriconazole

PK parameter	PBPK model	Lumping model	2-Compartment model
CL (L/hr/kg)	0.106	0.106	0.088
V_c (L/kg)	1.005	1.005	1.129
V_p (L/kg)	1.033	5.173	1.471

CL , clearance; V_c , central volume of distribution; V_p , peripheral volume of distribution

액 및 혈장 약물 농도만으로 럽핑 모델을 이용해 수학적으로 타당한 각 조직 장기 약물 농도 예측이 가능함을 알 수 있었고,⁵⁰⁾ 이는 럽핑 모델 활용을 통해 구획화 모델의 PBPK 모델 확장 개발에 활용할 수 있을 것으로 생각된다. 본 논문의 제한 사항으로는 보리코나졸 단일 투여 경로 및 용량 예시를 기준으로 PBPK 모델 중 관류 속도 제한 조직의 럽핑 만을 확인하였으나, 추후 보리코나졸의 다른 투여 경로 및 용량 그리고 더 다양한 약물의 적용 예시와 투과 속도 제한 조직 모델의 럽핑 모델을 구축하여 보완한다면 럽핑 모델에 대한 다양한 가이드 제시가 가능할 것으로 사료되며 PBPK, 럽핑 그리고 구획화 모델 사이에 좀 더 긴밀한 상호 호환성이 가질 수 있을 것으로 생각된다. 또한 이를 바탕으로 다른 약물에서도 각 모델 사이

에 상호 호환성을 가져 모델의 단순화가 확인되고 검증된다면, 이를 통해 비교적 단순한 모델을 이용하여 조직에서의 약물 프로파일을 예측하는데 널리 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

감사의 말씀

이 논문은 충남대학교 학술연구비 및 2020년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원(No. 2020-0-01441, 인공지능융합연구센터지원(충남대학교))의 지원을 받아 수행된 연구임.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

- Kang WH, Hwang JA, Chae JW, Kwon KI, Yun HY. The role change of drug metabolism and pharmacokinetics research in the drug development. *Yakhak Hoeji* 2019;63(3):121-30.
- Urso R, Bardi P, Giorgi G. A short introduction to pharmacokinetics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002;6(2-3):33-44.
- Aarons L. Physiologically based pharmacokinetic modelling: a sound mechanistic is needed. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(6):581-3.
- Luu KT, Kraynov E, Kuang B, Vicini P, Zhong WZ. Modeling, simulation, and translation framework for the preclinical development of monoclonal antibodies. *AAPS J* 2013;15(2):551-8.
- Lin Z, Gehring R, Mochel JP, Lavé T, Riviere JE. Mathematical modeling and simulation in animal health-Part II: principles, methods, applications, and value of physiologically based pharmacokinetic modeling in veterinary medicine and food safety assessment. *J Vet Pharmacol Ther* 2016;39(5):421-38.
- Ahmed TA. Pharmacokinetics of drugs following IV bolus, IV infusion, and oral administration, In; Basic pharmacokinetic concepts and some clinical applications, London: IntechOpen, 2015: 53-5.
- Khojasteh SC, Wong H, Hop CECA. Pharmacokinetics, In: Drug metabolism and pharmacokinetics quick guide, New York: Springer, 2011: 8-11.
- Southwood R, Fleming VH, Huckaby G. Two-compartment models, In: Concepts in clinical pharmacokinetics, 7th ed, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists Inc., 2018: 81-7.
- Jones H, Rowland, YK. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013;2(8):1-12.
- Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51(1):45-73.
- Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. *Arch Intern Pharmacodyn Ther* 1937;57:205-25.
- Bischoff KB, Dedrick RL, Zaharko DS, Longstreth JA. Methotrexate pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 1971;60(8):1128-33.
- Khalil F, Läer S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:1-13.
- Shin NY, Park MH, Shin YG. Application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling in prediction of pediatric pharmacokinetics. *Yakhak Hoeji* 2015;59(1):29-39.
- US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions 2020. Available from <http://www.fda.gov/media/134582/download>. Accessed January 10, 2021.
- Gerlowski LE, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *J Pharma Sci* 1983;72(10): 1103-27.
- Charnick SB, Kawai R, Nedelman JR, Lemaire M, Niederberger W, Sato H. Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for drug development. *J Pharmacokin Biopharm* 1995;23(2):217-29.
- Anderson ME. Physiologically based pharmacokinetic (PB-PK) models in the study of the disposition and biological effects of xenobiotics and drugs. *Toxicol Lett* 1995;82-83:341-8.
- Bernareggi A, Rowland ML. Physiologic modeling of cyclosporine kinetics in rat and man. *J Pharmacokin Biopharm* 1991;19(1):21-50.
- Okino MS, Mavrovouniotis ML. Simplification of mathematical models of chemical reaction systems. *Chem Rev* 1998;98(2):391-408.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-60.
- Badiee P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res* 2014;139(2):195-204.
- Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, *et al.* Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(5): 2371-7.
- Park WB, Kim NH, Kim KH, *et al.* The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55(8): 1080-7.
- Chu HY, Jain R, Xie H, *et al.* Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):105.
- Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis-review of the literature. *Eur J Med Res* 2011;16(4): 139-44.
- Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(7): 649-63.
- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(1):24-34.
- Chen Y, Jin JY, Mukadam S, Malhi V, Kenny JY. Application of IVIVE and PBPK modeling in prospective prediction of clinical pharmacokinetics: strategy and approach during the drug discovery phase with four case studies. *Biopharm Drug Dispos* 2012;33(2):85-98.
- Jones HM, Parrott N, Jorga K, Lave T. A novel strategy for physiologically based predictions of human pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(5):511-42.
- Sinha VK, Snoeys J, Osselaer NV, Peer AV, Mackie C, Heald D. From preclinical to human-prediction of oral absorption and drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach in an industrial setting: a workflow by using case example. *Biopharm Drug Dispos* 2012;33(2):111-21.
- Peters SA, Hultin L. Early identification of drug-induced impairment of gastric emptying through physiologically based pharmacokinetic (PBPK) simulation of plasma concentration-time profiles in rat. *J Pharmacokin Pharmacodyn* 2008;35(1):1-30.
- Nestorov IA, Aarons LJ, Arundel PA, Rowland M. Lumping of whole-body physiologically based pharmacokinetic models. *J Pharmacokin Biopharm* 1998;26(1):21-46.

34. Pilari S, Huisinga W. Lumping of physiologically-based pharmacokinetic models and a mechanistic derivation of classical compartmental models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2010;37(4):365-405.
35. Zane NR, Thakker DR. A physiologically based pharmacokinetic model for voriconazole disposition predicts intestinal first-pass metabolism in children. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(12):1171-82.
36. Sager JK, Kishorkumar BB, Ashok MK, Genesh RS, Aruna RR. Solubility and dissolution rate enhancement of antifungal voriconazole by hot melt extrusion and development of sustained release tablets. *World J Pharma Res* 2014;3(4):1827-53.
37. Qi F, Zhu L, Li N, Ge T, Xu G, Liao S. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(4):403-9.
38. Li M, Zhu L, Chen L, Li N, Qi F. Assessment of drug-drug interactions between voriconazole and glucocorticoids. *J Chemother* 2018;30(5):296-303.
39. Zhang Y, Zhao S, Wang C, Zhou P, Zhai S. Application of a physiologically based pharmacokinetic model to characterize time-dependent metabolism of voriconazole in children and support dose optimization. *Front Pharmacol* 2021;12:636097.
40. Li X, Frechen S, Moj D, *et al.* A physiologically based pharmacokinetic model of voriconazole integrating time-dependent inhibition of CYP3A4, genetic polymorphisms of CYP2C19 and predictions of drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59(6):781-808.
41. International Commission on Radiological Protection. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values 2002. Available from https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_32_3-4. Accessed January 10, 2021.
42. Poulin P, Theil FP. Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. mechanism-based prediction of volume of distribution. *J Pharm Sci* 2002;91(1):129-56.
43. Willmann S, Höhn K, Edginton A, *et al.* Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of individual variability on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007;34(3):401-31.
44. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative systems pharmacology and physiologically-based pharmacokinetic modeling with mrgsolve: a hands-on tutorial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2019;8(12):883-93.
45. Yanni SB, Annaert PP, Augustijns P, Ibrahim JG, Benjamin Jr DK, Thakker DR. In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and Flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(1):25-31.
46. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):3032-42.
47. Liu P, Mould DR. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole and anidulafungin in adult patients with invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4718-26.
48. Muto C, Shoji S, Tomono Y, Liu P. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole from a pharmacokinetic study with immunocompromised Japanese pediatric subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(6):3216-23.
49. Lee JE, Kim SL, Kim YJ, Kim HS, Kim JY. Analysis of dose changing pattern for voriconazole and recommendation. *J Kor Soc Health-syst Pharm* 2018;35(3):292-309.
50. Cao Y, Jusko WJ. Applications of minimal physiologically-based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2012; 39(6):711-23.