スパースな薬物濃度データの活用

ーモデリング & シミュレーションの実践に向けてー

Excel, SAS 編

小林 聡晃

日本たばこ産業株式会社

要約: 2001年 SAS ユーザー会で報告された、経口 1-コンパートメントモデルを利用したスパースサンプリングデータの解析手順について、2投与量群、3時点、4匹のラットの薬物濃度データを用いて、SAS 及び Excel による追試を実施する。まず、投与群ごとの PK パラメータを Excel のソルバーおよび SAS の NLIN プロシジャを用いて推定する。次に、動物ごとの PK パラメータを SAS NLIN プロシジャでは固定効果モデルを、NLMIXED プロシジャではランダム効果を含めたモデルを用いて解析する。さらに、各ラットから 1 時点だけを選んだデータを用いて、固定効果モデルを活用した 1 動物 1 時点だけの場合の PK パラメータの算出について、共通パラメータが既知の場合と未知の場合の推定方法を紹介する。AUC の推定結果について比較したところ、平均値には大きな違いは見られなかったが、採血ポイントや推定方法が動物ごとの推定値に大きな影響を与えることが示された。スパースなデータであっても強い仮定の設定と推定パラメータの絞込みにより PK パラメータの推定は可能であったが、解析計画時のモデル設定が重要であり、初期値やモデルに適切な制約条件を設定しなければ収束解が得られなかった。

キーワード: スパースサンプリング, Excel, ソルバー, SAS, 経口 1-コンパートメントモデル, 固定効果モデル, ランダム効果モデル

目次

1. スパースサンプリングデータ	3
2. 投与群ごとの PK パラメータ算出	6
3. 固定効果を含めた PK パラメータ算出	10
4. ランダム効果を含めた PK パラメータ算出	14
5. 固定効果モデルを活用した PK パラメータ算出	16
6. まとめ	30

スパースサンプリングTKデータの解析 —Excel, SAS編—

2011年10月22日
日本たばこ産業株式会社
小林聡晃

本発表ではスパースサンプリング TK データを用いた解析について報告する。「スパース」とは「とびとび」という意味である。非臨床研究もしくは臨床試験での実際の現場では、測定対象となる動物や人間によっては採血回数に制限があるため、採血回数を極力減らすことが望まれる。

X 薬をラットに単回投与して得られた血液中の薬物濃度データを題材にして、PK パラメータを算出する。Excel を用いて解析方法をわかりやすく示すと共に、SAS の NLIN と

NLMIED プロシジャを用いた解析方法について報告する。

内容

- スパースサンプリングされたTKデータ
 - X薬をラットに単回投与したあとの薬物濃度
 - 1匹から3ポイント採血
- PKパラメータを算出する。

スパースサンプリングされた TK データを紹介する。次のスライドでデータの詳細を示す。

スパースサンプリングデータ

ラットにX薬を単回投与した後の薬物濃度, 1動物3時点

用量	ID	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
D1 10mg/kg	1	0.629	.	2.038	.	1.28	.
	2	0.572	.	2.431	.	1.346	.
	3	0.366	.	1.733	.	1.386	.
	4	0.718	.	4.979	.	3.611	.
	5	.	1.207	.	1.377	.	0.112
	6	.	0.639	.	1.786	.	0.288
	7	.	0.675	.	1.088	.	0.277
	8	.	0.861	.	2.786	.	0.269
D2 20mg/kg	11	0.657	.	6.012	.	2.495	.
	12	0.875	.	4.125	.	2.689	.
	13	0.614	.	6.257	.	1.965	.
	14	0.902	.	5.356	.	3.902	.
	15	.	1.689	.	3.695	.	0.689
	16	.	1.515	.	3.516	.	0.918
	17	.	2.267	.	4.074	.	0.627
	18	.	1.706	.	3.927	.	0.937

3

実験条件を以下に示す.

投与量ごとに群を2つ設定し, D1群では10mg/kg, D2群では20mg/kgがラットに投与された.

1動物あたり3時点で採血を行い, 薬物濃度を測定した.

目的

- SASユーザー会で高橋が報告した結果を再現するとともに、その計算過程を示す。(固定効果とランダム効果の導入)
- 1動物、1時点だけで薬物濃度が測定された場合、そのデータから動物ごとのAUCなどのPKパラメータを推定する問題を取り上げる。固定効果モデルを利用した解析を拡張し、3通りの推定方法を紹介する。AUCの推定結果について比較検討する。

4

SAS によるスパースサンプリングデータの解析は2001年に高橋がSASユーザー会で報告した。この解析を再現すると共に、Excelで計算過程を示す。

そして、本発表で1動物、1時点だけで薬物濃度が測定された場合、そのデータから動物ごとのAUCなどのPKパラメータを算出できることを示す。

解析内容

- 1: 投与群ごとのPKパラメータ推定(追試)
- 2: 固定効果を含めた動物ごとのPKパラメータ算出(追試)
- 3: ランダム効果を含めた動物ごとのPKパラメータ算出(追試)
- 4: 固定効果モデルを活用した動物ごとのPKパラメータ算出

5

解析内容は左記の4つである。2001年に高橋によって発表された内容を追試した解析については(追試)と表記した。

2,3,4については、症例ごとにパラメータの仮定を設定することで、PKパラメータの推定を行った。

- 1: 投与群ごとのPKパラメータ算出
- 2: 固定効果を含めたPKパラメータ算出
- 3: ランダム効果を含めたPKパラメータ算出
- 4: 1動物、1時点のスパースデータでのPKパラメータ算出

使用したモデル

• 経口1-コンパートメントモデル

経口投与された薬剤が消化管で吸収され、血液中に移行するまでにかかる時間を考慮

$\text{pred} = \text{dose}_x * \text{ke} * \text{ka} * (\exp(-\text{ke} * (\text{time} - \text{t_lag})) - \exp(-\text{ka} * (\text{time} - \text{t_lag}))) / \text{cl} / (\text{ka} - \text{ke});$

$\text{AUC} = \text{dose} / \text{cl};$

pred:モデル予測値

dose_x:投与量

ka:薬物吸収速度定数

ke:薬物消失速度定数

time:時間

t_lag:消化管に投与された薬物が実際に吸収し始まるまでの時間差

cl:クリアランス

芳賀本での統計的パラメータ

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t))$$

芳賀本ではモデルを簡略化するために、統計的パラメータが使用されている。

本発表では薬物動態の領域で利用される経口1-コンパートメントモデルを使用する。

このモデルは、吸収による時間遅れを考慮した経口1-コンパートメントモデルである。吸収による時間遅れを T_{lag} と定義する。

1: 投与群ごとのPKパラメータ算出

- 非線形最小二乗法を利用する。
 - 平方和=(モデル予測値-実測値)²
 - 初期値から値を変化させ、平方和を最小とする値を推定値として採用する。
- 1:初期値入力
 - 2:予測値計算
 - 3:残差平方和を計算
 - 4:残差平方和を最小にするパラメータをExcelソルバーで求める。

7

まず、非線形最小二乗法を利用して投与群ごとのPKパラメータ算出を行った。

1: 投与群ごとのPKパラメータ算出 10 mg投与群

ID	Time	1	2	4	8	12	24
1 Y		0.629		2.038		1.28	
2 Y		0.572		2.431		1.346	
3 Y		0.386		1.333		1.386	
4 Y		0.719		4.929		0.611	
5 Y			1.207		1.377		0.112
6 Y			0.049		1.786		0.288
7 Y			0.075		0.088		0.277
8 Y			0.041		0.086		0.269
11 Y		0.657		0.012		2.435	
12 Y		0.875		0.125		2.689	
13 Y		0.614		0.257		1.965	
14 Y		0.902		0.406		0.902	
15 Y			1.689		0.695		0.889
16 Y			1.515		0.516		0.148
17 Y			2.267		1.044		0.307
18 Y			1.706		0.957		0.177

非線形最小二乗法による初期値設定
 $pred = dose \cdot x \cdot ke \cdot ka \cdot (exp(-ke \cdot (time - t_{lag})) - exp(-ka \cdot (time - t_{lag}))) / (ka - ke)$

ke	ka	cl	t lag
0.1562	0.2488	0.2927	0.6944

Y予測値	0.331448	2.296138	0.391301	0.332851	和(予測値-実測値) ²
	0.331448	2.296138	0.391301	0.332851	0.205907802
	0.331448	2.296138	0.391301	0.332851	0.12715052
	0.331448	2.296138	0.391301	0.332851	0.316163506
	0.331448	2.296138	0.391301	0.332851	11.60551321
	0.331667	2.291874	0.332851	0.332851	0.829721589
	0.331667	2.291874	0.332851	0.332851	0.698837653
	0.331667	2.291874	0.332851	0.332851	1.788933536
	0.331667	2.291874	0.332851	0.332851	0.510894787

最小自乗平方和 16.0831226

8

Excelでの解析を示す. 各セルでの関係を示している.

実測値は上部の表のデータである. 予測値とはモデルに基づく値を意味する. 予測値のデータを下部の表に示している. 実測値と予測値の差について平方和を求めている箇所が, 右下のセルである.

1: 投与群ごとのPKパラメータ算出

10 mg/kg投与群

初期値: ke=0.14 ka=0.5 cl=0.3 t_lag=0.5
Excelではソルバーを利用。

変化させるセル

目的セル

ke	ka	cl	t_lag				
0.1562	0.2488	0.2927	0.6944				
ID							平方和=(予測値-実測値) ²
1	Y予測値	0.381448		2.256158		1.591501	0.205907802
2		0.381448		2.256158		1.591501	0.12715052
3		0.381448		2.256158		1.591501	0.316163506
4		0.381448		2.256158		1.591501	11.60551321
5			1.331667		2.251874		0.332851
6			1.331667		2.251874		0.332851
7			1.331667		2.251874		0.332851
8			1.331667		2.251874		0.332851
						最小自乗平方和	16.0831226

9

まず、薬物動態パラメータである ke, ka, cl, t_lag について初期値を与える。その後、Excel のソルバー機能を利用して、薬物動態パラメータを変化させ、平方和が一番小さくなる値を探している。そして、平方和が一番小さくなった値が薬物動態パラメータの推定値となる。

1: 投与群ごとのPKパラメータ算出

20 mg/kg投与群

初期値: ke=0.14 ka=0.5 cl=0.3 t_lag=0.5
Excelではソルバーを利用。

変化させるセル

目的セル

ke	ka	cl	t_lag				
0.1407	0.3557	0.3186	0.8718				
ID							平方和=(予測値-実測値)^2
11	Y予測値	0.390044		4.607068		2.773844	2.122853421
12		0.390044		4.607068		2.773844	0.474770507
13		0.390044		4.607068		2.773844	3.426660709
14		0.390044		4.607068		2.773844	2.095733586
15			2.685345		4.202212	0.5601603	1.266567269
16			2.685345		4.202212	0.5601603	1.968643949
17			2.685345		4.202212	0.5601603	0.195918419
18			2.685345		4.202212	0.5601603	1.176866471
						最小自乗平方和	12.72801433

10

前のスライドと同様に 20mg 投与群についても PK パラメータを算出する。

1: 投与群ごとのPKパラメータ算出 SAS

```
proc nlin data=dd.tk outest=out;
parameters ke=0.14 ka=0.5 t_lag=0.5 CL=0.3
;
model Y=dose_x*ke*ka*(exp(-ke*(time-t_lag))-exp(-ka*(time-t_lag)))/CL/(ka-ke);

by dose_x;
run;
/*AUC算出*/
data AUC1;
set out;
if _TYPE_='FINAL';
AUC=dose_x/CL;
run;
```

参考文献: 2001年SASユーザー会論文集(高橋)

11

2001年SASユーザー会論文集(高橋)での資料の引用を示す。
ここでは、SASのnlinプロシジャが用いられている。

1: 投与群ごとのPKパラメータ算出 SAS

dose_x	ke	ka	cl	t_lag	AUC
10	0.15617	0.248853	0.29268	0.694402	34.16696
20	0.140729	0.35566	0.318625	0.871842	62.76965

Excelでの推定結果とSASでの推定結果が一致した。

12

SASでの実行結果を示す。先ほど紹介したExcelでの推定結果と一致することがわかる。

2: 固定効果を含めたPKパラメータ算出

- ID1,5,11,15について各ラットを固定効果とした解析

用量	ID	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
D1 10mg/kg	1	0.629	.	2.038	.	1.28	.
	2	0.572	.	2.431	.	1.346	.
	3	0.366	.	1.733	.	1.386	.
	4	0.718	.	4.979	.	3.611	.
	5	.	1.207	.	1.377	.	0.112
	6	.	0.639	.	1.786	.	0.288
	7	.	0.675	.	1.088	.	0.277
	8	.	0.861	.	2.786	.	0.269
D2 20mg/kg	11	0.657	.	6.012	.	2.495	.
	12	0.875	.	4.125	.	2.689	.
	13	0.614	.	6.257	.	1.965	.
	14	0.902	.	5.356	.	3.902	.
	15	.	1.689	.	3.695	.	0.689
	16	.	1.515	.	3.516	.	0.918
	17	.	2.267	.	4.074	.	0.627
	18	.	1.706	.	3.927	.	0.937

13

次に、固定効果を含めたモデルで PK パラメータの算出を行った。ID1,5,11,15 を解析対象とした。赤色の行が対象となるデータである。

2: 固定効果を含めたPKパラメータ算出 固定効果の導入

• モデル式

- 動物間で薬物吸収速度定数と薬物消失速度定数が同じであり、分布容積及びクリアランスが異なると仮定する。

$Beta = dose_x * ke * ka / cl / (ka - ke)$ として、動物ごとに異なるBetaをモデル中に設定する。

```
pred = dose_x * ke * ka / cl / (ka - ke) * (exp(-ke * (time - t_lag)) - exp(-ka * (time - t_lag)));
pred = (Beta1 * A1 + B5 * A5 + B11 * A11 + B15 * A15) * (-exp(-(Beta2 * (Time - Beta4))) + exp(-(Beta3 * (time - Beta4)))));
```

ID	A1	A5	A11	A15
1	1	0	0	0
5	1	1	0	0
11	1	0	1	0
15	1	0	0	1

14

固定効果をモデルに導入する際に、以下の仮定を設定した。動物間で t-lag, ka 及び ke は共通であり, cl は異なるとした。モデルでは固定効果(スライド中では赤色の四角で囲んだ箇所)が Beta にあたる。Beta1 が ID1 のラットの成分を示し, B5, B11, B15 は ID1 のラットとの Beta の差を示している。

2: 固定効果を含めたPKパラメータ算出 固定効果の導入

変化させるセル

目的セル

ke	ka	beta1	t_lag	B5	B11	B15	
0.1439	0.3455	8.0723	0.6868	-3.3733	6.6010	5.3102	
ID							平方和=(LN(予測値)-LN(実測値))^2
1	Y予測値	0.472209		2.441841		1.423033	0.126106064
2							
3							
4							
5			0.904835		1.265042		0.229300103
6							
7							
8							
11	Y予測値	0.85835		4.438613		2.586693	0.164827634
12							
13							
14							
15			2.576942		3.602799		0.336882203
16							
17							
18							
最小自乗平方和							0.857116004
							15

Excel での推定方法を示す。1で示した方法と同様である。違いは推定するパラメータが増えているだけである。

2: 固定効果を含めたPKパラメータ算出 固定効果の導入 SAS

```

/*3. 症例1,5,11,15を固定効果とした解析*/
/*収束しない*/
/*両辺対数をとることで対応*/
data tk3;
  set dd.tk;
  if ID in (1,5,11,15);
  if ID=1 then A1=1 ; else A1=0 ;
  if ID=5 then A5=1 ; else A5=0 ;
  if ID=11 then A11=1 ; else A11=0 ;
  if ID=15 then A15=1 ; else A15=0 ;
  if Y = . then delete ;
  logy=log(Y);
run;
proc nlin data=tk3 outest=esttk3 ;
  parameters Beta1=6 Beta2=0.4 Beta3=0.1 Beta4=0.5 B5=0 B11=0 B15=0;
  model logy = log((Beta1 + B5*A5 + B11*A11 + B15*A15) * (-exp(-(Beta2*(Time-
Beta4))) + exp(-(Beta3*(time-Beta4)))));
run;

```

16

SAS の実行プログラムを示す。モデル式で両辺対数をとることで、数値計算を収束することができた。

2: 固定効果を含めたPKパラメータ算出 固定効果の導入 SAS

パラメータ	推定値	近似標準誤差	近似 95% 信頼限界	
Beta1	8.0727	10.1615	-18.0483	34.1937
Beta2	0.3455	0.2801	-0.3744	1.0654
Beta3	0.1439	0.0609	-0.0127	0.3005
Beta4	0.6868	0.2015	0.1688	1.2048
B5	-3.3735	4.2252	-14.2346	7.4877
B11	6.6013	9.0876	-16.7590	29.9616
B15	5.3105	9.2829	-18.5520	29.1731

Excelでの推定結果とSASでの推定結果が一致した。

17

推定された結果は Excel での推定結果と一致した。

2: 固定効果を含めたPKパラメータ算出 固定効果の導入

- ラット数に依存してプログラム(行列の設定)が変わることになる。
- 実用的ではない。

ID	A1	A5	A11	A15
1	1	0	0	0
5	1	1	0	0
11	1	0	1	0
15	1	0	0	1

```

if ID in (1,5,11,15);
  if ID=1 then A1=1 ; else A1=0 ;
  if ID=5 then A5=1 ; else A5=0 ;
  if ID=11 then A11=1 ; else A11=0 ;
  if ID=15 then A15=1 ; else A15=0 ;

```

18

固定効果を含める場合、ラットの数に依存して行列の設定を変更する必要がある。実験によって N 数が増えるたびにプログラムを変更することとなる。したがってこの方法は理解しやすいが、実用的ではない。

3: ランダム効果を含めたPKパラメータ算出

- 薬物消失速度と薬物吸収速度について、被験者間で共通と仮定。
- クリアランスに対してランダム効果を導入
- $cl = \exp(\beta_1 + b)$
- Excelではラット数に依存してプログラムが変わることになるので、Excel形式のファイルは作成しなかった。

19

そこで、モデルにランダム効果を含めることを考える。今回は、クリアランスがラットごとに異なると仮定した。Excel ではラット数に依存してプログラムを変更することになるので、ファイルを作成しなかった。ラットごとにクリアランスが異なることをモデルに反映させる。固定効果の場合は個体数と同じ数の水準を設定するが、ランダム効果の場合は、ラットごとの効果の違いは、ある母集団に従うと仮定し母集団のパラメータを推定する。したがって、ラット数に依存せずにモデルを設定する

ことが可能となる。

3: ランダム効果を含めたPKパラメータ算出

```
proc nlmixed data=tk3 ; /* ランダム係数, 統計スタイル */
  parms  beta1=6 beta2=0.4 beta3=0.1 beta4=0.5
         v1=1 to 100 by 1  v2=0.1 to 1.2 by 0.1 /
  best=10 ;
  pred = log((beta1 + B) * ( -exp(-(beta2*(time-beta4))) +
  exp(-(beta3*(time-beta4))) ) );
  model  logY ~ normal(pred, v2) ;
  random B ~ normal(0, v1)  subject=ID  out=random ;
  predict pred          out=dd.pred ;
run ;
```

20

SAS の nlmixed プロシジャを利用した。プログラムを示す。B がランダム効果である。ラットごとのランダム効果 B が「random」というデータセットに出力される。モデル推定された薬物濃度については「dd.pred」というデータセットに出力される。

3: ランダム効果を含めたPKパラメータ算出

Parameter Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t	Alpha	Lower	Upper	Gradient
beta1	11.0749	12.8206	3	0.86	0.4512	0.05	-29.7260	51.8758	-9.67E-7
beta2	0.3270	0.2030	3	1.61	0.2057	0.05	-0.3192	0.9731	0.000951
beta3	0.1487	0.05072	3	2.93	0.0609	0.05	-0.01272	0.3101	0.005016
beta4	0.6714	0.1539	3	4.36	0.0223	0.05	0.1815	1.1613	-0.00061
v1	16.4186	39.4013	3	0.42	0.7049	0.05	-108.97	141.81	-4.77E-6
v2	0.1056	0.05252	3	2.01	0.1380	0.05	-0.06157	0.2727	-0.00036

21

PK パラメータの算出結果を示す。V1,V2 は誤差分散を表す。

3: ランダム効果を含めたPKパラメータ算出

各ラットでのランダム効果の推定

ID	Effect	Estimate
1	B	-1.901837354
5	B	-5.490000258
11	B	3.386700723
15	B	2.685106168

22

各ラットでのランダム効果の推定結果を示す。ランダム効果を含めることでラットごとの薬物濃度を推定することができる。

4: 固定効果モデルを活用したPKパラメータ算出

- 1動物、1時点だけで薬物濃度が測定された場合、そのデータから動物ごとのAUCなどのPKパラメータを推定する問題を取り上げる。3通りの推定方法を紹介し、AUCの推定結果について比較検討する。

- 4-1: 1動物、複数時点で測定された場合
- 4-2: 1動物、1時点で測定された場合
- 4-2-1: 共通のパラメータが既知の場合
- 4-2-2: 共通のパラメータが未知の場合
- 4-3: AUC推定結果の比較

23

1 動物、1 時点で測定された薬物濃度のデータを利用して、薬物動態パラメータをExcel で推定することを試みた。

パラメータ推定の際に、固定効果モデルを活用した。最初に、複数時点(データ全部)を使って解析する手順を説明する。ついで、各症例から1時点の値だけを取り出したデータについて解析をする。共通のパラメータが既知の場合を仮定した解析と共通のパラメータが未知の場合を仮定した解析でそれぞれ推定を行った。最後に、上記 3 つの解

析で得られた AUC 推定結果を比較して、考察を行う。

4-1:1動物, 複数時点のスパース データでのPKパラメータ算出

用量	ID	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
D1 10mg/kg	1	0.629	.	2.038	.	1.28	.
	2	0.572	.	2.431	.	1.346	.
	3	0.366	.	1.733	.	1.386	.
	4	0.718	.	4.979	.	3.611	.
	5	.	1.207	.	1.377	.	0.112
	6	.	0.639	.	1.786	.	0.288
	7	.	0.675	.	1.088	.	0.277
	8	.	0.861	.	2.786	.	0.269
D2 20mg/kg	11	0.657	.	6.012	.	2.495	.
	12	0.875	.	4.125	.	2.689	.
	13	0.614	.	6.257	.	1.965	.
	14	0.902	.	5.356	.	3.902	.
	15	.	1.689	.	3.695	.	0.689
	16	.	1.515	.	3.516	.	0.918
	17	.	2.267	.	4.074	.	0.627
	18	.	1.706	.	3.927	.	0.937

24

まず, 1動物, 複数時点のデータでPKパラメータの推定を行った.

4-1:1動物, 複数時点のスパースデータでのPKパラメータ算出

• 経口1-コンパートメントモデル

$\text{pred} = (\text{beta } i) * (-\exp(-(\text{ka} * (\text{Time} - \text{t_lag}))) + \exp(-(\text{ke} * (\text{time} - \text{t_lag})))) ;$

仮定

- 動物間で薬物吸収速度定数, 薬物消失速度定数, 吸収時間が同じであり, 分布容積及びクリアランスが異なると仮定する。
Beta = $\text{dose}_x * \text{ke} * \text{ka} / \text{cl} / (\text{ka} - \text{ke})$ として, 動物ごとに異なるBetaをモデル中に設定する。

25

薬物濃度は経口1-コンパートメントモデルに従い, ka, ke, t_lag を共通のパラメータとし, 動物間で cl が異なると仮定する。

4-1:1動物, 複数時点のスパースデータでのPKパラメータ算出

• Tmax, Cmax, AUCの算出式

$T_{\text{max}} = (\ln(\text{ke}) - \ln(\text{ka})) / (\text{ke} - \text{ka})$

$C_{\text{max}} = (-\exp(-(\text{ka} * (\text{Tmax} - \text{t_lag}))) + \exp(-(\text{ke} * (\text{Tmax} - \text{t_lag}))))$

$AUC = (\text{beta } i) * (\text{ka} - \text{ke}) / (\text{ka} * \text{ke})$

$\text{Beta } i = \text{dose}_x * \text{ke} * \text{ka} / \text{cl} / (\text{ka} - \text{ke})$

26

AUC等のPKパラメータは上記の式によって表すことができる。1動物あたりのAUCを算出する際にはこの式を利用した。

解析手順

- 1:初期値入力
- 2:予測値計算
- 3:残差平方和を計算
- 4:残差平方和を最小にするパラメータをExcel
ソルバーで求める。

27

解析手順を以下に示す.

- 1:初期値入力
- 2:モデルに基づいた予測値を算出
- 3:実測値と予測値から残差平方和を算出
- 4:残差平方和を最小にするパラメータを
Excel のソルバー機能を利用して求める

4-1:1動物, 複数時点のスパースデータでのPKパラメータ推定結果

用量	ID	変化	共通	共通	共通	Tmax	Cmax	AUC	AUC平均
		b1	b2_Ka	b3_Ke	b4_lag				
D1	1	16.31	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	2.165	27.96	
10mg/kg	2	18.71	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	2.482	32.06	
	3	14.79	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	1.962	25.34	
	4	40.96	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	5.436	70.19	
	5	12.75	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	1.693	21.86	
	6	13.21	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	1.753	22.64	
	7	9.17	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	1.217	15.71	
	8	19.98	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	2.652	34.25	31.25
	D2	11	42.83	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	5.684	73.41
20mg/kg	12	33.08	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	4.390	56.69	
	13	42.34	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	5.619	72.56	
	14	44.21	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	5.867	75.77	
	15	28.74	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	3.814	49.26	
	16	27.18	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	3.607	46.58	
	17	33.10	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	4.393	56.73	
	18	30.35	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	4.028	52.01	60.38

29

PKパラメータの推定結果を示す。各動物でのPKパラメータとAUCなどの算出結果を見ると、用量に依存して、各投与群でAUCの平均値が増加していることがわかる。

4-2:1動物, 1時点のスパースデータ でのPKパラメータ算出

用量	ID	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
D1 10mg/kg	1	0.629	.	2.038	.	1.28	.
	2	0.572	.	2.431	.	1.346	.
	3	0.366	.	1.733	.	1.386	.
	4	0.718	.	4.979	.	3.611	.
	5	.	1.207	.	1.377	.	0.112
	6	.	0.639	.	1.786	.	0.288
	7	.	0.675	.	1.088	.	0.277
	8	.	0.861	.	2.786	.	0.269
D2 20mg/kg	11	0.657	.	6.012	.	2.495	.
	12	0.875	.	4.125	.	2.689	.
	13	0.614	.	6.257	.	1.965	.
	14	0.902	.	5.356	.	3.902	.
	15	.	1.689	.	3.695	.	0.689
	16	.	1.515	.	3.516	.	0.918
	17	.	2.267	.	4.074	.	0.627
	18	.	1.706	.	3.927	.	0.937

30

次に, 1動物, 1時点のスパースデータでのPKパラメータ算出を行った. 解析対象とするデータを, 色をつけて示す.

Q&A では, 解析対象とするデータの選び方が恣意的であるとの指摘を受けた. データの選択方法については今後の課題としたい.

4-2:1動物, 1時点のスパースデータ でのPKパラメータ算出

4-2-1:共通のパラメータが既知の場合

4-2-2:共通のパラメータが未知の場合

31

1動物, 1時点のデータでPKパラメータ算出を行った。薬物吸収速度定数:ka, 薬物消失速度定数:ke, 吸収時間:t_lag を共通のパラメータとした。これらのパラメータの値が既知である場合と未知である場合について解析を行った。

4-2-1:共通のパラメータが既知の場合

強い仮定の下で, 非線形最小2乗法を利用

- ka,ke,t_lagを動物間で共通かつ既知(4-1:1動物, 複数時点のスパースデータでのPKパラメータ推定結果を利用する)
- Beta iのみ推定対象とする

$$\text{pred} = (\text{beta } i) * (-\exp(-(\text{ka}*(\text{Time}-\text{t_lag}))) + \exp(-(\text{ke}*(\text{time}-\text{t_lag})))) ;$$

このモデルを利用して, 残差平方和が最小となるパラメータを探索する。

32

ka, ke, t_lag を共通の既知パラメータとし, Beta i のみを推定対象とした。このように推定すべきパラメータの数を絞り込むことで, 少ないデータであっても PK パラメータを推定することができる。ただし, 現実に解析する際には事前に薬物動態パラメータを固定化することは稀であるため, 「強い仮定」と表記した。

4-2-1:共通のパラメータが既知の場合

TK データ 1症例 1時点					変化	共通	共通	共通				
症例	t	y	y'	e	b1	b2_Ka	b3_Ke	b4_lag	Tmax	Cmax	AUC	AUC平均
1	1	0.629	0.629	0.000	39.37	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	5.225	67.47	
2	4	2.431	2.431	0.000	19.07	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	2.531	32.68	
3	12	1.386	1.386	0.000	17.56	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	2.331	30.10	
4	1	0.718	0.718	0.000	44.94	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	5.964	77.02	
5	2	1.207	1.207	0.000	16.22	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	2.153	27.81	
6	8	1.786	1.786	0.000	14.88	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	1.974	25.49	
7	24	0.277	0.277	0.000	21.38	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	2.837	36.64	
8	2	0.861	0.861	0.000	11.57	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	1.536	19.84	39.63
11	1	0.657	0.657	0.000	41.12	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	5.457	70.48	
12	4	4.125	4.125	0.000	32.36	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	4.294	55.46	
13	12	1.965	1.965	0.000	24.90	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	3.304	42.67	
14	1	0.902	0.902	0.000	56.46	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	7.492	96.76	
15	2	1.689	1.689	0.000	22.70	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	3.013	38.91	
16	8	3.516	3.516	0.000	29.28	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	3.886	50.19	
17	24	0.627	0.627	0.000	48.39	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	6.421	82.93	
18	2	1.706	1.706	0.000	22.93	0.2603	0.1800	0.7917	4.59	3.043	39.30	59.59

33

背景色が黄色の部分が Excel ソルバー 上で変化させ、上記の推定結果を得た。

4-2-1:共通のパラメータが既知の場合 推定結果

変化	共通	共通	共通					
b1	b2_Ka	b3_Ke	b4_lag		Tmax	Cmax	AUC	AUC平均
39.37	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	5.225	67.47	
19.07	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	2.531	32.68	
17.56	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	2.331	30.10	
44.94	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	5.964	77.02	
16.22	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	2.153	27.81	
14.88	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	1.974	25.49	
21.38	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	2.837	36.64	
11.57	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	1.536	19.84	39.63
41.12	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	5.457	70.48	
32.36	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	4.294	55.46	
24.90	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	3.304	42.67	
56.46	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	7.492	96.76	
22.70	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	3.013	38.91	
29.28	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	3.886	50.19	
48.39	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	6.421	82.93	
22.93	0.2603	0.1800	0.7917		4.59	3.043	39.30	59.59

34

AUC等の薬物動態パラメータが推定できることがわかる。

4-2-2:共通のパラメータが未知の場合

取得データに対して推定するパラメータが多いため、「母集団薬物動態パラメータ」の推定結果を利用する。

$\text{pred} = (\text{beta } i) * (-\exp(-(\text{ka} * (\text{Time} - \text{t_lag}))) + \exp(-(\text{ke} * (\text{time} - \text{t_lag})))) ;$

- 1動物1時点のデータを投与群ごとにまとめ、薬物動態パラメータ(beta,ka,ke,t_lag)を推定する。これらの推定結果を「母集団薬物動態パラメータ」とみなす。
- その後、Beta iのみ推定対象とする

35

次に、共通のパラメータが未知の場合の解析について説明する。取得したデータ(1時点, 1動物)に対して、推定するパラメータが多いため、「母集団薬物動態パラメータ」の推定結果を利用する。

1動物1時点のデータを投与群ごとにまとめ、薬物動態パラメータを推定し、これらの推定結果を「母集団薬物動態パラメータ」とみなす。その後、Beta iのみを推定対象とし、推定を行う。

4-2-2:共通のパラメータが未知の場合

- 以下の仮定を設定した。
 - 1:母集団薬物動態パラメータ(ka,ke,t_lag)は投与群によらず動物間で一定であること。
 - 2:母集団薬物動態パラメータは、Betaのみ投与群及び動物間で異なる。

36

4-2-2:共通のパラメータが未知の場合 母集団薬物動態パラメータの推定

TK データ 1症例1時点							
症例	t	v1	v2	vhat1	vhat2	e1	e2
1, 11	1	0.629	0.657	0.39	0.67	0.24	-0.01
4, 14	1	0.718	0.902	0.39	0.67	0.33	0.23
5, 15	2	1.207	1.689	1.26	2.15	-0.05	-0.46
8, 18	2	0.861	1.706	1.26	2.15	-0.40	-0.44
	3			1.79	3.05		
2, 12	4	2.431	4.125	2.08	3.54	0.35	0.58
	6			2.20	3.74		
6, 16	8	1.786	3.516	2.00	3.40	-0.21	0.11
	10			1.68	2.86		
3, 13	12	1.386	1.965	1.35	2.30	0.03	-0.33
	18			0.60	1.02		
7, 17	24	0.277	0.627	0.23	0.40	0.04	0.23
					Si	0.50	0.98
					S 計	1.48	
		初期値	投与群 1	投与群 2		症例 1	症例 2
		b1	89.9930	153.0693	Tmax	4.84	4.84
	Ka	b2	0.2138	0.2138	Cmax	2.19	3.72
	Ke	b3	0.2000	0.2000	AUC	29.09	49.48
		lag	0.6618	0.6618			

37

投与群ごとにデータをまとめて、母集団データを構成した。このデータから、動物間で共通とするパラメータを推定した。この方法を適用するには動物間での変動が大きくないことが前提となる。

4-2-2:共通のパラメータが未知の場合 各動物でのパラメータの推定

変化	共通	共通	共通				
b1	b2_Ka	b3_Ke	b4_lag	tmax	Cmax	AUC	AUC平均
144.34	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	3.511	46.66	
105.11	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	2.557	33.98	
92.25	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	2.244	29.82	
164.76	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	4.008	53.26	
86.08	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	2.094	27.83	
80.34	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	1.954	25.97	
106.87	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	2.600	34.55	
61.41	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	1.494	19.85	33.99
150.76	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	3.668	48.74	
178.36	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	4.339	57.66	
130.78	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	3.182	42.28	
206.98	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	5.035	66.91	
120.46	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	2.930	38.94	
158.15	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	3.847	51.13	
241.90	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	5.885	78.20	
121.67	0.2138	0.2000	0.6618	4.84	2.960	39.33	52.90

38

動物間で異なるパラメータ b1 を求め, AUC 等の薬物動態パラメータを推定した.

4-3:AUC推定結果の比較

dose	症例	1症例3時点 (4-1)	1時点母集団 (4-2-1)	1時点のみ(4- 2-2)
		AUC_a	AUC_b	AUC_c
10	1	27.96	67.47	46.66
10	2	32.06	32.68	33.98
10	3	25.34	30.10	29.82
10	4	70.19	77.02	53.26
10	5	21.86	27.81	27.83
10	6	22.64	25.49	25.97
10	7	15.71	36.64	34.55
10	8	34.25	19.84	19.85
	平均	31.25	39.63	33.99
	標準偏差	16.80	20.88	11.03
20	11	73.41	70.48	48.74
20	12	56.69	55.46	57.66
20	13	72.56	42.67	42.28
20	14	75.77	96.76	66.91
20	15	49.26	38.91	38.94
20	16	46.58	50.19	51.13
20	17	56.73	82.93	78.20
20	18	52.01	39.30	39.33
	平均	60.38	59.59	52.90
	標準偏差	11.75	21.63	14.00

AUCの平均値についてはあまり大きな違いは見られなかった。
採血ポイントの選択や推定方法によって、
動物ごとのAUCの推定値は大きな影響を受けることがわかった。

39

最後に、それぞれの方法で算出したAUCを比較する。投与群ごとのAUCの平均値については大きな違いが見られなかった。一方、動物間ごとのAUCの推定値は採血ポイントの選択や推定方法によって大きな影響を受けることがわかった。

まとめ

- PKパラメータの算出過程をExcelで示した。
- スパースデータでも強い仮定の設定と推定パラメータ数の削減を行えば、PKパラメータの推定が可能であることを示した。

40

本発表では PK パラメータの算出過程を Excel で示した。また、スパースデータでも強い仮定の設定と推定すべきパラメータの数を減らせば、PK パラメータの推定が可能であることを示した。

考察

- 今回の解析では、1動物1時点データと1動物3時点データから得られたAUC推定値について、1部の動物については大きな乖離(最大200%程度)が見られた。真値に近い推定値を得るための手法が望まれる。
- 解析計画時にモデルの設定を行うことが重要である。データに対して推定すべきパラメータが多いため、初期値やモデルに適切な制約条件を設定しなければ収束解を得られなかった。

41

今回の解析では、1動物1時点のデータと1動物3時点のデータから得られたAUC推定値について1部の動物については大きな乖離(最大200%程度)が見られた。真値に近い推定値を得るための手法が望まれる。

解析計画時にモデルの設定を行うことが重要である。データに対して、推定すべきパラメータが多いため、初期値やモデルには適切な制約条件が必要である。

また、「どの時点でデータを測定するか?」ということが重要となる。解析方針に応じて、吸

収相もしくは消失相のいずれかに着目すれば、推定対象となるパラメータの数を絞り込み、推定結果も安定するだろう。

参考文献

- 高橋行雄、「非線型ランダム係数モデルの活用」、第20回 日本SASユーザー会総会および研究発表会論文集、P.143、2001

42