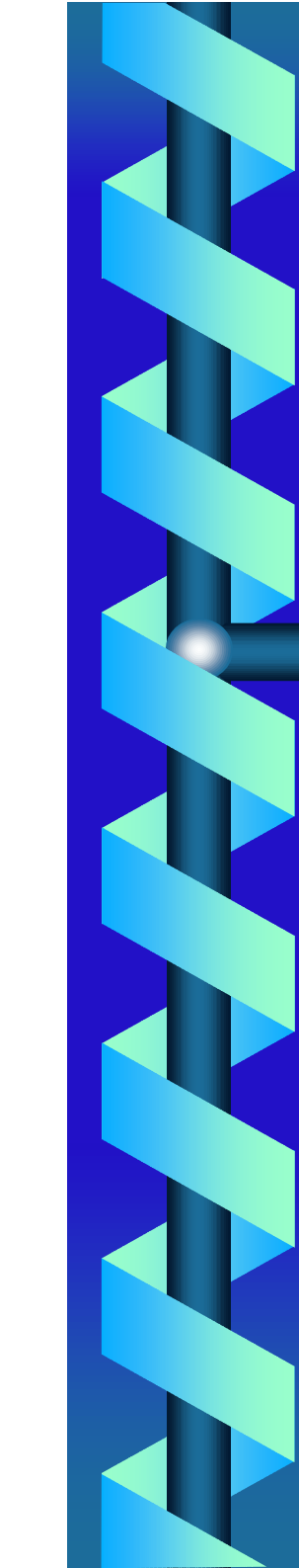


本資料は2001年4月に作成者らがNONMEMの入門的な解説として、母集団薬物動態解析法の応用例を紹介する目的で行ったセミナーで使用したスライドを元に修正を加えたものである。本来であれば、説明文による解説を必要とするが、ご容赦願いたい。

説明のために使用したデータは全て、シミュレーションにより作成した架空の数値であり、考え方の例示を目的としたものである。

母集団薬物動態解析法を検討される方にとって、何かの参考になることを願って、ここに公開します。

(2001年10月)



医薬品開発における
母集団薬物動態解析法の応用検討
- NONMEMを用いたPPK解析の検討例の紹介 -

作成：鈴木昭之・平岡聖樹

Ver. 1.0 (10/1/'01)

第 部 Introduction

I. Introduction

1. Population PKについて
2. NONMEMについて
3. 医薬品開発の中での応用検討と検討例で用いている技法

II. NONMEMを用いたPPK解析の検討例の紹介

1. Phase I データによるPPKモデルの作成
2. 国内PKデータと海外PKデータの比較
薬物動態の比較(人種の影響の検討)
3. Phase Iデータを用いたsampling方法の設計
Phase II以降の試験でのsparse samplingを検討する。
4. 臨床データ(sparse sampling)の解析
変動要因を検索し、その影響の程度を検討する。

1 . Population PKについて

このセミナーを理解するための最小知識(1)

- ・ 母集団パラメータ(固定効果とランダム変量：個体内・個体間変動)
 - ・ 母集団平均と分散及び固定効果
 - ・ 固定効果(共変量)：体重、性別、肝・腎障害、etc.
 - ・ 個体間変動と個体内変動 (図1：変動)
- ・ PKモデル(ミクロパラメータとマクロパラメータ)と誤差モデル
 - ・ $\kappa, \lambda, A, B, \rightarrow CL, V1, Q, V2$ (図2：PKモデル)
(CLやVのようなマクロパラメータは固定効果モデルを作成しやすい：生理学的情報を考慮してモデル化し易い。例：CL, Vは体格に比例する、ClはClcrに比例する、etc.)
 - ・ 相対誤差(比例誤差)モデルと絶対誤差(等誤差)モデル：
(図3：誤差モデル)
 - ・ PKモデル：NONMEMには標準的なPKモデルのサブルーチンが用意されている

図1 Population Pharmacokinetics の概念図
(個体間変動と残差変動)

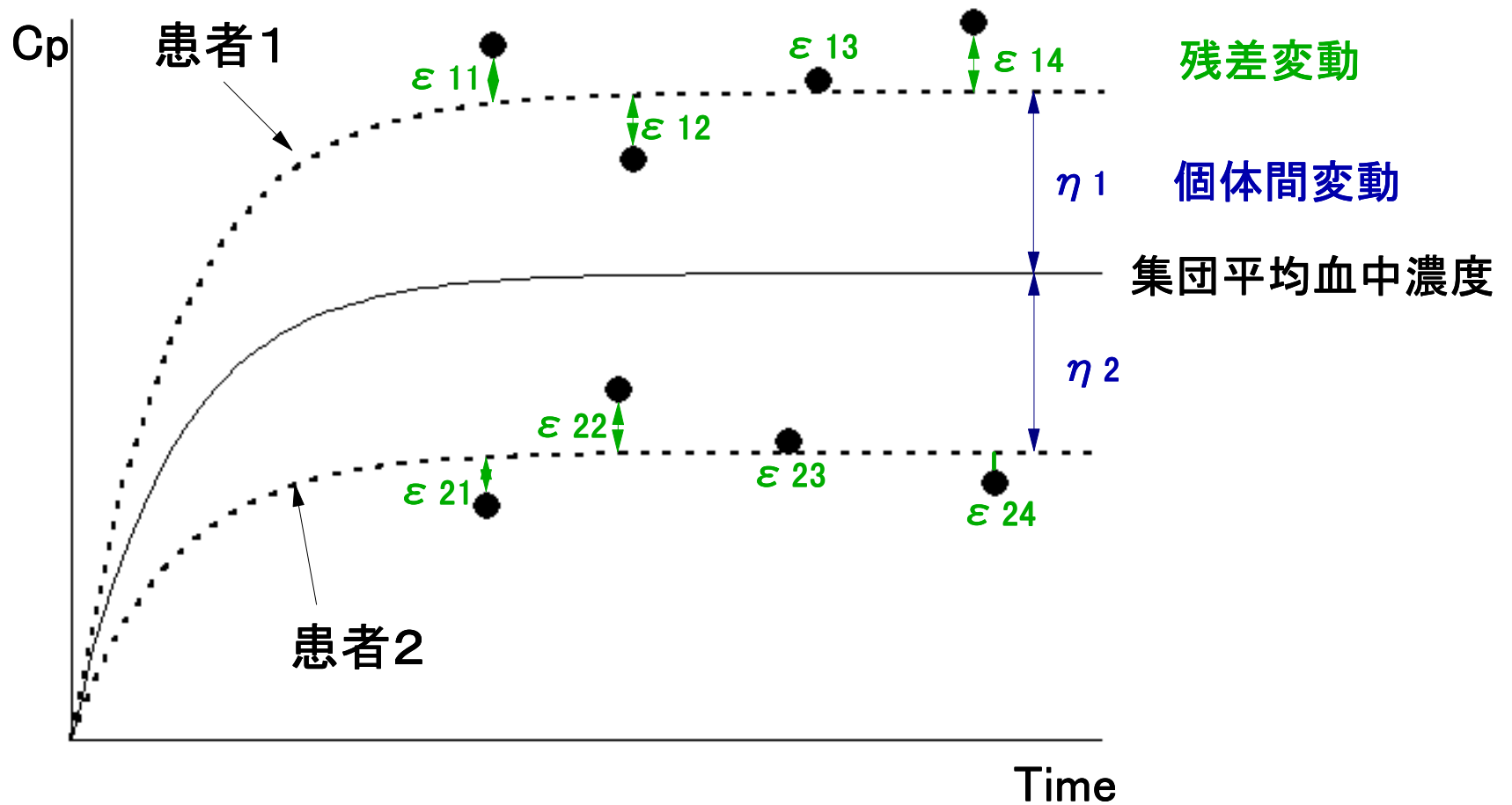
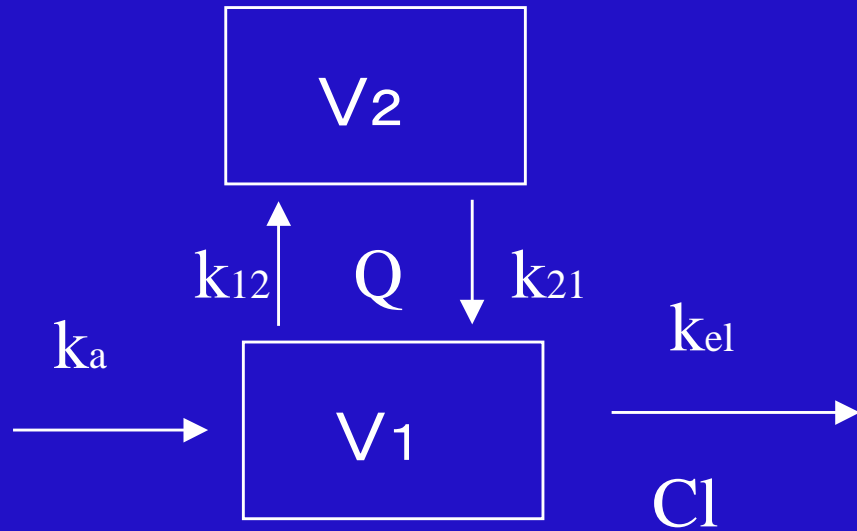


図2 ミクロパラメータとマクロパラメータ

$$C_p = Ae^{-kt} + Be^{-kt} \dots$$



Cl clearance

V_1 central volume

Q intercompartmental clearance

V_2 peripheral volume

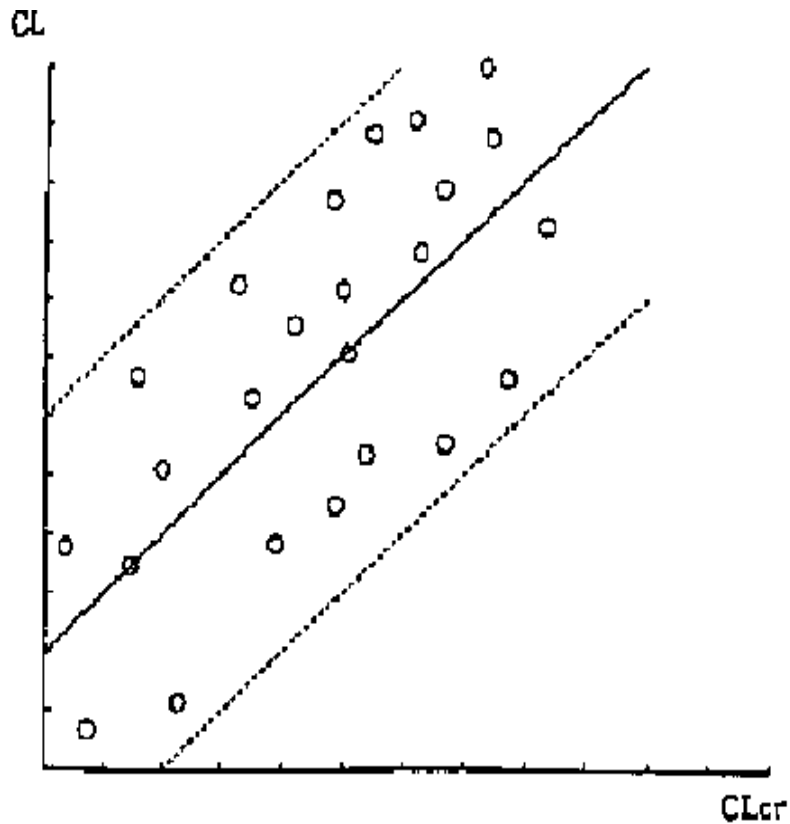
Relationship:

$$k_{el} = Cl/V_1$$

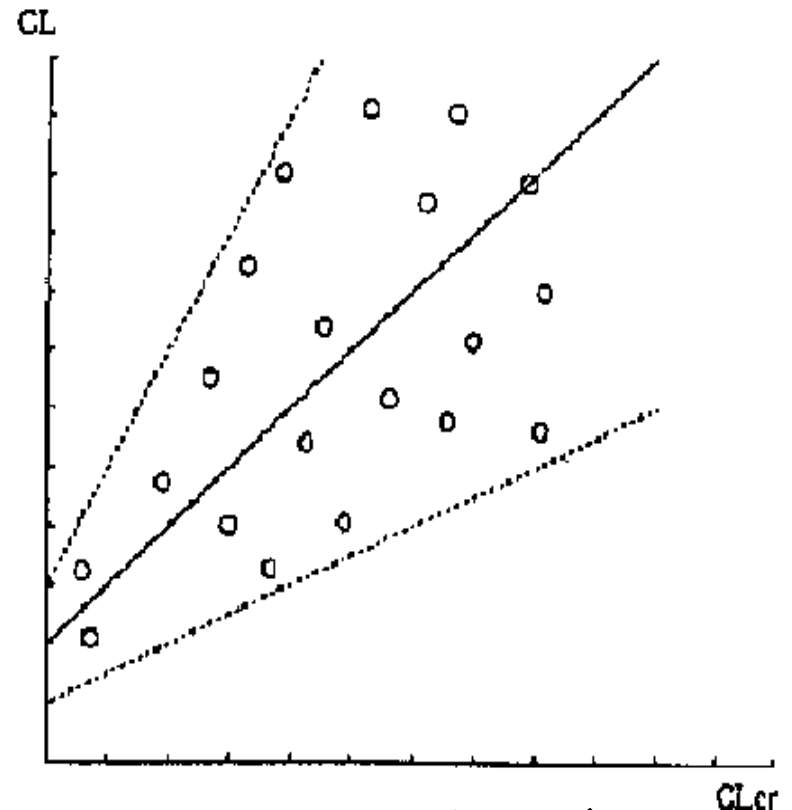
$$k_{12} = Q/V_1$$

$$k_{21} = Q/V_2$$

図3 等誤差モデルと比例誤差モデル



等誤差モデル
(絶対誤差モデル)
 $CL = TVCL +$



比例誤差モデル
 $CL = TVCL \cdot (1 +)$
 $CL = TVCL \cdot e$

1 . Population PKについて

このセミナーを理解するための最小知識(2)

PPK解析(混合効果モデル)の利点と欠点

- 利点：
 - 複数の個体について、同一のPKモデルで検討できる。
 - 個々の例の測定点数は少なくてもよい。
 - 複数の固定効果をモデルに組み込むことにより、それぞれの数量的評価が可能
- 欠点：
 - モデル式で表現する必要がある。(適切なモデルができないと適用不可)
 - 比較的多数例が必要。(複数の臨床試験からデータを得ることで対処可能)

2 . NONMEMについて

これから始めようとする方に必要な参考情報(1)

- 使用環境 : Windows (Unix, Linuxも可能)
PC: PII 350MHz, RAM 128MB(CPUは高速なものがよい)
OS: Windows (2000), NT, (ME), (98), 95
Fortranコンパイラ : Compaq Visual Fortran compiler 6.0 or 6.1
Microsoft PowerStation 4.0 (現在は市販されていない)
- NONMEM入手先 : The NONMEM Project Group(下記)に連絡する。
The NONMEM Project Group
Attn: Barbara Weichman
521 Parnassus Avenue, Clinics-255, Box 0626
University of California, San Francisco, CA 94143-0626
nmconsult@c255.ucsf.edu
- あると便利なツール
表計算ソフト : MS Excelなど
グラフソフト : NGRAPH (shareware)など
統計解析ソフト : SAS など

2 . NONMEMについて

これから始めようとする方に必要な参考情報(2)

- 有用なURLなど :

NONMEM Project Group: <http://c255.ucsf.edu/nonmem0.html>

NONMEM Users Network: <http://c255.ucsf.edu/nonmem3.html>

NONMEM UsersNet Archive:

<http://www.cognigencorp.com/nonmem/nm/index.html>

Population Pharmacokinetics 研究会(明治薬科大):

<http://www.my-pharm.ac.jp/~yakuzai/Poppk/index.html>

FDA(CDER) Guidance for industry Population Pharmacokinetics

<http://www.fda.gov/cder/guidance/1852fnl.pdf>

- NONMEMの使い方 : 動作構造 (標準的で単純な使い方)

使用法 : WindowsのDOS窓から nmfe5.bat を起動し、実行する。

C:¥nmv¥run> nmfe5.bat <control stream> <output file>

入力ファイル : control stream: 処理の内容を記述する。

data file: 入力データを記述する。

出力ファイル : output file: 処理内容、条件、結果等の出力

table file: 必要に応じ、表形式でテキストファイルに出力可能

3 . 医薬品開発の中での応用検討と 検討例で用いている技法

PPK解析の主な目的：

- ・ 母集団パラメータの推定とPK変動要因(固定効果)の検索：人種、性別、年齢、体重、腎・肝障害、併用薬、遺伝多型、etc.

医薬品開発で使用する場面の例：

- ・ 薬物動態の記述：PKモデル構築(モデルの選択と評価: 固定効果と誤差モデル)
- ・ PKの比較(国内試験vs海外試験：PKの類似性、患者vs健康成人)
- ・ Phase II以降の試験でPKを検討するためのsampling点を設計(試験の計画)
- ・ PK変動要因の検討(用法用量の調節が必要となる変動要因を探す)

技法

- ・ Bootstrap：手持ちのデータセットによるモデル評価(内部validation) (図4)
- ・ Simulation (評価可能パラメータの選択)：解析で得られた母集団パラメータ(母集団平均、被験者間変動、被験者内変動)を用いて、多数例のデータを発生させる。血中濃度推移範囲を予測する。パラメータの信頼区間推定。
- ・ Bayesian推定(事前分布と事後分布)とバイアス(偏り)：検討に使ったデータから予想される事前分布は必ずしも、その後得るデータの分布を表していない。

(図5)

図4 Bootstrap resampling

手持ちデータ X (n 例)
 $\{X_1, X_2, \dots, X_i, \dots, X_n\}$
データ：
 $X_1(x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1k})$
 $X_2(x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2i})$
.
.
 $X_n(x_{n1}, x_{n2}, \dots, x_{nm})$



Resampled data

$X \{X_1, X_2, \dots, X_i, \dots, X_n\}$ から、 X_i をランダムに抽出し、 Y を多数組作成する。

Y_1 (n 例) $\{X_1, X_3, X_3, \dots, \dots\}$

Y_2 (n 例) $\{X_2, X_3, X_5, \dots, \dots\}$

.
.
.

Y_j (n 例) $\{X_2, X_4, X_5, \dots, \dots\}$

このresampled dataを用いて、modelを評価する。

(内部validation)

図5 ベイズ推定(Bayesian estimation)

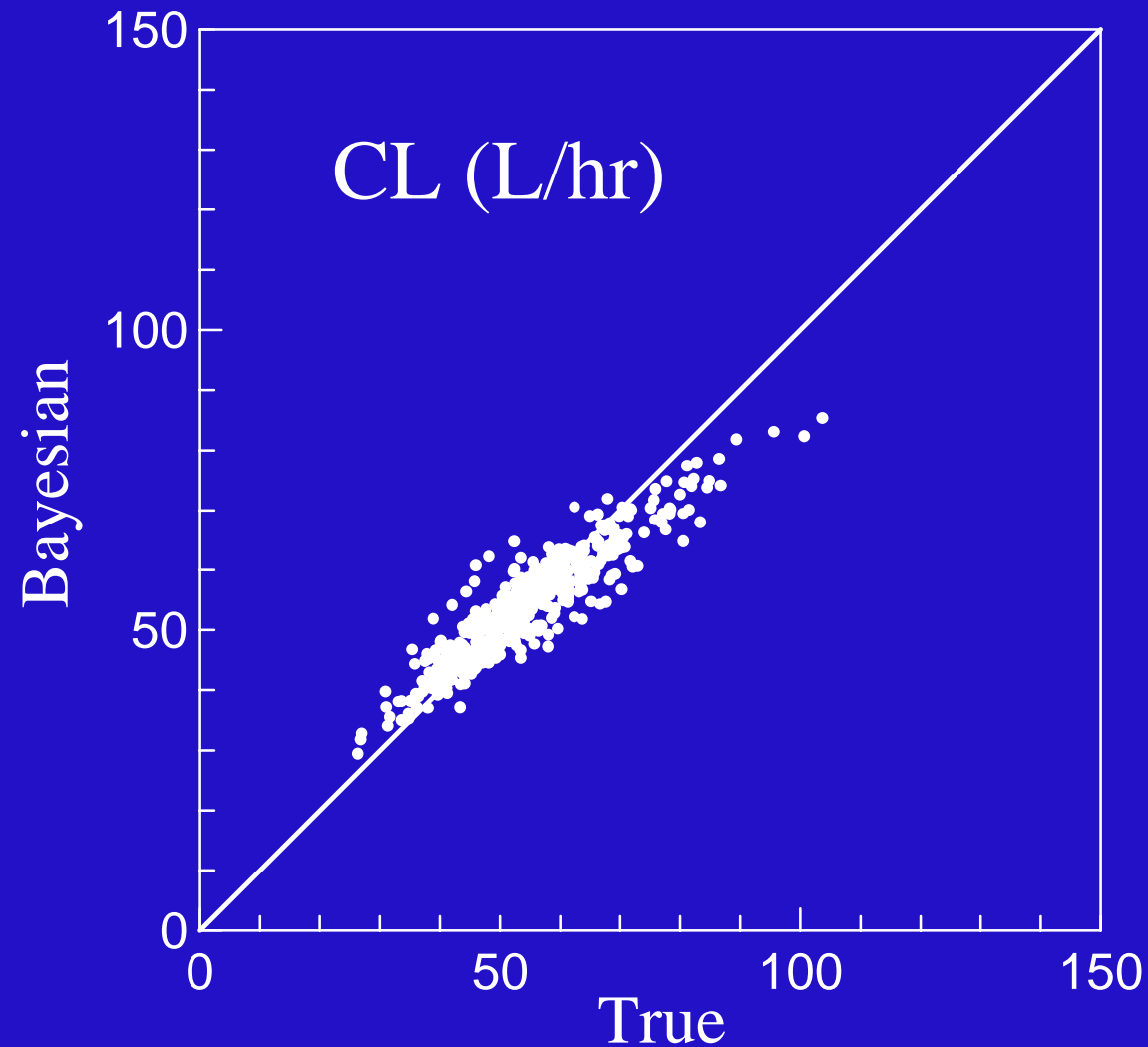
母集団パラメータ(平均値, 個体間変動, 個体内変動)

個体情報(固定効果に関する情報、血中濃度)



個体の薬物動態パラメータを推定する。

(血中濃度推移を推定する。)

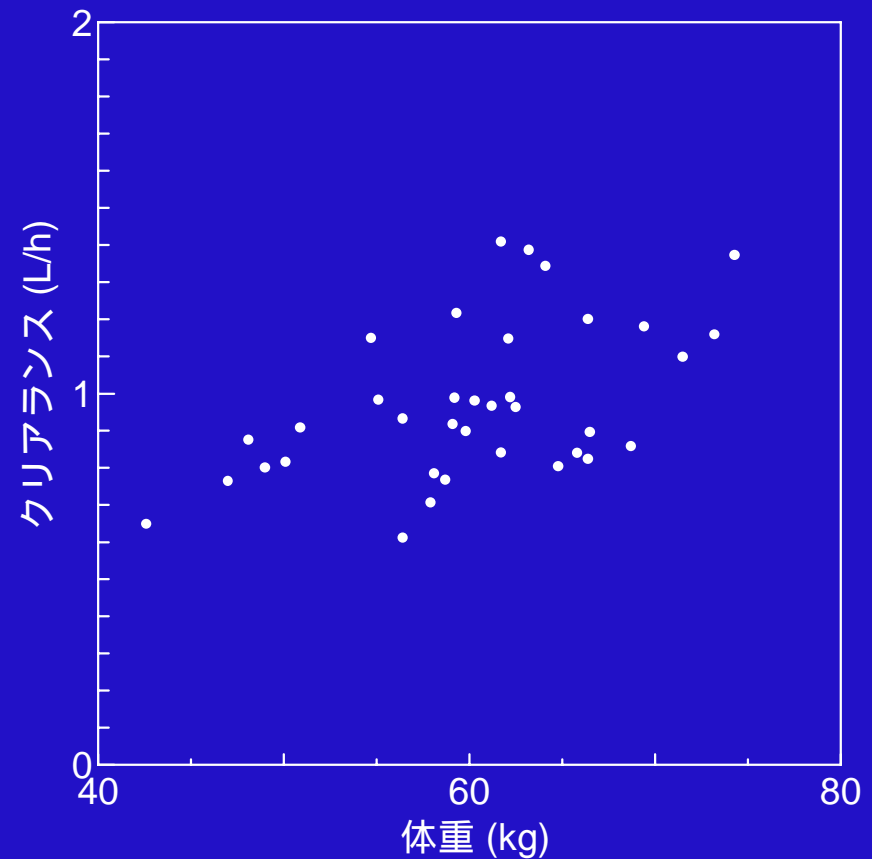
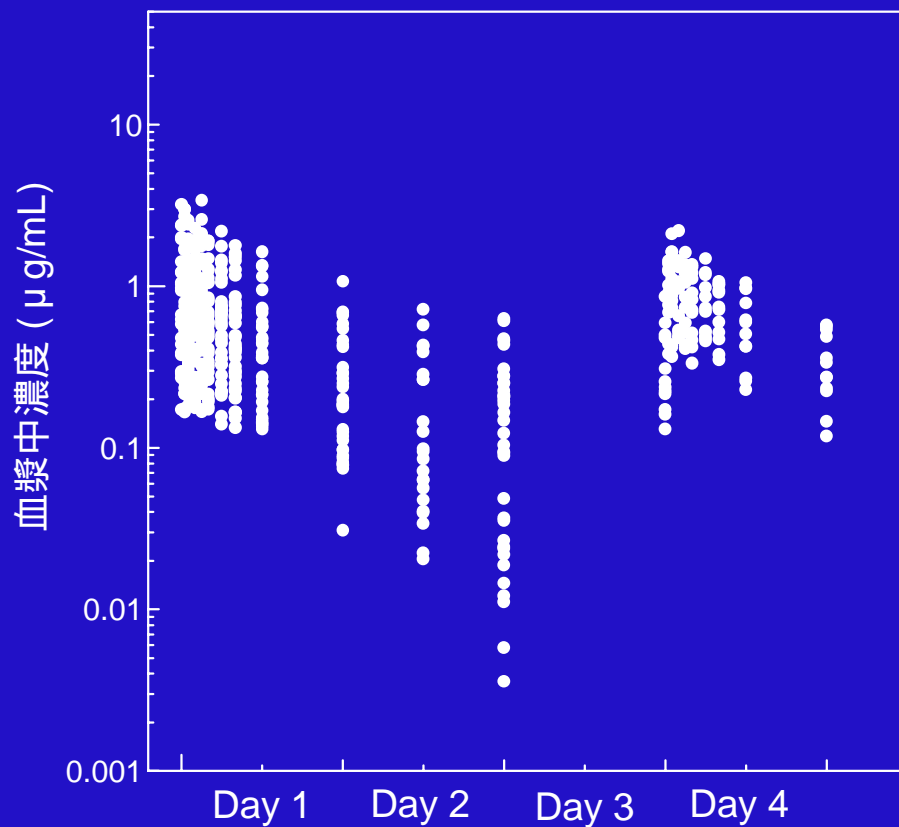


第II部 NONMEMを用いた PPK解析の検討例の紹介

1. Phase I データによるPPKモデルの作成
NONMEMのinputとoutput
2. 国内PKデータと海外PKデータを用いて、薬物動態の比較 (人種の影響の検討)
3. Phase Iデータを用いて、Phase II以降の試験での採血点を検討。
濃度範囲の評価
採血点のパラメータ推定精度への影響の検討
4. Sparse samplingにより得られた臨床データから、変動要因の検索。
要因検索
モデルバリデーション

1. Phase I データによるPPKモデルの作成 - 解析対象データ -

薬物動態は線形の薬剤、投与経路：静脈内瞬時投与



1. Phase I データによるPPKモデルの作成

- PPKモデルの作成 -

薬物動態モデル:

1-コンパートメント静注モデル (Cl、Vd)

誤差モデル:

個体間変動: 対数誤差モデル

$$CL_j = TVCL \cdot BW \cdot \exp(\epsilon_{CL}), \quad Vd_j = TVVd \cdot \exp(\epsilon_v)$$

個体内変動: 対数誤差 + 絶対誤差モデル

$$C_{ij} = C_{pred,ij} \cdot \exp(\epsilon_{1,ij}) + \epsilon_{2,ij}$$

1. Phase I データによるPPKモデルの作成

- Control fileの入力 -

```
$PROBLEM Drug A JP phase I
$INPUT ID BW TIME DV EVID MDV AMT
$DATA JP_P1.dat
IGNORE=#
$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS2
$PK
  CL=THETA(1)*BW*EXP(ETA(1))
  V =THETA(2)*EXP(ETA(2))
  S1=V
$ERROR
  Y=F*EXP(ERR(1))+ERR(2)
$THETA (0,0.0163) (0,19.5)
$OMEGA 0.0363 0.0520
$SIGMA 0.0405 0.000184
$ESTIMATION SIGDIGITS=5 MAXEVAL=2000 NOABORT POSTHOC
$COV
$TABLE ID BW CL V ETA(1) ETA(2) NOPRINT NOAPPEND FIRSTONLY
      FILE=table.dat
```

データセット名

1-compartment iv model

モデル定義

1. Phase I データによるPPKモデルの作成

- Data fileの入力 -

#	ID	BW	TIME	DV	EVID	MDV	AMT
1	47	0	0	0	1	1	10
1	47	0.5	0.498	0	0	0	0
1	47	1	0.336	0	0	0	0
1	47	2	0.498	0	0	0	0
1	47	84	0.616	0	0	0	0
1	47	96	0.358	0	0	0	0
2	59.3	0	0	0	1	1	10
2	59.3	0.5	0.377	0	0	0	0
2	59.3	1	0.325	0	0	0	0

1. Phase I データによるPPKモデルの作成

- OUTPUT例(1) -

MONITORING OF SEARCH:

0 ITERATION NO.: 0 OBJECTIVE VALUE: -0.1744E+04 NO. OF FUNC. EVALS.: 6

CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 6

PARAMETER: 0.1000E+00 0.1000E+00 0.1000E+00 0.1000E+00 0.1000E+00
0.1000E+00

GRADIENT: 0.1077E+03 0.6606E+02 -0.3148E+01 -0.1775E+01 -0.3462E+02 -
0.2435E+01

0 ITERATION NO.: 11 OBJECTIVE VALUE: -0.1744E+04 NO. OF FUNC. EVALS.: 0

CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 115

PARAMETER: 0.9991E-01 0.9993E-01 0.1000E+00 0.1000E+00 0.1000E+00
0.1001E+00

GRADIENT: -0.1665E+00 -0.1433E+00 0.2971E-04 0.2013E-04 -0.2283E-01 -0.6584E-03

0 MINIMIZATION SUCCESSFUL

NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 115

NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 5.1

1. Phase I データによるPPKモデルの作成 - OUTPUT例(2) -

```
*****
*****
*****          MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION          *****
*****
*****
*****          -1743.630          *****
*****
*****          FINAL PARAMETER ESTIMATE          *****
*****
*****
```

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS *****

TH 1	TH 2
1.63E-02	1.95E+01

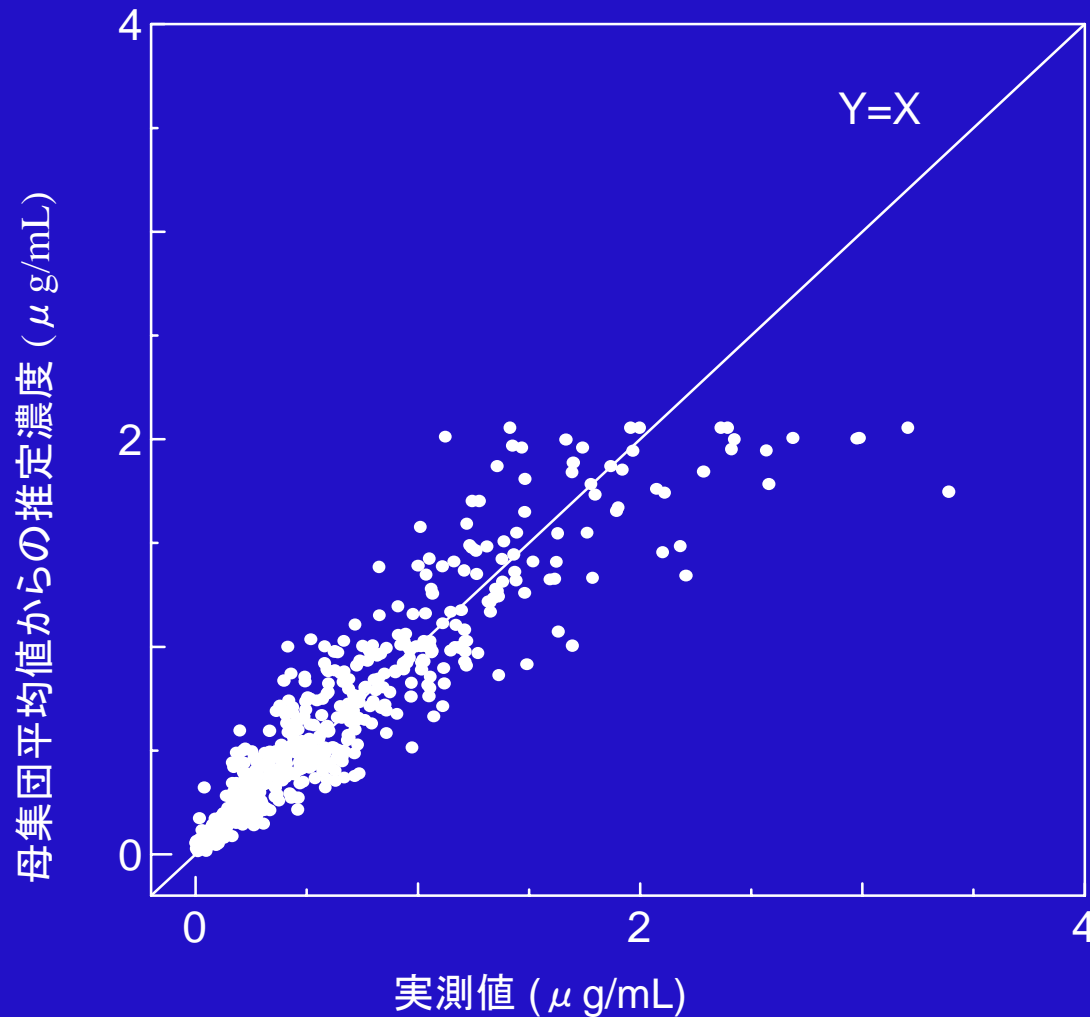
OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS *****

ETA1	ETA2
ETA1 3.63E-02	
ETA2 0.00E+00	5.20E-02

SIGMA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - EPSILONS ****

EPS1	EPS2
EPS1 4.05E-02	
EPS2 0.00E+00	1.84E-04

1. Phase I データによるPPKモデルの作成 — 解析結果 —



薬物動態モデル

$$Cl = 0.0163 \times \text{体重 (L/h)}$$

$$V = 19.5 \text{ (L)}$$

個体間変動

$$Cl = 19.2\%$$

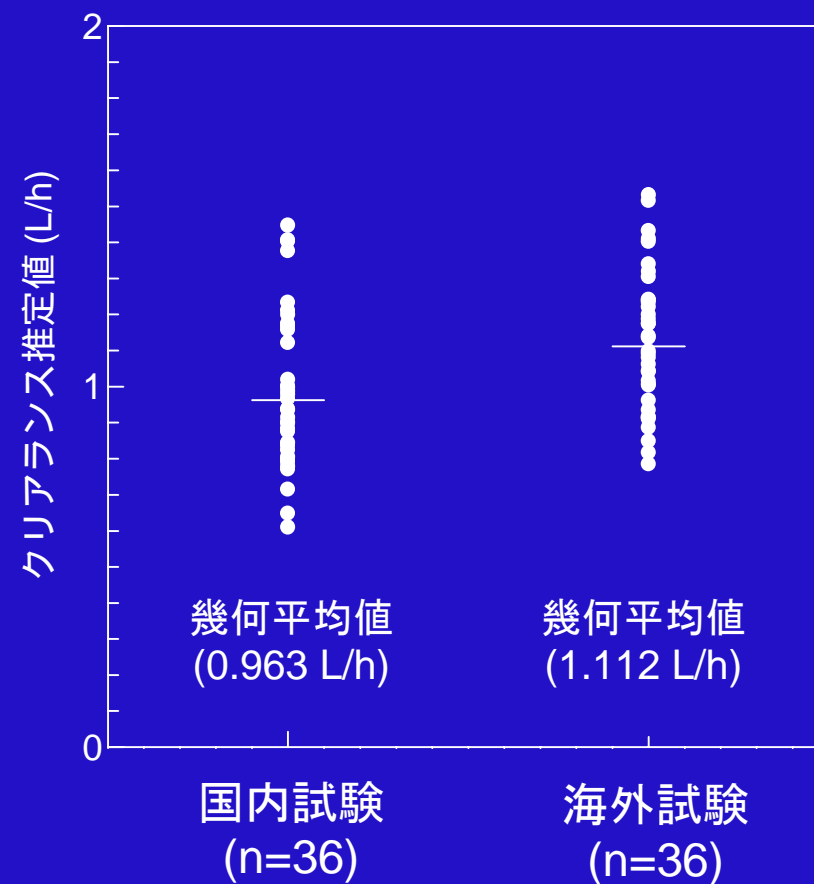
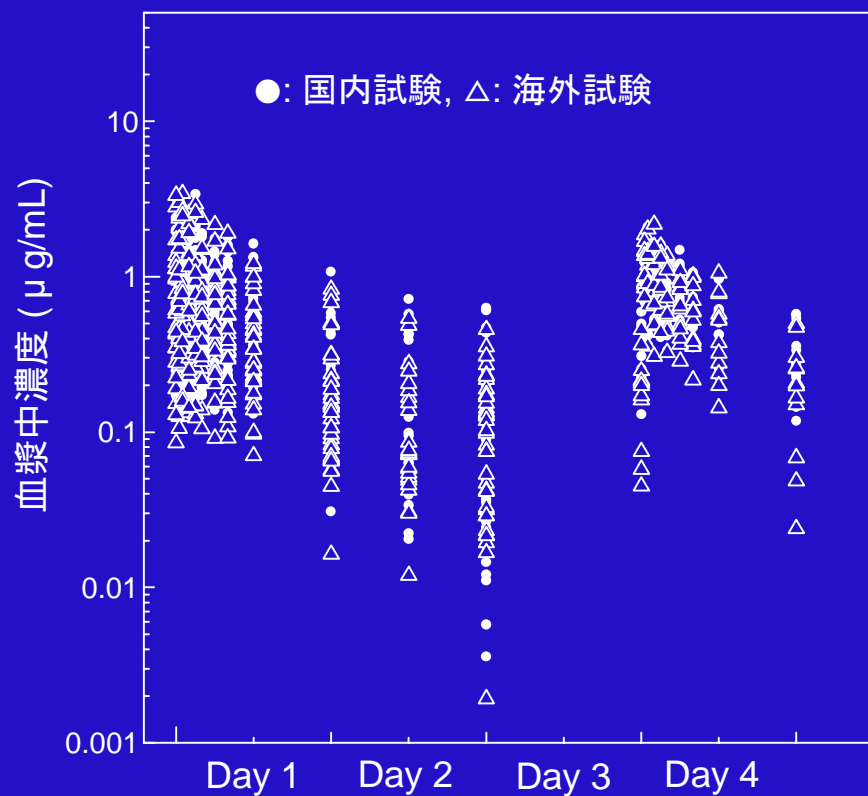
$$V_d = 23.1\%$$

個体内残差変動

$$\text{(対数)} = 20.3\%$$

$$\text{(絶対)} = 0.014 \mu\text{g/mL}$$

2. 国内PKデータと海外PKデータを用いて、 薬物動態の比較 (人種の影響の検討) - 解析対象データ -



2. 国内PKデータと海外PKデータを用いて、
薬物動態の比較 (人種の影響の検討)
- モデルの記述 -

$$CI = \text{THETA}(1) ** \text{RACE} * \text{THETA}(2) * \text{BW} ** \text{THETA}(3)$$

RACE(0: 国内試験, 1: 海外試験)

THETA(1)を” 1 ”に固定: “RACE”を考慮しないモデル

THETA(3)を” 1 ”に固定: 体重を考慮するモデル

THETA(3)を” 0 ”に固定: 体重を考慮しないモデル

2. 国内PKデータと海外PKデータを用いて、 薬物動態の比較 (人種の影響の検討)

- Data fileの入力 -

#	ID	BW	TIME	DV	EVID	MDV	AMT	RACE
1	47	0	0	0	1	1	10	0
1	47	0.5	0.498	0	0	0	0	0
36	56.4	36	0.717	0	0	0	0	0
36	56.4	48	0.461	0	0	0	0	0
101	60.6	0	0	0	1	1	10	1
101	60.6	0.5	0.598	0	0	0	0	1
101	60.6	1	0.436	0	0	0	0	1
101	60.6	2	0.551	0	0	0	0	1

2. 国内PKデータと海外PKデータを用いて、 薬物動態の比較 (人種の影響の検討) - 人種の影響の要因検討 -

$$CL=THETA(1)**RACE*THETA(2)*BW**THETA(3)$$

RACE(0: 国内試験, 1: 海外試験)

CI モデル	OBJ	THETA(1)	THETA(1) の 95%信頼区間	THETA(2)	THETA(3)	CI
CI=THETA(2)	-3404.670	1 に固定	/	1.05	0	22.2%
CI=THETA(1)**RACE*THETA(3)	-3432.079	1.21	(1.083 - 1.337)	0.956	0	20.3%
CI=THETA(1)**RACE*THETA(2)*BW	-3472.745	1.04	(0.936 - 1.144)	0.0164	1	18.3%
CI=THETA(2)*BW	-3471.240	1 に固定	/	0.0167	1	18.6%

“RACE”による差として海外試験と国内試験のクリアランスの差を評価した結果、海外試験のクリアランスは国内試験のクリアランスと比較して1.21倍(95%信頼区間 1.083-1.337)であった。

これに体重の効果を考慮に入れると、その比は1.04で95%信頼区間は1を挟み、体重により“RACE”による差が説明できた。

3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - 検討内容 -

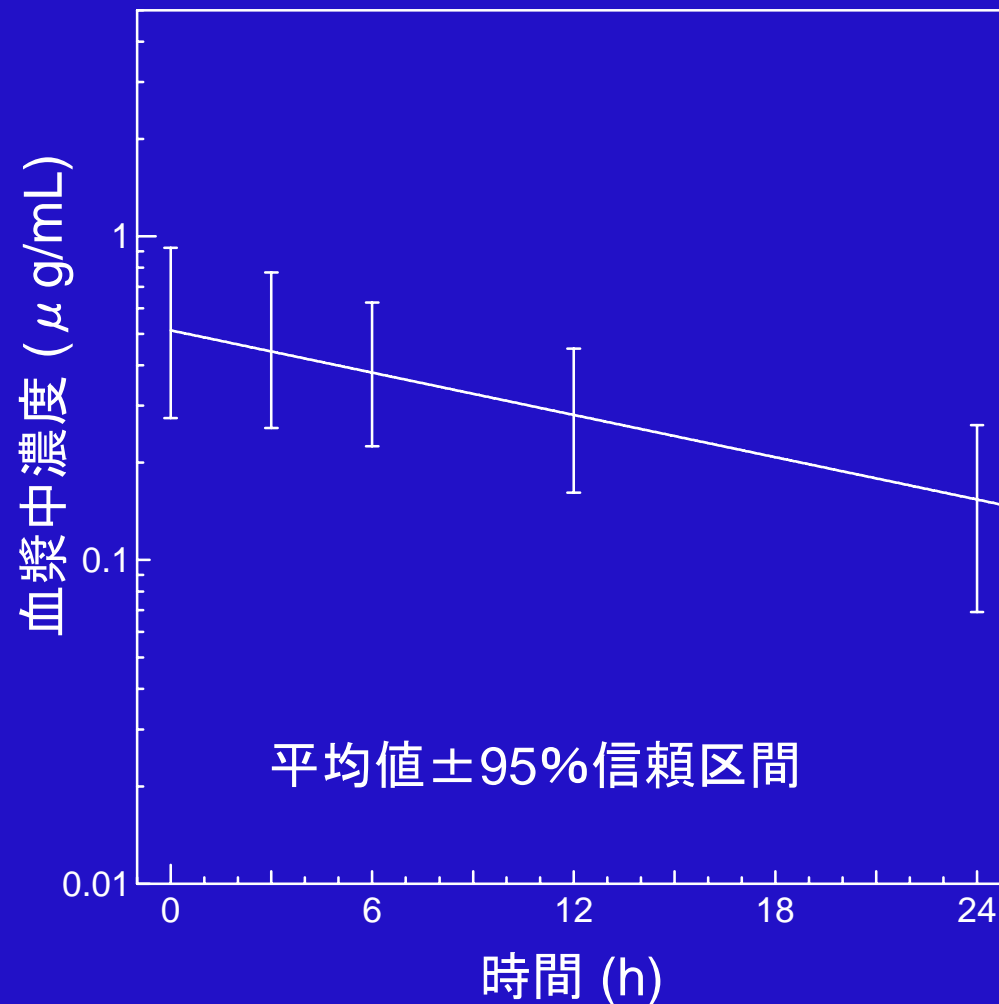
1. 濃度範囲の評価 (十分定量可能か?)
2. パラメータ推定 (十分推定可能か?)

3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - 定量下限値 (十分定量可能か?) -

方法 : simulationによる推定

Phase I解析で得られた母集団パラメータ(母集団平均値、被験者間変動、被験者内残差変動)を用いて、検討したい時点に関して各1000例の濃度データを発生させ、血中濃度推移範囲を予測する。(95%信頼区間で評価した。)

3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - 定量下限値 (十分定量可能か?) -



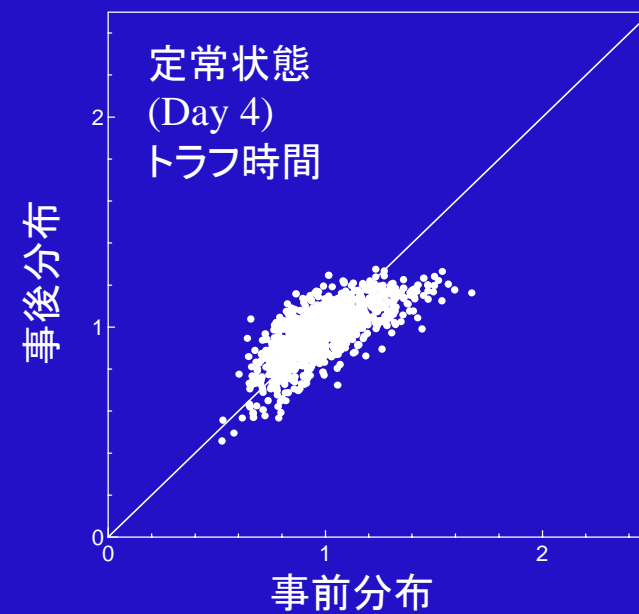
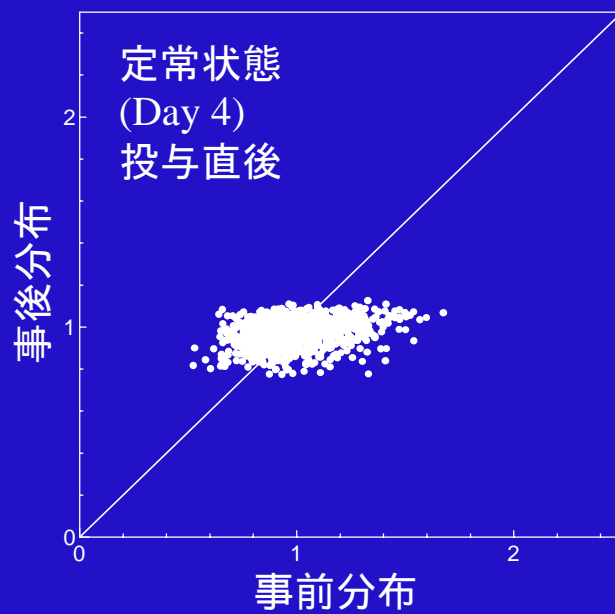
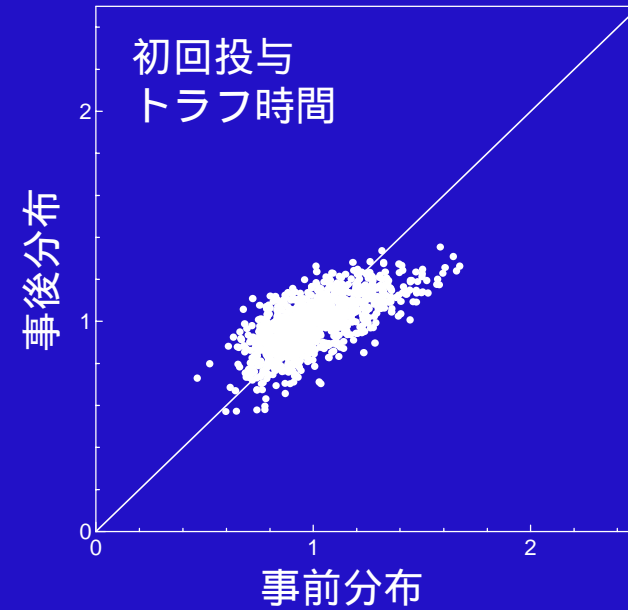
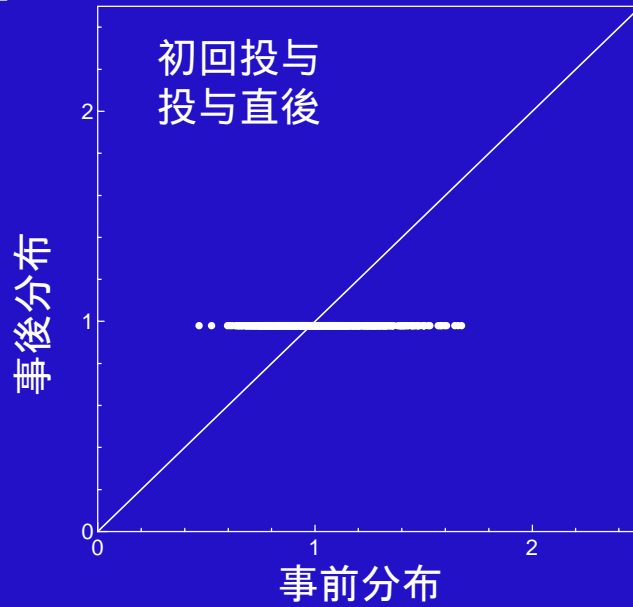
3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - パラメータ推定(十分推定可能か?) -

方法

- ① 国内臨床第I相試験から得られたモデルから1000例のCI及びVdを発生させ、これを事前分布(真の値)とする。
- ② 検討したい採血時点に関してCI及びVdの真の値から血漿中濃度を算出し、これを真の血漿中濃度とする。
- ③ この血漿中濃度値から推定されるCI及びVdを事後分布とする。
- ④ 事前分布と事後分布を比較することにより最適採血ポイントを検討する。

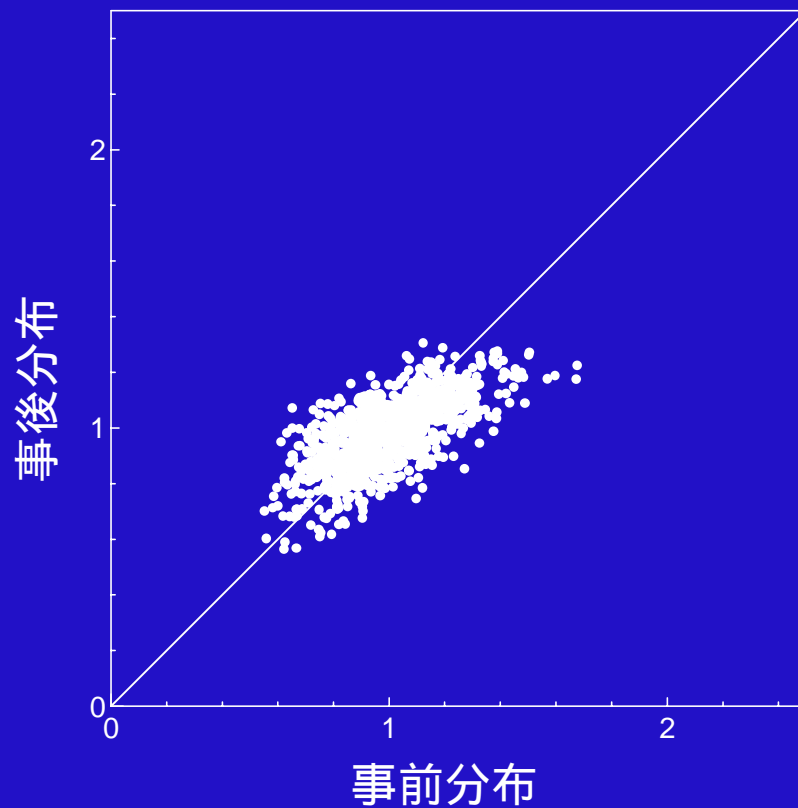
3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - パラメータ推定(クリアランス) -

1点採血

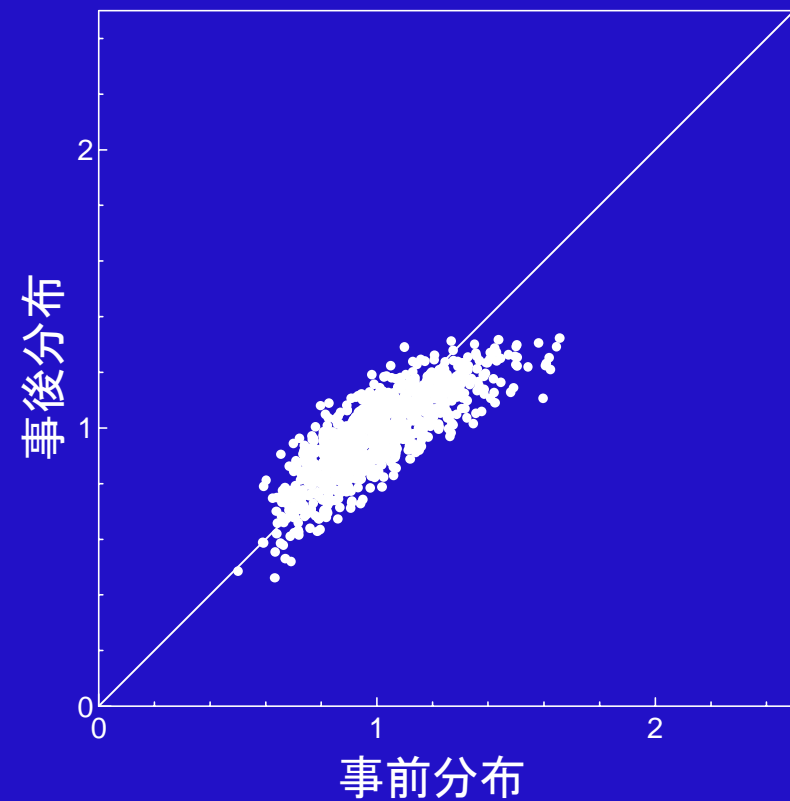


3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - パラメータ推定(クリアランス) -

2点採血



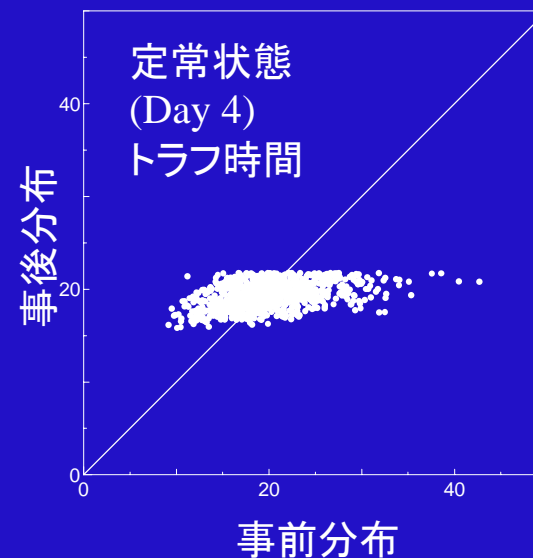
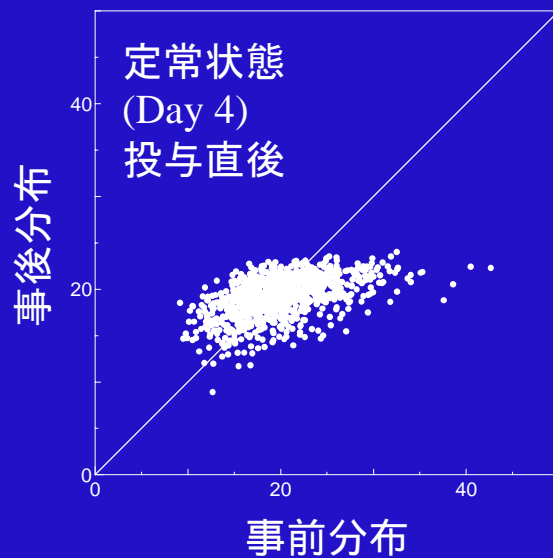
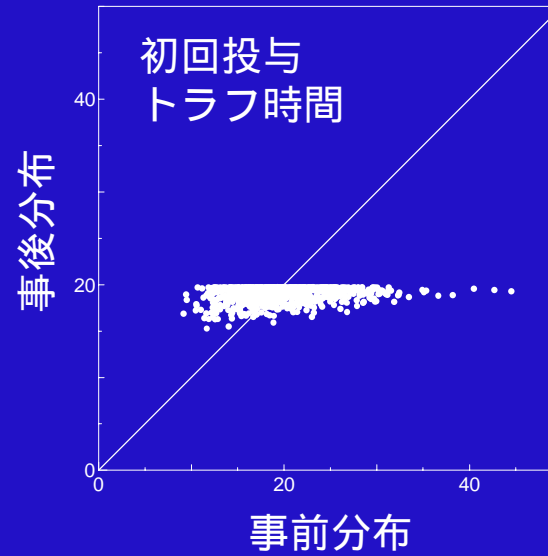
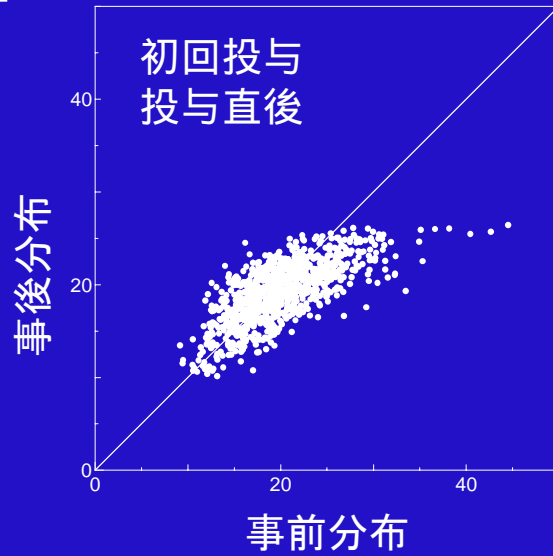
初回投与: 直後 & トラフ時間



定常状態: 投与直後 & トラフ時間

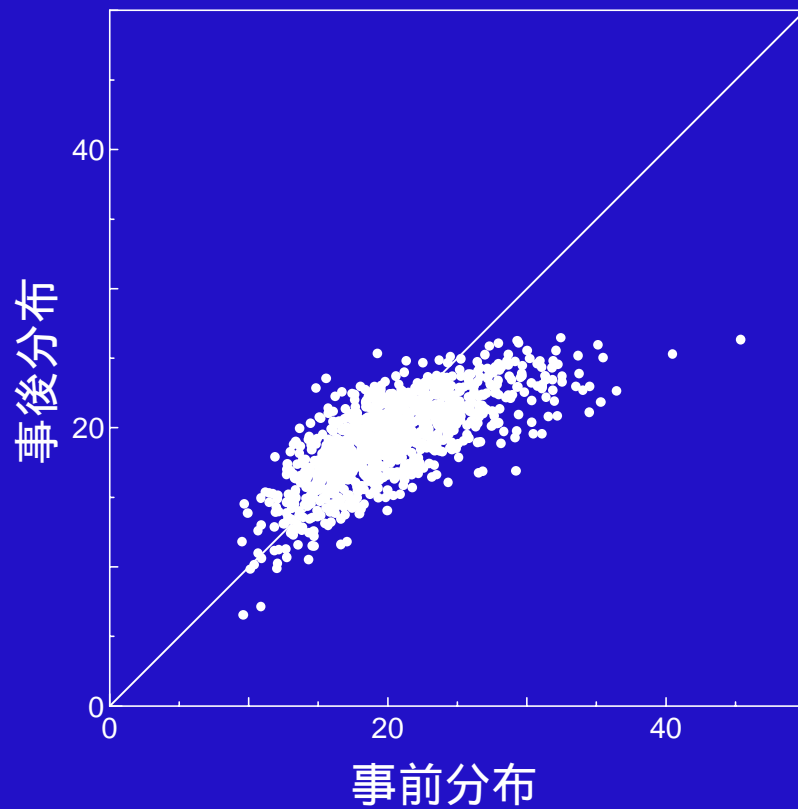
3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - パラメータ推定(分布容積) -

1点採血

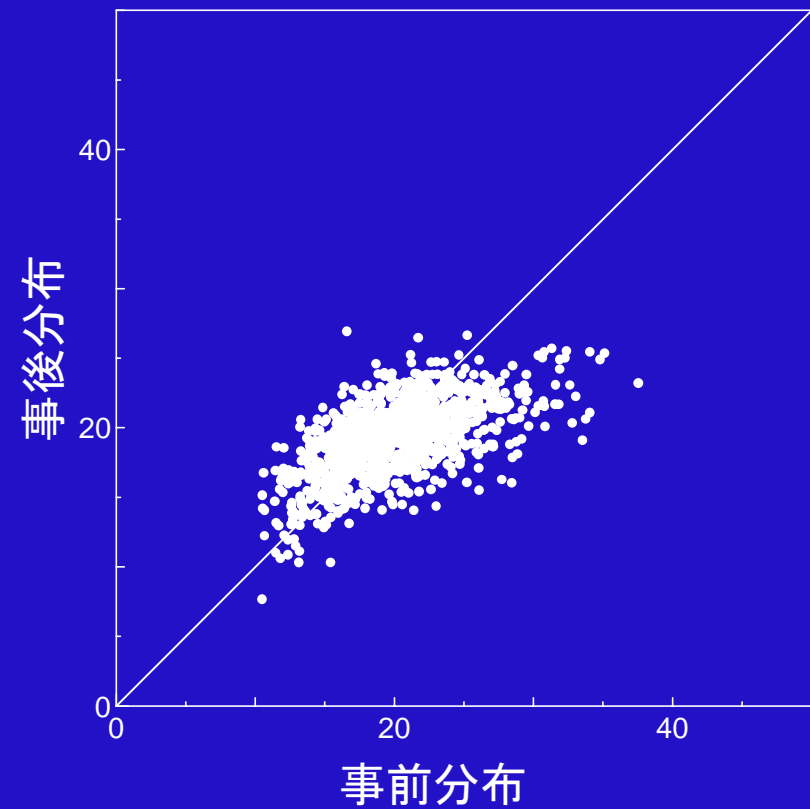


3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - パラメータ推定(分布容積) -

2点採血



初回投与: 直後 & トラフ時間



定常状態: 投与直後 & トラフ時間

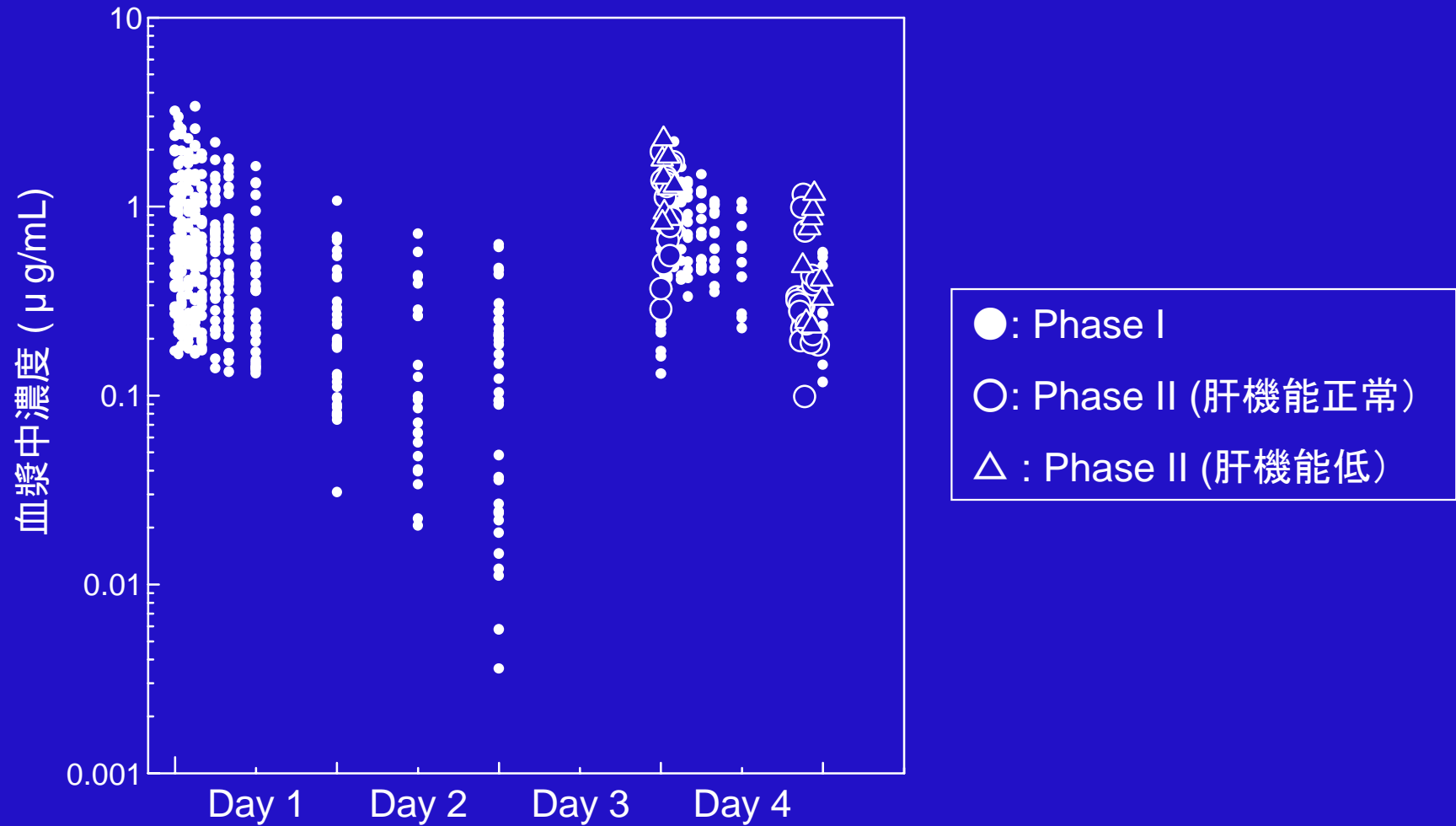
3. Phase II以降の試験でのsparse samplingの検討 - 結論 -

クリアランスは、投与直後の採血のみでは、ほとんど推定することができない。トラフ時間の採血により、特に定常状態においてよく推定できることが分かった。

分布容積は、初回投与直後の採血を外すと、ほとんど推定できないことが分かった。

以上の結果より、臨床第II相試験では、クリアランスを推定することを目的として、定常状態のピーク付近とトラフ時間付近を採血することとした。

4. 変動要因の検索し、その影響の程度の検討 - 解析対象としたデータ -



4. 変動要因の検索し、その影響の程度の検討 - 解析手順 -

要因を組み込んでいないBasic Modelを作成する。
クリアランスに体重及び肝障害をそれぞれ組み込んだモデルの目的関数とBasic Modelの目的関数を比較する*。

で採用された要因をすべて組み込んだモデル(Full Model)を作成する。

Full Modelから要因を1つ減らしたモデルの目的関数とFull Modelの目的関数を比較して、要因を減らすことによって有意に目的関数を増加させないかを検討する*。

で構築されたモデルに関して、ブートストラップ法を用いて、モデルの頑健性を検討する。(モデルバリデーション)

*目的関数の比較：あるパラメータを特定の値に固定した時としなかった時の目的関数の差は近似的に χ^2 分布に従い、その際の自由度は固定したパラメータ数に等しいため、 χ^2 検定によって判定した。

4. 変動要因の検索し、その影響の程度の検討

- Basic Modelからの要因検索 -

CL=THETA(1)*体重**THETA(2)*THETA(3)**肝機能*EXP(ETA(1))
 肝機能: 0=正常, 1=機能低

要因	目的関数 (差*)	判定	Theta(1)	Theta(2)	Theta(3)	CIの個体間変動
Basic Model	-1819.745	/	0.921	0 に固定	1 に固定	24.6%
体重	-1838.901 (-19.156)	採用 (p<0.05)	0.0154	1 に固定	1 に固定	24.2%
肝機能	-1835.304 (-15.559)	採用 (p<0.05)	0.955	0 に固定	0.731	21.7%

*: 各モデルの目的関数 - Basic Model の目的関数

体重及び肝機能は、有意に目的関数を減少させることが分かった。Full Modelには、クリアランスの変動要因として体重と肝機能を組み込むこととした。

4. 変動要因の検索し、その影響の程度の検討 - Full Modelからの要因検索 -

CL=THETA(1)*体重**THETA(2)*THETA(3)**肝機能*EXP(ETA(1))
肝機能： 0=正常， 1=障害有

モデル	目的関数 (差*)	判定	Theta(1)	Theta(2)	Theta((3)	CIの 個体間変動
Full Model	-1868.095	/	0.0162	1に固定	0.679	19.2%
体重： 影響なし	-1835.304 (32.791)	不採用 (p<0.05)	0.955	0に固定	0.731	21.7%
肝機能： 影響なし	-1838.901 (29.194)	不採用 (p<0.05)	0.0154	1に固定	1に固定	24.2%

体重及び肝機能の要因を除くと目的関数が有意に増加した。
Final Modelには、体重及び肝機能を組み込むこととした。

4. 変動要因の検索し、その影響の程度の検討 - モデルバリデーション -

リサンプリングによって200個のデータセットを発生させ、以下の検討をした。

Final Modelの目的関数とFinal Modelから各要因を1つだけ除いたモデル(Reduced Model)の目的関数を比較して目的関数が有意($p < 0.05$)に増加しなかった場合にReduced Modelを採択することとした。

CL=Theta(1)*体重**Theta(2)*Theta(3)**肝機能

肝機能: 0=正常, 1=障害有

各モデルが選択された頻度

モデル	採択頻度
体重を1に固定	0.010 (2/200)
肝機能を0に固定	0.005 (1/200)

パラメータ推定結果

		Cl			V	個体間変動 (σ^2)		個体内変動 (σ^2)	
		Theta(1)	Theta(2)	Theta(3)	Theta(4)	Cl	Vd	対数誤差	絶対誤差
Bootstrap法	平均値	0.0161	1	0.687	19.2	0.0357	0.0608	0.0405	0.000183
	SD	0.000454	/	0.0505	0.712	0.00999	0.0150	0.00331	7.53E-05
	CV%	2.8	/	7.4	3.7	28	24.8	8.2	41.2
実測値からの推定結果	平均値	0.0162	1	0.679	19.3	0.0362	0.0617	0.0405	0.000179
	SD	0.000459	/	0.0463	0.696	0.00971	0.0156	0.00301	7.17E-05
	CV%	2.8	/	6.8	3.6	26.8	25.3	7.4	40.1

4. 変動要因の検索し、その影響の程度の検討 - Final Model -

構築した Final Model

薬物動態パラメータ

Cl (L/h)

肝機能正常

$$Cl=0.0162*体重$$

肝機能障害有^{*1}

$$Cl=0.679*0.0162*体重$$

Vd (L) 19.3 (L)

個体間変動

$$c_l=19.2 \%$$

$$v_d=25.2\%$$

個体内残差変動

対数誤差: 20.3 %

絶対誤差: 0.013 μ g/mL

*1: 肝機能障害時の係数の95%信頼区間は、0.587-0.771