
非線型 ランダム係数モデルの活用

高橋 行雄

26July,2001 Yukio Takahashi

1

患者を対象にした薬物濃度

- ◆ 解析には、非線型モデルが必要
 - 非線型モデルは、個別の学問分野に密接
 - スパースな経時データとなる
- ◆ 非線形ランダム係数モデル
 - NLMIXEDプロシジャ
 - 各症例のPKパラメータを推定
- ◆ 非線形共分散分析モデル
 - NLINプロシジャでダミー変数を使用

26July,2001 Yukio Takahashi

2

薬物濃度と薬効評価

- ◆ 薬物濃度と安全性の関連の探索
- ◆ 薬物濃度と臨床効果の関連の探索
- ◆ 薬物濃度を変動させる要因の探索
 - 年齢
 - 肝機能, 腎機能

26July,2001 Yukio Takahashi

3

なぜ PK パラメータが必要

- ◆ 加齢に伴うAUCの増加
- ◆ FDA: Population Pharmacokinetics
ガイダンス(1999)
 - XI節: Using population PK studies and
analysis in drug development and
submission の例示が参考になる
 - 性別, 体重, 喫煙の有無, および クレアチニン・クリ
アランスのレベルによる投与量の調整量

26July,2001 Yukio Takahashi

4

スパースな薬物濃度データ

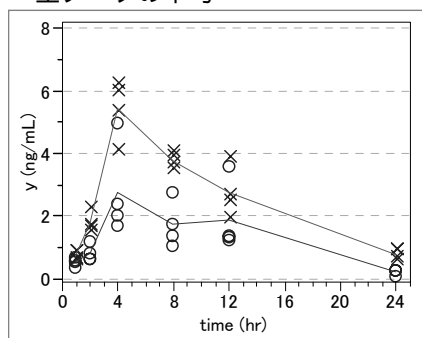
- ◆トキシコキネティックス(TK)データ
 - 小動物が対象
 - 瀕回の採血が物理的に不可能
 - 個々の症例の採血は3ポイント
 - TKでは症例ごとのPKパラメータの要求はない
- ◆症例ごとのPKパラメータの推定の事例
 - ダミー変数を活用した非線型共分散モデル
 - 非線型混合モデル

26July,2001 Yukio Takahashi

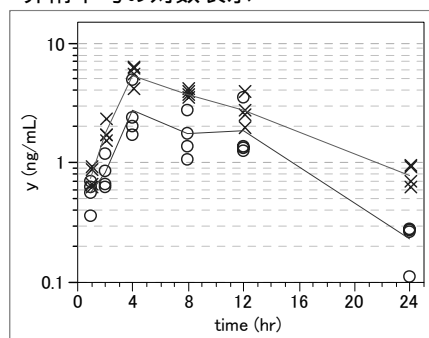
5

用量ごとの平均薬物濃度

生データの平均



算術平均の対数表示



○:D1群, ×:D2群

26July,2001 Yukio Takahashi

6

各症例のPKパラメータ

◆ 非線型共分散分析モデル

- 各症例をIndicator (ダミー)変数に
- 普通の共分散分析での例示
 - 各症例で切片は異なるが, 共通な傾きを持つ回帰直線を当てはめる
 - ある時間での反応の推定値が各症例のパラメータ
 - 線形混合モデルでは, ランダム係数モデルという

◆ 非線型混合モデル

- 各症例をIndicator変数に

26July,2001 Yukio Takahashi

7

1コンパートメント1次吸収モデル

$$y_j = \beta_1 \{(-\exp(-\beta_2(t_j - \beta_4)) + \exp(-\beta_3(t_j - \beta_4)))\} + e_j$$

- ◆ t_j は投与後の測定時間
- ◆ β_1 は 血液の量と投与された薬物の量
- ◆ β_2 は薬物が消化管から血液中に移行する速度
- ◆ β_3 は腎臓や肝臓などから排泄される速度
- ◆ β_4 は吸収され始めるまでの時間差

26July,2001 Yukio Takahashi

8

Clearance を用いたモデル

$$c_j = \frac{Dose \cdot k_\alpha \cdot k_e}{Clearance \cdot (k_\alpha - k_e)} \{ -\exp(-k_\alpha(t_j - t_{lag})) + \exp(-k_e(t_j - t_{lag})) \} + e_j$$

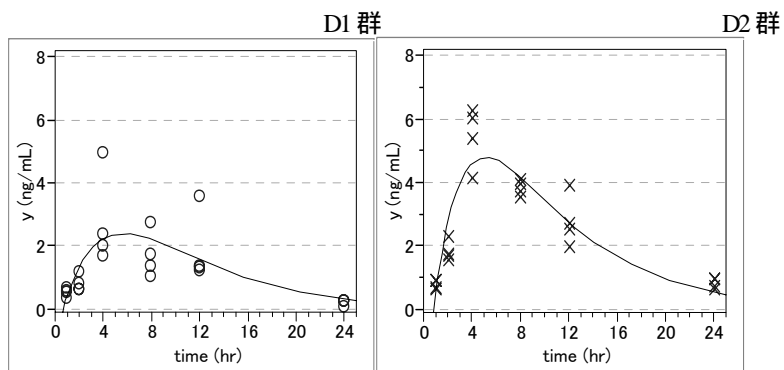
$$\beta_1 = \frac{Dose \cdot k_\alpha \cdot k_e}{Clearance \cdot (k_\alpha - k_e)} = \frac{Dose \cdot k_\alpha}{Volume \cdot (k_\alpha - k_e)}$$

26July,2001 Yukio Takahashi

9

JMP/nonlinearによる濃度曲線

◆ 全データをプールした場合



26July,2001 Yukio Takahashi

10

PKパラメータの計算

$$t_{max} = \frac{\ln(\beta_2 / \beta_3)}{\beta_2 - \beta_3} = \frac{\ln(k_\alpha / k_e)}{k_\alpha - k_e}$$

C_{max} は, t_{max} を代入

$$AUC = \beta_1 \frac{\beta_2 - \beta_3}{\beta_2 \cdot \beta_3} = \frac{Dose}{Volume \cdot k_e} = \frac{Dose}{Clearance}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\beta_3}$$

26July,2001 Yukio Takahashi

11

非線型・共分散モデルの適用

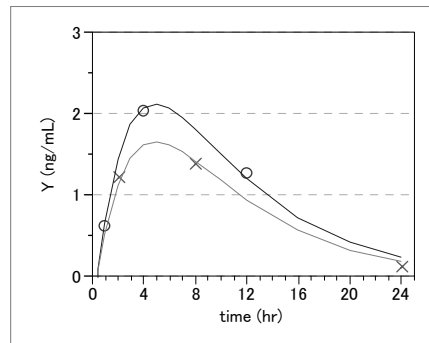
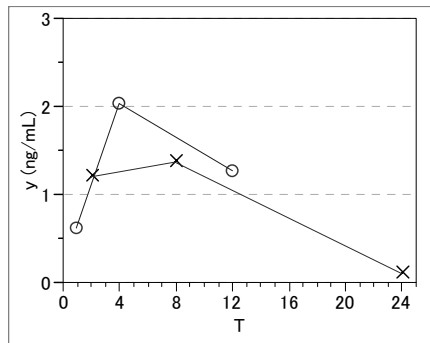
◆ 2症例の解析用データ

症例 番号	Indicator a_1	変数 a_5	時間 t_{ij}	濃度 y_{ij}
1	1	0	1	0.629
	1	0	4	2.038
	1	0	12	1.280
5	0	1	2	1.207
	0	1	8	1.377
	0	1	24	0.112

26July,2001 Yukio Takahashi

12

薬物濃度推定曲線, O:ID=1, x:ID=5



$$\hat{y}_{ij} = (7.4565 \cdot a_1 + 5.8441 \cdot a_5) \cdot (-e^{-(0.3213 \cdot (t_{ij} - 0.4246))} + e^{-(0.1453 \cdot (t_{ij} - 0.4276))})$$

26July,2001 Yukio Takahashi

13

固定効果, 変量効果

- ◆ 症例ごとの薬物プロファイルの変化
 - 吸収速度が異なるのか
 - 排泄速度が異なるのか
 - クリアランスが異なるのか
- ◆ t_{\max} を同じとみなす
 - 各症例により β_1 が異なるモデル
 - β_1 に Indicator 変数を入れる

26July,2001 Yukio Takahashi

14

全症例の非線型共分散モデル

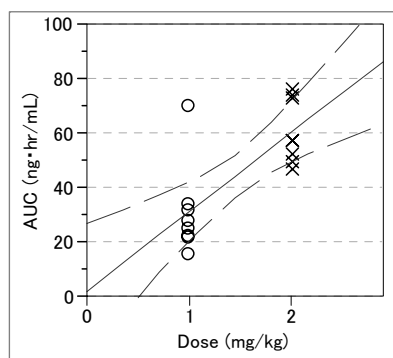
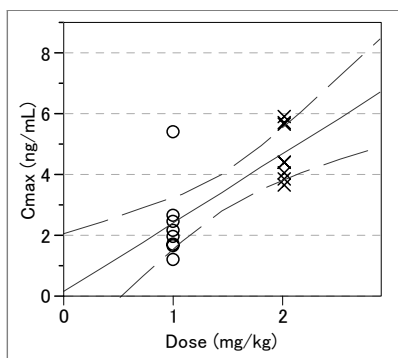
$$y_{ij} = (\beta_{1,1} \cdot a_1 + \beta_{1,2} \cdot a_2 + \beta_{1,3} \cdot a_3 + \cdots + \beta_{1,16} \cdot a_{16}) \\ \{(-\exp(-\beta_2(t_{ij} - \beta_4) + \exp(-\beta_3(t_{ij} - \beta_4)\} + e_{ij}$$

D1群のPKパラメータ				D2群のPKパラメータ			
<i>i</i>	$\beta_{1,i}$	C_{max}^x	AUC	<i>i</i>	$\beta_{1,i}$	C_{max}	AUC
1	16.31	2.16	27.96	9	42.81	5.68	73.40
2	18.70	2.48	32.06	10	33.06	4.39	56.69
3	14.78	1.96	25.34	11	42.32	5.62	72.55
4	40.94	5.44	70.19	12	44.19	5.87	75.76
5	12.75	1.69	21.86	13	28.73	3.81	49.26
6	13.20	1.75	22.63	14	27.17	3.61	46.57
7	9.16	1.22	15.71	15	33.09	4.39	56.73
8	19.98	2.65	34.25	16	30.34	4.03	52.01

26July,2001 Yukio Takahshi

15

CmaxとAUCの用量反応



26July,2001 Yukio Takahshi

16

線形ランダム係数モデル

- ◆ 対象とする現象により使い分ける
 - 切片が一定, 傾きがランダム
 - 切片がランダム, 傾きが一定
 - 切片がランダム, 傾きがランダム
- ◆ MIXEDプロシジャで解析できる

26July,2001 Yukio Takahashi

17

非線型混合モデルの活用

- ◆ NLINプロシジャ
 - classステートメントがない
 - Indicator変数を別途準備
 - プログラムを一般化することができない
- ◆ NLMIXEDプロシジャ
 - 何を固定効果, 何を変量効果 にするかの判断
 - 段階的な進め方が必要
 - 初期値の設定が必須

26July,2001 Yukio Takahashi

18

NLMIXEDプロシジャ

- ◆ バイアスが入ることが問題
 - Sheinerらの開発したNONMEM
 - SASのマクロライブラリ
 - GLIMMIX, およびNLMIXED
- ◆ NLMIXEDプロシジャでの改良
 - 適応ガウス求積法
 - Voneshら(1997)のSASマクロプログラム MIXNLINでも適用

26July,2001 Yukio Takahashi

19

NLMIXEDプロシジャの基本

$$y_{ij} = (\beta_1 + b_i) \{(-\exp(-\beta_2(t_{ij} - \beta_4)) + \exp(-\beta_3(t_{ij} - \beta_4)))\} + e_{ij}$$

$$e_{ij} \sim \text{normal}(0, s_{\text{within}}^2)$$

$$b_i \sim \text{normal}(0, s_{\text{between}}^2)$$

26July,2001 Yukio Takahashi

20

ランダム係数モデル

```

/* ランダム係数, 統計スタイル */
proc nlmixed data=dd.tk ;
  parms  beta1=14  beta2=0.30
          beta3=0.15  beta4=0.75
          v1=10 to 190 by 20
          v2=0.1 to 0.8 by 0.1  / best=10 ;
  pred  = (beta1 + B) *
           ( -exp(-(beta2*(time-beta4))) + exp(-(beta3*(time-beta4))) ) ;
  model  Y ~ normal(pred, v2) ;

  random  B ~ normal(0, v1) subject=ID  out=dd.random ;

  predict  pred                      out=dd.pred ;
run ;

```

26July,2001 Yukio Takahashi

21

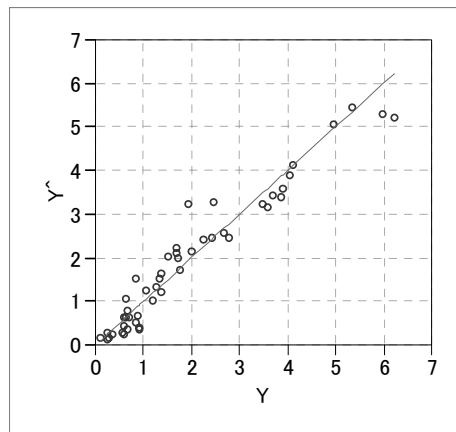
NLMIXEDプロシジャの出力

Parameter Estimates		
Parameter	Estimate	StdErr
beta1	21.1622	45.9808
beta2	0.2734	0.1409
beta3	0.1713	0.08820
beta4	0.7948	0.07359
v1	77.8265	339.93
v2	0.2273	0.05679

26July,2001 Yukio Takahashi

22

モデルの予測精度



26July,2001 Yukio Takahashi

23

各症例のPKパラメータの推定

- ◆ b_i がファイルに出力
- ◆ PKパラメータの計算
 - NLMIXEDの中で式の記述
 - data ステップによる計算

i	beta1	beta2	beta3	beta4	b	Tmax	Cmax	AUC
1	21.1622	0.2734	0.1713	0.7948	-7.6417	4.57904	2.26605	29.4756
2	21.1622	0.2734	0.1713	0.7948	-5.8924	4.57904	2.55924	33.2893
16	21.1622	0.2734	0.1713	0.7948	2.6189	4.57904	3.98573	51.8444

26July,2001 Yukio Takahashi

24

クリアランスをランダム効果

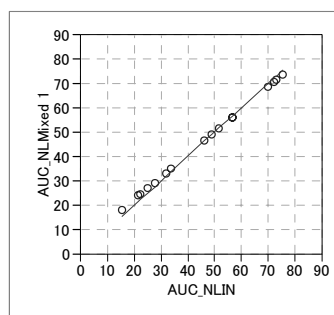
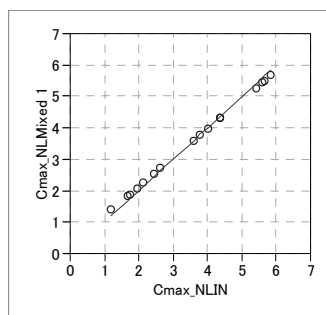
- ◆ 収束条件の判定による差が出てくる
- ◆ PKパラメータも一見すると異なる
 - この程度の違いは、許容

26July,2001 Yukio Takahashi

25

NLIN vs. NLMIXED

- ◆ Cmax: NLIN vs NLMixed 1 AUC: NLIN vs NLMixed 1



26July,2001 Yukio Takahashi

26

NLMIXEDを用いるためには

- ◆ 統計学の知識に裏付けられ, 統計ソフトを適切に利用できる技術能力が不可欠
- ◆ 非線形共分散モデルの理解
- ◆ 非線形ランダム係数モデルの適用
- ◆ 2つの統計モデルによる自己検証

26July,2001 Yukio Takahashi

27

薬物濃度に及ぼす要因の探索

- ◆ 2段階に分けたアプローチが望ましい
 - PKパラメータを従属変数とする線形モデルでの変数選択
 - 投与量とPKパラメータとの用量反応関係
 - 年齢, 肝機能程度, クレアチニン・クリアランスなどとの関連も同様に調べられる
- ◆ 「2段階法での解析結果を示しておくことが結果の透明性という観点から重要と考える

26July,2001 Yukio Takahashi

28

Thank you for your attention