



# 非反復測定値に基づく PKパラメータの 群間比較

塩野義製薬(株) 解析センター  
落合 俊充, 山本 成志, 渡辺 秀章, 田崎 武信

2005.11.25 関西SASユーザー会

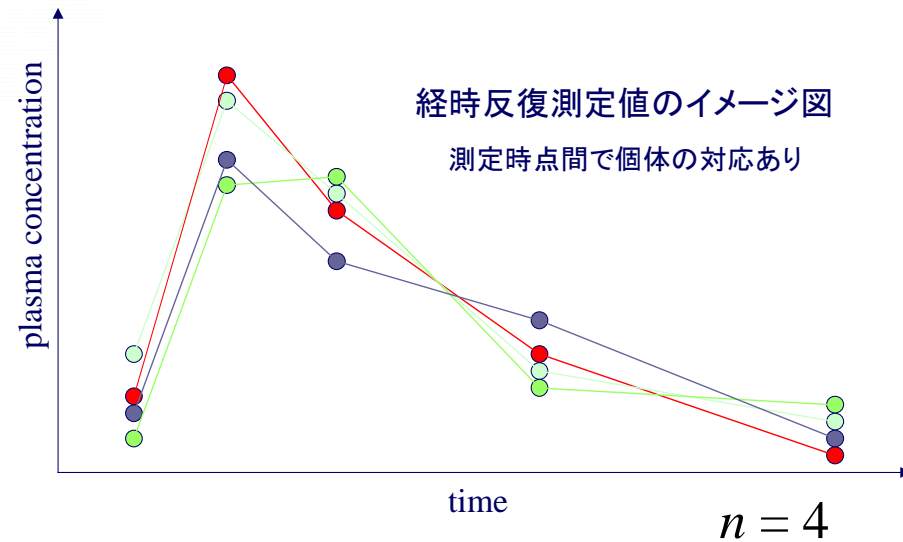
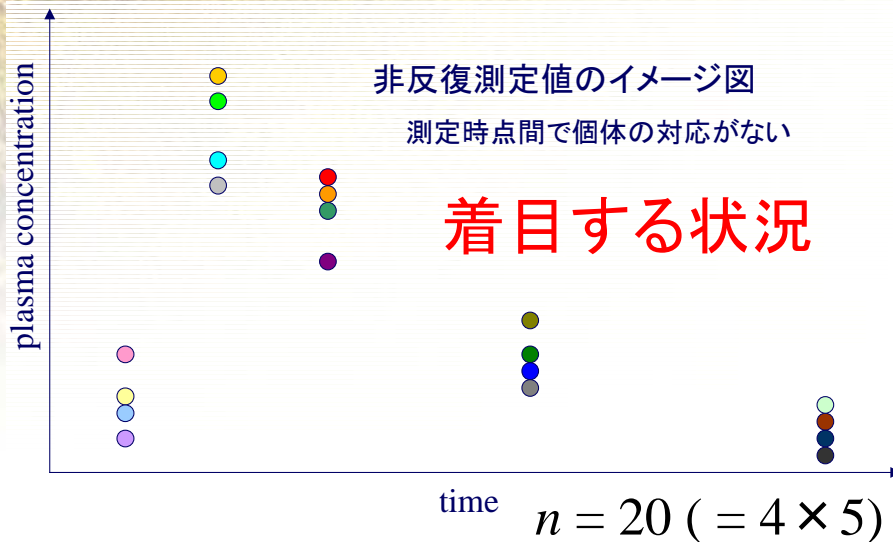
## ◆ 目的

- PKパラメータ(AUC, Cmax, Tmaxなど)の推定
- PKパラメータの群間比較
  - PKパラメータのバラツキの評価！

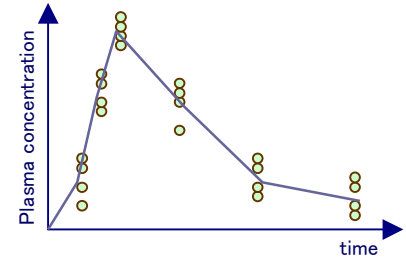
## ◆ データの特徴

- 非反復測定値

→ 1個体につき1個の測定値しか得られない



## PKパラメータの評価方法



平均法: 各測定時点の血漿中濃度の平均値を  
線で結んだ平均血漿中濃度曲線に基づく方法

- 
- 簡便であり, 一般的に用いられる方法
  - AUCに関しては, 推定値だけでなくそのバラツキも評価可能  
→ 群間比較が可能
  - AUC以外のPKパラメータのバラツキの評価は困難

例: AUCの算出

$Y_{ij}$ : 観測時点  $t_j$  ( $j = 0, 1, \dots, p$ )での個体  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ )の血漿中濃度,  $Y_{ij} \sim N(\mu_j, \sigma_j^2)$  *i.i.d.*

$$\widehat{\text{AUC}} = \frac{1}{2} \left\{ (t_1 - t_0) \bar{Y}_0 + \sum_{j=1}^{p-1} (t_{j+1} - t_{j-1}) \bar{Y}_j + (t_p - t_{p-1}) \bar{Y}_p \right\}, \quad \bar{Y}_j = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_{ij}$$

$$\text{Var} \left[ \widehat{\text{AUC}} \right] = \frac{1}{4n} \left\{ (t_1 - t_0)^2 \hat{\sigma}_0^2 + \sum_{j=1}^{p-1} (t_{j+1} - t_{j-1})^2 \hat{\sigma}_j^2 + (t_p - t_{p-1})^2 \hat{\sigma}_p^2 \right\}, \quad \hat{\sigma}_j^2 = (n-1)^{-1} \sum_{i=1}^n (Y_{ij} - \bar{Y}_j)^2$$

← (AUCの標準誤差)<sup>2</sup>

## PKパラメータの評価方法

### ◆ モデルに依る解析

コンパートメントモデルのあてはめ

NLMIXEDプロシジャ,  
ESTIMATEステートメント

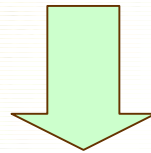
- 
- PKパラメータのバラツキまで評価可能
  - あてはめるモデルにより推定結果が異なる
  - パラメータの推定自体が困難な場合がある
  - モデルの事前規定は困難

例：経口投与の1-コンパートメントモデル

$$C(t) = \frac{k_a D}{(V_C/F)(k_a - k_e)} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

$D$  : 投与量,  $k_a$  : 吸収速度定数,  $k_e$  : 排泄速度定数,  $V_C/F$  : 見かけの分布容積を表すパラメータ

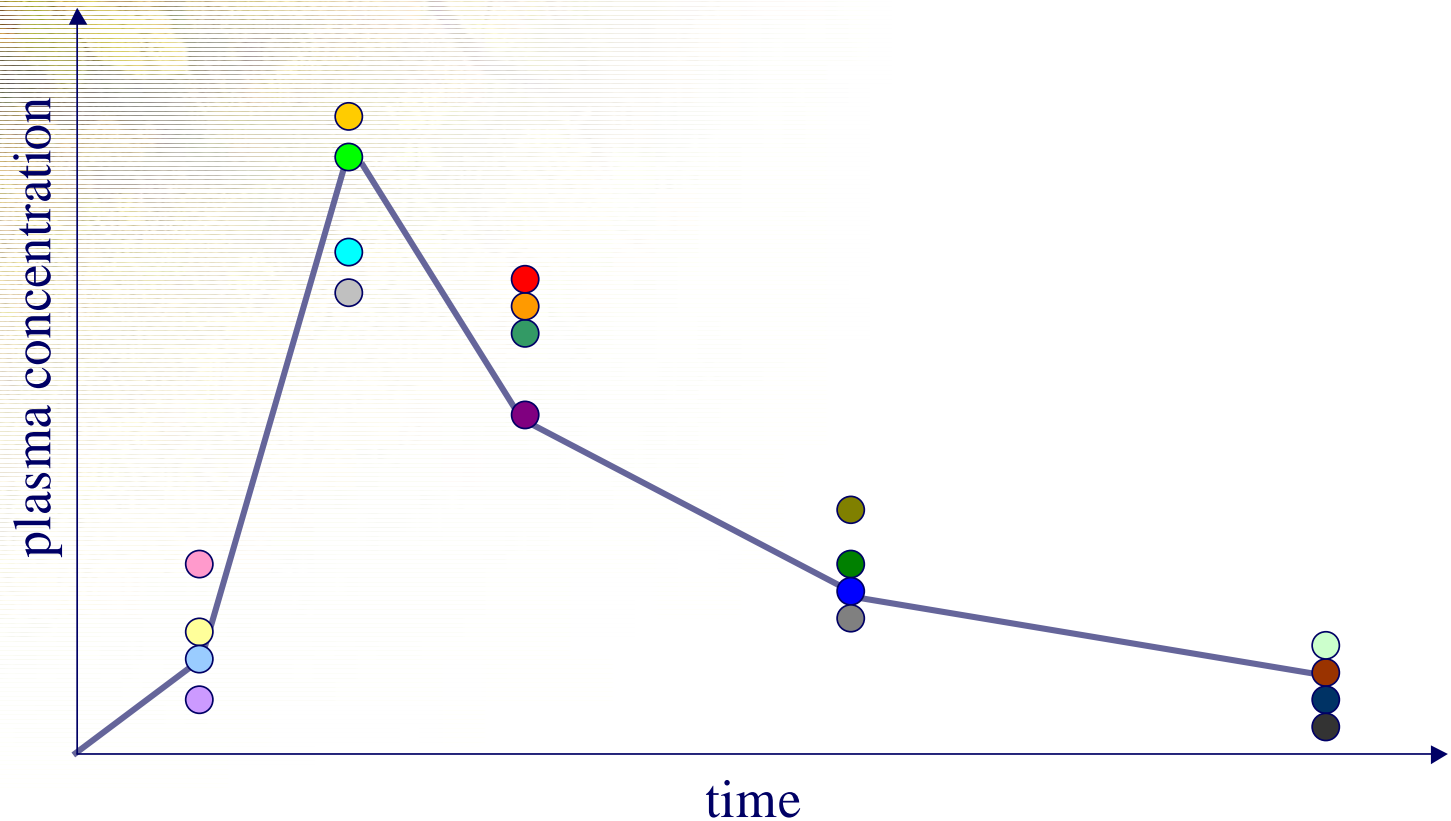
- AUCだけでなく、 $C_{max}$ や $T_{max}$ などの群間比較を行いたい  
→ PKパラメータのバラツキの評価が必要！
- 簡便な方法で



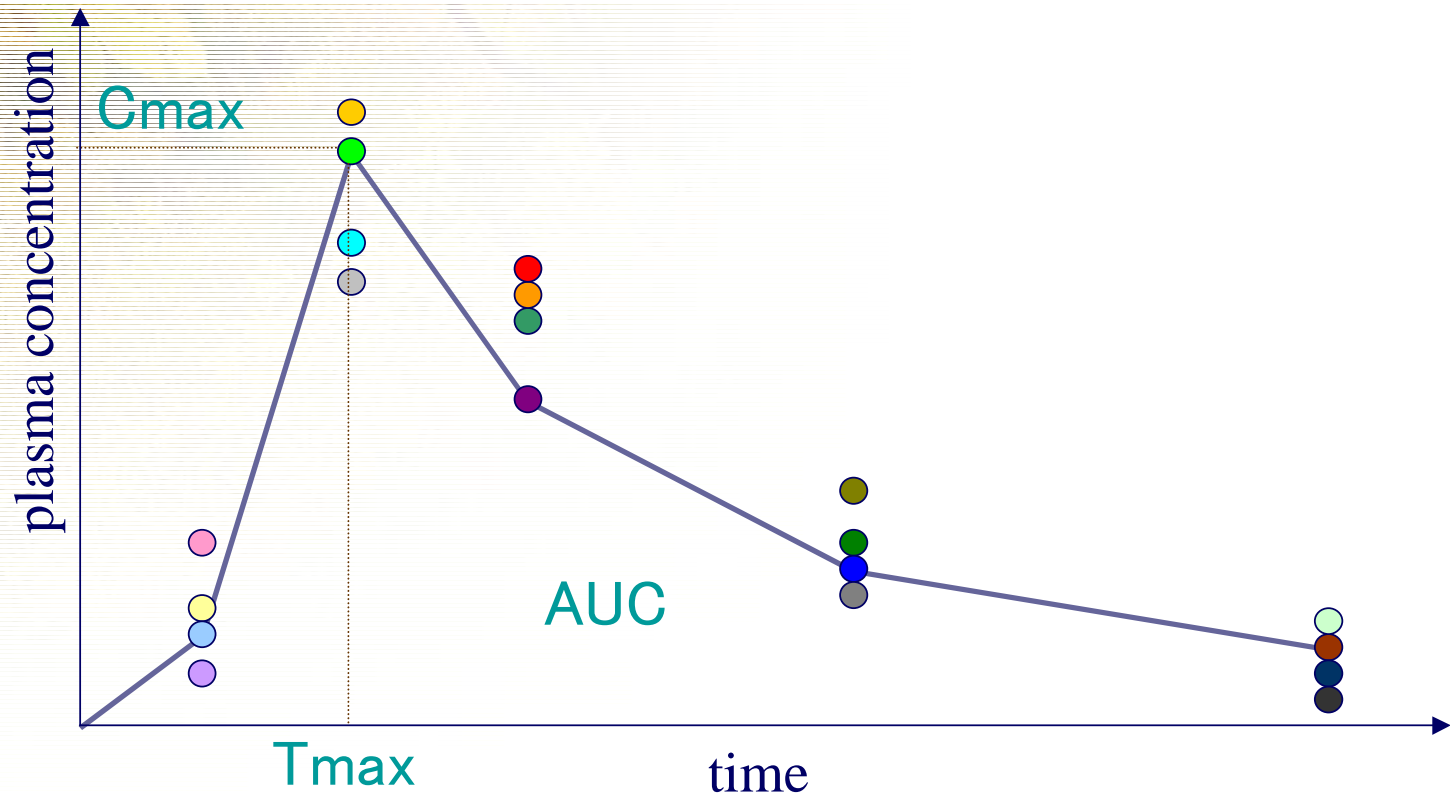
リサンプリング法により評価

→ リサンプリング + ノンパラメトリック法

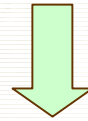
STEP 1 測定時点ごとに1個のデータをランダムに選択し、これらのデータを1個体から得られた経時反復測定値とみなす



STEP 2 Step 1で得られた経時反復測定値に基づいて  
PKパラメータを推定



**STEP 3** Step 1とStep 2の操作を1000回繰り返す、PKパラメータごとに、得られた1000個の推定値の平均値と標準偏差を算出



この平均値と標準偏差を、PKパラメータの推定値とその標準偏差とみなす

例：AUCの算出

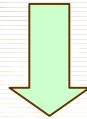
$Y_{ij}$  : 観測時点  $t_j$  ( $j = 0, 1, \dots, p$ )での個体  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ )の血漿中濃度,

$Y_{(l)j}$  :  $l$  ( $l = 1, 2, \dots, r$ )回目のリサンプリングで選択された観測時点  $t_j$  ( $j = 0, 1, \dots, p$ )の血漿中濃度

$$\widehat{\text{AUC}} = \frac{1}{r} \sum_{l=1}^r \text{AUC}_{(r)}, \quad \text{AUC}_{(r)} = \frac{1}{2} \left\{ (t_1 - t_0)Y_{(r)0} + \sum_{j=1}^{p-1} (t_{j+1} - t_{j-1})Y_{(r)j} + (t_p - t_{p-1})Y_{(r)p} \right\}$$

$$\widehat{\text{Var}}[\text{AUC}] = \frac{1}{r-1} \sum_{l=1}^r (\text{AUC}_{(l)} - \widehat{\text{AUC}})^2 \quad \leftarrow (\text{AUCの標準偏差})^2 = S^2$$

群間比較 Step 3で得られたPKパラメータとその標準偏差  
(Step 4) 投与群A:  $(M_A, S_A^2)$   
投与群B:  $(M_B, S_B^2)$



検定統計量:

$$Z = \frac{\sqrt{n}(M_A - M_B)}{\sqrt{S_A^2 + S_B^2}}$$

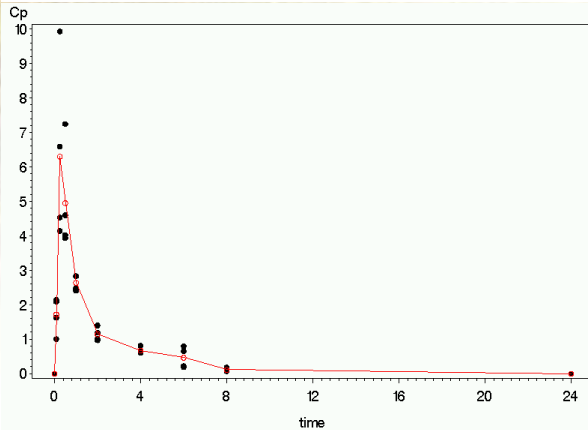
- 帰無仮説のもとで,  $Z \sim N(0,1)$
- $n$  : 各測定時点に割付けられた個体数

ある実験データに基づいて、PKパラメータとそのバラツキを評価

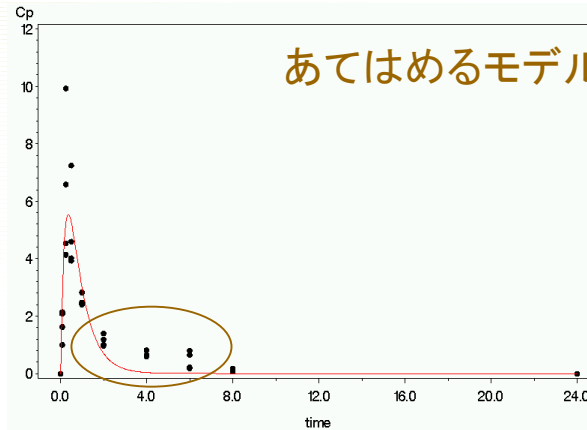
## PKパラメータの推定値(標準誤差)

PKパラメータ	リサンプリング法	平均法	1-コンパートメント	2-コンパートメント
			モデル	モデル
AUC(0-24)	10.384 (0.507)	10.326 (0.586)	6.321 (1.068)	10.403 (3.900)
AUC(0-∞)	10.405 (0.507)	10.347 ( - )	6.321 (1.068)	10.473 (4.524)
C <sub>max</sub>	6.833 (1.080)	6.300 ( - )	5.537 (0.385)	5.586 (0.341)
t <sub>max</sub>	0.329 (0.058)	0.250 ( - )	0.359 (0.040)	0.350 ( - )
t <sub>1/2</sub>	3.165 (0.169)	3.025 ( - )	0.462 (0.199)	3.665 (6.811)

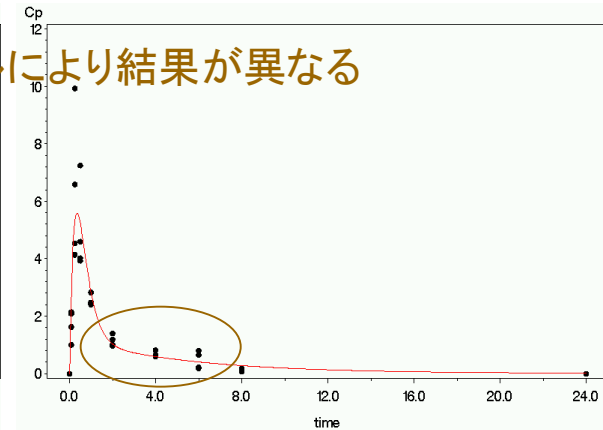
バラツキの評価が困難



平均法



1-コンパートメントモデル



2-コンパートメントモデル

あてはめるモデルにより結果が異なる

## シミュレーション検討

### ◆ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

- 1-コンパートメントモデルを利用して真の血漿中濃度曲線を仮定
- 平均二乗誤差(MSE)の点から, リサンプリング法と平均法を比較

### ◆ PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価

- AUCについて, リサンプリング法と平均法の結果を比較

### ◆ PKパラメータのバラツキの評価

- リサンプリング法を用いて評価したPKパラメータのバラツキの妥当性は？
- 1-コンパートメントモデルに個体間変動を考慮し, シミュレーションを実施
- 平均絶対偏差(MAD)を求める

## ◆ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

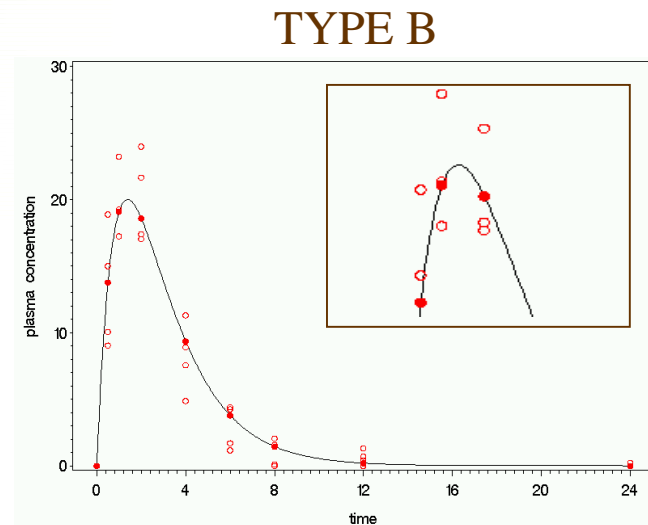
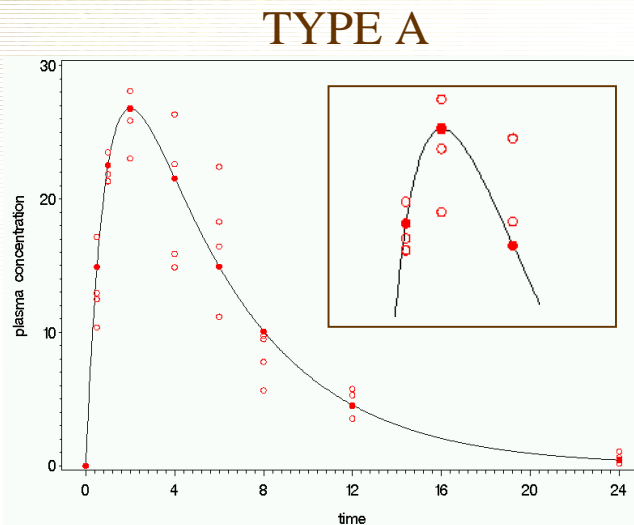
### - 評価方法 -

**STEP 1** 1-コンパートメントモデル  $f(t)$  を利用して真の血漿中濃度曲線を仮定  
 → この曲線に基づくPKパラメータを真値とする

**STEP 2** 測定時点  $t_j$  ごとに4個のデータ  $Y_{ij}$  を発生:  $Y_{ij} \sim N(f(t_j), \sigma_j^2)$

**STEP 3** STEP 2で生成したデータに基づいてリサンプリング法と平均法をそれぞれ適用し, PKパラメータを推定

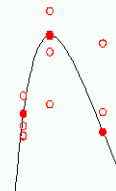
**STEP 4** STEP 2とSTEP 3の操作を1000回繰り返しMSEを算出



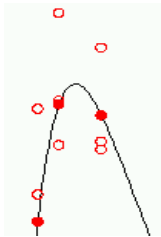
## ◆ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

### 推定値の分布とMSEの比較 - AUC(0-24) -

TYPE A (真値: 197.94)

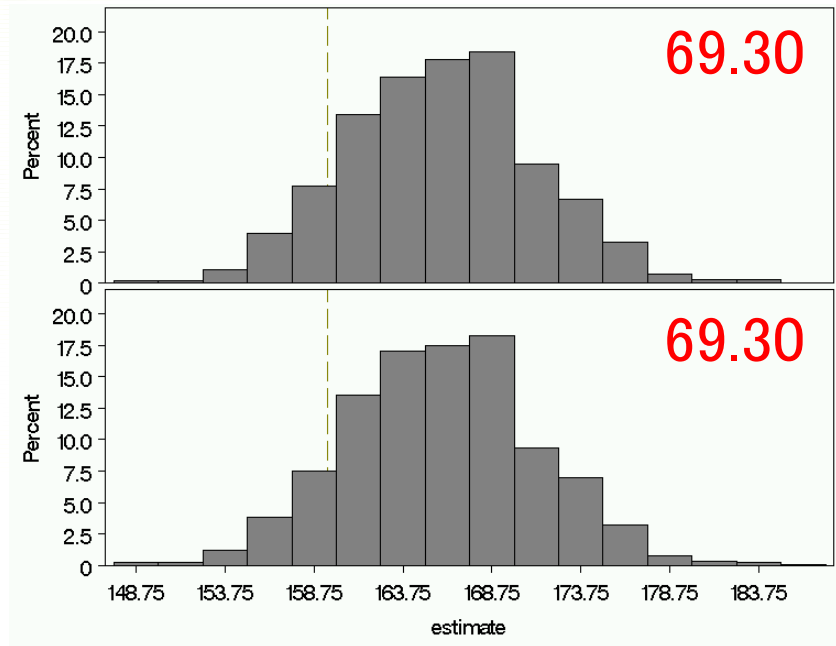
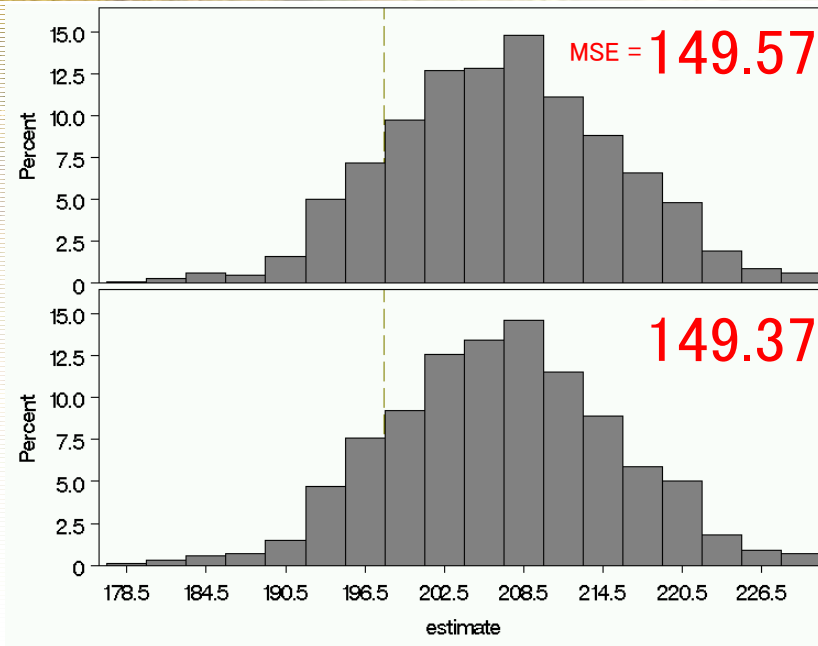


TYPE B (真値: 159.52)



平均法

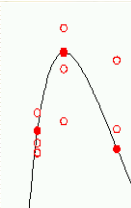
リサンプリング法



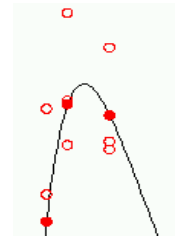
## ◆ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

### 推定値の分布とMSEの比較 - AUC(0-∞) -

TYPE A (真値: 200)

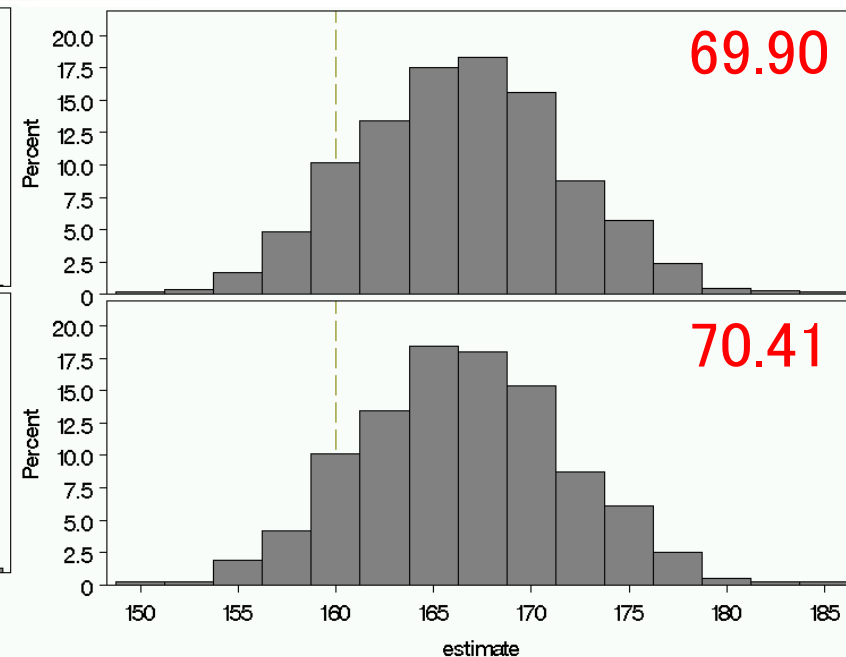
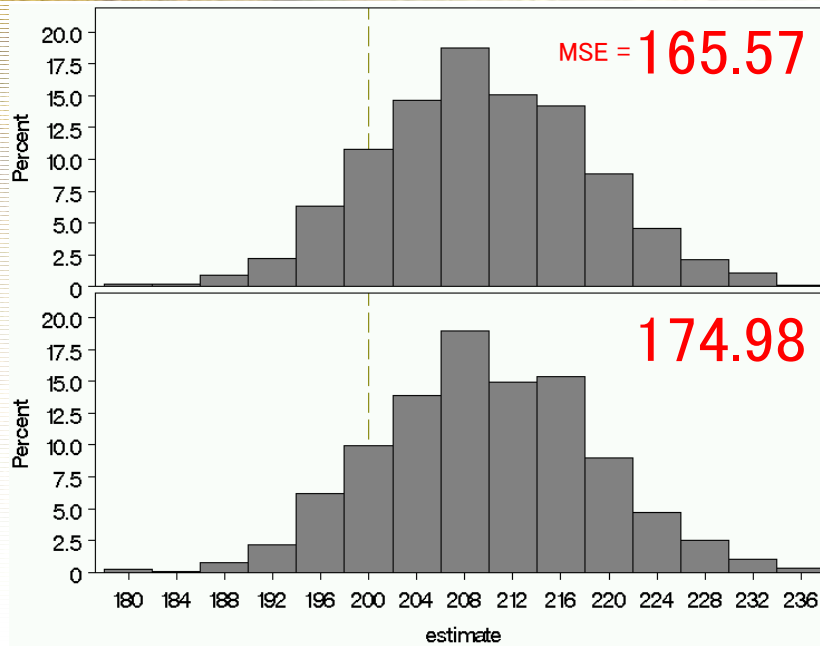


TYPE B (真値: 160)



平均法

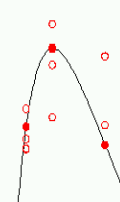
リサンプリング法



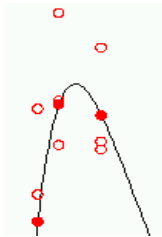
## ◆ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

### 推定値の分布とMSEの比較 - Cmax -

TYPE A (真値: 26.75)

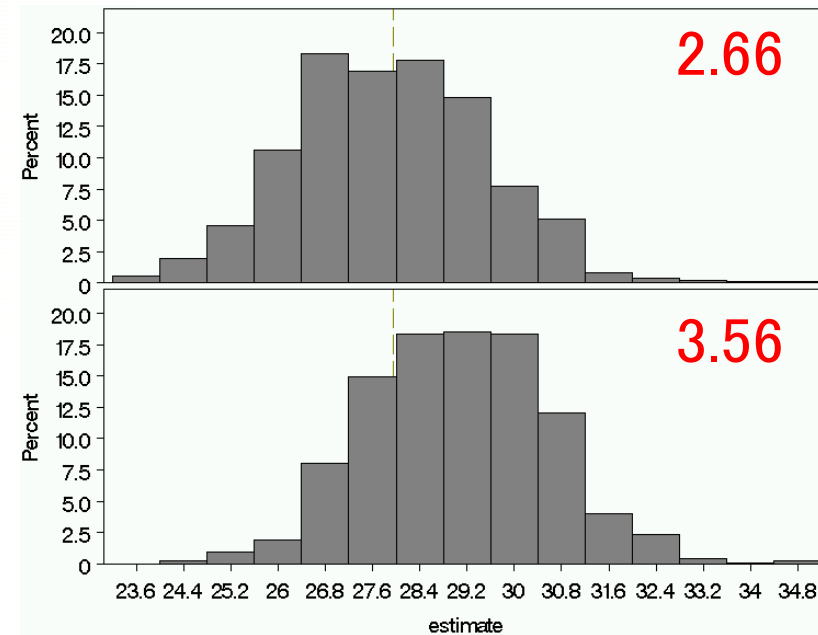
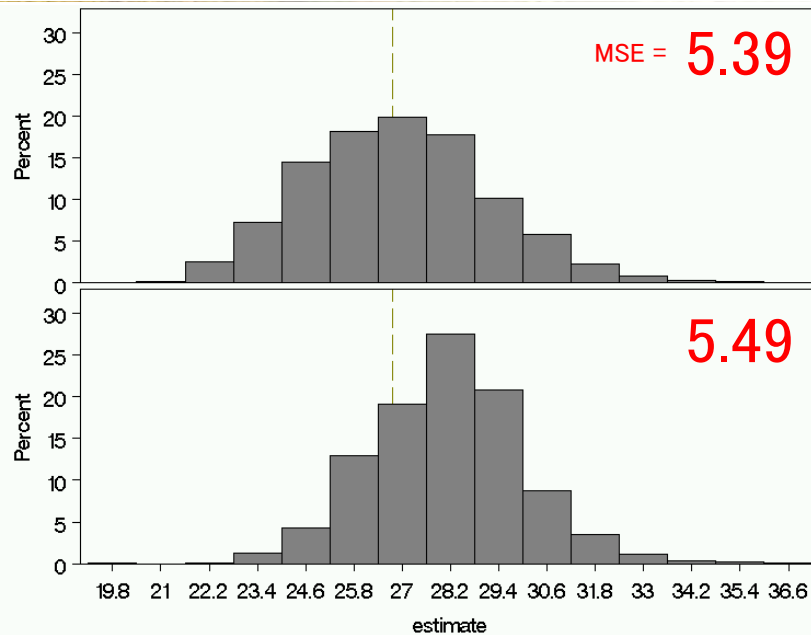


TYPE B (真値: 27.95)



平均法

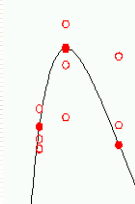
リサンプリング法



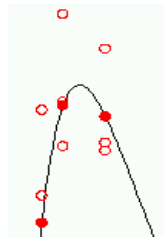
## ◆ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

### 推定値の分布とMSEの比較 - tmax -

TYPE A (真値: 2.01)

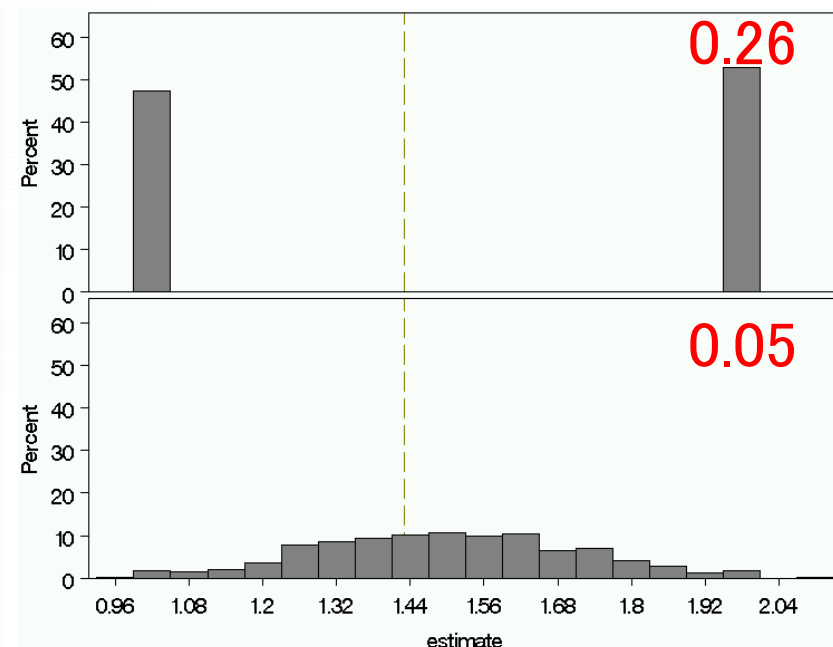
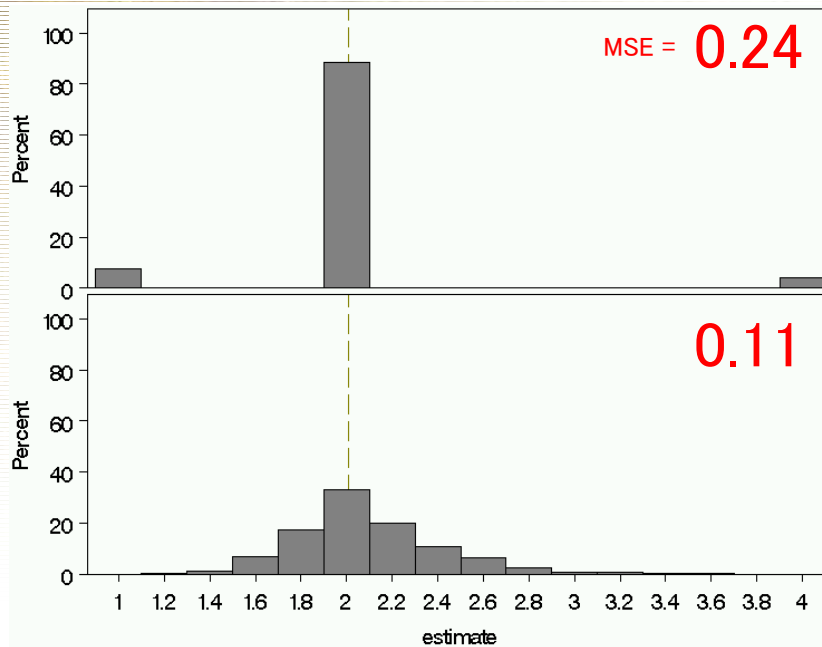


TYPE B (真値: 1.43)



平均法

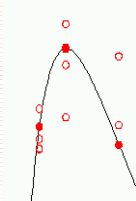
リサンプリング法



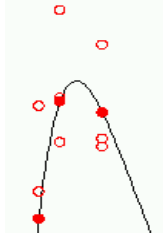
## ◆ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

### 推定値の分布とMSEの比較 - $t_{1/2}$ -

TYPE A (真値: 3.47)

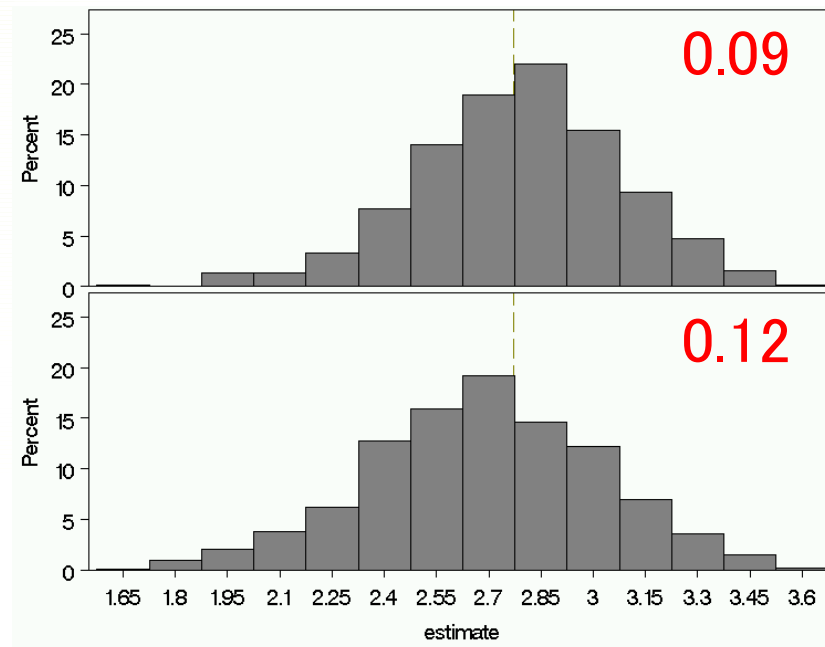
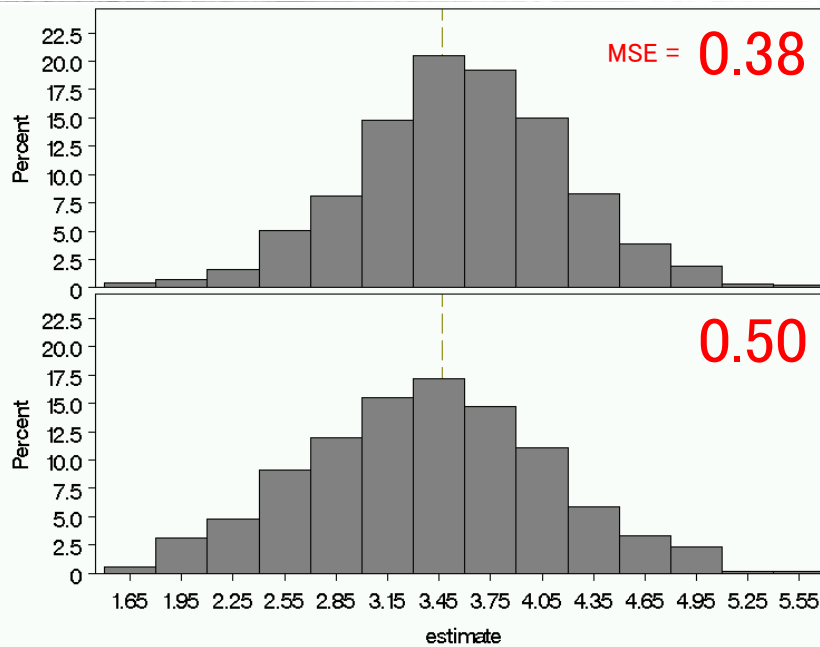


TYPE B (真値: 2.77)



平均法

リサンプリング法



## ◆ PKパラメータの群間比較におけるタイプエラーと検出力の評価

### – タイプエラーと検出力の評価方法 –

- STEP 1** 測定時点  $t_j$  での血漿中濃度  $Y_j$   
投与群A:  $Y_j \sim N(\mu_j^A, \sigma_j^2)$ , 投与群B:  $Y_j \sim N(\mu_j^B, \sigma_j^2)$
- STEP 2** 測定時点ごとに  $n$  個のデータを発生  
→ 非反復測定値とみなす
- STEP 3** STEP 2で生成したデータに基づいてリサンプリング法と平均法をそれぞれ適用し, PKパラメータの群間比較を行う
- STEP 4** STEP 2とSTEP 3の操作を1000回繰り返し, 有意差が認められた割合を算出

## ◆ PKパラメータの群間比較におけるタイプエラーと検出力の評価

各想定のもとで有意差が得られた割合(反復回数1000回): AUC

想定	評価方法	各測定時点の個体数			
		$n = 4$	$n = 6$	$n = 8$	$n = 10$
想定 1 (タイプ I エラー)	リサンプリング法	0.108	0.086	0.070	0.057
	平均法	0.065	0.052	0.051	0.041
想定 2 (AUC 差 1 での経験検出力)	リサンプリング法	0.349	0.416	0.523	0.551
	平均法	0.260	0.363	0.470	0.512
想定 3 (AUC 差 2 での経験検出力)	リサンプリング法	0.816	0.895	0.948	0.982
	平均法	0.742	0.862	0.939	0.981

\* 有意水準: 0.05

特に個体数が少ない場合, リサンプリング法は,

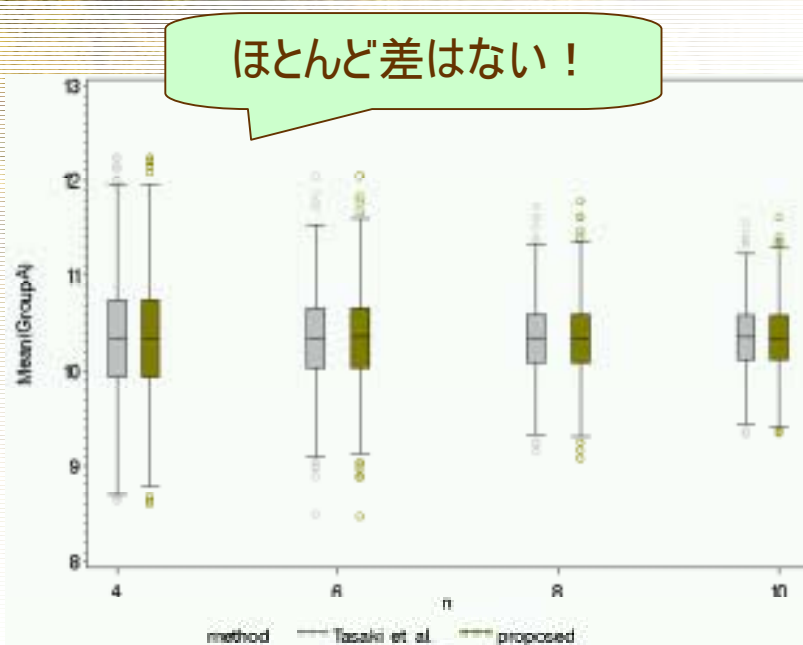
- ・ 平均法に比べて有意差が認められやすい!
- ・ タイプ I エラーは増大傾向!



# ◆ PKパラメータの群間比較におけるタイプエラーと検出力の評価

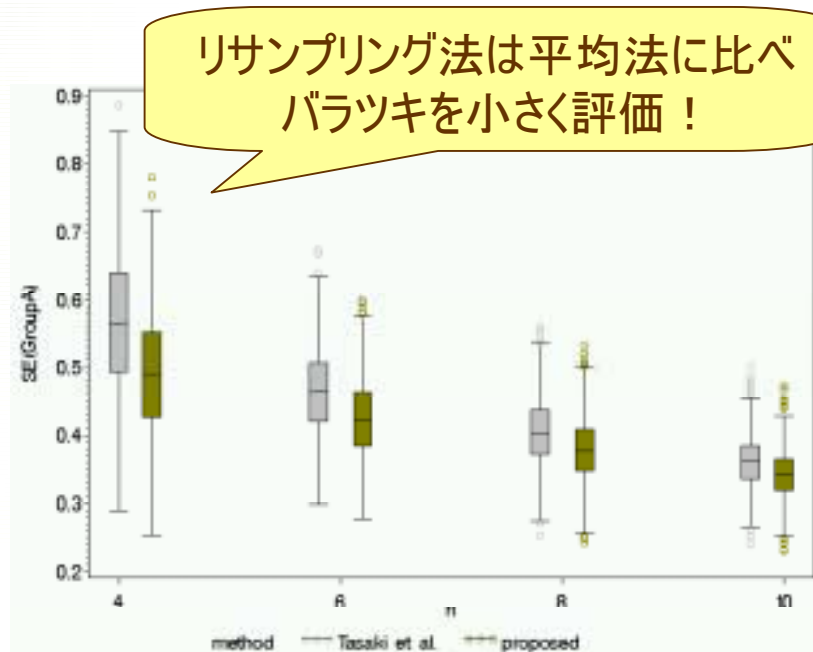
- 想定1 (タイプエラーの評価) に着目 -

## AUCとそのバラツキの箱ひげ図



AUC

- 左側: 平均法, 右側: リサンプリング法 -



AUCのバラツキ

- 左側: 平均法, 右側: リサンプリング法 -

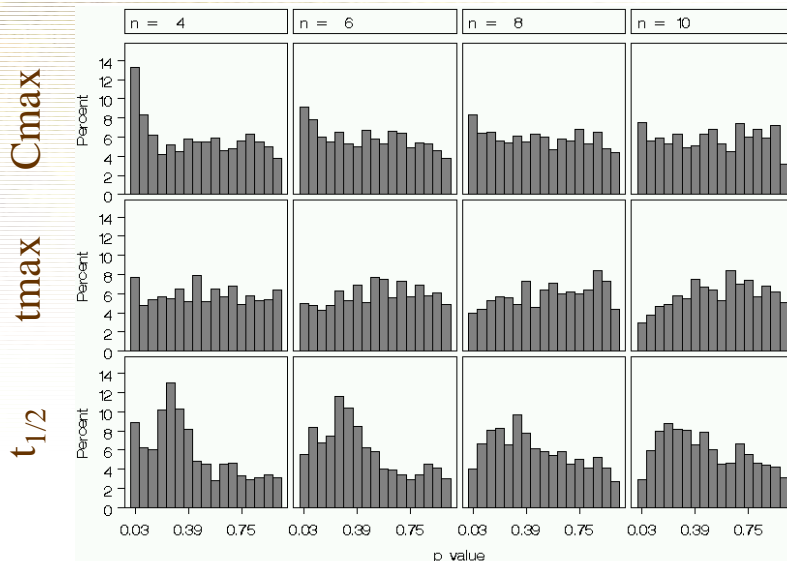
## ◆ PKパラメータの群間比較におけるタイプエラーと検出力の評価

リサンプリング法ではAUC以外のPKパラメータの群間比較が可能！

想定1のもとで有意差が認められた割合（反復回数1000回）

PK パラメータ	各測定時点の個体数			
	$n = 4$	$n = 6$	$n = 8$	$n = 10$
Cmax	0.114	0.083	0.068	0.061
tmax	0.067 <sup>†</sup>	0.041 <sup>‡</sup>	0.035	0.022
$t_{1/2}$	0.070	0.050	0.032	0.023

p値の分布



\* 群間比較を行った回数: † 996回, ‡ 999回  
\* 有意水準: 0.05

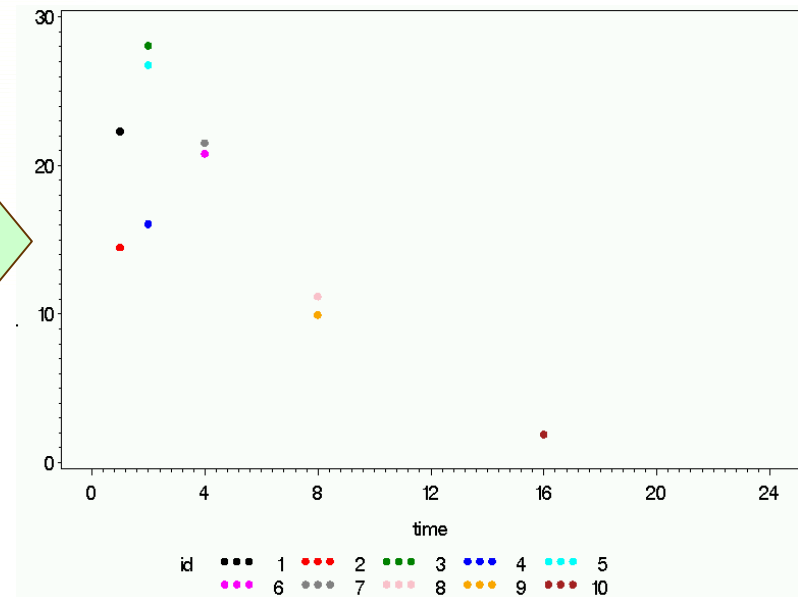
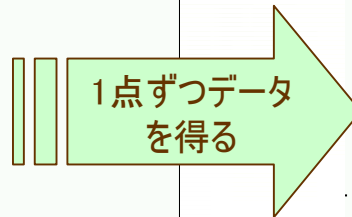
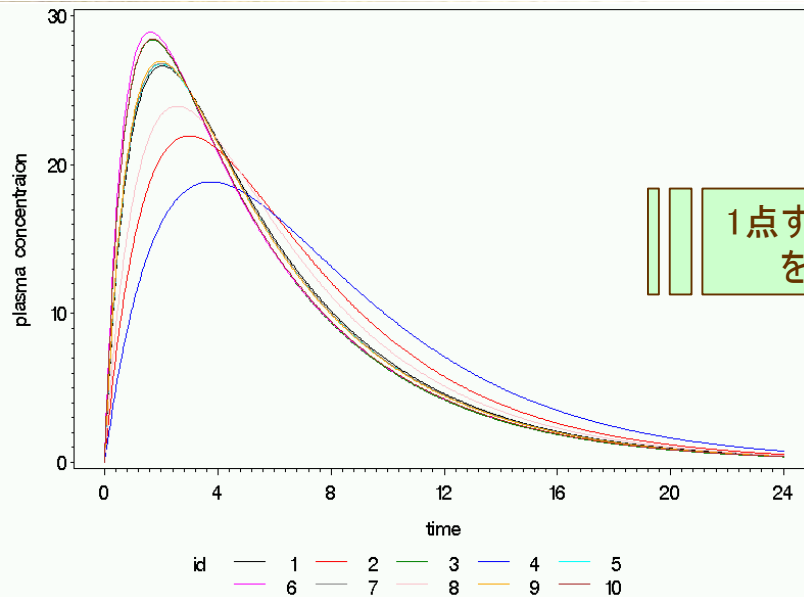
タイプエラーは個体数により変動

## ◆ PKパラメータのバラツキの評価

### - 評価方法 -

**STEP 1** 1-コンパートメントモデルに個体間変動を考慮し, 36個体  
 (= 4個体 × 9測定時点) 分の血漿中濃度曲線を生成.  
 → 36本の血漿中濃度曲線に基づきPKパラメータのバラツキ  
 を求め, 基準値とする

**STEP 2** 1個体の血漿中濃度曲線から, 所与の1測定時点でのデータを得,  
 これらを非反復測定値とみなす



## ◆ PKパラメータのバラツキの評価

**STEP 3** STEP 2で得られたデータに基づいてリサンプリング法を適用し、PKパラメータのバラツキを評価

**STEP 4** STEP 1～STEP 3の操作を1000回繰り返す.

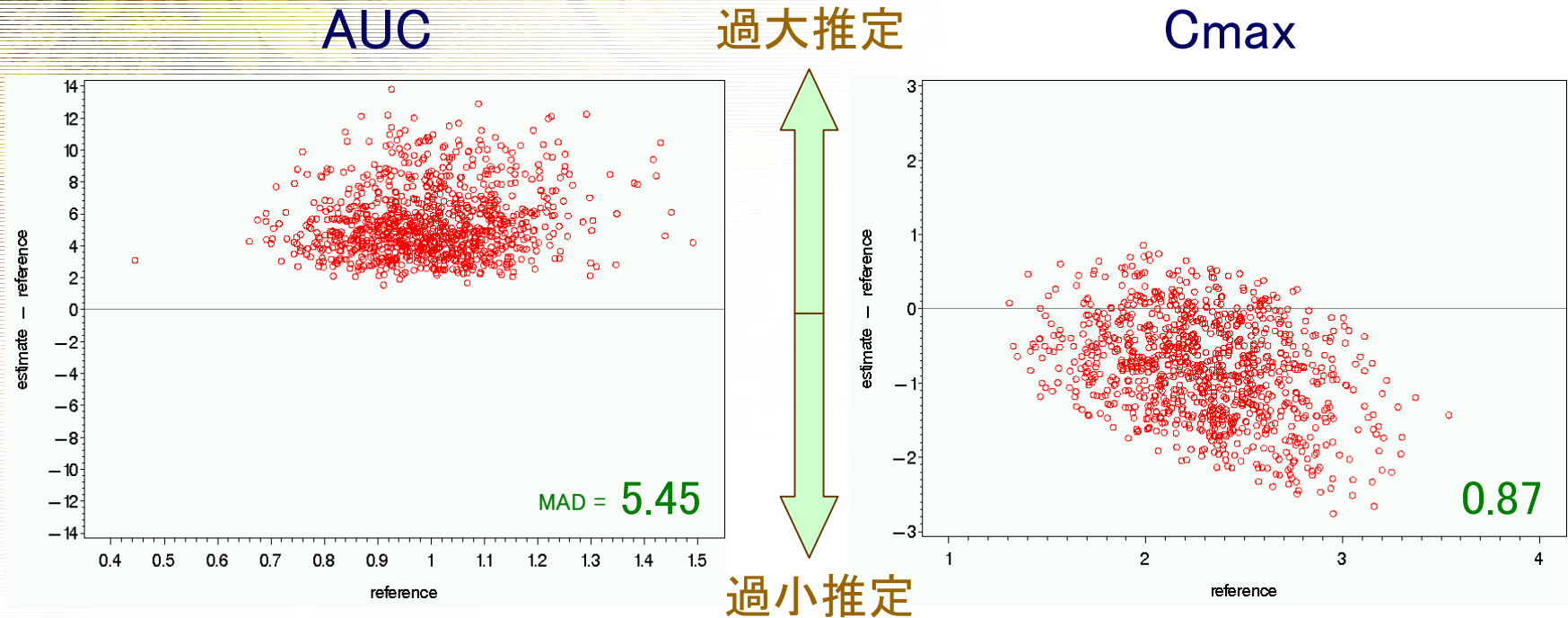
→ PKパラメータごとに平均絶対偏差(MAD)

$$\sum_i |(\text{推定値})_i - (\text{基準値})_i| / 1000$$

を求め、推定値の妥当性を検討する.

## ◆ PKパラメータのバラツキの評価

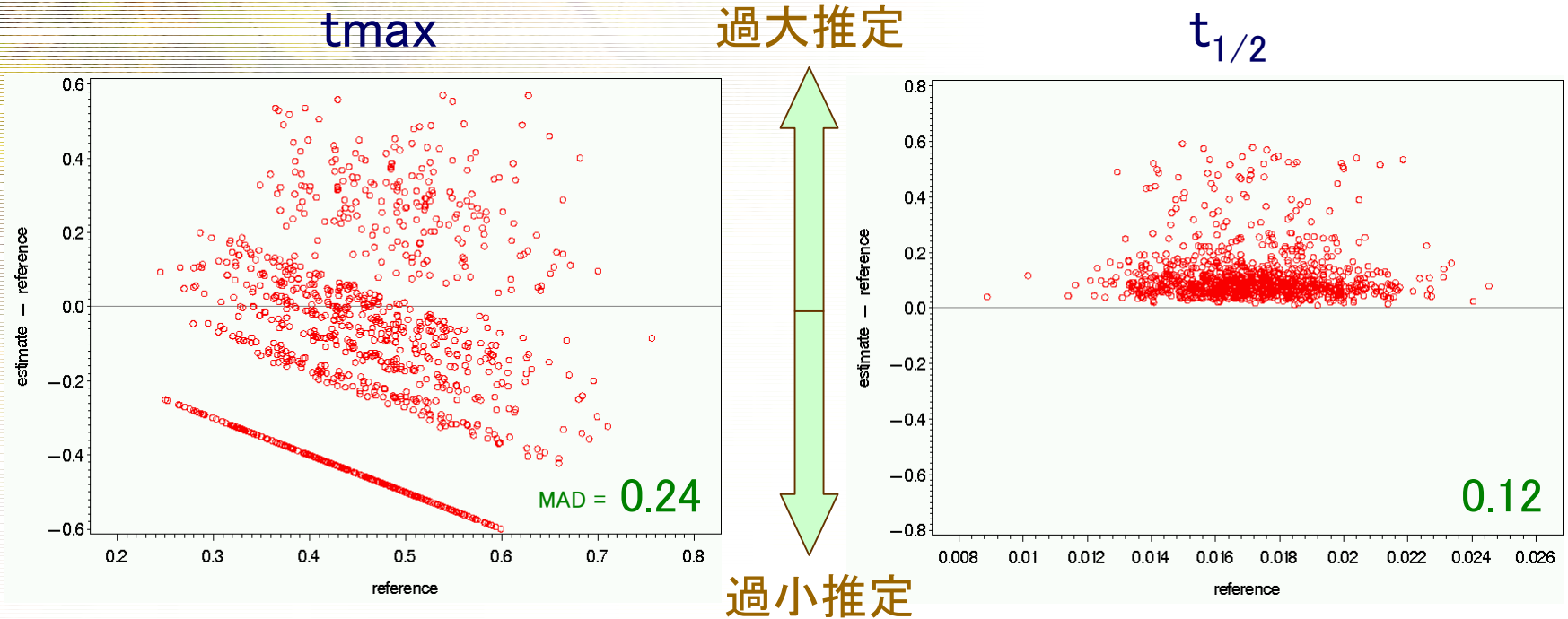
“(推定値 - 基準値)” 対 “基準値” のプロット



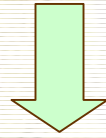
\* AUC: (リサンプリング法でのバラツキ) < (平均法でのバラツキ)

## ◆ PKパラメータのバラツキの評価

“(推定値 - 基準値)” 対 “基準値” のプロット



## ◆ 非反復測定値に基づくPKパラメータの群間比較の方法



### ◆ リサンプリング法 (リサンプリング + ノンパラメトリック法) に着目

- PKパラメータだけでなく、そのバラツキも評価可能
- 比較的簡便である

#### □ PKパラメータの推定値の妥当性の検討

→ 平均法と比べて大きな差はない

#### □ PKパラメータの群間比較におけるタイプエラーと検出力の評価

→ 個体数が少ない場合、リサンプリング法は平均法に比べてタイプエラーが増大する傾向にあった

#### □ PKパラメータのバラツキの評価

→ AUC,  $t_{1/2}$  は過大推定,  $C_{max}$  は過小推定される傾向にあった

→ バラツキの評価に関しては、さらに検討が必要