

SASにおける微分方程式モデルのあてはめ

森 由美子¹・田崎武信²

¹住商情報システム(株) データサイエンス部ビジネスパートナー

²塩野義製薬(株) 解析センター

Estimation of parameters in differential equation models using SAS

Yumiko Mori ¹, Takenobu Tasaki ²

¹ Data Science Div. Business Partner, Sumisho Computer Systems Corp.

² Biostatistics Dept., Shionogi & Co.,Ltd.

発表の流れ

- はじめに
- 例証のためのモデル
- 独立したSASプログラム
- NLINプロシジャとの結合
- 応用
- まとめ

はじめに

- 動機
 - Win-Nonlinでは、ふつうの解析解モデルと微分方程式モデルをともに扱うことができる。
 - SASでは、微分方程式モデルのほうを扱うプロシージャがない。

モデルを利用する薬物動態解析の出発点
は微分方程式である！



SASでも微分方程式モデルに挑戦

2

例証のためのモデル

- 経口1コンパートメントモデル
(パラメタが2個のモデル)

$$\frac{dZ_1(t)}{dt} = -k_{ab}Z_1(t) \quad \text{投与部位での薬物量変化 (1)}$$

$$\frac{dZ_2(t)}{dt} = k_{ab}Z_1(t) - k_{el}Z_2(t) \quad \text{体循環血中の薬物量変化 (2)}$$

初期条件 : $Z_1(0) = D$ (投与量)、 $Z_2(0) = 0$

パラメタ : k_{ab} :一次吸収速度定数、 k_{el} :一次消失速度定数

3

モデルにあてはめる観測値が薬物量ではなく血液中薬物濃度するとき

- 分布容積のパラメタを導入
 - (2)の式の両辺を分布容積 V_d (正確にはバイオアベイラビリティ F を加えた V_d / F) で割ると

$$\frac{dZ_2(t)/V_d}{dt} = \frac{k_{ab}}{V_d} Z_1(t) - k_{el} Z_2(t)/V_d$$

となる。 $Z_2(t)/V_d$ を血液中の薬物濃度 $C_2(t)$ とおけば、

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = \frac{k_{ab}}{V_d} Z_1(t) - k_{el} C_2(t) \quad (2)'$$

- パラメタが k_{ab}, k_{el}, V_d 3個のモデル

4

独立したSASプログラム

実測値

①連立微分方程式の
数値解

※ルンゲクッタ法

②パラメタ推定
(重み付き) 最小二乗法
※シンプレックス法

③パラメタ推定値の標準誤差を推定
※ブートストラップ法

5

①連立微分方程式の数値解を求める

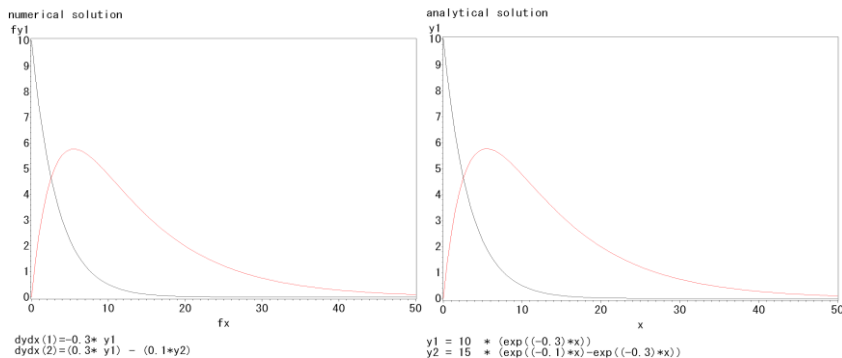
• ルンゲ・クッタ法

- 連立常微分方程式の数値解を求めるために古典的な4次のルンゲ・クッタ法を採用した。
- m 個の微分方程式、その初期値、刻み幅を与える

6

ルンゲクッタ法による数値解の検証

- $k_{ab} = 0.3, k_{el} = 0.1$ の経口1コンパートメントモデルの数値解と解析解



7

② パラメタを推定する

- 残差あるいは重み付き残差の平方和の最小化により、パラメタを推定した。
- 最小化の方法としてシンプレックス法を採用した。

8

③ パラメタ推定値の標準誤差を推定する

- ブートストラップ法
 - あてはめたモデルからの予測値を求める: $\hat{y}_j, j=1, \dots, T$
 - あてはめたモデルからの残差を求める: $e_j = y_j - \hat{y}_j, j=1, \dots, T$
 - それらの残差の負値を求める: $-e_j, j=1, \dots, T$
 - 以下の手順を B 回繰り返す: ($b=1, \dots, B$)
 - $2T$ 個の「残差」 $\{e_j, -e_j, j=1, \dots, T\}$ から T 個を復元抽出する
 - 擬似観測値を生成する: $y_j^b = \hat{y}_j + e_j^b, j=1, \dots, T$
 - モデルを擬似観測値にあてはめ、パラメタを推定する
 - B 通りのパラメタ推定値の標準偏差をパラメタ推定値の標準誤差とする。

9

①②③の機能を統合マクロ・プログラム

• マクロの引数

– 数値解を求めるための引数

• 連立微分方程式モデルの記述

$$\frac{dZ_1(t)}{dt} = -k_{ab}Z_1(t) \quad , \quad \frac{dZ_2(t)}{dt} = k_{ab}Z_1(t) - k_{el}Z_2(t)$$

$$\text{dydx1} = -p1 * y1 \quad | \quad \text{dydx2} = (p1*y1) - (p2*y2)$$

y1のxによる微分式をdydx1と表現し、x, y1, y2, ...を用いて記述する。推定するパラメタはp1, p2, ...とする。

y2のxによる微分式をdydx2と表現し、同様に記述する。
n個の微分方程式は | (バー) で連結する。

10

– 数値解を求めるための引数(つづき)

- 初期条件
- 刻み幅

– パラメタ推定のための引数

- 初期設定
 - パラメタの存在範囲を規定するものではない。
- 最大繰り返し回数
- 推定許容誤差

– ブートストラップの繰り返し回数

– 実測値のデータセット

- 変数名は x, y1, y2, ... とする(微分方程式に対応させる)

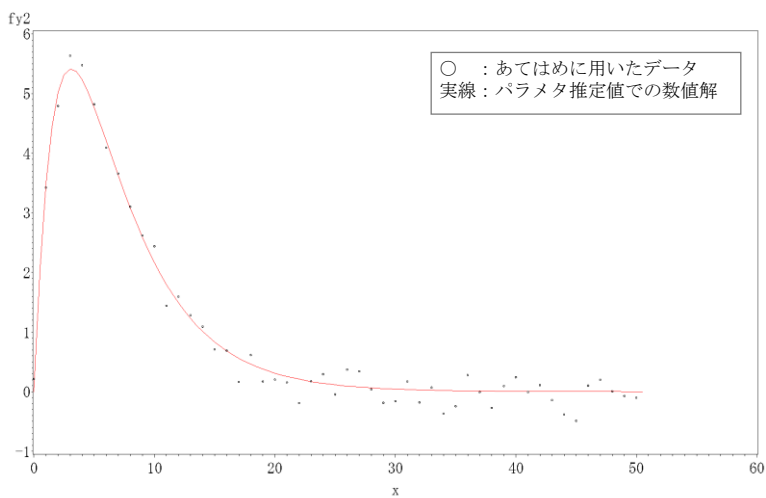
11

統合マクロの検証

- 実測データとして $k_{ab} = 0.5, k_{el} = 0.2$ の経口1コンパートメントモデルで体循環血中の薬物量に誤差を加えたものを利用

12

データ(プロット点)とあてはめたモデル(赤の曲線)



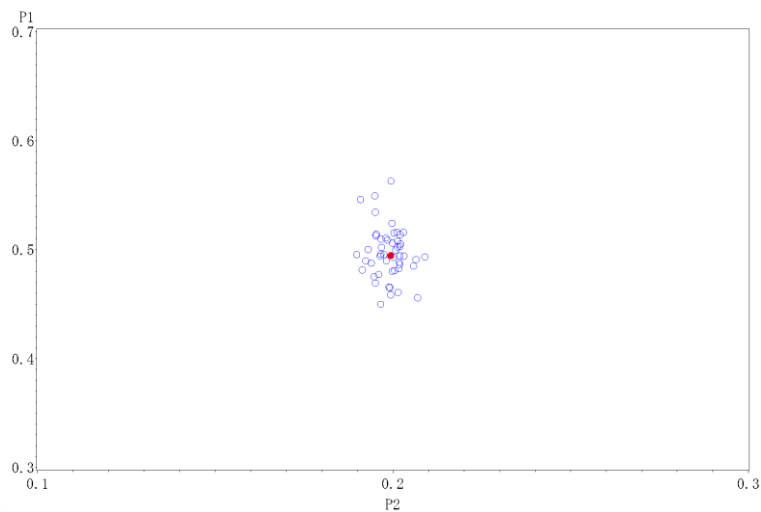
P1=0.4947759603
 P2=0.1993914727

13

統合マクロ・プログラムのアウトプットウィンドウ

【RK_パラメタ推定の結果の出力】				
P1	P2	目的関数	シンプレックス繰り返し回数	
0.49478	0.19939	2.14246	30	
【BootStrapの結果】 パラメタ推定値の標準偏差				
BootStrap回数	P1_Mean	P1_StdDev	P2_Mean	P2_StdDev
50	0.49690	0.023199	0.19889	.004140451

もとの推定値(●)とB=50個のブートストラップ推定値(○)



NLINプロシジャの機能拡張(ルンゲクッタ法の組み入れ)

- 微分方程式の数値解をルンゲ・クッタ法で求める手順をNLINプロシジャに組み入れたプログラムを開発した

```
model yy&y.=ty[&y];
```

モデルからの値

観測値

16

機能拡張NLINプロシジャの検証

- 実測データとして $k_{ab} = 0.5, k_{el} = 0.2$ の経口1コンパートメントモデルで体循環血中の薬物量のほうに誤差を加えたものを利用

17

ルンゲ・クッタ法を組み入れたNLINプロシジャからのアウトプット

NLIN プロシジャ

従属変数 yy2

手法: Gauss-Newton

反復計算の段階

反復	p1	p2	平方和
0	0	0	185.0
1	0.000810	0	182.1
2	0.00995	0.5835	171.5
3	0.0839	3.5768	170.9
4	0.1266	0.4495	79.8097
5	0.2170	0.2916	30.0797
6	0.3878	0.1940	4.1176
7	0.4939	0.1984	1.7788
8	0.5197	0.1971	1.7110
9	0.5209	0.1971	1.7108
10	0.5210	0.1971	1.7108

NOTE: 収束基準は満たされました。

推定の要約

手法	Gauss-Newton
反復回数	10
サブ反復回数	6
平均 サブ反復回数	0.6
R	3.081E-6
PPC(p1)	8.136E-7
RPC(p1)	0.000047
Object	3.147E-8
目的関数	1.710802
読み込んだオブザベーション数	51
使用されたオブザベーション数	51
欠損値のオブザベーション数	

NOTE: 切片はモデルに指定されていません。

NLINプロシジャつづき

変動因	自由度	平方和	平均平方	F 値	近似Pr > F
Model	2	183.3	91.6527	2625.08	<.0001
Error	49	1.7108	0.0349		
Uncorrected Total	51	185.0			

パラメータ	推定値	近似標準誤差	95% 近似信頼限界
p1	0.5210	0.0199	0.4809 0.5610
p2	0.1971	0.00348	0.1901 0.2040

近似相関行列

	p1	p2
p1	1.0000000	-0.2102044
p2	-0.2102044	1.0000000

さっきのスライド

統合マクロ・プログラムのアウトプットウィンドウ

【RK_パラメタ推定の結果の出力】				
P1	P2	目的関数	シンプレックス繰り返し回数	
0.49478	0.19939	2.14246	30	
【BootStrapの結果】 パラメタ推定値の標準偏差				
BootStrap回数	P1_Mean	P1_StdDev	P2_Mean	P2_StdDev
50	0.49690	0.023199	0.19889	.004140451

20

微分方程式モデルをもう1つ(1)

• 硫黄島の激戦

- ランチェスターの二次法則の例証
- 出典 佐藤總夫(1984). 自然の数理と社会の数理 微分方程式で解析する I. 日本評論社

21

エンゲルによるモデル

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha y + p(t) \quad \dots(1)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\beta x$$

- α は日本軍がアメリカ軍に、 β はアメリカ軍が日本軍に与える損害率 (正の定数)
- x はアメリカ軍の兵力、 y は日本軍の兵力、 $p(t)$ は戦闘期間中に補給されたアメリカ軍の兵力

22

- 初期条件
 $x(0) = 0, y(0) = 21,000$

- アメリカ軍の兵力の補給

$$p(t) = \begin{cases} 54,000, & 0 \leq t < 1 \\ 0, & 1 \leq t < 2 \\ 6,000 & 2 \leq t < 3 \\ 0, & 3 \leq t < 4 \\ 0, & 4 \leq t < 5 \\ 13,000 & 5 \leq t < 6 \\ 0, & 6 \leq t \end{cases}$$

23

統合マクロによる解析

- 微分方程式の $p(t)$ を処理するために統合マクロにad-hocな修正を加えた。

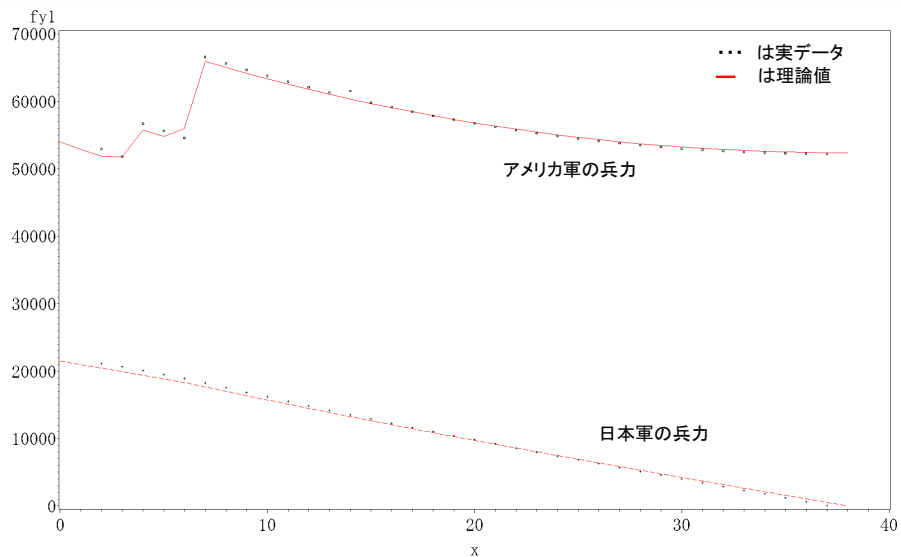
- モデルの記述

$$dydx1 = -p1 * y2 + \text{additional} \quad |$$

$$dydx2 = -p2 * y1$$

※ $p(t)$ をadditionalとした

24



P1=0.0515080196
P2=0.010023191

25

$$\alpha \equiv p1 = 0.051508$$

$$\beta \equiv p2 = 0.010023$$

- 著書中の推定値 $\alpha = 0.0544$

$$\beta = 0.0106$$

- アメリカ軍と日本軍の交換比は $E = \alpha/\beta = 0.0515/0.0100 = 5.15$

となり、日本軍はアメリカ軍に比べて、圧倒的な兵力の不足、劣性な武器・弾薬しかもたなかったにもかかわらず、それを巧みな戦術ではね返し、じつに効果的な戦闘を展開したことがわかる。

26

微分方程式モデルをもう1つ(2)

エタノールの非線形速度論

- エタノール28gを30分間点滴投与したときの血中エタノール濃度(2-コンパートメントモデル)
- 出典 Johan Gabrielsson and Daniel Weiner. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis Concepts & Applications (3rd edition)

$$\frac{dZ_1(t)}{dt} = \left\{ \text{Finfl} - \frac{V_{\max}}{K_m + Z_1(t)} Z_1(t) - Cl_d Z_1(t) + Cl_d Z_2(t) \right\} / V_c$$

$$\frac{dZ_2(t)}{dt} = \left\{ Cl_d Z_1(t) - Cl_d Z_2(t) \right\} / V_t$$

27

統合マクロによる解析

- 初期条件

$$Z_1(0) = 0, Z_2(0) = 0$$

- 投与量

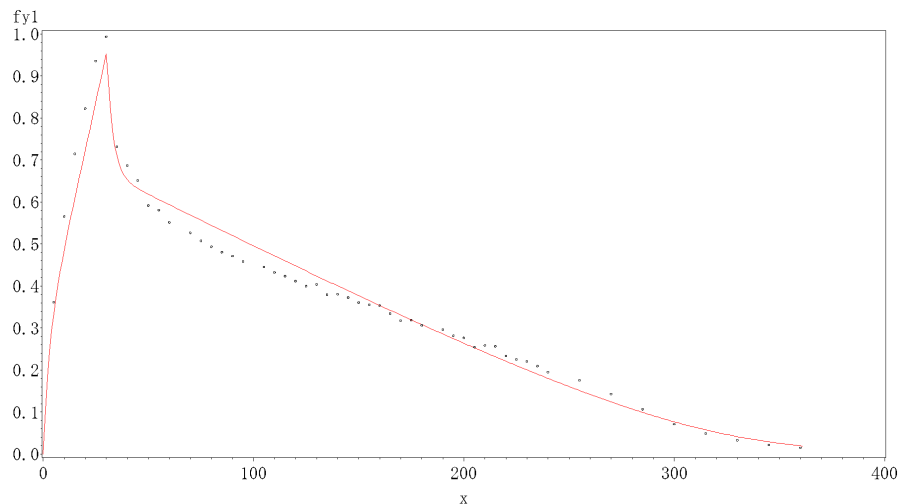
28gを30分間定速で静注 $F_{inf1} = 28/30$

※投与量进行处理するために統合マクロにad-hocな修正を加えた。

- パラメタ推定

重み付き最小二乗法(重み = 1/モデル値)

28



P1=7.4980114018
P2=2.0433638118
P3=29.134681297
P4=0.099940963
P5=0.0604750341

まとめ

- ・ 実測値を1つの変数(今回のテストでは体循環血中濃度)だけに与えるなら、NLINプロシジャの機能を拡張することで微分方程式モデルをあてはめることができた。
- ・ 硫黄島の激戦の例では、 x と y の2変数の実測値にあてはめる必要があった。このため、独自のマクロのほうを利用した。
- ・ 今回行ったNLINプロシジャの機能拡張と同様のものはNLMIXEDでも可能である。

30

まとめ

- ・ 薬物動態解析などにおける速度論モデルの基本は連立微分方程式である。その解析解によるモデルのあてはめにSASではNLINプロシジャを利用できる。しかし、解析解が与えられていない場面も少なくない。このような場面で今回私どもが開発したプログラムは大いに活躍できると考えている。

31

End of file