

非線形混合効果モデルにおける Visual Predictive Check (VPC)の 性能に関する検討

○寺内理絵、新城博子、笠井英史
株式会社ベルシステム24 医薬関連サービス本部 臨床管理1局

Examination of the performance
of visual predictive check (VPC)
in nonlinear mixed-effect model

Rie Terauchi Hiroko Shinjo Hidefumi Kasai
Clinical Study Management Department 1,
BELLSYSTEM24, Inc.

要旨

構築されたモデルの検証方法の1つであるVPC (Visual Predictive Check) は、近年、繁用されるようになってきているが、その性能について検討した報告を著者らは聞かない。

そこで、非線型混合効果モデルを用いたいくつかの状況の下で性能を検討した。

キーワード: 非線形混合効果モデル VPC 母集団薬物動態解析 model validation

発表構成

1. 背景
2. VPC
3. VPCに関する議論点
4. 事例
5. 性能の検討
6. まとめ

1. 背景 モデル検証の必要性[1/2] (1),(2)

トライアルシミュレーション

Critical Path Opportunities Report & List, FDA (2006)

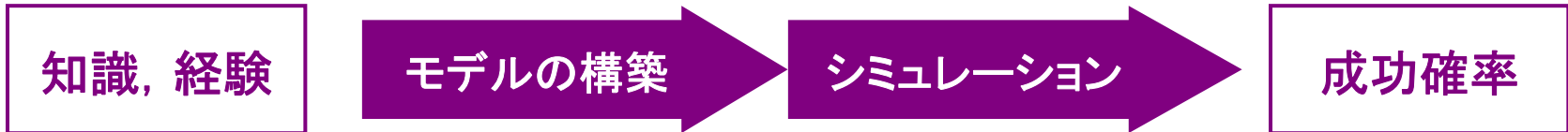
実際の試験を行わずに、効果と副作用によるリスクを勘案したうえでの成功確率を定量的に予測する

早期の予測により 開発中止によるコストの浪費を減少

- 海外の試験
- 過去の試験
- 病態プロファイル
- 薬物プロファイル
- 試験モデル
- 病態進行モデル
- 薬物モデル



試験A-1 50%
 試験A-2 23%
 試験B 40%
 試験C-1 88%



1.背景 モデル検証の必要性[2/2]

母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics, PPK) 解析

- ・ 医薬品開発における薬物動態の検討として使われる解析手法
- ・ 非線形混合効果モデル (nonlinear mixed-effect model) に基づく

PPKモデル構築の手順

コンパートメントモデルの探索



誤差構造を検討

基本モデル構築



共変量の影響を検討



最終モデル構築

構築過程では
構造モデルの仮定
誤差モデルの仮定
など多くの仮定を置く

1.背景 モデル検証の方法

ブートストラップによる方法

リサンプリングで得られたデータセットに繰り返しモデルを適用

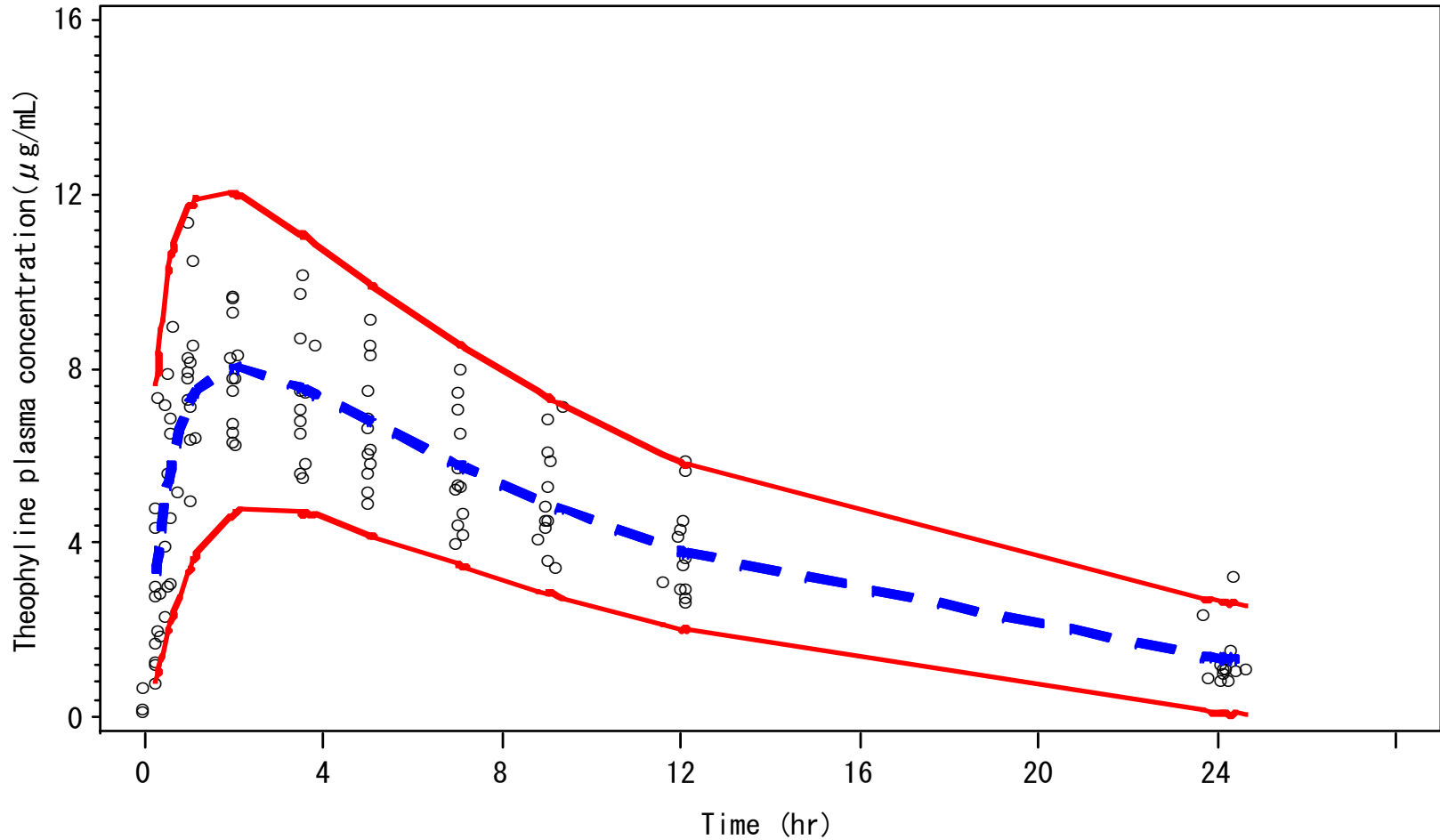
- 解析成功率 ⇒ モデルの安定性の検証
- 算出された推定値の平均値 ⇒ パラメータ推定値の妥当性を検証

VPC (Visual Predictive Check)

PPK解析において、構築されたモデルの予測性能を検証

シミュレーションデータと実測値とを**グラフィカル**に比較

2.VPC (3),(4)



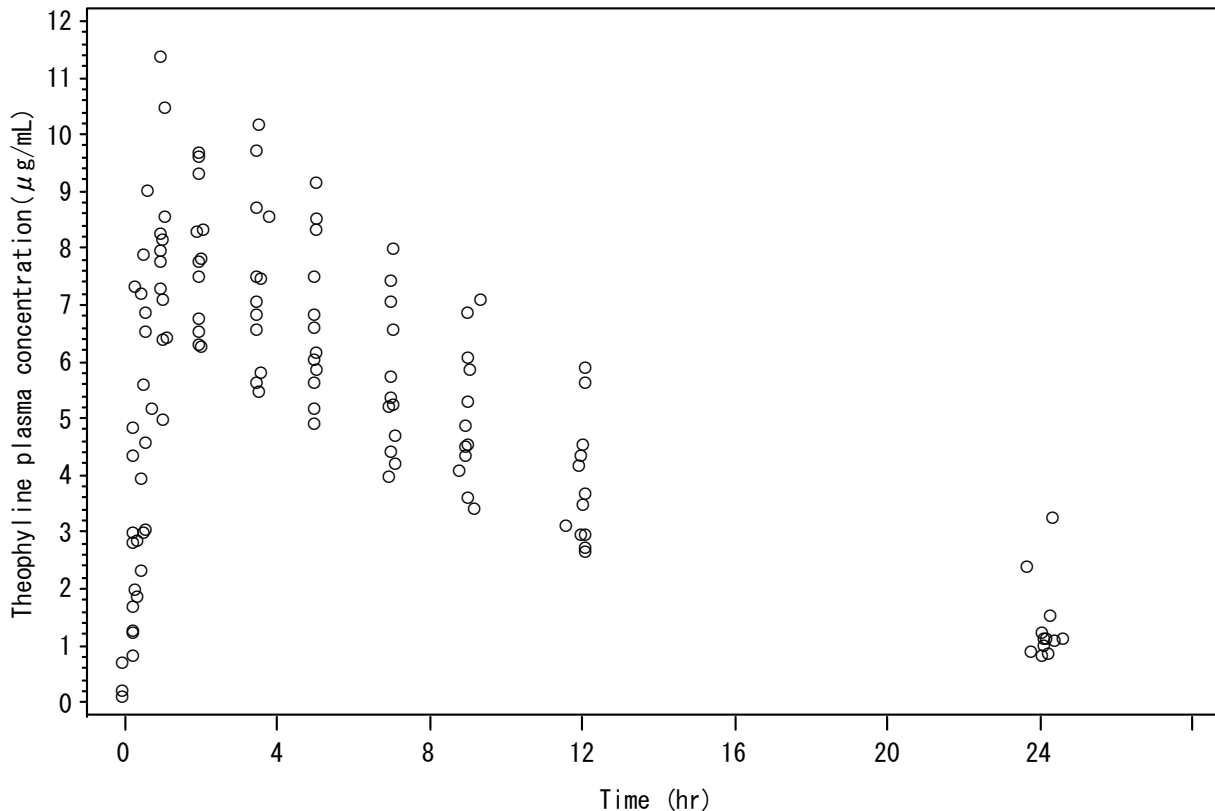
シミュレーションデータ : 5%点 50%点 95%点

3. VPCの議論点

構築されたモデルのパラメータに基づき
シミュレートした区間(90%区間等)と
実測値から得られる区間に
違いはないだろうか？

4. 事例 [1/7] (5)

血漿中テオフィリン濃度データ用いた事例



- 症例数
12例
- データ
経口投与後25時間
までの血漿中濃度
を測定
- 採血ポイント数
11ポイント
- モデル
一次吸収過程を持つ
1コンパートメント
モデル

4. 事例 [2/7]

記号法

$$C_{ij} = \frac{D \cdot ke_i \cdot ka_i}{CL_i \cdot (ka_i - ke_i)} [\exp(-ke_i \cdot t_{ij}) - \exp(-ka_i \cdot t_{ij})] + e_{ij}$$

$$CL_i = \theta_{CL} \cdot \exp[b_{1i}]$$

$$ka_i = \theta_{ka} \cdot \exp[b_{2i}]$$

$$ke_i = \theta_{ke}$$

$$e_{ij} \sim N(0, \sigma_0^2)$$

C_{ij} : i 番目の症例の j 時点に
観察されたテオフィリン濃度

CL_i : クリアランス

D : 投与量 (mg/kg)

ka_i : 吸収速度定数

ke_i : 消失速度定数

e_{ij} : 個体内変動

4. 事例 [3/7]

1-コンパートメントモデル

- 個体内変動
絶対誤差モデル

$$C_{ij} = \frac{D \cdot ke_i \cdot ka_i}{CL_i \cdot (ka_i - ke_i)} [\exp(-ke_i \cdot t_{ij}) - \exp(-ka_i \cdot t_{ij})] + e_{ij}$$

$$CL_i = \theta_{CL} \cdot \exp[b_{1i}]$$

$$ka_i = \theta_{ka} \cdot \exp[b_{2i}]$$

$$ke_i = \theta_{ke}$$

$$e_{ij} \sim N(0, \sigma_0^2)$$

- 個体間変動
相関を考慮

- コンパートメント
1-com

- 1次吸収過程
持つ

- 投与ラグタイム
なし

- クリアランスと吸収速度定数の相関を考慮した分散構造

$$\left(\begin{pmatrix} b_{1i} \\ b_{2i} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \omega_1^2 & \omega_{12} \\ \omega_{12} & \omega_2^2 \end{pmatrix} \right) \right)$$

4. 事例 [4/7]

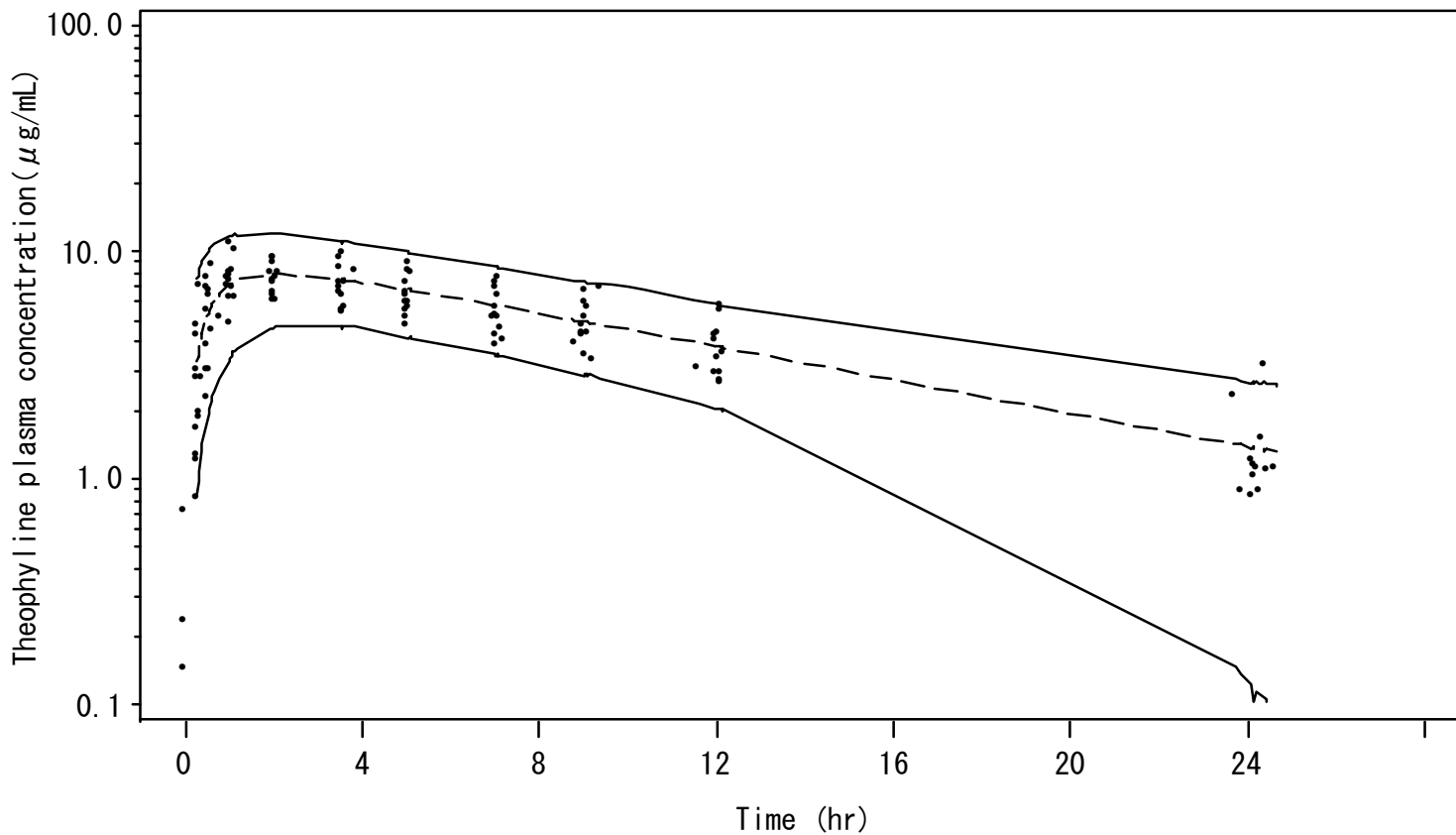
モデルより得られた母集団推定値

クリアランスの推定値	$\theta_{CL}(L/hr/kg)$	0.03968
吸収速度定数の推定値	$\theta_{ka}(1/hr)$	1.61704
消失速度定数の推定値	$\theta_{ke}(1/hr)$	0.0855
個体内変動	σ_0^2	0.5016
個体間変動	ω_{11}^2	0.02803
	ω_{22}^2	0.4331
	ω_{12}	-0.0013

- ➡ 得られたパラメータを用いてシミュレーションを行い10,000例のデータを生成
- ➡ 各時点の90%区間および80%区間について描く

4. 事例 [5/7]

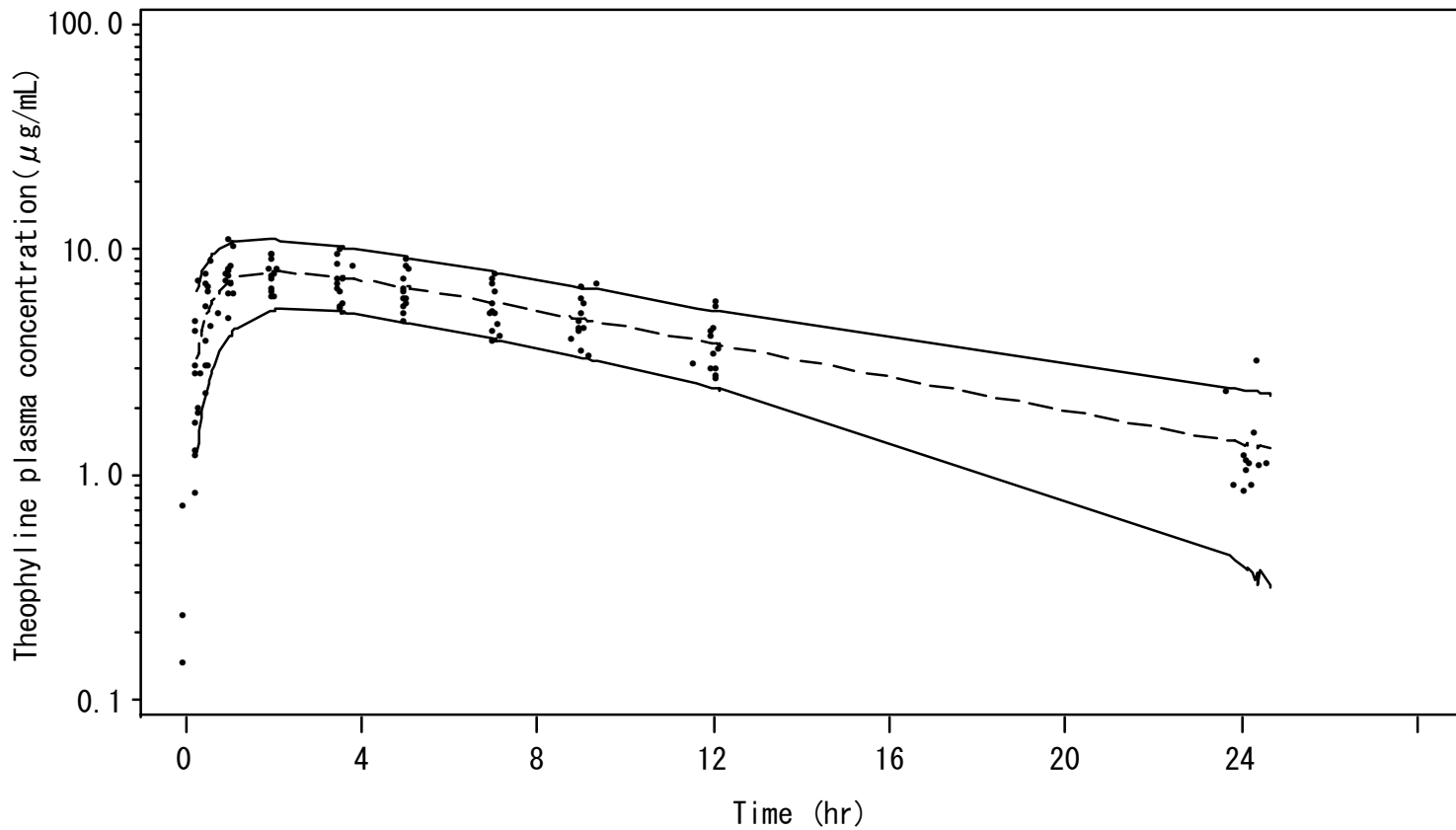
Visual Predictive Check (90%区間)



シミュレーションデータ : — 5%点 - - - 50%点 — 95%点

4. 事例 [6/7]

Visual Predictive Check (80%区間)



シミュレーションデータ : — 10%点 - - - 50%点 — 90%点

4. 事例 [7/7]

区間に対する実測データの被覆率

区間	被覆率
90%区間(5%点~95%点)	98.3% (118/120)
80%区間(10%点~90%点)	90.0% (108/120)

- 被覆率の計算方法

0.25時間以降の全実測データ120ポイント(12例分)について、シミュレーションデータから得られた区間に対する被覆の割合を計算

- 結果

想定より、**約10%増し**の実測データが被覆された

5. 性能の検討

※当日の発表でお示し致します

参考文献

- (1) WHITE PAPER: Innovation and Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, March 2004
(<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/report/file/InnovationorStagnation.pdf>)
- (2) FDA: Guidance for Industry, Population Pharmacokinetics, February 1999
- (3) http://www.page-meeting.org/pdf_assets/8694-Karlsson_Holford_VPC_Tutorial_hires.pdf
- (4) MO Karlsson and RM Savic (2008), Diagnosing Model Diagnostics, CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS Volume 82 No. 1
- (5) Boeckmann AJ, Beal S, Sheiner L.(1992), NONMEM Users Guide – Part IV NM-TRAN Guide, University of California at San Francisco (1992)

SASヘルプのドキュメント

'The NLMIXED procedure Example 61.1 One-Compartment Model with Pharmacokinetic Data'

APPENDIX SASコード

事例において母集団推定値を算出するプログラム

```

proc nlmixed data = theoph;
  parms beta1 = -3.22
         beta2 = 0.47
         beta3 = -2.45
         s2b1 = 0.03
         cb12 = 0
         s2b2 = 0.4
         s2 = 0.5
  ;
  cl = exp(beta1 + b1);
  ka = exp(beta2 + b2);
  ke = exp(beta3);
  pred = dose*ke*ka*(exp(-ke*time) - exp(-ka*time)) / cl / (ka - ke);
  model conc ~ normal(pred,s2);
  random b1 b2 ~ normal([0,0],[s2b1,cb12,s2b2]) subject = subject;
run;

```

データセット

```

data theoph;
  input subject time conc dose wt;
  datalines;
    1 0.00 0.74 4.02 79.6
    1 0.25 2.84 4.02 79.6
    1 0.57 6.57 4.02 79.6
    1 1.12 10.50 4.02 79.6
    ... more lines ...
    12 24.15 1.17 5.30 60.5
  ;

```