

# PPK解析時の潜在的なデータ不備が 推定値に与える影響の検討

○川崎勝己、碓新里、新城博子

(株式会社ベル・メディカルソリューションズ

臨床開発本部 データサイエンス部 臨床薬理グループ)

The effect on the estimated value by  
potential data inadequacy in PPK  
analyses

Katsumi Kawasaki Shinri Ikari Hiroko Shinjo

Clinical Pharmacology Group,

Bell Medical Solutions Inc.

## 要旨:

母集団薬物動態解析において、解析用データセットに潜在的なデータ不備を持たせたケースをいくつか想定し、推定値に与える影響をシミュレーションにより検討する。

キーワード: PPK、PPK解析用データセット



## 発表構成

1. 背景
2. 潜在的なデータ不備の例示
3. シミュレーション方法
4. シミュレーション結果
5. まとめ



## 背景

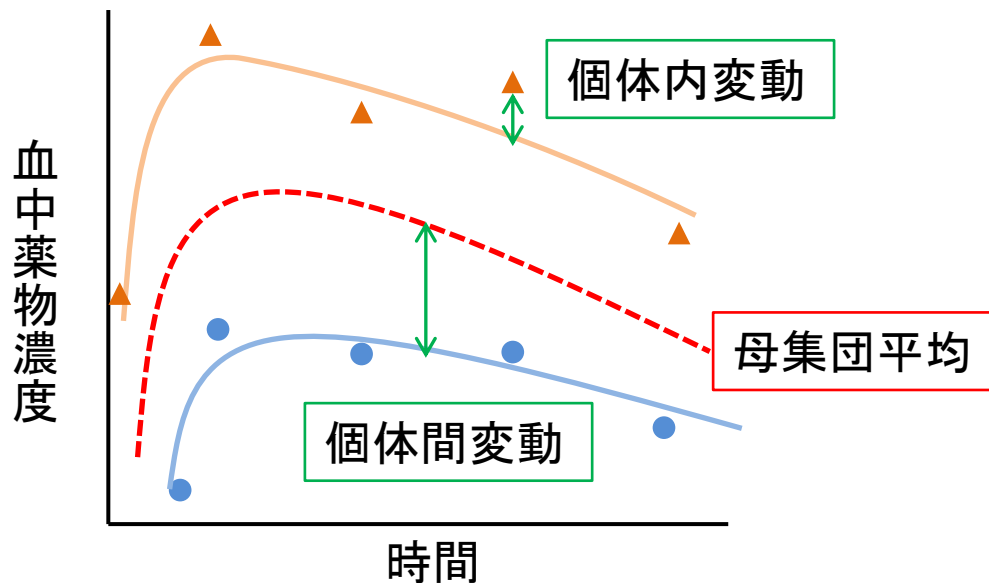
- 最近の動向
- 用語の説明
- PPK解析の利点
- PPK解析の業務フロー
- 本検討の経緯

## 背景[1] - 最近の動向 -

- 最近、申請資料や添付文書において医薬品の用法用量設定、小児や高齢者等に対する用量調節方法の根拠として、母集団解析の結果を用いた事例が増えており、医薬品開発や承認審査における母集団解析の重要性が高まっている。
- 2015年 12月 母集団薬物動態・薬力学ガイドライン(案)発出
- 2016年 5月～7月 医療用医薬品添付文書の記載要領改訂案に係る意見の募集について  
⇒ 「特定の患者集団への投与」の新設、等

## 背景[2] - 用語の説明 -

- 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  
非線型混合効果モデル (Nonlinear mixed-effect model) に基づく



## 背景[3] - PPK解析の利点 -

- ① 集団として十分な被験者数であれば、1被験者あたりの採血点数が少なくても解析可能  
⇒ 頻回採血が困難である患者や小児に対しても薬物動態が評価可能
- ② 薬物動態に影響を与える共変量を定量的に評価可能  
⇒ 腎機能・肝機能の程度や人種差、年齢の影響等が評価可能

## 背景[4] - PPK解析の業務フロー -

①解析計画書作成



②解析用データセット仕様書作成



③解析用データセット作成



④モデル構築



⑤解析報告書作成



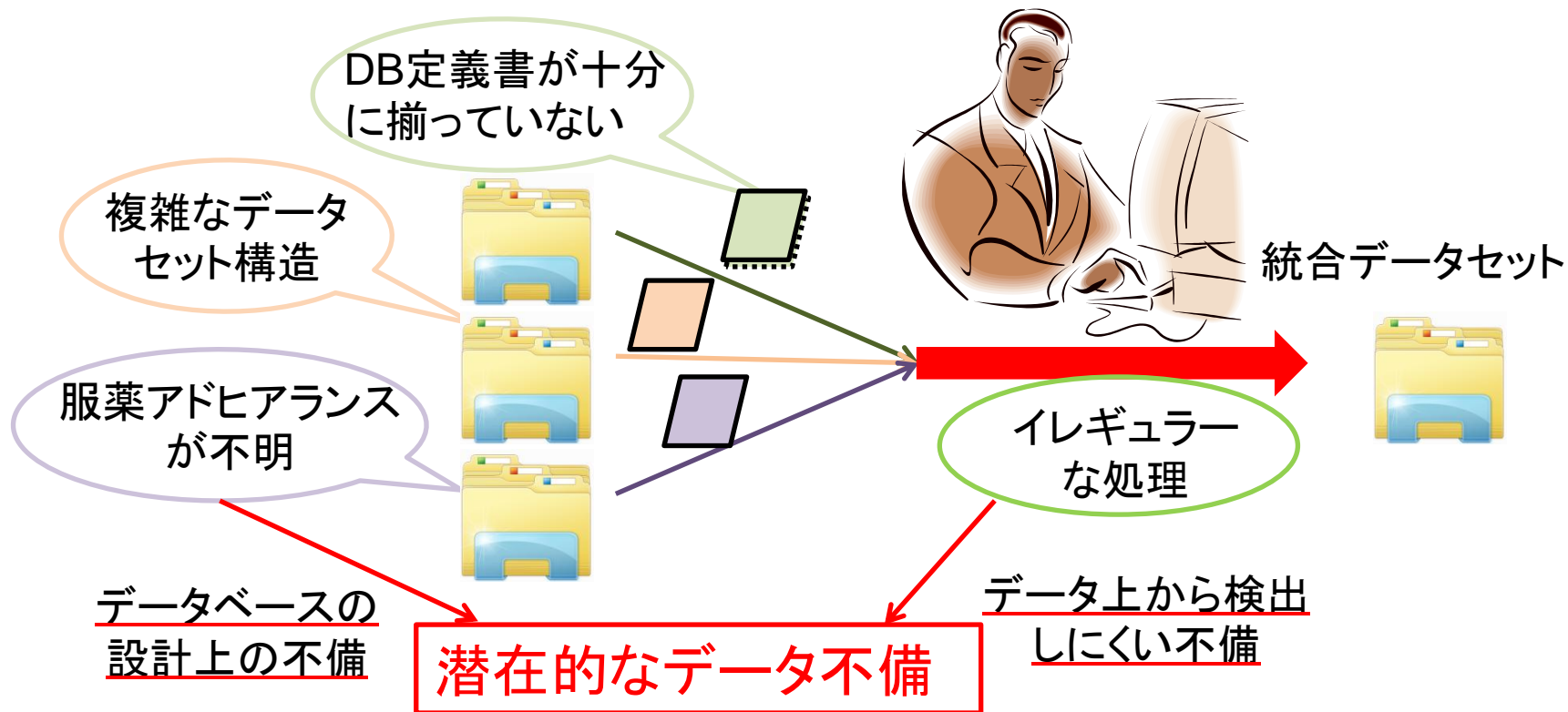
## 背景[5] - PPK解析用データセット作成 -

- PPK解析では、SASで解析用データセットを作成することも多い。



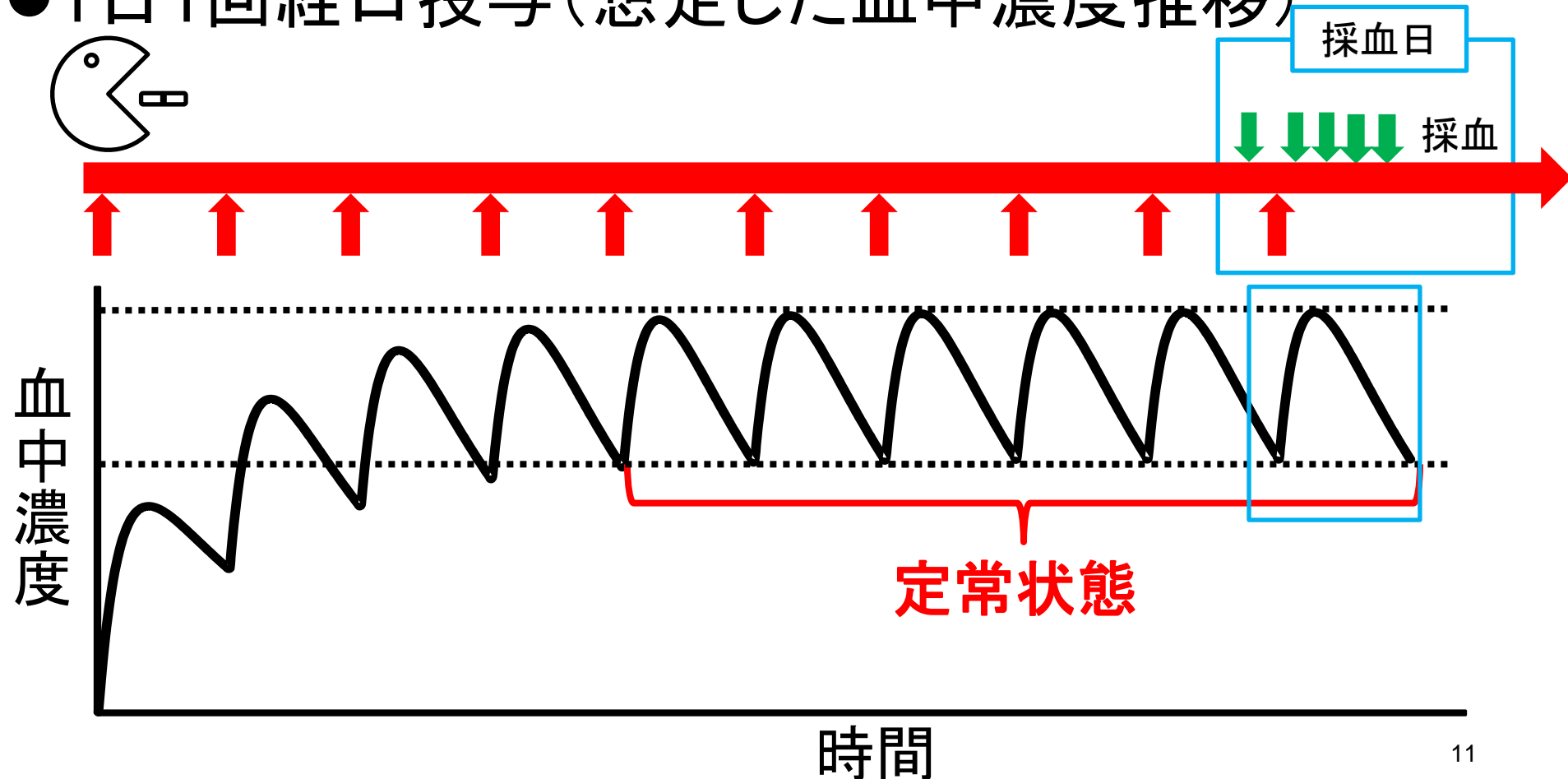
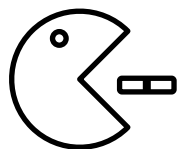
## 背景[6] - 本検討の経緯 -

- PPK解析では、複数試験を対象とすることが多く、中にはレガシーな試験が含まれることもある。



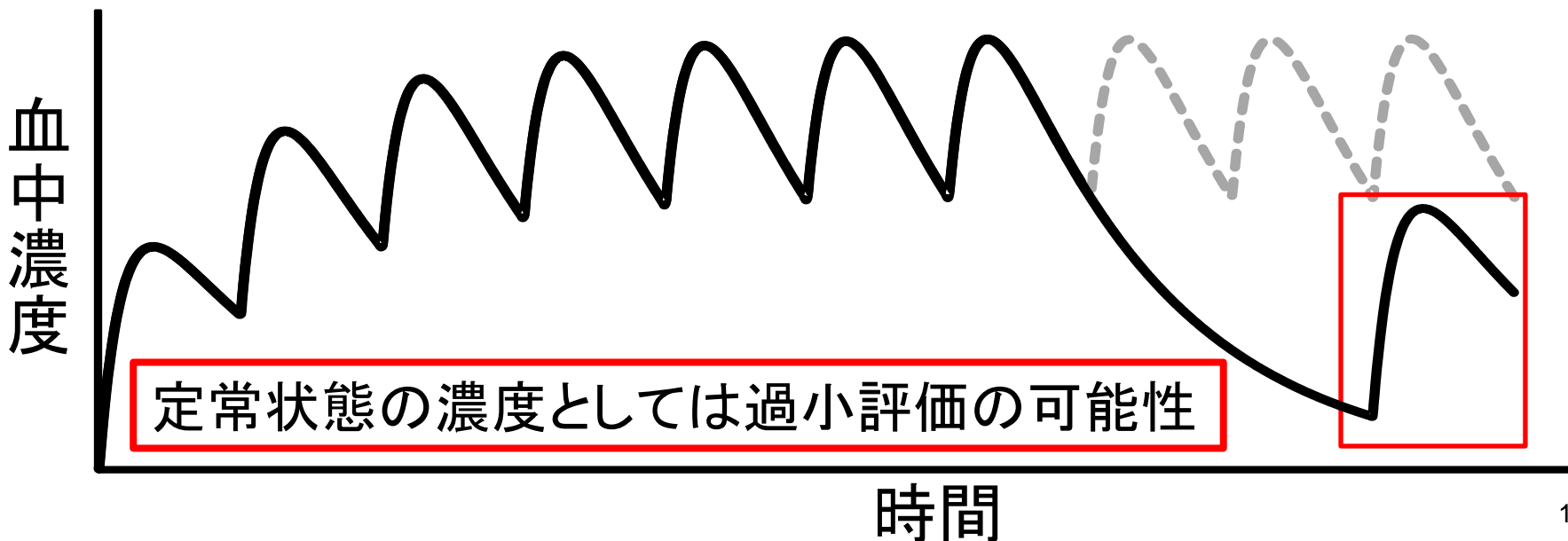
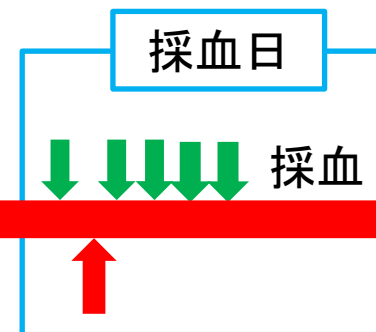
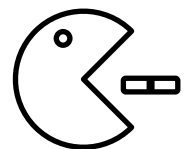
## 潜在的なデータ不備の例示[1]

- 1日1回経口投与（想定した血中濃度推移）



## 潜在的なデータ不備の例示[2]

### ●実際のデータ上の濃度推移



## 本検討の目的

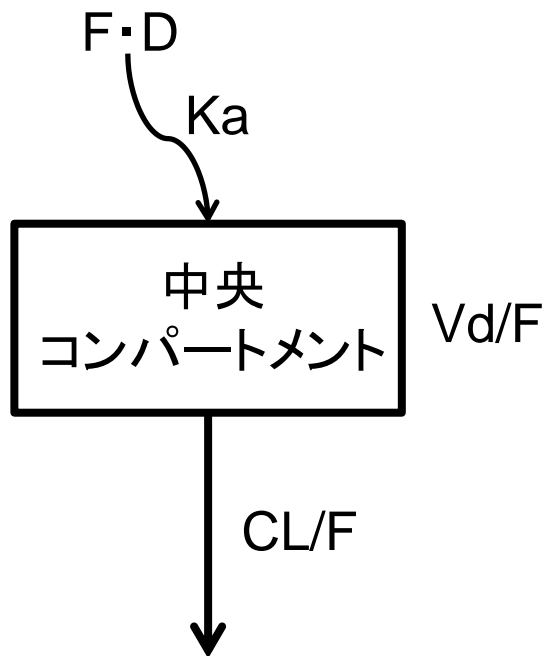
PPK解析において、解析用データセットに潜在的なデータ不備を持たせたケースをいくつか想定し、母集団パラメータの推定値等を与える影響をシミュレーションにより、検討する。

# シミュレーション方法

- 想定モデル
- 設定情報(薬剤情報・パラメータ・採血情報)
- 潜在的なデータ不備の設定
- シミュレーションのフロー

## シミュレーション方法[1]

- 想定モデル(コンパートメントモデル):  
1次吸収過程のある1-コンパートメントモデル(吸収遅延時間なし)



F: バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)

D: 投与量

$K_a$ : 吸収速度定数

$V_d/F$ : 見かけの分布容積

$CL/F$ : 見かけの全身クリアランス



## シミュレーション方法[2]

- 想定モデル(数式):

1次吸収過程のある1-コンパートメントモデル(吸収遅延時間なし)

$$C_{ij} = \frac{F \cdot D \cdot ka_i}{Vd_i \cdot (ka_i - CL_i/Vd_i)} \cdot \left[ \exp\left(-\frac{CL_i}{Vd_i} \cdot t_{ij}\right) - \exp(-ka_i \cdot t_{ij}) \right] \cdot \exp[e_{ij}]$$

$C_{ij}$  :  $i$  番目の症例の  $j$  時点における血中薬物濃度

個体内変動

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

$$Vd_i = \theta_{Vd} \cdot \exp[b_{2i}]$$

$$Ka_i = \theta_{Ka} \cdot \exp[b_{3i}]$$

個体間変動

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

$$\left( \begin{pmatrix} b_{1i} \\ b_{2i} \\ b_{3i} \end{pmatrix} \sim N \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \omega_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \omega_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \omega_3^2 \end{pmatrix} \right)$$



## シミュレーション方法[3]

- 薬剤情報:

投与経路 ⇒ 経口、用法用量 ⇒ 30 mgを1日1回

- 薬物動態パラメータ(初期値)設定

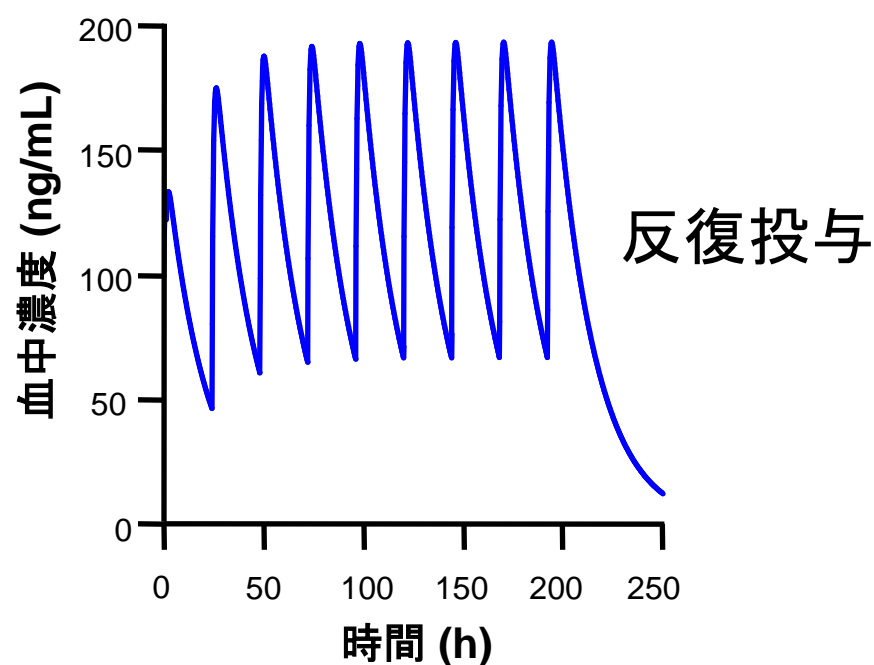
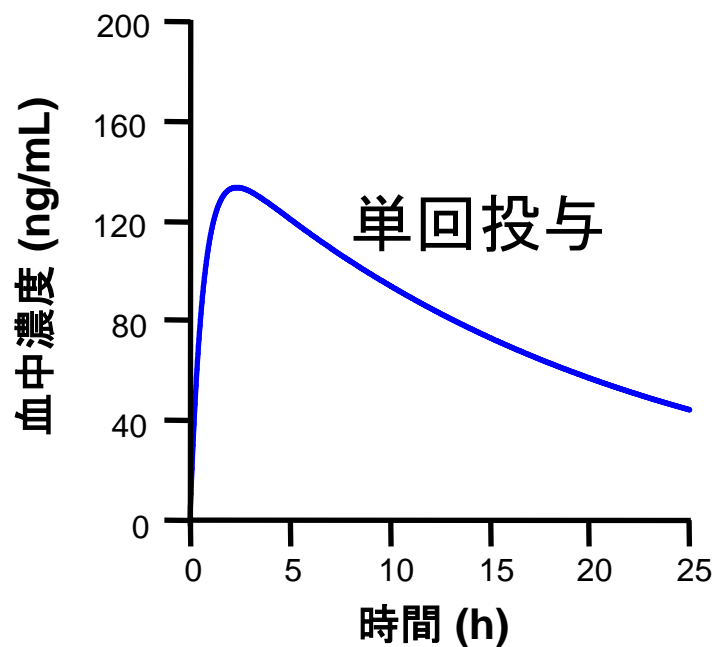
	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	Ka (/h)	
母集団推定値 $\theta$	10	200	1.5	-
個体間変動の 分散 $\omega^2$	0.08	0.04	0.1	-
個体内変動の 分散 $\sigma^2$	-	-	-	0.04

CL/F: 見かけの全身クリアランス、Vd/F: 見かけの分布容積、Ka: 吸収速度定数

## シミュレーション方法[4]

- 前スライドの薬物動態パラメータ設定を用いた血中濃度推移の確認

⇒ 単回投与時と反復投与時の血中濃度をシミュレーションした。



半減期が約14時間で3日目で定常状態に至る想定。

## シミュレーション方法[5]

- 採血情報:
  - 症例数 ⇒ 40例
  - 時点 ⇒ 5点 (0.5 h、1 h、2 h、3 h、24 h)
- 潜在的なデータ不備として以下を設定

Case 1: **定常状態ではない**採血データを**定常状態**として扱った場合

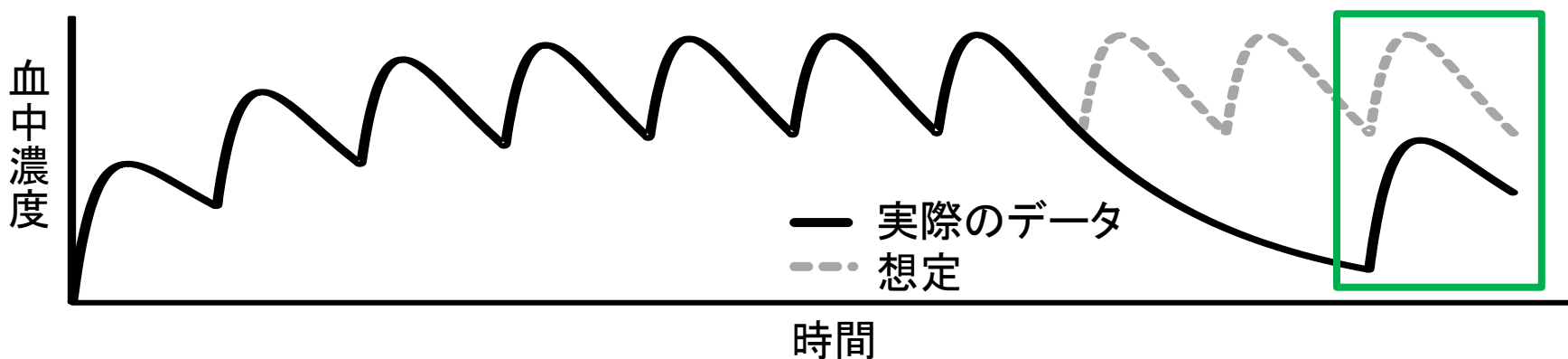
Case 2: **定常状態**の採血データを**定常状態ではない**として扱った場合

Case 3: Case 1とCase 2を同じ割合で混在させた場合

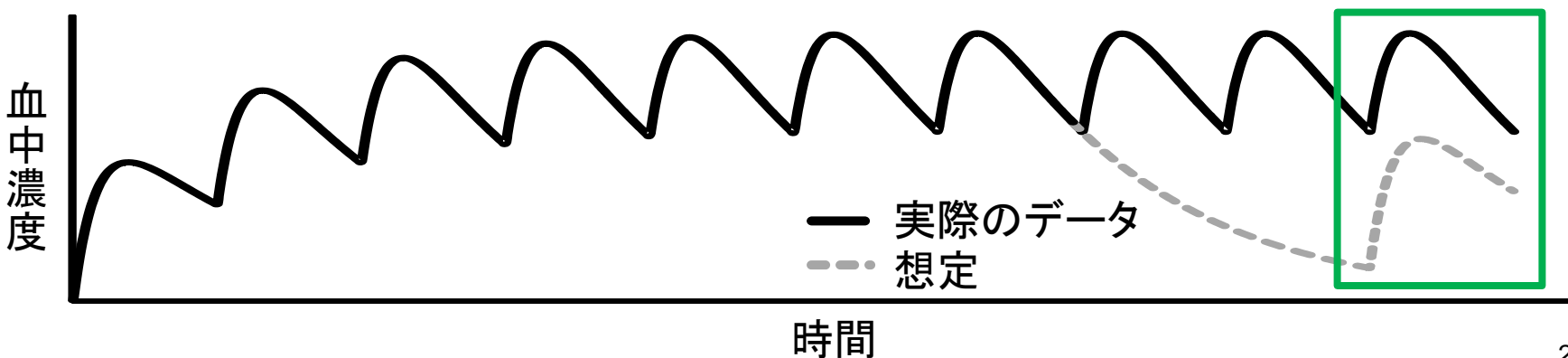
各Caseとも不備の割合を10%、20%、30%、40%とした  
4パターンのデータを作成

## シミュレーション方法[6]

- Case 1: **定常状態でない**採血データを**定常状態**とした場合



- Case 2: **定常状態**の採血データを**定常状態でない**とした場合



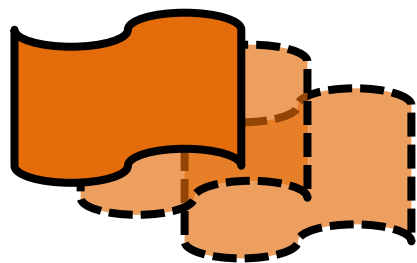
## シミュレーション方法[7]

### ● シミュレーションのフロー

#### ①濃度データの作成

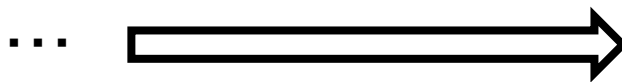


濃度データ 40例 × 1000セット



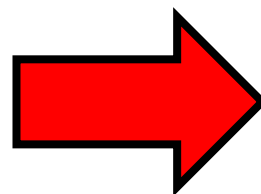
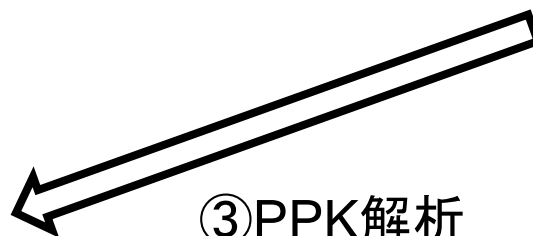
各薬物動態パラメータ母集団推定値等  
× 1000セット × 12パターン

#### ②潜在的なデータ不備を設定



濃度データ 40例 × 1000セット  
× 12パターン

#### ③PPK解析



各パターン毎に母集団推定値及び  
個体間変動の分散の平均値を集計

# シミュレーション結果

※当日の発表でお示し致します。