
統計モデルを使う実験計画で 実験数 n を半減

中外臨床研究センター
バイオメトリック部
高橋 行雄

チュートリアルの目的

- ◆ 実験数を削減するための統計モデルの活用法
- ◆ 実験の計画も統計モデルが活用できるように変更
- ◆ 3つの事例
 - 比較毒性試験の例、効力比の応用
 - 安定性試験の例、線形回帰の応用 + 分散分析
 - 反復投与時の薬物濃度推移、層がある非線型回帰の活用

1. 比較毒性試験の例

吉村編著(1987)

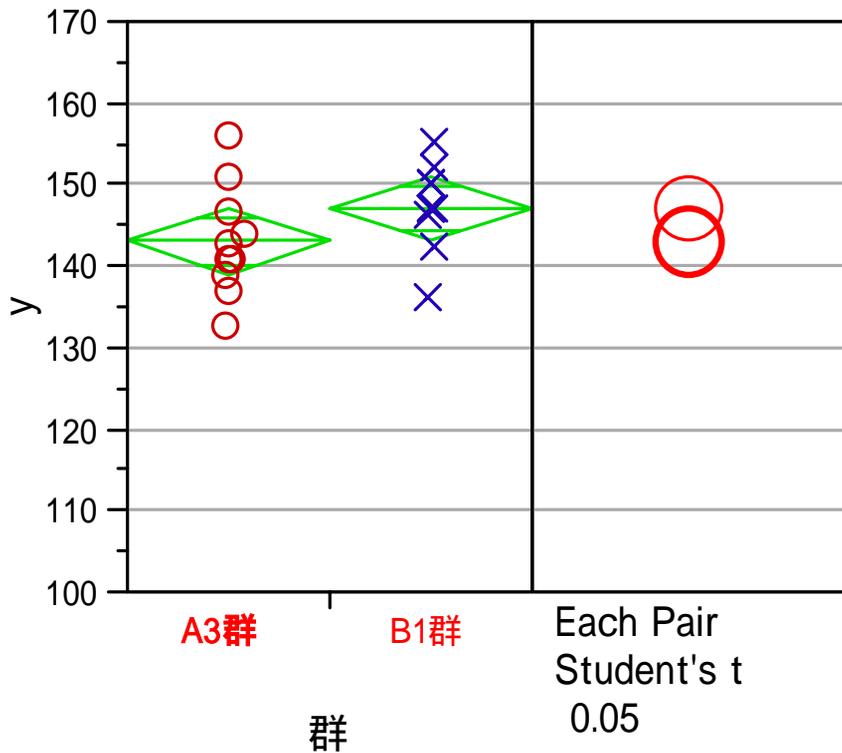
表1-4 血中ヘモグロビン量

表 1 血中ヘモグロビン量 (mg/ml)

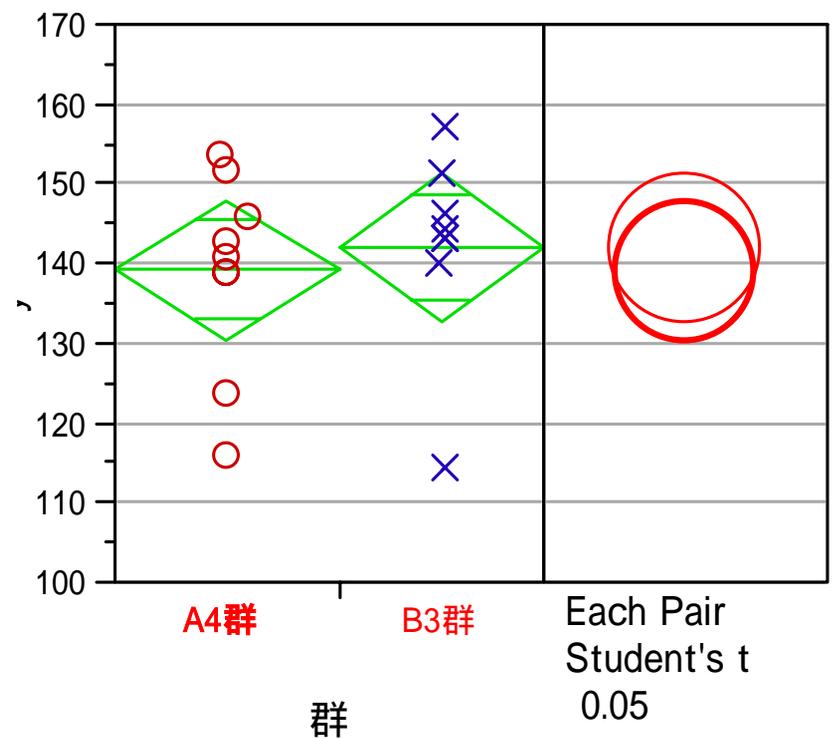
薬剂	用量 (mg/kg)	動物番号					平均	SD
		1	2	3	...	10		
無処置群		156	155	156		155	154.7	1.49
対照群		153	153	152		157	152.9	3.21
A 薬	5	158	152	152		146	152.1	3.84
	10	153	146	138		153	147.3	6.09
	20	137	139	141		156	143.2	6.75
	40	152	116	124		146	139.3	12.33
B 薬	20	147	146	136		147	147.2	5.31
	30	152	.	155		150	145.3	9.22
	40	151	157	.		143	142.3	12.62

とりあえず有意差検定？

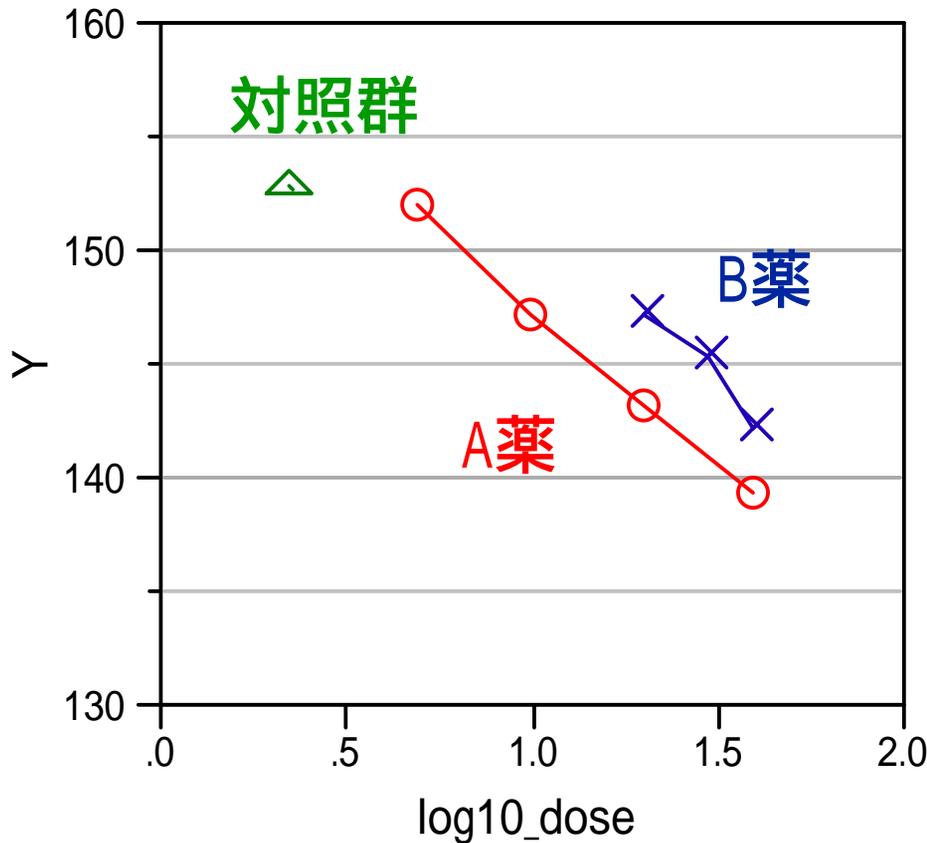
20mg/kg群



40mg/kg群



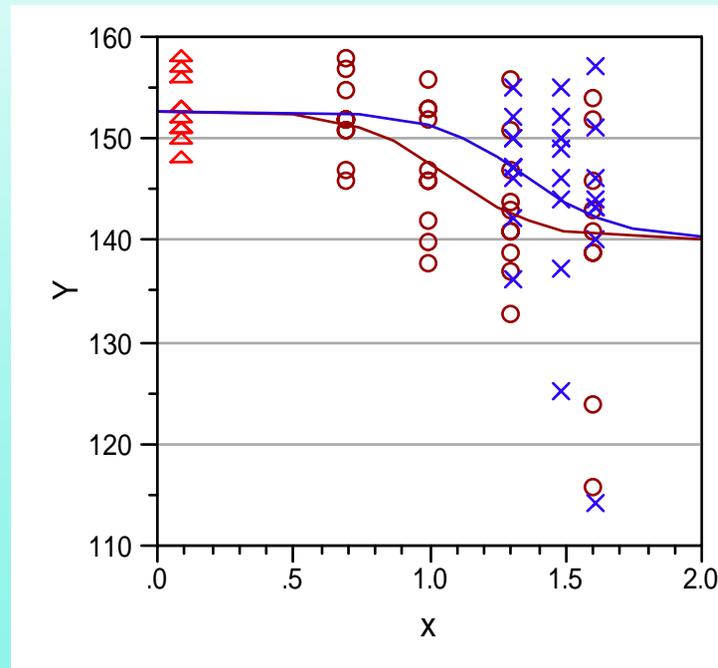
用量反応関係



- ◆ 対照群の平均値が上限となる用量反応曲線としてシグモイド状のロジスティック曲線をあてはめる。
- ◆ 重みは分散の逆数。
- ◆ 効力比 (95%信頼区間)
1.90倍 (1.10、3.29)
有意差あり

対数効力比, NLINの出力

Parameter	Estimate	
beta1	-6.0742	曲線の立上りパラメータ
beta2	1.3485 (訂正)	B薬の位置パラメータ
beta4	140.2	A薬、B薬の下限
log_rho	0.2793	対数効力比



実験計画の再考1

- ◆ B薬は陽性対照，3用量で各10匹，計30匹．
- ◆ B薬の用量の設定範囲が狭い．
- ◆ 同一用量でのA薬とB薬の平均値の差の検定を念頭においた場合には，例数を等しくすることが，検出力の観点からは望まれる．
- ◆ B薬の用量設定は，20，30，40mg/kgと等差とA薬の等比の設定と異なるが，なぜ？

実験計画の再考2

- ◆ シグモイド状の反応を前提.
- ◆ 反応が少しある用量, および, 反応が最大になるような用量を設定することが望ましい.

	A 薬	B 薬(元)	B 薬(新)
mg/kg	n	n	n
5	10		
10	10		7
20	10	10	8
30		10	
40	10	10	8
80			7
計	40	30	30

2. 安定性試験における スパースな経時測定

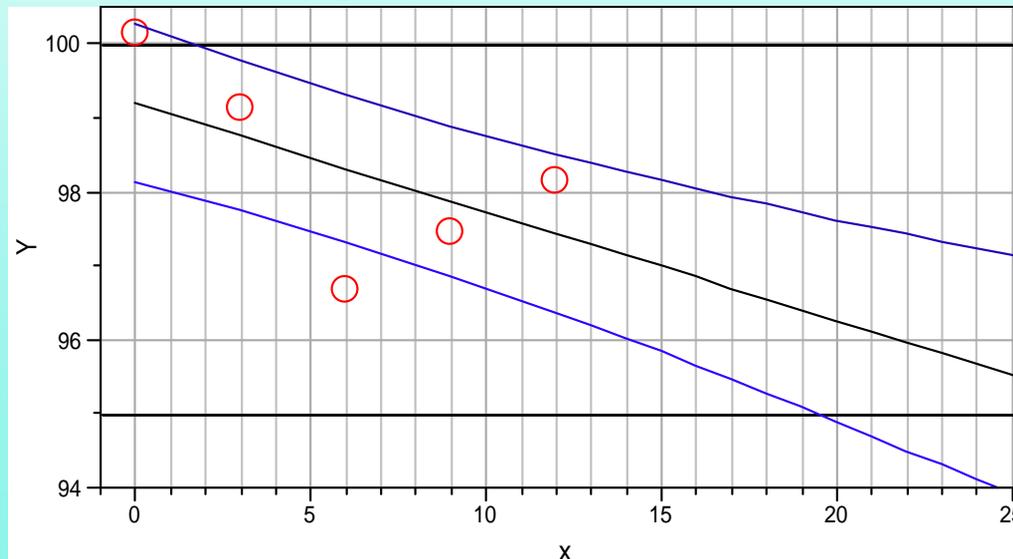
臨床試験の製剤の有効期限はいつまで

医薬品の安定性試験法ガイドライン

- ◆ 原薬の製造コストが高価で少量しか製造できない場合。
- ◆ 安定性試験のために必要な製剤を確保しななければならぬために、臨床試験用の製剤が不足し、臨床試験の実施を延期せざるを得ないことを経験したことがあるのではないですか。
- ◆ Q1Aでは、もし妥当であれば測定時期についてマトリキシング法によって、ある特定の測定時点で全検体のうちの一部の試験で可能としている。

有効期限の推定

- ◆ 回帰直線の90%または95%信頼区間の下限
- ◆ 製剤の有効成分の含有量が経時的に減少
 - 10mg/Tab なら9.5mg/Tab、95%が規格下限
 - この図では19ヶ月



スパース化したデータの例

包装	含量	ロット	測定時期（月）				
			0	3	6	9	12
P1	S1	1	100.16	99.15	.	.	98.17
		2	99.24	.	99.50	.	97.37
		3	99.49	.	.	96.01	98.95
	S2	4	99.07	99.19	.	.	96.76
		5	101.21	.	100.18	.	99.02
		6	100.24	.	.	99.20	97.85
P2	S1	1	100.33	.	101.49	.	98.93
		2	98.53	.	.	97.62	97.61
		3	99.50	100.19	.	.	100.30
	S2	4	100.98	.	100.18	.	99.69
		5	102.16	.	.	101.09	98.52
		6	100.14	100.55	.	.	99.20

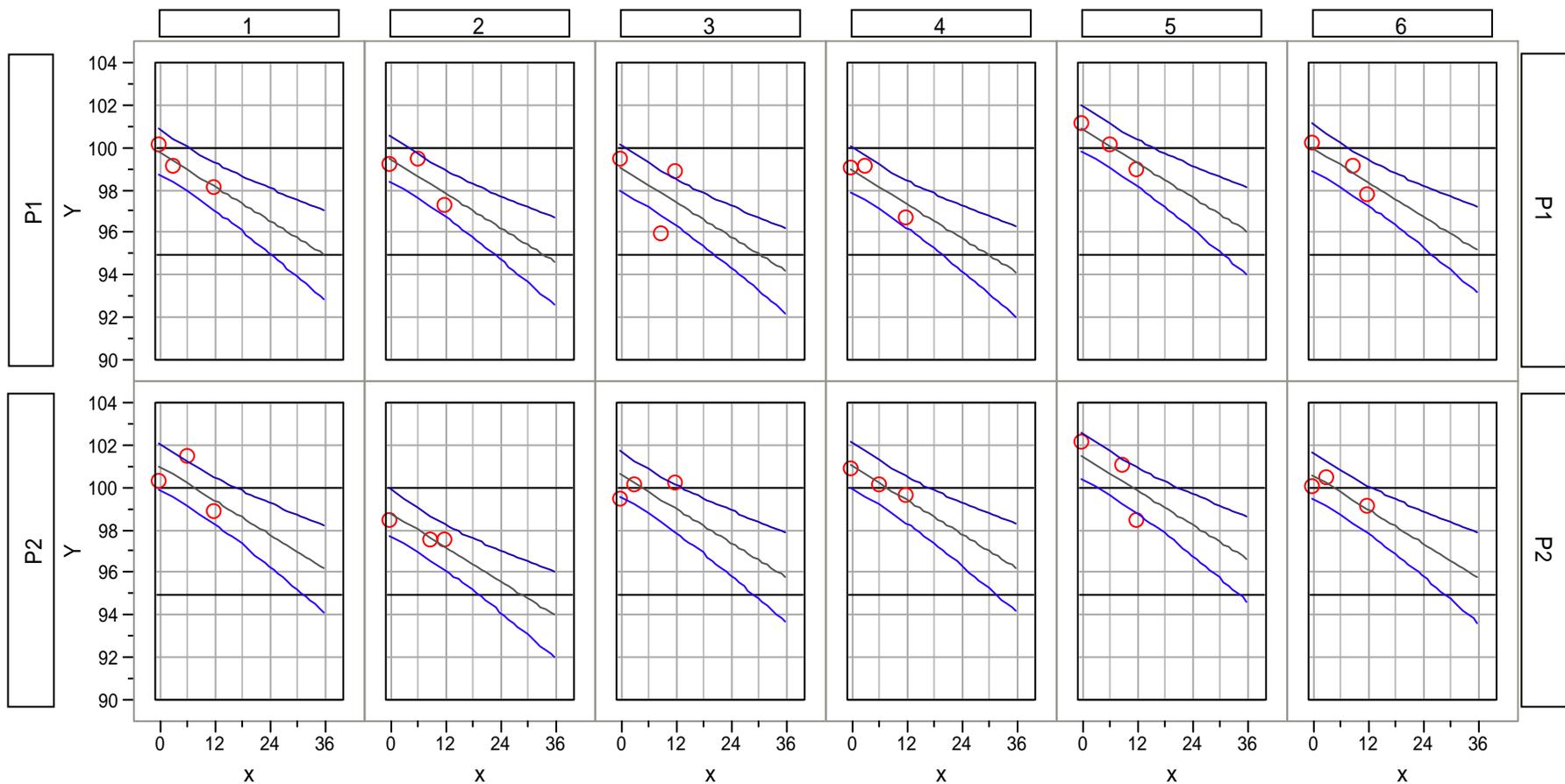
単位は規格の含有量に対する実存する有効成分量のパーセント

ロットを層とした回帰分析

==== S1 =====

==== S2 =====

ロット



Y ○ y

— Pred Formula y

— Lower 95% Mean y

— Upper 95% Mean y

推定した有効期限 (月)

包装	含量	ロット					
		1	2	3	4	5	6
P1	S1	19	19	20	.	.	.
	S2	.	.	.	22	29	22
P2	S1	30	23	23	.	.	.
	S2	.	.	.	28	28	27

- ◆ S1の含量を 1, 2, 3 のロットで製造後,
それらから2つのP1, P2の形態で包装にした.
- ◆ S2の含量を 4, 5, 6 のロットで製造後,
それらから2つのP1, P2の形態で包装にした.

分割実験モデルで解析

1 次単位		2 次単位	
含量	1 次誤差 ロット	包装 P1	P2
S1	1	24	31
	2	22	19
	3	20	29
S2	4	19	31
	5	30	34
	6	26	28

スパース・サンプリングで算出した有効期限(月)

分散分析表

	Source	DF	Type I SS	ms	F	Pr > F
1 次単位	S	1	40.33	40.33	-	-
	1 次誤差 (R)	4	33.33	8.33	1.00	0.5000
2 次単位	P	1	65.33	65.33	7.84	0.0488
	P*S	1	5.33	5.33	0.64	0.4685
	2 次誤差	4	33.33	8.33		
	T	11	177.67			

- ◆ 交互作用は有意でない。2次誤差よりも小さい。
- ◆ 1次誤差も 2次誤差と同程度。
- ◆ 1次単位の含量 S は、1次単位誤差の自由度が小さいので検定をさけた。

プーリング後の分散分析表

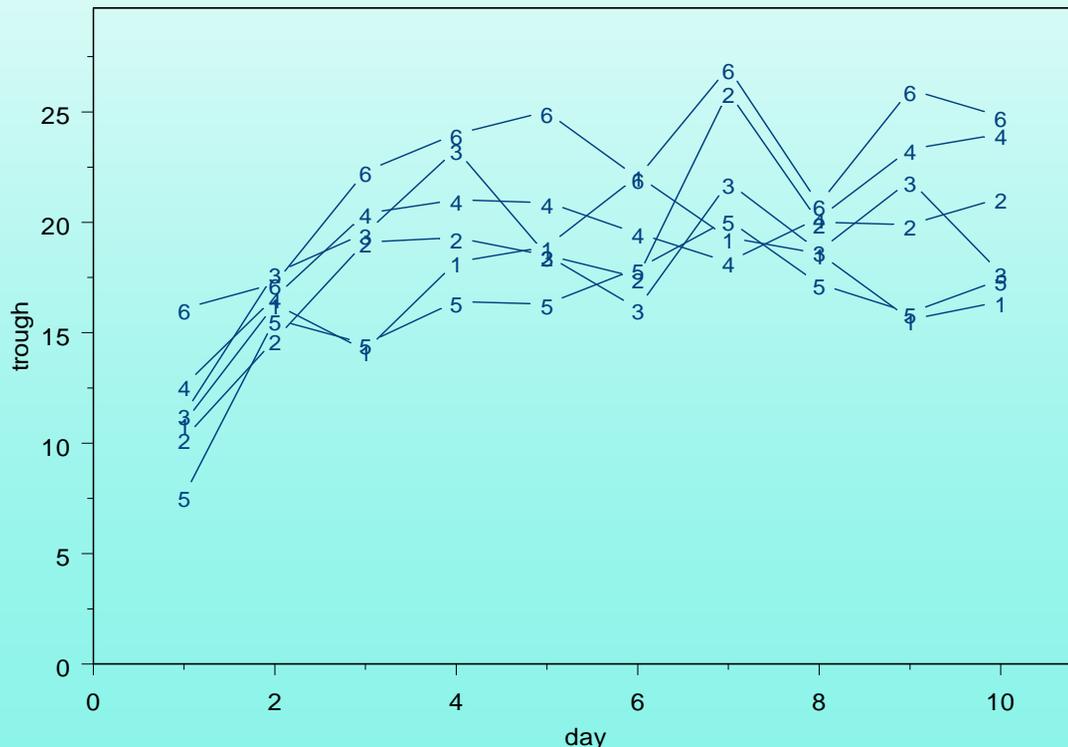
Source	DF	Type I SS	ms	F	Pr > F
S	1	40.33	40.33	5.04	0.0514
P	1	65.33	65.33	8.17	0.0188
Error	9	72.00	8.00		
T	11	177.67			

- ◆ 繰り返しが3の2元配置分散分析とした解析と同じ。
- ◆ 製剤の安定性に包装Pが統計的に有意な影響を与えている。
- ◆ 含量のP値は、0.0514とわずかに0.05より大きいだけなので、安定性に対する影響が少しあるのかもしれない。

3 . 反復投与時の薬物濃度の上昇

薬物濃度トラフ値の推移

- ◆ X薬の10日間の反復投与直前の薬物濃度トラフ値の推移を示す。6人の被験者に対して毎日薬物濃度が測定されている。



症例ごとの解析

- ◆ スパース・サンプリングを行い, 被験者の負担および薬物濃度の測定コストを下げたい.
- ◆ トラフの定常値を指数関数によって推定する.
- ◆ 推定したいパラメータは2個.
- ◆ 誤差の自由度を最低 5 は確保したいとすると, 10 回の測定から 3 回分を省略できる.

測定回数を半減したい

- ◆ 6人に同時に, 指数関数のあてはめ

$$f(x) = \beta_{1i} (1 - e^{-\beta_{2i}x}) \quad i = 1, 2, \dots, 6$$

- ◆ 被験者ごとに最大血中濃度は異なるが, 薬物濃度の上昇曲線の形状が均一であるモデル

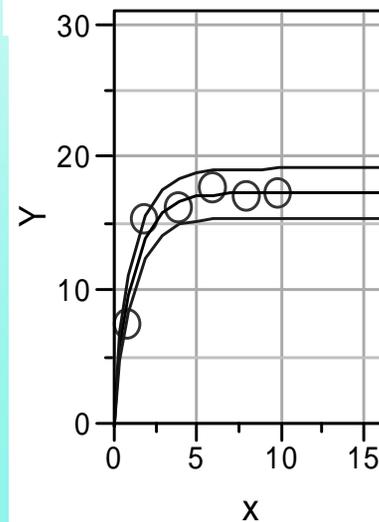
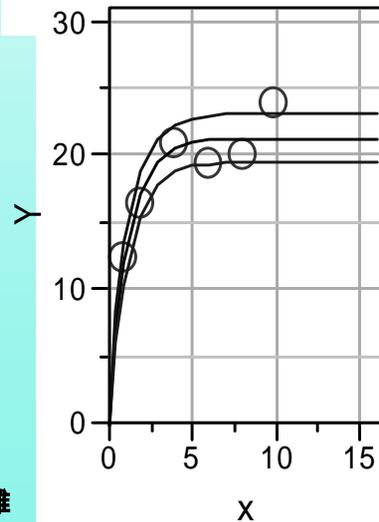
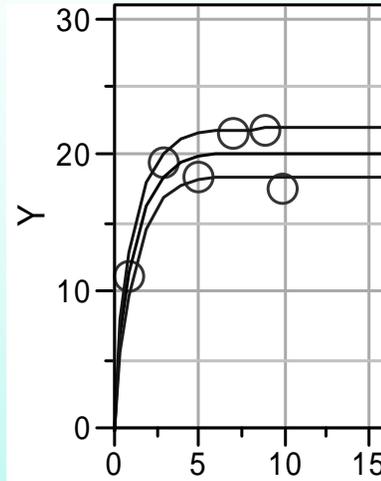
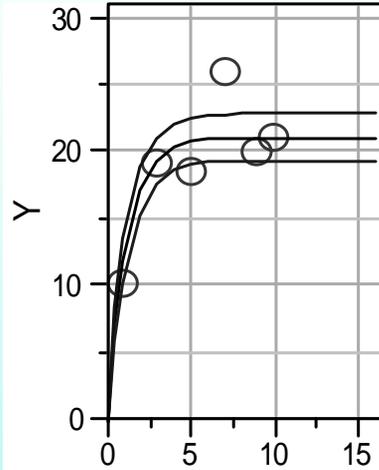
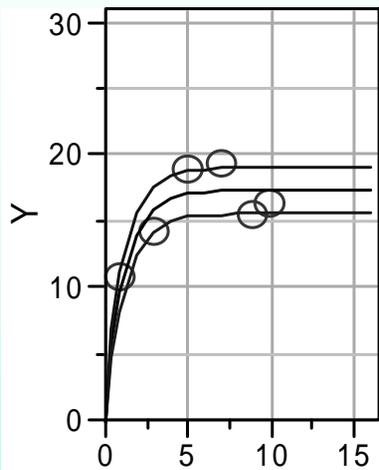
$$f(x) = \beta_{1i} (1 - e^{-\beta_{2i}x}) \quad i = 1, 2, \dots, 6$$

スパース・サンプリングの例

ID	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日
1	10.9	-	14.2	-	18.9	-	19.3	-	15.6	16.4
2	10.2	-	19.1	-	18.5	-	25.9	-	19.9	21.1
3	11.3	-	19.5	-	18.5	-	21.8	-	21.9	17.7
4	12.6	16.6	-	21.0	-	19.5	-	20.2	-	24.0
5	7.6	15.6	-	16.4	-	17.9	-	17.2	-	17.4
6	16.1	17.2	-	24.0	-	22.0	-	20.8	-	24.8

2日目から9日目の薬物濃度データについて、
被験者1～3は3日目から隔日、被験者4～6は2日目から隔日に
1/2のスパース・サンプリング。
2日目～9日目まで、毎日3人分のデータが得られ、
トラフ値の思わぬ変化に対する対応策とする。

指数関数のあてはめ



症例を層とした非線型回帰

◆ 被験者をインディケータ型ダミー変数

```
proc nlin data=trough ;  
    parameters b1_1 20  b1_2 20  b1_3 20  
               b1_4 20  b1_5 20  b1_6 20  
               b2      1 ;  
  
    b1 =  b1_1*z1 + b1_2*z2 + b1_3*z3  
          + b1_4*z4 + b1_5*z5 + b1_6*z6 ;  
  
    model  y2 = b1 * ( 1- exp(-b2*x) ) ;  
  
run ;
```

いつ定常になったとみなせるのか

- ◆ 「被験者ごとの最大血中濃度の95%信頼区間の範囲内に推定値が入った最初の日」と定義.
- ◆ 被験者 1 では, 下限が15.62であるので, 付録 D の出力から 3 日目に15.93 となる.
- ◆ 3日目には定常になったと判定される.

考察

- ◆ 比較毒性試験の例のように、用量反応関係の実験系で、ロジスティック曲線をあてはめて効力比を使うことにより、用量の設定の考え方が変化する。
- ◆ 安定性試験による製剤の有効期限の推定に、ロットを層とする回帰分析で、各ロットの有効期限の推定をし、さらに、分割実験モデルの解析見することにより見通しの良い結果を得ることができる。
- ◆ 薬物濃度のトラフ値の測定でも、統計モデルの使用は、スパース・サンプリングを積極的に支援する。