SASを用いた二段階法と非線形混合効果モデル法の性能評価

五所正彦[1)]、菅波秀規[1)2)]
1)興和株式会社
2)東京理科大学大学院

目次

- はじめに
- 本研究の目的
- 母集団パラメータの推定方法の紹介
- シミュレーション実験
- まとめ

経時測定データ

- 同一個体に対して繰り返し同じ応答変数が測定されるデータ
- 臨床研究のさまざまな経時測定データ
  - 毎週測定される臨床検査データ
  - 血圧の日内変動データ
  - 血中濃度データ　　など

	1時点	2時点	・・・	m時点
1	y_{11}	y_{12}	・・・	y_{1m}
2	y_{21}	y_{22}	・・・	y_{2m}
⋮			・・・	
n	y_{n1}	y_{n2}	・・・	y_{nm}

y_{ij} : 応答変数

i : 個体 $(i = 1, \ldots, n)$

j : 時点 $(j = 1, \ldots, m_i)$

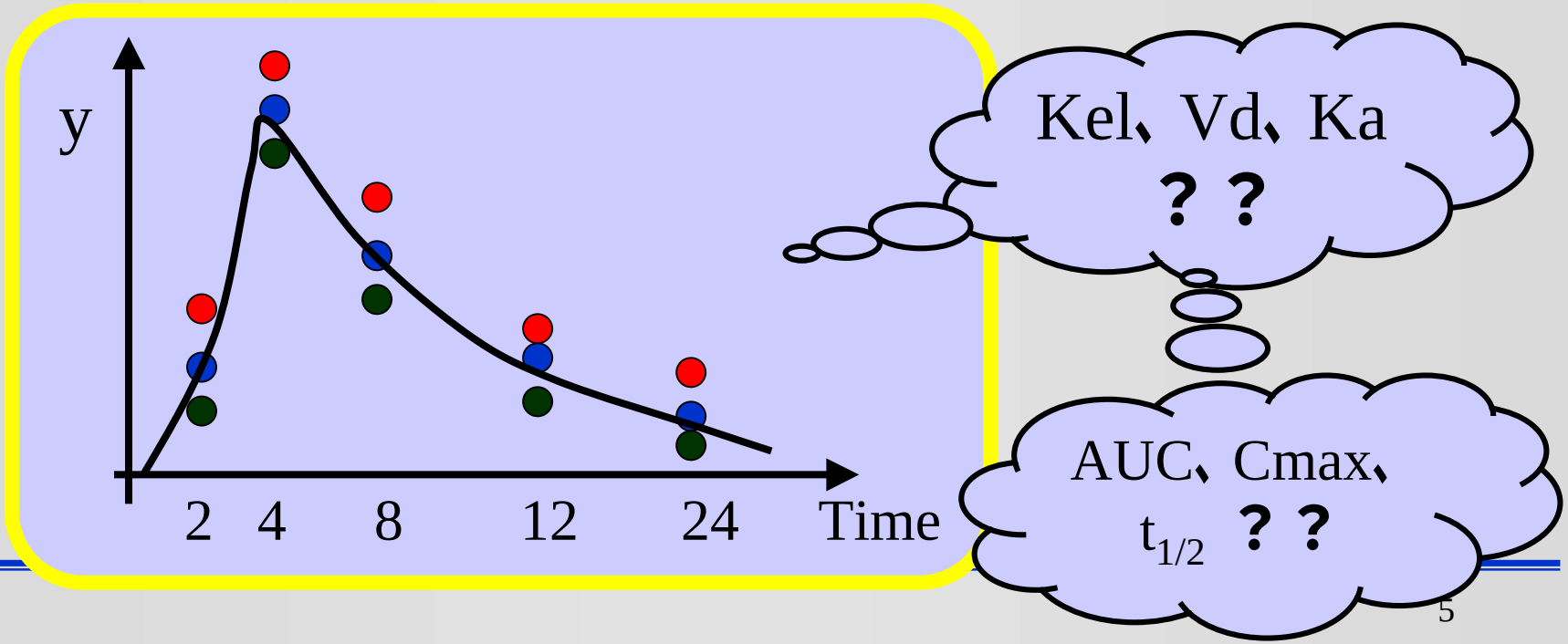
経時測定データの解析

- 統計モデルの利用
  - 経時測定データに対して、統計モデルを当てはめて現象を捉える
  - 線形モデル
  - 非線形モデル
- 臨床研究における経時測定データには線形モデルが適さない場合がある
  ⇒非線形モデルの適用

血中濃度データとモデル

□血中濃度データに対するモデル

$$f_{ij} = \frac{Ka_i \cdot Dose_i}{Vd_i \cdot (Ka_i - Kel_i)} \left\{ \exp(-Kel_i \cdot Time_{ij}) - \exp(-Ka_i \cdot Time_{ij}) \right\}$$



母集団パラメータの推定

- 血中濃度データの解析において、被験者集団としての薬物動態に注目することが多い
- 薬物動態を評価する上で、母集団パラメータを推定することに関心
  - PKパラメータ(Kel_i、Vd_i、Ka_i)の母集団平均
  - PKパラメータ(Kel_i、Vd_i、Ka_i)の個体間分散

$$f_{ij} = \frac{Ka_i \cdot Dose_i}{Vd_i \cdot (Ka_i - Kel_i)} \left\{ \exp(-Kel_i \cdot Time_{ij}) - \exp(-Ka_i \cdot Time_{ij}) \right\}$$

母集団パラメータの推定方法

- 二段階法
- 非線形混合効果モデル法

- 推定方法の違いが母集団パラメータへ与える影響を評価することは重要

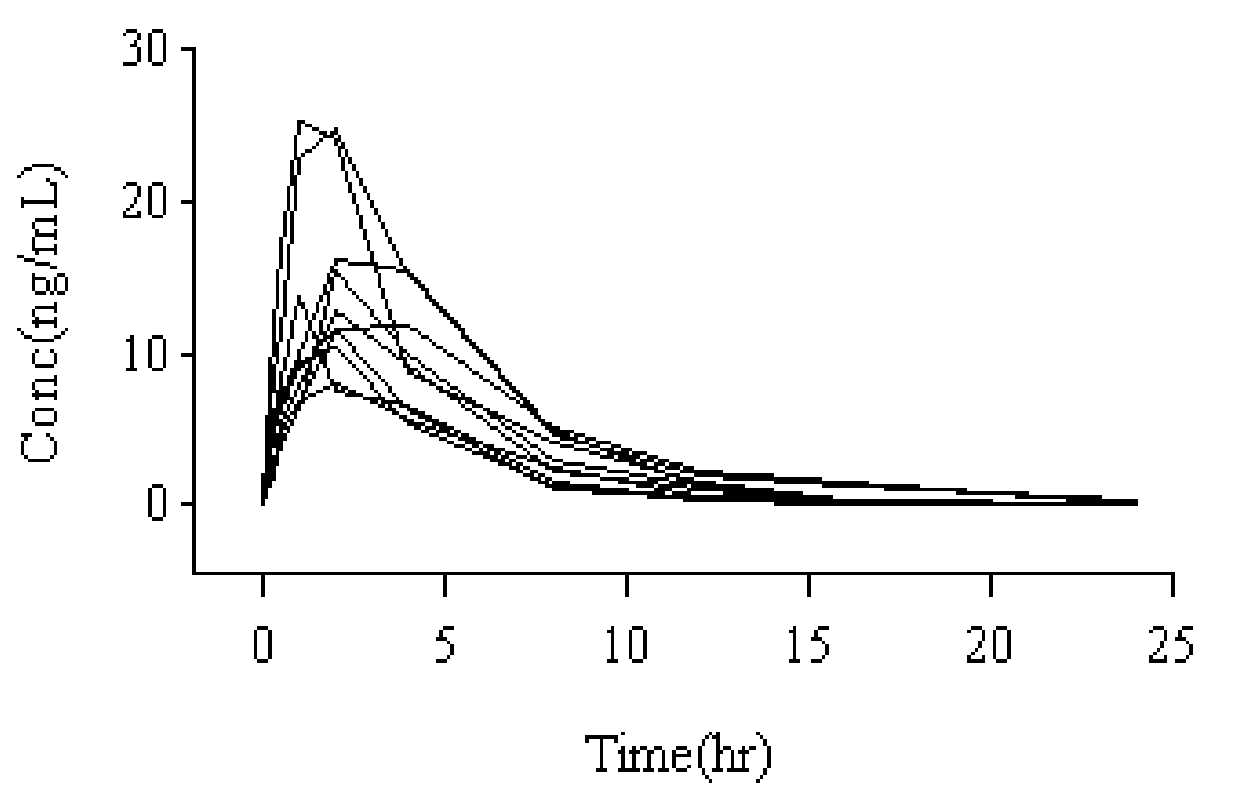
本研究の目的

- 非線形モデルを対象とし、二段階法と非線形混合効果モデル法の性能比較
  - シミュレーション実験

- SAS System 9
  - NLIN、NLMIXED、MEANS、IMLプロシジャ

対象とするデータ

- 経口単回投与した場合の血中濃度データ
  - 仮想データ



対象とするモデル

□1次吸収過程のある1-コンパートメントモデル

$$f_{ij} = \frac{Ka_i \cdot Dose_i}{Vd_i \cdot (Ka_i - Kel_i)} \left\{ \exp(-Kel_i \cdot Time_{ij}) - \exp(-Ka_i \cdot Time_{ij}) \right\}$$

個体間変動のモデル

$$\ln(Kel_i) = \ln(TKel) + \eta^{Kel}{}_i$$
$$\ln(Vd_i) = \ln(TVd) + \eta^{Vd}{}_i$$
$$\ln(Ka_i) = \ln(TKa) + \eta^{Ka}{}_i$$
$$\eta_i^{Kel} \sim N(0, \omega_{Kel}^2)$$
$$\eta_i^{Vd} \sim N(0, \omega_{Vd}^2)$$
$$\eta_i^{Ka} \sim N(0, \omega_{Ka}^2)$$

個体内変動のモデル

$$\ln(y_{ij}) = \ln(f_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$
$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

推定対象と推定方法

- 推定対象
  - 母集団パラメータ
    - 母集団平均：TKel、TVd、TKa
    - 個体間分散：ω^2_{Kel}、ω^2_{Vd}、ω^2_{Ka}

- 推定方法
  - 二段階法
  - 非線形混合効果モデル法

記号の定義

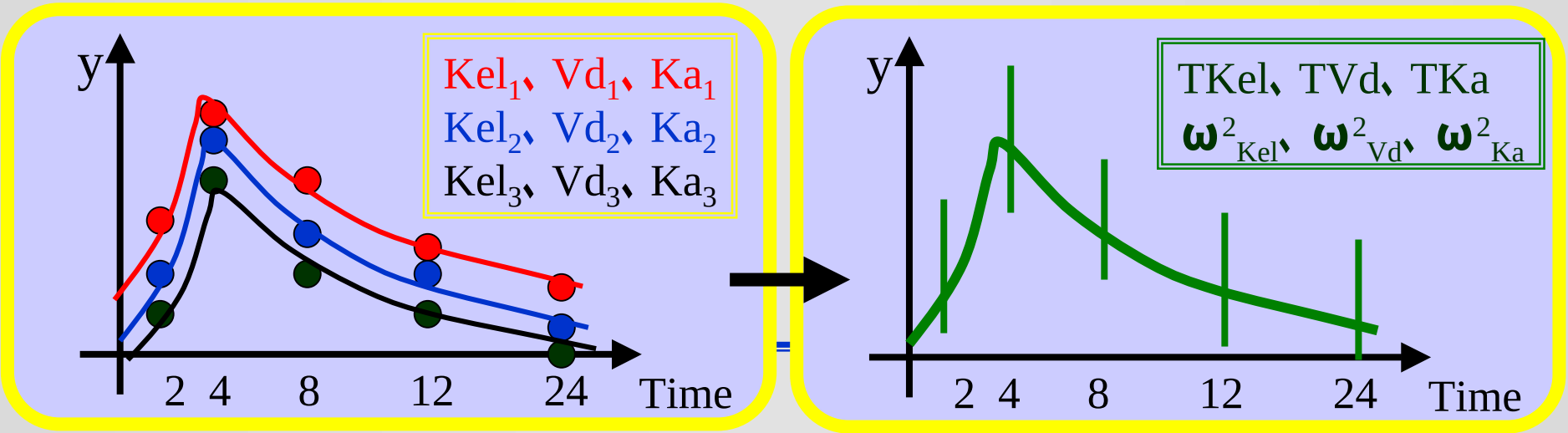
- 母集団パラメータ(推定対象)
  - 母集団平均β
  - 個体間分散(分散共分散行列) C
- 個人のPKパラメータ β_i
- 個人のPKパラメータ推定値の分散共分散行列 S_i

$$\beta = \begin{pmatrix} \ln(\mathrm{TKel}) \\ \ln(\mathrm{TVd}) \\ \ln(\mathrm{TKa}) \end{pmatrix}, \quad C = \mathrm{Var}(\hat{\beta}) = \begin{pmatrix} \omega^2_{\mathrm{Kel}} & \omega_{\mathrm{Kel,Vd}} & \omega_{\mathrm{Ka,Kel}} \\ & \omega^2_{\mathrm{Vd}} & \omega_{\mathrm{Vd,Ka}} \\ & & \omega^2_{\mathrm{Ka}} \end{pmatrix}$$

$$\beta_i = \begin{pmatrix} \ln(\mathrm{Kel}_i) \\ \ln(\mathrm{Vd}_i) \\ \ln(\mathrm{Ka}_i) \end{pmatrix}, \quad S_i = \mathrm{Var}(\hat{\beta}_i)$$

二段階法(Two Stage Method：TS法)

- Stage1：
  - 各個人の血中濃度データに対して、非線形モデルを当てはめて、PKパラメータを推定
- Stage2：
  - 個人のPKパラメータ推定値の平均や分散から母集団パラメータを推定



二段階法(Two Stage Method：TS法)

- Standard Two Stage Method (STS法)
  - 個体内分散を考慮しない方法

- Global Two Stage Method (GTS法)
- Iterated Two Stage Method (ITS法)
  - 個体内分散を考慮した方法

- Steimer (1984)、Davidian and Giltinan (1995)

STS法

- 標準的に用いられている方法
- 個体内分散を考慮しない方法
- Stage1：個人パラメータの推定
  - 各個人に対して非線形モデルを当てはめ、目的関数を最小とするパラメータβ_iを推定
- Stage2：母集団パラメータの推定
  - 個人のパラメータ推定値の算術平均値と分散共分散行列

$$\hat{\beta} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\hat{\beta}_i$$

$$\hat{C} = \hat{V}ar(\hat{\beta}_i) = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}\left(\hat{\beta}_i - \hat{\beta}\right)\left(\hat{\beta}_i - \hat{\beta}\right)'$$

STS法におけるSASプログラム

```
ods output ParameterEstimates = NLIN00 ;
proc nlin data = DATA method=marquardt ;
   parms LnTKel=&Tkel   LnTVd =&TVd   LnTKa=&Tka ;
   Kel=exp(LnKel) ;
   Vd =exp(LnVd) ;
   Ka =exp(LnKa) ;
   A  =Ka*Dose/(Vd*(Ka-Kel)) ;
   model LnConci = log( A * ( exp(-Kel*Time)-exp(-Ka*Time) ) ) ;
   by ID ;
run ;

proc means data = NLIN00 n mean var ;
   var Estimate ;
   by Parameter ;
run ;
```

GTS法、ITS法

- 二段階法の変法
- 個体内分散を考慮した推定方法
- Bayes流アプローチ
  - 個人のパラメータを推定する際に、事前情報として母集団パラメータ推定値を利用
- 反復アルゴリズムを利用

GTS法のアルゴリズム

- Stage1：個人パラメータβ_i、S_iの推定(NLIN)
  - 各個人に対して非線形モデルの当てはめ
- Stage2：母集団パラメータの推定(IML)

① 個人パラメータ推定値の更新

$$(\beta_i)_{r+1} = \left(\hat{S}_i^{-1} + \hat{C}_r^{-1}\right)^{-1}\left(\underbrace{\hat{S}_i^{-1}\hat{\beta}_i}_{\text{個人}} + \underbrace{\hat{C}_r^{-1}\hat{\beta}_r}_{\text{集団}}\right)$$

② 母集団パラメータの推定

$$\hat{\beta}_{r+1} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(\beta_i)_{r+1}$$

$$\hat{C}_{r+1} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left((\beta_i)_{r+1} - \hat{\beta}_{r+1}\right)\left((\beta_i)_{r+1} - \hat{\beta}_{r+1}\right)' + \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left(\hat{S}_i^{-1} + \hat{C}_r^{-1}\right)^{-1}$$

＜反復演算＞
r回目と(r＋1)回目の母集団パラメータ推定値の差が小さくなると終了

ITS法のアルゴリズム

- Stage1：個人パラメータの推定(IML)
  - 目的関数を最小にする$(\beta_i)_{r+1}$を求める

$$(\mathrm{Obj}_i)_r = \underbrace{J(\beta_i)}_{\text{個人}} + \underbrace{(\beta_i - \hat{\beta}_r)^t \hat{C}_r (\beta_i - \hat{\beta}_r)}_{\text{集団}}$$

  - 個人のパラメータ推定値を母集団平均の方に偏らせる
  - GTS法と目的関数が異なる
- Stage2：母集団パラメータの推定(IML)
  - GTS法と同様

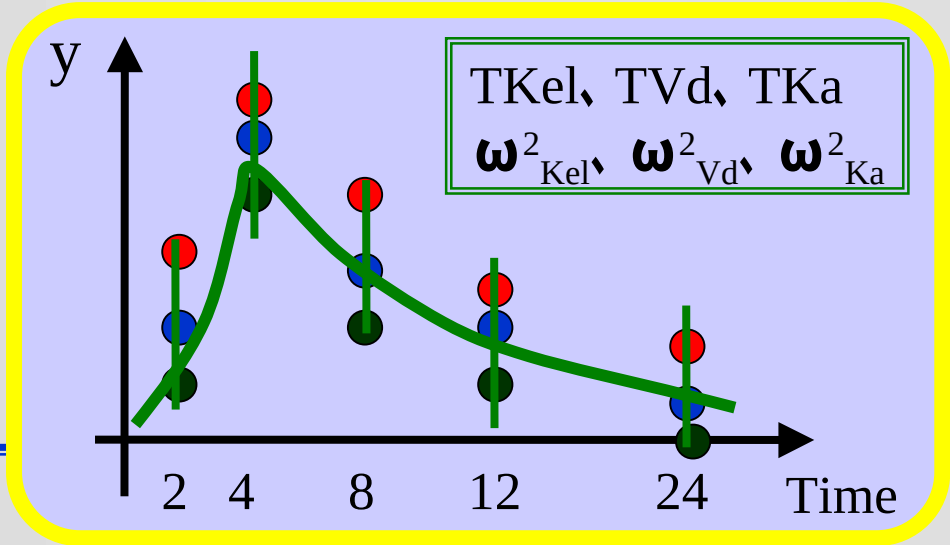
$$\hat{\beta}_{r+1} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(\beta_i)_{r+1}$$

$$\hat{C}_{r+1} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left((\beta_i)_{r+1} - \hat{\beta}_{r+1}\right)\left((\beta_i)_{r+1} - \hat{\beta}_{r+1}\right)' + \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left(\hat{S}_i^{-1} + \hat{C}_r^{-1}\right)^{-1}$$

＜反復演算＞
r回目と(r＋1)回目の母集団パラメータ推定値の差が小さくなると終了

非線形混合効果モデル法(Non Linear Mixed effect model method：NLM法)

- すべての個体データに対して、固定効果と変量効果をもつ非線形混合効果モデルを当てはめて母集団パラメータを推定
  - 個人パラメータを推定せず、直接、母集団パラメータβ、Cを推定



NLM法

- 対数尤度を最大とするβ、Cを推定

$$\ln L = \ln \prod_{i=1}^{n} \left[\int \left(f\left\{ \ln(y_{i1}), \ldots, \ln(y_{ij}) \mid \beta_i \right\} f\left\{ \beta_i \mid \beta, C \right\} \right) d\beta_i \right]$$

- 多重積分の問題を回避する方法
  - 線形一次近似法
  - Gauss求積法
  - など

多重積分が解析的に解けない！

NLM法のSASプログラム

```
proc nlmixed data = DATA method = firo ;
   parms LnTKel=&Tkel   LnTVd =&TVd   LnTKa=&TKa
         w2_Kel=&w2_Kel w2_Vd=&w2_Vd  w2_Ka=&w2_Ka
         s2    =&s2  ;
   bounds w2_Kel>0 , w2_Vd>0 , w2_Ka>0 , s2>0 ;
   LnKel=LnTKel+eta_Kel ;
   LnVd =LnTVd +eta_Vd ;
   LnKa =LnTKa +eta_Ka ;
   Kel=exp(LnKel) ;  Vd =exp(LnVd) ;  Ka =exp(LnKa) ;
   A = Ka*Dose/(Vd*(Ka-Kel)) ;
   LnPred = log( A * ( exp(-Kel*Time)-exp(-Ka*Time) ) ) ;
   model LnConci ~ normal(LnPred,s2) ;
   random eta_Kel eta_Vd eta_Ka ~
            normal([0,0,0],[w2_Kel,0,w2_Vd,0,0,w2_Ka]) subject = ID ;
run ;
```

シミュレーション実験

- シミュレーションにより、推定方法の違いが母集団パラメータにどのような影響を与えるか評価
  - 二段階法
    - STS法
    - GTS法
    - ITS法
  - 非線形混合効果モデル法
    - 線形一次近似法
  - シミュレーション反復回数：1000回

シミュレーション条件

- 仮定した母集団パラメータの真の値
  - Kel= 0.3、0.6、0.9 ： Vd＝5 ： Ka=0.7、1.1、1.5、2
  - $\omega^2_{Kel}=\omega^2_{Vd}=\omega^2_{Ka}$=0.09、0.18
  - $\omega_{Kel,Vd}=\omega_{Vd,Ka}=\omega_{Ka,Kel}$=0
  - σ^2＝0.0001、0.01、0.04、0.05
- 症例数n＝10、12、20、24、36、50、100
- 採血時点数と採血時間

結果の一部を紹介

採血時点数	採血時間(hr)
8	0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24
10	0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24
15	0, 0.15, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24
16	0, 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24
241	0 to 24 by 0.1

性能評価の指標

□偏りと推定精度

$$E_k(\%) = \frac{\ln(\mathrm{Kel})_k - \ln(\mathrm{Kel}_{true})}{\ln(\mathrm{Kel}_{true})} \times 100$$

k：シミュレーション反復回数

□偏り AVE(%)：E_kの平均値

□推定精度 SDE(%)：E_kの標準偏差

□母集団パラメータの収束成功率

$$\text{収束成功率} = \frac{\text{収束に成功した回数}}{\text{推定した回数}} \times 100$$

収束判定基準は
SASデフォルト

偏りAVE(%)の評価

□総合的な偏りの評価(周辺)

□値が大きいほど偏りが大きい

Method	TKel	TVd	TKa	w^2_{Kel}	w^2_{Vd}	w^2_{Ka}
STS	-15.89	-6.35	-51.14	80.73	54.35	39.95
GTS	-15.39	-5.99	-57.50	65.98	40.17	16.67
ITS	-13.45	-5.66	-50.81	50.52	29.65	9.50
NLM	-10.07	-0.58	-14.59	-7.42	0.31	-16.48

偏りへの影響

ロシミュレーション条件の偏りに与える影響の検討

ロシミュレーション条件の値が増加したときの偏り

条件	STS,GTS,ITS	NLM
N	不変	不変
T	小さくなる	小さくなる
$TKel_{true}$	大きくなる	大きくなる
TKa_{true}	小さくなる	小さくなる
w^2_{true}	大きくなる	不変
s^2_{true}	変わるが傾向なし	変わるが傾向なし

推定精度SDE(%)の評価

- 総合的な推定精度の評価(周辺)
  - 値が大きいほど推定精度が低い(悪い)

Method	TKel	TVd	TKa	w^2_{Kel}	w^2_{Vd}	w^2_{Ka}
STS	26.57	9.52	110.24	112.25	81.39	68.05
GTS	25.97	9.24	111.98	100.89	73.34	46.78
ITS	26.40	9.52	123.71	96.53	72.64	50.77
NLM	28.52	9.54	84.65	322.31	41.84	32.94

推定精度への影響

- シミュレーション条件の推定精度に与える影響の検討
  - シミュレーション条件の値が増加したときの推定精度

条件	STS,GTS,ITS	NLM
N	高くなる	高くなる
T	不変	不変
$TKel_{true}$	低くなる	低くなる
TKa_{true}	高くなる	高くなる
w^2_{true}	低くなる	不変
s^2_{true}	変わるが傾向なし	変わるが傾向なし

収束成功率の評価

- 母集団パラメータの収束成功率は高い

Method	収束成功率
STS	100.00
GTS	100.00
ITS	99.99
NLM	98.52

個人パラメータの収束成功率

Method	収束成功率
STS	98.73
GTS	98.73
ITS	88.40
NLM	-

- NLM法は個体内分散が極めて小さい場合に収束に失敗
- TS法は個人パラメータの推定に失敗しても、母集団パラメータの推定は成功

シミュレーション実験のまとめ(1)

- 偏り
  - NLM法が小さく、STS法が大きい
  - 時点数、$TKel_{true}$、TKa_{true}、ω^2_{true}の影響を受ける
  - GTS法、ITS法はSTS法より望ましい

- 推定精度
  - NLM法が若干良く、STS法が若干悪い
  - 例数、$TKel_{true}$、TKa_{true}、ω^2_{true}の影響を受ける
  - GTS法、ITS法はSTS法より望ましい

シミュレーション実験のまとめ(2)

- 個体間分散が大きい場合、TS法に欠点
  - 個体差が大きい血中濃度データの解析には、NLM法が有用
- 収束成功率はどの方法も高い
- 総合的に、非線形混合効果モデル法は二段階法より望ましい

まとめ

- 二段階法と非線形混合効果モデル法の紹介
- 二段階法と非線形混合効果モデル法の性能比較
  - シミュレーション
- NLIN、NLMIXED、MEANS、IMLプロシジャの利用

最後に

- 血中濃度データの解析に限らず、さまざまな非線形問題における経時測定データの解析に応用可能
  - 血圧日内変動データの解析、成長曲線データの解析
  - NLMIXEDプロシジャの普及に伴い、非線形混合効果モデルによる解析が容易
- 本研究がさまざまなデータ解析に応用されることを期待

おわびと訂正

- 収束成功率の定義が論文と異なる
- 論文では、二段階法について個人パラメータの収束成功率を提示
- 正しくは母集団パラメータの収束成功率

参考文献(1)

- L.B.Sheiner, S.L.Beal.(1980).Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters. Ⅰ.Michaelis-Menten Model: Routine Clinical Pharmacokinetic Data. *Journal of Pharmakcokinetics and Biopharmaceutics*, 8,6,553-571.
- L.B.Sheiner, S.L.Beal.(1981).Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters.Ⅱ.Biexponential Model and Experimental Pharmacokinetic Data. *Journal of pharmakcokinetics and Biopharmaceutics*, 9,5,635-651.
- L.B.Sheiner, S.L.Beal.(1983).Evaluation of Methods for Estimating Population Pharmacokinetic Parameters.Ⅲ.Monoexponential Model: Routine Clinical Pharmacokinetic Data. *Journal of Pharmakcokinetics and Biopharmaceutics*, 11,3,303-319.
- J.L.Steimer, A.Mallet, J.L.Golmard, J.F.Boisvieux.(1984).Alternative Approaches to Estimation of Population Pharmacokinetic Parameters: Comparison with the Nonlinear Mixed-Effect Model*. *Drug Metabolism Reviews,*15(1&2),265-292.

参考文献(2)

- T.H.Grasela Jr., E.J.Antal, R.j.Townsend, R.B.Smith.(1986).An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials.PartⅠ.Comparison of methodologies. *Clinical Pharmacology Therapeutics,* 39,6,605-612.
- T.H.Grasela Jr., E.J.Antal, L.Ereshefsky, B.G.Wells, L.Evans, R.B.Smith. (1987).An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials.PartⅡ.Detection of a drug-drug interaction. *Clinical Pharmacology Therapeutics,* 42,4,433-441.
- E.J.Antal, T.H.Grasela Jr., R.B.Smith.(1989).An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials.PartⅢ.Prospective data collection versus retrospective data assembly. *Clinical Pharmacology Therapeutics,* 46,5,552-559.
- M.K.Al-Banna, A.W.Kelman, B.Whiting.(1990).Experimental Design and Efficient Parameter Estimation in Population Pharmacokinetics. *Journal of Pharmakcokinetics and Biopharmaceutics*, 18,4,347-360.

参考文献(3)

- L.Yuh, S.Beal, M.Davidian, F.Harrison, A.Hester, K.Kowalski, E.Vonesh, R.Wolfinger.(1994).Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Methodology and Applications:A Bibliography. *Biometrics,* 50,566-575.
- M.Davidian and D.M.Giltinan.(1995).Nonlinear Models for Repeated Measurement Data. CHAPMAN & HALL.
- 矢船明史, 石黒真木夫.(2003).母集団薬物動態データの解析.朝倉書店.

Back Up

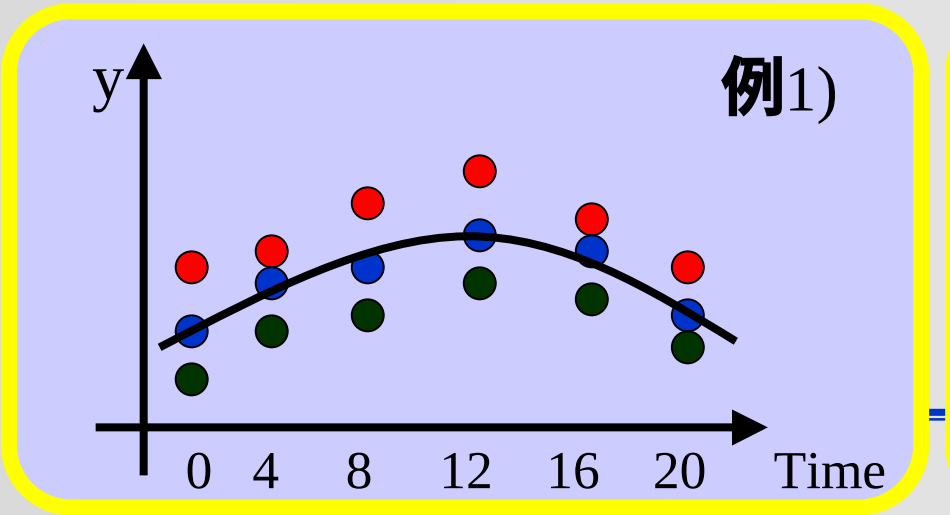
非線形モデルの適用例

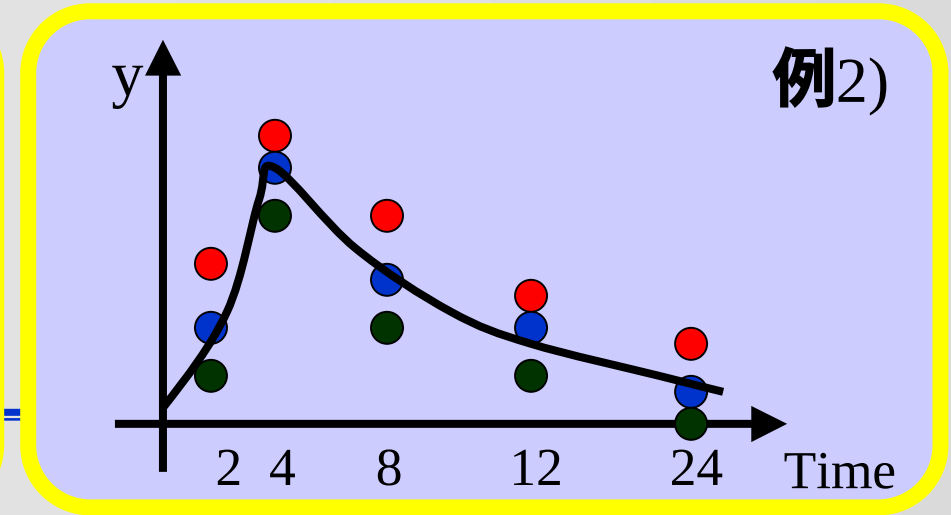
□血圧の日内変動データに対するモデル 例1)

$$y_{ij} = \beta_{0i} + \beta_{1i} \cos 2\pi \left(\mathrm{Time}_{ij} / 24 - \beta_{2i} \right) + \varepsilon_{ij}$$

□血中濃度データに対するモデル 例2)

$$y_{ij} = \frac{\mathrm{Ka}_i \cdot \mathrm{Dose}_i}{\mathrm{Vd}_i \cdot (\mathrm{Ka}_i - \mathrm{Kel}_i)} \left\{ \exp(-\mathrm{Kel}_i \cdot \mathrm{Time}_{ij}) - \exp(-\mathrm{Ka}_i \cdot \mathrm{Time}_{ij}) \right\} + \varepsilon_{ij}$$





母集団パラメータの推定方法

- 二段階法(TS法)
  - Stage1：
    各個人の血中濃度データに対して、非線形モデルを当てはめて、PKパラメータを推定
  - Stage2：
    得られた各個人のPKパラメータの平均や分散を用いて母集団パラメータを推定
- 非線形混合効果モデル法(NLM法)
  - すべての個体データに対して、固定効果と変量効果をもつ非線形混合効果モデルを当てはめて母集団パラメータを推定

母集団パラメータの推定方法

- 二段階法(TS法)
  - STS法
  - GTS法
  - ITS法

- 非線形混合効果モデル法(NLM法)

STS法

- 個人ごとのパラメータ推定値のみから母集団パラメータを推定

GTS法

- β_iを「データ」とみなし、平均β、分散(S_i＋C)の多変量正規分布に従うと仮定し、目的関数Objを最小とするような母集団パラメータβ、Cを推定する方法
  - 個体内分散を考慮した推定方法

$$\mathrm{Obj} = \sum_{i=1}^{n}\left[(\beta_i - \beta)^T (S_i + C)^{-1} (\beta_i - \beta)\right] + \ln\left|(S_i + C)\right|$$

GTS法

- 線形モデルの場合、GTSはすべてのβ_j*が正規分布に従い、偏りがなく、S_jが正確であるとき、ML推定量を導く
- 非線形モデルの場合はβ_j*は偏りをもち、S_jは近似
  - 目的関数f_jをテーラー展開して近似する方法に頼る
  - このような方法は意味がない
  - テーラー展開による線形化法の欠点

GTS法

- 個体内分散を考慮した推定方法
- 重みつき最小二乗法の原理
  - 個体内分散S_jが大きいほど、重みが小さくなる
    - 個体内分散S_jが大きい個人におけるパラメータ推定値は重要視されない
  - Sjが小さい個人のパラメータ推定値が、母集団パラメータ推定値に寄与

$$Obj = \sum_{i=1}^{n} \left[(\beta_i - \beta)^T \underline{(S_i + C)^{-1}} (\beta_i - \beta) \right] + \ln \left| (S_i + C) \right|$$

GTS法

- 具体的には反復演算により母平均パラメータを推定
- 反復のアルゴリズムは論文参照

ITS法

- 個人パラメータを推定する際に、母集団パラメータ推定値との乖離を考慮した目的関数を利用する反復推定法
  - 個体内分散を考慮した方法
  - Bayes流の発想

ITS法

- GTS法の解釈
  - $\beta_{j(n+1)}$はβ_jのベイズ推定量
    - $\beta_{j(n+1)}$はパラメータの事後分布の最頻値
    - 事前分布は平均$\hat{\beta}_n$、分散$\hat{C}_n$の正規分布
- ITS法は、この解釈を受け入れ、非線形モデルの場合により厳密なベイズ推定量を計算する方法

ITS法

- (4a)を通じて計算する代わりに、Step(n+1)で $\beta_{j(n+1)}$ は個人における目的関数を最小化することより得られる
- 個人jにおける目的関数

$$O_j^n(\beta) = O_j(\beta) + \left(\beta - \hat{\beta}_n\right)^T \hat{C}_n^{-1}\left(\beta_i - \hat{\beta}_n\right)$$

非線形混合効果モデル法

- NLMIXEDプロシジャの利用上の注意
  - 積分の近似計算
  - 目的関数の最適化
  - 収束判定基準

積分の近似計算

- 線形一次近似法
  - 個体間分散が大きい場合に、母集団平均パラメータ推定値にバイアスが生じる
- (適応的)Gauss求積法(デフォルト)
  - 連続分布を離散分布とみなす
- HARDY法
  - 変量効果が一つの場合のみ利用可能
- Importance Sampling法
  - モンテカルロ積分の一つ

目的関数の最適化

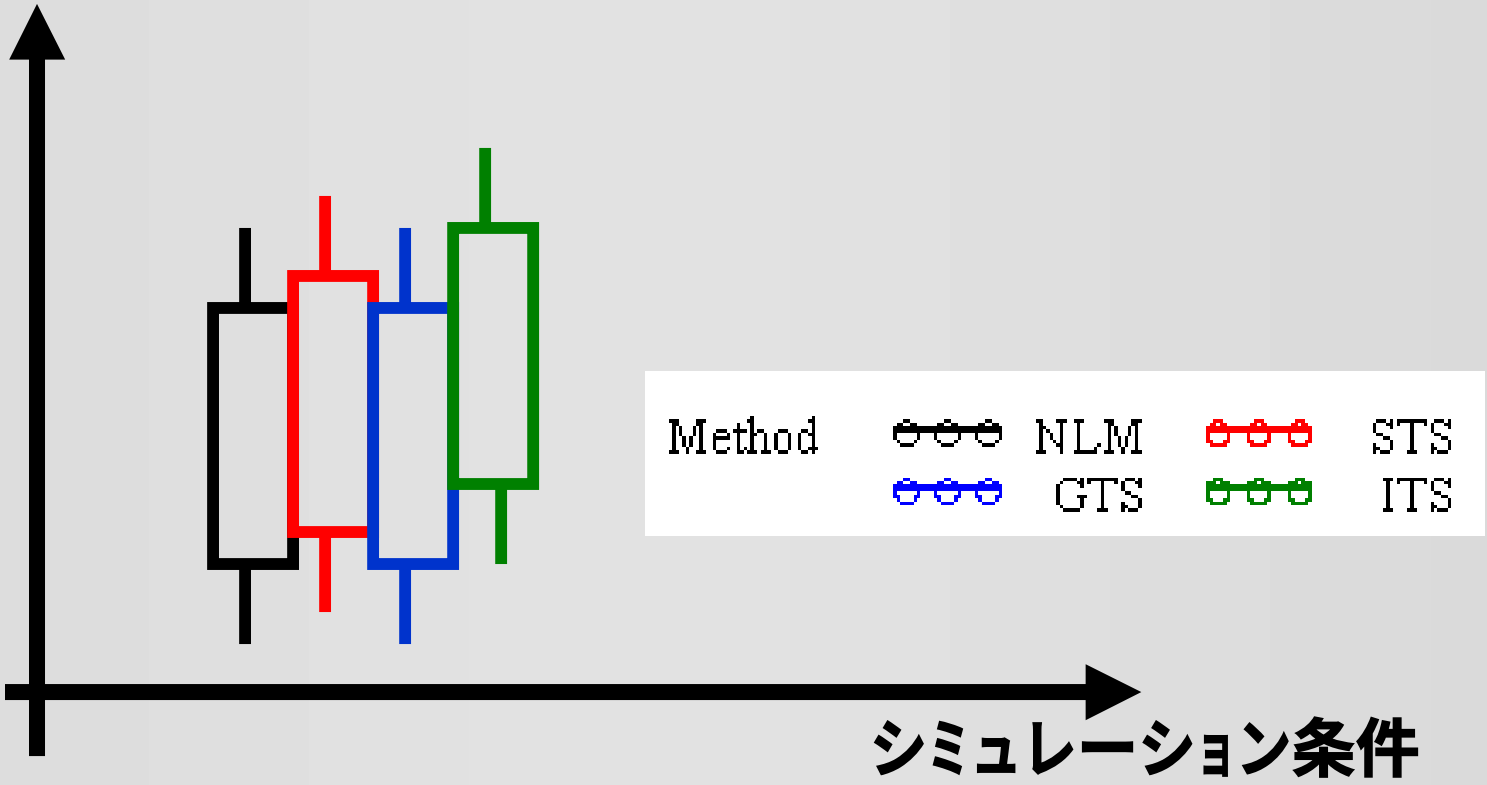
- Tech＝オプション
  - TRUGRG：信頼領域法
  - NEWRAP：Newton-Raphson法
    - ヘッセ行列の逆行列の計算が必要
  - NRRIDG：リッジNewton-Raphson法
  - **QUANEW：準Newton法(デフォルト)**
    - **ヘッセ行列の逆行列の計算が不要**
  - CONGRA：共役勾配法
  - NMSIMP：Nelder-MeadのSimplex法

収束判定基準

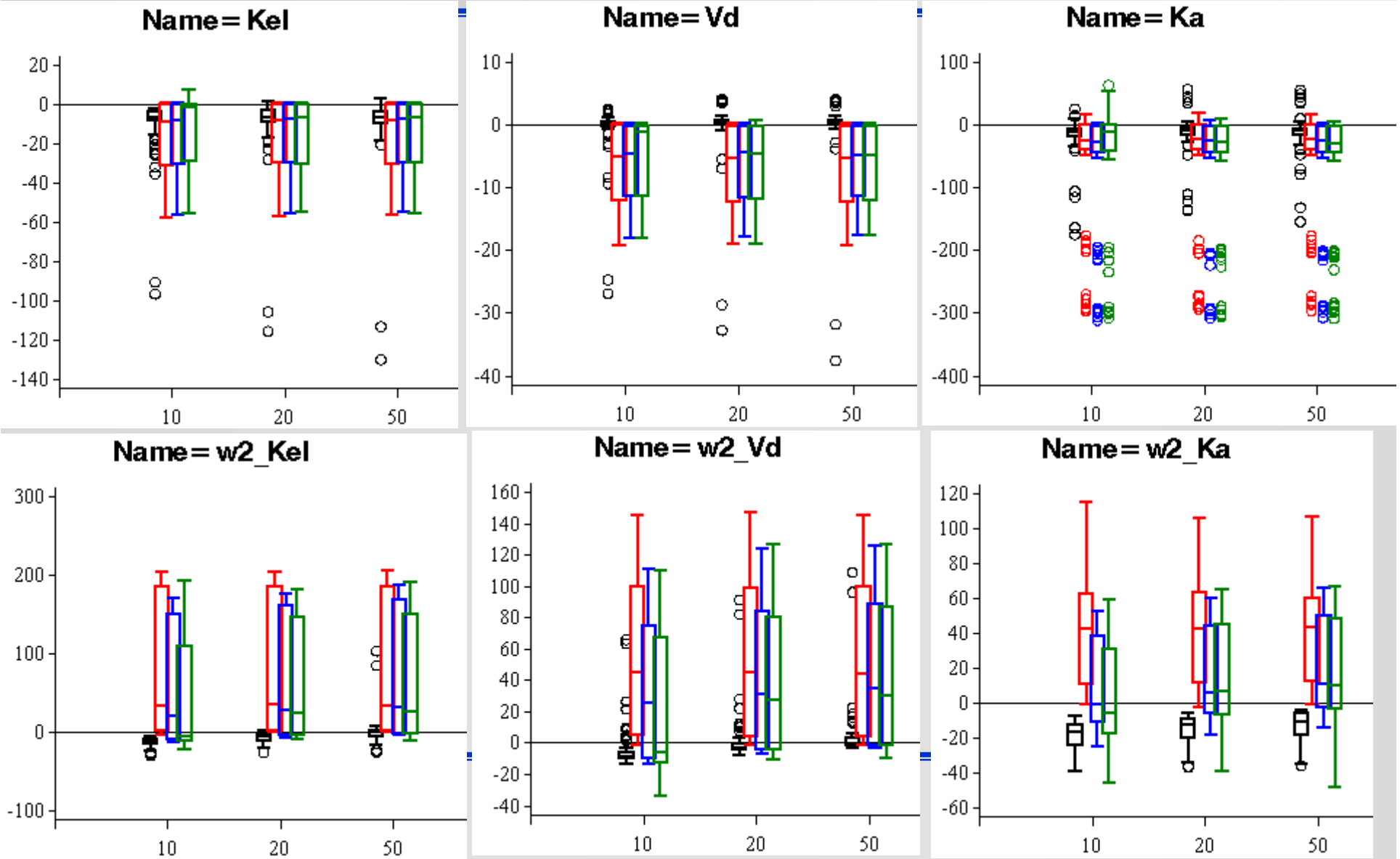
- 相対ヘッセ行列収束判定基準：GCONV(デフォルト)
- 相対関数収束基準：FCONV
- 絶対変化関数収束基準：ABSFCONV
- 絶対関数収束基準：ABSCONV
- 絶対勾配収束基準：ABSGCONV
- 相対パラメータ収束基準：XCONV
- 絶対パラメータ収束基準：ABSXCONV

グラフの見方

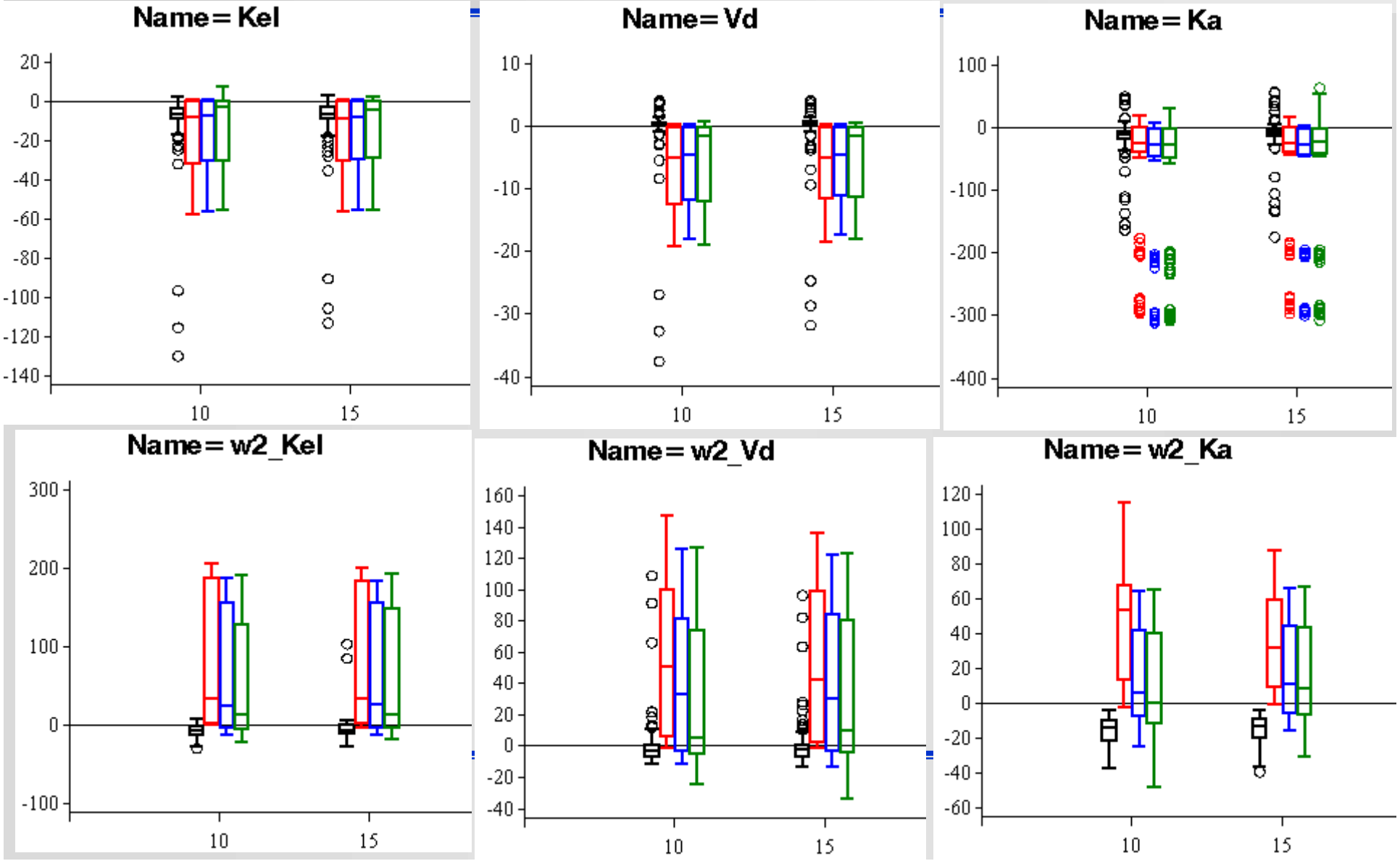
偏り(大きいほど偏りあり)
精度(大きいほど精度が悪い)



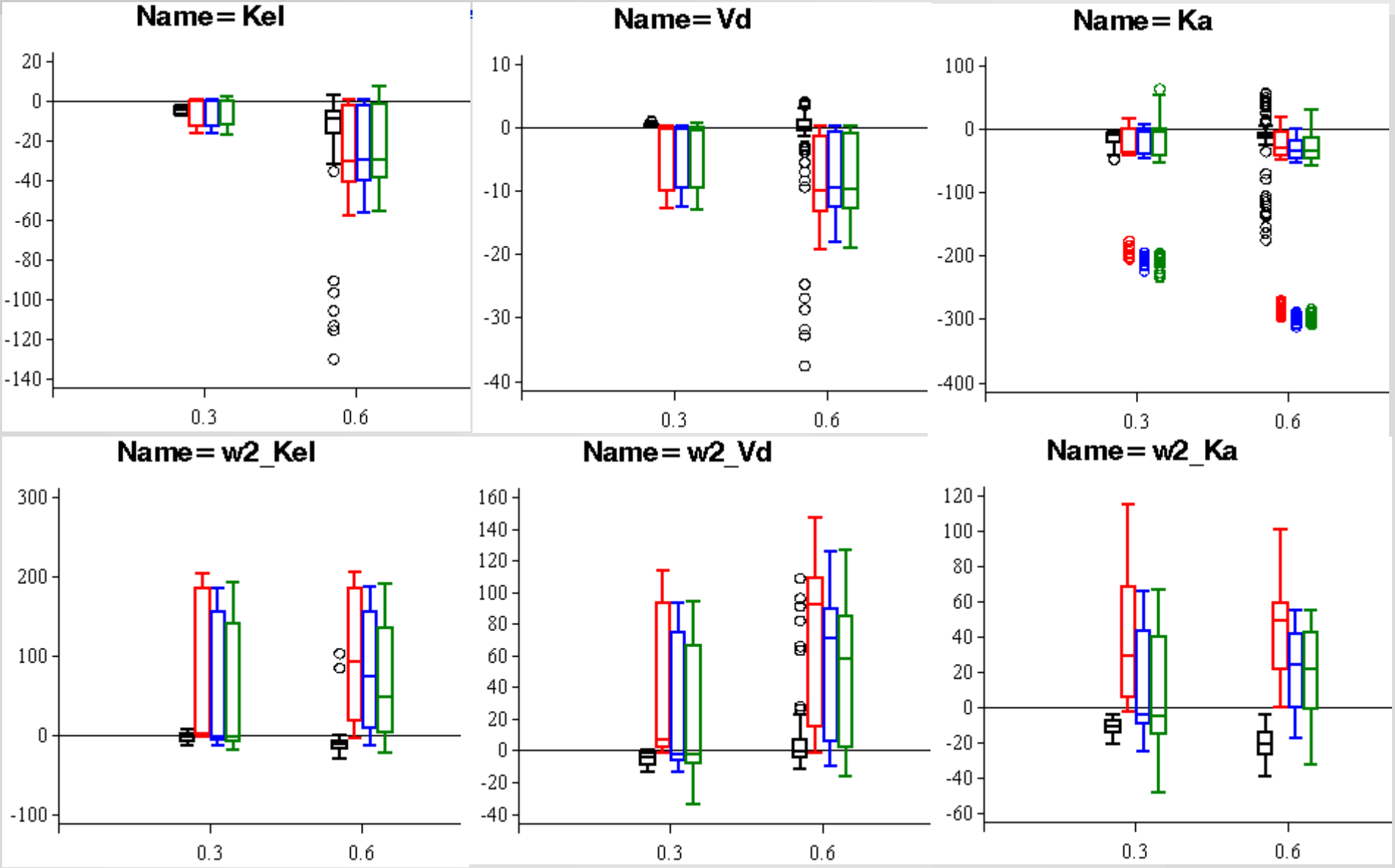
偏りの評価(例数)


Name= Kel
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
10
20
50
Name= Vd
10
0
-10
-20
-30
-40
10
20
50
Name= Ka
100
0
-100
-200
-300
-400
10
20
50
Name= w2_Kel
300
200
100
0
-100
10
20
50
Name= w2_Vd
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
10
20
50
Name= w2_Ka
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
10
20
50

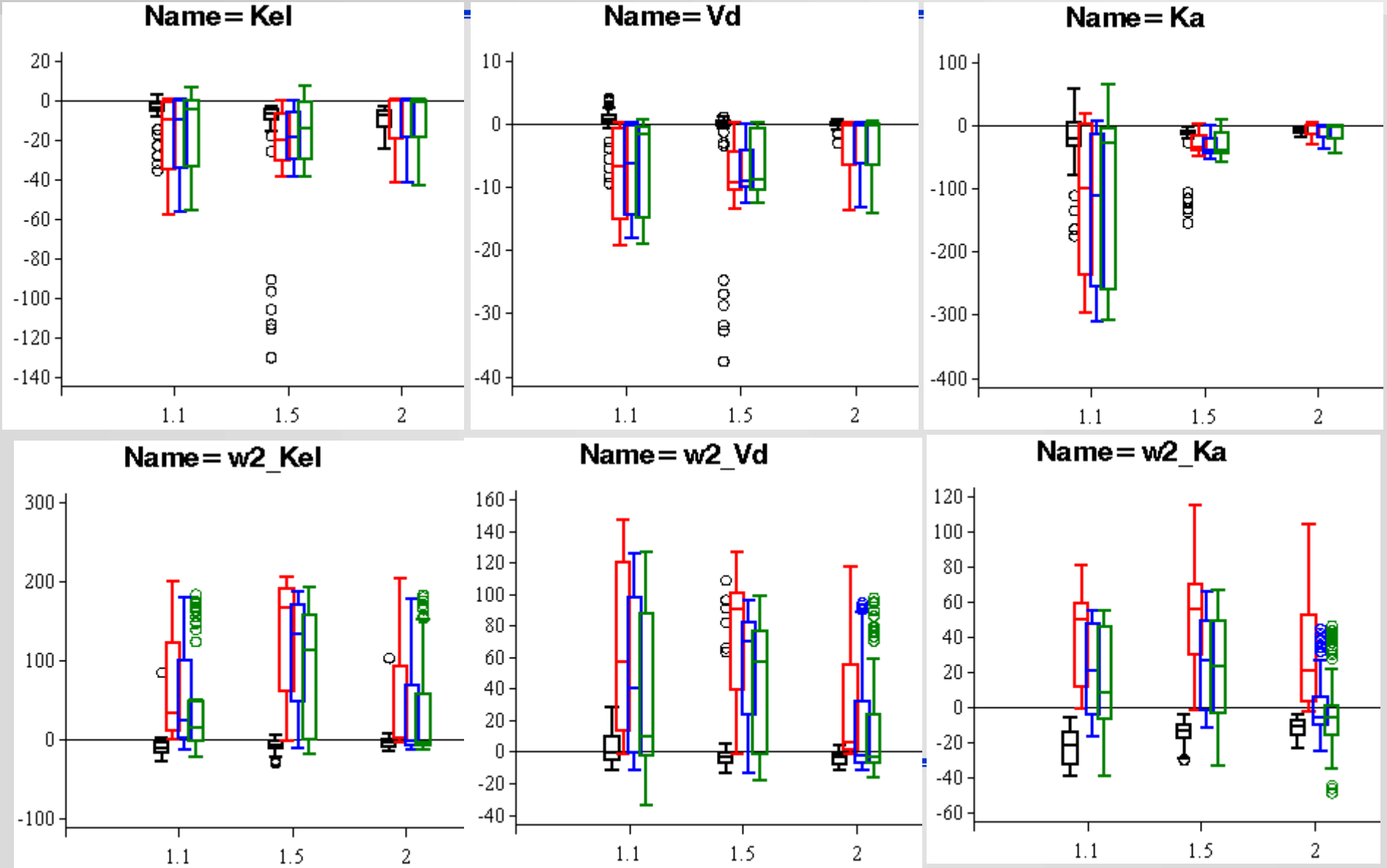
偏りの評価(時点数)


Name= Kel
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
10
15
Name= Vd
10
0
-10
-20
-30
-40
10
15
Name= Ka
100
0
-100
-200
-300
-400
10
15
Name= w2_Kel
300
200
100
0
-100
10
15
Name= w2_Vd
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
10
15
Name= w2_Ka
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
10
15

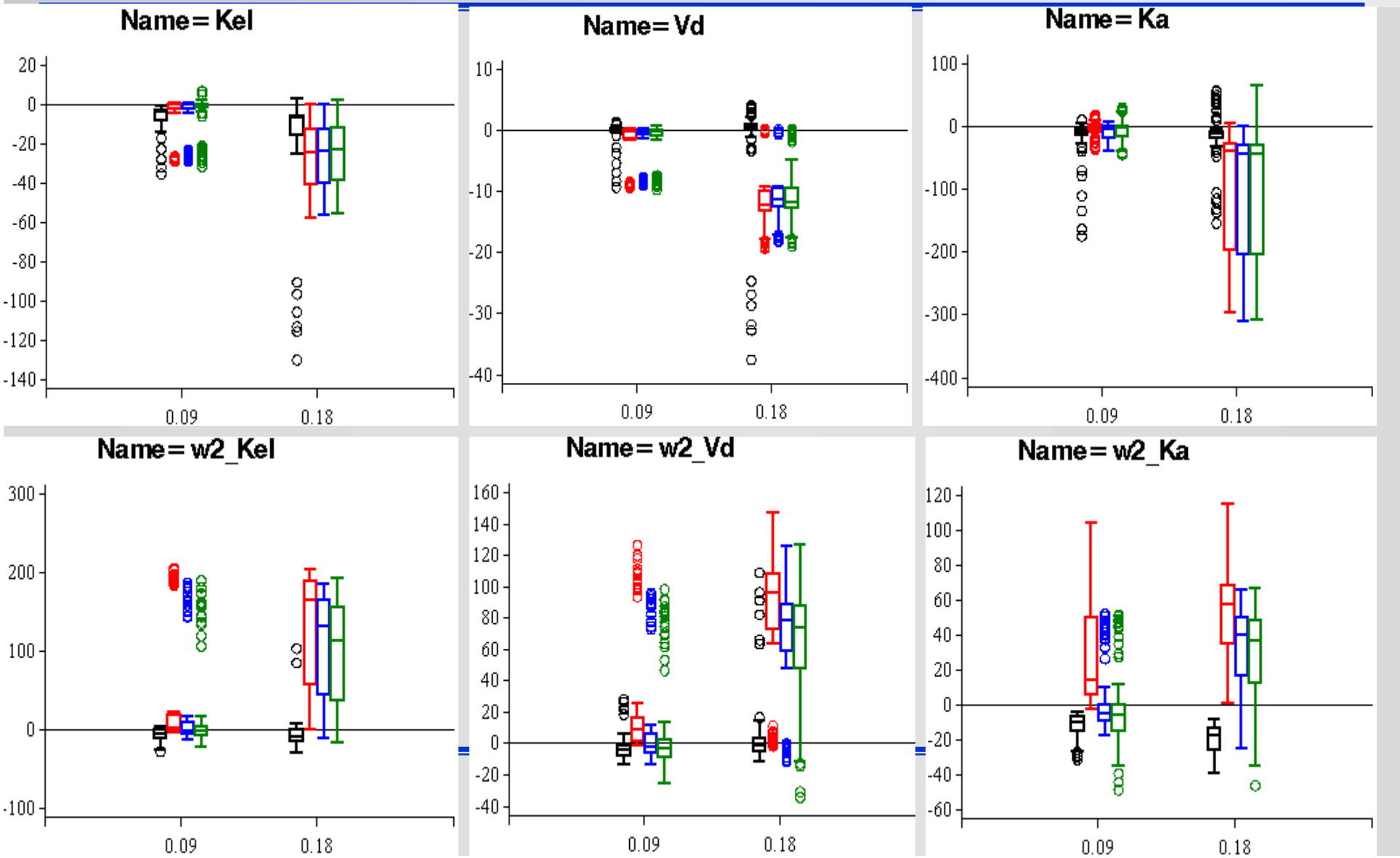
偏りの評価($TKel_{true}$)



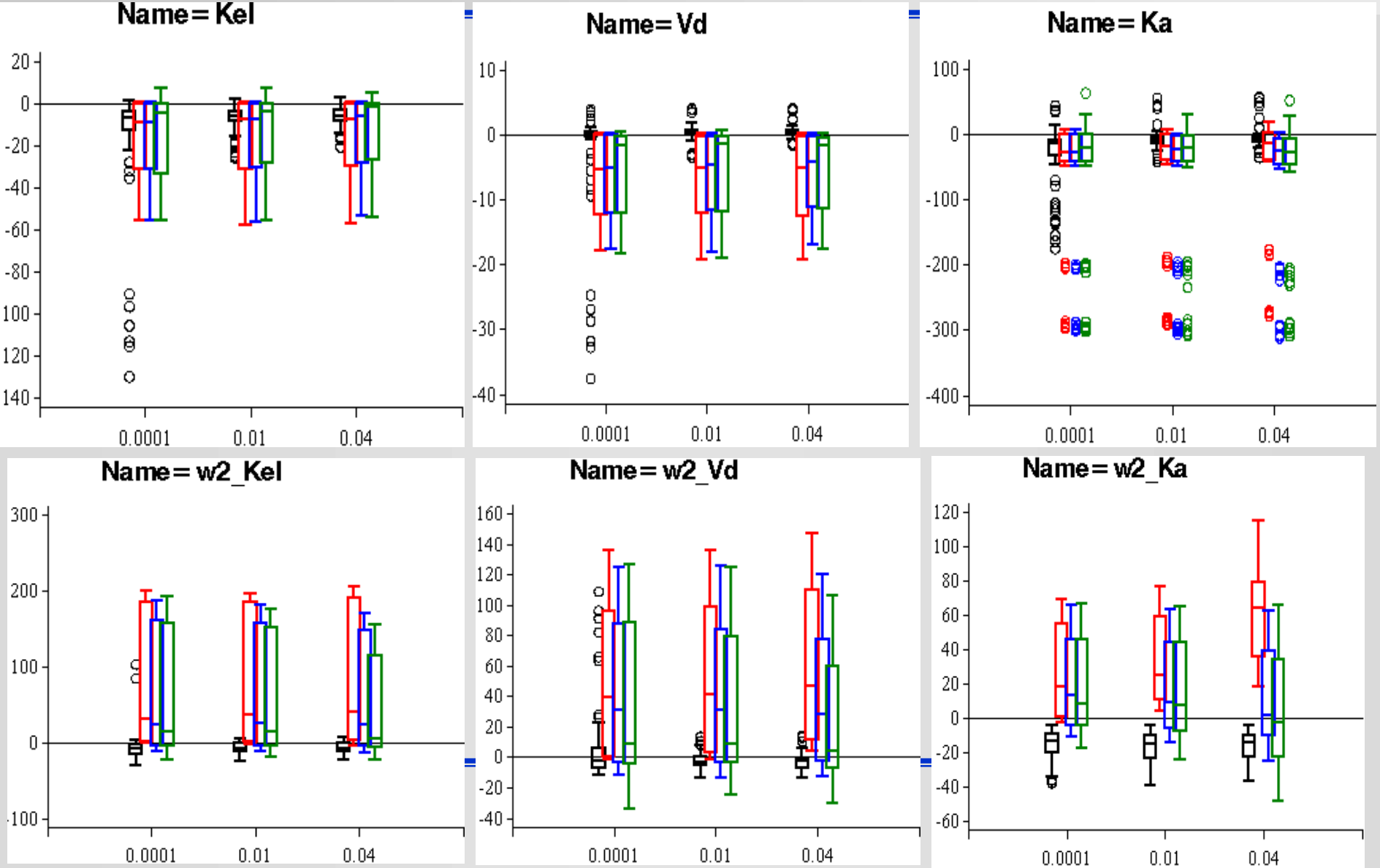
偏りの評価(TKa_{true})



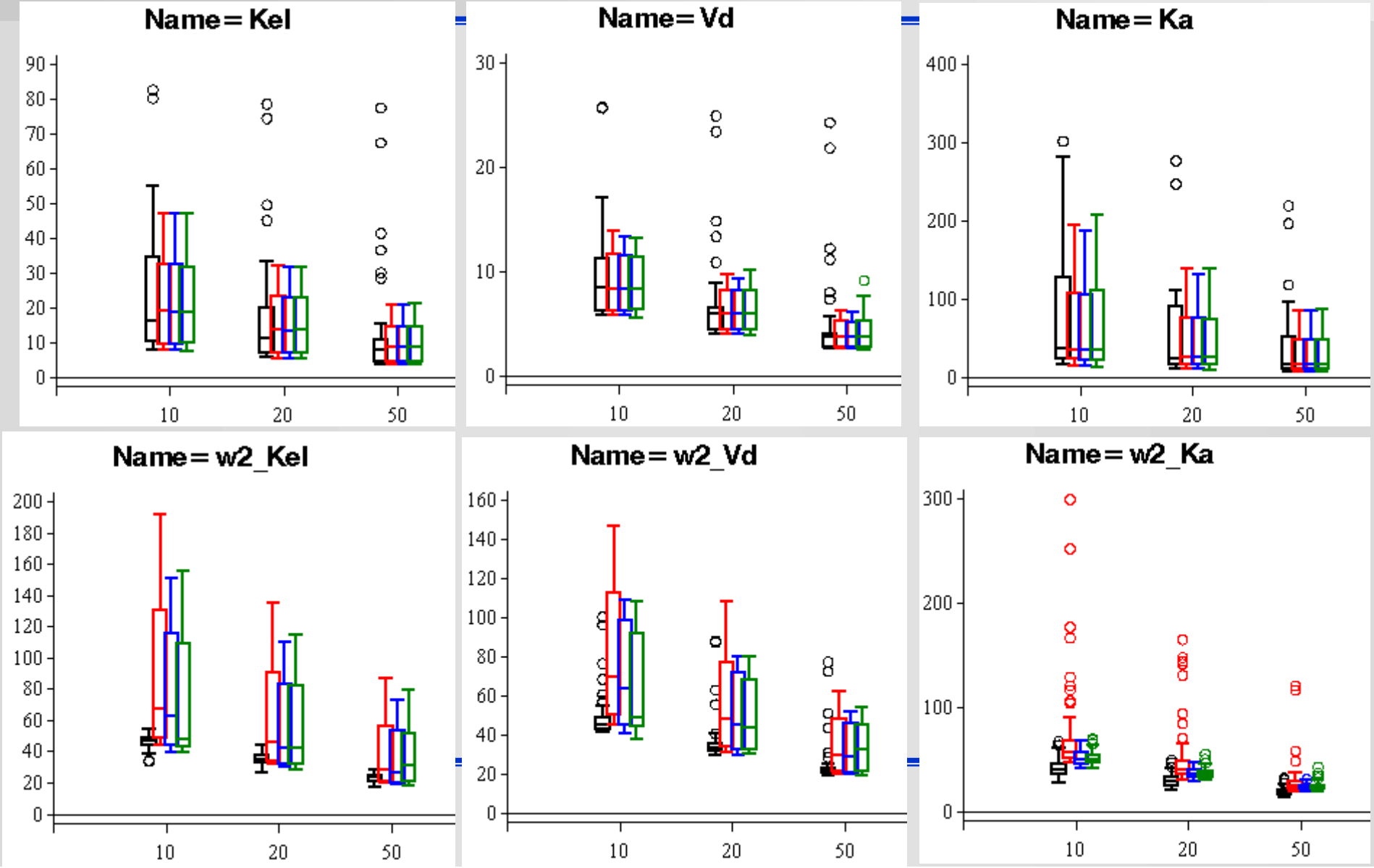
偏りの評価(ω^2_{true})



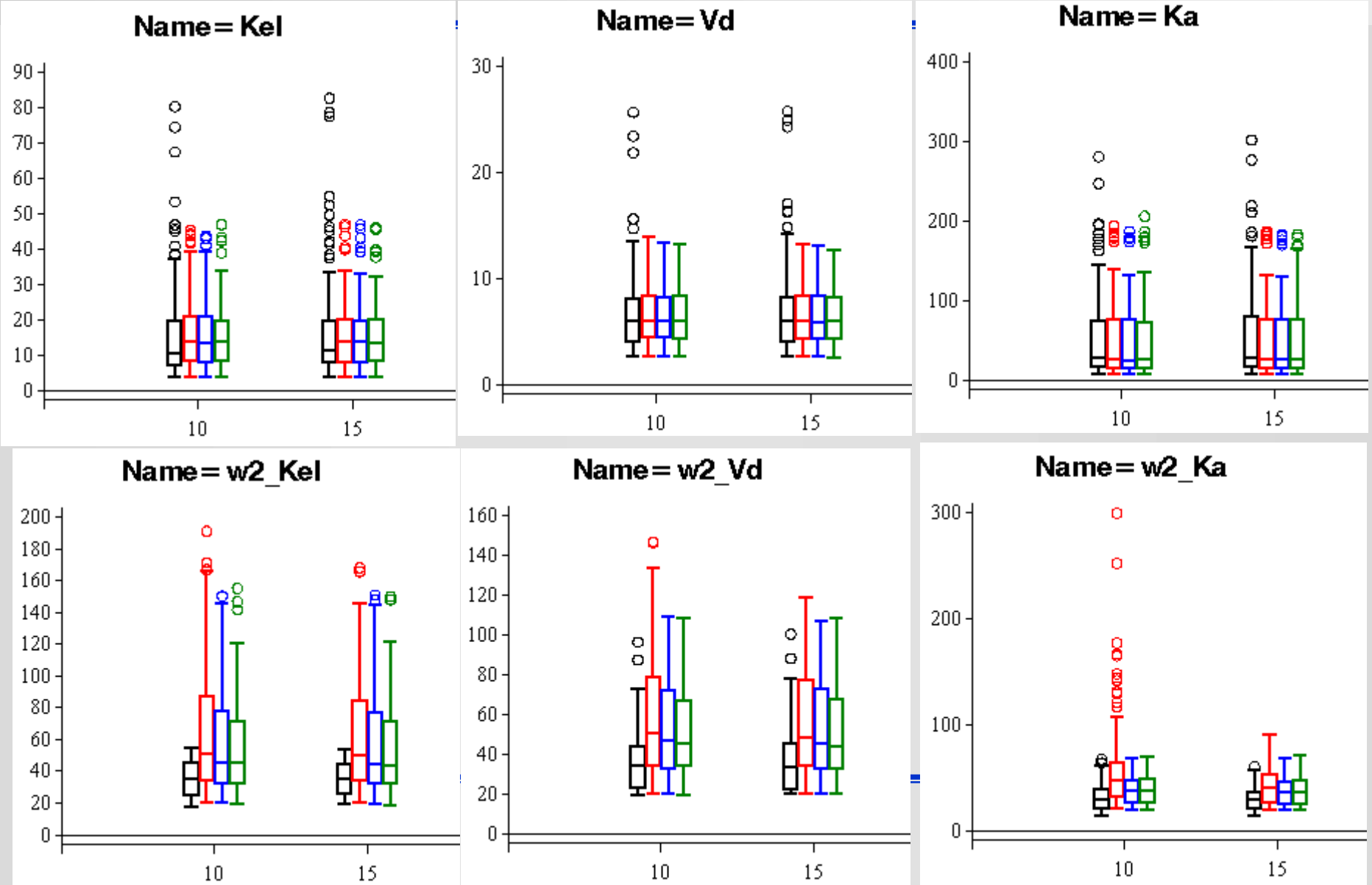
偏りの評価(s^2_{true})



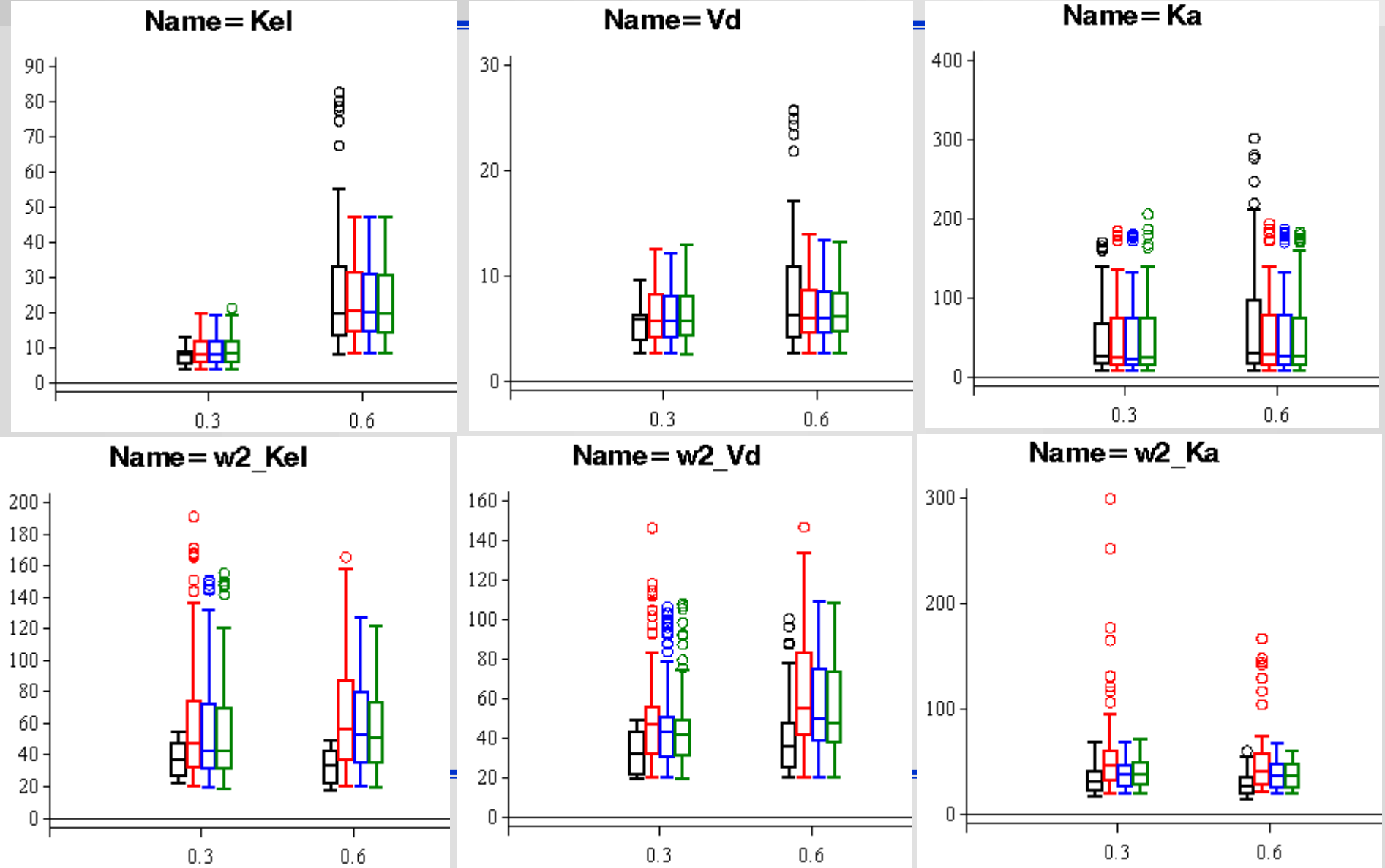
推定精度の評価(例数)


Name= Kel
Name= Vd
Name= Ka
Name= w2_Kel
Name= w2_Vd
Name= w2_Ka
10
20
50

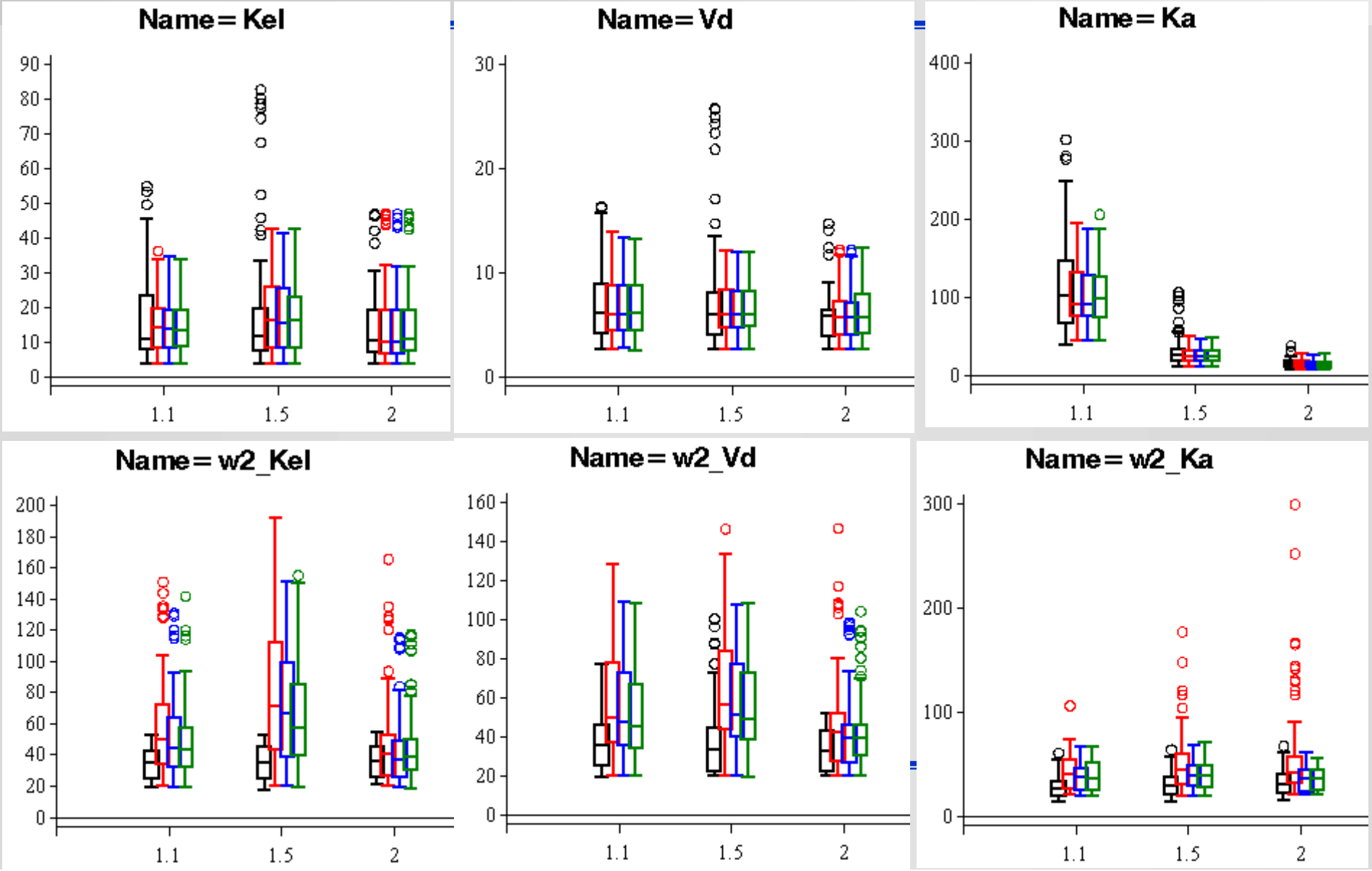
推定精度の評価(時点数)



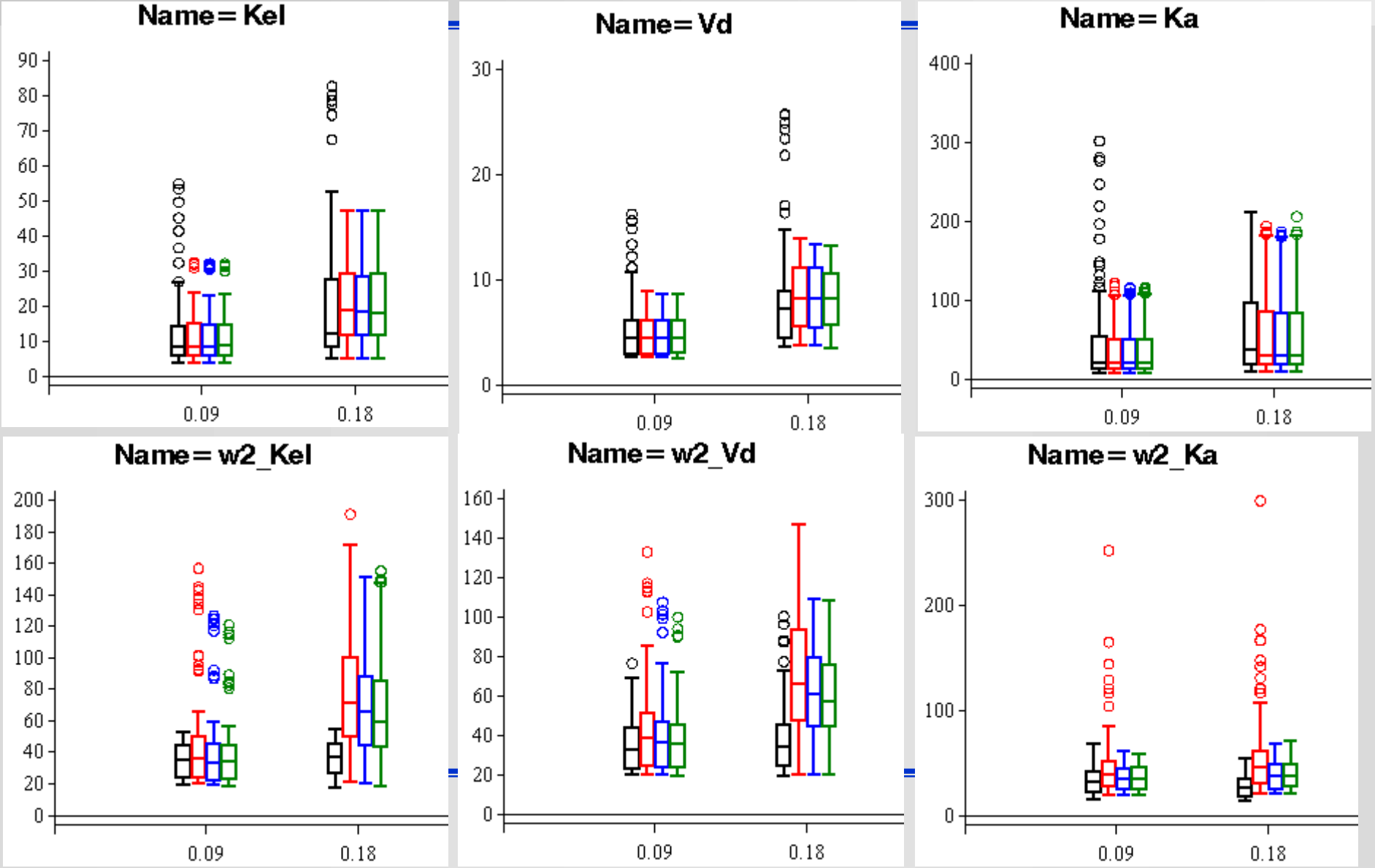
推定精度の評価($Tkel_{true}$)



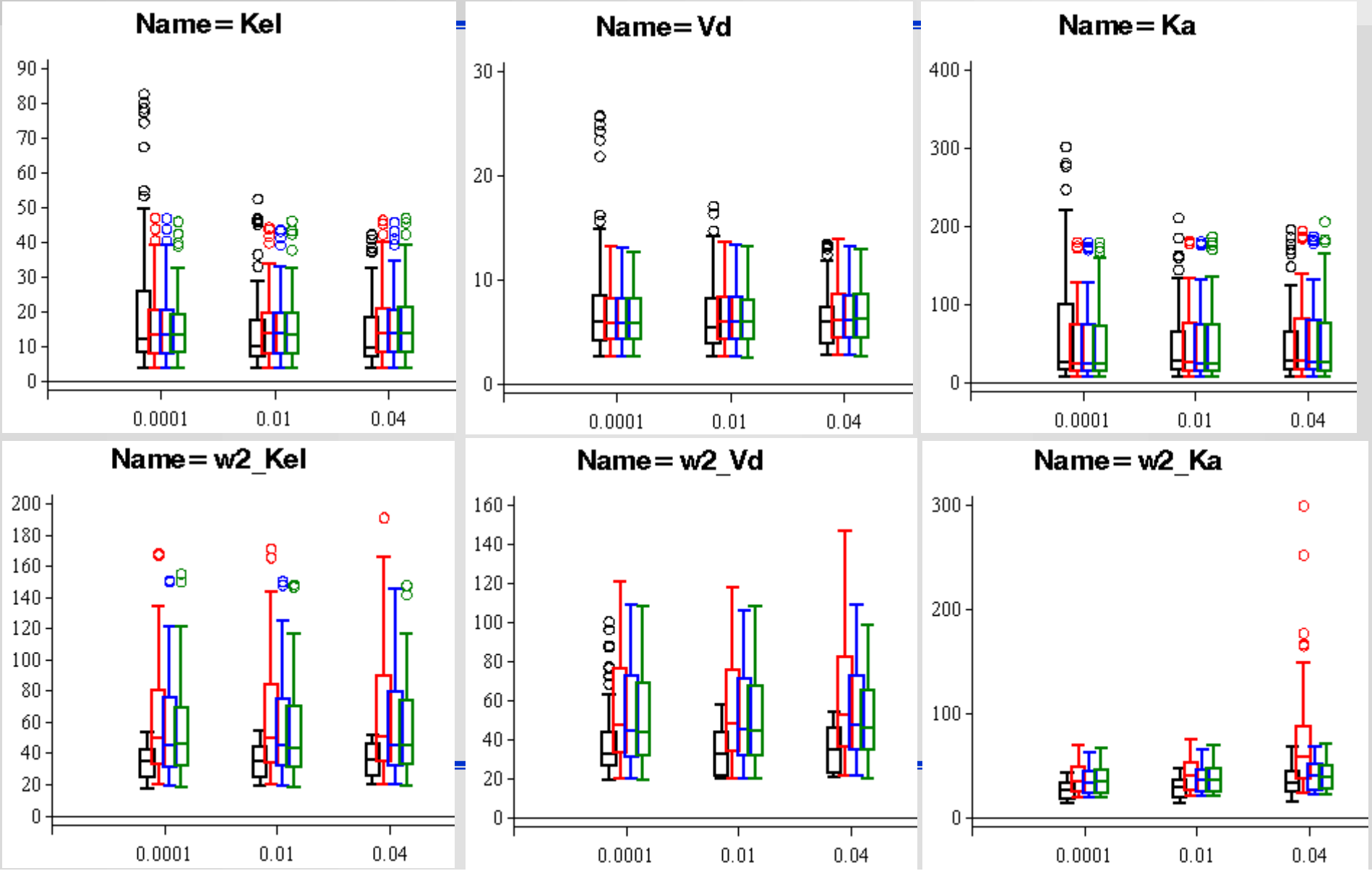
推定精度の評価(TKa_{true})



推定精度の評価(ω^2_{true})



推定精度の評価(s^2_{true})



偏りへの影響

□シミュレーション条件の偏りに与える影響の検討

□シミュレーション条件の値が増加したときの偏り

条件	TS	NLM
N	不変	不変
T	小さくなる	小さくなる
$TKel_{true}$	大きくなる	大きくなる
TKa_{true}	小さくなる	小さくなる
w^2_{true}	大きくなる	不変
s^2_{true}	変わるが傾向なし	変わるが傾向なし

□※1：STS法のみ、s^2が大きくなると個体間分散パラメータは偏る

□※2：個体内変動が極めて小さいときに偏る

推定精度への影響

□シミュレーション条件の精度に与える影響の検討

□シミュレーション条件の値が増加したときの精度

条件	TS	NLM
N	高くなる	高くなる
T	不変	不変
$TKel_{true}$	低くなる	低くなる
TKa_{true}	高くなる	高くなる
w^2_{true}	低くなる	不変
s^2_{true}	変わるが傾向不明	変わるが傾向不明

□※1：STS法のみ、s^2が大きくなると個体間分散パラメータの精度が低下

□※2：個体内分散が極めて小さいときに精度が低下

偏りへの影響

条件	Method	Kel	Vd	Ka	w2_Kel	w2_Vd	w2_Ka	Total
N	NLM	0	0	0	1	1	1	3
N	STS	0	0	0	0	0	0	0
N	GTS	0	0	0	0	0	1	1
N	ITS	0	0	1	1	1	1	4
T	NLM	0	0	0	0	0	1	1
T	STS	0	0	0	0	0	1	1
T	GTS	0	0	0	0	0	0	0
T	ITS	0	0	0	0	0	1	1
kel	NLM	1	1	0	1	1	1	5
kel	STS	1	1	1	1	1	0	5
kel	GTS	1	1	1	1	1	1	6
kel	ITS	1	1	1	1	1	1	6
Ka	NLM	1	1	0	1	1	1	5
Ka	STS	1	1	1	1	1	1	6
Ka	GTS	1	1	1	1	1	1	6
Ka	ITS	1	1	1	1	1	1	6
w2	NLM	1	0	0	0	1	1	3
w2	STS	1	1	1	1	1	1	6
w2	GTS	1	1	1	1	1	1	6
w2	ITS	1	1	1	1	1	1	6
s2	NLM	1	1	1	0	1	1	5
s2	STS	0	0	1	0	0	1	2
s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
s2	ITS	0	0	0	0	0	1	1

条件	Method	Kel	Vd	Ka	w2_Kel	w2_Vd	w2_Ka	Total
N*Ka	NLM	0	0	0	0	0	0	0
N*Ka	STS	0	0	0	0	0	0	0
N*Ka	GTS	0	0	0	0	0	0	0
N*Ka	ITS	0	0	1	0	0	0	1
T*s2	NLM	0	0	0	0	0	0	0
T*s2	STS	0	0	0	0	0	1	1
T*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
T*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
kel*Ka	NLM	1	1	1	0	1	1	5
kel*Ka	STS	0	1	1	1	0	0	3
kel*Ka	GTS	0	1	1	1	0	1	4
kel*Ka	ITS	0	0	1	1	0	1	3
kel*w2	NLM	1	0	0	0	1	1	3
kel*w2	STS	1	1	1	1	0	1	5
kel*w2	GTS	1	1	1	1	0	1	5
kel*w2	ITS	1	1	1	1	0	1	5
kel*s2	NLM	1	1	1	0	1	0	4
kel*s2	STS	0	0	0	0	0	1	1
kel*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
kel*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
Ka*w2	NLM	1	1	1	0	1	1	5
Ka*w2	STS	1	1	1	0	1	1	5
Ka*w2	GTS	1	1	1	0	1	1	5
Ka*w2	ITS	1	1	1	0	1	1	5
Ka*s2	NLM	1	1	1	0	1	0	4
Ka*s2	STS	0	0	1	0	0	1	2
Ka*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
Ka*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
w2*s2	NLM	1	1	0	0	1	0	3
w2*s2	STS	0	0	0	0	0	0	0
w2*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
w2*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0

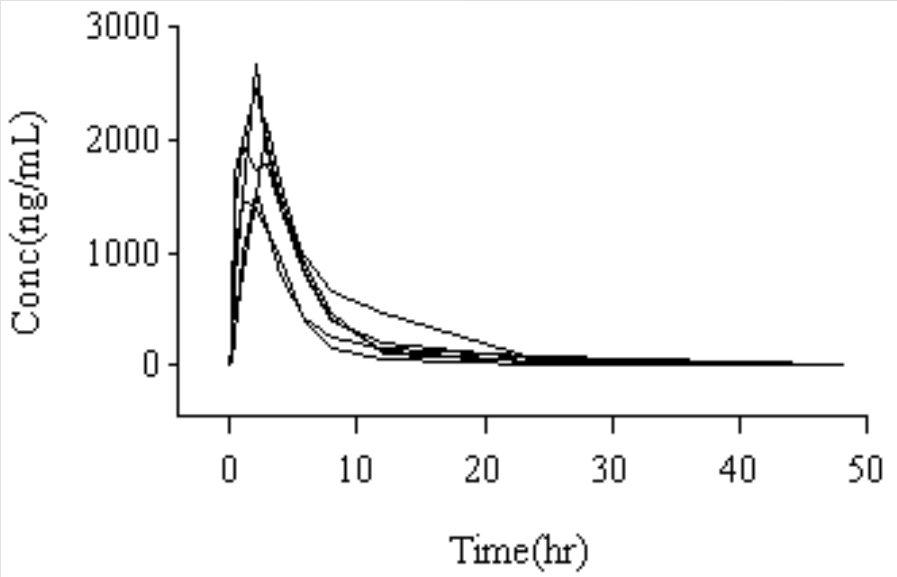
推定精度への影響

条件	Method	Kel	Vd	Ka	w2_Kel	w2_Vd	w2_Ka	Total
N	NLM	1	1	1	0	1	1	5
N	STS	1	1	1	1	1	1	6
N	GTS	1	1	1	1	1	1	6
N	ITS	1	1	1	1	1	1	6
T	NLM	0	0	0	0	0	1	1
T	STS	0	0	0	0	0	1	1
T	GTS	0	0	0	0	0	0	0
T	ITS	0	0	0	0	0	0	0
kel	NLM	1	1	1	0	1	1	5
kel	STS	1	1	0	0	1	1	4
kel	GTS	1	1	0	0	1	0	3
kel	ITS	1	1	0	0	1	1	4
Ka	NLM	1	1	1	0	1	1	5
Ka	STS	1	1	1	1	1	1	6
Ka	GTS	1	1	1	1	1	1	6
Ka	ITS	1	1	1	1	1	1	6
w2	NLM	1	1	1	0	1	1	5
w2	STS	1	1	1	1	1	1	6
w2	GTS	1	1	1	1	1	1	6
w2	ITS	1	1	1	1	1	1	6
s2	NLM	1	1	1	0	1	1	5
s2	STS	0	0	1	0	0	1	2
s2	GTS	0	0	1	0	0	1	2
s2	ITS	0	1	1	0	0	1	3
N*T	NLM	0	0	0	0	0	0	0
N*T	STS	0	0	0	0	0	1	1
N*T	GTS	0	0	0	0	0	0	0
N*T	ITS	0	0	0	0	0	0	0
N*kel	NLM	1	0	0	0	0	1	2
N*kel	STS	1	1	0	0	0	0	2
N*kel	GTS	1	1	0	0	0	0	2
N*kel	ITS	1	0	0	0	0	0	1
N*Ka	NLM	0	0	1	0	0	1	2
N*Ka	STS	0	1	1	0	0	0	2
N*Ka	GTS	0	1	1	0	0	0	2
N*Ka	ITS	0	0	1	0	0	1	2

条件	Method	Kel	Vd	Ka	w2_Kel	w2_Vd	w2_Ka	Total
N*w2	NLM	0	1	0	0	0	1	2
N*w2	STS	1	1	1	1	1	0	5
N*w2	GTS	1	1	1	1	1	1	6
N*w2	ITS	1	1	1	0	1	0	4
N*s2	NLM	0	0	0	0	0	1	1
N*s2	STS	0	0	0	0	0	1	1
N*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
N*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
T*Ka	NLM	0	0	0	0	0	0	0
T*Ka	STS	0	0	0	0	0	1	1
T*Ka	GTS	0	0	0	0	0	0	0
T*Ka	ITS	0	0	0	0	0	0	0
T*w2	NLM	0	0	0	0	0	1	1
T*w2	STS	0	0	0	0	0	0	0
T*w2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
T*w2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
T*s2	NLM	0	0	0	0	0	1	1
T*s2	STS	0	0	0	0	0	1	1
T*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
T*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
kel*Ka	NLM	1	1	1	0	1	1	5
kel*Ka	STS	1	1	0	1	1	0	4
kel*Ka	GTS	1	1	0	1	1	1	5
kel*Ka	ITS	1	0	0	1	0	1	3
kel*w2	NLM	1	1	0	0	1	1	4
kel*w2	STS	1	0	0	1	0	0	2
kel*w2	GTS	1	0	0	1	0	1	3
kel*w2	ITS	1	0	0	1	0	1	3
kel*s2	NLM	1	1	1	0	1	1	5
kel*s2	STS	0	0	0	0	0	1	1
kel*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
kel*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
Ka*w2	NLM	1	1	0	0	1	1	4
Ka*w2	STS	1	1	1	0	1	0	4
Ka*w2	GTS	1	1	1	0	1	1	5
Ka*w2	ITS	1	1	1	0	1	0	4
Ka*s2	NLM	1	1	1	0	1	1	5
Ka*s2	STS	0	0	1	0	0	1	2
Ka*s2	GTS	0	0	0	0	0	0	0
Ka*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0
w2*s2	NLM	0	0	0	0	0	1	1
w2*s2	STS	0	0	0	0	0	0	0
w2*s2	GTS	0	0	0	0	0	1	1
w2*s2	ITS	0	0	0	0	0	0	0

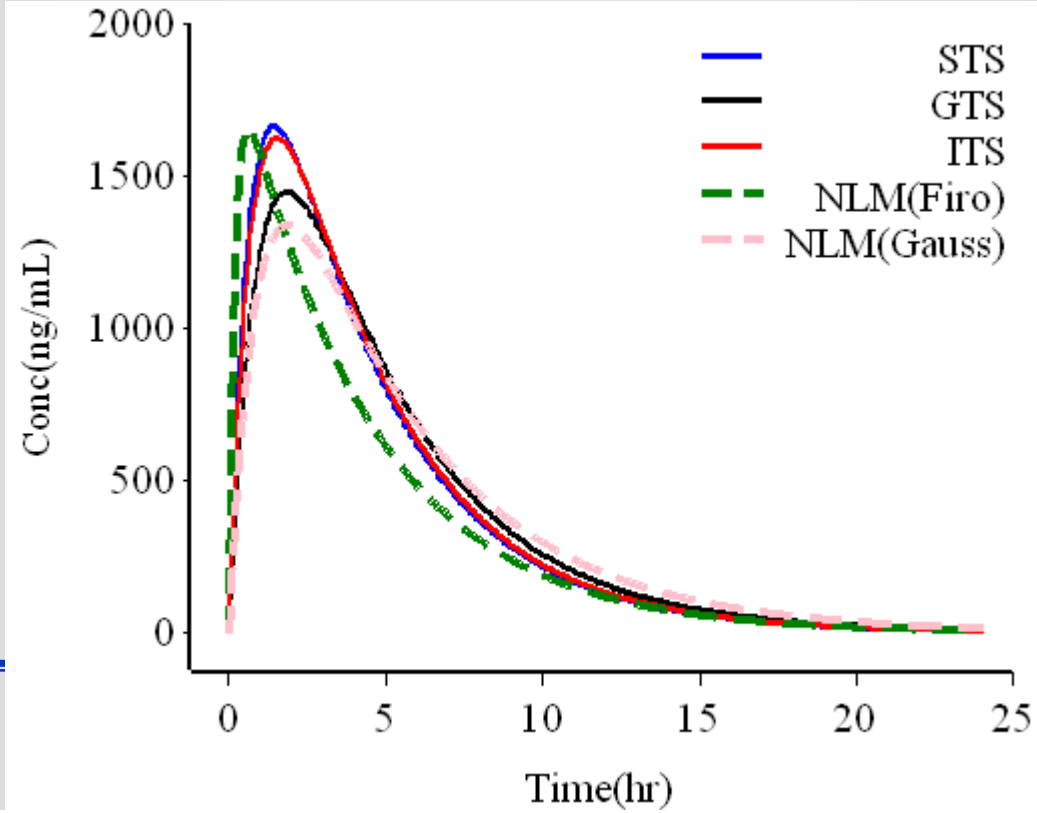
データ解析

- 実データに、二段階法と非線形混合効果モデル法を適用し、母集団パラメータ推定値の差異を検討
- データの概要
  - 第1相臨床試験より得られた血中濃度
  - 6用量
  - 1群6例(合計36例)
  - 一人当たり6～11ポイント
    - 測定限界以下は除外
    - 計画は14ポイント



推定結果

Method	TKel	TVd	TKa	w2_Kel	w2_Vd	w2_Ka	s2	RootMSE
STS	0.26	82.16	1.43	0.63	0.52	1.14	0.69	1.53
GTS	0.25	86.74	0.98	0.53	0.43	0.58	0.69	1.43
ITS	0.26	81.84	1.29	0.22	0.14	0.20	0.69	1.53
NLM(Firo)	0.24	104.35	5.27	0.38	0.36	6.35	0.46	1.51
NLM(Gauss)	0.21	99.89	1.07	0.39	0.05	0.62	0.71	1.26



データ解析のまとめ

- NLM法におけるGauss求積法が当てはまりがよい
- NLM法における線形一次近似法はTKa、ω^2_{Ka}に関する推測が不安定
- STS法は個体間変動を過大推定か
  - 個体内分散と分離不能
- ITS法の母集団平均パラメータはSTS法と類似しているが、個体間分散が小さい

実データの解析(メモ)

- ＜推定結果に関するメモ＞
- NLM法(Gauss求積法)では推定に30分程度
  - 初期値の変更に伴い、推定値が若干異なる
- STS法、GTS法、ITS法で推定できない個人は5例
  - 症例番号＝1,5,19,22,33(STS法、GTS法)
  - 症例番号＝1,5,19,22,31(ITS法)