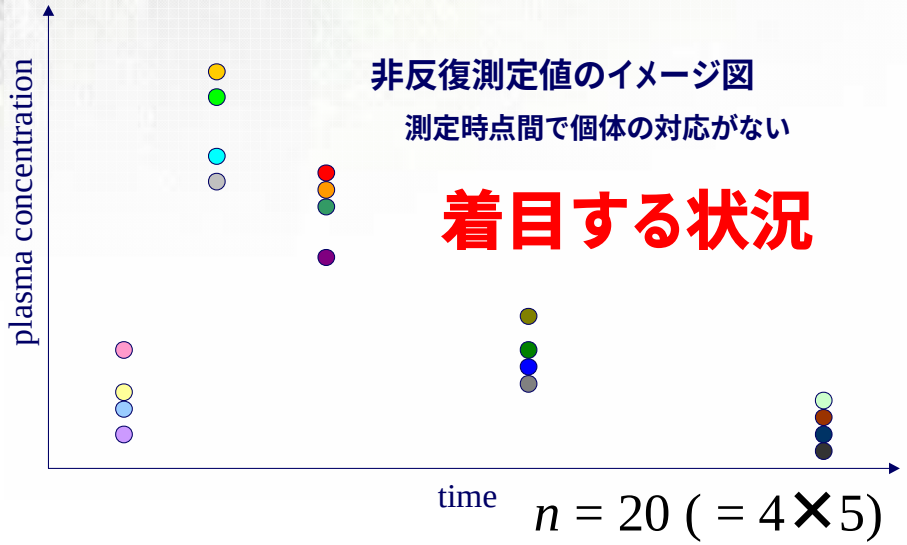
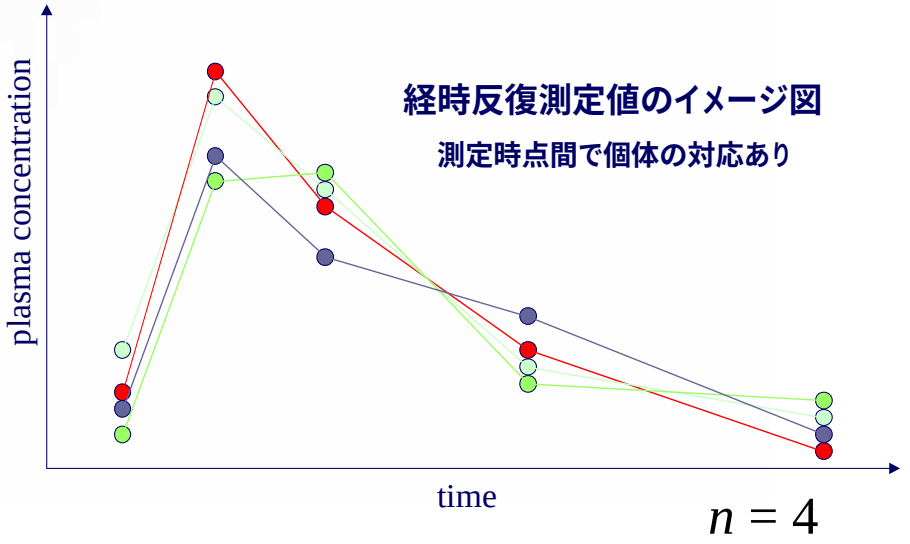
塩野義製薬㈱ 解析センター
落合 俊充, 山本 成志, 渡辺 秀章, 田崎 武信

2005.7.28　SAS Forum 2005

問題設定

- 目的
  - PKパラメータ（AUC，Cmax，Tmaxなど）の推定
  - PKパラメータの群間比較
    - → PKパラメータのバラツキの評価！
- データの特徴
  - 非反復測定値
    - → 1個体につき1個の測定値しか得られない





PKパラメータの評価方法

◆ ノンパラメトリック法

平均法：　各測定時点の血漿中濃度の平均値を線で結んだ平均血漿中濃度曲線に基づく方法

⇒
- □ 簡便であり，一般的に用いられる方法
- □ AUCに関しては，推定値だけでなくそのバラツキも評価可能
  → 群間比較が可能
- □ AUC以外のPKパラメータのバラツキの評価は困難

◆ モデルに依る解析

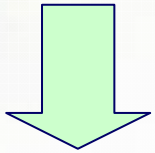
コンパートメントモデルのあてはめ

NLMIXEDプロシジャ，ESTIMATEステートメント

⇒
- □ PKパラメータのバラツキまで評価可能
- □ あてはめるモデルにより推定結果が異なる
- □ パラメータの推定自体が困難な場合がある
- □ モデルの事前規定は困難

非反復測定値に基づく解析

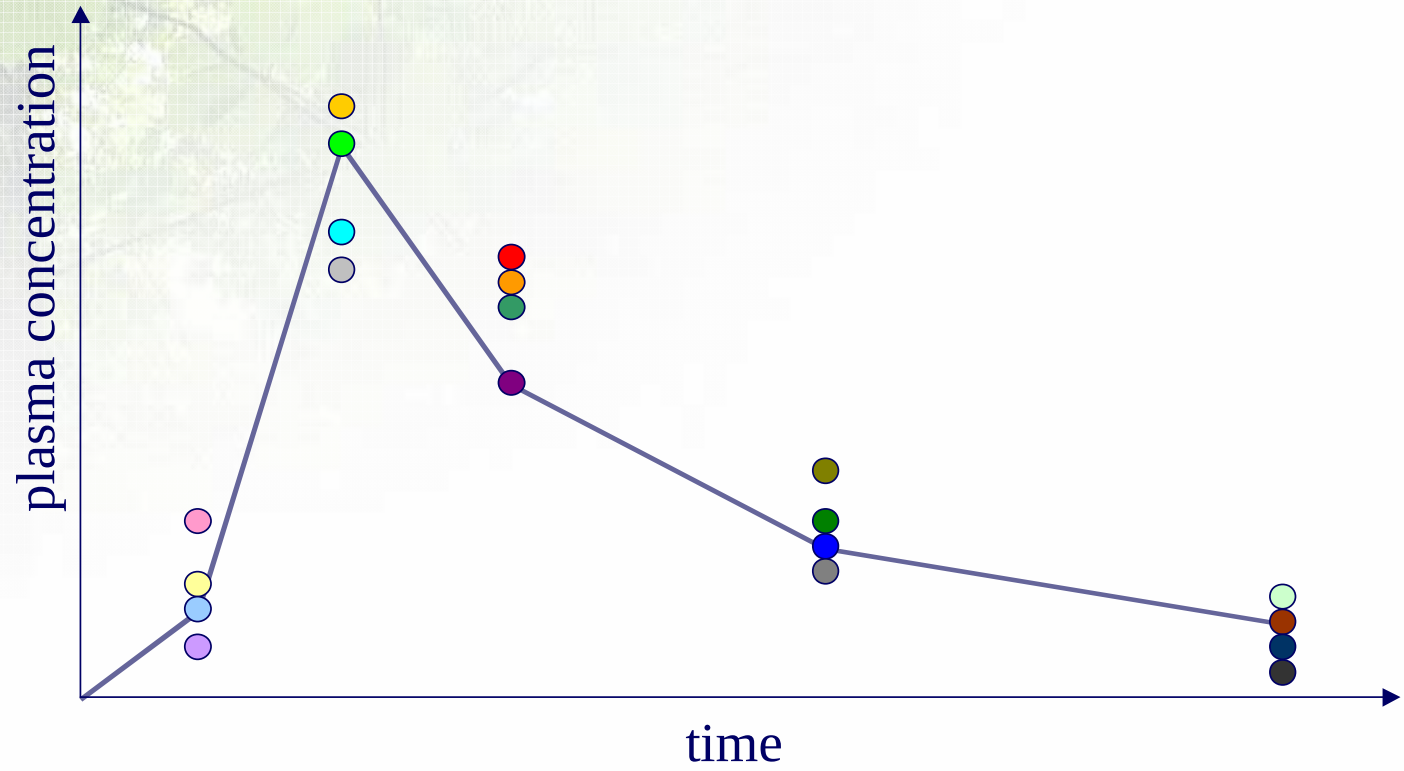
- AUCだけでなく，CmaxやTmaxなどの群間比較を行いたい
  → PKパラメータのバラツキの評価が必要！
- 簡便な方法で



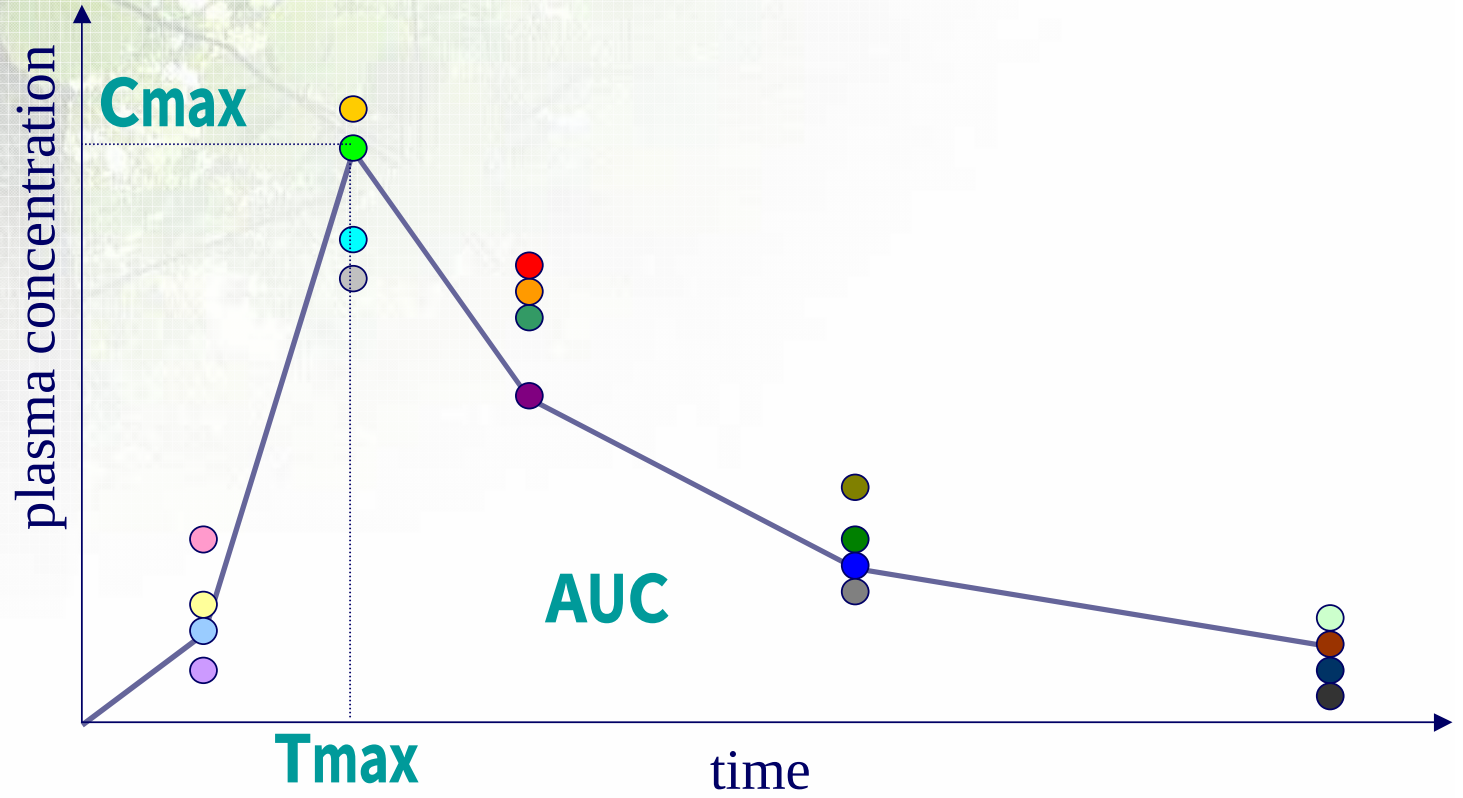
リサンプリング法により評価

→ リサンプリング ＋ ノンパラメトリック法

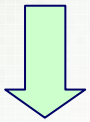
STEP 1 測定時点ごとに1個のデータをランダムに選択し，これらのデータを1個体から得られた経時反復測定値とみなす



STEP 2　Step 1で得られた経時反復測定値に基づいて PKパラメータを推定



STEP 3 Step 1とStep 2の操作を1000回繰り返し，得られた1000個の各推定値の平均値と標準偏差を算出

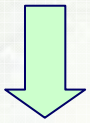


この平均値と標準偏差を，PKパラメータの推定値とその標準偏差とみなす

群間比較（Step 4）　Step 3で得られたPKパラメータとその標準偏差

投与群A：(M_A, S_A^2)

投与群B：(M_B, S_B^2)



検定統計量：

$$Z = \frac{\sqrt{n}(M_A - M_B)}{\sqrt{S_A^2 + S_B^2}}$$

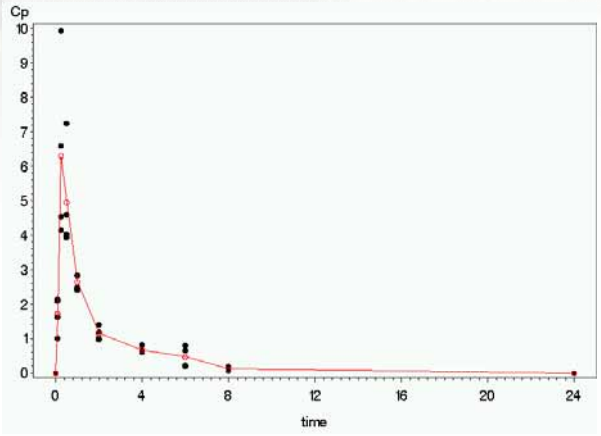
- 帰無仮説のもとで，$Z \sim N(0,1)$
- n：各測定時点に割付けられた個体数

ある実験データに基づいて，PKパラメータとそのバラツキを評価

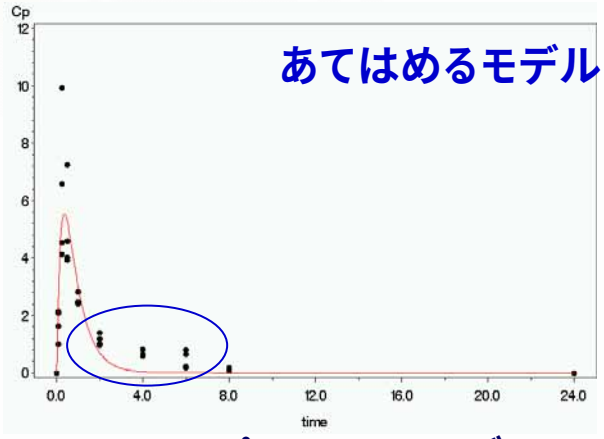
PKパラメータの推定値 (標準誤差)

PK パラメータ	リサンプリング法	平均法	1-コンパートメントモデル	2-コンパートメントモデル
AUC (0-24)	10.384 (0.507)	10.326 (0.586)	6.321 (1.068)	10.403 (3.900)
AUC (0-∞)	10.405 (0.507)	10.347 (-)	6.321 (1.068)	10.473 (4.524)
Cmax	6.833 (1.080)	6.300 (-)	5.537 (0.385)	5.586 (0.341)
tmax	0.329 (0.058)	0.250 (-)	0.359 (0.040)	0.350 (-)
$t_{1/2}$	3.165 (0.169)	3.025 (-)	0.462 (0.199)	3.665 (6.811)

バラツキの評価が困難

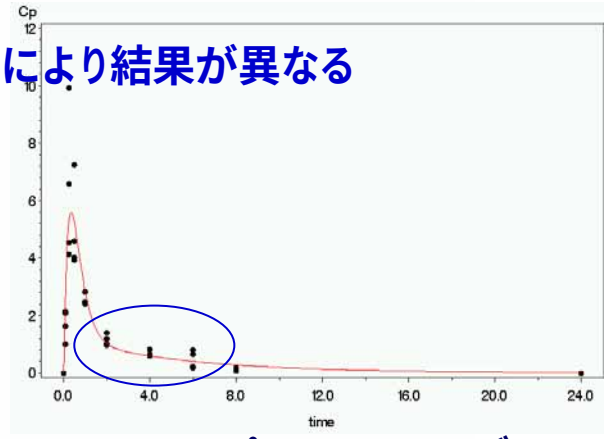


平均法



1-コンパートメントモデル

あてはめるモデルにより結果が異なる



2-コンパートメントモデル

シミュレーション検討

- PKパラメータの推定値の妥当性の検討
  - 1-コンパートメントモデルを利用して真の血漿中濃度曲線を仮定
  - 平均二乗誤差 (MES) の点から，リサンプリング法と平均法を比較
- PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価
  - AUCについて，リサンプリング法と平均法の結果を比較
- PKパラメータのバラツキの評価
  - リサンプリング法を用いて評価したPKパラメータのバラツキの妥当性は？
  - 1-コンパートメントモデルに個体間変動を考慮し，シミュレーションを実施

PKパラメータの推定値の妥当性の検討

- 評価方法 -

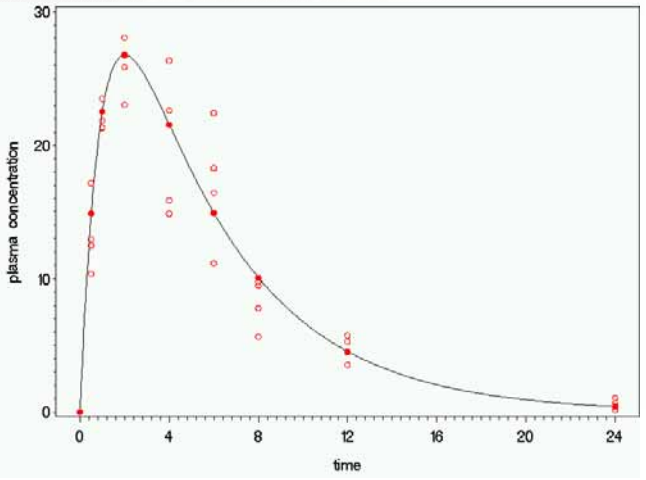
STEP 1 1-コンパートメントモデル $f(t)$ を利用して真の血漿中濃度曲線を仮定
→ この曲線に基づくPKパラメータを真値とする

STEP 2 測定時点 t_j ごとに4個のデータ Y_{ij} を発生：$Y_{ij} \sim N(f(t_j), \sigma_j^2)$

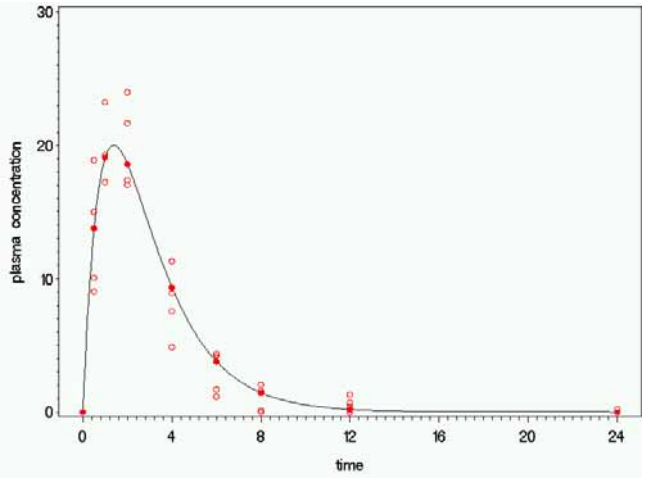
STEP 3 STEP 2で生成したデータに基づいてリサンプリング法と平均法をそれぞれ適用し，PKパラメータを推定

STEP 4 STEP 2とSTEP 3の操作を1000回繰り返しMSEを算出

TYPE A



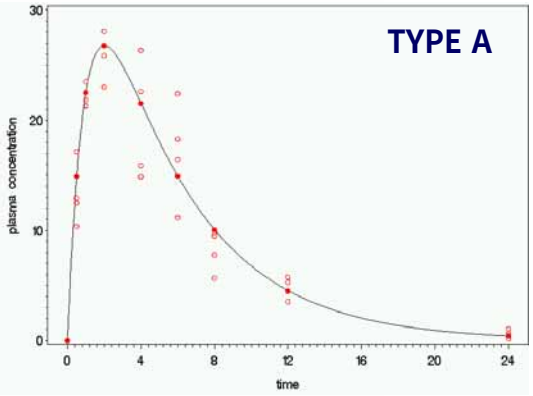
TYPE B

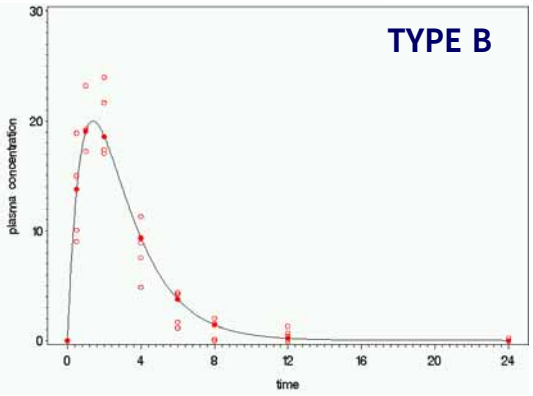


PKパラメータの推定値の妥当性の検討

リサンプリング法と平均法のMSEの比較

	PK パラメータ	真値	MSE リサンプリング法	MSE 平均法
TYPE A	AUC(0-24)	197.94	149.37	149.57
	AUC(0-∞)	200	174.98	165.57
	Cmax	26.75	5.49	5.39
	tmax	2.01	0.11	0.24
	$t_{1/2}$	3.47	0.50	0.38
TYPE B	AUC(0-24)	159.52	69.30	69.30
	AUC(0-∞)	160	70.41	69.90
	Cmax	27.95	3.56	2.66
	tmax	1.43	0.05	0.26
	$t_{1/2}$	2.77	0.12	0.09





PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価

- タイプIエラーと検出力の評価方法 -

STEP 1 測定時点 t_j での血漿中濃度 Y_j

投与群A：$Y_j \sim N(\mu_j^A, \sigma_j^2)$，　投与群B：$Y_j \sim N(\mu_j^B, \sigma_j^2)$

STEP 2 測定時点ごとに n 個のデータを発生

→ 非反復測定値とみなす

STEP 3 STEP 2で生成したデータに基づいてリサンプリング法と平均法をそれぞれ適用し，PKパラメータの群間比較を行う

STEP 4 STEP 2とSTEP 3の操作を1000回繰り返し，有意差が認められた割合を算出

PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価

各想定のもとで有意差が得られた割合（反復回数1000回）：AUC

想定	評価方法	各測定時点の個体数			
		$n = 4$	$n = 6$	$n = 8$	$n = 10$
想定 1	リサンプリング法	0.108	0.086	0.070	0.057
（タイプ I エラー）	平均法	0.065	0.052	0.051	0.041
想定 2	リサンプリング法	0.349	0.416	0.523	0.551
（AUC 差 1 での経験検出力）	平均法	0.260	0.363	0.470	0.512
想定 3	リサンプリング法	0.816	0.895	0.948	0.982
（AUC 差 2 での経験検出力）	平均法	0.742	0.862	0.939	0.981

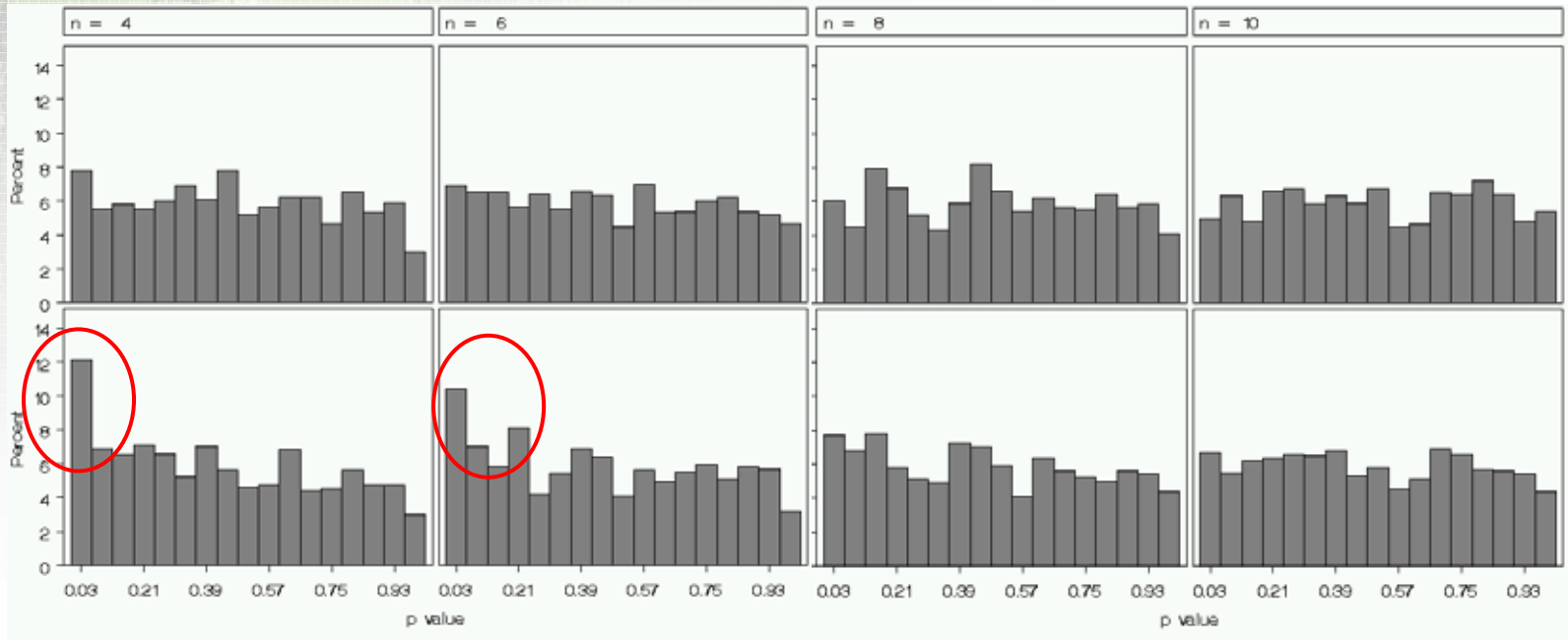
＊ 有意水準：0.05

特に個体数が少ない場合，リサンプリング法は，
- **平均法に比べて有意差が認められやすい！**
- **タイプIエラーは増大傾向！**

PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価

- 想定1（タイプIエラーの評価）に着目 -

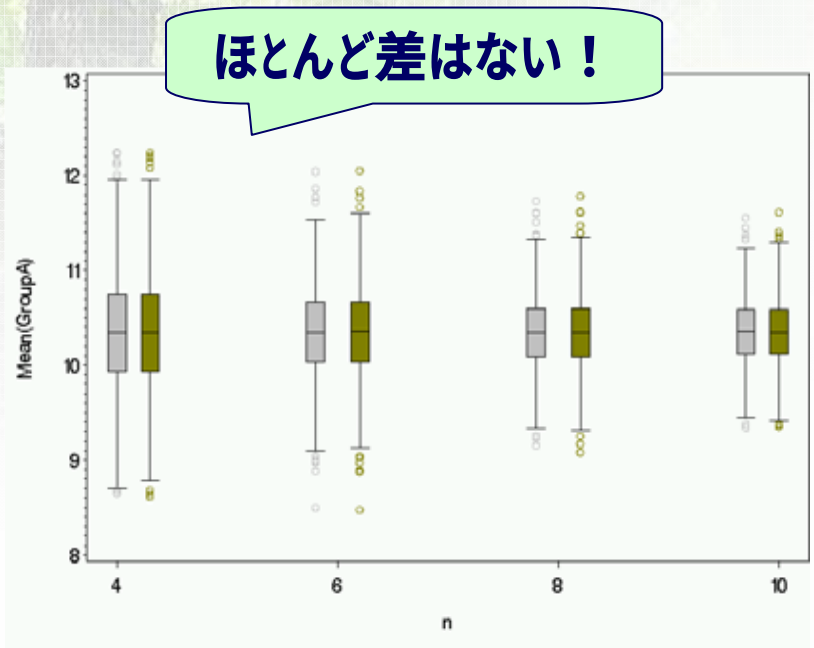
p値の分布　・・・　一様分布の形状に近いほうが望ましい



PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価

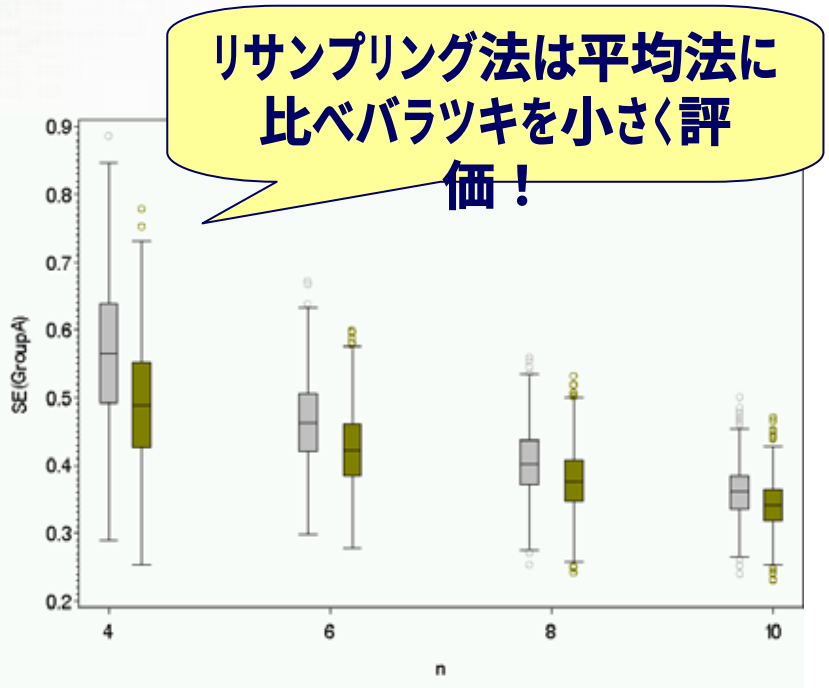
- 想定1（タイプIエラーの評価）に着目 -

AUCとそのバラツキの箱ひげ図



AUC

- 左側：平均法，右側：リサンプリング法 -



AUCのバラツキ

- 左側：平均法，右側：リサンプリング法 -

PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価

リサンプリング法ではAUC以外のPKパラメータの群間比較が可能！

想定1のもとで有意差が認められた割合（反復回数1000回）

PK パラメータ	各測定時点の個体数			
	n = 4	*n* = 6	*n* = 8	*n* = 10
Cmax	0.114	0.083	0.068	0.061
tmax	0.067†	0.041‡	0.035	0.022
$t_{1/2}$	0.070	0.050	0.032	0.023

* 群間比較を行った回数：† 996回，‡ 999回
* 有意水準：0.05

タイプIエラーは個体数により変動

PKパラメータのバラツキの評価

- 評価方法 -

STEP 1 1-コンパートメントモデルに個体間変動を考慮し，36個体（= 4個体×9測定時点）分の血漿中濃度曲線を生成．
→ 36本の血漿中濃度曲線に基づきPKパラメータのバラツキを求め，基準値とする

STEP 2 1個体の血漿中濃度曲線から，所与の1測定時点でのデータを得，これらを非反復測定値とみなす

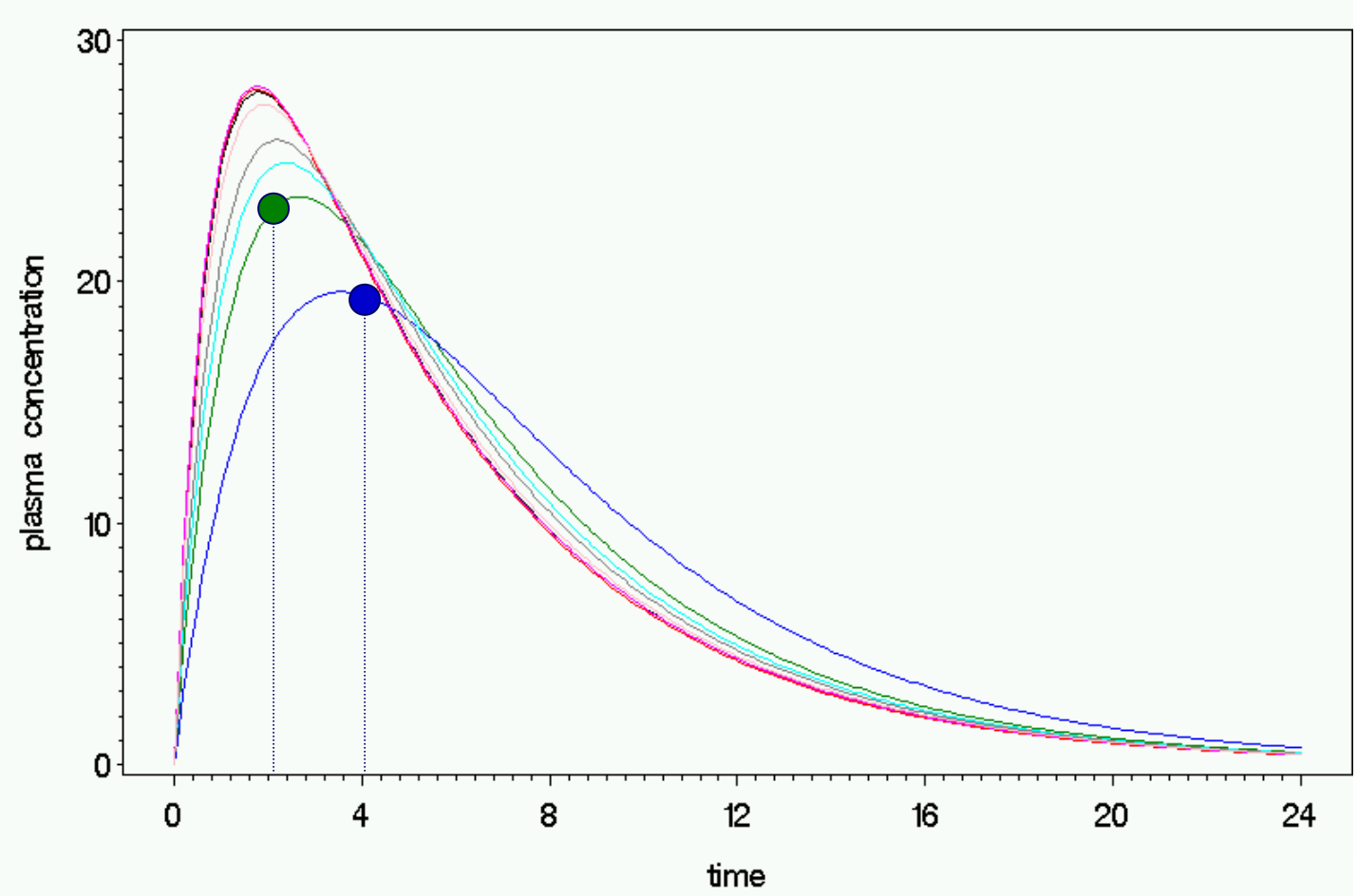
STEP 3 STEP 2で得られたデータに基づいてリサンプリング法を適用し，PKパラメータのバラツキを評価

STEP 4 STEP 1～STEP 3の操作を1000回繰り返す

PKパラメータのバラツキの評価

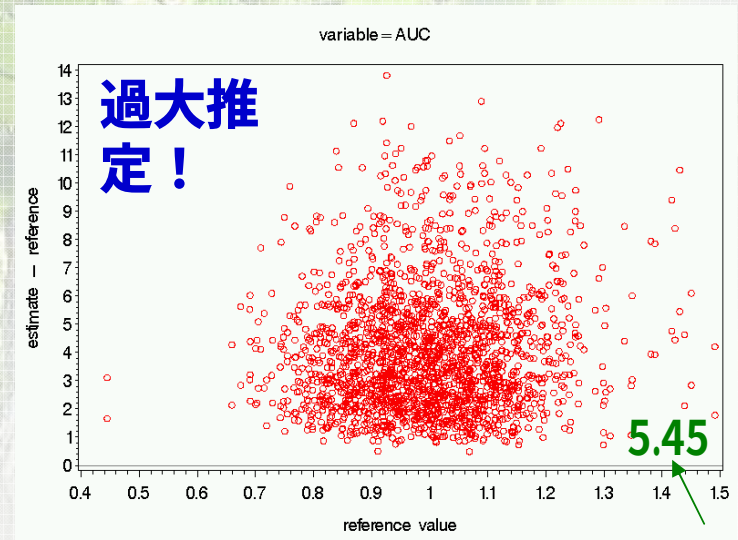
- 評価方法 -

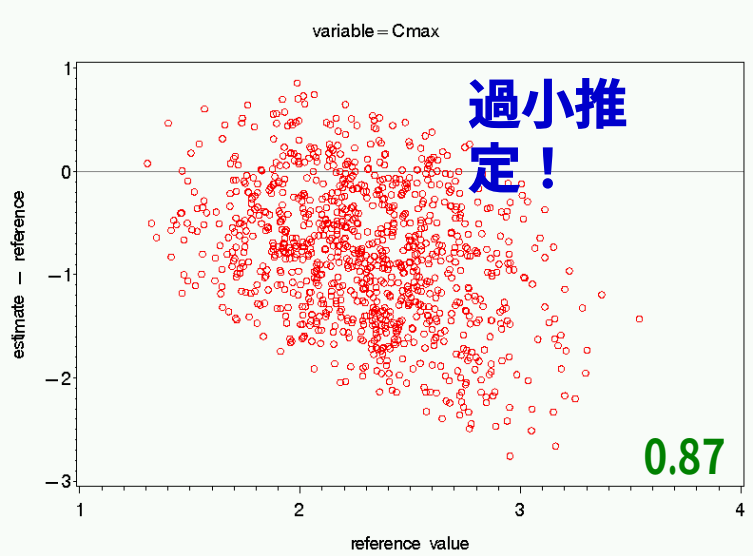
STEP 1, STEP 2



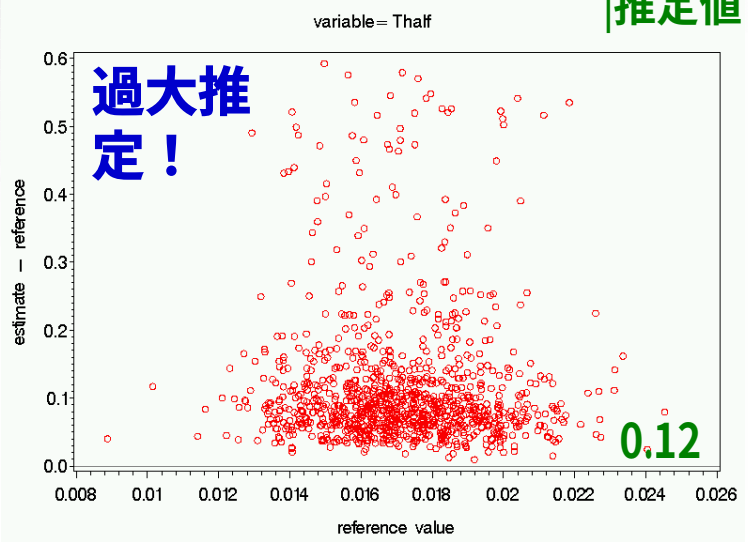
PKパラメータのバラツキの評価

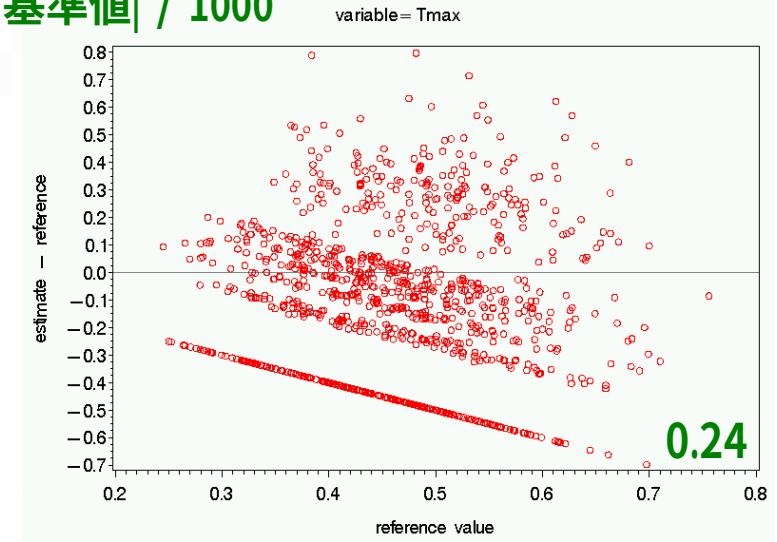
“(推定値 - 基準値)” 対 “基準値” のプロット





|推定値 - 基準値| / 1000





- 非反復測定値に基づくPKパラメータの群間比較の方法

↓

- リサンプリング法（リサンプリング＋ノンパラメトリック法）に着目
  - PKパラメータだけでなく，そのバラツキも評価可能
  - 比較的簡便である

  - PKパラメータの推定値の妥当性の検討
    - → 平均法と比べて大きな差はない
  - PKパラメータの群間比較におけるタイプIエラーと検出力の評価
    - → 個体数が少ない場合，リサンプリング法は平均法に比べてタイプIエラーが増大する傾向にあった
  - PKパラメータのバラツキの評価
    - → AUC，$t_{1/2}$は過大推定，Cmaxは過小推定される傾向にあった
    - → バラツキの評価に関しては，さらに検討が必要