

SAS[®] Drug Developmentを用いた 非臨床統計システム REDPOST の新規手法紹介

三共株式会社

臨床解析部 統計解析グループ

○大和田章一， 上森光才， 山之内直樹



SANKYO CO., LTD.

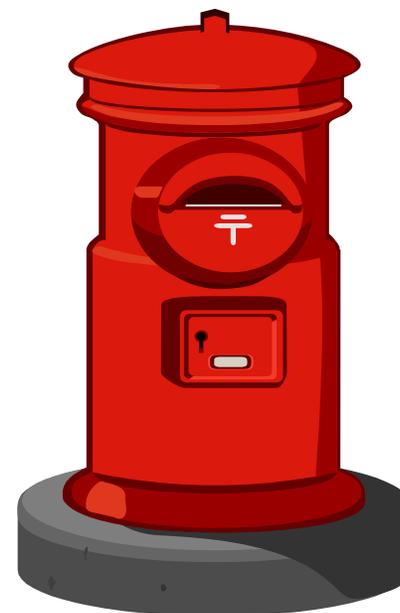
発表内容

➤ REDPOSTの新規手法紹介

- ✓ PK線形性の評価
- ✓ Time above MICの計算
- ✓ 分析バリデーション(真度, 精度)
- ✓ 安定性試験
- ✓ 溶出挙動の同等性

➤ REDPOSTの使用状況

- ✓ ログイン頻度
- ✓ 利用手法

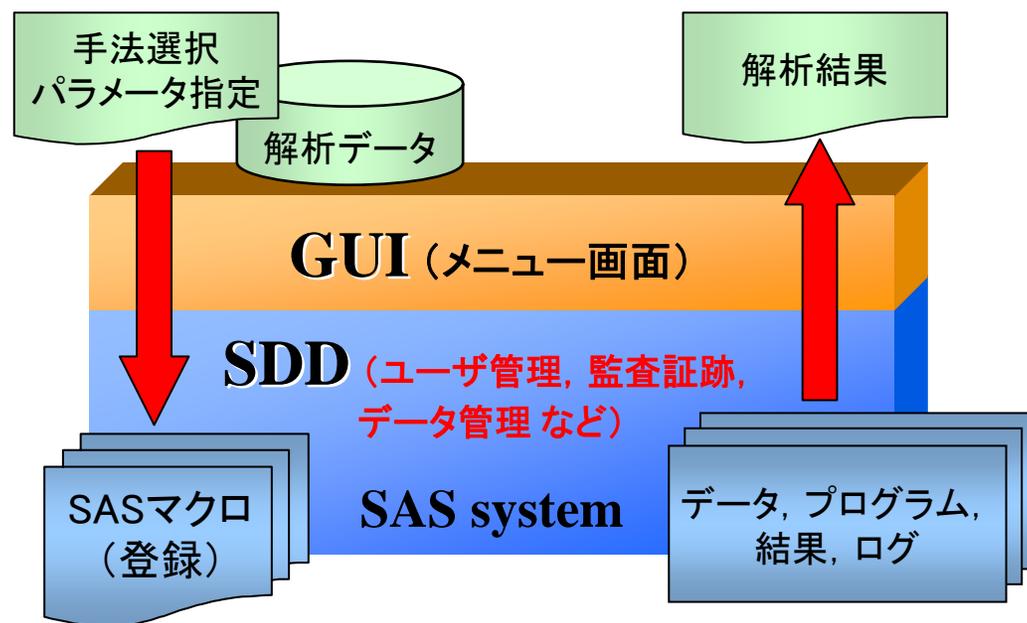




REDPOSTシステム

(REsearch, DEvelopment, and POstmarketing surveillance STATistical system)

- SAS[®] Drug Development (SDD)にSASマクロプログラムを登録し, GUIにより操作性を向上させた自社開発の統計解析システム



✓ REDPOSTの開発経緯, 開発方法は, SAS Forum 2005で発表



REDPOST コンセプト

(REsearch, Development, and POstmarketing surveillance STatistical system)

➤ 信頼性

✓ SAS® Drug Developmentの利用

- アカウント・パスワード, アクセス権の管理, 監査証跡, バージョン管理
- 解析データの一元管理

✓ SASプログラム, GUIの予測的バリデーションの実施

➤ 操作性

✓ GUIの利用(ユーザ・フレンドリー)

✓ Webブラウザの使用(アクセサビリティ)

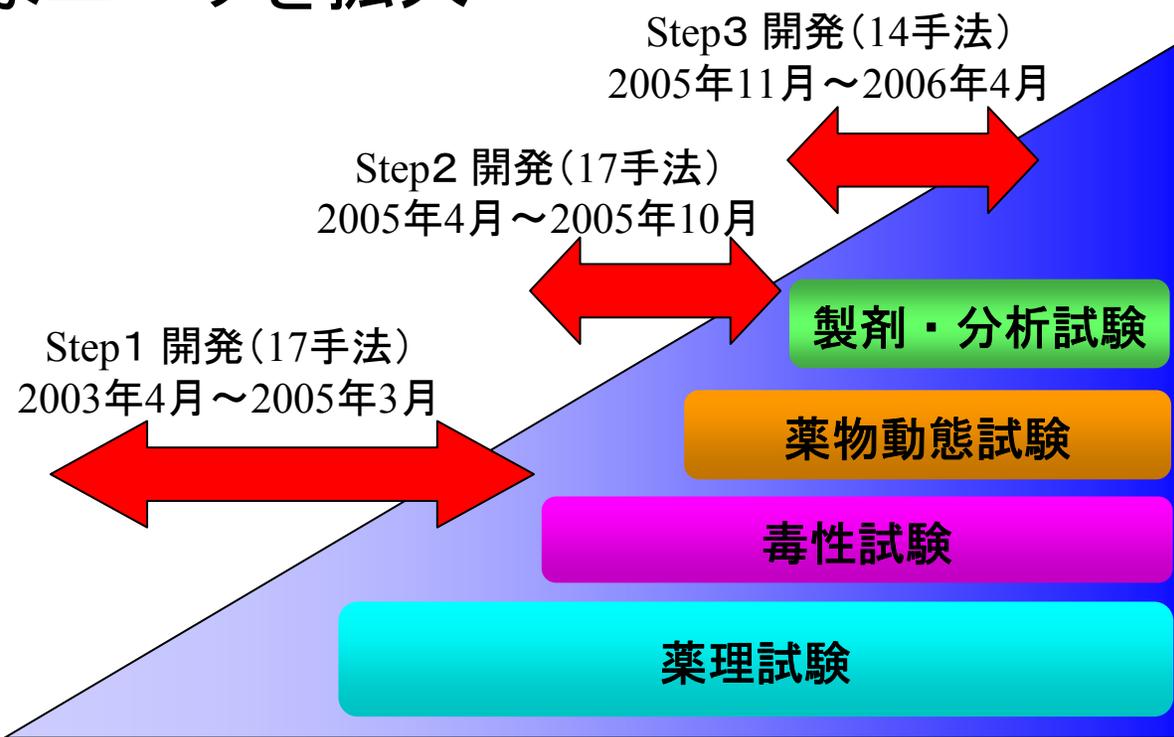
➤ 拡張性

✓ 手法(SASプログラム)の追加が可能

REDPOST 開発経緯

(REsearch, Development, and POstmarketing surveillance STatistical system)

- 2003年4月から3度の手法開発を実施
- 対象ユーザを拡大



✓ REDPOSTの開発経緯, 開発方法は, SAS Forum 2005で発表



搭載手法(1/2)

No.	手法名	No.	手法名
01*	対応のある t 検定	13	直線回帰と相関
02*	t 検定, Welch検定	14*	二元配置分散分析(交互作用あり)
03*	Wilcoxon検定	15*	二元配置分散分析(交互作用なし)
04*	Tukey多重比較	16*	二元配置分散分析 多重比較法
05	Steel-Dwass検定	17	経時データの解析(独立個体)
06*	Tukey多重比較(Joint ranking法)	18	経時データの解析(同一個体)
07*	Dunnett多重比較	19	経時データの解析(投与前値との比較)
08	Steel検定	20*	Dx計算(直線回帰:用量対数変換あり)
09*	Dunnett多重比較(Joint ranking法)	21	Dx計算(直線回帰:用量対数変換なし)
10*	Williams検定	22	Dx計算(Sigmoid Emax model)
11*	Shirley Williams検定	23	Dx計算(プロビット法)
12*	要約統計量の算出	24	平行線検定と効力比の算出

* : SAS Forum 2005で発表

(2006年7月27日現在)



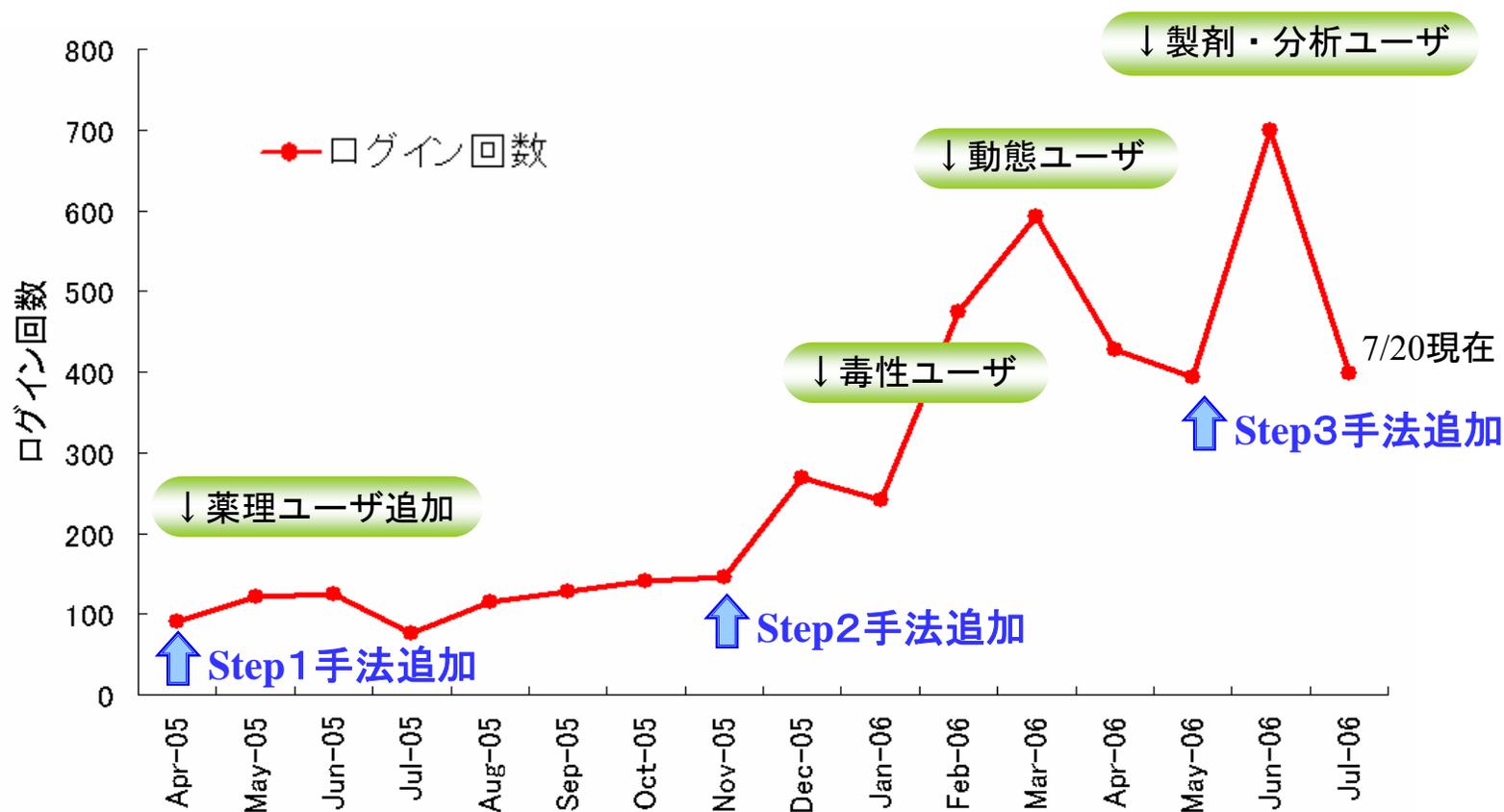
搭載手法 (2/2)

No.	手法名	No.	手法名
25*	2 × 2 カイ二乗検定	37	例数・検出力: t 検定
26*	2 × 2 Fisher直接確率法	38	例数・検出力: Tukey多重比較
27	S × Rカイ二乗検定	39	例数・検出力: Dunnett多重比較
28*	生存時間解析(2群)	40	例数・検出力: 2 × 2 カイ二乗検定
29	生存時間解析(多群)	41†	PK線形性解析(独立個体)
30	個体の除去(単変数)	42†	PK線形性解析(同一個体)
31	個体の除去(多変数)	43	BE試験(2 × 2クロスオーバー)
32	割付: 単変数完全無作為化	44†	Time above MICの計算
33	割付: 多変数完全無作為化	45†	安定性試験
34	割付: 単変数ブロック化	46†	分析バリデーション(真度・精度)
35	割付: 多変数ブロック化	47	分析バリデーション(直線性)
36	例数・検出力: 対応のある t 検定	48†	溶出挙動の同等性



ログイン頻度

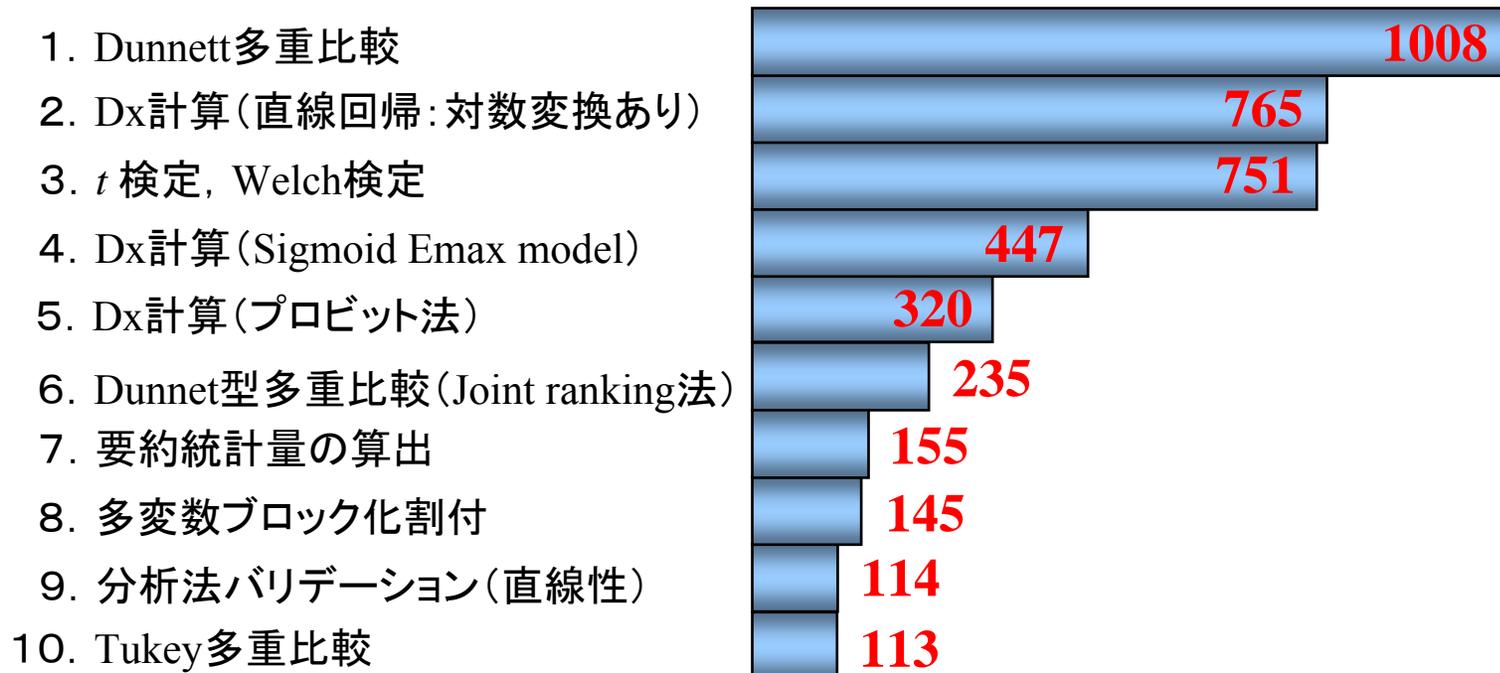
➤ 1ヶ月に **400~700回** のログイン





手法の使用頻度

- 2006/7/20までに **5151回** の解析が実施
- 手法別の解析頻度(上位10位)





今後の予定 / 課題

➤ 運用面の充実

- ✓ 手順書の整備, 操作マニュアル (Help), FAQ, 改訂履歴の充実
- ✓ 継続的なユーザトレーニング

➤ ユーザの拡大

- ✓ 研究開発 (薬理, 毒性, 動態, 製剤・分析) 以外の部門 (生産, 営業) にも拡大

➤ 現手法の評価・修正 / 新手法の追加

- ✓ 搭載済みの手法における新たな要件に対応
- ✓ 新手法 (例えば毒性試験の解析手法) の追加

➤ REDPOSTの評価

- ✓ REDPOST導入による効果 (信頼性, 効率化) を評価

手法の紹介

- ✓ 溶出挙動の同等性
- ✓ 安定性試験
- ✓ 分析バリデーション(精度・真度)
- ✓ Time above MICの計算
- ✓ PK線形性解析



- 後発医薬品のBEガイドライン
- 経口固形製剤の処方変更のBEガイドライン
- 含量が異なる経口固形製剤のBEガイドライン

BE : 生物学的同等性試験

- ✓ 試験液 : JP1液, JP2液 / 水 / 薄めたMcIlvaine
- ✓ pH : 1.2 / 6.8
- ✓ ラグ時間 : なし / あり

結果の表示(一部)

経口固形製剤の処方変更のBE

製剤

同等性の総合判定
同等

フローの経路
を表示

平均溶出率及び t_2 関数の判定	値	判定
標準製剤にラグ時間がある.	【YES】	-
標準製剤と試験製剤の平均ラグ時間の差が10分以内である.	【YES】差:-5.0分→-5分(標準 13.0分, 試験 8.0分)	-
標準製剤がラグ補正時間15分以内に85%以上溶出する.	【NO】標準:12.5%→13%(15.0分)	-
標準製剤がラグ補正時間15~30分に85%以上溶出する.	【NO】標準:29.8%→30%(30.0分)	-
pHが1.2(規定時間2時間)である.	【YES】	-
75.0分(規定時間)において, 標準製剤の平均溶出率が50%未満である.	【YES】標準:47.6%→48%(75.0分)	-
25.7分において, 試験製剤が標準製剤の±6%の範囲にある.	差:-0.5%→-1%(標準 23.8%, 試験 23.3%)	○
75.0分において, 試験製剤が標準製剤の±6%の範囲にある.	差:1.2%→1%(標準 47.6%, 試験 48.8%)	○
t_2 関数の値が60以上である。(比較時点:15.7, 31.4, 47.0, 62.7分)	$t_2 = 56$	×

個々の溶出率の判定	値	判定
75.0分(規定時間)において, 標準製剤の平均溶出率が50%未満である.	【YES】	-
75.0分において, 試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を越えるものが12個中1個以下である.	0個	○
75.0分において, 試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を越えるものがない.	0個	○

- ✓ 上記以外に, 入力データ, ラグ時間情報, ラグ時間補正後データ等
が出力される.

- 安定性データの評価に関するガイドライン(Q1E)
 - ✓ 単一ロットの解析
有効期間(回帰直線の信頼限界と規格値の交点)を推定
 - ✓ 複数ロットの解析
ガイドラインに基づく3つのモデルに対して有効期間を推定
 - Model M0 : 異なる傾き 異なる切片
 - Model M1 : 共通の傾き 異なる切片
 - Model M2 : 共通の傾き 共通の切片

※ 共分散分析の傾き・切片に対する検定 P 値を用いてモデルを選択

結果の表示(一部)

複数ロットの解析

分析

✓各モデルで推定される有効期間

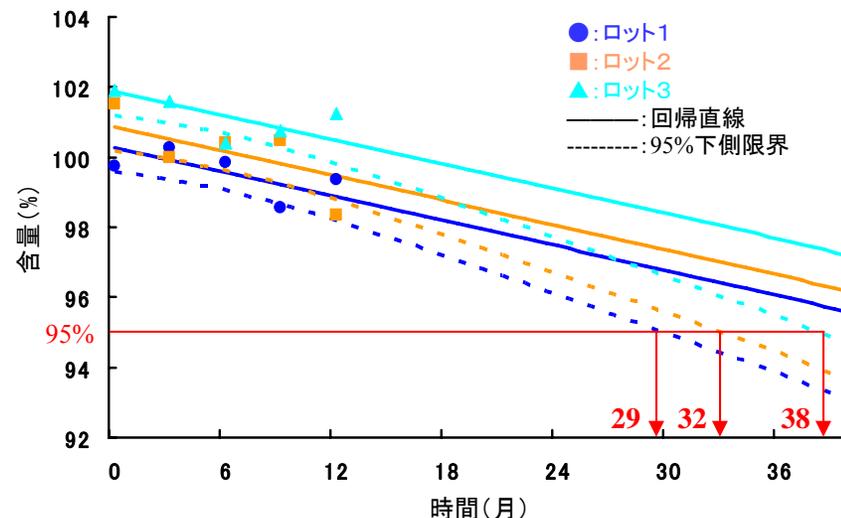
規格値	ロット	M0:有効期間	M1:有効期間	M2:有効期間
95	1	27	29	30
95	2	21	32	.
95	3	36	38	.

✓共分散分析によるモデル選択結果

モデル選択	選択結果
モデルM0:傾き・切片異なる	
モデルM1:傾き共通・切片異なる	採択
モデルM2:傾き・切片共通	

✓各モデルの回帰係数

ロット	M0:傾き	M0:切片	M1:共通の傾き	M1:切片	M2:共通の傾き	M2:共通の切片
1	-0.0833	100.1	-0.117	100.3	-0.117	101.0
2	-0.196	101.3	.	100.9	.	.
3	-0.0713	101.6	.	101.9	.	.



モデルM1(傾き共通・切片異なる)のグラフ

➤ 分析法バリデーションに関するテキスト(Q2A,B)

実験計画法に基づき、併行精度・室内再現精度を同時に求め、真度を推定

✓ 3因子完全繰り返し枝分かれ実験(3濃度実験)

濃度, 室内再現条件(測定日, 測定者, 装置, 試薬等の組合せ), 併行条件の3因子

$$x = x^* + \delta + \text{Conc} + \text{Factor} + \varepsilon$$

$$\text{Conc} \sim N(0, \sigma_{\text{conc}}^2), \text{Factor} \sim N(0, \sigma_a^2), \varepsilon \sim N(0, \sigma_r^2)$$

✓ 2因子実験(室内再現・併行条件), 1因子実験(併行条件)にも対応

結果の表示(一部)

3濃度実験

分析

✓ 併行精度推定値 (σ_r)

Repeatability	Value
Degree of freedom	9
SD of repeatability (SD_rep)	0.337
95% lower confidence limit	0.232
95% upper confidence limit	0.615

✓ 室内再現精度推定値 ($\sigma_{IM} = \sqrt{\sigma_r^2 + \sigma_a^2}$)

Intermediate precision	Value
Degree of freedom	11
SD of intermediate precision (SD_im)	0.415
95% lower confidence limit	0.294
95% upper confidence limit	0.704

✓ 真度推定結果

Accuracy	Value
Degree of freedom	6
SE of accuracy	0.113
Mean	100.044
95% lower confidence limit	99.768
95% upper confidence limit	100.321
Mean-100 (accuracy)	0.044
95% lower confidence limit	-0.232
95% upper confidence limit	0.321

accuracy : 真値 x^* に対する固有の偏り δ
 (x^* はユーザが指定)



Time above MICの計算

投与初日, N日, 定常状態下において,

MIC* (濃度) \Leftrightarrow Time above MIC (時間)

MIC* : 最小発育阻止濃度

- 経口投与
- 急速静脈内投与 ×
- 点滴投与
- 1コンパートメント
- 2コンパートメント

- ✓ 投与量, 投与時間, 投与日数
- ✓ 血漿タンパク結合率補正

結果の表示(一部)

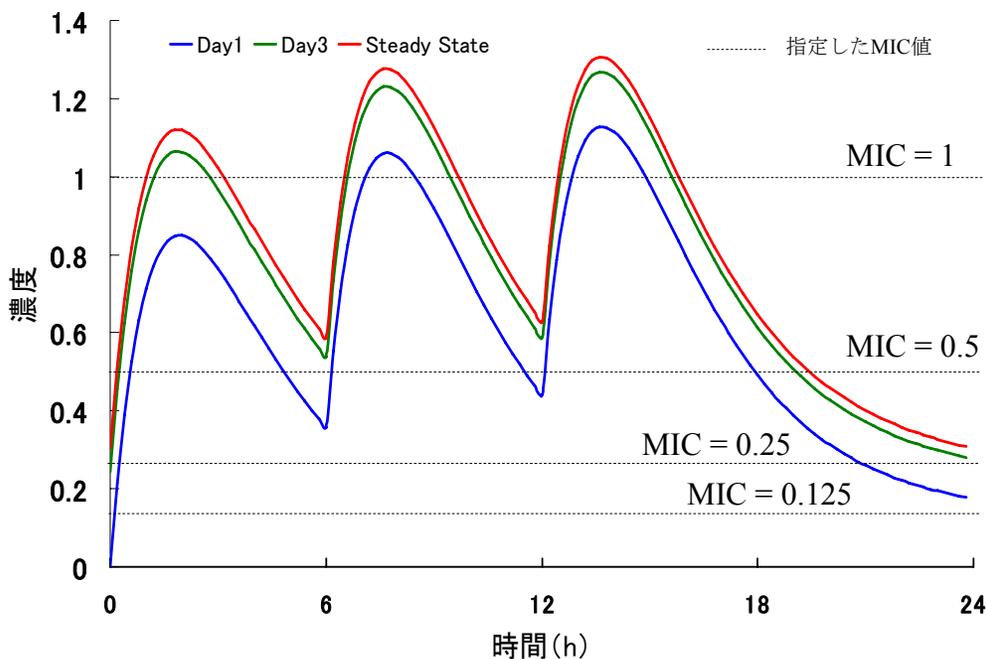
MIC ⇒ Time above MIC

薬物動態

✓ Day1, Day3, Steady StateにおけるTime above MIC

MIC	TAM(Day1)	% of TAM	TAM(Day3)	% of TAM	TAM(SS)	% of TAM
0.125	23.9	100	24	100	24	100
0.25	21	87	24	100	24	100
0.5	15.5	65	18.8	78	19.3	80
1	3.44	14	7.51	31	8.69	36

TAM : Time above MIC (時間)
% of TAM : 24時間における割合(%)



【設定パラメータ】

投与量 : 10 mg (経口)

投与時間 : 0, 6, 12時間

投与日数 : 3日間

1コンパートメントモデル

(V/F=5L, k01=0.6, k10=0.2)

タンパク結合率 : 0%

MIC : 0.125, 0.25, 0.5, 1

➤ Power modelの適用

✓ 独立個体 : $y = \alpha \times (\text{Dose})^\beta \times \varepsilon$

✓ 同一個体 : $y = \alpha \times \alpha_i \times (\text{Dose})^\beta \times \varepsilon$

$$\log \alpha_i \sim N(0, \sigma_b^2), \quad \log \varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$$

➤ PK parameter / DOSEの幾何平均値の比

- ✓ 用量間の部分的な線形性を確認

結果の表示(一部)

独立個体

✓ Power model のパラメータ推定値

パラメータ	推定値	95% 下側信頼限界	95% 上側信頼限界
alpha	2.71527	2.53713	2.90591
log(alpha)	0.99889	0.93103	1.06675
beta	1.09943	1.03021	1.16865

✓ PK parameter / DOSE の幾何平均値の比

投与量	幾何平均比	95% 下側信頼限界	95% 上側信頼限界
0.25	-	-	-
0.5	0.959	0.767	1.198
1	1.140	0.912	1.425
2	1.051	0.841	1.313
4	1.122	0.898	1.402

