

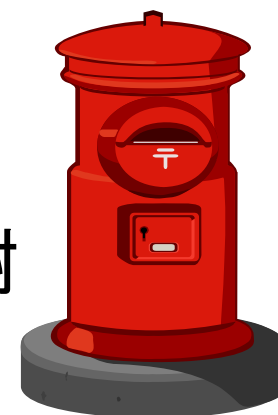
# SAS® Drug Developmentを用いた 非臨床統計システム **REDPOST** の新規手法紹介

---

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



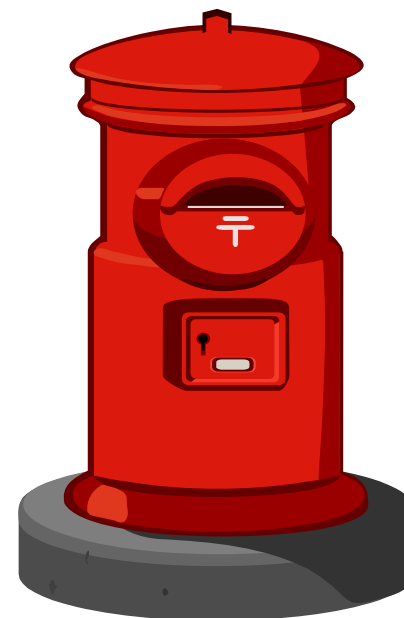
# 発表内容

## ➤ 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



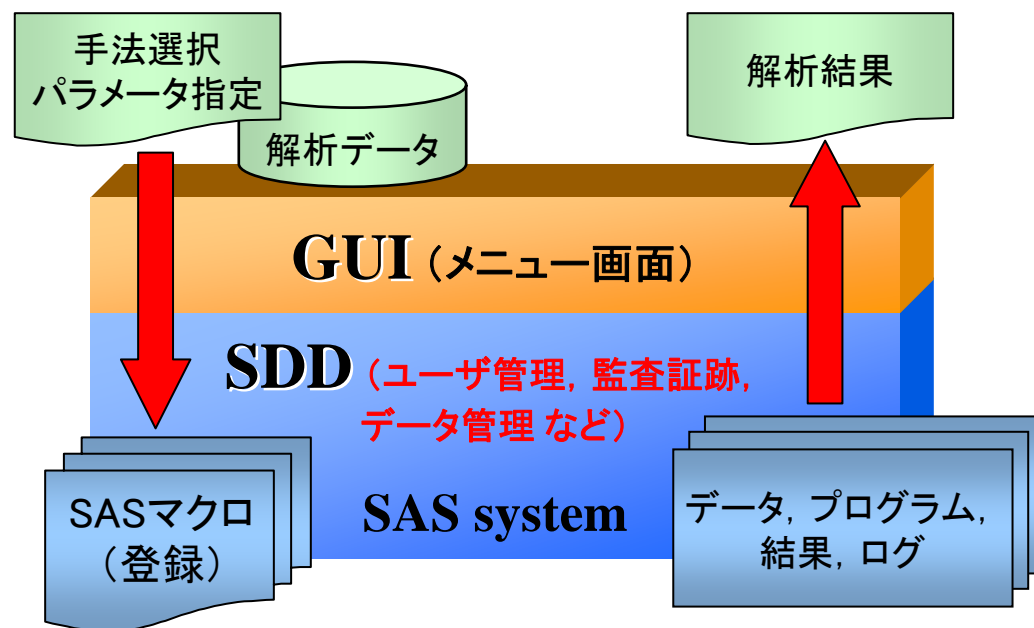


Daiichi-Sankyo

# 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)

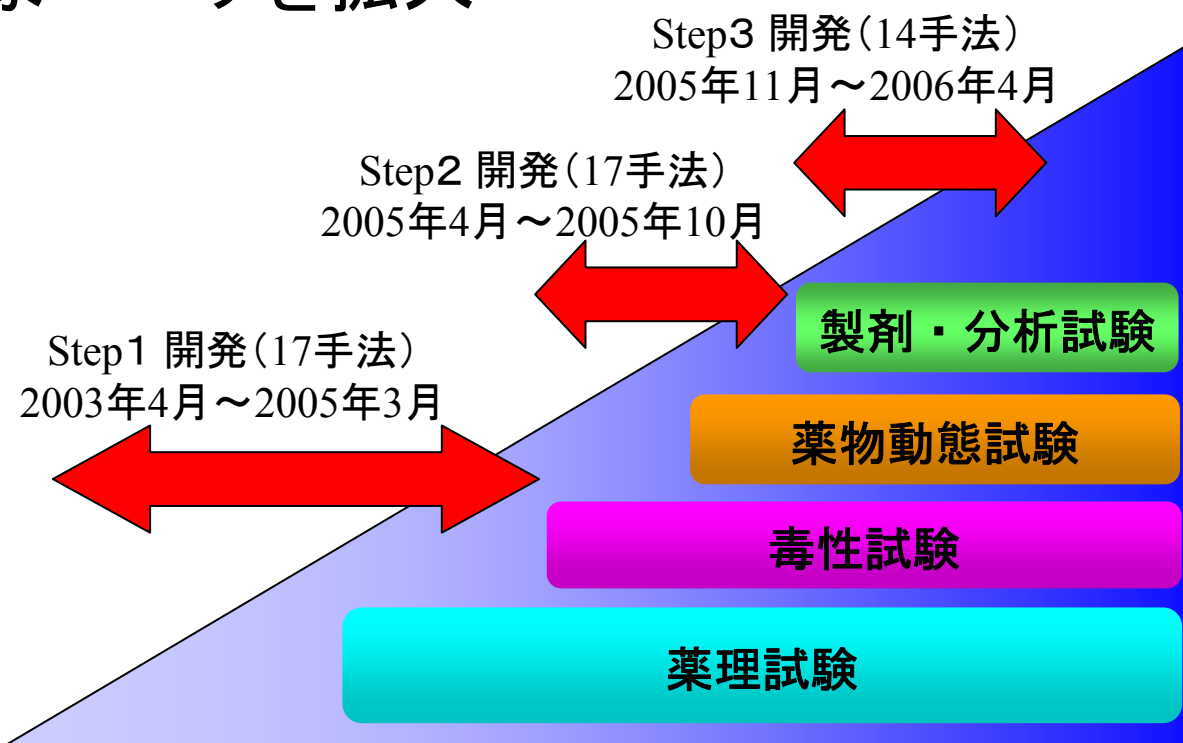
## ➤ 拡張性

- ✓ 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





# 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             |



# 搭載手法(2/2)

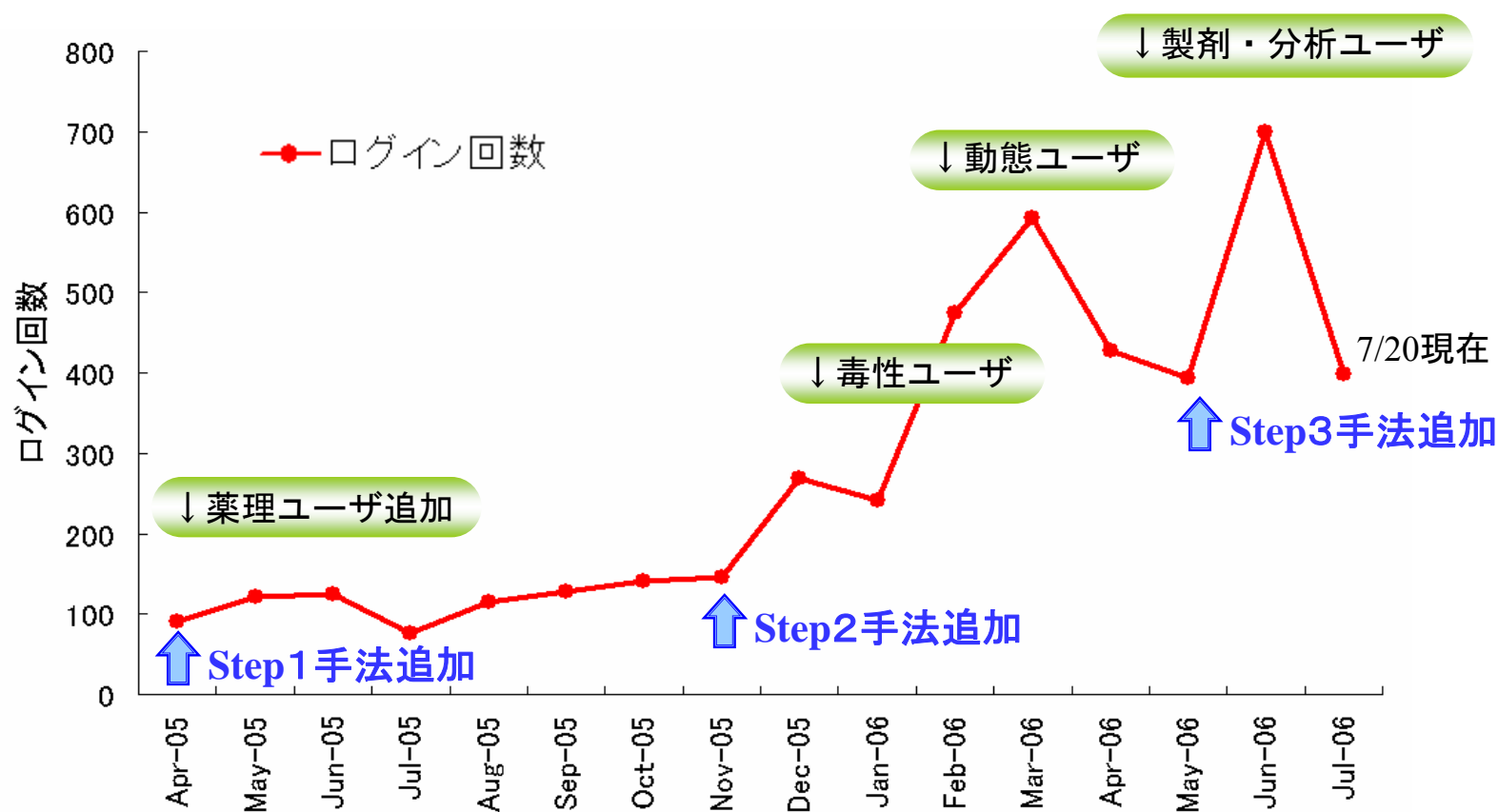
| No. | 手法名                  | No. | 手法名                  |
|-----|----------------------|-----|----------------------|
| 25* | 2 × 2 カイ二乗検定         | 37  | 例数・検出力: $t$ 検定       |
| 26* | 2 × 2 Fisher直接確率法    | 38  | 例数・検出力: Tukey多重比較    |
| 27  | S × Rカイ二乗検定          | 39  | 例数・検出力: Dunnett多重比較  |
| 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             |

\* : SAS Forum 2005で発表, †:ポスター内で紹介

( 2006年7月27日現在 )

# ログイン頻度

➤ 1ヶ月に **400~700回** のログイン

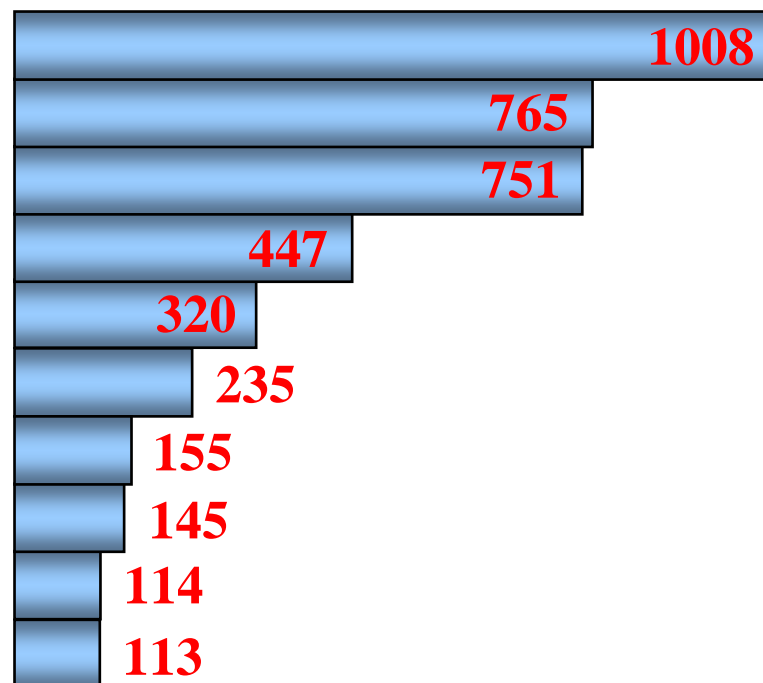




# 手法の使用頻度

- 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)

1. Dunnett多重比較
2. Dx計算(直線回帰:対数変換あり)
3.  $t$  検定, Welch検定
4. Dx計算(Sigmoid Emax model)
5. Dx計算(プロビット法)
6. Dunnett型多重比較(Joint ranking法)
7. 要約統計量の算出
8. 多変数ブロック化割付
9. 分析法バリデーション(直線性)
10. Tukey多重比較



# 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

# 溶出挙動の同等性

製剤

- 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

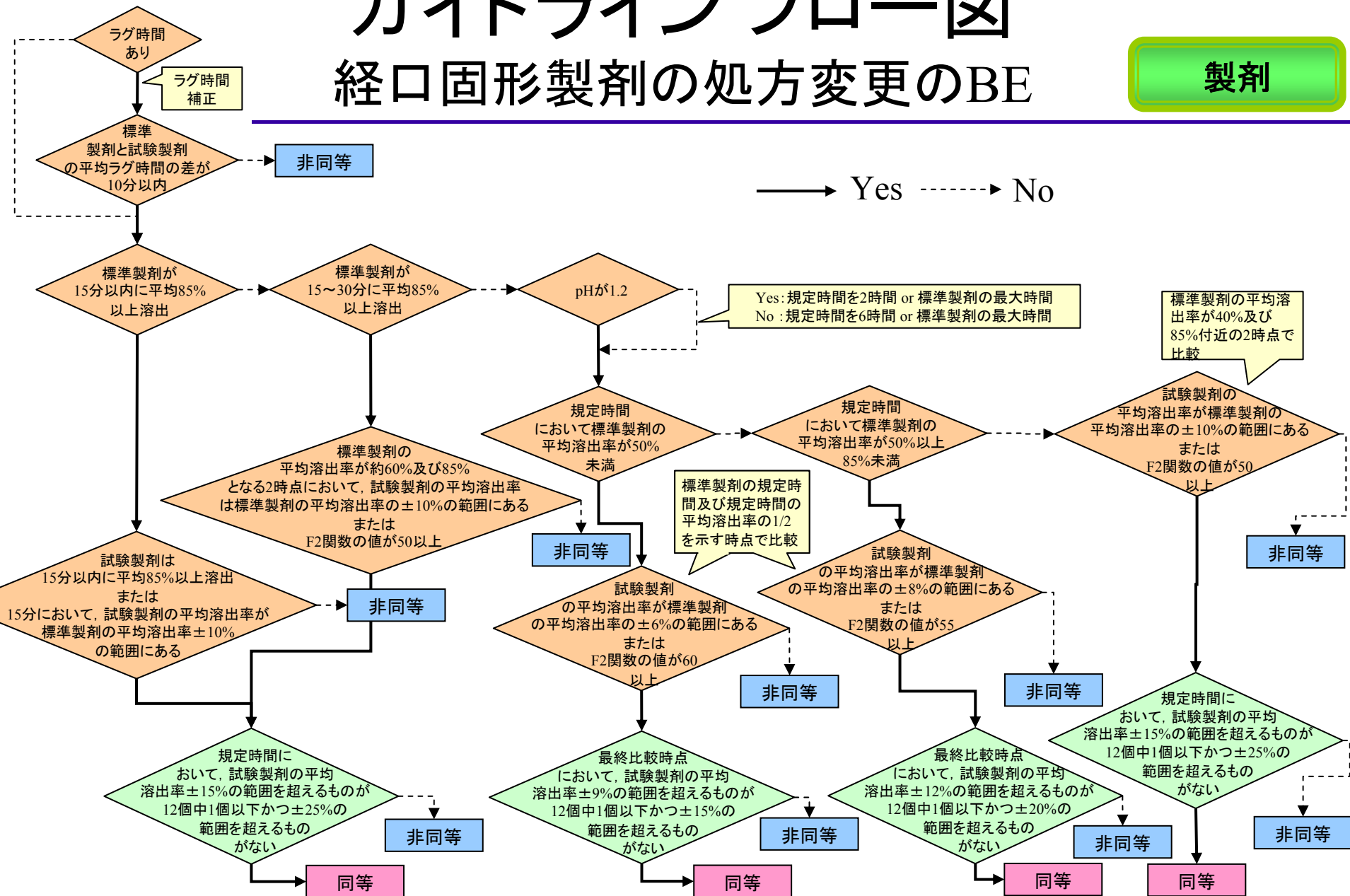
BE : 生物学的同等性試験

- ✓ 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

# ガイドライン フロー図

## 経口固形製剤の処方変更のBE

製剤



# 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f2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%)       | ○  |
| f2関数の値が60以上である.(比較時点: 15.7, 31.4, 47.0, 62.7分) | f2 = 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

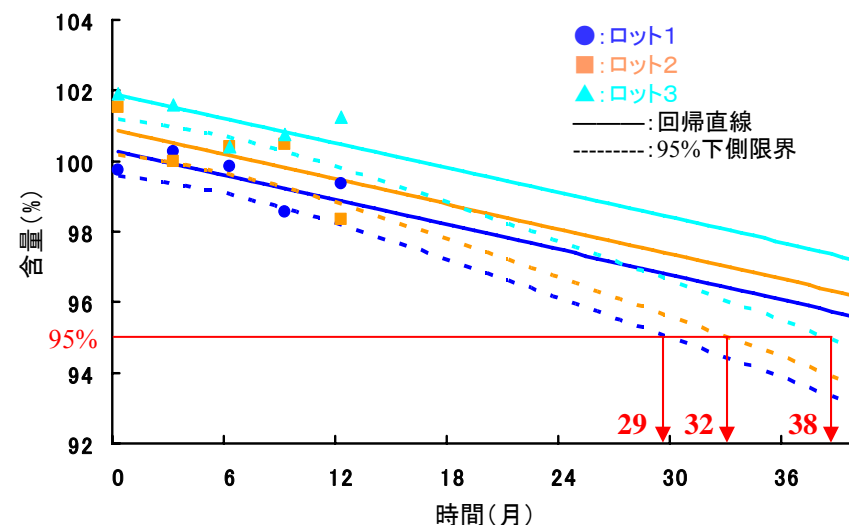
分析

### ✓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    |      |



モデルM1(傾き共通・切片異なる)のグラフ

### ✓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  | .         | .         |



# 分析法バリデーション

## 真度・精度の解析

分析

### ➤ 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 ( $\sigma_r$ )

| 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  $\delta$   
( $x^*$  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)

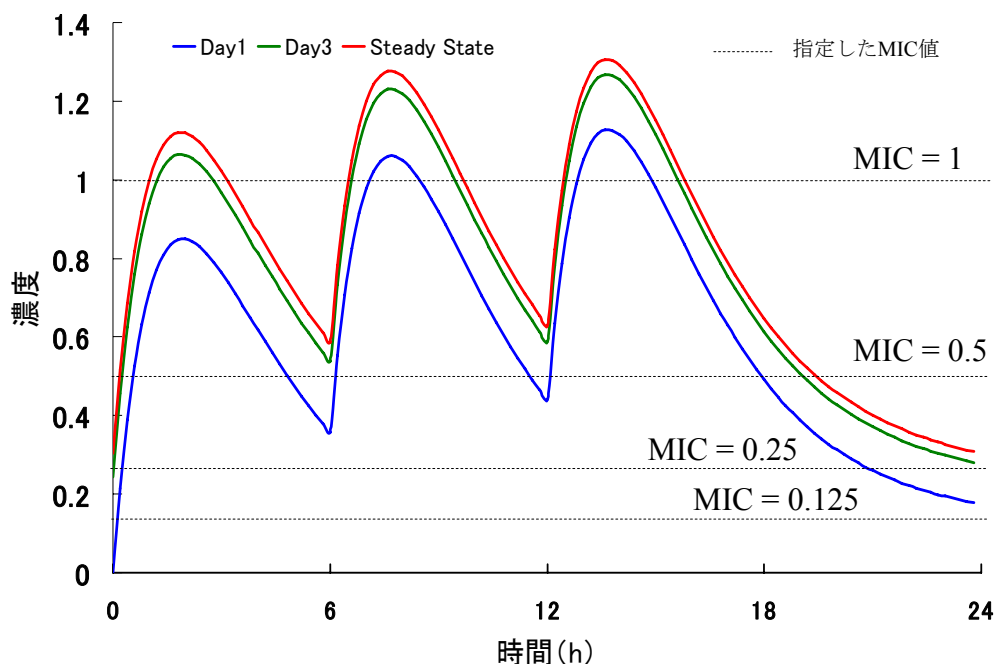
MIC  $\Rightarrow$  Time above MIC

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

薬物動態

### ✓ 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      |

