

母集団薬物動態解析における 異常個体の統計的検出法

○ 長谷川千尋¹⁾ 浜田知久馬²⁾

1) 小野薬品工業株式会社 薬物動態研究所

2) 東京理科大学 工学部 経営工学科

A statistical method to detect specific individuals
on population pharmacokinetic analysis

Chihiro Hasegawa¹⁾ Chikuma Hamada²⁾

1) Pharmacokinetic Research Laboratories, Ono Pharmaceutical Co., Ltd

2) Department of Management Science, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

母集団薬物動態解析では、母集団パラメータを精度良く推定することが主要な目的となる。その一方、スクリーニングとして対象集団内で異常個体を評価することが重要となってくる。なぜなら、異常個体は解析結果に大きな影響を与えるからである。また、そのような個体は、薬効・副作用に関連して投与量の調整が必要となるかもしれない。本稿では、NL MIXED プロシジャを用いて母集団薬物動態解析を行う場合の異常個体の統計的検出法を検討した。

実際の臨床薬物動態データを想定した数値実験の結果、Cook の距離を適用することで異常個体を検出できることが示唆された。

キーワード: 母集団薬物動態解析, 影響度統計量, NL MIXED プロシジャ

1 はじめに

近年、医薬品開発をとりまく状況は、医薬品の有効性・安全性の科学的評価に対する社会的な要請、グローバルな医薬品開発の進展、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）による国際調和など、大きく変化している。そのような背景の中、医薬品開発段階で臨床薬物動態データを収集し、その解析結果を積極的に利用することが、医薬品開発の迅速化やグローバル化という観点から求められるよう

になってきた．薬物動態解析においては，吸収・分布・代謝・排泄の各過程に関して，薬物動態パラメータによって評価することが主要な目的となる．

薬物動態解析の1つに，母集団薬物動態解析がある．母集団薬物動態解析の主要な目的は，個体が抽出されてきた母集団における薬物動態パラメータの母平均や母分散を精度良く推定することである．その一方，スクリーニングとして対象集団内で異常個体を評価することが重要となる．なぜなら，モデルを用いた解析では異常個体が解析結果に大きな影響を与えるからである．また，そのような個体は，薬効・副作用に関連して投与量の調整が必要となる．しかし，非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析では異常個体の検出法は確立していない．そこで，定量的評価指標である影響度統計量による異常個体検出に関する性能を評価した．影響度統計量とは，各個体について，解析に含めた場合と含めない場合のモデルの変化を表し，モデルに対する個体の影響度を示すものである．影響度統計量は複数提案されているが，母集団薬物動態解析における影響度統計量の利用指針は明らかではない．そこで，本研究では母集団薬物動態解析における影響度統計量の性能を評価し，実際の適用に関する指針の提案を目的とした．具体的には，NL MIXED プロシジャを用いて母集団薬物動態解析を行い，そこで得られるパラメータ推定値やその共分散行列，モデルの最大対数尤度などをIMLプロシジャで編集することによって影響度統計量を算出し，その性能評価をシミュレーションによって行う．

2 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析では，個体の薬物動態パラメータを変量効果と仮定した上で母集団パラメータを推定する．コンパートメントモデルが薬物動態パラメータに関して非線形であることから，非線形混合効果モデルを適用することとなる（そうではない推定法も存在するが，本稿ではこの方法に焦点をあてて議論を進めることとする）．

以下用いる記号の定義は表1の通りである．

2.1 解析概要

対象データは，ある抗がん剤を点滴静注したときの仮想血中濃度データであり，点滴時間 (T_{in}) は30分である．血中濃度推移を図1に示す．血中濃度の予測推移としては，点滴静注の1-コンパートメントモデルを仮定した．このモデルでは個体 i の時点 j における血中濃度の予測値を式(1)のように表す．ここで， $dose$ は投与量， $k_0 (= dose/T_{in})$ は点滴時間である．また，薬物動態パラメータは消失速度定数 k_{el} ，分布容積 V_d の2つである．

$$C(\beta_i, t_{ij}) = \begin{cases} \frac{k_0}{V_d^{(i)} k_{el}^{(i)}} \{1 - \exp(-k_{el}^{(i)} t_{ij})\} & (t_{ij} \leq T_{in}) \\ C_{T_{in}} \exp(-k_{el}^{(i)} (t_{ij} - T_{in})) & (t_{ij} > T_{in}) \end{cases}$$

$$C_{T_{in}} = \frac{k_0}{V_d^{(i)} k_{el}^{(i)}} \{1 - \exp(-k_{el}^{(i)} T_{in})\}, \quad k_0 = \frac{dose}{T_{in}}, \quad \beta_i = \begin{pmatrix} k_{el}^{(i)} \\ V_d^{(i)} \end{pmatrix} \quad (1)$$

表 1: 記号の定義

U	解析から除くオブザベーション集合 (添え字の (U) は U を除いたときの状態を表す)
$l()$	対数尤度関数
ψ	全パラメータ集合
p	固定効果パラメータ数
n	総個体数
i	個体番号 ($i = 1, \dots, n$)
β_i	薬物動態パラメータベクトル ($p \times 1$)
β	薬物動態パラメータの期待値 (固定効果) ベクトル ($p \times 1$)
q	変量効果分散パラメータ数
θ	変量効果分散パラメータベクトル ($q \times 1$)

2.2 誤差モデル

非線形混合効果モデルでは、誤差モデルを個体内と個体間に分けて表現する。個体内モデルとしては、個体 i の時点 j における血中濃度に対して、式 (2) の対数正規分布モデルを仮定した。その理由は、血中濃度が正の値しかとらず、また血中濃度が高いほどバラツキも大きいことを考慮するためである。この式では、コンパートメントモデルによる予測値 $C(\beta_i, t_{ij})$ の対数をとったものを期待値としてモデル化する。

$$\log y_{ij} = \log C(\beta_i, t_{ij}) + \epsilon_{ij}, \quad \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2) \quad (j = 1, \dots, m_i) \quad (2)$$

母集団薬物動態解析では、各個体の薬物動態パラメータを変量効果と仮定し、この部分に関して個体間誤差（変動）をモデル化する。また、薬物動態パラメータは正の値しかとらない。よって、個体間モデルとして、個体 i の薬物動態パラメータに対して式 (3) の 2 変量対数正規分布を仮定した。

$$\log \beta_i = \begin{pmatrix} \log k_{el}^{(i)} \\ \log V_d^{(i)} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \log \mu_{k_{el}} \\ \log \mu_{V_d} \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{k_{el}}^2 & 0 \\ 0 & \sigma_{V_d}^2 \end{pmatrix} \right) = N(\log \beta, \Sigma) \quad (3)$$

2.3 母集団パラメータの推定

個体 i の血中濃度 y_{i1}, \dots, y_{im_i} が従う対数正規分布の確率密度関数を $f(y_{i1}, \dots, y_{im_i} | \beta_i, \sigma_\epsilon^2)$ 、式 (3) の確率密度関数を $\omega(\beta_i | \beta, \Sigma)$ とすると、母集団パラメータ $\beta, \Sigma, \sigma_\epsilon^2$ の最尤推定量は式 (4) の対数尤度関数を最大化することによって求める。

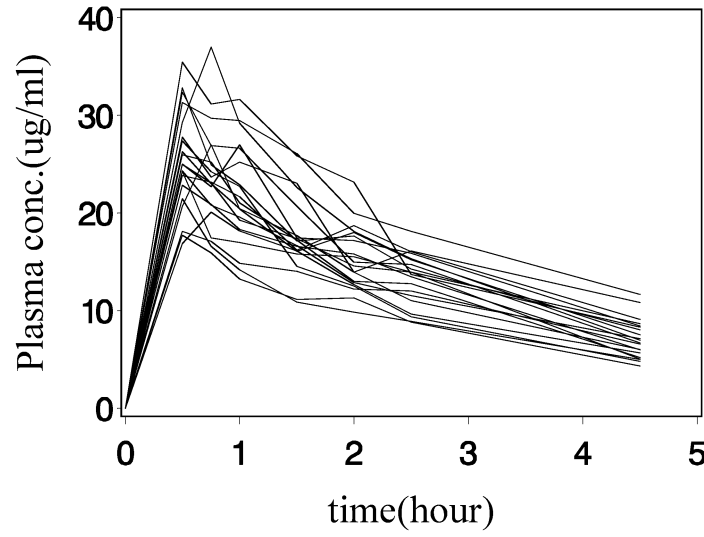


図 1: 仮想データの血中濃度推移

$$l(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma}, \sigma_{\epsilon}^2) = \log \prod_{i=1}^n L_i(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma}, \sigma_{\epsilon}^2)$$

$$L_i(\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma}, \sigma_{\epsilon}^2) = \int f(y_{i1}, \dots, y_{im_i} | \boldsymbol{\beta}_i, \sigma_{\epsilon}^2) \omega(\boldsymbol{\beta}_i | \boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma}) d\boldsymbol{\beta}_i \quad (4)$$

この対数尤度関数を最大化する際に問題となるのは、 $C(\boldsymbol{\beta}_i, t_{ij})$ が変量効果である薬物動態パラメータ $\boldsymbol{\beta}_i$ の非線形関数となっているため、この対数尤度関数に含まれる多重積分を解析的に求めることができない点である。そのために、多重積分を回避する方法が必要になってくる。本解析では、収束しやすい「テーラー展開を利用した線形一次近似法」を用いた。

NLMIXED プロシジャによる母集団パラメータの推定はプログラム①によって行った。データとして個体識別変数 (id)、血中濃度の測定時点を表す変数 (time)、対数血中濃度を表す変数 (logC)、投与量を表す変数 (dose) が格納されていることを想定する（プログラム①では *DATA*）。ここで、影響度統計量を算出するため、ODS 文によってパラメータ推定値やその共分散行列、モデルの最大対数尤度などをデータセットに掃き出している。

3 影響度統計量とその算出法

本章では、異常個体を評価するための影響度統計量とその算出法を示す。どの影響度統計量も以下の手順によって算出される。

Step 1. 全データセットを用いて母集団薬物動態解析を行い、パラメータ推定値とその共分散行列、モデルの最大対数尤度をデータセットに掃き出す

表 2: プログラム①: NLMIXED プロシジャを用いた母集団パラメータの推定

```
ods output ParameterEstimates=&EST;
ods output FitStatistics=&FIT;
ods output CovMatParmEst=&COV;
proc nlmixed data = DATA method=firo tech=quanew cov;
  parms    kel=&kel    Vd=&Vd    s2_kel=&s2_kel    s2_Vd=&s2_Vd    s2=&s2;
  bounds s2_kel>0 , s2_Vd>0 , s2>0;
  keli = kel * exp(b_kel) ; *keli = exp(logkeli);
  Vdi = Vd * exp(b_Vd ) ; *Vdi = exp(logVdi);
  tif = 0.5;    k0 = dose/tif;
  if (time <= tif) then pred = k0*(1-exp(-keli*time))/(Vdi*keli);
  else pred = (k0*(1-exp(-keli*tif))/(Vdi*keli))*exp(-keli*(time-tif));
  if pred ne 0 then logpred = log(pred);    else logpred = .;
  model logC ~ normal(logpred , s2);
  random b_kel b_Vd ~ normal( [0,0] , [s2_kel , 0 , s2_Vd] )    subject = id;
run;
```

Step 2. 全データセットから1人分のオブザベーションを除外したものを作成し、これを用いて *Step 1* と同様の操作を行う

Step 3. *Step 2* の操作を全個体分行う

Step 4. *Step 1*～*Step 3* で求めた値を用いて各個体を除いたときの影響度統計量を算出

現在までに提案されている影響度統計量としては、以下に示す通り、大きく分けて5つの統計量がある。

3.1 モデル全体への影響に関する統計量

3.1.1 LD 統計量 (Likelihood Deviance)

LD 統計量は、各個体を除いたときの尤度の変化を示す統計量であり、モデル全体への個体の影響を表す。以下のように、尤度比統計量の形で表され、個体の異常性を評価する際、自由度 $p+q$ の χ^2 分布のパーセント点と比較して評価することも提案されている。しかし、厳密には χ^2 分布に従わない。

$$LD_{(U)} = 2\{l(\hat{\psi}) - l_{(U)}(\hat{\psi}_{(U)})\} \quad (5)$$

3.1.2 PRESS 統計量 (the predicted residual sum of squares)

PRESS 統計量は、各個体を除いたモデルからの予測値と実測値の差の残差 $\hat{e}_{ij(U)}$ (これを PRESS 残差という) を時点ごとに計算したのち、除いた個体についてその 2 乗和を測定時点分足し合わせたものである。算出法は以下の通りである。

$$\hat{e}_{ij(U)} = y_{ij} - C(\hat{\beta}_{(U)}, t_{ij}) \quad (6)$$

$$\text{PRESS} = \sum_{i \in U} \hat{e}_{ij(U)}^2 \quad (7)$$

3.2 パラメータ推定値の変化に関する指標 Cook の距離

Cook の距離は、各個体を解析に含めた場合と含めなかった場合での複数のパラメータ推定値の変化に関する統計量である。算出法は式 (8), (9) の通りであり、固定効果と変量効果分散のどちらに関して異常であるかを評価するために、それぞれに関して算出することができる。

個体の異常性を評価する際、固定効果に関する Cook の距離に関しては、誤差分散が既知のとき自由度 p の χ^2 分布のパーセント点との比較、誤差分散が未知のとき第一自由度 $p + 1$ 、第二自由度 $n - p - 1$ の F 分布のパーセント点を n で割ったものとの比較によって異常性を評価することも提案されている。

$$D(\beta) = \frac{1}{p} (\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(U)})^T \text{var}(\hat{\beta})^{-1} (\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(U)}) \quad (8)$$

$$D(\theta) = (\hat{\theta} - \hat{\theta}_{(U)})^T \text{var}(\hat{\theta})^{-1} (\hat{\theta} - \hat{\theta}_{(U)}) \quad (9)$$

3.3 パラメータの推定精度の変化に関する指標

個体を解析から除いたとき、パラメータ推定値自身の変化が小さい場合もその推定精度には大きな変化が見られる場合がある。そのような場合、以下にあげる COVTRACE, COVRATIO は有用な統計量となる。

3.3.1 COVTRACE

COVTRACE は、各個体を解析に含めた場合と含めなかった場合の、複数のパラメータの推定精度の変化を要約した統計量であり、算出法は以下の通りである。Cook の距離と同様、固定効果と変量効果分散それぞれに関して算出することができる。

$$\text{COVTRACE}(\beta) = |\text{trace}(\text{vâr}(\hat{\beta}) - \text{vâr}(\hat{\beta}_{(U)}) - p| \quad (10)$$

$$\text{COVTRACE}(\theta) = |\text{trace}(\text{vâr}(\hat{\theta}) - \text{vâr}(\hat{\theta}_{(U)}) - q| \quad (11)$$

3.3.2 COVRATIO

COVRATIO は COVTRACE と同様，各個体を解析に含めた場合と含めなかった場合での，複数のパラメータの推定精度の変化を要約した統計量であり，算出法は以下の通りである．Cook の距離，COVTRACE と同様，固定効果と変量効果分散それぞれに関して算出することができる．また，この統計量に関しては値が 1 に近いほど異常性が低いことを表す．

$$\text{COVRATIO}(\beta) = \frac{\det(\text{vâr}(\hat{\beta}_{(U)}))}{\det(\text{vâr}(\hat{\beta}))} \quad (12)$$

$$\text{COVRATIO}(\theta) = \frac{\det(\text{vâr}(\hat{\theta}_{(U)}))}{\det(\text{vâr}(\hat{\theta}))} \quad (13)$$

*det は行列式を表す

3.4 IML プロシジャによる影響度統計量の算出

NLMIXED プロシジャの解析結果を ODS 文で掃き出したデータセットを，IML プロシジャで編集することによって影響度統計量の算出を行う．ここでは，例として固定効果に関する Cook の距離 ($D(\beta)$) の算出プログラムをプログラム②として示す．ここで，データセット *Cook* には各個体を NLMIXED 実行時に除いたときの $\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(U)}$ の各要素が変数として格納されている．また，データセット *PER_COOK* はデータセット *Cook* から固定効果パラメータに関する要素（変数: delta1, delta2）を抽出したデータセットである．

4 シミュレーションによる影響度統計量の性能評価

本シミュレーションの目的は，母集団薬物動態解析において，どの影響度統計量の性能が良いかを評価し使い分けの指針を示すことである．評価指標は，偽陽性割合 5% のときの感度を用いた．この場合の”感度”とは，真の異常個体を統計量によって異常だと判定する割合のことを指す．血中濃度の測定時点数を 8 点，測定時点を投与開始 0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2.5, 3, 4.5 時間後とした．個体数を 101 人とし，100 人が正常個体，1 人が異常個体であるとしてデータの発生を行った．シミュレーション回数を 1000 回とし，母集団パラメータの真値は以下のように設定した．

表 3: プログラム②: IML プロシジャによる影響度統計量の算出

```

/* &COV: 全個体を解析に含めたときのパラメータ推定値の共分散行列が格納 */
/* FIXED_COV: &COV の固定効果パラメータの部分 (変数: kel, Vd) が格納 */
data FIXED_COV; set &COV; where parameter in ('kel','Vd');
/* 空のデータセットを用意 */
data STOCK;delete;run;
%do ex=1 %to &n;
/* id_ex: NLMIXED 実行時に除いた個体番号 */
data PER_COOK; set COOK; where id_ex=&ex;
proc iml;
  use work.FIXED_COV; read all var {kel Vd};
  use work.PER_COOK; read all var {id_ex delta1 delta2};
  /* p: 固定効果パラメータ数 */
  p=2;
  delta_vec=delta2||delta1;
  V=kel||Vd;
  /* D: 固定効果パラメータに関する Cook の距離 */
  D=delta_vec*inv(V)*delta_vec'/p;
  create work.RESULT var {D id_ex}; append;
run;quit;
data STOCK; set STOCK RESULT; run;
%end;

```

固定効果 (期待値) : $\mu_{k_{el}} = 0.30$ $\mu_{V_d} = 0.04$

変量効果分散

個体間: $\sigma_{k_{el}}^2 = 0.222$ $\sigma_{V_d}^2 = 0.172$

個体内: $\sigma_{\epsilon}^2 = 0.102$

薬物動態パラメータ間の共分散

$Cov(k_{el}^{(i)}, V_d^{(i)}) = 0$

4.1 シミュレーションの設定状況

異常個体には様々なパターンが考えられる。本シミュレーションでは、異常個体の血中濃度データを発生させる際にいくつかの状況を想定した。その各状況において、どの影響度統計量の性能が良いのか評価する。想定した状況は以下の通りである。なお、一般的に2倍程度異なれば薬物動態学的・薬理学的に十分意味のある違いが生じると考えられるので、状況1, 2においてはその違いを想定した。

- 状況 1: 特定の薬物動態パラメータが他の個体と大きく異なる

状況 1-1: $\mu_{k_{el}}$ を 0.30 $\Rightarrow 0.30 \times 2$

状況 1-2: μ_{V_d} を 0.04 $\Rightarrow 0.04 \times 2$

状況 1-3: $\mu_{k_{el}}$ を 0.30 $\Rightarrow 0.30 \times 0.5$

状況 1-4: μ_{V_d} を 0.04 $\Rightarrow 0.04 \times 0.5$

- 状況 2: ある 1 時点の血中濃度が他の個体と大きく異なる

状況 2-1: ある時点 j の血中濃度の期待値が他の個体の 2 倍

$$(C(\beta_i, t_{ij}) \Rightarrow C(\beta_i, t_{ij}) \times 2)$$

状況 2-2: ある時点 j の血中濃度の期待値が他の個体の 0.5 倍

$$(C(\beta_i, t_{ij}) \Rightarrow C(\beta_i, t_{ij}) \times 0.5)$$

- 状況 3: 2-コンパートメントモデルに従う (薬物動態のモデルが異なる)

状況 3-1: 中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度 k_{12} が消失速度定数 k_{el} の 2 倍 ($0.30 \times 2 = 0.60$)

状況 3-2: 中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度 k_{12} が消失速度定数 k_{el} の 1.5 倍 ($0.30 \times 1.5 = 0.45$)

状況 3-3: コンパートメント間の移行速度 k_{12} , k_{21} が消失速度定数 k_{el} と同等 (0.30)

状況 3-4: 末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度 k_{21} が消失速度定数 k_{el} の 2 倍 ($0.30 \times 2 = 0.60$)

4.2 シミュレーション結果

4.2.1 状況 1

表 4 より, 状況 1-1, 1-2 においては固定効果に関する Cook の距離, 状況 1-3 においては変量効果分散に関する Cook の距離, 状況 1-4 においては PRESS 統計量の感度が最も高いことがわかる. しかしながら, PRESS 統計量に関しては状況 1-1, 1-3 において感度が 20% 以下と低い値になっており, 異常個体をほとんど検出できていないことがわかる. 一方, 固定効果に関する Cook の距離, 変量効果分散に関する Cook の距離の感度はどの状況においても安定して高い値をとっており, 状況 1 全体を通して感度が高いことが示された. 特に, 固定効果に関する Cook の距離の感度が高い結果となった. これに関しては, 固定効果パラメータの値を変えて異常個体を検出しているのだから, 固定効果パラメータの推定値の変化に関する指標である $D(\beta)$ の性能が良いのはごく自然であり, 直感的にもわかりやすい結果だと考えられる.

また, $k_{el}^{(i)}$, $V_d^{(i)}$ どちらの期待値を 2 倍しても同じ傾向になっていることがわかる. これは, どちらのパラメータを 2 倍しても血中濃度が低くなるという結果は変わらないからだと考えられる. 2 倍にした場合と同様, k_{el} , V_d どちらを 0.5 倍しても同じ傾向になっていることがわかる. しかしなが

表 4: 結果: 状況 1

影響度統計量	感度 (%)			
	状況 1-1	状況 1-2	状況 1-3	状況 1-4
LD	46.3	23.7	1.0	16.0
PRESS	16.9	82.5	18.7	96.2
Cook (固定効果)	93.3	96.2	62.3	93.2
Cook (変量効果分散)	88.3	95.2	65.4	93.1
COVTRACE (固定効果)	84.2	90.7	28.7	78.8
COVRATIO (固定効果)	84.2	90.7	29.0	78.8
COVTRACE (変量効果分散)	82.5	88.8	46.7	83.9
COVRATIO (変量効果分散)	82.7	89.0	47.3	84.2

ら、PRESS 統計量のみ異なる傾向を示し、状況 1-1, 1-3, つまり k_{el} を変化させた場合では感度が低く、これに対して状況 1-2, 1-4, つまり V_d を変化させた場合では感度が高くなっている。これに関しては、たとえば状況 1-1, 1-2 を考えたとき、どちらの状況も血中濃度を下げる方向に働くが、 k_{el} を変化させた場合、影響をうけるのが消失相のみなものに対して、 V_d を変化させた場合、血中濃度推移全体が低くなってしまう。これによって、 V_d を変化させたときは PRESS 統計量における実測値と条件付予測値の差が大きくなり、PRESS 統計量の感度が高くなるのだと考えられる。

4.2.2 状況 2

全ての時点の血中濃度値に関して、それぞれシミュレーションを行ったが、どの時点においても結果としては同様の傾向が得られたので、ここでは 4 時点目の血中濃度の期待値を変えた場合について示す。

表 5 より、2 倍にした場合、0.5 倍にした場合どちらにおいても変量効果分散に関する Cook の距離の感度が最も高いことがわかる。それに対して、状況 1 で高い感度を示していた $D(\beta)$ の感度は本状況においては低い結果となった。表 6 は異常個体を除いたときのパラメータ推定値の平均変化を示したものであるが、これを見ると、状況 2-1, 2-2 の双方において、標準偏差に比べて平均的な変化の大きさが、個体内誤差成分である σ_e に関して状況 2-1 で 5 倍弱、状況 2-2 で 3 倍強と他のパラメータに比べて大きく変化していることがわかる。外れ値によって個体内誤差成分のバラツキが大きくなったことを $D(\theta)$ が反映して感度が高くなったと考えられる。

また、2 倍にした場合と 0.5 倍にした場合において同じ傾向になっていることがわかる。しかしながら、状況 1 と同様 PRESS 統計量のみ若干異なる結果になっている。これに関しては、血中濃度が高いほどそのバラツキも大きくなるので、2 倍にした場合、PRESS 統計量の定義 (式 (7)) における実測値と条件付予測値の差が 0.5 倍にした場合よりも大きくなり、感度が高くなるのだと考えられる。

表 5: 結果: 状況 2

影響度統計量	感度 (%)	
	状況 2-1	状況 2-2
LD	93.9	95.2
PRESS	60.7	23.7
Cook (固定効果)	17.6	21.3
Cook (変量効果分散)	99.9	99.8
COVTRACE (固定効果)	8.4	12.2
COVRATIO (固定効果)	10.2	13.1
COVTRACE (変量効果分散)	68.6	76.6
COVRATIO (変量効果分散)	73.9	80.8

表 6: 異常個体を除いたときのパラメータ推定値の平均変化

		状況 2-1	状況 2-2
固定効果パラメータ	$\mu_{k_{el}}(\text{hr}^{-1})$	13.39 ± 7.32	7.10 ± 5.96
	$\mu_{V_d}(\text{kl})$	1.39 ± 0.69	0.78 ± 0.52
変量効果分散パラメータ (標準偏差のスケールで表示)	$\sigma_{k_{el}}(\log(\text{hr}^{-1}))$	34.96 ± 27.10	26.25 ± 24.49
	$\sigma_{V_d}(\log(\text{kl}))$	27.75 ± 28.53	13.86 ± 12.21
	$\sigma_{\epsilon}(\log(\text{mg}/\text{m}^2))$	78.53 ± 16.12	37.21 ± 12.03

(1000 回のシミュレーションにおける, 変化の「平均値±標準偏差」)

($\times 10^{-5}$)

4.2.3 状況 3

異常個体の血中濃度データ発生時に仮定されるモデルは点滴静注の 2-コンパートメントモデルである。1-コンパートメントモデルと比べると k_{12} , k_{21} というコンパートメント間の移行に関する速度定数パラメータが 2 つ追加される。本状況では, これら 2 つの速度定数に着目し, 4 つの状況を仮定し, この異常個体に関しても, 解析時に 1-コンパートメントモデルだと仮定して解析を行ってしまうような状況を想定する。なお, 状況 3-1, 3-2 においては k_{21} の値を 0.10, 状況 3-4 においては k_{12} の値を 0.10 に設定した。

表 7 より, 状況 3-1 においては PRESS 統計量以外で 80% 以上と高い感度となることがわかる。それに対して, 状況 3-4 ではどの統計量においても 10% 未満と低い感度となっている。つまり, k_{12} が速い場合, PRESS 統計量以外のどの統計量でも性能が良く, k_{21} が速い場合, どの統計量でも性能が悪いという結果であった。これに関しては, 異常な個体として k_{12} が速い場合, 血中に薬物が滞留せず濃度推移が極端に低い値となり, このことを反映してどの統計量でもその異常個体を検出することができるが, それに対して k_{21} が速い場合, 末梢コンパートメントから血液を含む中心コンパート

表 7: 結果: 状況 3

影響度統計量	感度 (%)			
	状況 3-1	状況 3-2	状況 3-3	状況 3-4
LD	84.1	49.8	6.2	5.6
PRESS	45.5	25.1	7.7	2.5
Cook (固定効果)	99.5	97.3	27.4	7.4
Cook (変量効果分散)	99.1	94.7	34.4	9.0
COVTRACE (固定効果)	98.0	90.7	20.2	8.5
COVRATIO (固定効果)	98.0	90.8	20.2	8.5
COVTRACE (変量効果分散)	98.2	89.4	20.3	7.1
COVRATIO (変量効果分散)	98.2	89.2	20.0	6.9

メントへの移行が速いために血中濃度推移は他の正常個体とほとんど変わらなくなり、どの統計量も異常個体を検出できていないと解釈することができる。状況 3-2, 3-3 はそれらの中間的傾向である。全体的に 2 種類の Cook の距離の感度が高い結果となった。

5 結論

本研究では異常な個体を定量的に評価するための指標となる影響度統計量の、母集団薬物動態解析における性能をシミュレーションにより評価した。その結果、全ての特定の薬物動態パラメータが異常な個体を検出するには $D(\beta)$ 、ある時点の値のみ異常な個体を検出するには $D(\theta)$ 、1 人だけ異なる血中濃度推移 (2-コンパートメントモデル) を示す場合は 2 種類の Cook の距離を用いるのが望ましい結果となった。シミュレーションは他の事例にもとづいたものも行っており、結果としては本研究で示したものとほぼ同様であった。これらのことより、指針としては 2 種類の Cook の距離を用いて異常な個体を評価するのが望ましいと言える。表 8 はシミュレーションにおける各影響度統計量の性能を、状況ごとにまとめたものである。評価は各状況における相対評価となっている。

特に個体数が多い場合、視覚的な判断などから異常な個体を確実に検出することは困難であり、解析の精度向上、しいては薬剤反応性の体質間の違いの発見には、異常な個体を正確に、かつ効率的に検出する必要がある。本研究では、SAS/NLMIXED, IML プロシジャを組み合わせることで影響度統計量を簡単に算出できることを示した。算出には計算時間が多少かかってしまうものの、影響度統計量を用いた異常個体の検出法は各開発段階におけるスクリーニング時、PMS 時、しいては Enrichment Study への発展において臨床的に有用だと考えられる。

表 8: 各影響度統計量の性能

	状況 1	状況 2	状況 3
LD	×	○	△
PRESS	×	△	×
Cook (固定効果)	◎	×	◎
Cook (変量効果分散)	○	◎	◎
COVTRACE (固定効果)	△	×	○
COVRATIO (固定効果)	△	×	○
COVTRACE (変量効果分散)	○	○	○
COVRATIO (変量効果分散)	○	○	○

相対評価 ◎: 最も良い ○: 良い △: 普通 ×: 悪い

状況 1: ある薬物動態パラメータの値が他と異なるような状況

状況 2: 血中濃度推移のある 1 時点が他と大きく異なるような状況

状況 3: 1 人だけ異なる血中濃度推移 (2-コンパートメントモデル) を示す状況

参考文献

- [1] Beckman RJ, Nachtsheim CJ, Cook RD. 'Diagnostics for Mixed Model Analysis of Variance'. *Technometrics*. 1987; **29**. 413-426.
- [2] Cook RD. 'Detection of Influential Observations in Linear Regression'. *Technometrics*. 1977; **19**. 15-18.
- [3] Cook RD, Weisberg S. 'Residuals and Influence in Regression'. New York: Chapman & Hall; 1982.
- [4] Davidian M, Giltinan DM. 'Nonlinear Models for Repeated Measurement Data'. London: Chapman & Hall; 1995.
- [5] Demidenko E, Stukel TA. 'Influence Analysis for Linear Mixed-effects Models'. *Statistics in Medicine*. 2005; **24**. 893-909.
- [6] Ronald C, Larry M P, Wesley J. 'Case-Deletion Diagnostics for Mixed Models'. *Technometrics*. 1992; **34**. No. 1: 38-45.
- [7] Schabenberger O. 'Mixed Model Influence Diagnostics'. SUGI 29.
- [8] 矢船明史, 石黒真木夫. '母集団薬物データの解析'. 朝倉書店. 2004.