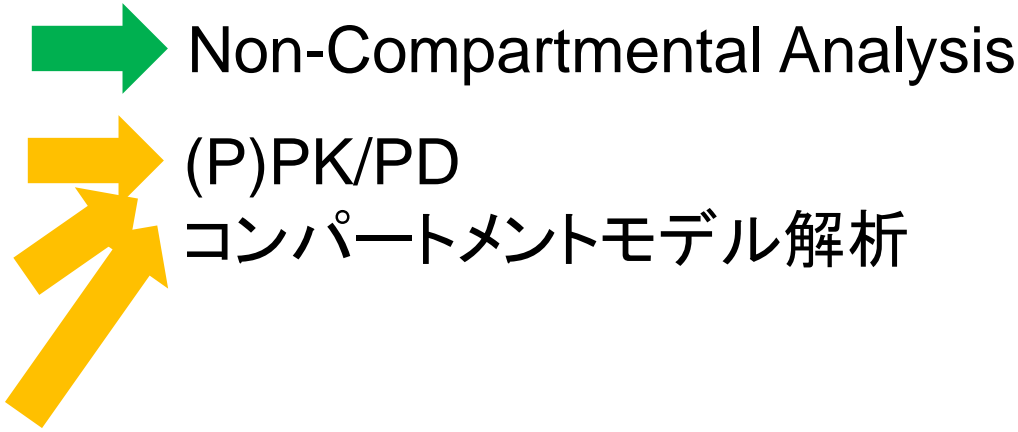


# 医薬品の臨床薬理試験における モデリング & シミュレーション — S-PLUS とほかのソフトウェアの連携 —

サターラ合同会社

笠井英史 (hidefumi.kasai@certara.com)

- 非臨床試験
  - 合成、薬理、安全性、製剤
  - 薬物動態
- 臨床試験
  - 第Ⅰ相試験
  - 第Ⅱ相試験
  - 第Ⅲ相試験
- 製造販売後



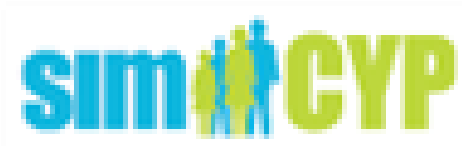
## 薬物動態解析

- (統計)モデルに基づく医薬品開発  
Model-Based Drug Development, MBDD  
– Modeling & Simulation
- 解析用データセット作成
- モデル解析
  - モデル式の定義 (陽関数、常微分方程式)
  - 診断 (残差プロット、Goodness-of-fit)
- モンテカルロ・シミュレーション
  - 臨床試験のデザイン



# PMx 解析の何が難しいのか？

- 理論的な難しさ(統計的な難しさ)
  - 非線形混合効果モデル
  - ロジスティック解析、生存時間解析
- 解析ソフトの使い方
  - NONMEM, S-PLUS, SAS
  - Phoenix (WinNonlin, NLME)
  - 道具は揃っている。が、
    - そもそも難しい
    - 組み合わせで使用する必要あり



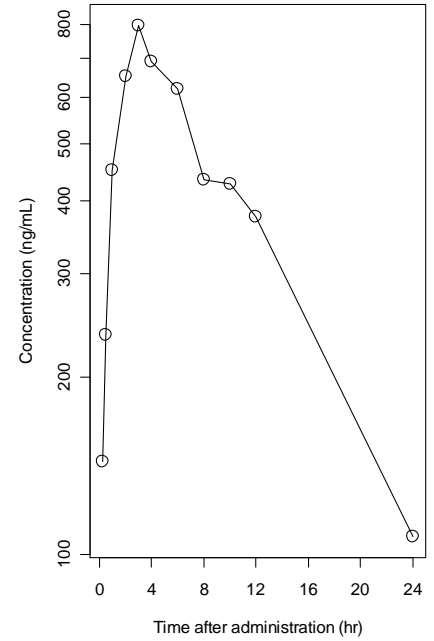
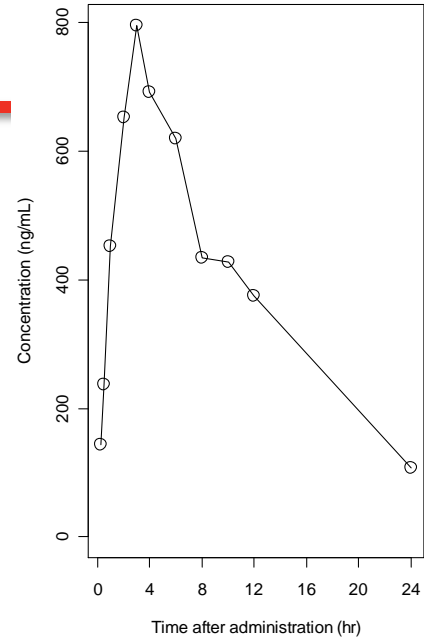
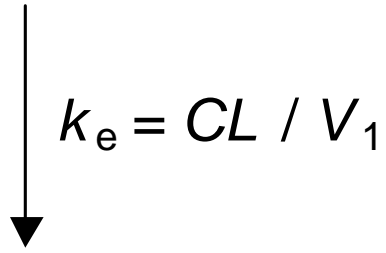
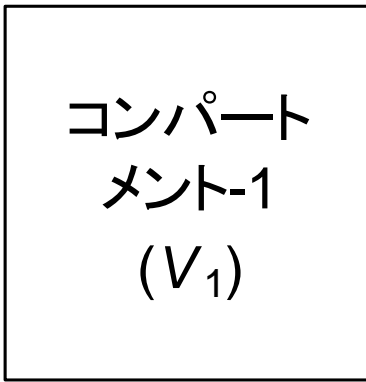
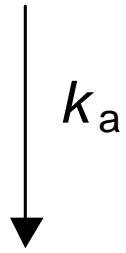
- コンパートメントモデル
  - 非線形モデル
  - 非線形混合効果モデル
    - 母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics, PPK) 解析
  - モデル式の記述
    - 陽関数
    - 常微分方程式

$$C = \frac{Dose}{V} \exp\left(-\frac{CL}{V}t\right)$$

$$V \frac{dC}{dt} = -CL \cdot C$$

# PO 1-コンパートメントモデル

$F \times Dose$



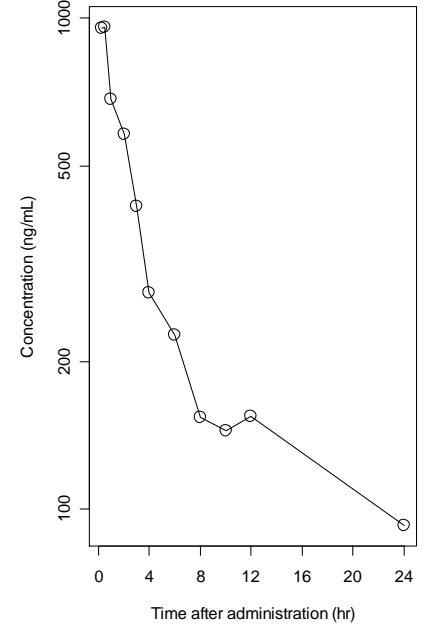
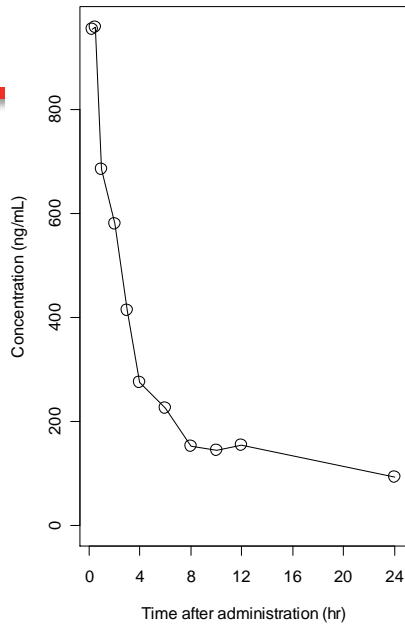
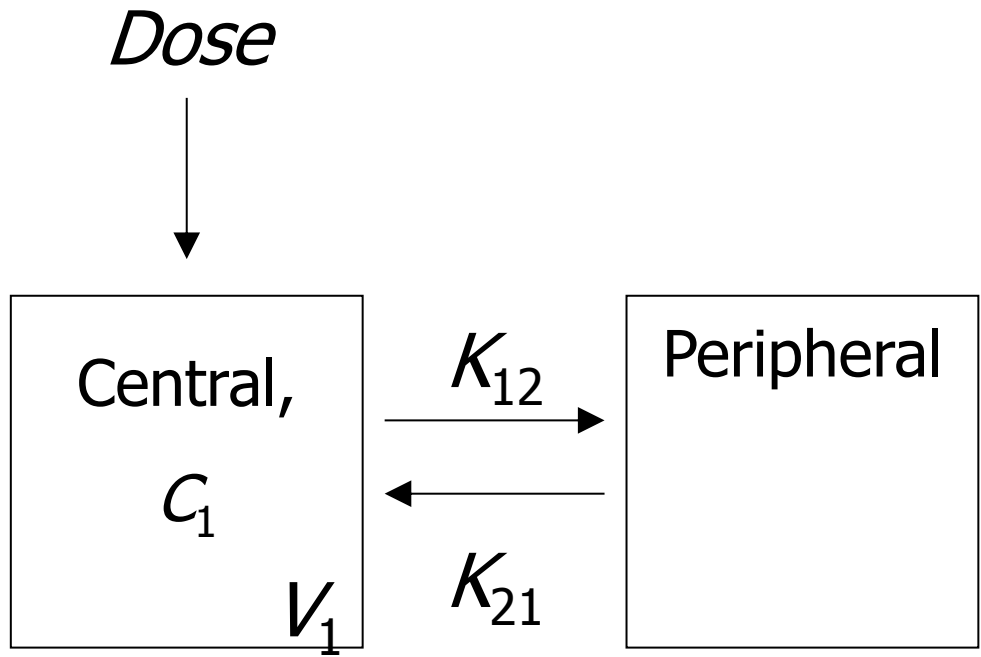
$$V_1 \frac{dC_1}{dt} = F \cdot Dose \cdot k_a \cdot \exp(-k_a \cdot t) - k_e \cdot C_1 \cdot V_1$$

$$C_1 = 0 \text{ at } t = 0$$

$$C_1 = \frac{F \cdot Dose}{V_1} \frac{k_a}{k_a - k_e} [\exp(-k_e \cdot t) - \exp(-k_a \cdot t)]$$



# IV 2-コンパートメントモデル

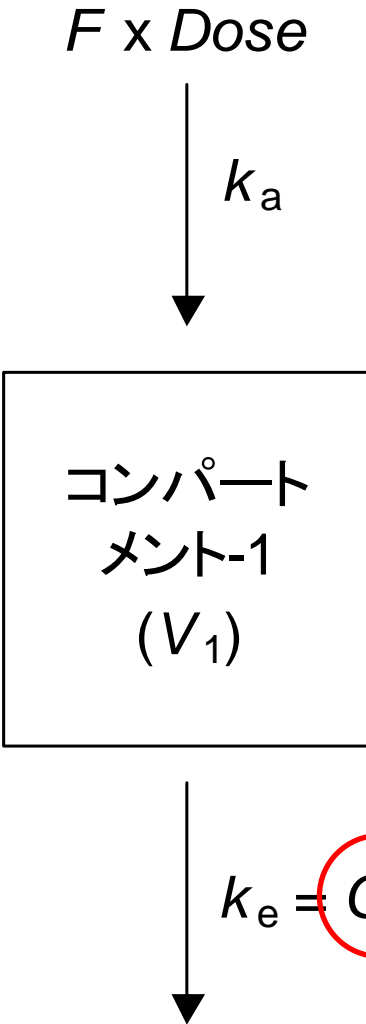


$$V_1 \frac{dC_1}{dt} = - \left( \frac{CL}{V_1} + K_{12} \right) C_1 V_1 + K_{21} C_2 V_2$$

$$C_{1,i} = A \cdot e^{-\alpha \cdot t_i} + B \cdot e^{-\beta \cdot t_i} + \epsilon_i$$

# 非線形薬物動態モデル

- 吸収や薬物代謝の飽和



$$V_1 \frac{dC_1}{dt} = F \cdot Dose \cdot k_a \cdot \exp(-k_a \cdot t) - \frac{CL}{V_1} \cdot C_1 \cdot V_1$$

$$CL = \frac{V_{max} \times C_1}{Km + C_1}$$

$$y_{ij} = f(CL_i, V_i; Dose_i, t_{ij}) + e_{ij}$$

$$f = \frac{Dose_i}{V_i} \exp\left(-\frac{CL_i}{V_i} t_{ij}\right)$$

$$CL_i = CL \exp(\eta_{CL,i}), V_i = V \exp(\eta_{V,i})$$

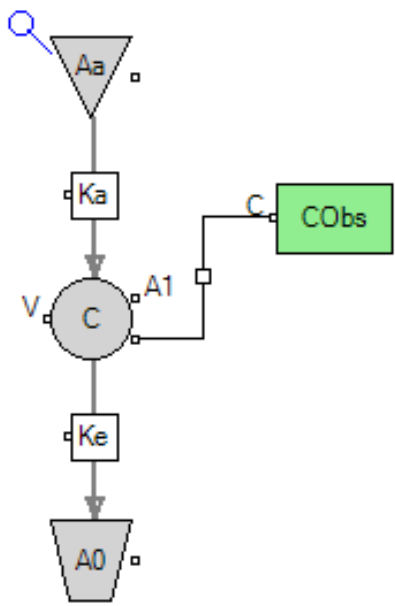
$$\begin{pmatrix} \eta_{CL_i} \\ \eta_{V_i} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \omega_{CL}^2 & \omega_{CL,V} \\ \omega_{CL,V} & \omega_V^2 \end{bmatrix}\right)$$

$$e_{ij} \sim N(0, \sigma_{ij}^2)$$

# 薬物動態モデルのパラメータ推定

- Phoenix WinNonlin, NLME
  - 代表的なコンパートメントモデルライブラリ
    - validated
  - ユーザ定義モデル
    - 簡易言語
- S-PLUS
  - 非線形モデル nls()
  - 非線形混合効果モデル nlme()
  - S 言語によるモデリング
    - 汎用性
    - 条件判断、繰り返し処理

- 薬物動態解析に関する解析の統合的なプラットフォーム
  - NCA (Non-Compartmental Analysis)、BE
    - WinNonlin
  - (P)PK/PD コンパートメントモデル解析
    - WinNonlin
    - NLME (非線形混合効果モデル)



```
test(){
  deriv(Aa = - Ka * Aa)
  deriv(A1 = Ka * Aa - Ke * A1)
  dosepoint(Aa)
  C = A1 / V
  error(CEps = 1)
  observe(CObs = C + CEps)
  stparm(Ka = tvKa * exp(nKa))
  stparm(V = tvV * exp(nV))
  stparm(Ke = tvKe * exp(nKe))
  fixef(tvKa = c(, 1, ))
  fixef(tvV = c(, 1, ))
  fixef(tvKe = c(, 1, ))
  ranef(diag(nV, nKe, nKa) = c(1, 1, 1))
}
```

# S-PLUS との連携

- S-PLUS スクリプトを Phoenix 内に登録
  - (一括) 実行
- グラフを S-PLUS で作成し、外部ファイルに保存
- 薬物動態シミュレーションのプラットフォーム

The screenshot displays the Phoenix software interface. On the left is the Object Browser showing a tree structure with 'SPLUS' at the top, followed by 'Data', 'Code', 'Tables', 'BQL Rules', 'Documents', 'Shortcuts', and 'Workflow'. Under 'Workflow', there are sub-items: 'NONMEM', 'S+ S-PLUS Script', 'Naive Pooled Additive', and 'Population Base Model'. The main window is titled 'SPLUS >> Workflow >> S-PLUS Script' and has tabs for 'Setup', 'Results', and 'Verification'. The 'Results' tab is active, showing a 'Source' window with the following S-PLUS script code:

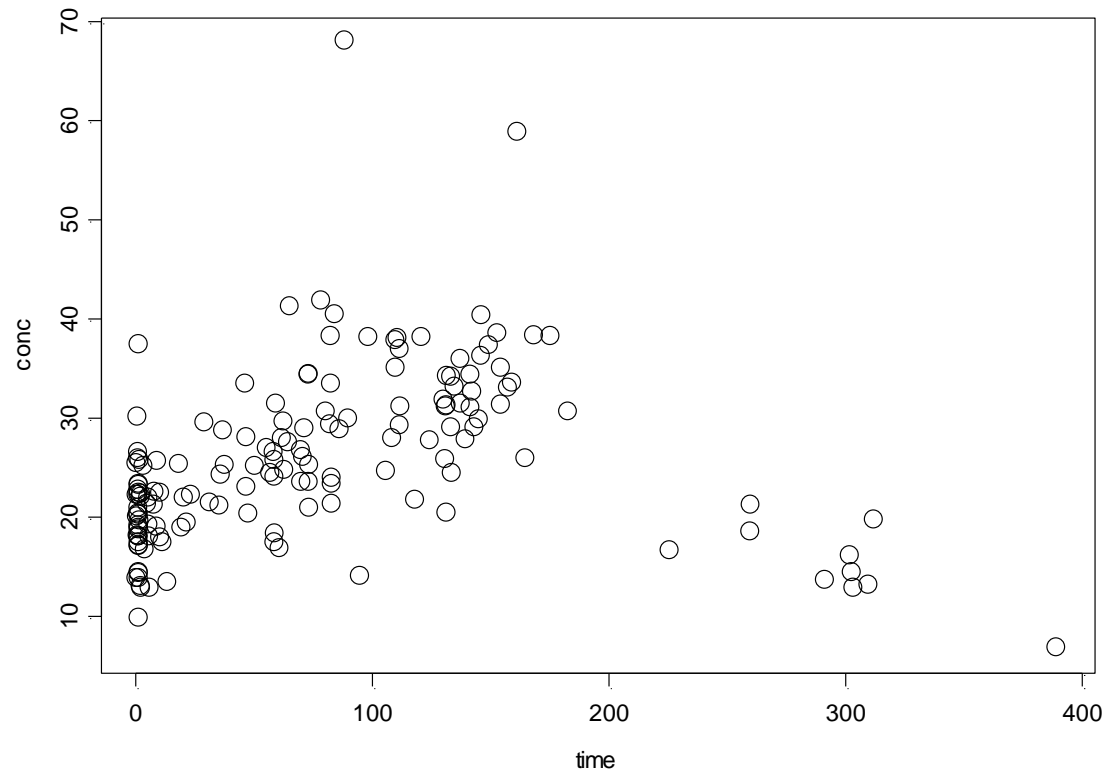
```
1 attach(Residuals) #WNL_IN XID TIME TAD POPC INDC YOBS IRES IWRES WRES CWRES PCWRES CdfPCWRES CdfDV#
2 attach(Eta) #WNL_IN xid nV nCl#
3
4
5
6 graphsheet (Name="HistogramsEta", format='JPG', file="C:\\Users\\Kasai\\Downloads\\HistogramsEta.jpg")
7
8 ### plots histograms of etas
9 par (mfrow=c(1,2))
10 hist(Eta$nV, nclass=10, xlab="ETA - Volume", ylab="Frequency", col=16)
11 hist(Eta$nCl, nclass=10, xlab="ETA2 - Clearance", ylab="Frequency", col=16)
12
13 export.graph("C:\\Users\\Kasai\\Downloads\\HistogramsEta.jpg",Name="HistogramsEta", exporttype = "JPG");
14
15 #####
16
17 graphsheet (Name="QuantileEta", format='JPG', file="C:\\Users\\Kasai\\Downloads\\QuantileEta.jpg")
18
```

# Tools for Pharmacometrics

- Phoenix WinNonlin/NLME
  - すべてのツールのプラットフォーム
  - 解析ログの管理
- NONMEM
  - Population Pharmacokinetics / Pharmacodynamics 解析
  - Golden standard
- S-PLUS
  - S 言語によるきめ細かなデータハンドリング
  - グラフ
  - シミュレーション
- PsN, Xpose

# 解析例

- フェノバルビタール
  - nlme()
  - NONMEM
  - Phoenix NLME





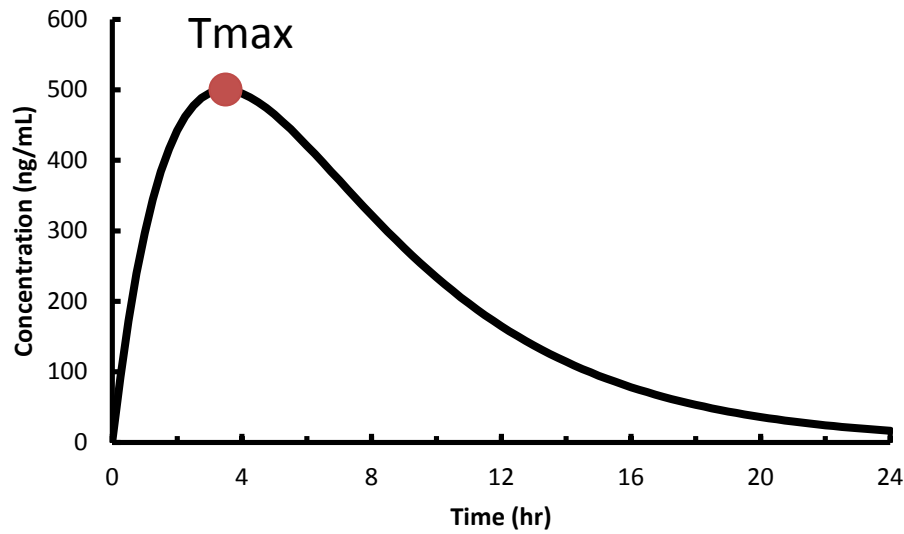
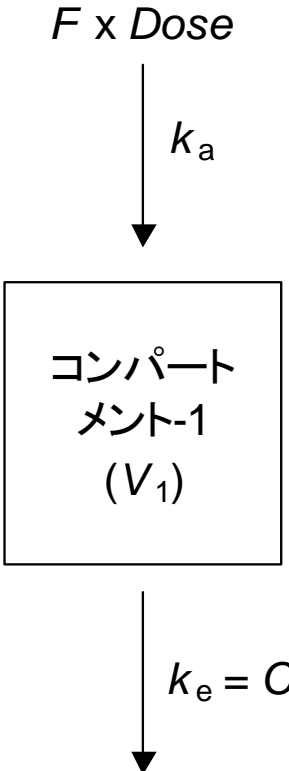
# nlme() による非線形混合効果モデル解析

$$y_{ij} = \sum_{d:t_{id} < t_{ij}} \frac{D_{id}}{\exp(lV_i)} \exp\left[-\exp(lCl_i - lV_i)(t_{ij} - t_{id})\right] + \varepsilon_{ij}$$

$$\begin{bmatrix} lCl_i \\ lV_i \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} b_{1i} \\ b_{2i} \end{bmatrix} = \boldsymbol{\beta} + \mathbf{b}_i, \quad \mathbf{b}_i \sim N(0, \Psi), \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

```
fm1Pheno.nlme <-  
nlme(  
  conc ~ phenoModel(Subject, time, dose, lCl, lV),  
  data=Phenobarb,  
  fixed=lCl+lV~1,  
  random=pdDiag(lCl+lV~1),  
  start=c(-5,0),  
  na.action=na.include, naPattern=~!is.na(conc)  
)
```

# 経口投与後の T<sub>max</sub> の推定 (1-コンパートメントモデル)

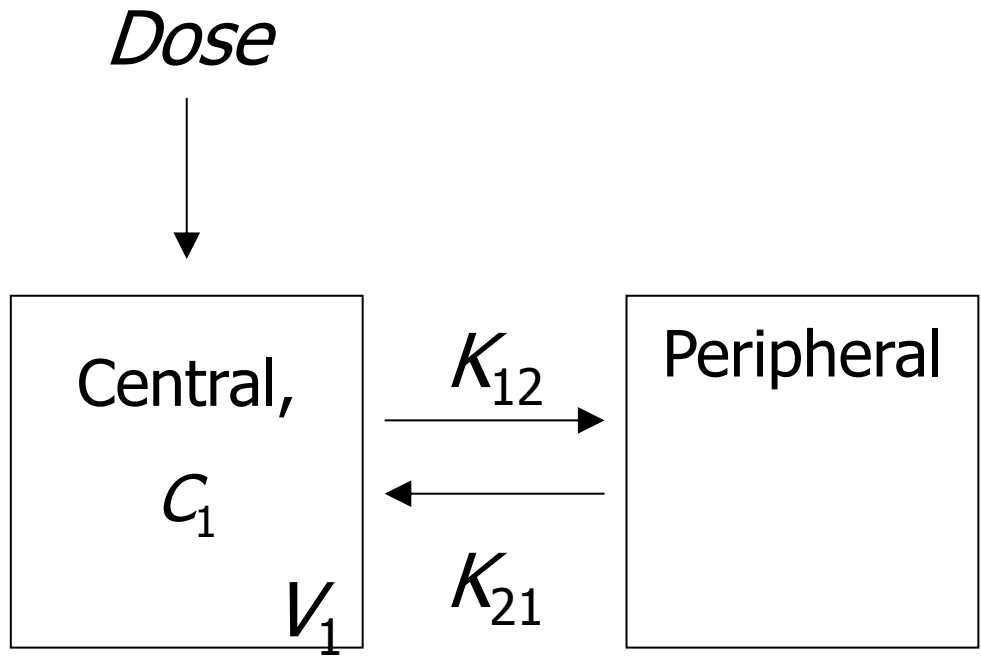


$$C = \frac{F \cdot \text{Dose}}{V_1} \frac{K_a}{K_a - K_e} [\exp(-K_e \cdot t) - \exp(-K_a \cdot t)]$$

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{t=T_{max}} = 0$$

$$T_{max} = \frac{1}{K_a - K_e} \ln \frac{K_a}{K_e}$$

# 経口投与後の Tmax の推定 (2-コンパートメントモデル)



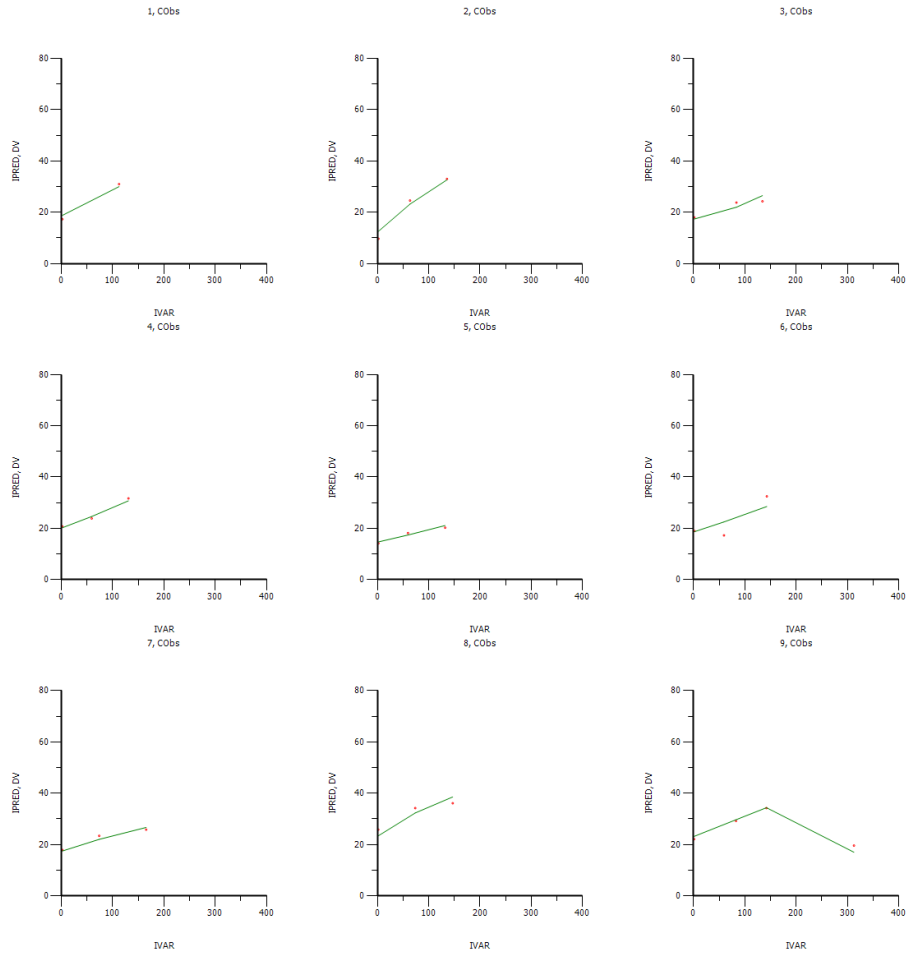
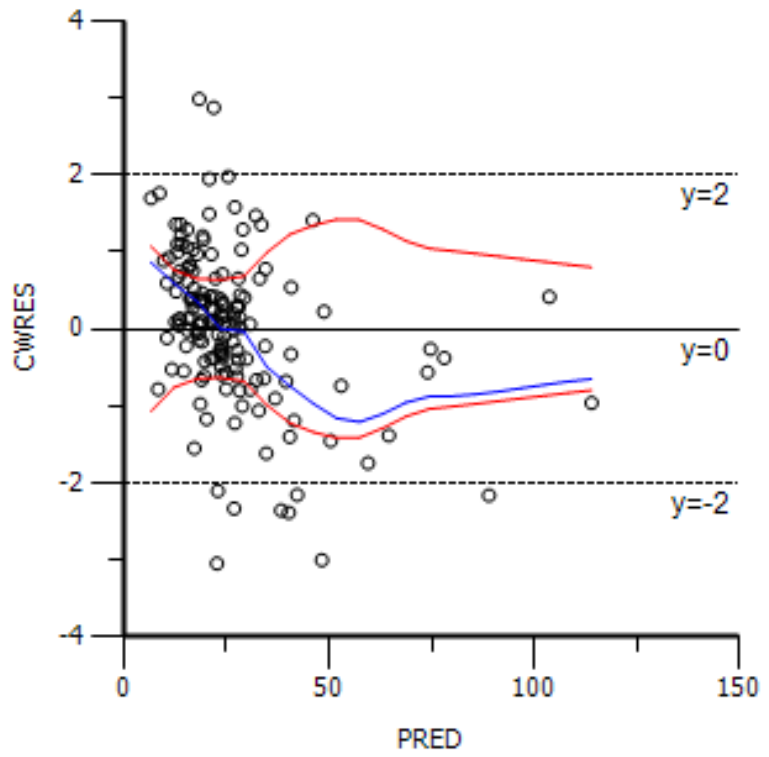
$$C = A_1 \exp(-\alpha \cdot t) + A_2 \exp(-\beta \cdot t) - (A_1 + A_2) \exp(-Ka \cdot t)$$



Newton 法

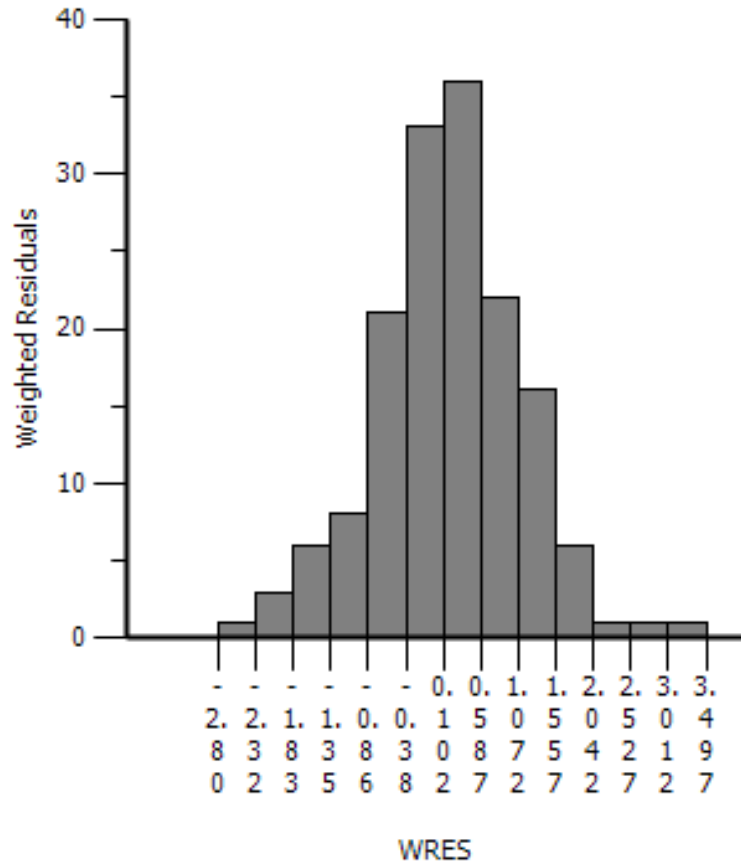
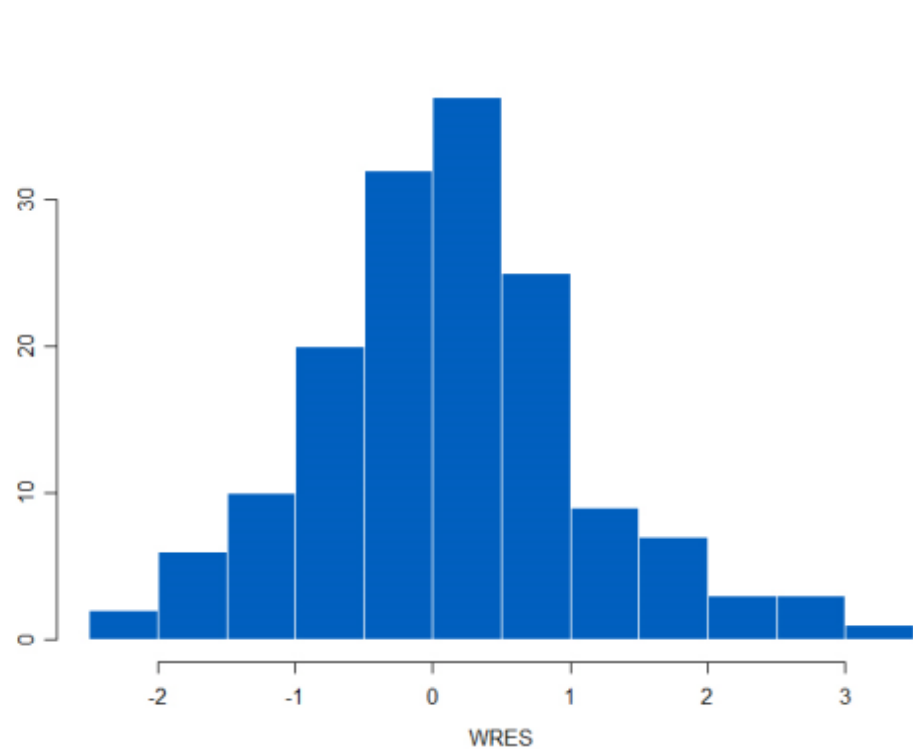
# グラフィックス

- データの確認
- モデル診断
  - 残差プロット



# フェノバルビタールでの例

- NONMEM + S-PLUS
- Phoenix NLME



## 当てはまりの判断 (Goodness-of-Fit, GOF)

- 当てはまっている/いない、はどう客観的に判断するか
  - モデル選択
  - 重みの選択
- 解析者の判断にも依存
  - 恣意性
  - 再現性の問題
    - コンパートメントモデルの当てはめ
    - 統計モデル当てはめを使わない解析

- コンパートメント数を増やせば原理的には当てはまりはよくなっていく
  - しかし、非現実的
- 当てはまりのよさとコンパートメントの数(少なさ)とのバランスを取る必要
  - 赤池の情報量規準 (AIC) 最小となるモデル

	AIC
1-com	3.83632
2-com	-9.19947

# 共変量モデル選択

$$y_{ij} = \sum_{d:t_{id} < t_{ij}} \frac{D_{id}}{\exp(lV_i)} \exp\left[-\exp(lCl_i - lV_i)(t_{ij} - t_{id})\right] + \varepsilon_{ij}$$

$$\begin{bmatrix} lCl_i \\ lV_i \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} b_{1i} \\ b_{2i} \end{bmatrix} = \mathbf{\beta} + \mathbf{b}_i, \quad \mathbf{b}_i \sim N(0, \Psi), \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

$$V_i = \exp(\beta_2) \exp(b_{2i})$$

$$V_i = \exp(\beta_2) \cdot \left(\frac{BW}{1.3}\right)^{\beta_3} \exp(b_{2i})$$

Name	Method	Lineage	Min. Val Of Obj. Func	AIC	BIC	-2(LL)Delta	AIC Delta	BIC Delta	#Parms
Base_NM	First Order Conditional Estimation		688.522	700.522	718.78255	NC	NC	NC	6
Base_NM_2cmt	First Order Conditional Estimation	Base_NM	679.018	NC	NC	9.504	NC	NC	0
BW on V NM	First Order Conditional Estimation	Base_NM	628.359	642.359	663.66298	60.163	58.163	55.119575	7



モデルに基づき、データを発生

多数回  
繰り返す

統計解析

検定

単回帰、ロジスティック回帰、生存時間解析

PPK/PD 解析



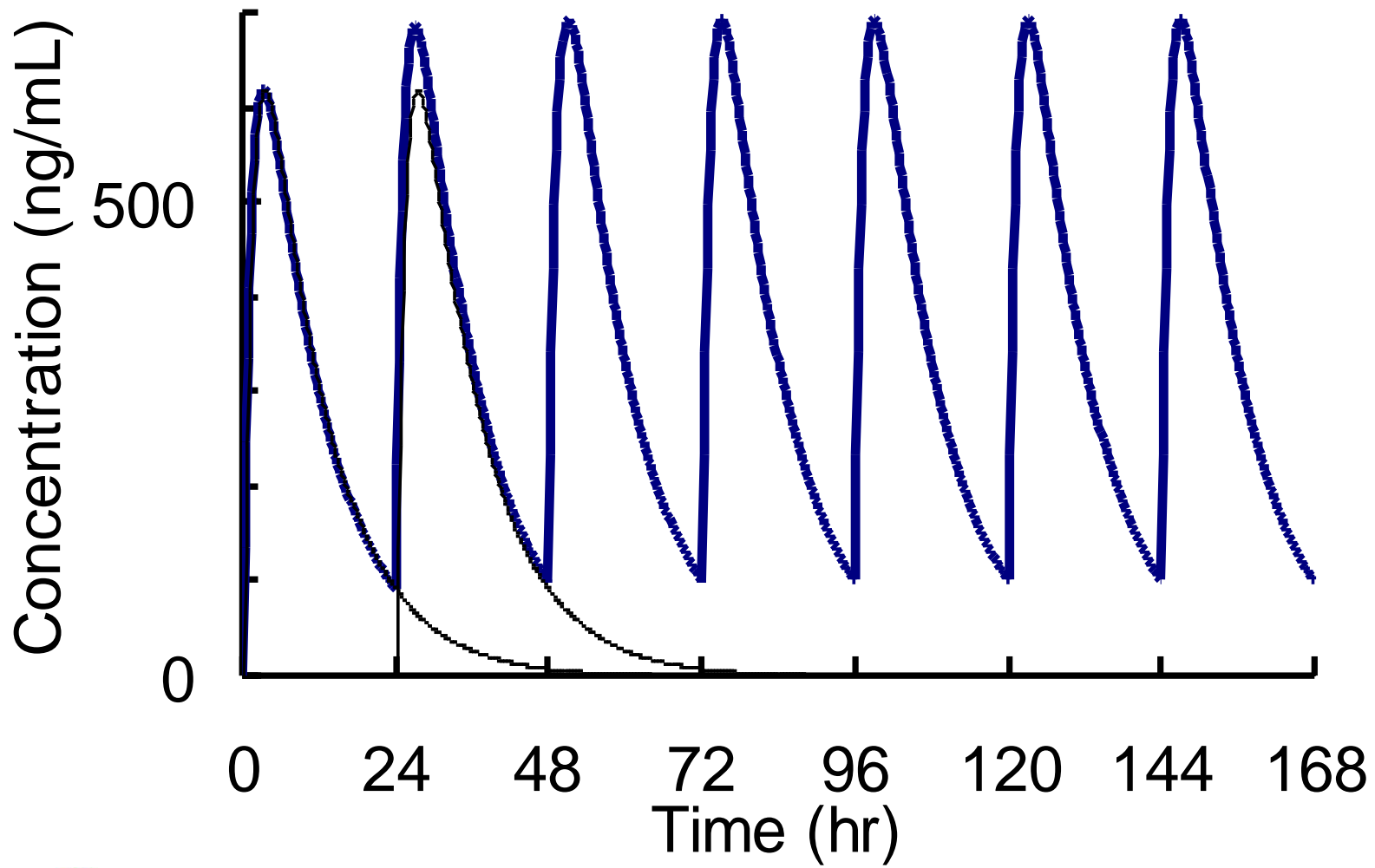
「有意」となった割合 = 検出力

目的の検出力(例 80%)を満たす例数を探索

- 決定論的 (deterministic) シミュレーション
  - コンパートメントモデル式
  - 微分方程式
  - 逆 Laplace 変換
- 確率論的 (stochastic) シミュレーション
  - Monte Carlo シミュレーション
  - 正規分布, 一様分布等に従う乱数を利用

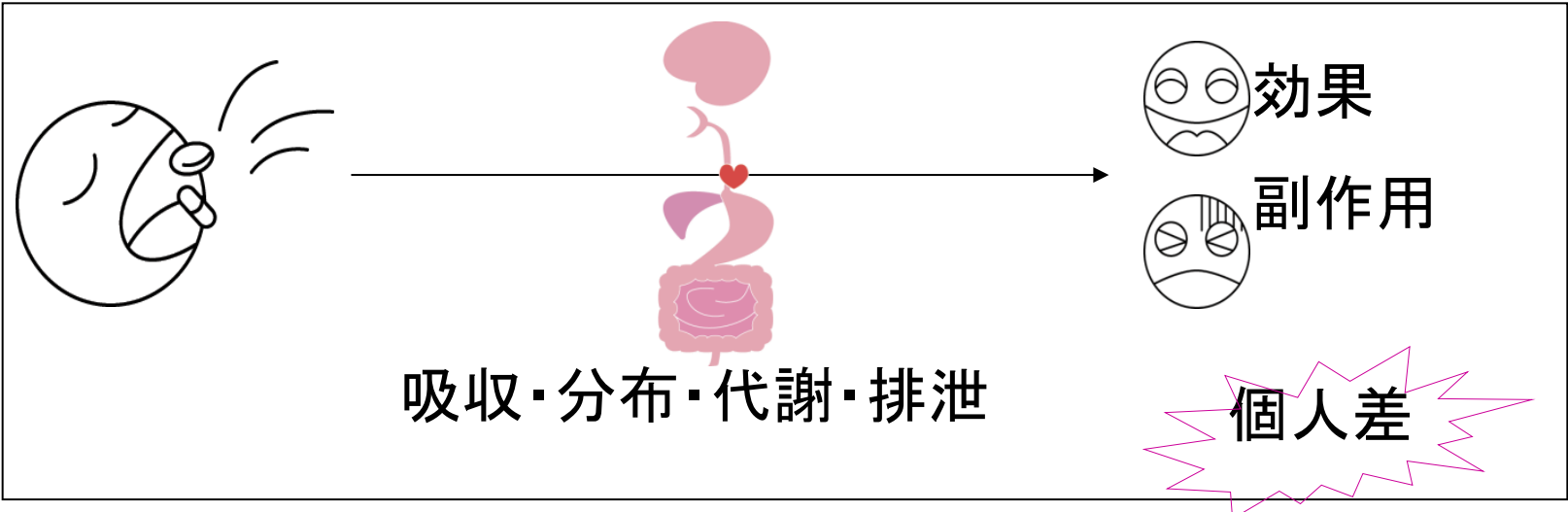
- 単回投与のデータから反復投与を予測
  - 反復投与の（余計な）影響はないか
  - 代謝酵素の誘導、阻害
    - 誘導があると、反復しても濃度が予測したほど上昇しない
    - 阻害があると、反復すると予測した以上に濃度が上昇
- 反復投与すると濃度はどこまで上昇するか
- 何回投与すると定常になるか
  - 反復投与試験は何日投与すべきか

# 反復投与時の濃度推移



# 医薬品開発でのモデルの利用

- モデル解析？ シミュレーション？
  - 「信用できない」「よくわからない・難しい」
  - 我々の対象は多様な個人差を有する生体である



- パラメトリック
  - 実際のデータから分布を推定
  - 相関をどこまで反映できるか？
    - 性別, 年齢, 体重, 臓器 (肝・腎) 機能, 併用薬
  - 多変量正規分布乱数
- ノンパラメトリック
  - 実際のデータから復元抽出
    - 過去の同種の治験データベースを利用

S-PLUS (, SAS)

# リサンプリング

- sample() 関数によるリサンプリング

	row_names	ID	NEWID	TIME	DOSE	WT	APGR	YOBS	MDV	EVID
1	643	28	1	0	50	3.2	9	NA	1	1
2	646	28	1	2	NA	3.2	9	15	0	0
3	218	10	2	0	28	1.4	7	NA	1	1
4	220	10	2	1.2	NA	1.4	7	31	0	0
5	222	10	2	11.2	34	1.4	7	NA	1	1
6	224	10	2	23.2	34	1.4	7	NA	1	1
7	226	10	2	35.3	34	1.4	7	NA	1	1
8	228	10	2	47.2	34	1.4	7	NA	1	1
9	230	10	2	59.2	34	1.4	7	NA	1	1
10	232	10	2	70.7	NA	1.4	7	51	0	0
11	234	10	2	71.2	34	1.4	7	NA	1	1
12	236	10	2	83.2	34	1.4	7	NA	1	1
13	238	10	2	95.2	34	1.4	7	NA	1	1
14	240	10	2	107.2	34	1.4	7	NA	1	1
15	242	10	2	119.2	34	1.4	7	NA	1	1
16	244	10	2	131.2	34	1.4	7	NA	1	1
17	246	10	2	142.2	NA	1.4	7	87	0	0
18	292	13	3	0	6	1.1	6	NA	1	1
19	296	13	3	12	6	1.1	6	NA	1	1
20	300	13	3	25	20	1.1	6	NA	1	1

# Conclusion

---

- 専門ソフト (Phoenix, NONMEM) と汎用ソフト (S-PLUS) の組み合わせ
- ファーマコメトリクス解析をより効率的に