

# 非線形混合効果モデル解析における条件付残差 S-PLUS による計算プログラムの開発

株式会社ベルシステム24 医薬関連ビジネスユニット  
臨床統計局 東京臨床統計グループ  
笠井英史

医薬品開発の過程における臨床薬物動態の検討、特に患者の薬物動態検討の重要性はますます言うまでもないことである。患者の薬物動態データの中には、その薬剤の臨床用法・用量を最適化するための豊富な情報が含まれている（眠っている）。ところが、この情報は近年までは有効に利用されてきたとはいいがたく、まさに「眠っている」状態であった。日常臨床の場合あるいは臨床試験において、患者から得ることのできる血液サンプルはせいぜい 2 ~ 3 点程度が限界であり、このことが患者の薬物動態解析を困難なものにしていた。しかし近年、そのような患者薬物動態データを解析するための方法論として非常に注目されているのが、非線形混合効果モデル (nonlinear mixed-effects model) に基づく母集団薬物動態 (population pharmacokinetics, PPK) 解析である。非線形混合効果モデルは S-PLUS の nlme() 関数によっても解析可能であるが、PPK 解析のための標準的なコンピュータソフトウェアとして、Sheiner & Beal によって開発された NONMEM が挙げられる。

データに対するモデルの適合度を調べるための指標の一つに残差がある。NONMEM においては、残差 (RES) を標準化した重みつき残差 (weighted residual, WRES) の値が算出、出力される。なお、NONMEM による非線形混合効果モデル解析においては、個体あたりの測定点数は複数である。したがって、この場合、WRES は RES を単純にその標準偏差で除することでは算出できず、個体単位の複数測定点を同時に考えたときの RES のベクトルを、その分散共分散行列の平方根行列<sup>1)</sup>で基準化することによって WRES (ベクトル) は算出されている<sup>2)</sup>。ここで、モデルが妥当であるならば、WRES は近似的に、独立に標準正規分布に従うことが期待される。

さて、NONMEM による非線形混合効果モデルの解析における計算方法の一つに一次近似 (first order, FO) 法がある。FO 法においてはモデルを個体間変動パラメータ  $\eta$  の平均値 0 の周りでテーラー展開し、その一次の項までで近似している。

NONMEM においては、FO 法の近似精度をさらに高めた計算方法として、条件付一次近似 (first order conditional estimation, FOCE) 法、あるいは FOCE 法において  $\eta$  と個体内変動パラメータ  $\varepsilon$  との相関を考慮した FOCE INTERACTION 法 (FOCE-I 法)を用いることもできる。FOCE 法あるいは FOCE-I 法においては  $\eta$  の POSTHOC 推定値の周りでテーラー展開がなされる。

ところで、実は、FOCE 法、あるいは FOCE-I 法を用いて計算 (パラメータ推定) を行った場合

であっても、NONMEM での WRES 算出時には  $\eta = 0$  の周りでのテーラー展開が使われている。すなわち、FOCE(-I) 法での解析と WRES の算出とは計算式が異なる。そのため、モデルが妥当であっても、FOCE(-I) 法の解析結果(パラメータ)を用いて算出した WRES が独立な標準正規分布に従う保証はない。さらに、WRES の分布が 0 を中心に対称になることと、FOCE(-I) 法の解析結果が妥当であることは必ずしも対応しなくなる。

そこで、Hooker らは今年 (2006 年) の PAGE (Population Approach Group in Europe) meeting において、FOCE 法に対応した条件付重みつき残差 (conditional weighted residual, CWRES) を提案した<sup>3)</sup>。Hooker らはシミュレーションによって、FOCE 法による解析においては CWRES の分布は標準正規分布となるが、WRES はそうならないことを示し、CWRES の有用性を主張している。なお、CWRES を計算する R プログラムも開発され、公開されている<sup>4)</sup>。また、2006 年 6 月 29 日に公開された EMEA のガイドライン "GUIDELINE ON REPORTING THE RESULTS OF POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSES" (ドラフト)<sup>5)</sup> においても、FOCE 法で構築したモデルの適合度を CWRES によって検討することが触れられている。

FOCE-I 法は FOCE 法をさらに改良した計算アルゴリズムである。ここで、CWRES は FOCE 法に対応した重みつき残差であり、FOCE-I 法の近似には対応していない。そこで今回我々は、FOCE-I 法に対応する条件付重みつき残差 (CWRES-I) を導き、さらに、S-PLUS による CWRES および CWRES-I の計算プログラムを開発した。

発表においては、(a) 開発した S-PLUS プログラムの特徴を示し、その上で、(b) シミュレーションにより、CWRES-I の分布の特徴を検討し、さらに、(c) FOCE-I 法での解析例によって CWRES-I の利用方法を例示する。

## 参考 WRES, CWRES の導出

### 1. 基本の定式化

被験者  $i$  の  $j$  番目の測定値  $Y_{ij}$  を次のようにモデル化する。

$$Y_{ij} = f(t_{ij}, \theta, \eta_i, \varepsilon_{ij}) \quad \dots\dots(式 1)$$

ここで、 $t_{ij}$  は  $Y_{ij}$  の測定時間、 $\theta$  は固定効果パラメータ、 $\eta_i$  は個体間変動パラメータ、 $\varepsilon_{ij}$  は個体内変動パラメータである。また、 $i = 1, 2, \dots, n$ 、 $j = 1, 2, \dots, n_i$  とする。

このモデル (式 1) を  $\varepsilon_{ij}$  についてその平均 0 の周りで展開し、1 次の項までで近似する。

$$Y_{ij} = f(t_{ij}, \theta, \eta_i, \varepsilon_{ij}) \cong f(t_{ij}, \theta, \eta_i, 0) + \frac{\partial f(t_{ij}, \theta, \eta_i, 0)}{\partial \varepsilon_{ij}} \varepsilon_{ij}$$

ここで、 $\partial f(t_{ij}, \theta, \eta_i, 0) / \partial \varepsilon_{ij}$  は  $f(t_{ij}, \theta, \eta_i, \varepsilon_{ij})$  を  $\varepsilon_{ij}$  で偏微分した後に  $\varepsilon_{ij} = 0$  とすることを意味する。さらに、 $\eta_i$  について  $\eta_0$  ( $\eta_0 = 0$  あるいは何らかの推定値) の周りで展開し、同じく 1 次の項までで近似する。

$$Y_{ij} \cong f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0) + \frac{\partial f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0)}{\partial \eta_i} (\eta_i - \eta_0) + \left[ \frac{\partial f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0)}{\partial \varepsilon_{ij}} + \frac{\partial^2 f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0)}{\partial \eta_i \partial \varepsilon_{ij}} (\eta_i - \eta_0) \right] \varepsilon_{ij} \cdot$$

……(式 2)

## 2. FO 法での WRES

(式 2) において  $\eta_0 = 0$  とする。また、 $\varepsilon_{ij}$  の係数内第 2 項において  $\eta_i = \eta_0$  に固定すると次式が得られる。

$$Y_{ij} \cong f(t_{ij}, \theta, 0, 0) + \frac{\partial f(t_{ij}, \theta, 0, 0)}{\partial \eta_i} \eta_i + \frac{\partial f(t_{ij}, \theta, 0, 0)}{\partial \varepsilon_{ij}} \varepsilon_{ij}$$

ここで、

$$\mathbf{Y}_i = \begin{bmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \\ \vdots \\ Y_{in_i} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{G} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_{i1}}{\partial \eta_{i1}} & \frac{\partial f_{i1}}{\partial \eta_{i2}} & \cdots & \frac{\partial f_{i1}}{\partial \eta_{ip}} \\ \frac{\partial f_{i2}}{\partial \eta_{i1}} & \frac{\partial f_{i2}}{\partial \eta_{i2}} & \cdots & \frac{\partial f_{i2}}{\partial \eta_{ip}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_{in_i}}{\partial \eta_{i1}} & \frac{\partial f_{in_i}}{\partial \eta_{i2}} & \cdots & \frac{\partial f_{in_i}}{\partial \eta_{ip}} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{H} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_{i1}}{\partial \varepsilon_{i11}} & \frac{\partial f_{i1}}{\partial \varepsilon_{i12}} & \cdots & \frac{\partial f_{i1}}{\partial \varepsilon_{i1q}} \\ \frac{\partial f_{i2}}{\partial \varepsilon_{i21}} & \frac{\partial f_{i2}}{\partial \varepsilon_{i22}} & \cdots & \frac{\partial f_{i2}}{\partial \varepsilon_{i2q}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_{in_i}}{\partial \varepsilon_{in_i1}} & \frac{\partial f_{in_i}}{\partial \varepsilon_{in_i2}} & \cdots & \frac{\partial f_{in_i}}{\partial \varepsilon_{in_iq}} \end{bmatrix}$$

とおく。ただし、 $f_{ij} = f(t_{ij}, \theta, \eta_i, \varepsilon_{ij})$  である。また、個体間変動パラメータを  $p$  個、個体内変動パラメータを  $q$  個として、 $\eta_i = [\eta_{i1}, \eta_{i2}, \dots, \eta_{ip}]$ 、 $\varepsilon_{ij} = [\varepsilon_{ij1}, \varepsilon_{ij2}, \dots, \varepsilon_{ijq}]$  というベクトルを考える。  $\eta_i$  の平均を 0、分散を

$$\mathbf{\Omega} = \begin{bmatrix} \omega_1^2 & \omega_{12} & \cdots & \omega_{1p} \\ \omega_{12} & \omega_2^2 & \cdots & \omega_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \omega_{1p} & \omega_{2p} & \cdots & \omega_p^2 \end{bmatrix},$$

さらに、 $\varepsilon_{ij}$  の平均を 0、分散を

$$\mathbf{\Sigma} = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \cdots & \sigma_{1q} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \cdots & \sigma_{2q} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{1q} & \sigma_{2q} & \cdots & \sigma_q^2 \end{bmatrix}$$

とすると、 $\mathbf{Y}_i$  の期待値、分散はそれぞれ

$$E[\mathbf{Y}_i] \cong f(t_{ij}, \theta, 0, 0), \quad \text{Var}[\mathbf{Y}_i] = \mathbf{V}_i \cong \mathbf{G}\mathbf{\Omega}\mathbf{G}^T + \text{diag}(\mathbf{H}\mathbf{\Sigma}\mathbf{H}^T)$$

となる。ただし、G、H において、 $\eta_i = 0$  で評価する。ここで  $T$  は行列の転置を表す。また、 $\text{diag}(\cdot)$  は行列の非対角要素を 0 にして、対角行列にすることを意味する。

重み付き残差  $WRES_i$  は、残差

$$RES_i = \begin{bmatrix} Y_{i1} - f_{i1} \\ Y_{i2} - f_{i2} \\ \vdots \\ Y_{in_i} - f_{in_i} \end{bmatrix}$$

およびその分散共分散行列  $V_i$  を用いて、

$$WRES_i = V_i^{-1/2} RES_i$$

より算出される。ここで、 $f_{ij}$  は  $\eta_i = 0$  とおいて算出した「母集団予測値」、また、 $V^{1/2}$  は行列の平方根である。

### 3. FOCE 法での条件付 WRES (conditional WRES, CWRES)

(式 2) において  $\eta_0$  を  $\eta_i$  の POSTHOC 推定値とする。なお、 $\varepsilon_{ij}$  の係数内第 2 項においては  $\eta_i = \eta_0$  に固定する。

$$Y_{ij} \cong f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0) + \frac{\partial f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0)}{\partial \eta_i} (\eta_i - \eta_0) + \frac{\partial f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0)}{\partial \varepsilon_{ij}} \varepsilon_{ij}$$

このとき、 $Y_i$  の期待値、分散はそれぞれ

$$E[Y_i] \cong f(t_{ij}, \theta, \eta_0, 0) - G\eta_0$$

$$\text{Var}[Y_i] = V_i \cong G\Omega G^T + \text{diag}(H\Sigma H^T)$$

となる。ただし、G、H において、 $\eta_i = \eta_0$  で評価する。条件付重み付き残差  $CWRES_i$  は

$$CWRES_i = V_i^{-1/2} (Y_i - E[Y_i])$$

より算出される。ここで、 $f_{ij}$  は  $\eta_i = \eta_0$  とおいて算出した「個別予測値」である。

#### 参考文献

- 1) M.J.R. ヘアリー (堤陽、栗木進二 訳)、統計学を学ぶための行列入門、現代数学社、京都 (1994)
- 2) Beal, S.L. and Sheiner, L.B., NONMEM Users Guide Part I, Users Basic Guide. Hanover, Maryland: GloboMax, LLC (1989).
- 3) Hooker, A., Staatz, C.E. and Karlsson, M.O., Conditional weighted residuals, an improved model diagnostic for the FO/FOCE methods, PAGE 15 (2006) Abstr 1001, <http://www.page-meeting.org/?abstract=1001>
- 4) Wilkins, J.J., Hooker, A., Karlsson, M.O. and Jonsson, E.N., Xpose – an R-based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model-building aid for NONMEM, PAGE 15 (2006) Abstr 1031, <http://www.page-meeting.org/?abstract=1031>
- 5) <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/18599006en.pdf>