

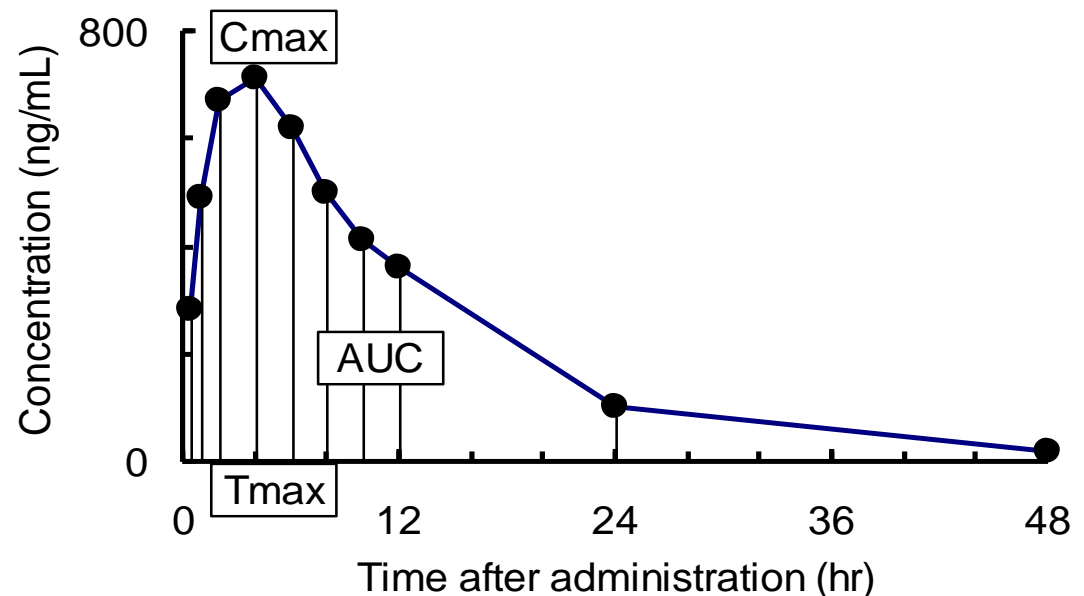
S-PLUS と Trial Simulator による 医薬品臨床試験のシミュレーション

サターラ合同会社
コンサルティングサービス ジャパンマネジャー
笠井英史

- 薬物動態データ解析の特徴、意義
- 統計モデル解析
 - 非線形混合効果モデル
 - Modeling & Simulation (M&S)
- S-PLUS と Pharsight Trial Simulator の連携
 - グラフ、シミュレーション

医薬品研究開発の流れ

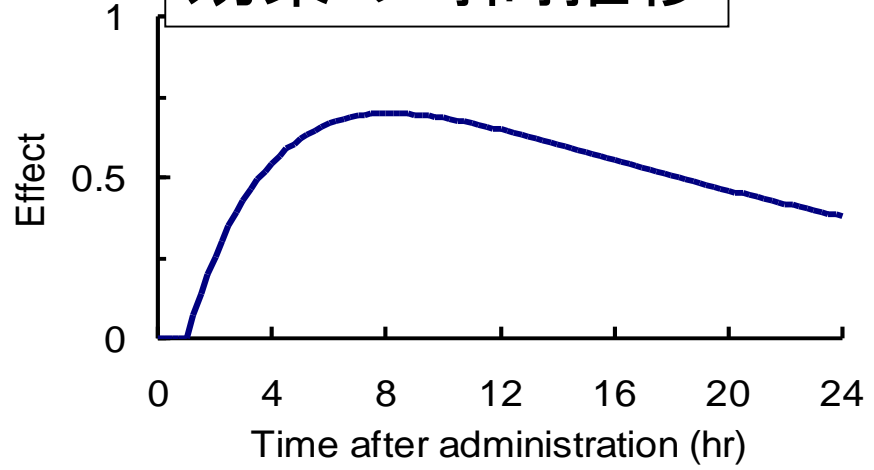
- 非臨床試験
 - 合成、薬理、安全性、製剤
 - 薬物動態
- 臨床試験
 - 第Ⅰ相試験
 - 第Ⅱ相試験
 - 第Ⅲ相試験
- 製造販売後



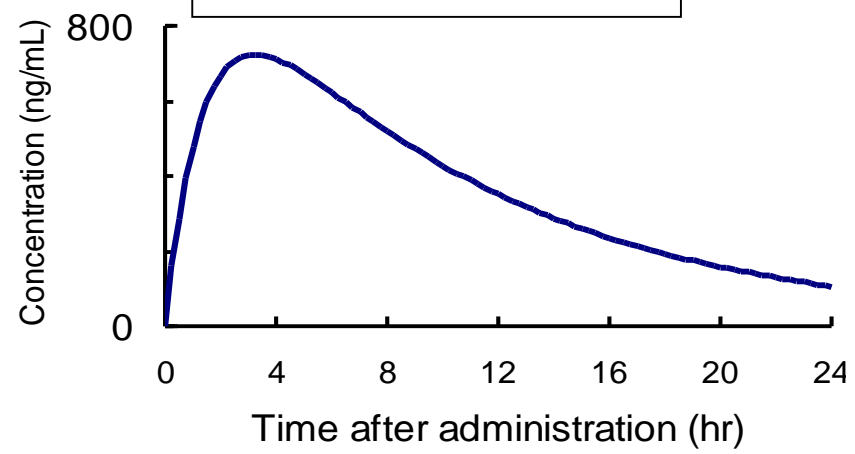
薬物経口投与



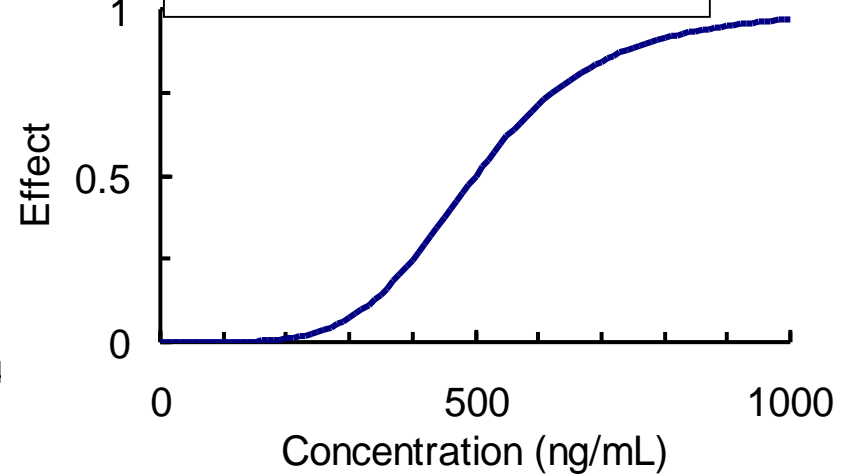
効果の時間推移



薬物濃度推移



薬物濃度と効果



メロペン(カルバペネム系抗生物質)の添付文書

健康成人

カルバペネム系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用メロペネム

メロペン[®]点滴用バイアル0.25g

メロペン[®]点滴用バイアル0.5g

メロペン[®]点滴用キット0.5g

Meropen[®]

■薬物動態

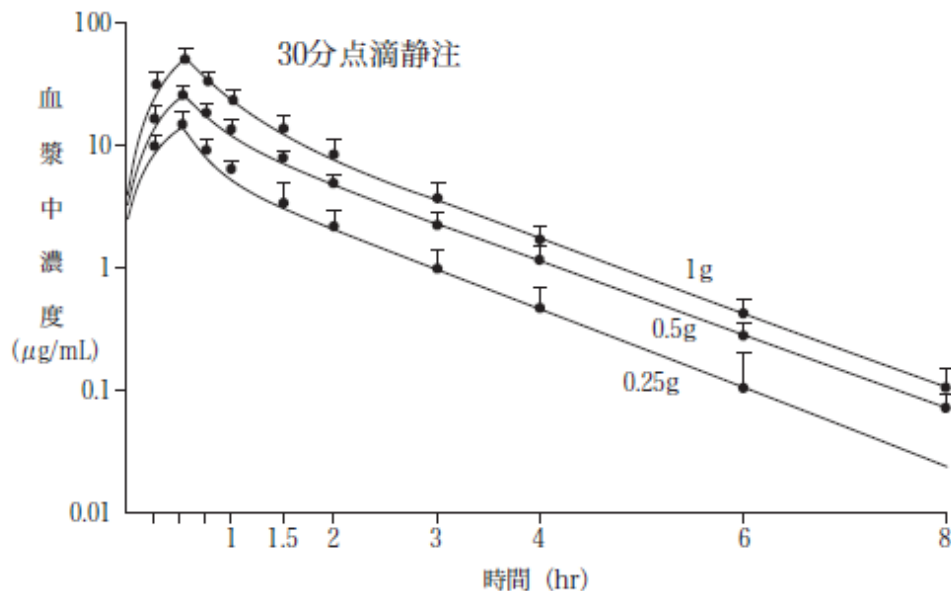
1. 血中濃度

健康成人に30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血漿中濃度は投与量に依存して推移した。健康成人において連続投与時の体内動態は単回投与時とほとんど同等であり、蓄積性は認められなかった。^{2), 3)}

健康成人における薬物動態パラメータ

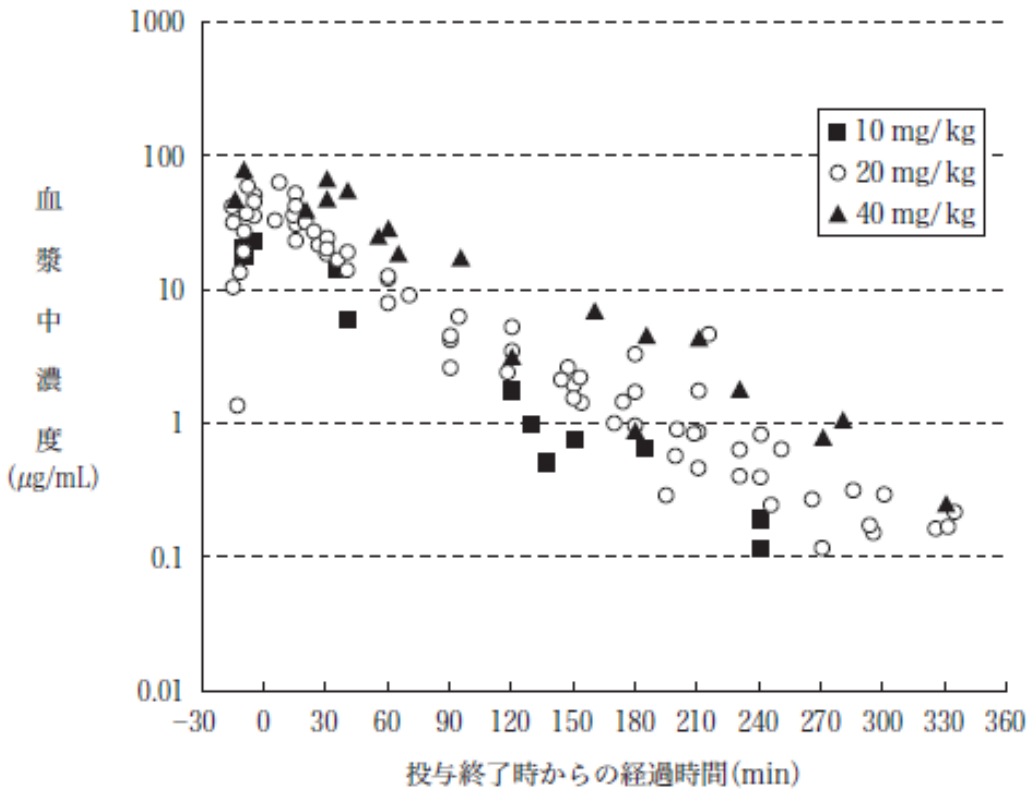
投与量 (例数)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CLt ^{※1)} (L/hr)	CLr ^{※2)} (L/hr)
0.25g (6例)	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g (6例)	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g (6例)	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50

※1) 血漿クリアランス ※2) 腎クリアランス



メロペン単回点滴静注時の血漿中濃度 (健康成人)

メロペン(カルバペネム系抗生物質)の添付文書 **一患者一**



メロペン点滴静注時の血漿中濃度 (小児一般感染症患者)

小児一般感染症患者に30分点滴静注した場合の血漿中濃度を用いて、ポピュレーションPK解析により得られたモデルは次表のとおりであった。

小児一般感染症患者におけるポピュレーションPKモデル

パラメータ	推定値 ± 標準偏差	CV %
クリアランス(L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス(L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

4. 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄

腎機能障害を有する患者に0.5gを30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、腎機能の低下に伴い尿中への排泄速度が低下した。⁹⁾ 従って、本剤を腎障害患者に投与する場合は、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

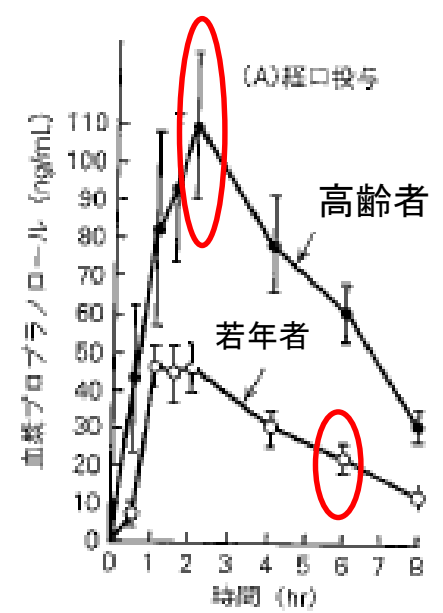
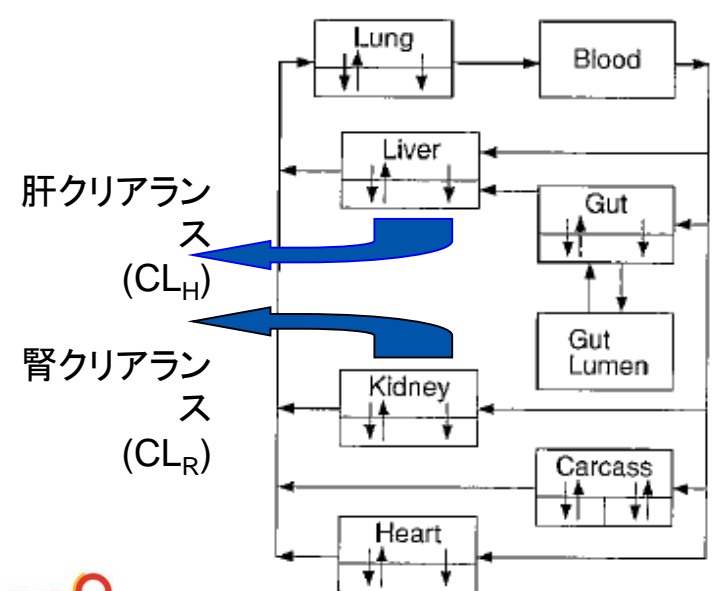
腎機能障害を有する患者における薬物動態パラメータ

Ccr ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CLt ^{※2)} (L/hr)	CLr ^{※3)} (L/hr)
50 ≤ Ccr (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30 ≤ Ccr < 50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
Ccr < 30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

※1) クレアチニンクリアランス ※2) 血漿クリアランス ※3) 腎クリアランス

健康成人と患者の違い

	健康成人	患者
年齢	20~30代	新生児~高齢者
体重	60 kg 前後	様々。時に肥満
全身状態	正常	時に肝機能・腎機能低下
併用薬	なし	あり。時に多数
ばらつき	小	大



4. 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄

腎機能障害を有する患者に0.5gを30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、腎機能の低下に伴い尿中への排泄速度が低下した。⁹⁾ 従って、本剤を腎障害患者に投与する場合は、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

腎機能障害を有する患者における薬物動態パラメータ

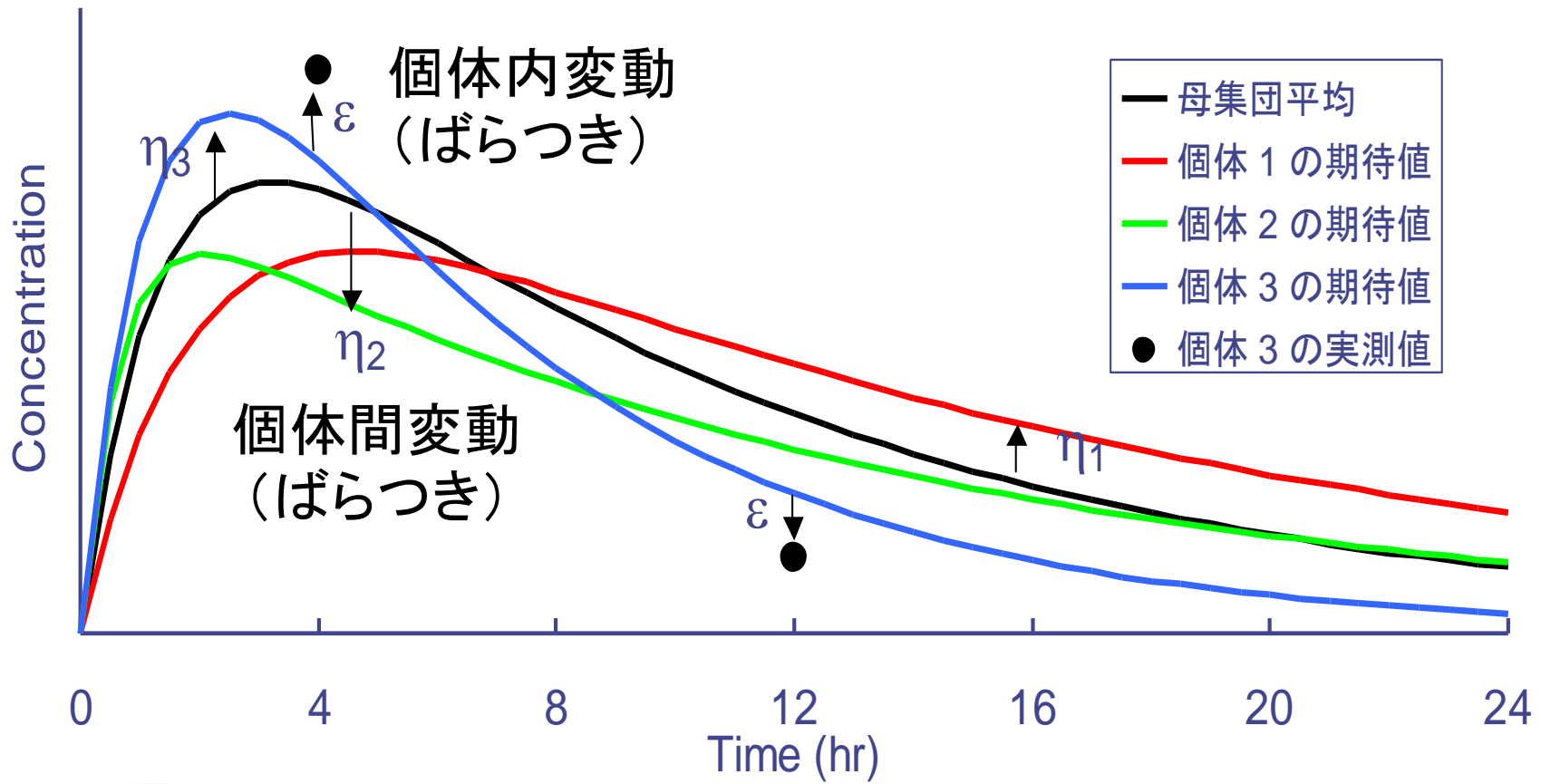
Ccr ^{※1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL _t ^{※2)} (L/hr)	CL _r ^{※3)} (L/hr)
50 \leq Ccr (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30 \leq Ccr < 50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
Ccr < 30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

※1) クレアチニンクリアランス ※2) 血漿クリアランス ※3) 腎クリアランス

医薬品開発のゴール

- 有効かつ安全な薬を早く市場に出し、薬物治療、ひいては人類の健康に貢献する
- それを阻む要因
 - 「有効かつ安全」となるための最適用法用量で使用されない
 - 治験段階、市販後
 - 開発期間長期化、コスト増大
- ヒトでの PD の予測
 - 平均値のみでなく、ばらつきの予測

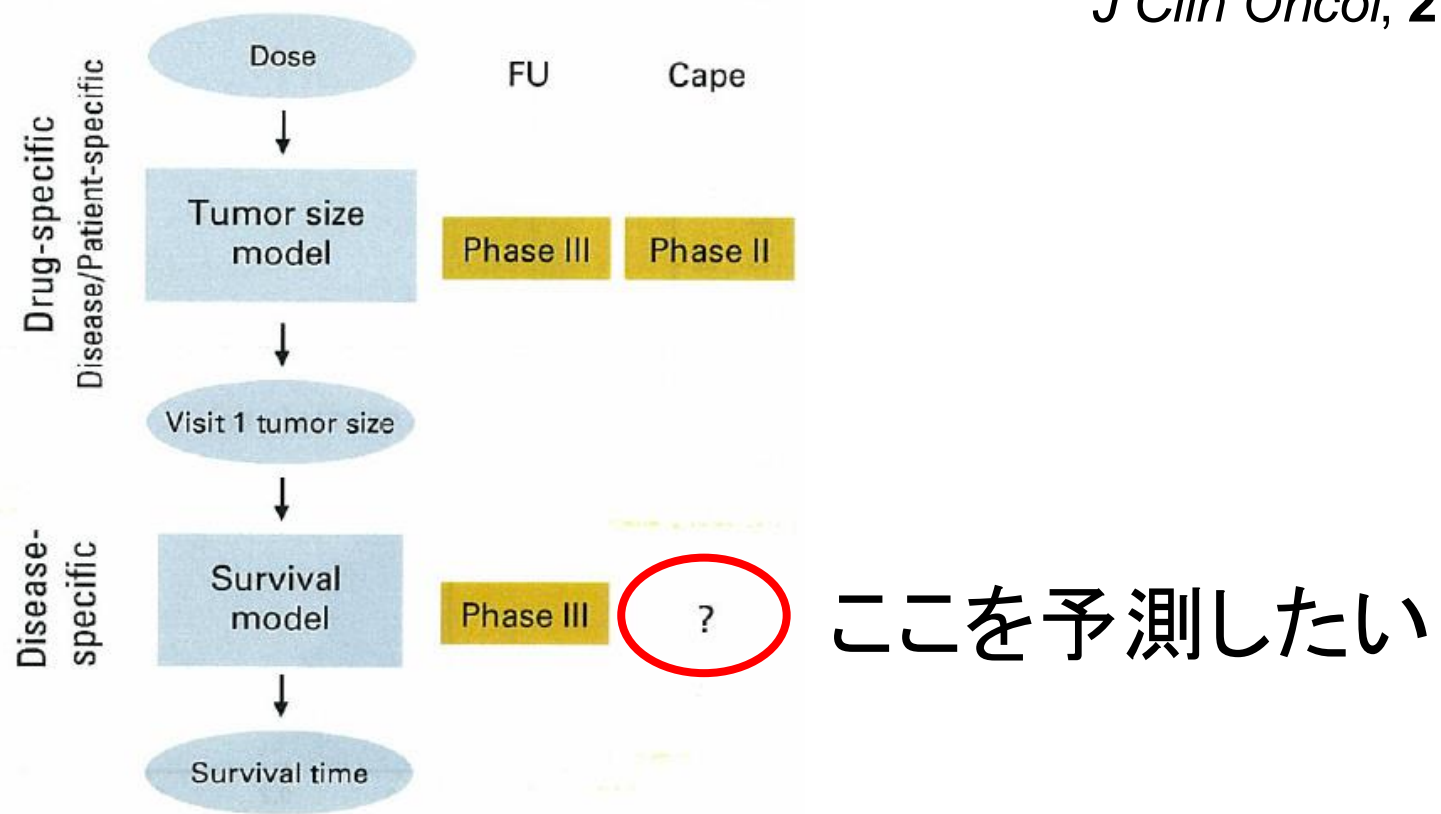
非線形混合効果モデル解析



Model-Based Prediction of Phase III Overall Survival in Colorectal Cancer on the Basis of Phase II Tumor Dynamics

Laurent Claret, Pascal Girard, Paulo M. Hoff, Eric Van Cutsem, Klaas P. Zuideveld, Karin Jorga, Jan Fagerberg, and René Bruno

J Clin Oncol, 27:4103-8, 2009



腫瘍サイズモデル

Parameter	Capecitabine Phase II (n = 34)		FU Phase II (n = 252)	
	Estimate	Relative SE (%)	Estimate	Relative SE (%)
Tumor growth rate K_L, week^{-1}	0.021	27.6	0.015	25.4
Cell kill rate $K_D, \text{g}^{-1} \times \text{week}^{-1}$	0.025	19.9	0.058	17.0
Resistance appearance $\lambda, \text{week}^{-1}$	0.053	57.7	0.042	28.7
Interpatient variance ω^{2KL}	0.499	36.9	0.556	27.8
ω^{2KD}	0.388	67.0	0.540	43.7
$\omega^{2\lambda}$	1.260	126.2	0.450	27.6
Residual error σ, mm	11.83		14.9	

薬剤ごと

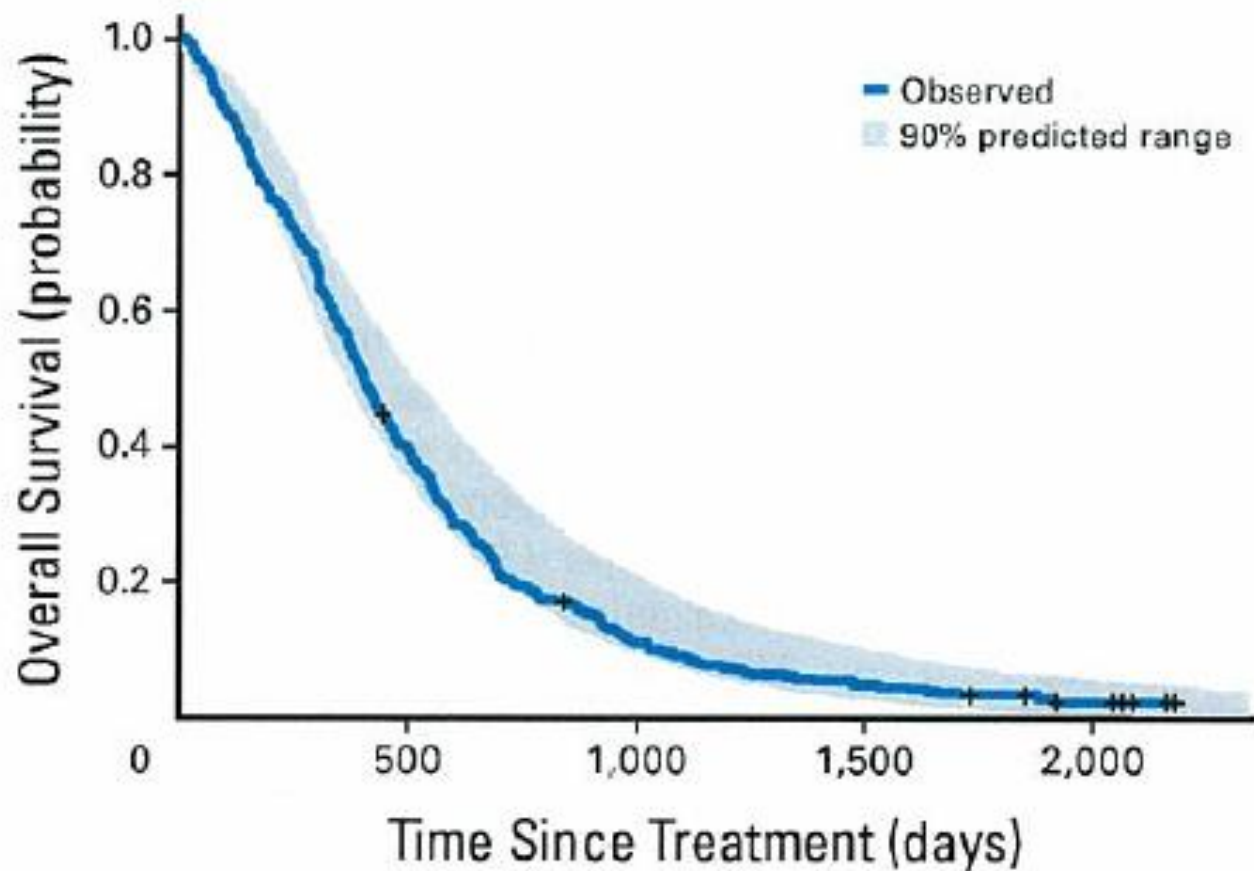
生存時間モデル

Parameter	Estimate	Relative SE (%)
Intercept	6.27	1.3
Baseline tumor size, mm^{-1}	-0.0038	20.3
Change in tumor size at week 7	1.61	17.4
σ	0.699	NA

薬剤に無関係

Claret, et al. (2009)

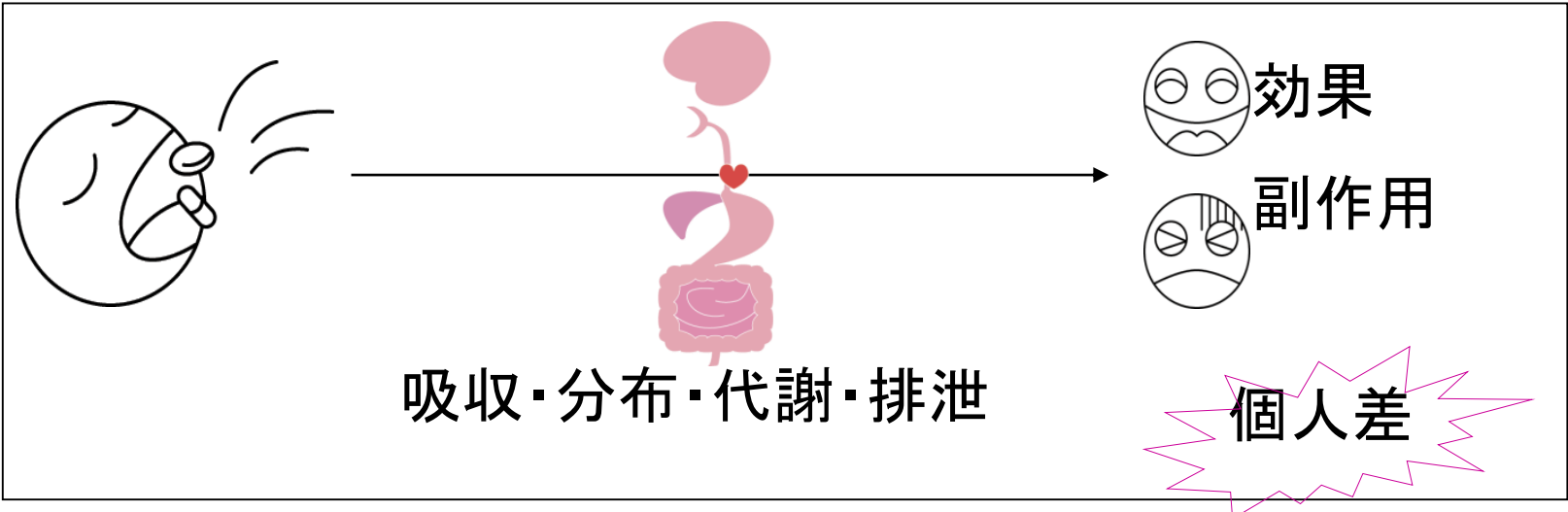
カペシタビン

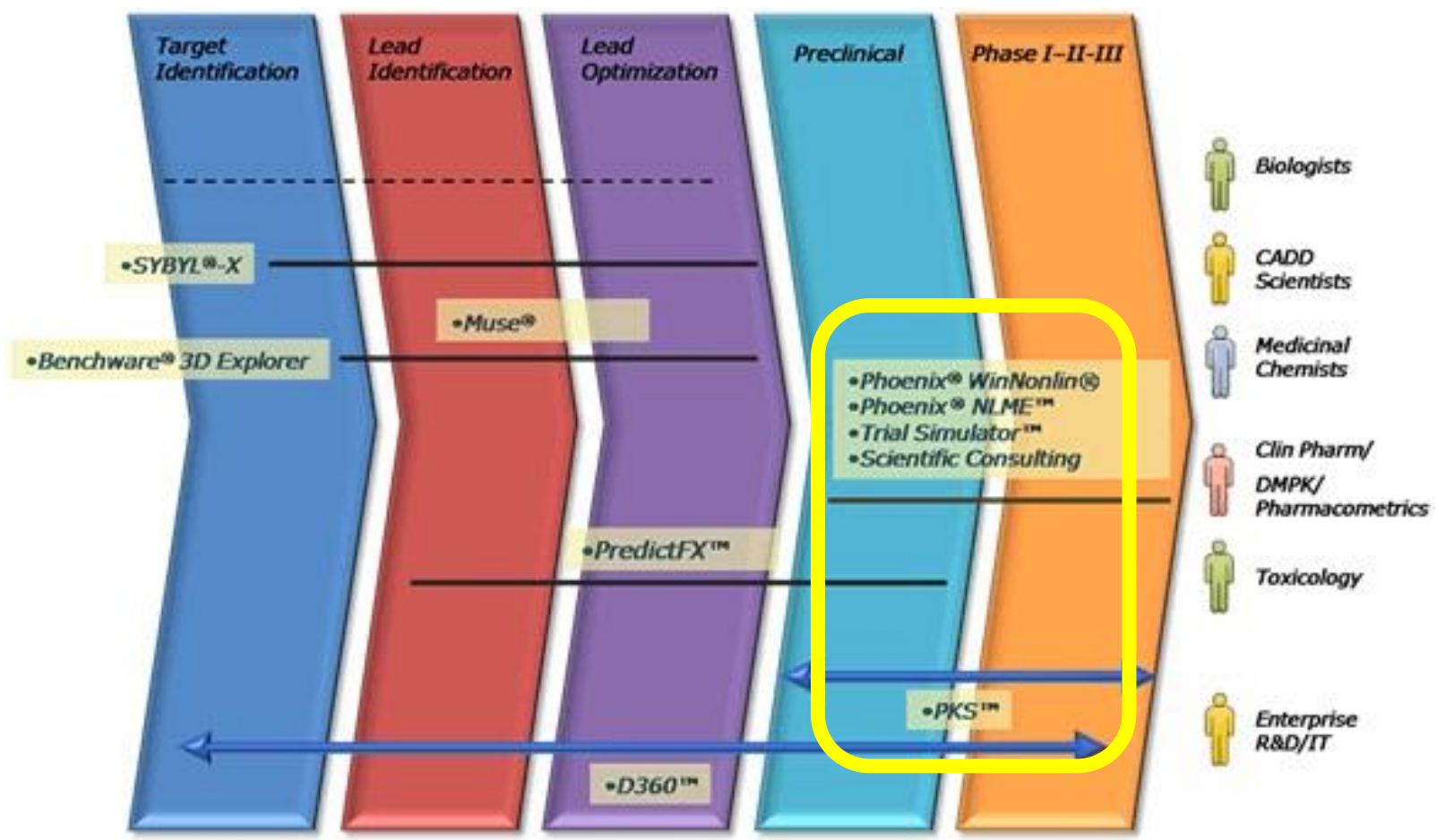
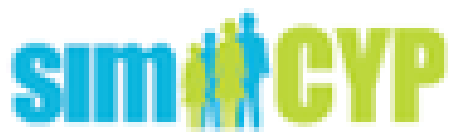


Claret, et al. (2009)

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
 - 例外： 抗菌剤の PK/PD

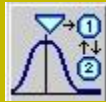




医薬品臨床試験シミュレーションとは

- CTS: Clinical Trial Simulation
 - コンピューター上で臨床試験をシミュレーションすることで、より効果的かつ効率的な臨床試験をデザインする手法
- CTSがもたらす最終的な利益
 - 情報に基づいたリスク管理
 - 明確な目的をもった、スピーディかつ低コストの開発計画の設計
 - より競争力のある薬物のラベル設定
- CTSによる研究開発へのメリット
 - より優れた確実性をもった試験の実施
 - 試験から得られる情報量の増大
 - 成功確率の低い開発計画のアーリーキル
 - 規制当局による認可の可能性を最大化
 - よりスピーディーな上市

薬物モデル



- 患者集団における薬物投与、時間、患者および病態の特性およびPKの分布、有効性と安全性の評価の関係性

患者集団モデル



- 患者背景の分布モデル
- 患者行動の分布モデル(コンプライアンスなど)

臨床試験モデル



- 投与スケジュール
- 被験者数および被験者の選択・除外基準
- 評価する応答とサンプリングスケジュール

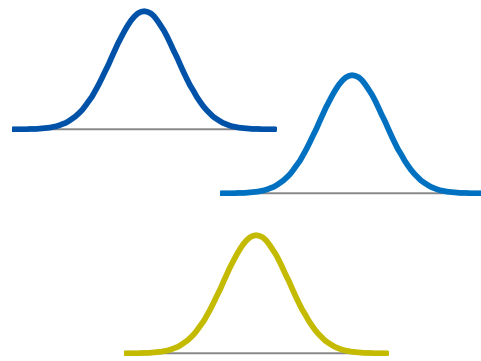
→ 仮想の臨床試験を実施

CTSのシミュレーション原理

- 確率論的シミュレーション: **モンテカルロシミュレーション**

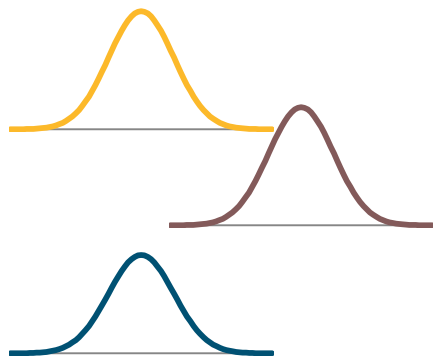
薬物モデル

* クリアランスの変動



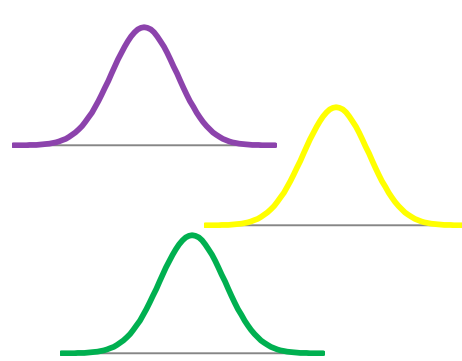
患者モデル

* 体重の変動



臨床試験モデル

* サンプルングタイムの変動

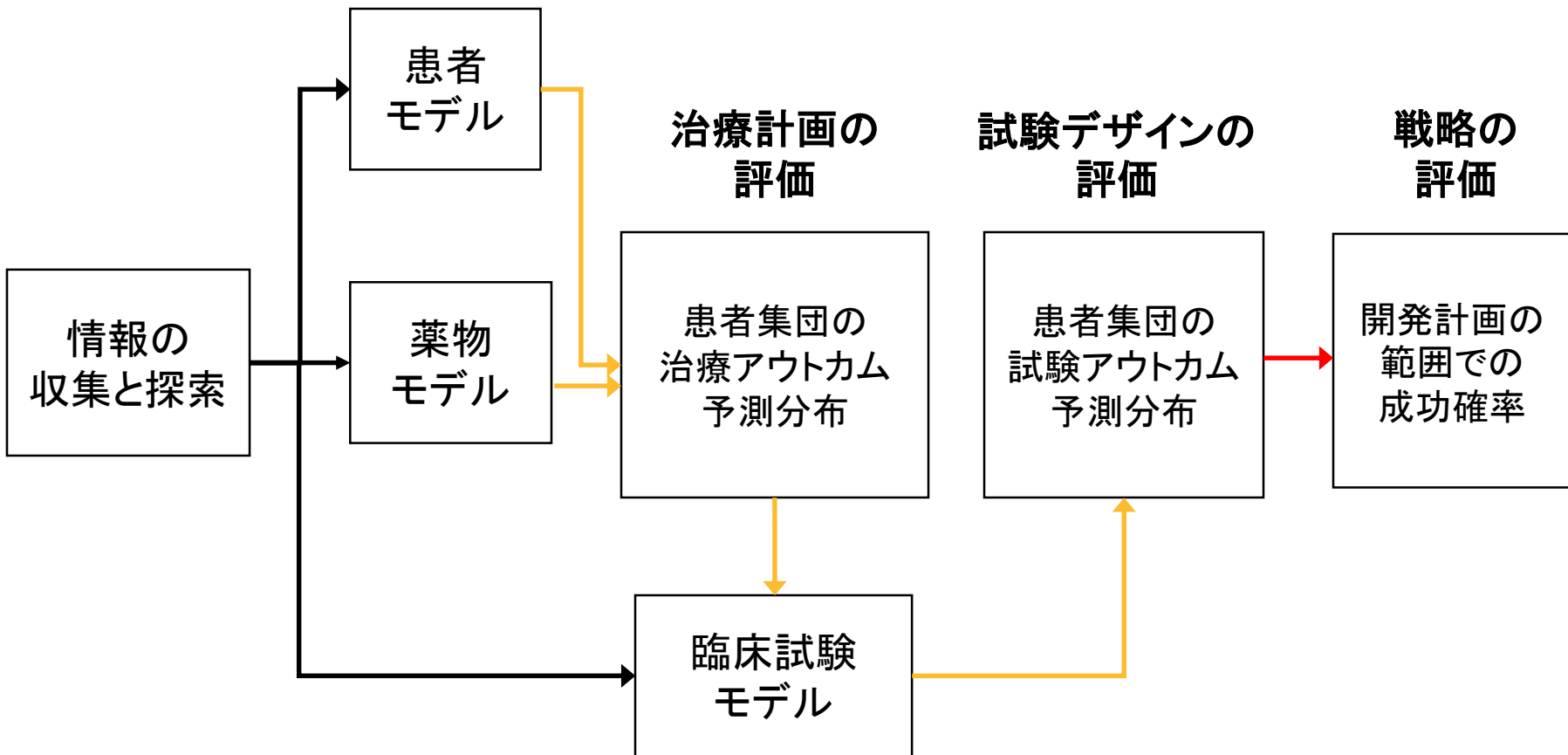


それぞれの確率分布から試行ごとに数値をランダム抽出

→シミュレーションの試行ごとに得られる結果を解析

→全ての試行における結果を要約することで、成功確率を予測

CTSのワークフロー



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

- 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？

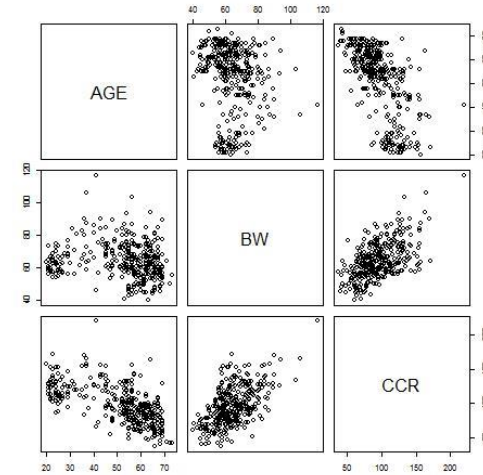
- 性別, 年齢, 体重, 臓器 (肝・腎) 機能, 併用薬

- 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



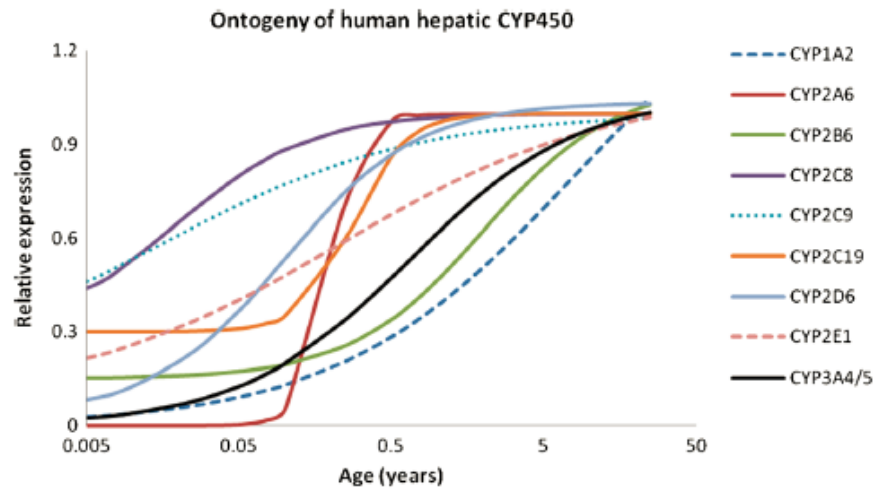
S-PLUS

sample() 関数によるリサンプリング

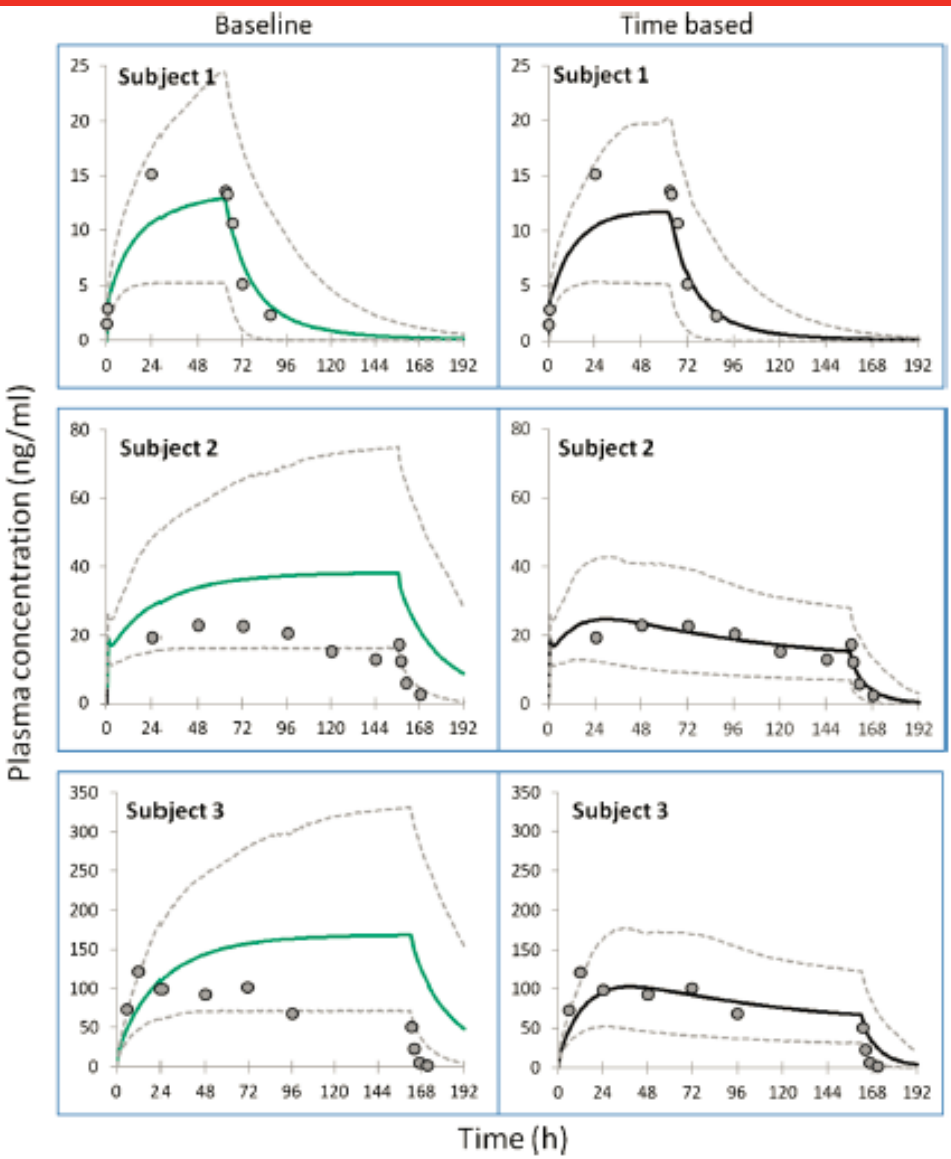
tion

	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

Application Example – Sildenafil in Neonates



Time (even 'hour')
varying covariates



Test case

- Highly non-linear Emax model

$$E = E0 + \frac{Emax \cdot Dose^\gamma}{Dose^\gamma + ED50^\gamma}$$

$$\Omega = \begin{bmatrix} E0 & Emax & ED50 \\ 0.09 & & \\ 0 & 0.490 & \\ 0 & 0.245 & 0.490 \end{bmatrix}$$

- E0, ED50 and Emax $\rightarrow \theta = \mu * \exp(\eta)$
 - Hill coefficient $\gamma \rightarrow \theta = \mu$
 - Residual model $\rightarrow E = E_{obs} * (1 + \varepsilon)$
 - **Gender difference on ED50**
- Data generation
 - Dose level is selected from: **0, 100, 300, and 1000 mg**
 - Number of subject per replicate: **100**
 - Number of replicate: **100**

* Pharsight Trial Simulator was used for the simulation. Pharsight, 2014; 14(3):420-32.

Test case (Cont.)

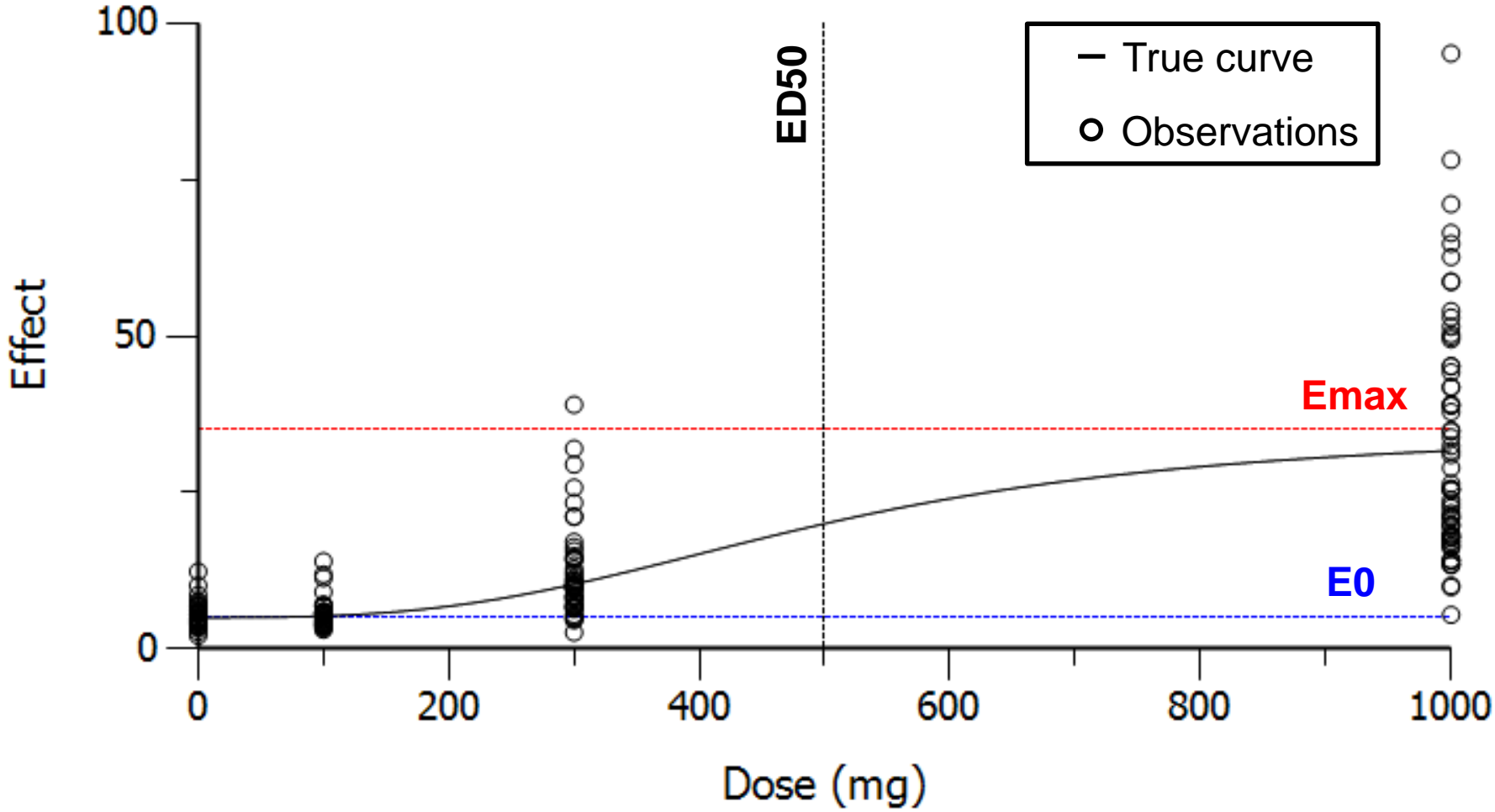
- Parameter values

<i>Scenario</i>	μ_{E0}	μ_{ED50}	$\mu_{E_{max}}$	μ_Y	ω^2_{E0}	$\omega^2_{E_{max}}$	$Cov_{E_{max},ED50}$	ω^2_{ED50}	σ
TRUE	5.00	500	30	3.00	0.09	0.49	0.25	0.49	0.10
ALTERED	10.0	1000	60	1.00	0.1	0.1	0.01	0.1	0.25

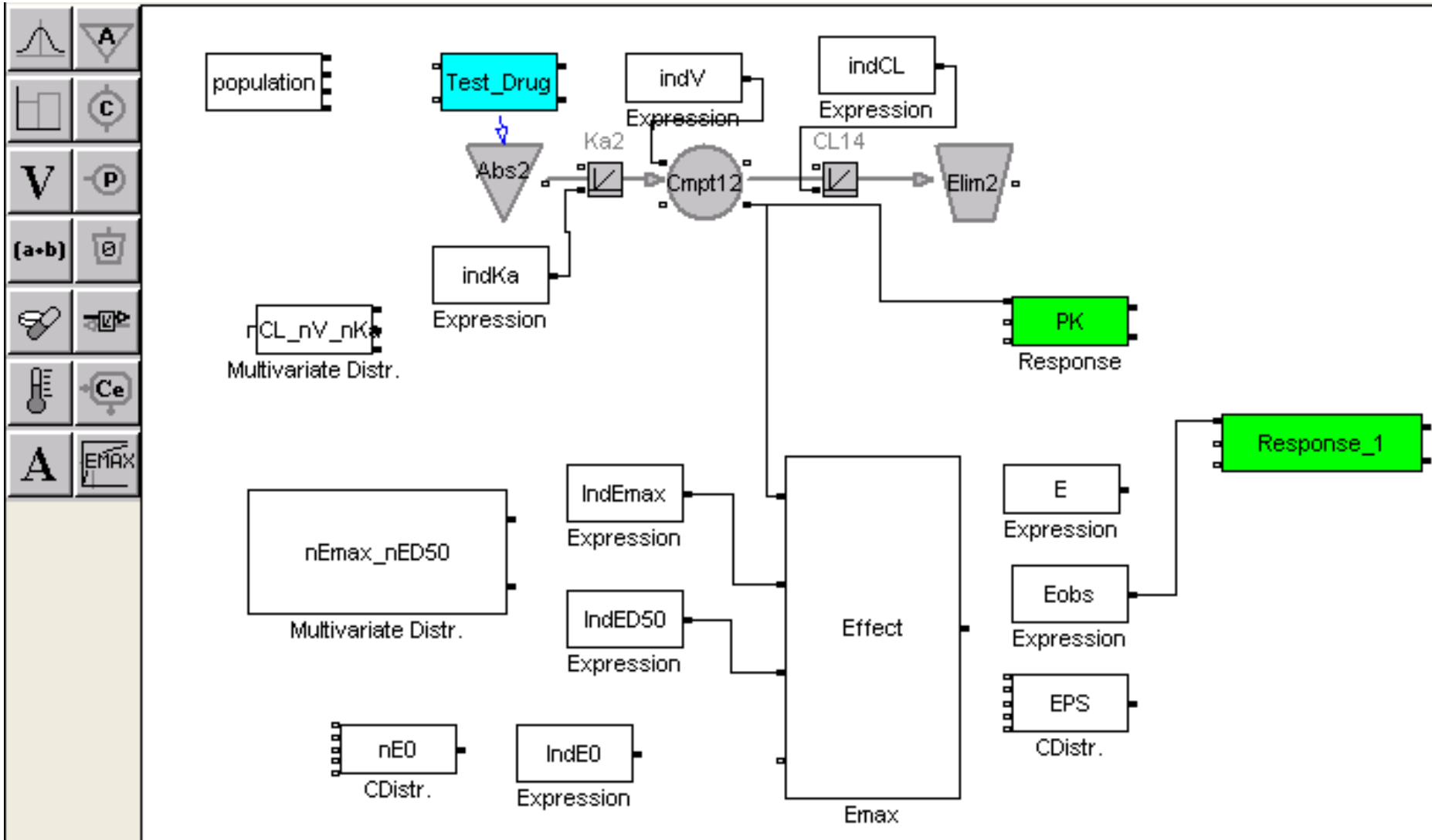
$$\Omega = \begin{matrix} & \begin{matrix} E0 & E_{max} & ED50 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 0.09 \\ 0 \\ 0 \end{matrix} & \begin{bmatrix} & & \\ 0.490 & & \\ 0.245 & 0.490 & \end{bmatrix} \end{matrix}$$

- TRUE values were used to generate test datasets.
- TRUE/ALTER values are used for the initial values in population modeling analysis, respectively.

Plot of test data

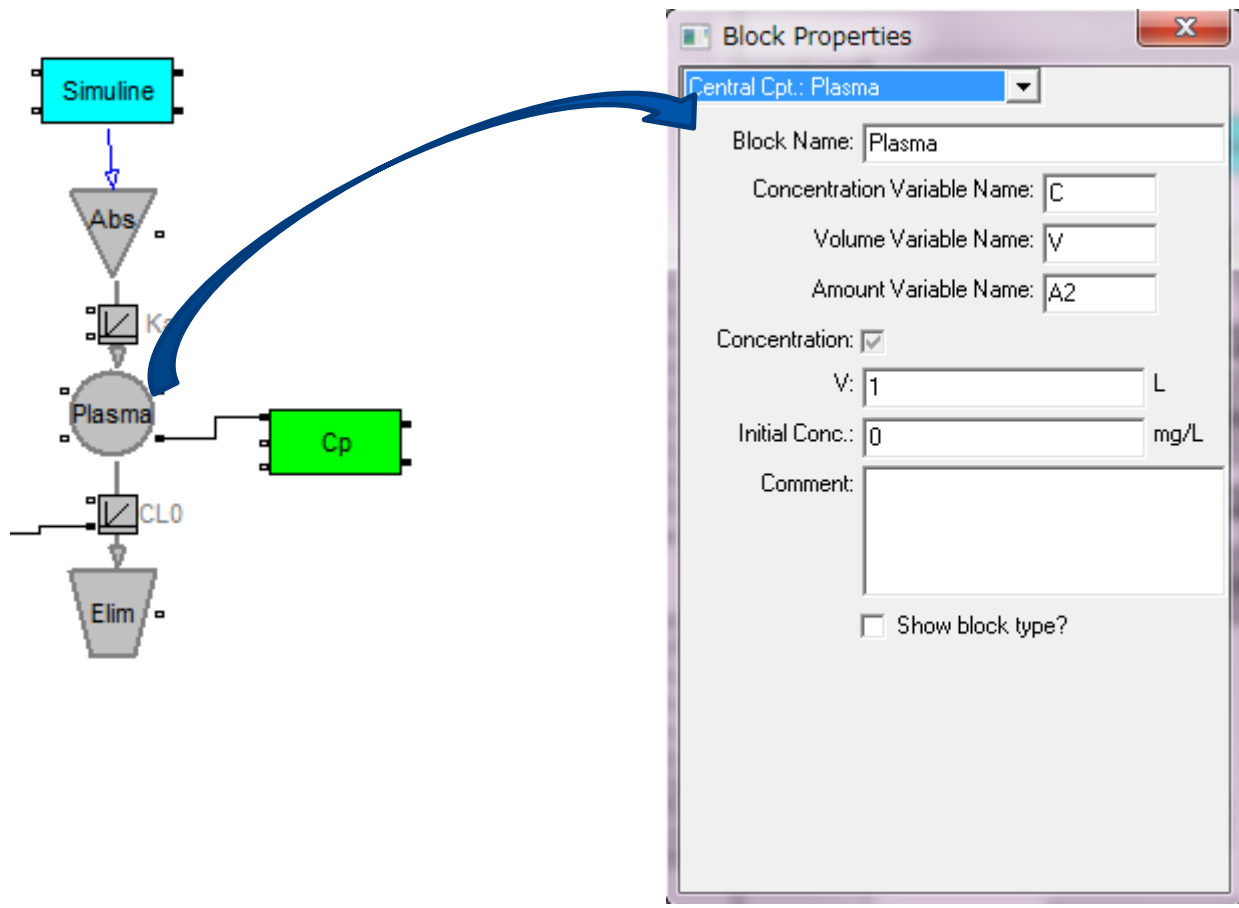


Drug / Response model



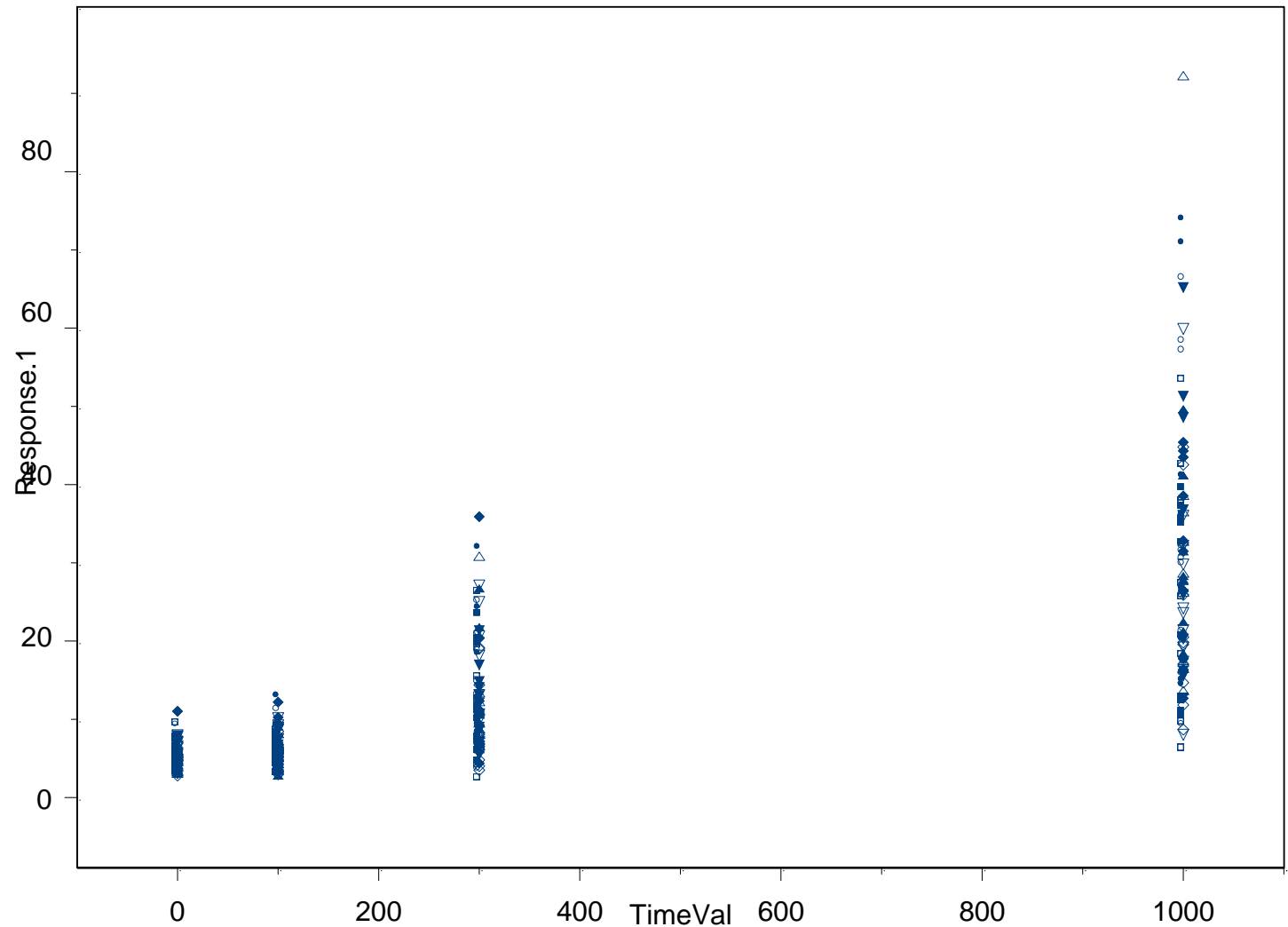
PK/PDブロック

Drug modelを構成するブロックで、Flowや入力/出カノードを介して接続されます。

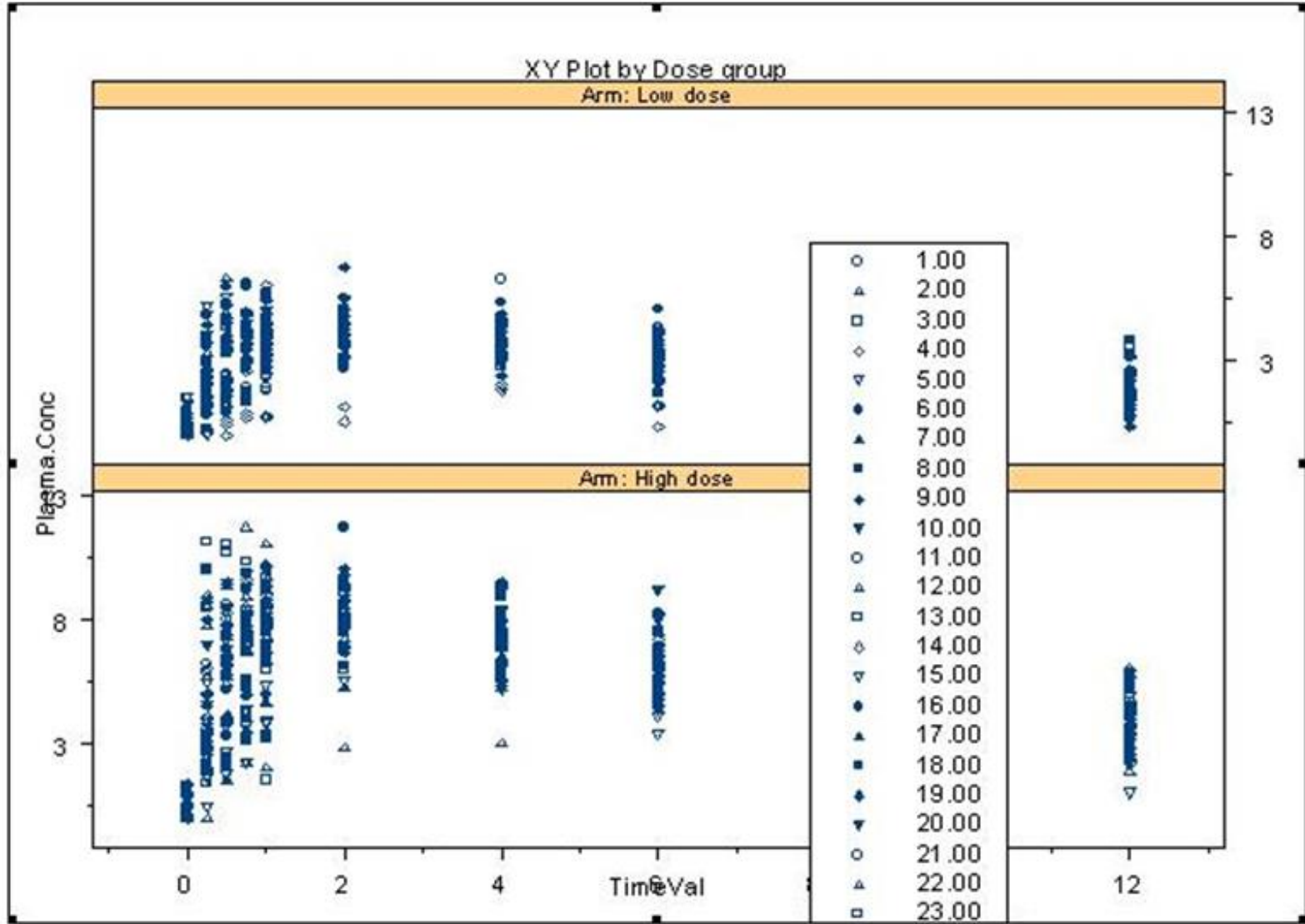


S-PLUS による自動グラフ作成

Base Design, Replicate 1



S-PLUS による統計解析およびグラフィックス



Model fitting to the simulated data

Main (F0M1)

- Model
- Dosing
- Parameters
- Parameters.Mapping**
- Random Effects

View Source **Source**
 Mapped to result of: EmaxSimulation.Workflow.F0M1.Enumerated

Mappings

	None	Sort	ID	C	EObs	GENDER
Scenario	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Replicate	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arm	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Subject	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Center	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GENDER	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TimeVal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Response 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

Mapping
Output Sort Order

Population?
Structure
Parameters
Input Options
Initial Estimates
Run Options
Model Text
Plots
no warn

Type: Emax

Emax: Baseline Inhibitory Sigmoid

Fractional

Residual Error:

E EObs EEps = Multiplicativ BQL?

Stdev: 1 0.180361 Accept

Freeze

Parameters: Statements:

EC50 covariate(C)

Gam $E = E0 + Emax * C^{Gam} / (EC50^{Gam} + C^{Gam})$

E0 error(EEps = 1)

Emax observe(EObs(C) = E * (1 + EEps))

Set WNL Model

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

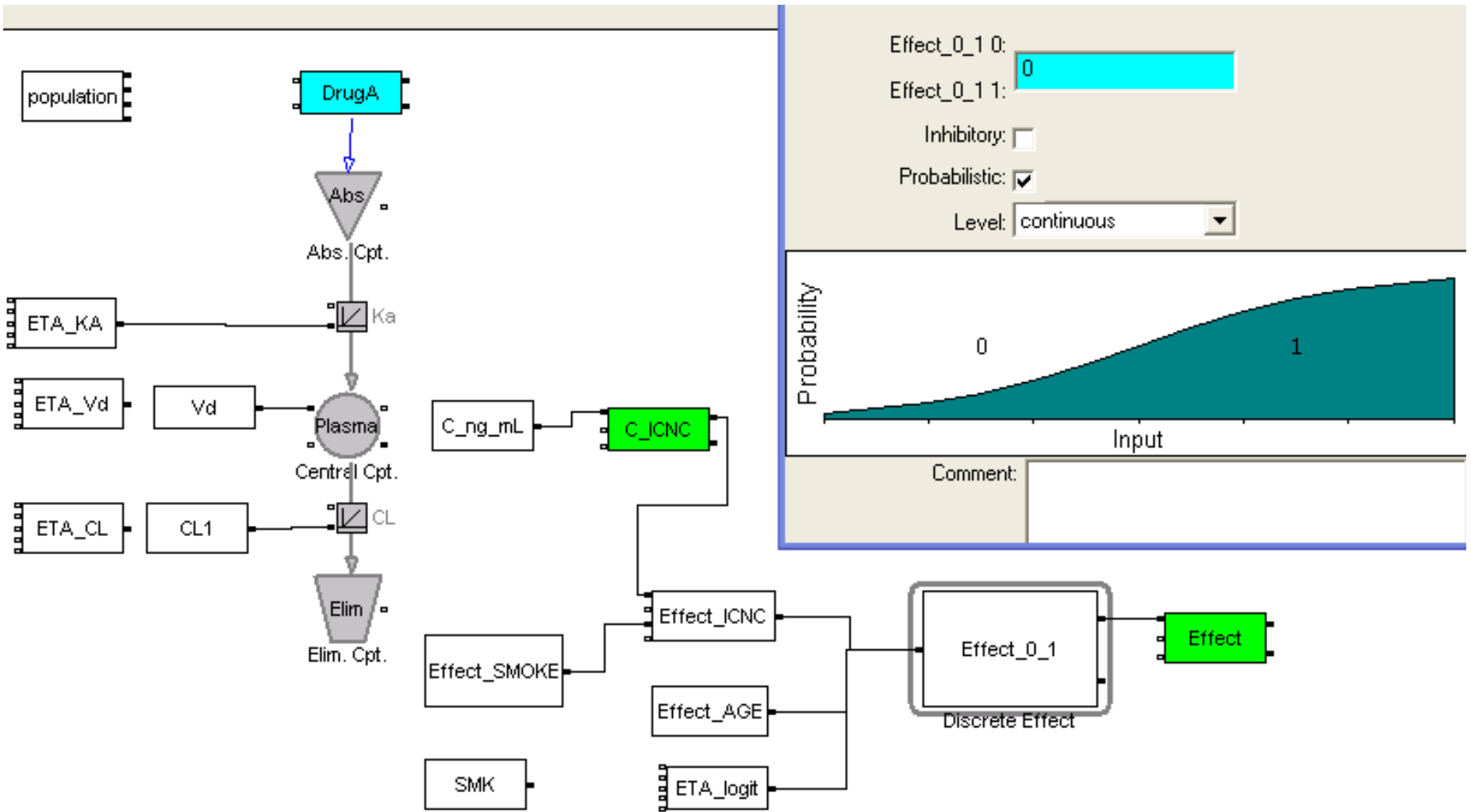
目的の検出力(例 80%)を満たす例数を探索

Results: Simulated power to detect gender difference

	Scenario	Replicate	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
50		86	dEC50dGENDE	-0.492872		0.17362891	-35.227993	-0.83423673	-0.15150727
51		87	dEC50dGENDE	-0.529843		0.16298159	-30.760356	-0.85027446	-0.20941154
52		88	dEC50dGENDE	-0.929949		0.17689262	-19.021755	-1.2777304	-0.58216763
53		89	dEC50dGENDE	-0.749719		0.18328666	-24.447381	-1.1100714	-0.38936657
54		90	dEC50dGENDE	-0.67451		0.25645078	-38.020307	-1.1787074	-0.17031259
55		92	dEC50dGENDE	-0.413666		0.12569407	-30.385401	-0.66078799	-0.16654401
56		94	dEC50dGENDE	-0.514207		0.15023648	-29.217121	-0.80958082	-0.21883318
57		95	dEC50dGENDE	-0.508571		0.13102671	-25.763702	-0.76617728	-0.25096472
58		96	dEC50dGENDE	-0.645917		0.13730623	-21.257565	-0.91586917	-0.37596483
59		100	dEC50dGENDE	-0.637406		0.17290749	-27.126743	-0.97735236	-0.29745964



Binary data simulation



ソフトウェアの利用

	S-PLUS	SAS	Trial Simulator	NONMEM
データハンドリング		◎	○	
常微分方程式	△	×	○	○
PK モデル	△	△	◎	◎
シミュレーション	◎	○	○	○