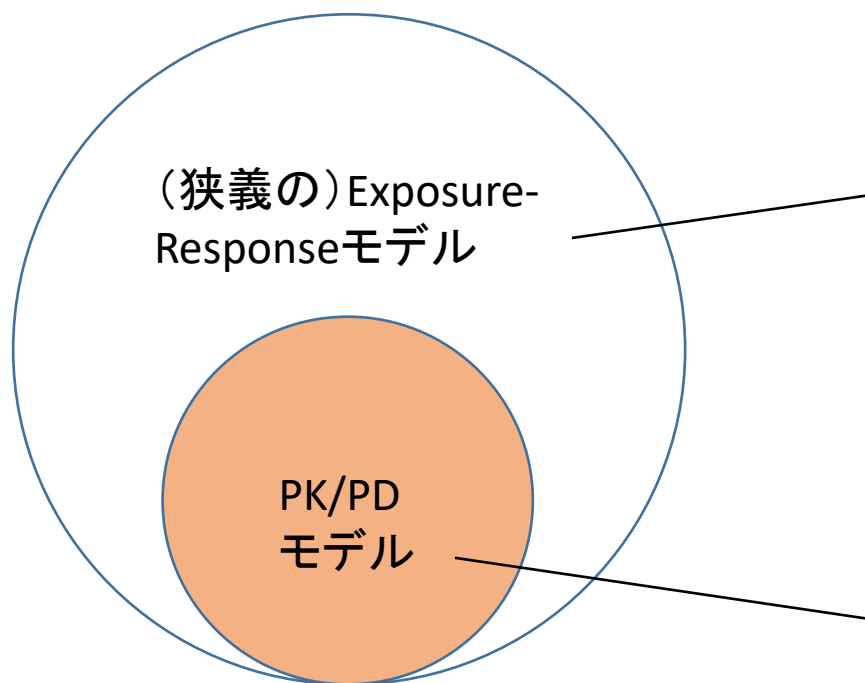


# 1. PK/PDモデル

医薬品開発のためのPPK/PDセミナー2025  
上級者コース

# 本セミナーでの定義： PK/PDモデルとExposure-Responseモデルの違いについて

## 広義のExposure-Responseモデル



- Exposure = **要約変数** (例：AUC<sub>ss</sub>、C<sub>min,ss</sub>等)
- Response = 一時点の値、要約変数 (AUEC等)、または推移
  - 一般に、臨床エンドポイント

AUC<sub>ss</sub> : 定常状態におけるAUC、C<sub>min,ss</sub> : 定常状態におけるC<sub>min</sub>

- Exposure = **推移** (例：血中薬物濃度推移)
- Response = **推移**
  - 一般に、バイオマーカー

Overgaard, et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. (2015) の定義に基づく

なぜPK/PD関係をモデル化する  
のか？

# 薬理作用は、作用部位中薬物濃度に基づいて引き起こされるから

## 2.1.1 用量-曝露-反応関係（付録 6-1 も参照されたい）

薬物を投与した際の用量と反応の関係は、用量、全身循環血中薬物濃度又は作用部位中薬物濃度として観察される曝露、さらに薬物の曝露により引き起こされた薬力学作用とその結果としての有効性又は安全性の関係として説明できる（図 1）。

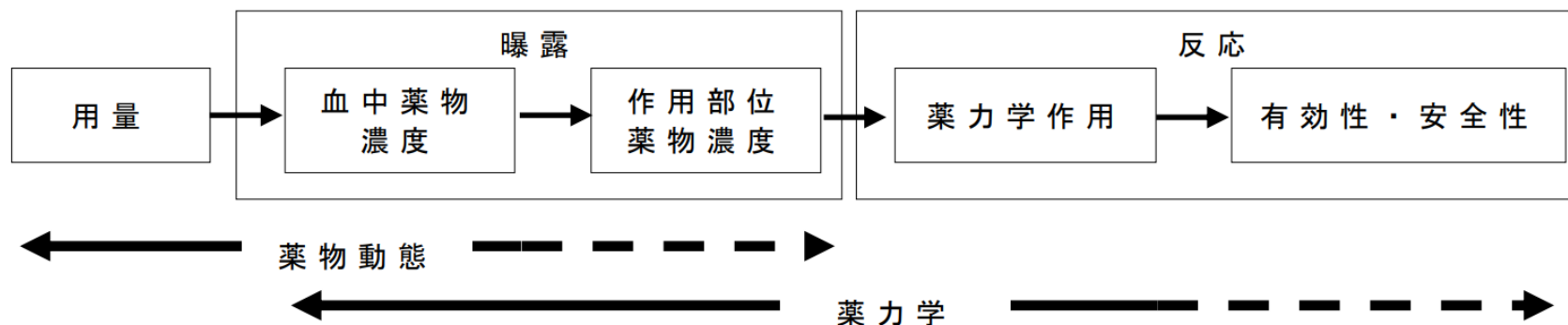


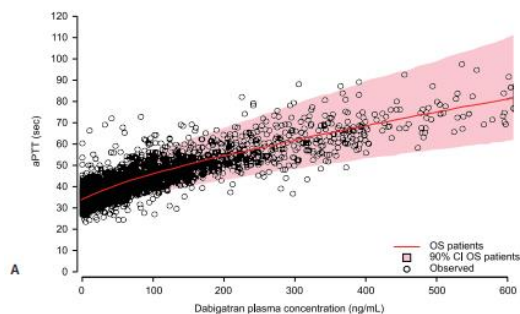
図 1 薬物の用量、曝露と反応の関係

# では、なぜPK/PD関係を「モデル化」するのか？

- Model is **Descriptive**
  - 大量のデータを情報と誤差に分離し、情報を少数のパラメータに集約できる
- Model is **Explanatory**
  - データの背景にあるシステムを理解できる（例：メカニズム、個体差要因）
- Model can **Simulate**
  - 実際に検討していないシナリオの結果を予測できる
    - 検討していない用量、用法、集団（サブ集団、選択・除外基準設定）・・・

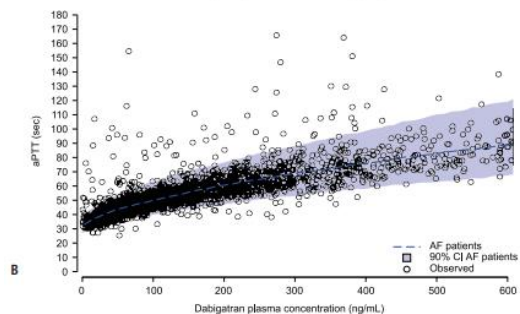
# Model is Descriptive

Nobs=7659



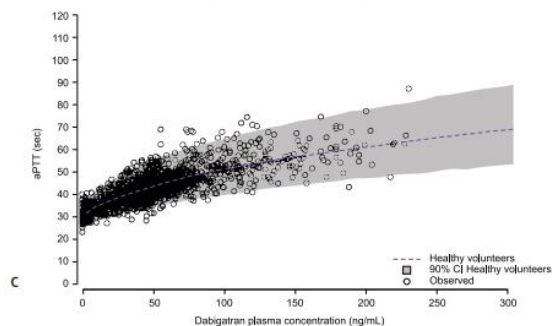
OS patients  
N=286

OS : 整形外科手術



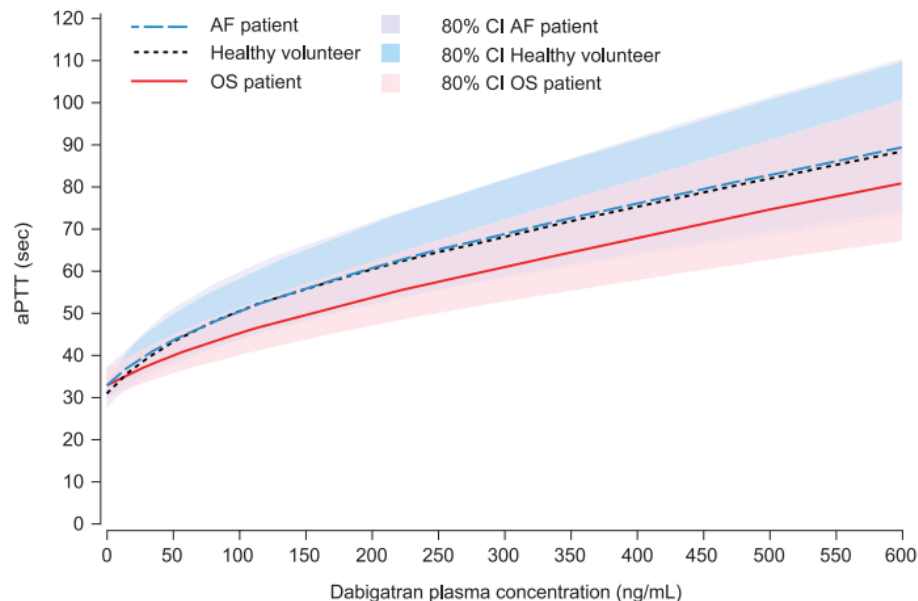
AF patients  
N=428

AF : 心房細動



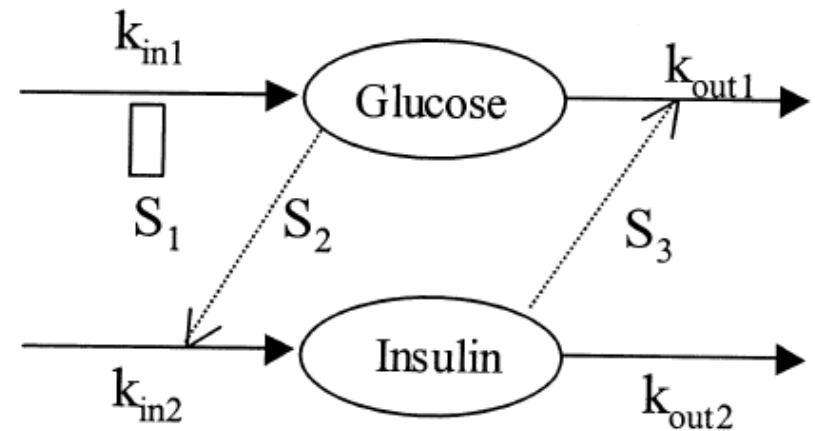
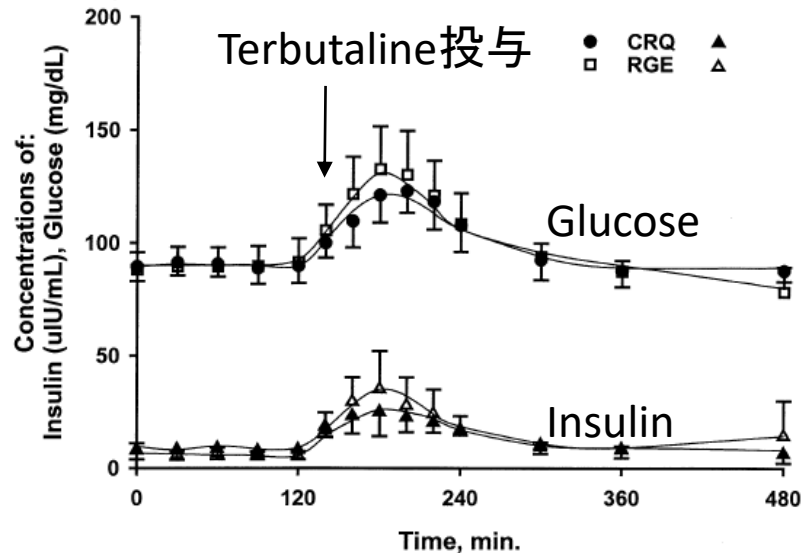
Healthy  
volunteers  
N=48

Nparm=13



ダビガトラン投与後のPK/PD関係(血液凝固活性指標 aPTT)は、健康被験者、OS患者、AF患者の間でほぼ同様であることが示された

# Model is Explanatory

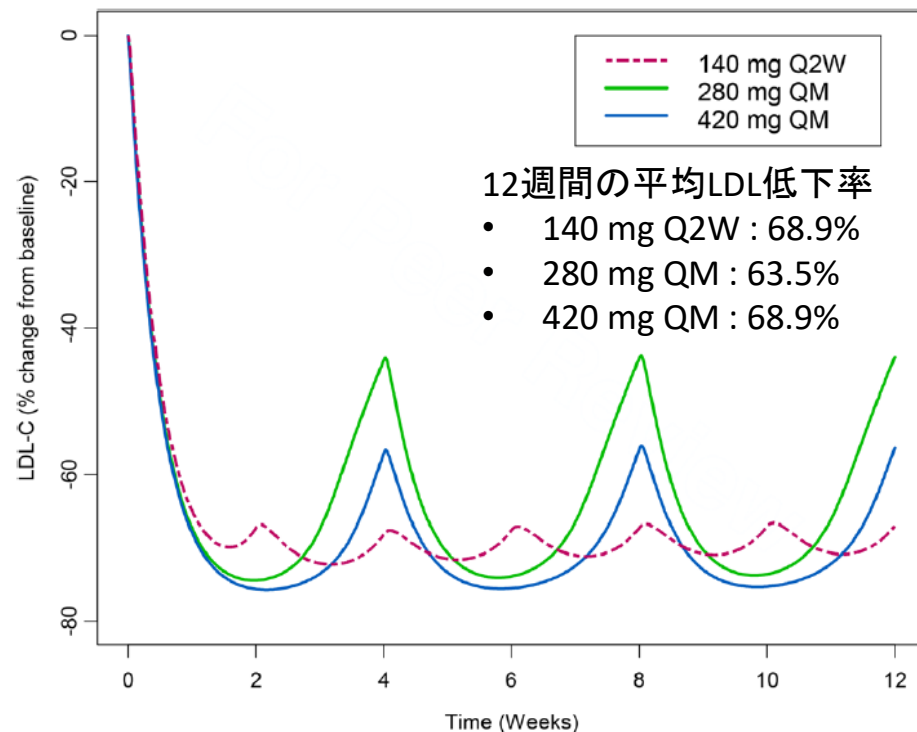
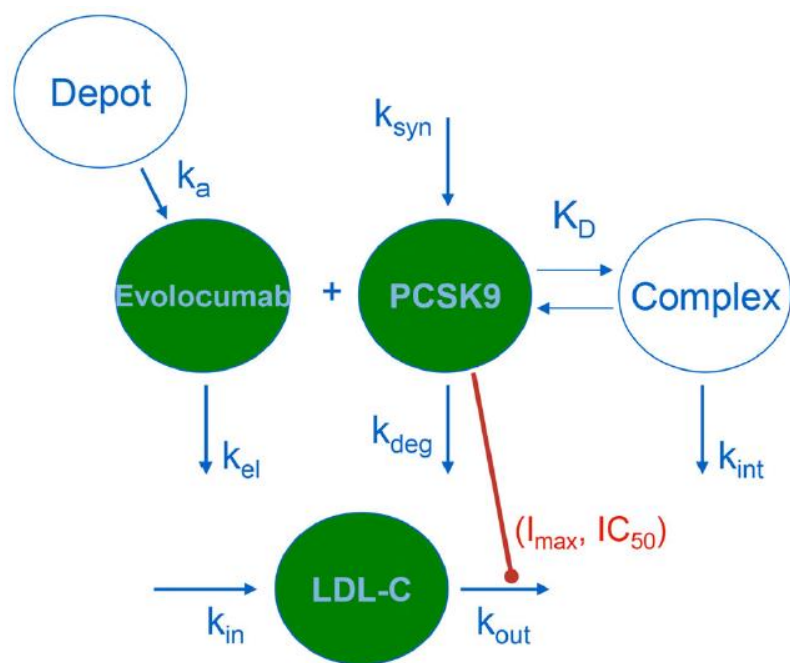


	RGE		CRQ	
	$S_1$	$S_2$	$S_1$	$S_2$
Mean $\pm$ SD	0.0390 $\pm$ 0.0073	0.0993 $\pm$ 0.0268	0.0276 $\pm$ 0.0121	0.0895 $\pm$ 0.0440
95% CI	0.0334 – 0.0444	0.0794 – 0.1192	0.0186 – 0.0366	0.0569 – 0.1221

RGE : Arg-19/Gly16/Glu27 haplotype. CRQ : Cys-19/Arg16/Gln27 haplotype.

$\beta_2$ 受容体の遺伝多型(RGE vs CRQ)はterbutaline投与後のglucose産生促進の過程( $S_1$ )に影響を及ぼすことが示された。これは  $\beta_2$ 受容体を介した糖新生亢進のメカニズムと整合する。

# Model can Simulate



Evolocumab 140mg Q2Wと同様の平均LDL低下率をQM投与(2倍の投与間隔)で得るためには、3倍の用量(420mg QM)が必要であることがシミュレーションにより予測された

Q2W : 2週間隔、QM : 4週間隔

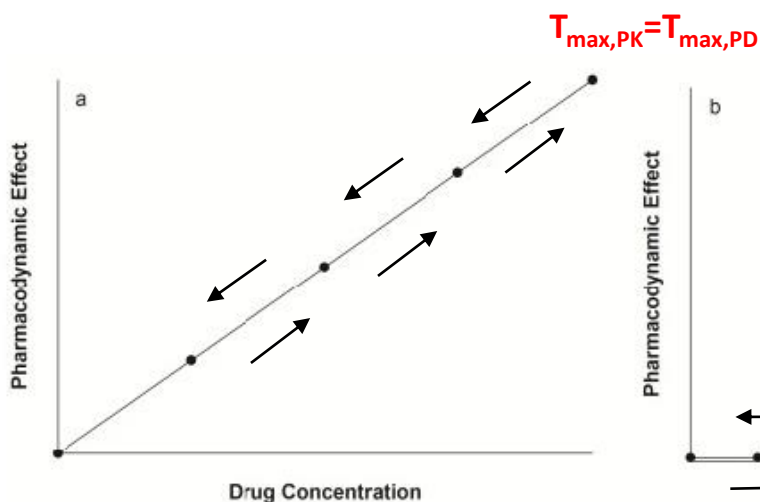


# 様々なPK/PDモデル(構造モデル)

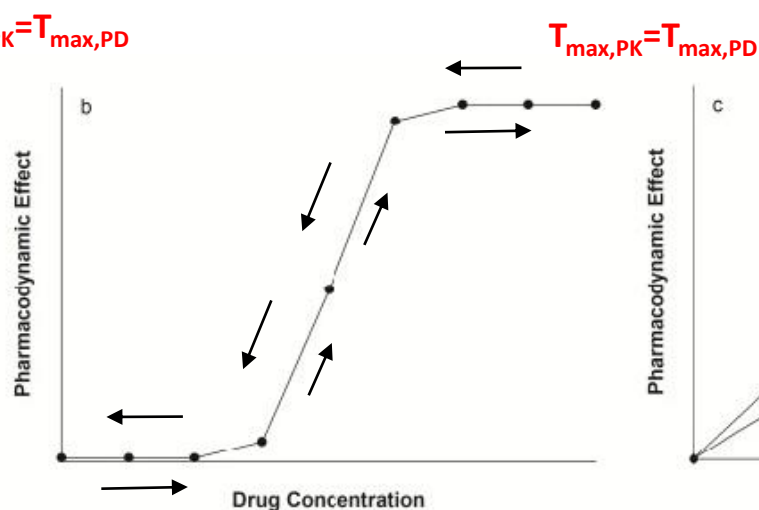
# PK/PDモデルを構成する要素

- 薬理作用 (drug effect) のモデル
  - 血中濃度と薬力学データの関係 (e.g., Linear, Emaxなど)
- 薬効の遅延 (drug effect delay) を説明するモデル
  - 薬効の遅延がない場合は直接反応 (direct response) モデルともいう

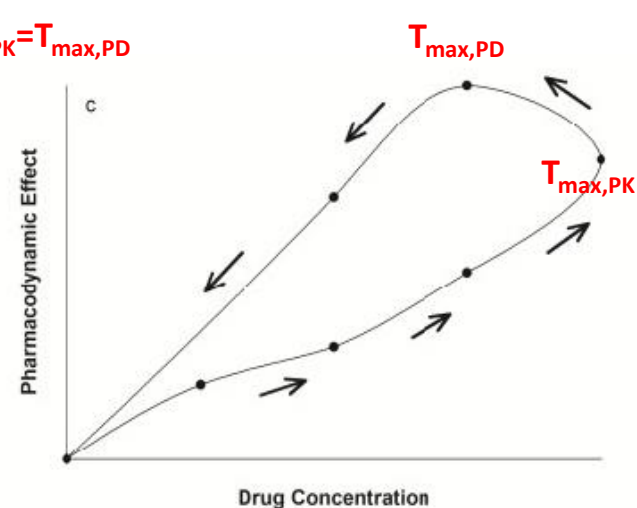
薬効の遅延なし



薬効の遅延なし



薬効の遅延あり  
(ヒステリシス)



# 薬理作用 (drug effect) のモデル

あるいは直接反応 (direct response) モデル

# 薬理作用 (drug effect) のモデル

- Emaxモデル

- $\text{Drug effect} = E_{\text{max}} * C / (C + C_{50})$

- Sigmoid Emaxモデル

- $\text{Drug effect} = E_{\text{max}} * C^{\gamma} / (C^{\gamma} + C_{50}^{\gamma})$

- 観測濃度範囲でプラトー領域が見えない場合:

- Linearモデル

- $\text{Drug effect} = \text{Slope} * C$

- Log-linearモデル

- $\text{Drug effect} = \text{Slope} * \log C$

- Powerモデル

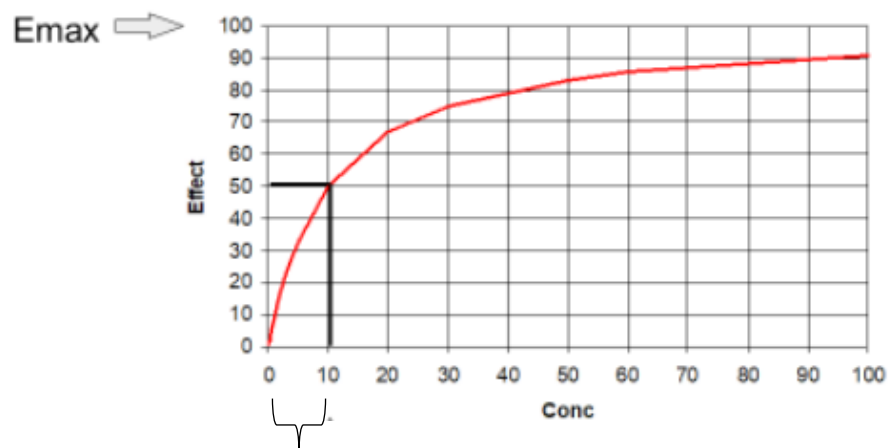
- $\text{Drug effect} = \text{Slope} * C^{\gamma}$

# なぜEmaxモデル？

- Drug effect =  $E_{max} * C / (C + C_{50})$
- 薬理作用データと相性がいい
  - **多くの場合**、薬物濃度の増加に対する薬理作用の増加率は高濃度域で頭打ち傾向が見られる(経験的根拠)
  - 受容体:リガンド=1:1で結合する場合に受容体占有理論で数式的に導かれる関係(メカニズム的根拠)
- 低薬物濃度域では**Linearモデル**に近似される
  - Drug effect = Slope \* C
    - Slope =  $E_{max}/C_{50}$ に相当
    - 観測濃度範囲でプラトー領域が見えない場合はLinearモデルを使うとよい
- Emaxの20~80%濃度域では**Log-linearモデル**に近似される
  - Drug effect = Slope \* logC
    - メカニズム的根拠はない
    - 血中濃度0の場合は定義できない

# EmaxモデルとLinear/Log-linearモデルの関係

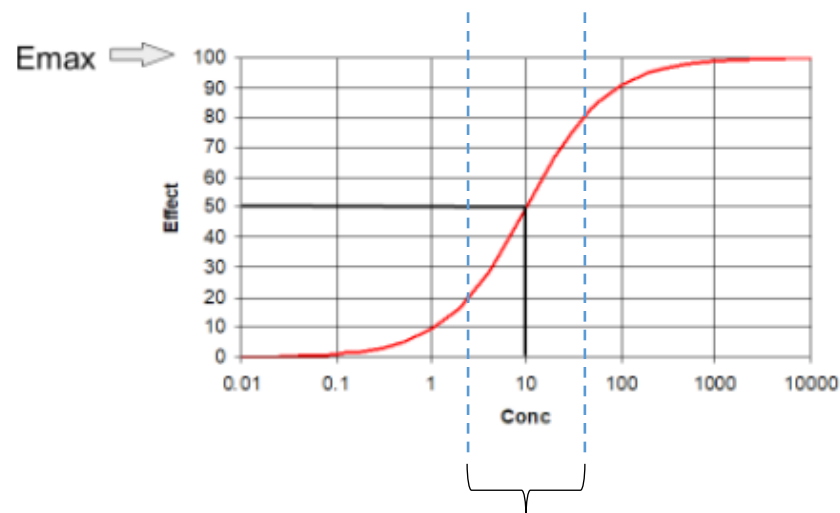
血中濃度と薬力学データの関係  
(Emax model)



Linearモデル

$$\text{Drug effect} \sim E_{\text{max}}/C_{50} * C = (100/10) * C$$

Log(血中濃度)と薬力学データ  
の関係 (Emax model)



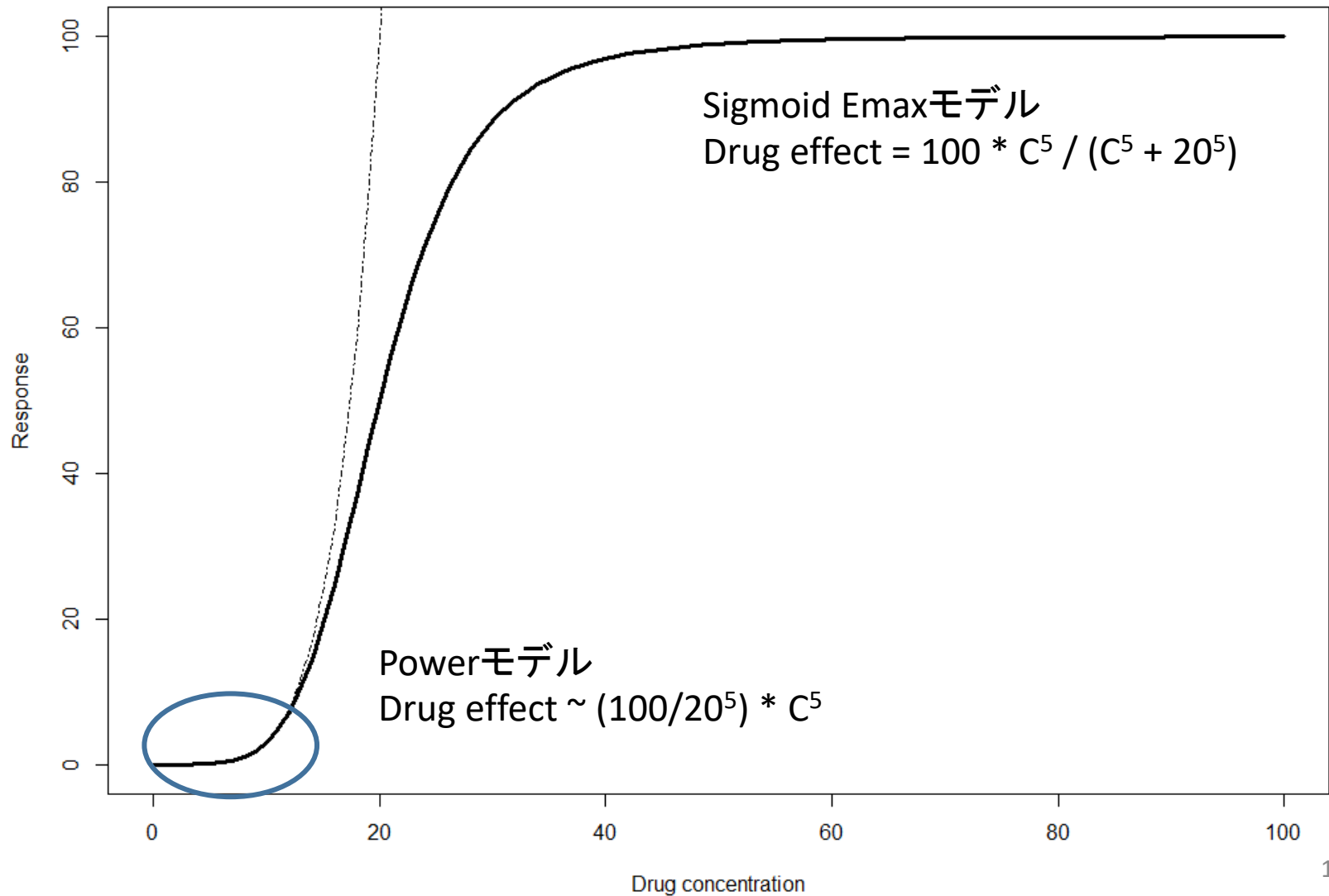
Log-linearモデル

$$\text{Drug effect} \sim \text{Slope} * \log C$$

# なぜSigmoid Emaxモデル？

- Drug effect =  $E_{\max} * C^{\gamma} / (C^{\gamma} + C_{50}^{\gamma})$
- これも薬理作用データと相性がいい
  - 薬物濃度の増加に対する薬理作用の増加率はしばしば低濃度で増加傾向、高濃度で頭打ち傾向が見られることがある（経験的根拠）
  - 受容体:リガンド=1:  $\gamma$  で結合する場合に受容体占有理論で数式的に導かれる関係（メカニズム的根拠）
    - Goutelle, et al. (2008)
- 低薬物濃度域ではPowerモデルに近似される
  - Drug effect = Slope \*  $C^{\gamma}$ 
    - Slope =  $E_{\max}/C_{50}^{\gamma}$ に相当
    - 低濃度で薬理作用の増加率に増加傾向があり観測濃度範囲でプラトー領域が見えない場合は、Powerモデルを使うとよい

# Sigmoid EmaxモデルとPowerモデルの関係





# 薬効の遅延 (drug effect delay) を説明するモデル

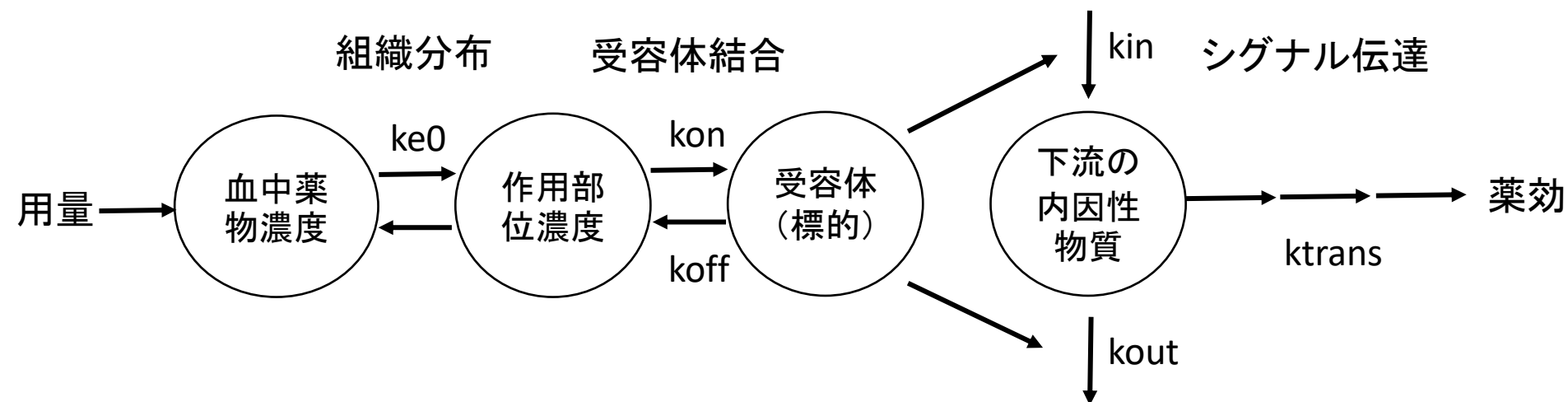
# 薬効の遅延 (drug effect delay) を説明するモデル

- 効果コンパートメント (effect compartment) モデル
- 間接反応 (indirect response) モデル
- 受容体結合 (receptor binding) モデル
- シグナル伝達 (signal transduction) モデル

# そもそも、なぜ薬効は遅延するのか？

これらの過程のどこかに遅いプロセス(律速段階)が存在するため

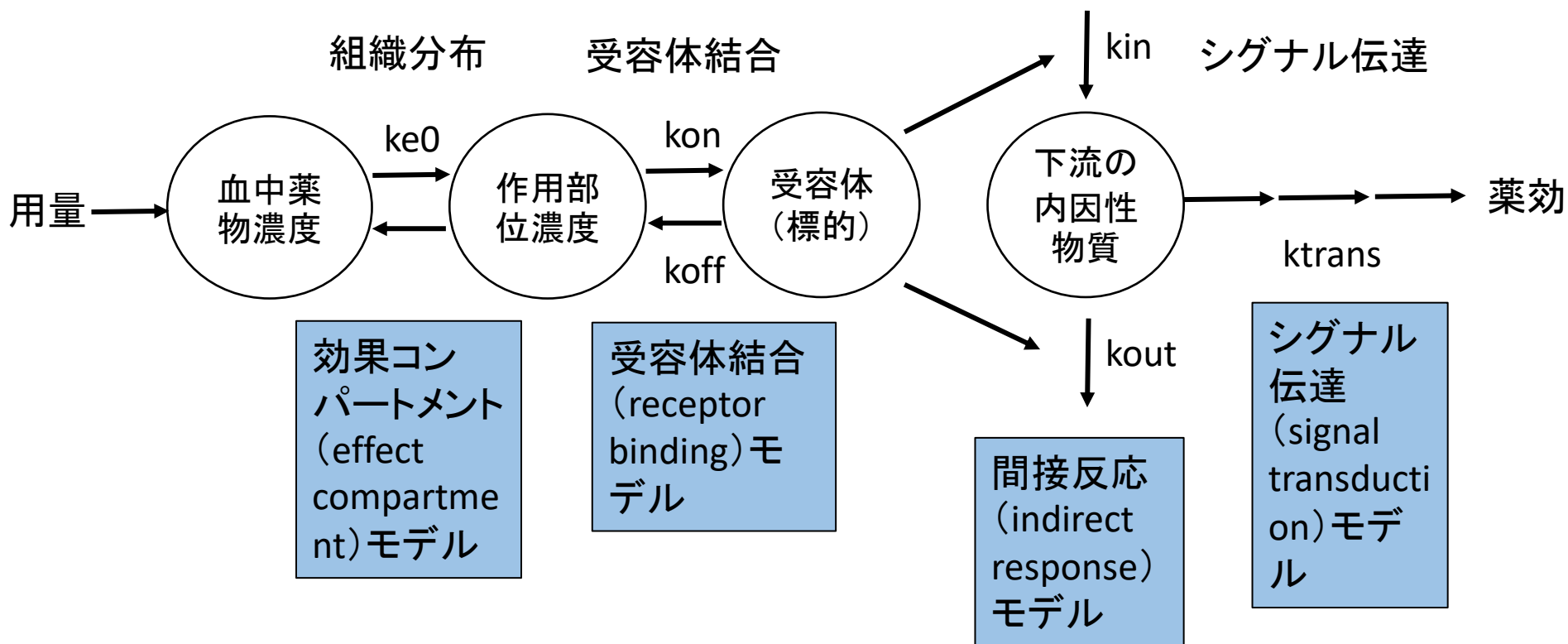
内因性物質の変動



# そもそも、なぜ薬効は遅延するのか？

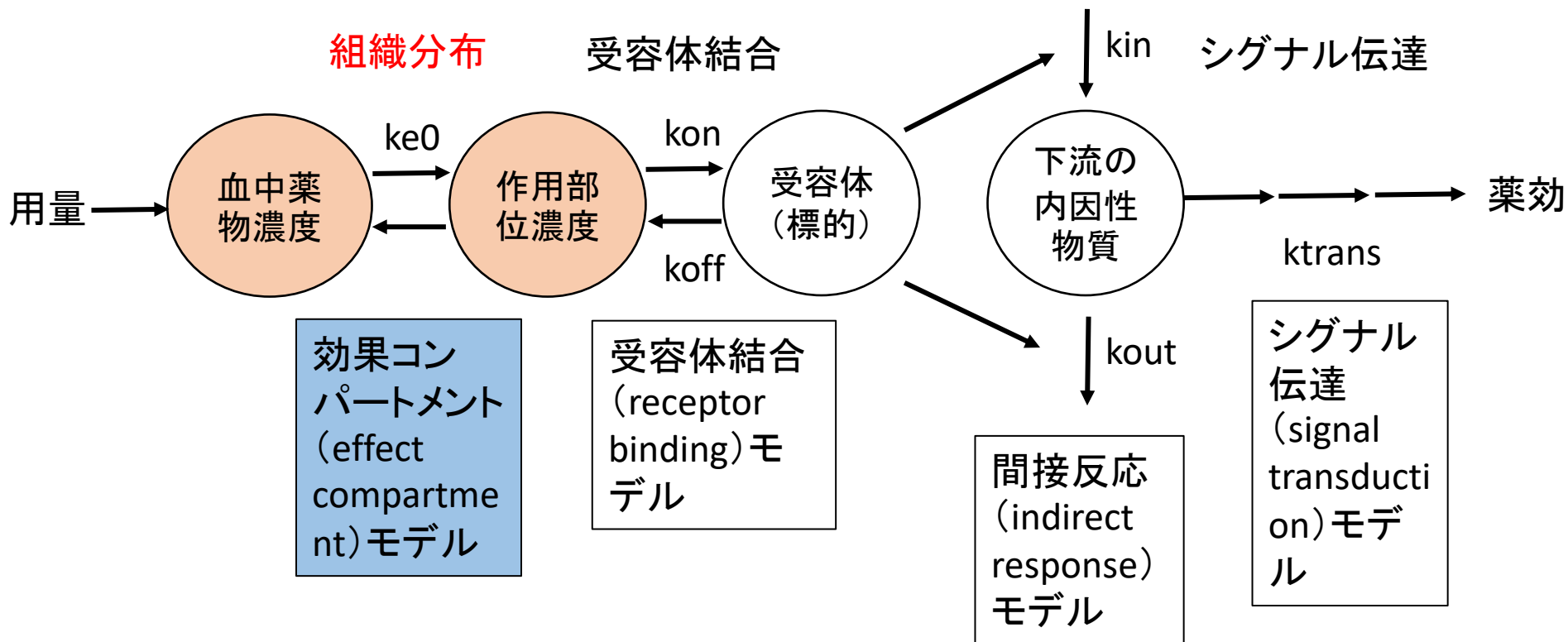
これらの過程のどこかに遅いプロセス(律速段階)が存在するため

内因性物質の変動



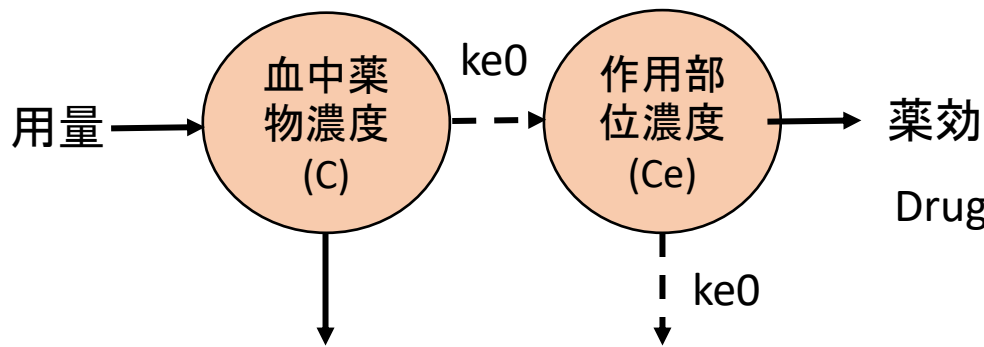
# 効果コンパートメント (effect compartment) モデル

内因性物質の変動



# 効果コンパートメント (effect compartment) モデル

組織分布



$$\text{Drug effect} = \text{Base} * (1 + \text{Emax} * \text{Ce} / (\text{Ce} + \text{C50}))$$

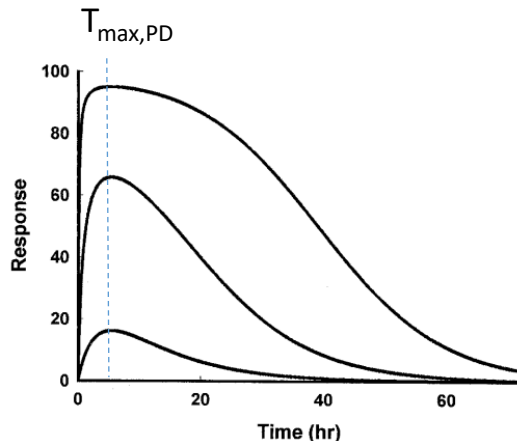


FIG. 2. Biophase distribution model.

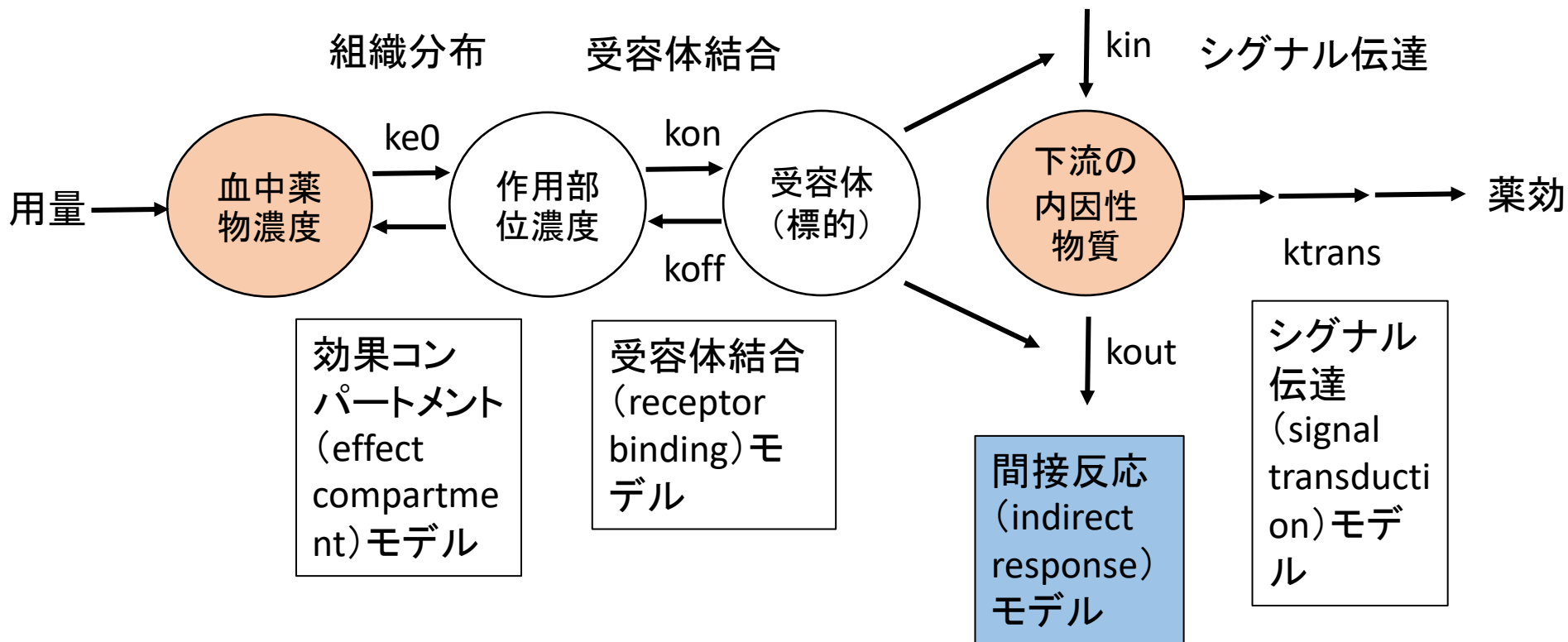
$$\frac{dCe}{dt} = ke0 \cdot C - ke0 \cdot Ce = ke0 \cdot (C - Ce)$$

$$T_{1/2 \text{ } ke0} = \log(2)/ke0 ; \text{ half-life for equilibration}$$

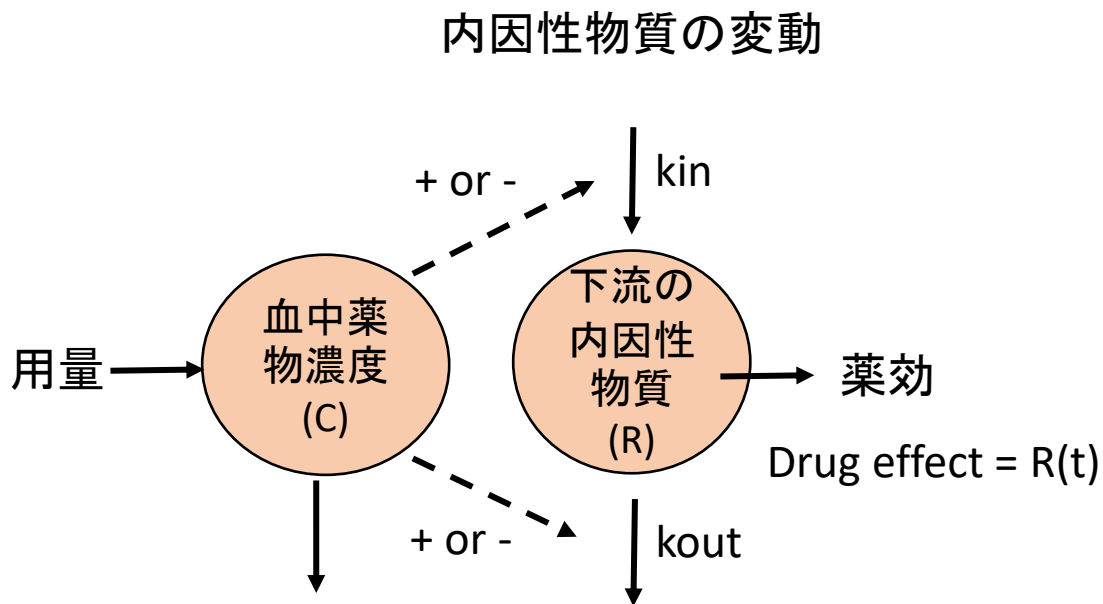
このモデルでは  $T_{\max,PD}$  は 用量レベルで不変

# 間接反応 (indirect response) モデル

内因性物質の変動



# 間接反応 (indirect response) モデル

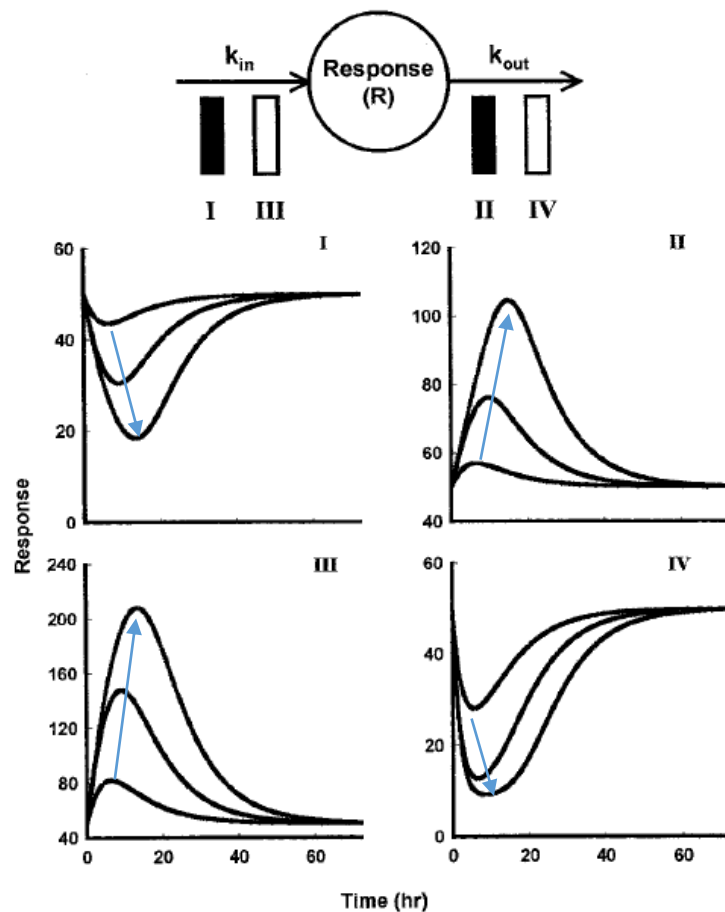


$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot (1 \pm f_1(C)) - k_{out} \cdot (1 \pm f_2(C)) \cdot R$$

$R(0) = k_{in}/k_{out}$  ; baseline response (一定値を仮定)

このモデルでは  $T_{max,PD}$  は 用量の増加とともに遅延する

Four basic models: I, II, III, IV



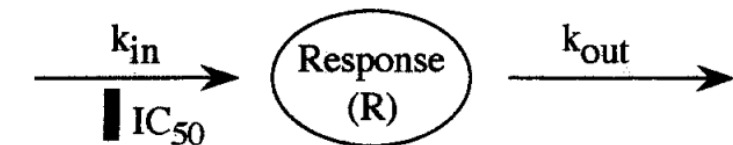


# 間接反応 (indirect response) モデル

Four basic models: I, II, III, IV

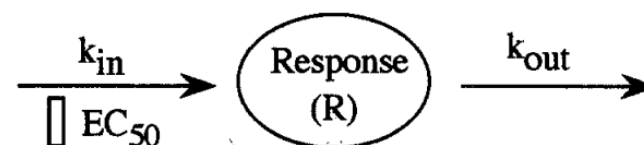
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \cdot (1 \pm f_1(C)) - k_{out} \cdot (1 \pm f_2(C)) \cdot R$$

## I. INHIBITION - $k_{in}$



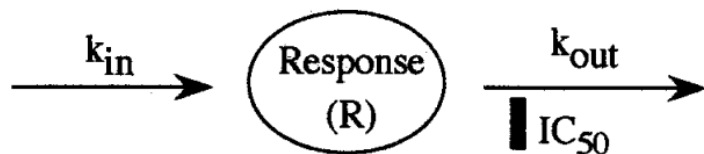
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \left( 1 - \frac{C_p}{IC_{50} + C_p} \right) - k_{out} \cdot R$$

## III. STIMULATION - $k_{in}$



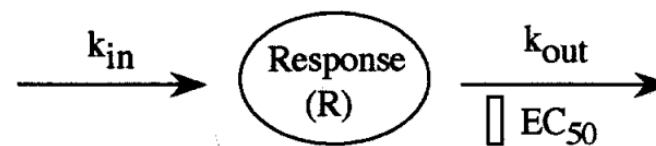
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \left( 1 + \frac{E_{max} \cdot C_p}{EC_{50} + C_p} \right) - k_{out} \cdot R$$

## II. INHIBITION - $k_{out}$



$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \left( 1 - \frac{C_p}{IC_{50} + C_p} \right) \cdot R$$

## IV. STIMULATION - $k_{out}$

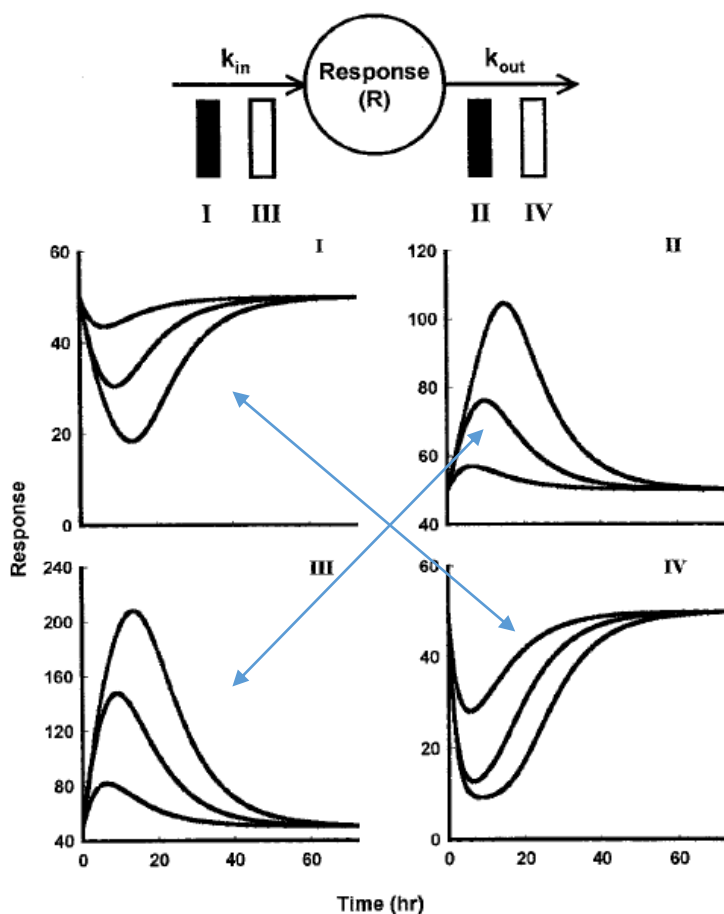


$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \left( 1 + \frac{E_{max} \cdot C_p}{EC_{50} + C_p} \right) \cdot R$$

KEY:  $\square$   $EC_{50}$  Stimulation  $\blacksquare$   $IC_{50}$  Inhibition

# 間接反応 (indirect response) モデル

Four basic models: I, II, III, IV



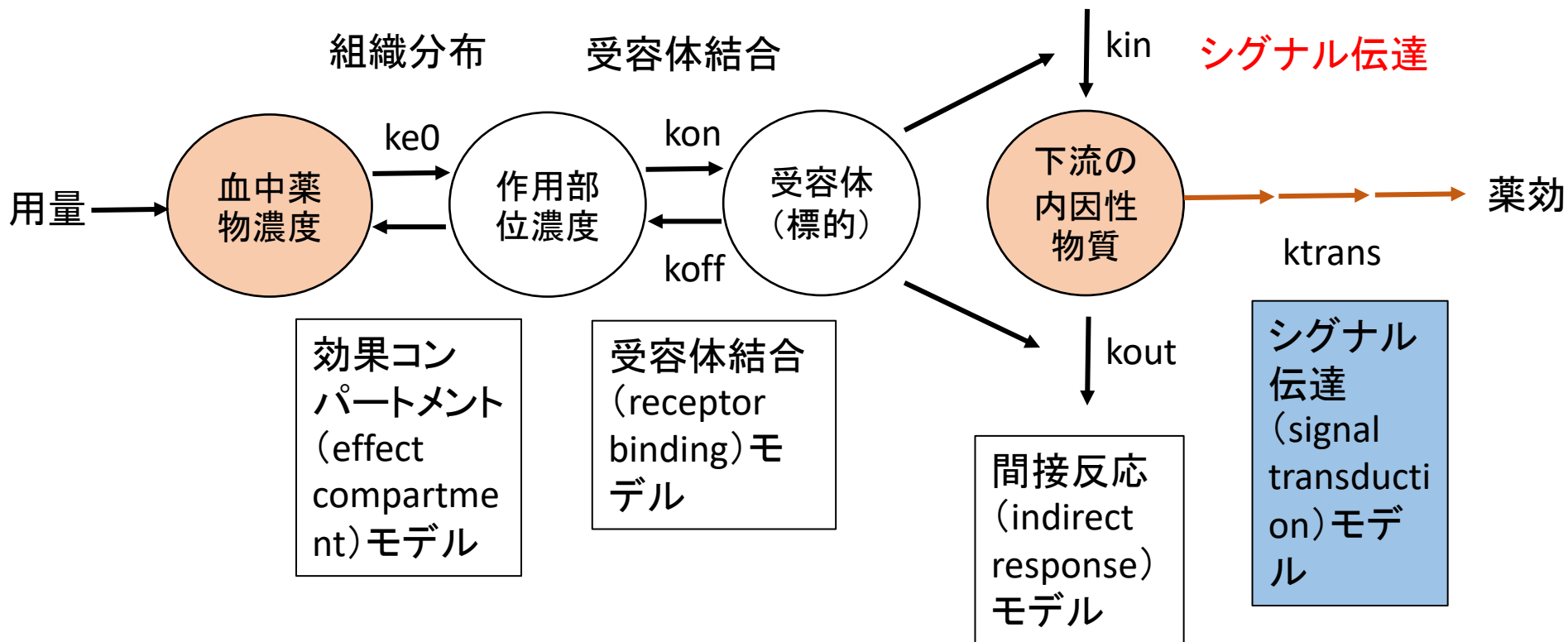
- 「モデルI or IV」、「モデルII or III」は  
どういう方針で選択したらよいか？
  - 薬効のメカニズムに基づけばよい
  - もしメカニズムが不明な場合は、モデルを当てはめてdata-drivenに識別する
    - 実際にはなかなか識別は難しい
    - モデルの識別可否は試験デザインに大きく依存
    - 複数用量 (少なくとも1用量はfull inhibition or stimulationを与えるような高用量) のIV infusionデータの取得が提案されている

Sharma, et al. Br J Clin Pharmacol. (1998)

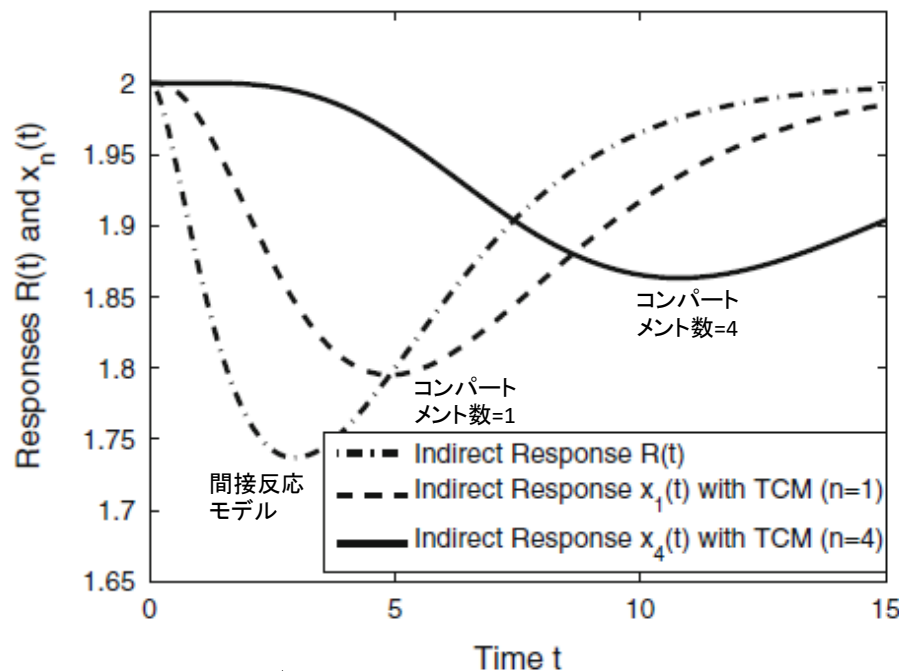
[Characteristics of indirect pharmacodynamic models and applications to clinical drug responses](#)

# シグナル伝達 (signal transduction) モデル

内因性物質の変動



# シグナル伝達 (signal transduction) モデル



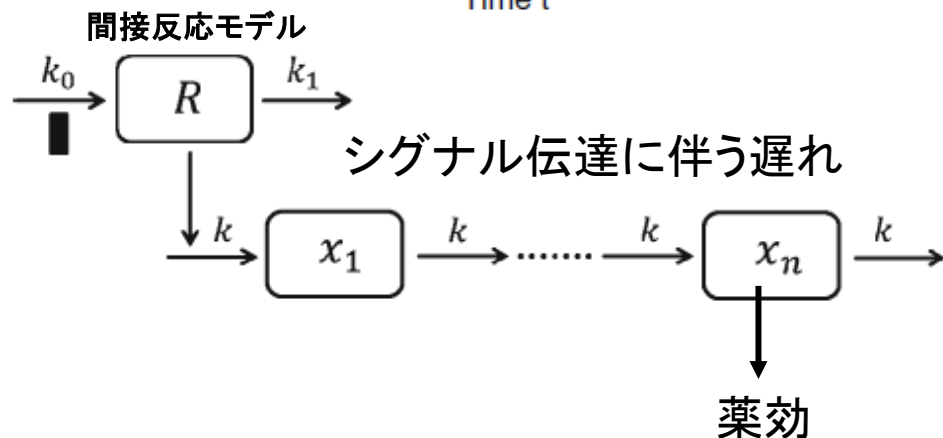
$$\frac{dR}{dt} = k_0 \cdot (1 - I(t)) - k_1 \cdot R(t)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = k \cdot (R(t) - x_1(t))$$

$$\frac{dx_i}{dt} = k \cdot (x_{i-1}(t) - x_i(t))$$

$R_0 = x_1(0) = x_i(0) = k_0/k_1$  ; baseline

- Transitコンパートメントモデルと同じ概念
  - コンパートメントの数だけ微分方程式を設定
  - コンパートメント数はデータに基づいて決める

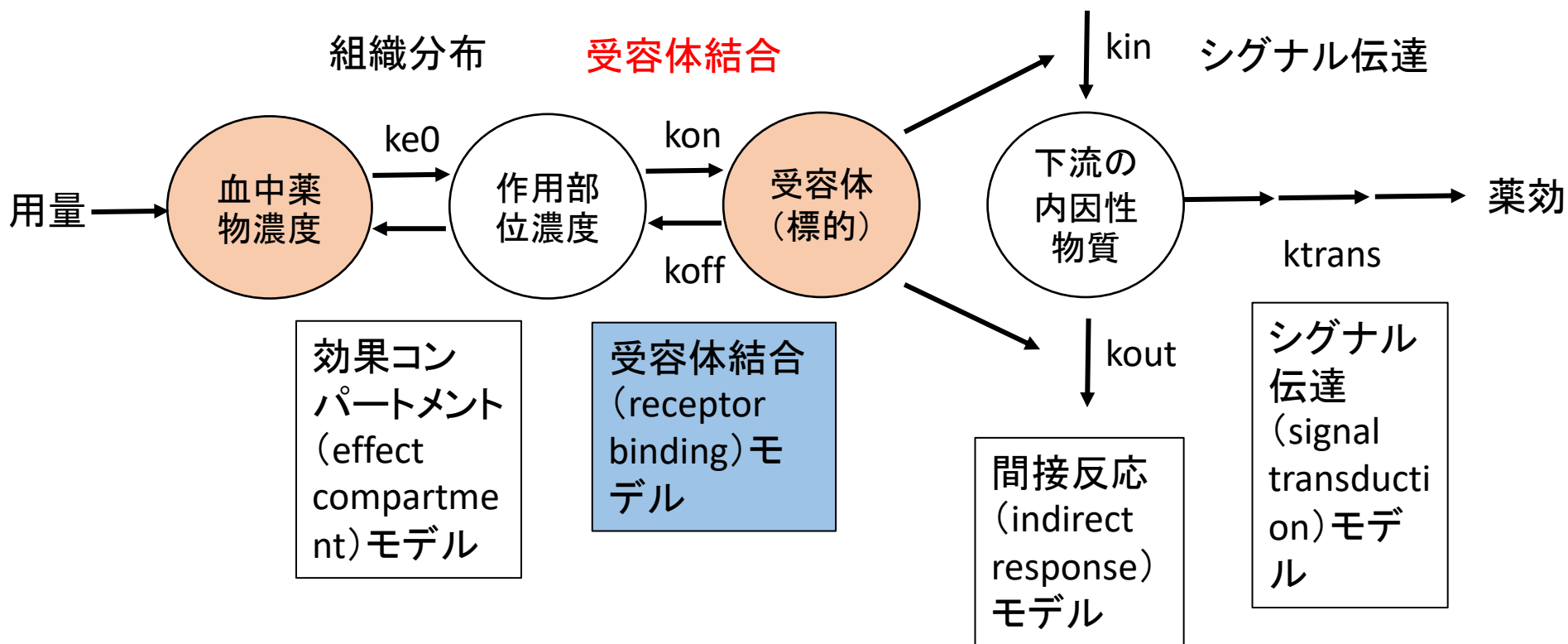


Koch, et al. J Pharmacokinet Pharmacodyn.(2014)

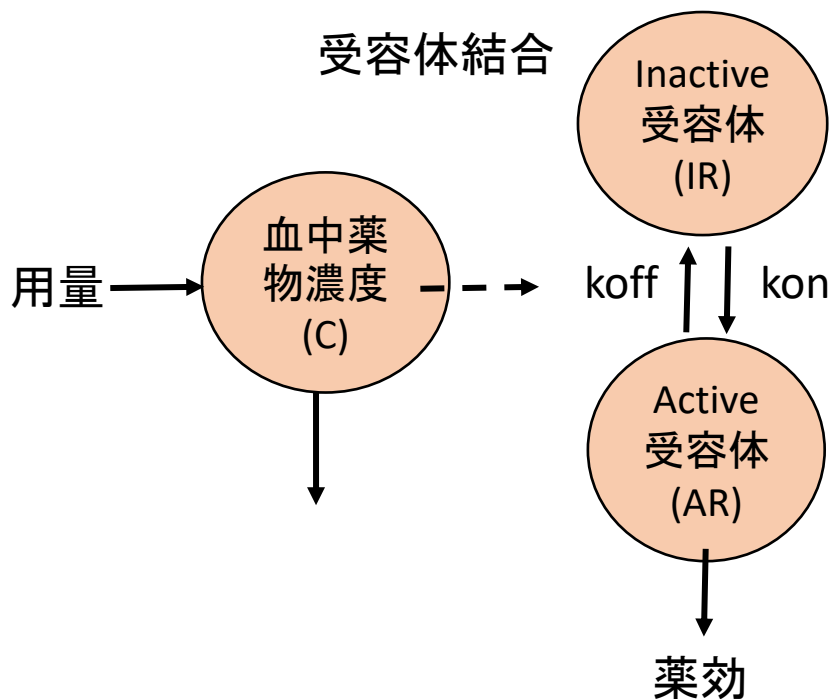
[Modeling of delays in PKPD: classical approaches and a tutorial for delay differential equations](#)

# 受容体結合 (receptor binding) モデル

内因性物質の変動



# 受容体結合 (receptor binding) モデル



$$\frac{dIR}{dt} = koff \cdot (1 + f_1(C)) \cdot AR - kon \cdot IR$$

$$\frac{dAR}{dt} = kon \cdot IR - koff \cdot (1 + f_1(C)) \cdot AR$$

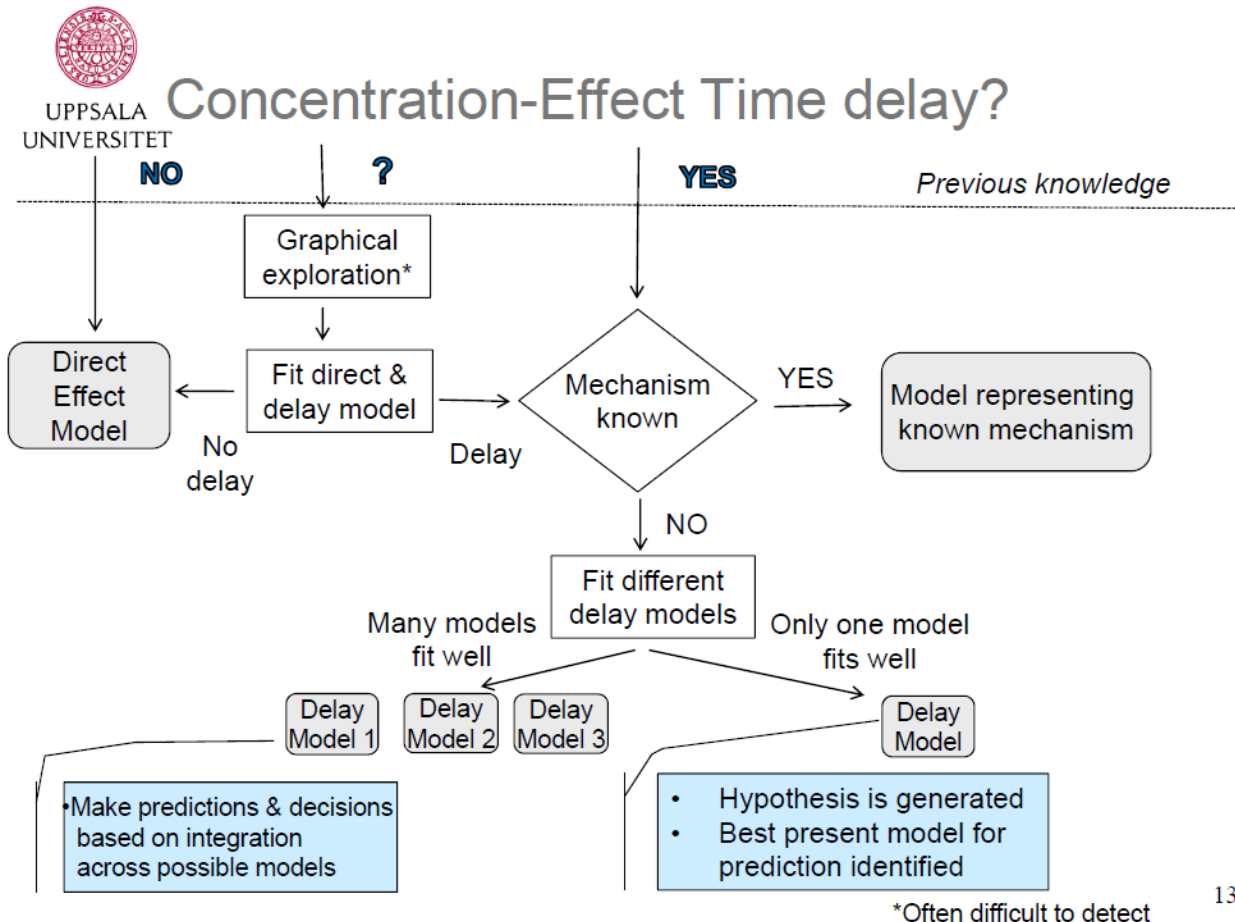
$IR_0 = 0$  ; baseline inactive receptor

$AR_0 = 1$  ; baseline active receptor

$$\text{Drug effect} = \text{BSL} * (1 - \text{EMAX} * IR(t))$$

$Kd = koff/kon$  ; dissociation constant

# 薬理作用の遅延 (drug effect delay) を説明するモデルは、どのように選んだらよいか？



- まずは、薬理作用に遅延があるか検討
  - 遅延がなければ考慮不要
- 遅延がある場合：
  - メカニズムに基づいてモデルを採用
  - メカニズムが不明な場合は、複数の遅延モデルを検討し、当てはまりを見てモデルを決定

以上が基本。複雑に見えるモデルも殆どはこれらのテクニックを応用・組み合わせたもの

Precursor/pool model for tolerance and rebound phenomena

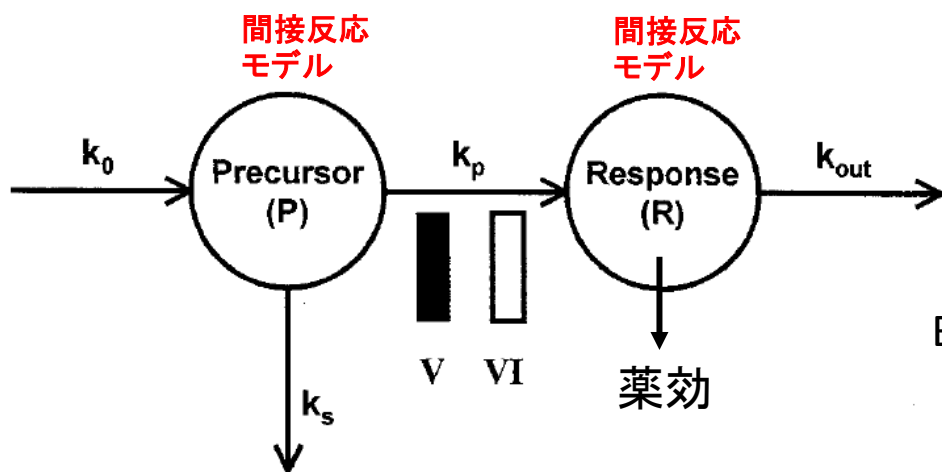
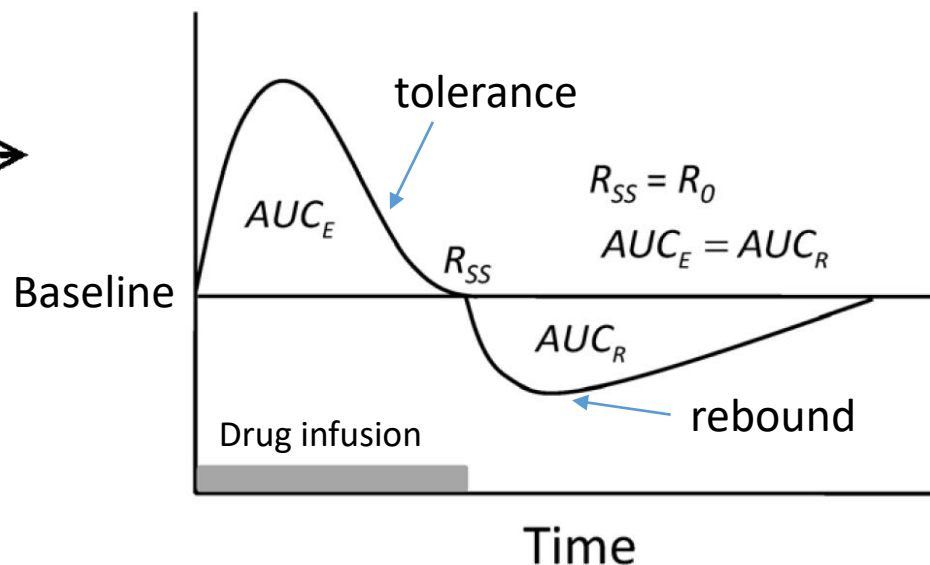


FIG. 4. Precursor-dependent indirect response models.



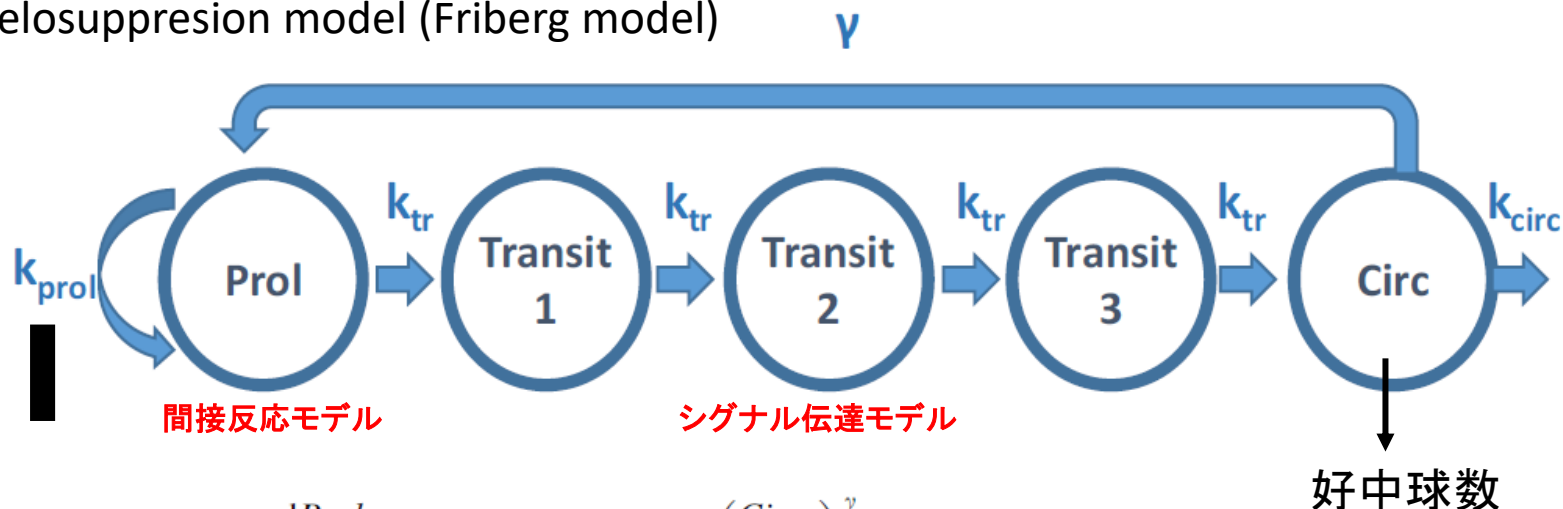
$$\frac{dP}{dt} = k_0 \cdot (1 \pm f_1(C)) - (k_s + k_p \cdot (1 \pm f_2(C))) \cdot P$$

$$\frac{dR}{dt} = k_p \cdot (1 \pm f_2(C)) \cdot P - k_{out} \cdot R$$



以上が基本。複雑に見えるモデルも殆どはこれらのテクニックを応用・組み合わせたもの

Myelosuppression model (Friberg model)



$$\frac{dProl}{dt} = k_{prol}Prol(1 - E_{drug})\left(\frac{Circ_0}{Circ}\right)^{\gamma} - k_{tr}Prol$$

$$\frac{dTransit_1}{dt} = k_{tr}Prol - k_{tr}Transit_1$$

$$\frac{dTransit_2}{dt} = k_{tr}Transit_1 - k_{tr}Transit_2$$

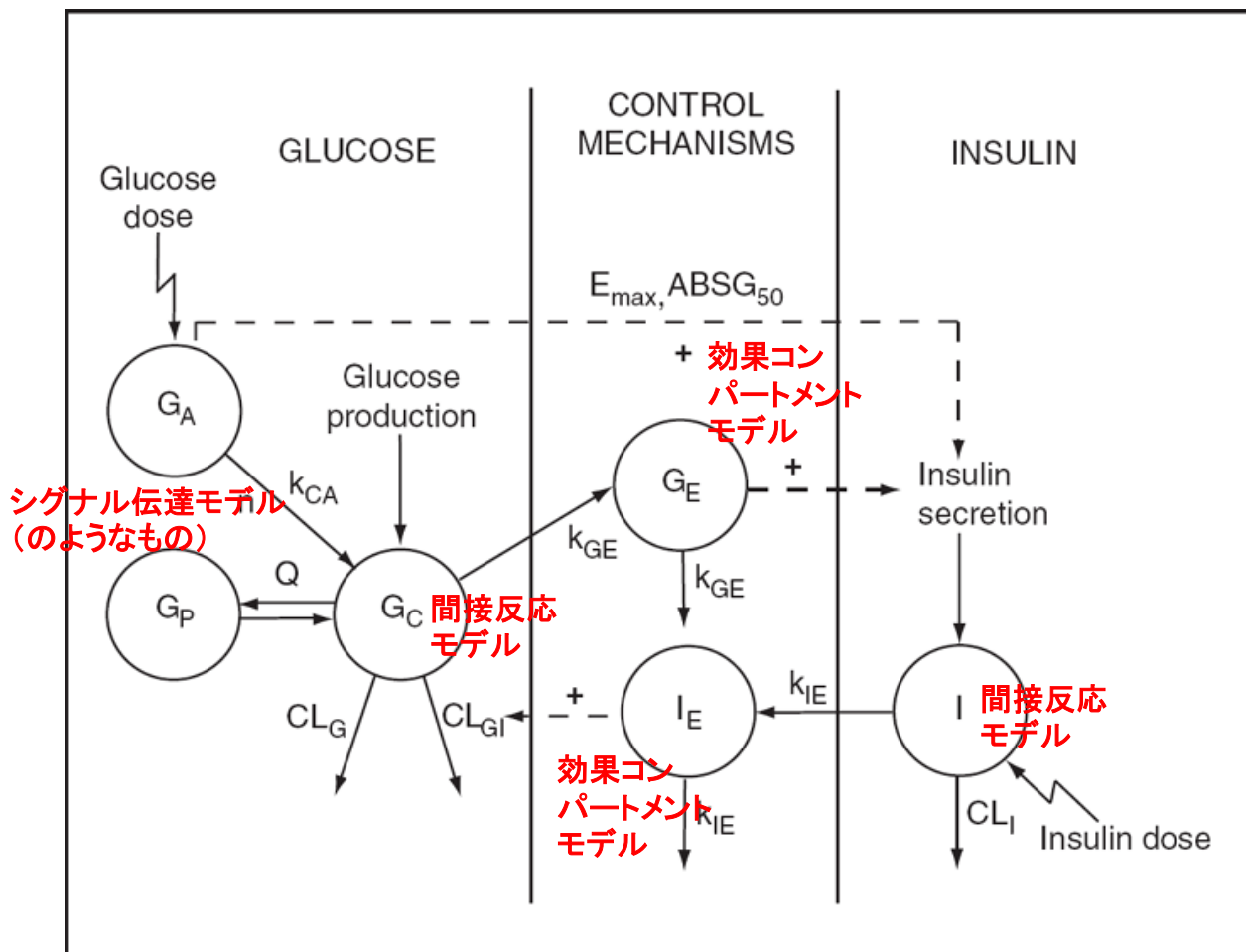
$$\frac{dTransit_3}{dt} = k_{tr}Transit_2 - k_{tr}Transit_3$$

$$\frac{dCirc}{dt} = k_{tr}Transit_3 - k_{circ}Circ$$

Chemotherapyの曝露から  
好中球数減少発現までの  
遅れを表現

以上が基本。複雑に見えるモデルも殆どはこれらのテクニックを応用・組み合わせたもの

## Integrated Glucose-Insulin model in T2DM



# PK/PDモデルの構築手順

# どういう順序で構築する？

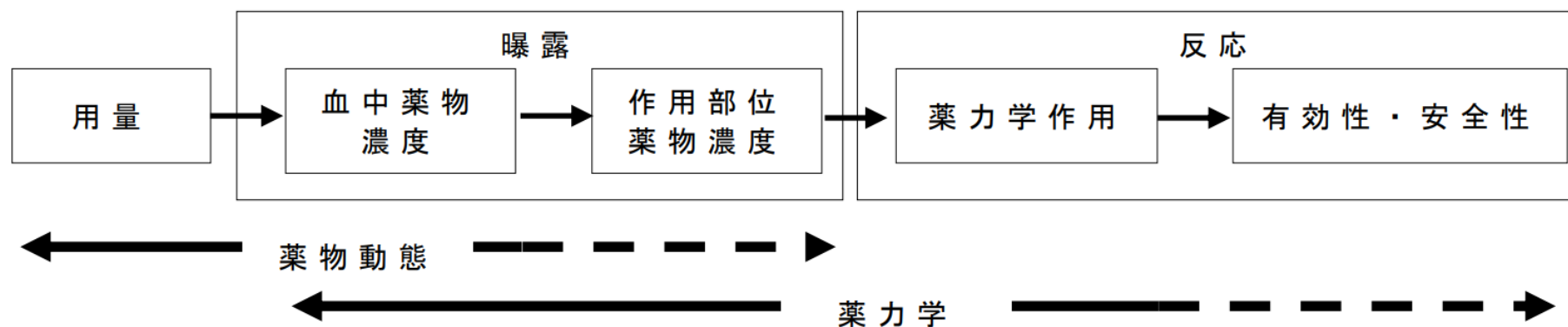


図 1 薬物の用量、曝露と反応の関係

PK/PDモデル = PKモデル + 薬理作用モデル  
薬理作用の遅延モデル

PK/PDモデルをどういう順序で構築すればよいか、シミュレーションで検討されている

## **Simultaneous vs. Sequential Analysis for Population PK/PD Data I: Best-case Performance**

**Liping Zhang,<sup>1</sup> Stuart L. Beal,<sup>2</sup> and Lewis B. Sheiner<sup>2,3,\*</sup>**

Received December 10, 2002—Final August 20, 2003

[Simultaneous vs. Sequential Analysis for Population PK/PD Data I: Best-Case Performance](#)

J Pharmacokinet Pharmacodyn (2012) 39:177–193  
DOI 10.1007/s10928-012-9240-x

ORIGINAL PAPER

## **Evaluation of IPPSE, an alternative method for sequential population PKPD analysis**

**B. D. Lacroix • L. E. Friberg • M. O. Karlsson**

[Evaluation of IPPSE, an alternative method for sequential population PKPD analysis](#)

# 論文で検討されたPK/PDモデルの構築手順

- 同時 (Simultaneous) アプローチ
  - PKパラメータとPDパラメータを同時に推定する
    - Simultaneous approach (**SIM**)
- 段階的 (Sequential) アプローチ
  - まずPKパラメータを推定し、続いてPDパラメータを推定する
    - Population PK Parameters (**PPP**)
    - Population PK Parameters and Data (**PPP&D**)
    - Individual PK Parameters (**IPP**)
    - Individual PK Parameters and their uncertainty (SE) (**IPPSE**)

# 各アプローチの意図

- PKとPDを**同時**に推定した方がよいと考える立場
  - PDデータはPK情報を持っており、全てのPK情報を使うべき
    - 例えば、PDの時間推移＝PKの時間推移、高レスポンス＝高曝露
    - 同時解析すればPKパラメータをより正しく推定できる
  - 正しい推定値・SEが得られる
    - 段階的アプローチでは、**PK部分の固定方法によっては**PDパラメータ推定にバイアスが生じる
- PKとPDを**段階的**に推定した方がよいと考える立場
  - 計算時間、モデルの安定性の点で勝るモデルの方がよい
    - 同時アプローチは推定するパラメータ数が多く計算時間がかかり、モデルも不安定になりがち
  - PDモデル構造が悪くてもPKパラメータ推定値に影響しない
    - 同時アプローチでは、PDモデル構造が悪いとPKパラメータ推定値にバイアスが入ってしまう

# Simultaneous approach (**SIM**)

- PKパラメータとPDパラメータを同時に推定する
  - データセットには、個別PKデータと個別PDデータを含める
- Pros
  - 全てのPK情報(個別PKデータ、PDデータがもつPK情報)を利用
  - 正しい推定値・SEが得られる
- Cons
  - 計算時間が長く、モデルが不安定になりがち
  - PDモデル構造が悪いと、PKパラメータ推定値にバイアスが入る
- 総評
  - 正しい推定値が得られるが、計算時間・モデル不安定性のデメリットにより、あまり使われない
    - PDがPKに影響を及ぼす場合は必須

```
$INPUT ID TIME DV AMT FLG
; ID TIME DV AMT FLG
; 1 0 1 0 2 ; PD
; 1 0 0 1 0 ; DOSE
; 1 1 5 0 1 ; PK
; 1 1 2 0 2 ; PD
$PK
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
V = THETA(2) * EXP(ETA(2))
BSL = THETA(3) * EXP(ETA(3))
SLP = THETA(4) * EXP(ETA(4))
$error
CP = F
EFF = BSL + SLP * CP
Y = CP * EXP(EPS(1))
IF (FLG.EQ.2) Y = EFF * EXP(EPS(2))
$THETA (0,1) ; CL
$THETA (0,1) ; V
$THETA (0,1) ; BSL
$THETA (0,1) ; SLP
$OMEGA 0.1 0.1 0.1 0.1
$SIGMA 0.1 0.1
```



# Population PK Parameters (PPP)

- まずPKパラメータを推定し、続いてPDパラメータを推定する。その際：
  - PKパラメータは母集団推定値を与える(固定する)
  - データセットには個別PDデータのみを含め、個別PKデータは与えない
- Pros
  - 計算時間が最も短く、モデルも安定
- Cons
  - 個別PK情報を全く使わない
  - PDパラメータ推定値・SEが不正確
- 総評
  - 段階的アプローチの中で最もパフォーマンスが悪く、積極的に使う理由は存在しない
    - PKデータがないが、文献のpopPKモデルを利用してPK/PD解析を行う場合に限り利用できるオプション

```
$INPUT ID TIME DV AMT FLG
; ID TIME DV AMT FLG
; 1 0 1 0 2 ; PD
; 1 0 0 1 0 ; DOSE
; 1 1 2 0 2 ; PD
$PK
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
V = THETA(2) * EXP(ETA(2))
BSL = THETA(3) * EXP(ETA(3))
SLP = THETA(4) * EXP(ETA(4))
$error
CP = F
EFF = BSL + SLP * CP
Y = EFF * EXP(EPS(1))
$THETA (1 FIX) ; CL
$THETA (1 FIX) ; V
$THETA (0,1) ; BSL
$THETA (0,1) ; SLP
$OMEGA 0.1 FIX 0.1 FIX
$OMEGA 0.1 0.1
$SIGMA 0.1
```

# Individual PK Parameters (IPP)

- まずPKパラメータを推定し、続いてPDパラメータを推定する。その際：
  - PKパラメータは個別経験ベイズ推定値 (EBE) を与える
  - データセットには個別PDデータとPKパラメータのEBEを含め、個別PKデータは与えない
- Pros
  - 計算時間が最も短くモデルも安定
  - 個別PK情報を使うのでPPPに勝る
- Cons
  - PKパラメータEBEのshrinkageが大きい場合、PDパラメータの個体間変動 (IIV) を過大推定する
  - PDパラメータのSEを過小推定する
- 総評
  - 計算時間・モデル安定性のメリットから、結局一番よく使われている
    - PDパラメータIIVを過大推定する可能性に注意が必要

```
$INPUT ID TIME DV AMT FLG ICL IV
; ID TIME DV AMT FLG ICL IV
; 1 0 1 0 2 2 3 ; PD
; 1 0 0 1 0 2 3 ; DOSE
; 1 1 2 0 2 2 3 ; PD
$PK
CL = ICL
V = IV
BSL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
SLP = THETA(2) * EXP(ETA(2))
$ERROR
CP = F
EFF = BSL + SLP * CP
Y = EFF * EXP(EPS(1))
$THETA (0,1) ; BSL
$THETA (0,1) ; SLP
$OMEGA 0.1 0.1
$SIGMA 0.1
```

# Population PK Parameters and Data (PPP&D)

- まずPKパラメータを推定し、続いてPDパラメータを推定する。その際：
  - PKパラメータは母集団推定値を与える (固定する)
  - データセットには個別PKデータと個別PDデータを含める
- Pros
  - SIMよりも計算時間が短くモデルも安定
  - 個別PK情報を使うのでPPPに勝る
  - PKパラメータをEBEに固定しないので、shrinkageがあってもPDパラメータIIVにバイアスが入りにくい(IPPに勝る)
- Cons
  - IPPよりも計算時間が長い
- 総評
  - Zhang et al (2003)の推奨オプション
  - バランスはよいがIPPよりも計算時間が長く、あまり普及していない印象

```
$INPUT ID TIME DV AMT FLG
; ID TIME DV AMT FLG
; 1 0 1 0 2 ; PD
; 1 0 0 1 0 ; DOSE
; 1 1 5 0 1 ; PK
; 1 1 2 0 2 ; PD
$PK
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
V = THETA(2) * EXP(ETA(2))
BSL = THETA(3) * EXP(ETA(3))
SLP = THETA(4) * EXP(ETA(4))
$ERROR
CP = F
EFF = BSL + SLP * CP
Y = CP * EXP(EPS(1))
IF (FLG.EQ.2) Y = EFF * EXP(EPS(2))
$THETA (1 FIX) ; CL
$THETA (1 FIX) ; V
$THETA (0,1) ; BSL
$THETA (0,1) ; SLP
$OMEGA 0.1 FIX 0.1 FIX
$OMEGA 0.1 0.1
$SIGMA 0.1 FIX 0.1
```

# Individual PK Parameters and their uncertainty (SE) (IPPSE)

- まずPKパラメータを推定し、続いてPDパラメータを推定する。その際:
  - PKパラメータは個別経験ベイズ推定値 (EBE) と **そのSE** を与える
  - データセットには個別PDデータ・PKパラメータのEBE・**そのSE**を含め、個別PKデータは与えない
- Pros
  - PPP&Dよりも計算時間が短く、IPPの計算時間に近づいた
  - 個別PK情報を使うのでPPPに勝る
  - PKパラメータをEBEに固定しないので、shrinkageがあってもPDパラメータIIVにバイアスが入りにくい(IPPに勝る)
- Cons
  - PKパラメータEBEのSEを取り出す手間が必要
- 総評
  - IPPのメリットを残し、PPP&Dのデメリットを改善したオプション
  - まだ使用実績に乏しい

```
$INPUT ID TIME DV AMT FLG ICL IV SECL SEV
; ID TIME DV AMT FLG ICL IV SECL SEV
; 1 0 1 0 2 2 3 0.2 0.3; PD
; 1 0 0 1 0 2 3 0.2 0.3; DOSE
; 1 1 2 0 2 2 3 0.2 0.3; PD
$PK
CL = ICL * EXP(ETA(3))*SECL
V = IV * EXP(ETA(4))*SEV
BSL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
SLP = THETA(2) * EXP(ETA(2))
$ERROR
CP = F
EFF = BSL + SLP * CP
Y = EFF * EXP(EPS(1))
$THETA (0,1) ; BSL
$THETA (0,1) ; SLP
$OMEGA 0.1 0.1
$OMEGA 1 FIX 1 FIX
$SIGMA 0.1
```

# 各アプローチが採用された事例

## SIM

The development and evaluation of dose-prediction tools for allopurinol therapy (Easy-Allo tools)

Daniel F. B. Wright<sup>1,2</sup> | Hailemichael Z. Hishe<sup>1,3</sup> | Sophie L. Stocker<sup>2,4,5</sup> | Nicola Dalbeth<sup>6</sup> | Anne Horne<sup>6</sup> | Jill Drake<sup>7</sup> | Janine Haslett<sup>8</sup> | Amanda J. Phipps-Green<sup>9</sup> | Tony R. Merriman<sup>9,10</sup> | Lisa K. Stamp<sup>7,8</sup>

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.16005>

## PPP&D

Pooled Population Pharmacokinetic Analysis of Tribendimidine for the Treatment of *Opisthorchis viverrini* Infections

Isabel Meister,<sup>a,b</sup> Piyanan Assawasuwannakit,<sup>c</sup> Fiona Vanobberghen,<sup>a,b</sup> Melissa A. Penny,<sup>a,b</sup> Peter Odermatt,<sup>a,b</sup> Somphou Sayasone,<sup>d</sup> Jörg Huwyler,<sup>e</sup> Joel Tarning,<sup>c,f</sup> Jennifer Keiser<sup>a,b</sup>

<https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.01391-18>

## IPP

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in patients with type 1 or 2 diabetes

Douglas E. James<sup>1</sup> | Tong Shen<sup>2</sup> | Jeanne S. Geiser<sup>1</sup> | Parag Garhyan<sup>1</sup> | Emmanuel Chigutsa<sup>1</sup>

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psp4.13153>

## IPPSE

Population pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics modelling of oxypurinol in Hmong adults with gout and/or hyperuricemia

Ya-Feng Wen<sup>1</sup> | Richard C. Brundage<sup>1</sup> | Youssef M. Roman<sup>2</sup> | Kathleen A. Culhane-Pera<sup>3</sup> | Robert J. Straka<sup>1</sup>

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15792>

\* PPPは見つからず

# PK/PDモデルのピットフォール

# ベースライン値に置いた仮定の間違い

- ベースライン値のmisspecificationが原因で、薬理作用 (drug effect) に過小／過大評価が生じていることは多い
- ベースライン値のmisspecification
  - ベースライン値の誤差分布モデルのmisspecification
  - ベースライン値一定の仮定が成立しない

# ベースライン値の誤差分布モデルの misspecification

- ベースライン値は個体間変動と残差変動(測定誤差)を含む
- しばしば対数正規分布・正規分布をしない



# ベースライン値の誤差分布モデルの misspecification

- よくやる方法

- 母集団平均と個体間変動から構成される分布を与えるか、

$$BL_i = \widehat{BL} \cdot \exp(\eta_i)$$

- 個別観測値そのものを与えてきた

$$BL_i = BL_{i,0}$$

- しかし、実際にはベースライン値は個体間変動と残差変動(測定誤差)を含んでいる
  - どのようなベースラインモデルがよいか？

# ベースライン値の誤差分布モデルの misspecification

- シミュレーションによる検討

- **B1**: Estimating the typical value and IIV of baseline
- **B2**: Incorporating the observed baseline as a covariate acknowledging RV
- **B3**: The observed baseline as a covariate, with no assumption about size of IIV and RV
- **B4**: The observed baseline

$$BL_i = \hat{BL} \cdot e^{\eta_i}$$

$$BL_i = BL_{i,o} \cdot e^{\eta_{i,RV}}$$

$\eta_{i,RV} \sim N(0, \sigma)$  ;  $\sigma$ はRVのSD

$$BL_i = \left( \hat{BL} \cdot \frac{\sigma^2}{\omega^2 + \sigma^2} + BL_{i,o} \cdot \frac{\omega^2}{\omega^2 + \sigma^2} \right) \cdot e^{\eta_{i,RV} \cdot \frac{\omega^2}{\omega^2 + \sigma^2}}$$

$$BL_i = BL_{i,o}$$

# ベースライン値の誤差分布モデルの misspecification

B2

```
$INPUT ID TIME DV MDV CMT BSL
; ID TIME DV MDV CMT BSL
; 1 0 5 1 5 ; PD (Baseline)
; 1 1 4 0 1 5 ; PD
$PK
IF(TIME.EQ.0) OBASE = BSL ; observed baseline
IBASE = OBASE*EXP(ETA(1)*THETA(1))
$ERROR
IPRED = A(1)
Y = IPRED+EPS(1)*THETA(1)
$THETA (0.1) ; RV magnitude (sd)
$OMEGA 1 FIX
$SIGMA 1 FIX
```

B3

```
$INPUT ID TIME DV MDV CMT
; ID TIME DV MDV CMT
; 1 0 5 0 1 ; PD (Baseline)
; 1 1 4 0 1 ; PD
$PK
BPOP = THETA(1) ; population baseline
IF(TIME.EQ.0) OBASE = DV ; observed baseline
IIV = THETA(2) ; IIV of baseline response
RV = THETA(3) ; residual variability
IIVW = IIV**2/(IIV**2+RV**2)
RVW = RV**2/(IIV**2+RV**2)
IBASE = (BPOP*RVW + OBASE*IIVW)* EXP(ETA(1)*RV*IIVW)
$ERROR
IPRED = A(1)
IF (TIME.EQ.0) IPRED = BPOP+IIV
Y = IPRED+EPS(1)*RV
$THETA (5) ; BASE
$THETA (0.3) ; IIV baseline magnitude (sd)
$THETA (0.3) ; RV magnitude (sd)
$OMEGA (1 FIX) (1 FIX)
$SIGMA 1 FIX
```

# ベースライン値の誤差分布モデルの misspecification

- 結論

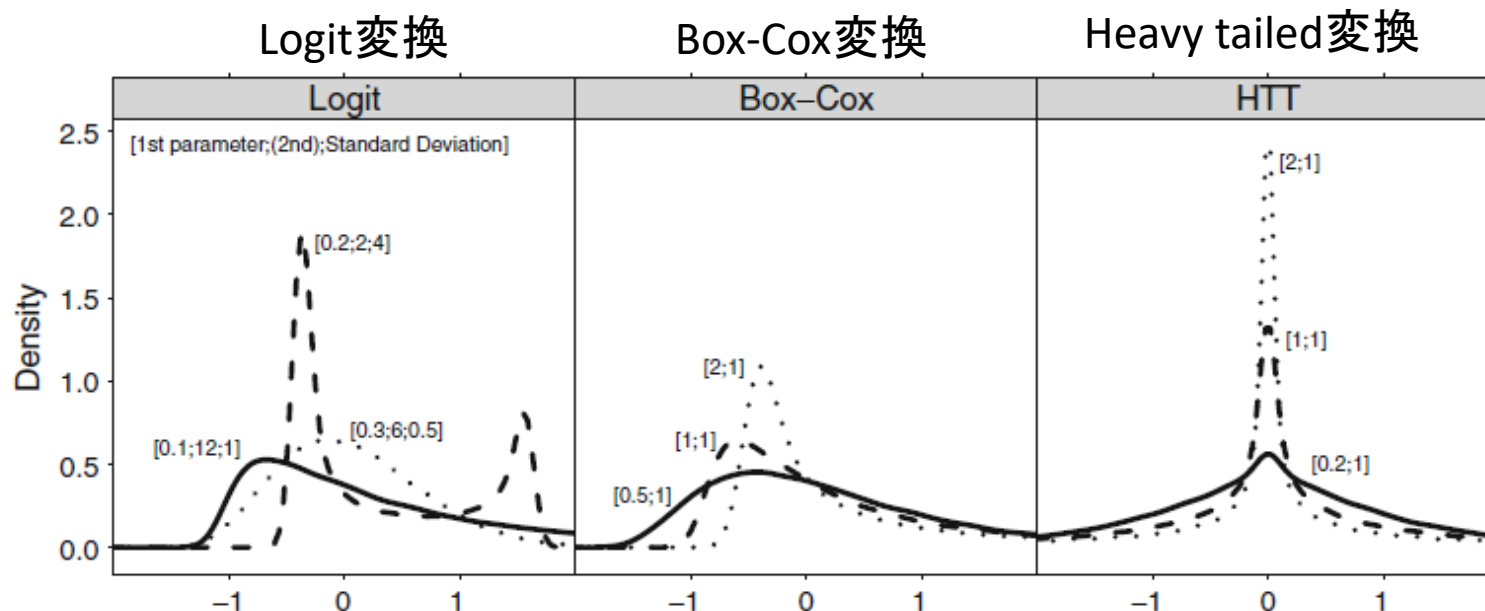
- **B1**: パラメータ推定値のバイアス・精度の点で最も優れていた
  - Gold standardであることが確認された
- **B4**: パフォーマンスは最も悪く、使うべきでない
- **B2/B3**: B1とパフォーマンスにあまり差がないという検討結果。  
ただし、B1に対して以下のメリットがある：
  - B1よりも、ベースライン値分布の misspecification の影響を受けにくい（観測値を共変量に使っているため）
  - B1よりも計算時間を短くできる

Dansirikul, et al. J Pharmacokinet Pharmacodyn. (2008)

[Approaches to handling pharmacodynamic baseline responses](#)

# ベースライン値の誤差分布モデルの misspecification

- 分布に変換を施すことで、対数正規分布・正規分布に従わない様々な形状に対応可能



**Fig. 1.** Examples of a normal distribution transformed by the different transformations. The shape parameter values used to create the distributions and the standard deviation of the original distribution are indicated.

# ベースライン値の誤差分布モデルの misspecification

$$\eta_{i\_Transformed} = \left( e^{\left[ \text{LOG}\left(\frac{\theta_1}{(1-\theta_1)}\right) + \eta_i \right]} \cdot \left( 1 + e^{\left[ \text{LOG}\left(\frac{\theta_1}{(1-\theta_1)}\right) + \eta_i \right]} \right)^{-1} - \theta_1 \right) \cdot \theta_2$$

$$\eta_{i\_Transformed} = \frac{\left( (e^{\eta_i})^{\theta_1} - 1 \right)}{\theta_1}$$

$$\eta_{i\_Transformed} = \eta_i \cdot |\eta_i|^{\theta_1}$$

## Logit transformation

LGPAR1 = THETA(1)  
 LGPAR2 = THETA(2)  
 PHI = LOG(LGPAR1/(1-LGPAR1))  
 PAR1 = EXP(PHI+ETA(1))  
 ETATR = (PAR1/(1+PAR1))-LGPAR1)\*LGPAR2  
 CL = TVCL\*EXP(ETATR)

## Box-Cox transformation

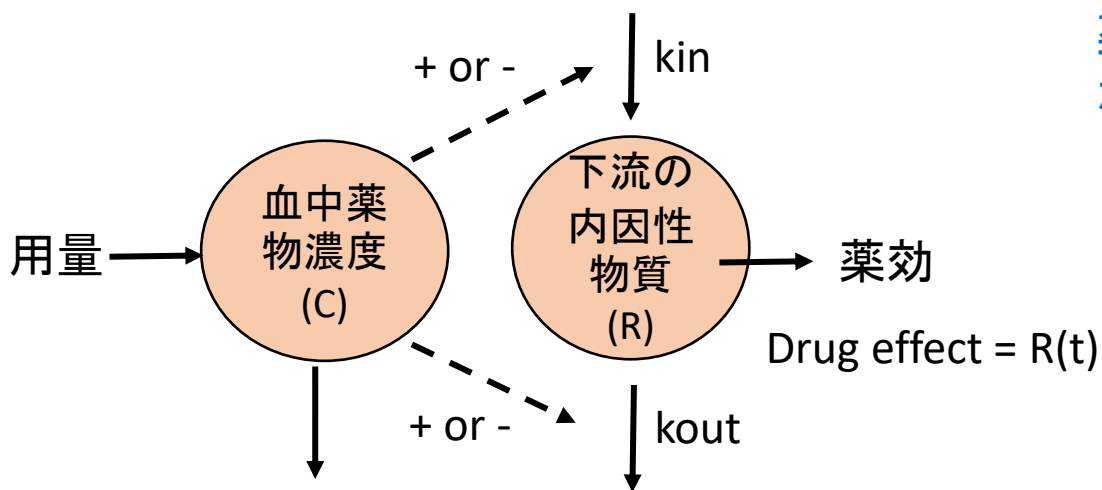
BXPART = THETA(1)  
 PHI = EXP(ETA(1))  
 ETATR = (PHI\*\*BXPART-1)/BXPART  
 CL = TVCL\*EXP(ETATR)

## Heavy tailed transformation

HTPART = THETA(1)  
 ETATR = ETA(1)\*SQRT(ETA(1)\*ETA(1))\*\*HTPART  
 CL = TVCL\*EXP(ETATR)

# ベースライン値一定(定常状態)の仮定

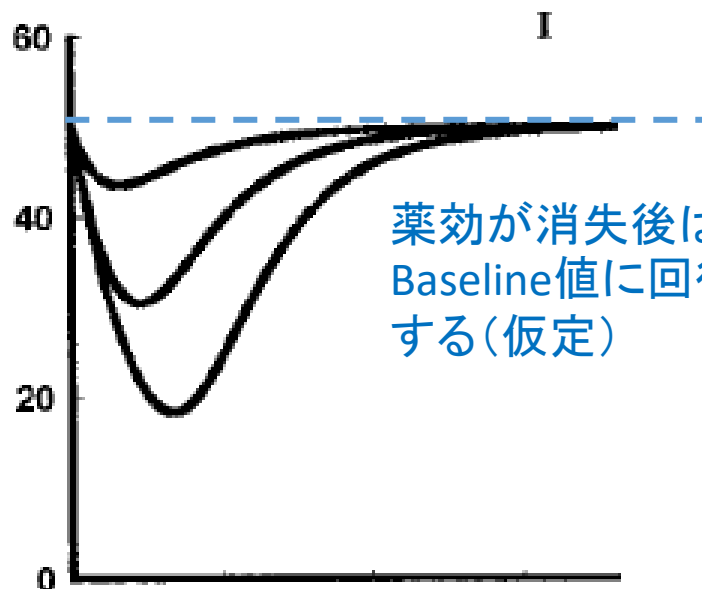
間接反応(indirect response)モデル



$$\frac{dR}{dt} = kin \cdot (1 \pm f_1(C)) - kout \cdot (1 \pm f_2(C)) \cdot R$$

$R(0) = kin/kout$  ; **baseline response (一定値を仮定)**

薬剤投与がなければ、Baseline値が持続する(仮定)



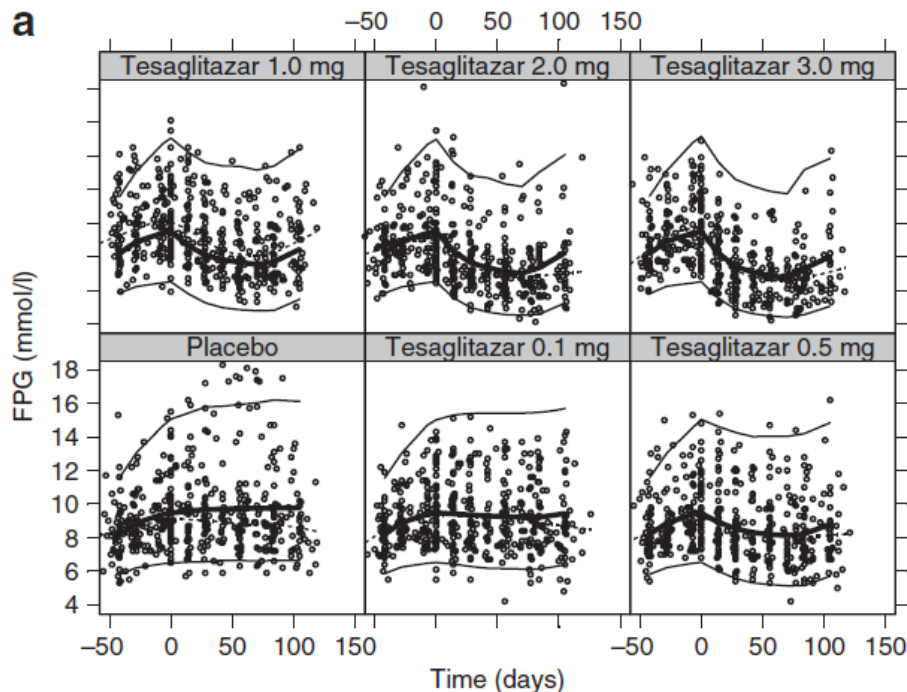
# ベースライン値一定の仮定が成立しない場合

- 前治療のウォッシュアウト期間の不足
- 日内変動
- 疾患進行(自然歴)、プラセボ効果



# ベースライン値一定の仮定が成立しない場合

- 前治療のウォッシュアウト期間の不足



FPG : 空腹時血糖

- 前治療ありの患者集団では、6週のrun-in期の後もFPGは上昇を続ける(プラセボ群)
  - ベースライン値≠定常状態のモデルで対応する

\$PK

BASE = THETA(.) \* EXP(ETA(.)) ; BSL FPG

KOUT = THETA(.)

WASH = THETA(.) \* EXP(ETA(.)) ; w/ prior therapy

IF (NAIV.EQ.1) WASH=0 ; w/o prior therapy

KIN = KOUT \* BASE

F2 = BASE ; BSL FPG

\$DES

DADT(2) = KIN\*(1+WASH)-

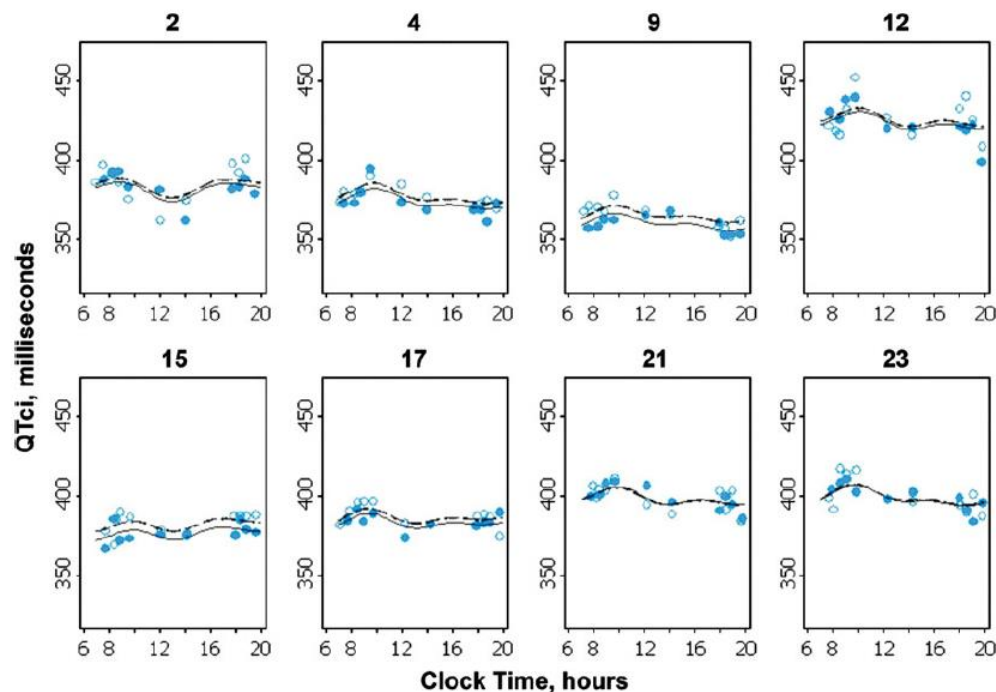
KOUT\*A(2)\*(1+EMAX\*CP/(CP+EC50)) ; FPG

Hamren, et al. Clin Pharmacol Ther. (2008)

[Models for plasma glucose, HbA1c, and hemoglobin interrelationships in patients with type 2 diabetes following tesaglitazar treatment](#)

# ベースライン値一定の仮定が成立しない場合

- 日内変動



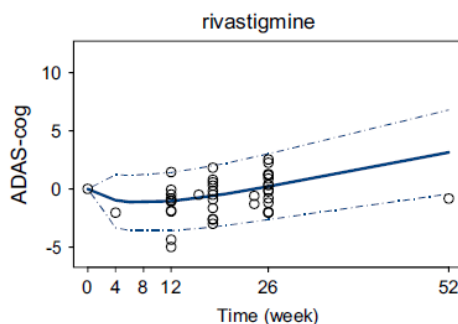
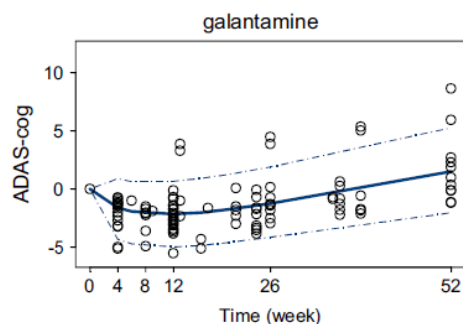
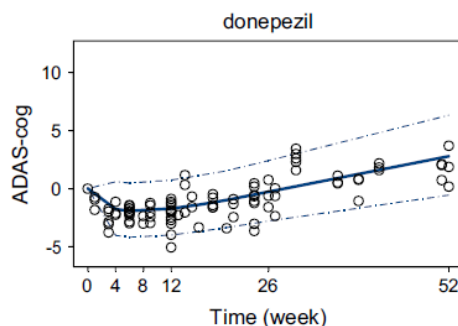
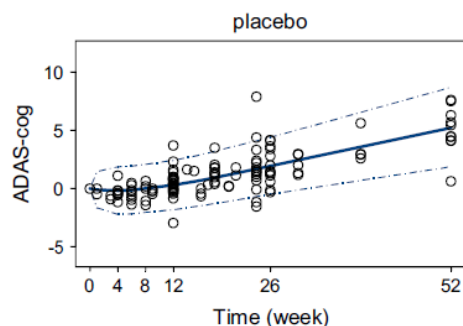
- QTc間隔データは日内変動パターンを示す(24時間周期)
  - コサイン関数でモデル化する

$$QT_{ij} = QTcm_i \cdot RR_{ij}^{\alpha_i} \cdot (1 + CIRC_i) \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$$

$$CIRC_i = A_{1,i} \cos[2\pi(t - \phi_{1,i})/24] + A_{2,i} \cos[2\pi(t - \phi_{2,i})/12] + A_{3,i} \cos[2\pi(t - \phi_{3,i})/6]$$

# ベースライン値一定の仮定が成立しない場合

- 疾患進行(自然歴)、プラセボ効果



- アルツハイマー型認知症は進行性疾患であり、ADAS-cogスコアは悪化を続ける(プラセボ群)
  - 疾患進行モデル、プラセボ効果モデルを構築する

$$S(t) = S(0) + \underbrace{\alpha \cdot t}_{\text{疾患進行}} + \underbrace{PD_{pbo}(t)}_{\text{プラセボ効果}} + PD_{drug}(t) + \varepsilon$$

$$PD_{pbo}(t) = \beta_p \cdot (e^{-Kel_p \cdot t} - e^{-Keq_p \cdot t})$$

# まとめ

- なぜPK/PD関係をモデル化するのか？
- 様々なPK/PDモデル(構造モデル)
  - 薬理作用のモデル
  - 薬効の遅延を説明するモデル
- PK/PDモデルの構築手順
- PK/PDモデルのピットフォール
  - ベースライン値に置いた仮定の間違い