

演習1

PK/PD解析を用いた用法・用量設定 - 解答編 -

課題1

- PK/PDモデリング
 - NONMEM コントロールファイルを完成させる

run001.mod

\$DES

; PD-----

IL6 = A(11) ; IL6 concentration

IL6AUC = A(4) ; cumulative IL6 AUC

RL = $\frac{EMAX * (CP^{**HILL})}{(EC50^{**HILL} + CP^{**HILL})}$; Stimulation effect on IL6 release

IH = $IMAX * IL6AUC / ((IC50 / (KPRIM^{**}(NDOSE - 1))) + IL6AUC)$; Inhibition effect
(negative feedback) on IL6 release

DADT(4) = IL6 ; cumulative IL6 AUC

DADT(5) = $KDEG * IL6BASE + RL * (1 - IH) - KTR * A(5)$; IL6 release

DADT(6) = $KTR * A(5) - KTR * A(6)$; Transit compartment 1

DADT(7) = $KTR * A(6) - KTR * A(7)$; Transit compartment 2

DADT(8) = $KTR * A(7) - KTR * A(8)$; Transit compartment 3

DADT(9) = $KTR * A(8) - KTR * A(9)$; Transit compartment 4

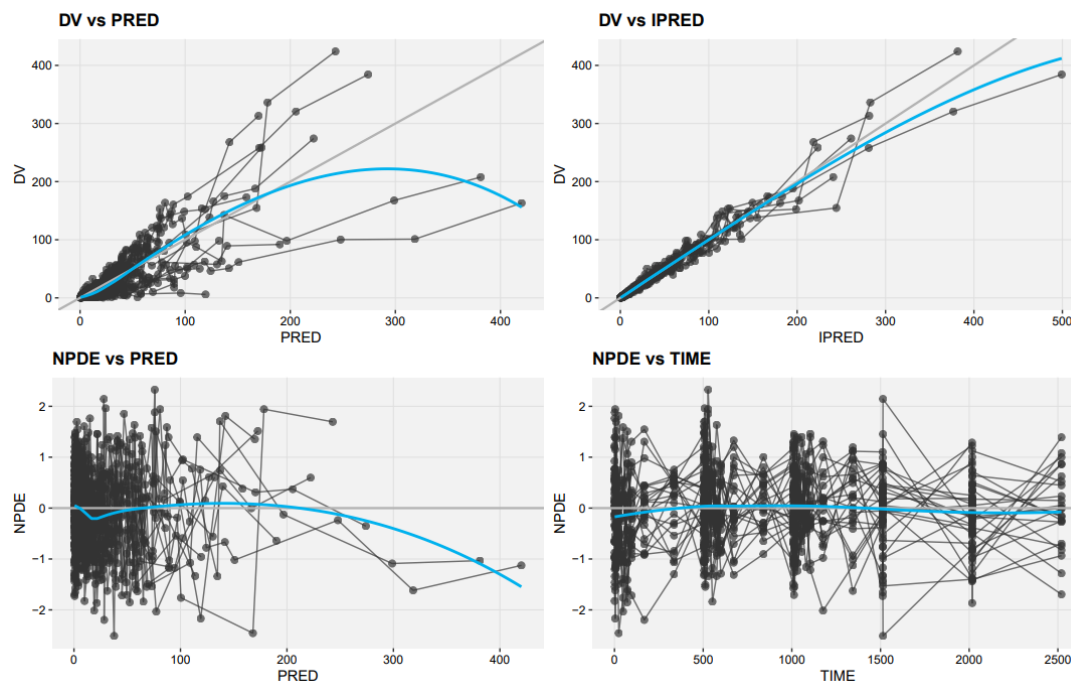
DADT(10) = $KTR * A(9) - KTR * A(10)$; Transit compartment 5

DADT(11) = $KTR * A(10) - KDEG * A(11)$; Plasma IL6

課題1の結果

- PK/PDモデルのパラメータ推定値及びGOFプロット

Parameter	Estimate	RSE
TVEMAX (pg/mL/h)	261.6	0.178
TVEC50 (ug/mL)	3.83	0.151
TVHILL	1.60	0.0078
TVIMAX	0.743	0.0066
TVIC50 (pg*h/mL)	9261	0.0469
TVKDEG (/h)	0.297	0.0268
TVKPRIM	4.90	0.0844
TVMTT (h)	0.467	0.0200
Proportional error (%)	0.138	0.0292
OMEGA EC50 (variance)	0.292	0.950
OMEGA HILL (variance)	0.081	0.630

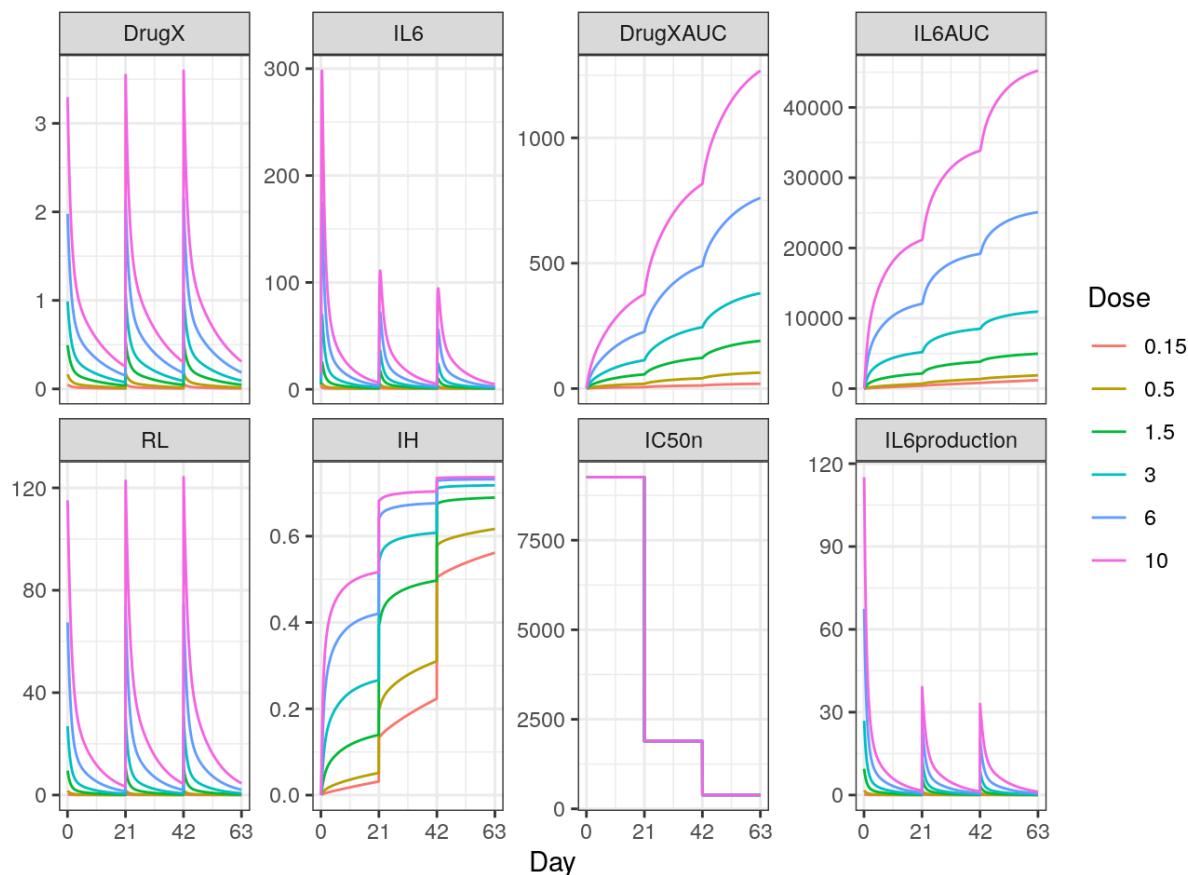


OFV = 1332.847

※ FO法で推定

課題1の結果

- Q3W投与時のDrug X濃度、IL6濃度、各パラメータの推移



課題1のモデル構築手順

詳細は講義資料
「PK/PDモデル」
を参照

- 薬効モデル : **Sigmoid Emax model** を選択
- PK/PDモデルの構築手順 : **段階的アプローチ (IPP)** を選択
- ベースライン値のモデル : **B2 method** を選択

NONMEMコントロールファイル (一部抜粋)

```
$INPUT ID DOSE ... ICL IV1 IQ IV2
```

```
$DATA pkpd02.csv IGNORE=@ IGNORE(DVID.EQ.1) IGNORE(BSLFL.EQ.1)
```

```
$PK
```

```
CL = ICL
```

```
V1 = IV1
```

```
...
```

```
; Assume baseline deviates from observed value by the same variability of residual error
```

```
REWT = SQRT(ADDERR**2 + (PROPERR**2)*(IL6BSL**2))
```

```
IL6BASE = IL6BSL + REWT*ETA(9)
```

```
$DES
```

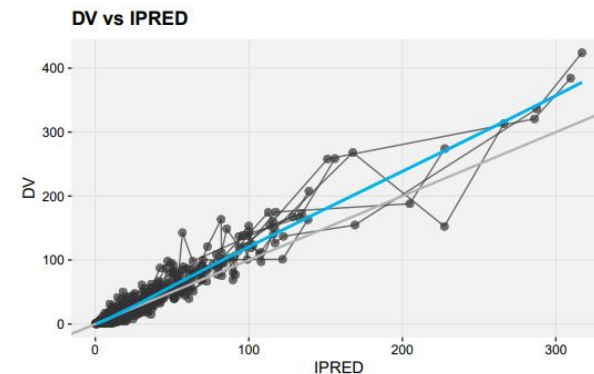
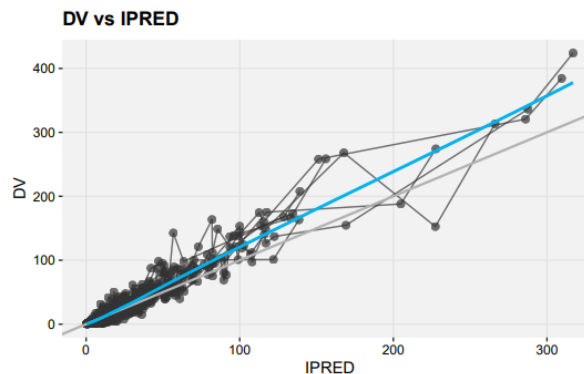
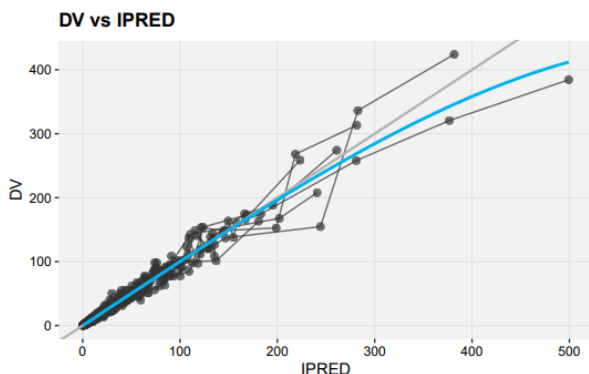
```
RL = EMAX*(CP**HILL)/(EC50**HILL + CP**HILL)
```

薬効モデルの検討

Sigmoid Emax model
OFV = 1333

Emax model
OFV = 2166

Linear model
OFV = 3134



ϵ -shrinkage : Sigmoid Emax model = -0.1%, Emax model = -2%, Linear model = -0.5%

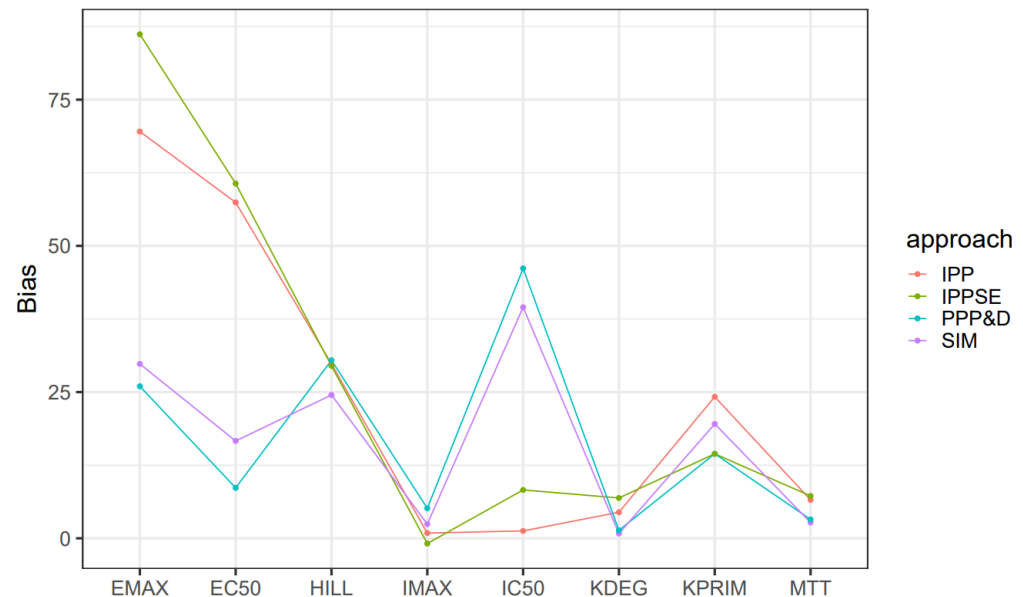
- Sigmoid Emax modelのOFVが最も小さい
- Emax model, Linear modelでは高濃度域を過小予測

※ FO法で推定

同時・段階的アプローチ

approach	runtime
IPP	00:03:06
SIM	00:19:45
PPP&D	00:11:21
IPPSE	00:12:12

※ runtimeは環境により変わります



$$\text{Bias} = |(\theta_{\text{est}} - \theta_{\text{true}}) / \theta_{\text{true}}| \times 100$$

θ_{est} : 推定値
 θ_{true} : 真値

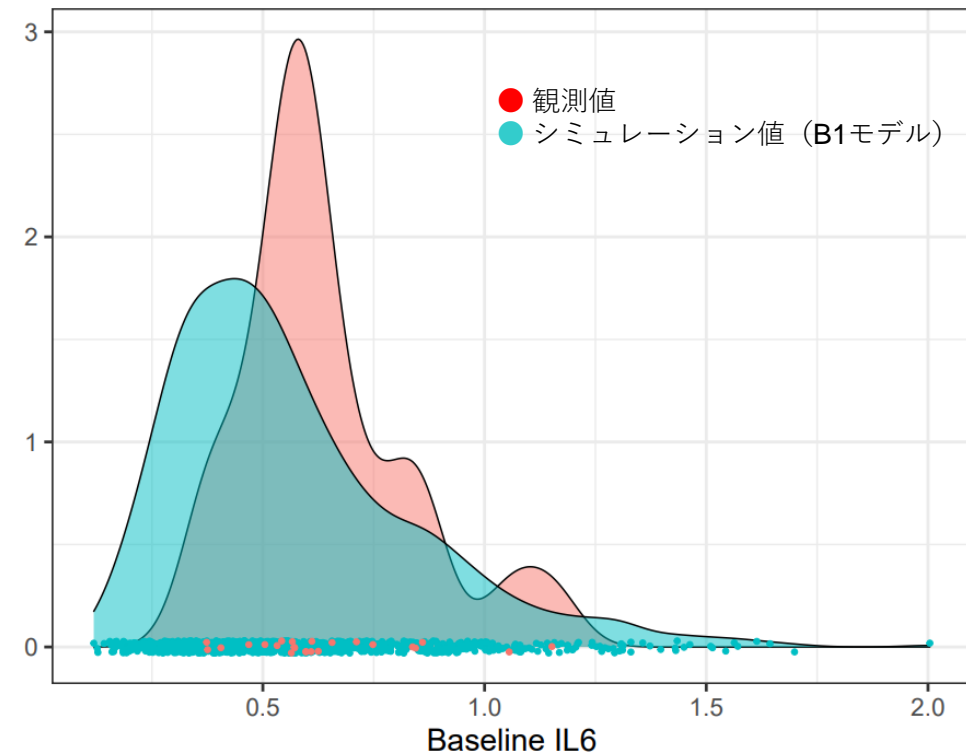
- 計算時間はIPP < PPP&D ≒ IPPSE < SIM
- (今回は) SIMとPPP&Dの方がPDパラメータの推定値は正確で、モデルの予測性も高かった

※ FO法で推定 (FOCE-I法ではIPPSEの推定値はIPPよりも正確だった)

ベースライン値のモデル

method	runtime
B2	00:03:06
B1	00:03:55

※ runtimeは環境により変わります



- 計算時間はB2 > B1
- B1モデルからのシミュレーション値と観測値の分布は一致しなかった

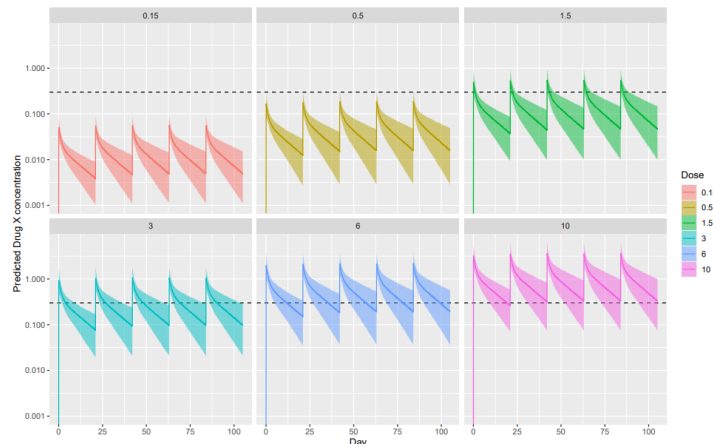
※ FO法で推定

課題2

Step-up dose regimen提案の方針

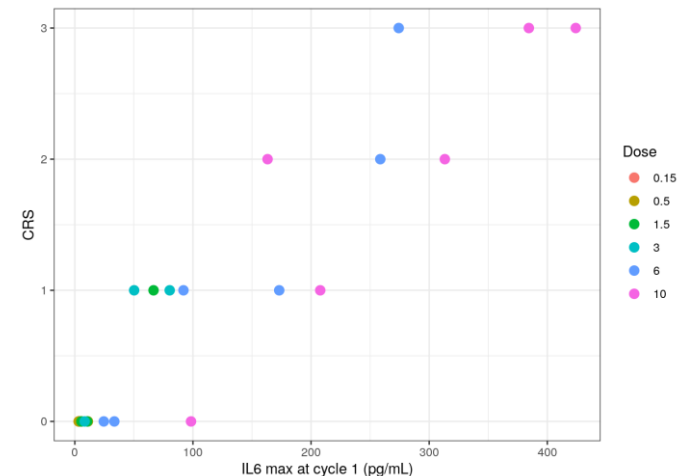
- Target dose : 10 mg (DE part stage 1で経験した最大用量かつ非臨床データから有効性が期待される)
- 1回目のstep-up dose : 3 mg以下? (G2以上のCRSが発現していない)
- IL6の目標値 : およそ200 pg/mL (各サイクルのCRS発現とIL6の関係は同じと仮定)

固定用量 (0.15 ~ 10 mg) Q3W投与時の血中濃度



点線：非臨床データから推定されたDrug X目標濃度 (0.3 µg/mL)

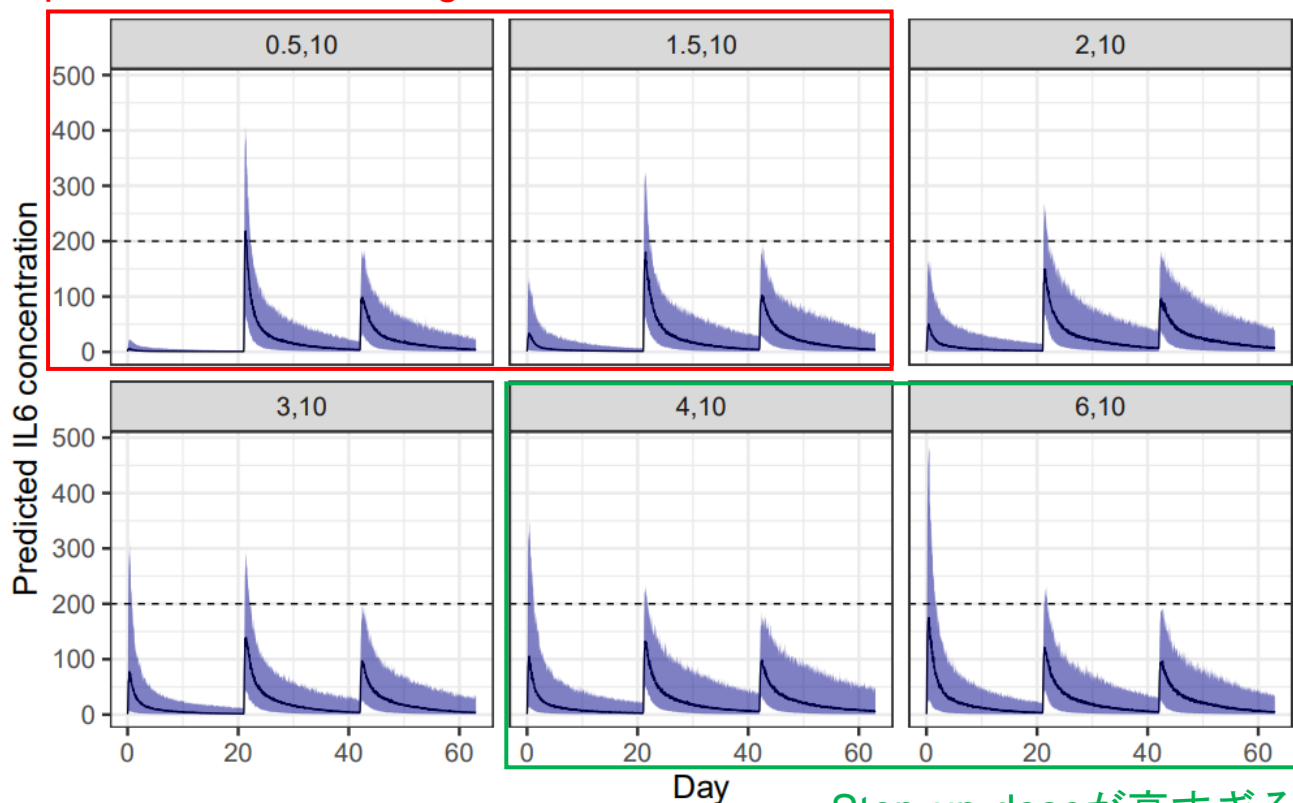
DE part stage 1の結果



課題2

• Step-up dose 1回の場合（IL6濃度予測）

Step-up doseが低すぎてtarget doseでIL6が上昇すると予測

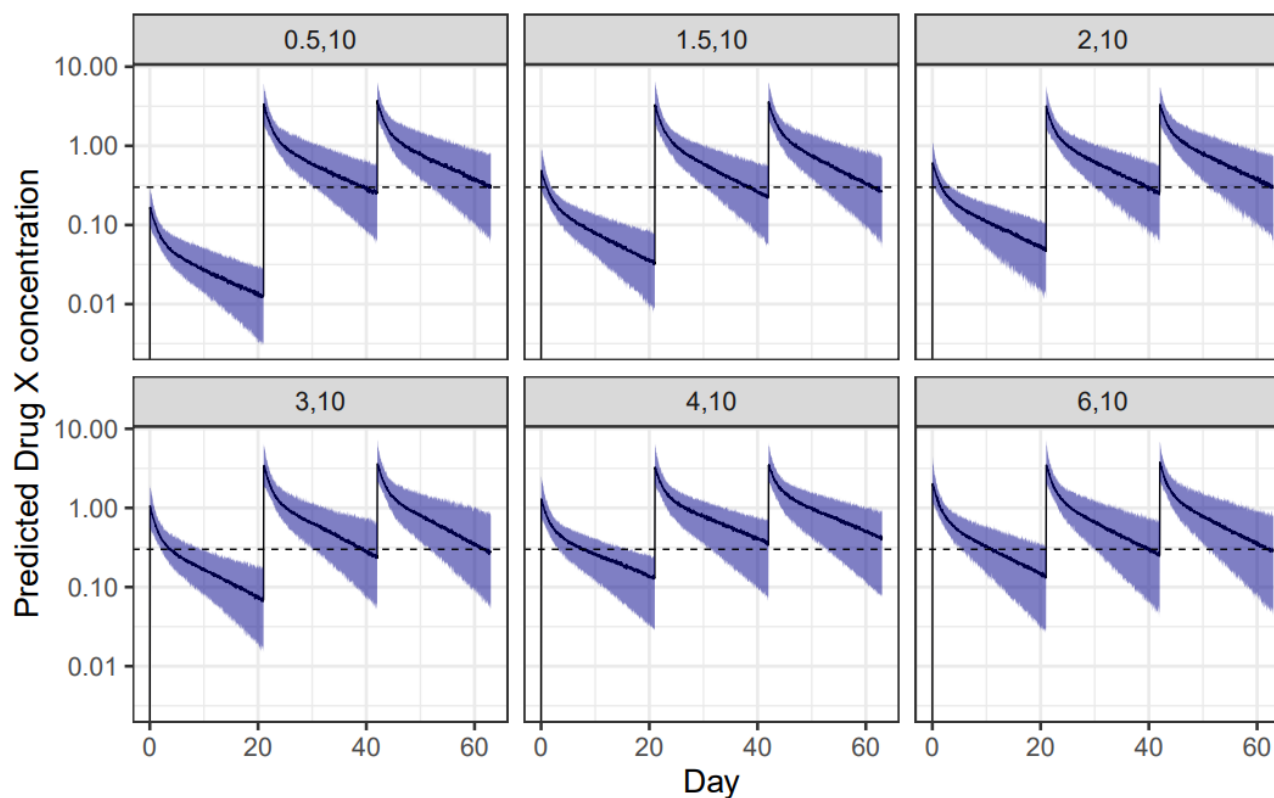


— median
■ 90%予測区間

Step-up doseが高すぎると予測

課題2

- Step-up dose 1回の場合（Drug X濃度推移）

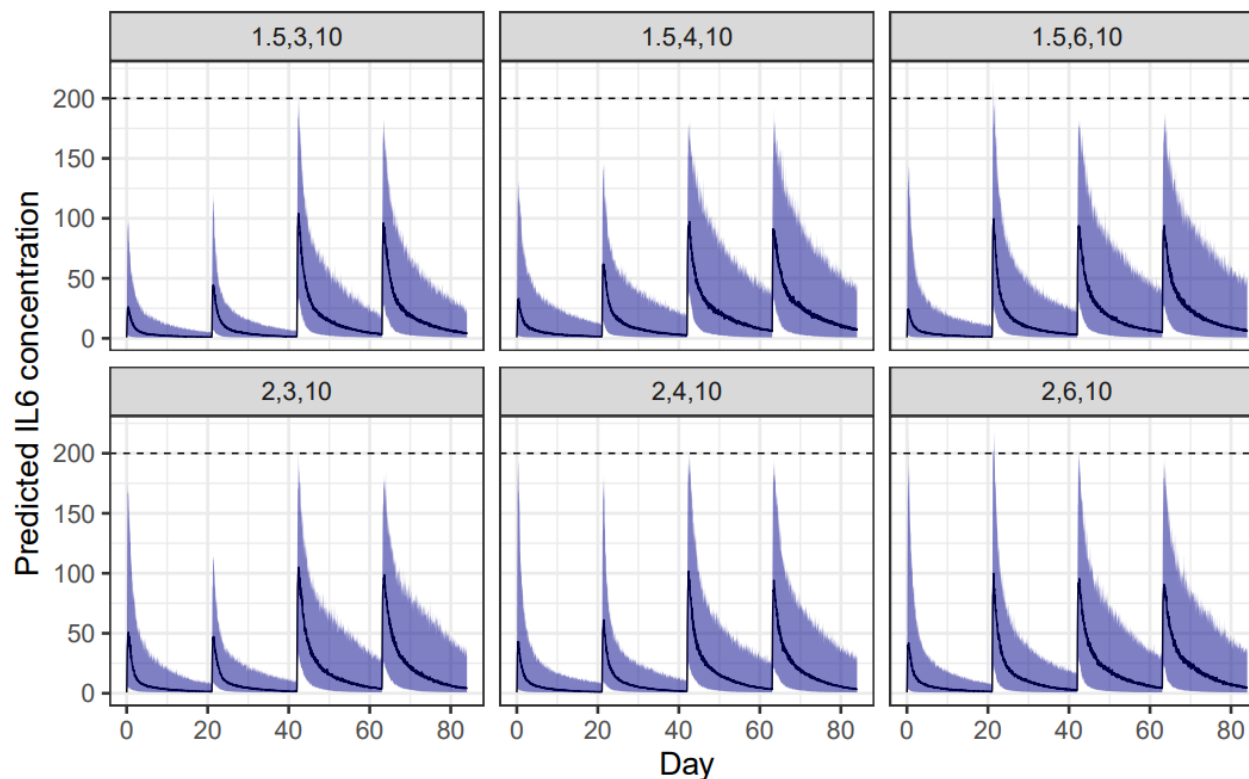


— median
 ■ 90%予測区間

課題2

• Step-up dose 2回の場合（IL6濃度推移）

IL6を目標値（200 pg/mL）以下に抑えることができると予測



— median

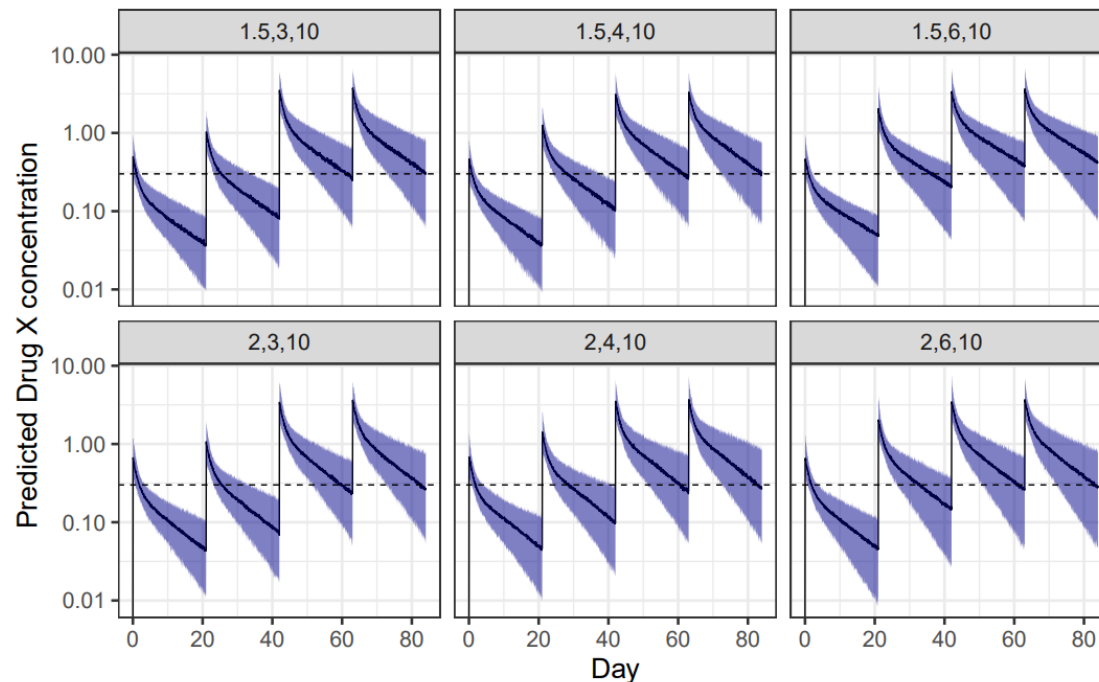
■ 90%予測区間

課題2

• Step-up dose 2回の場合（Drug X濃度推移）

Drug X目標濃度（0.3 $\mu\text{g/mL}$ ）到達までに時間がかかる

Step-up dosingをQWに変更？ - PK/PDモデルの限界（IL6放出のnegative feedbackは経験的なモデル）から、投与間隔の変更提案は難しいか



— median
■ 90%予測区間

まとめ：演習1で学んだこと

- PK/PDモデル構築の手法を体験した
- シミュレーションに基づく用法・用量設定を体験した