

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K00057

研究課題名（和文）母集団薬物動態解析の個人差を考慮した解析法の拡張と試験計画法

研究課題名（英文）Extending analysis methods for population pharmacokinetic to account for individual differences and study design

研究代表者

鈴木 明日香（根本明日香）（Suzuki, Asuka）

帝京大学・公私立大学の部局等・講師

研究者番号：20722482

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：母集団薬物動態解析の目的は個人間差と関連する患者属性を見出す共変量選択の問題である。時間-濃度曲線の全般にわたるデータ取得が望ましいが、現実の制約から、限定されたサンプリング計画によるデータとなる点が実践上の課題であった。成果として、最尤法による推定の目的関数の拡張として、線形近似した目的関数をもとにした更なる近似式である疑似OFVを提案した。サンプリングデザインに依存した検出力の変動に対して頑健な方法である。併せて、被験者への負担を減ずることができるという利点から、事前情報を用いたベイズ流モデリングを想定した必要症例数の決定方法は限定されたサンプリングの問題に対して有用であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母集団薬物動態解析のために、適切な計画に基づく臨床薬理試験の実施が求められているが、多数の時点で繰り返し採血を行い、また、生活上不都合のある時間帯に採血を行う研究計画は被験者に過大な負担をかけるものであり、実際には実施が難しいために本来の研究の目的を達成することができないという問題があった。限定されたサンプリングにもとづくデータの情報不足への対処法として、疑似OFVを目的関数とする新しい方法を考案し、また、ベイズ流モデルパラメータ推定を行う状況での研究計画法として症例数計算の事例を示し、問題の解決に向けて一定の進歩を達成した。

研究成果の概要（英文）：The objective of population pharmacokinetic analysis is a covariate selection problem to find an association between inter-individual differences and patient attributes. Although it is desirable to obtain data over the entire range of the time-concentration curve, there are practical limitations on sampling design to obtain blood drug concentration data, which has been a challenge in practices of clinical pharmacology. As the research outcomes, as an extension of the objective function for estimation by the maximum likelihood method, we proposed a further approximation, pseudo-OFV, based on a linear approximation of the objective function. This method is robust in the vulnerability where a detection power varies depending on the sampling design. In addition, we showed that sample size calculation assuming Bayesian modeling with prior information is useful for limited sampling problems because it has the advantage of reducing the burden on subjects.

研究分野：臨床薬理学、生物統計学

キーワード：非線形混合効果モデル 母集団薬物動態解析 階層モデル母数のベイズ推定 モデリングでの共変量組み入れ基準 尤度比検定 デビアンズ統計量 数値実験

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

新薬開発や体内動態の個人間差を考慮した個別化薬物治療法の開発といった目的のために、臨床薬理試験を行って経時的に取得した血中薬物濃度推移のデータの薬物動態モデルによる検討は必要不可欠である。母集団薬物動態 (PPK) 解析の目的の一つは、血中薬物濃度の個人間変動と関連する患者属性を見出すことであり、モデル構築の共変量選択の問題と言い換えることができる。理論的には、時間 - 濃度曲線の全般にわたってデータを得る十分な (dense) サンプルングデザインに基づくデータを前提としており、適切な計画に基づいたデータ取得が求められるが、現実には、この前提を満たさないデータ、すなわち、実施上の制約から、限定されたサンプリング計画 (Limited sampling design) によるデータについて解析を行う場合が多く、臨床薬理学の実践上の課題である。研究開始当初の背景として以下の2点があった。

(1) 28年度まで受けた科研費により行った研究 (研究科題名: 集団 PK/PD 試験の計画法の開発、課題種目: 基盤研究 C 一般、課題番号: 26330049) で、限定された (limited) サンプルングデザインによるデータの活用方法の一つとして、既存の PPK モデルの母数推定値を事前情報として、個人の薬物代謝能の高低と関連のある離散変数を導入した新たな PPK モデルの母数をフルベイズ流に推定する方法を提案した。適用事例として、アルコール代謝遺伝子の遺伝子型と限定されたサンプリングデザインにより取得された血中アルコール濃度推移のデータに適用し、遺伝子型の生体内アルコール代謝への影響を明らかにした。このアプローチは、薬物代謝遺伝子の遺伝子型と生体内薬物代謝との関連を調べる目的で広く活用される可能性を秘めている。その際に、臨床薬理試験の計画方法として、必要症例数の計算方法が重要となる。この点について、実施方法と実施結果を事例を通して示すことが必要であった。

(2) 一般的なモデルに含める共変量の選択の方法は、当該の共変量を含めたモデルと含めないモデルを比較する尤度比検定に基づく。限定されたサンプリングデザインによるデータに対して、単純にこの方法を適用すると、血中濃度の個人差が大きい時点のデータが比較的少ないことが原因で、検出力不足となることがある。データの情報不足に対して何らかの工夫により対処するような限定されたサンプリングデザインに適した共変量選択の方法の開発が求められていると考えた。

### 2. 研究の目的

モデルに含める共変量の選択は母集団薬物動態モデリングの主要な目的であるものの、限定されたサンプリングデザインに特化した共変量選択の方法は開発されておらず、その検討は喫緊の課題である。28年度まで受けた科研費により行った研究で明らかになったこれらの点に焦点をあて、本研究では、以下の2点を目的とする。

(1) PPK 解析でのパラメータ推定の過程で最大化を目指す目的関数の拡張を目指す。

(2) 限定されたサンプリングデザインにより取得された血中薬物等濃度推移のデータを活用する場合の必要症例数の計算を含む試験計画方法について研究を行う。

### 3. 研究の方法

(1) 限定されたサンプリングデザインに基づくデータ (時間 - 濃度曲線の後半がないタイプのデータ) を想定し、母集団薬物動態解析で一般的に用いられている解析ソフトウェアである NONMEM において、共変量選択の指標として計算されるデビアンズ統計量の拡張を検討する。

(2) 適切な統計量について理論的検討を経て、ソフトウェアでの計算方法を確立する。現実を模倣する制約条件下で臨床薬理試験の仮想データを生成し、確率的シミュレーションにより、従来法と提案法の比較を行い、提案法が優れていることを示す。

(3) 提案法で解析を行う時の必要症例数の算出法、サンプリング計画の方法を示す。数理統計学的視点からの考察を加え、提案手法の限界を明らかにする。

### 4. 研究成果

(1) サンプルング時点の欠損による検出力の低下に対して頑健な性質を持つ拡張したデビアンズ統計量の提案を目指して検討を行い、Wang が導出した FOCE 法により近似した目的関数 (Wang Y. Derivation of various NONMEM estimation methods. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2007;34(5):575-93. の Equation 26)

$$OFV_{ij} = -2 \times \ln L_{ij}(\boldsymbol{\theta}, \sigma^2, \boldsymbol{\Omega} | y_{ij}) - \text{constant}$$

$$= \ln \left[ f'(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}})^T \boldsymbol{\Omega} f'(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}) + f(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}})^2 \hat{\sigma}^2 \right] + \frac{[y_{ij} - f(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}) + f'(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}) \hat{\boldsymbol{\eta}}_i]^2}{f'(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}})^T \boldsymbol{\Omega} f'(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}}) + f(t_{ij}, \hat{\boldsymbol{\eta}}_i, \hat{\boldsymbol{\theta}})^2 \hat{\sigma}^2}$$

を基にすることを考えた。ただし  $OFV_{ij}$  は、最尤推定の際に最大化する目的関数の個人  $i$  の時点  $j$  の部分をあらわす。目的関数を計算するために必要な個人および時点ごとの数値は、Khandelwal (Khandelwal A, Harling K, Jonsson EN, Hooker AC, Karlsson MO. A fast method for testing covariates in population PK/PD Models. *AAPS J.* 2011;13(3):464-72.) により、ソフトウェア NONMEM に新たに実装された出力方法を利用して取得できることを確認し、もとの目

関数のうち緑色で示した部分を置き換えることにより、次の疑似 (pseudo) 目的関数  $OFV_{ij}$  の新たな近似式を考案した。

Pseudo  $OFV_{ij}$

$$= \ln \left[ f'(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta})^T \Omega f'(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta}) + f(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta})^2 \hat{\sigma}^2 \right] + \frac{[f(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta}) \cdot \hat{\sigma} + f'(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta}) \hat{\eta}_i]^2}{f'(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta})^T \Omega f'(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta}) + f(t_{ij}, \hat{\eta}_i, \hat{\theta})^2 \hat{\sigma}^2}$$

提案法は、以下の手順により共変量を PPK モデルに含めるかどうかを決定するものとして考案した。なおこの発表時点では、帰無仮説の下での疑似 OFV の分布の 5 パーセンタイルを棄却基準値として便宜的に使用したが、提案された統計量 (疑似 OFV) は、もはやカイ二乗分布に従わないことを確認していた。:

手順 1-1. 密なサンプリングデザインを想定し、観測が不足している時間領域をカバーする仮定の追加サンプリング時点を決める。

手順 1-2. 以下の手順で疑似 OFV を求める:

- 1) 2つの入れ子モデル、すなわち、対立仮説に相当する共変量を含めた PPK モデルおよび帰無仮説に相当する共変量を含めない PPK モデルを設定してそれぞれ PPK パラメータを推定し、すべての実サンプリング時点の  $OFV_{ij}$  を出力する。
- 2) NONMEM で生成された出力値を用いて、仮想的な追加サンプリング時点ごとに疑似  $OFV_{ij}$  を算出する。
- 3) 2つの入れ子モデルのそれぞれについて、 $OFV_{ij}$  と疑似  $OFV_{ij}$  の全時点および全個人について和を合計して、疑似 OFV を求める。その後、2つのモデル間の疑似 OFV の差を計算する。

手順 1-3. 疑似 OFV を棄却基準値と比較し、帰無仮説を棄却するかどうかを決定する。

提案法は、臨床薬理学の実務家の中で一般的に利用されている NONMEM を使って出力される数値を使って 1 ステップで計算でき、従来法で問題であったサンプリングデザインに依存的な検出力の変動に対して頑健であるという特徴がある。以上の成果は、国際学会 (The 6th International Society for Biopharmaceutical Statistics, 26-30 August 2019 at Kyoto International Conference Center in Kyoto) で発表し、その後の検討結果と合わせてまとめ、公表することを予定している。

(2) 限定されたサンプリングデザインに基づくデータのための疑似 OFV を統計量とした尤度比検定を考案したが、提案した統計量がもはやカイ二乗分布に従わないことを確認した。課題として残った棄却基準値の定め方について検討を行った。第一の候補として、パラメトリックブートストラップによる棄却域を決定する以下の手順の方法を考案し、従来法である通常の尤度比検定と検出力を比較した:

手順 2-1. 限定されたサンプリングデザインにより取得されたデータについて帰無仮説下での PPK モデル母数の推定値を取得する。

手順 2-2. これを用いてパラメトリックブートストラップ法により疑似 OFV の差の分布を求め、上側 5% 点を求め、これを棄却基準値とする。

手順 2-3. 限定されたサンプリングデザインにより取得されたデータについて提案法により疑似 OFV の差を計算し、手順 2 で求めた棄却基準値と比較し、注目する共変量を含むモデルを選択するかどうかを決定する。

提案法の評価結果を以下に示す。数値実験において現実を模倣したシナリオ下で仮想データを 1000 セット発生させ、共変量を含むモデルが選択された場合の割合を算出した結果、例として、サンプリング時点: 薬物投与後 1、3、6、12 時間後の場合、従来法である尤度比検定では検出力 0.72 との結果に対して、提案法の検出力は 0.52 であり、従来法の方が優れているという結果が得られた。この結果については、国際学会 (29<sup>th</sup> PAGE Virtual Meeting, 2-3 & 6-7 September 2021) において発表を行った。

棄却基準値を決定する方法について、引き続いての検討が必要な課題として残る結果となった。案として、手順 3 で得た疑似 OFV の差を利用して、並べ替え検定を構成することができると考えている。この点について、さらに検討を追加する予定である。

(3) 事前情報として PPK モデルの母数が推定されている状況を想定し、ある薬物の代謝および排泄が、性別、遺伝子型、疾患の有無といった二値変数であらわせる特性によって影響を受けるかどうかという特定の仮説をベイズ流アプローチによって検証するときの、研究計画のための症例数計算の方法を示した。以下のシミュレーションシナリオに基づき、数値実験を行った。事前情報を基本の PPK モデルとし、クリアランスなどの PK パラメータが対数正規分布すると仮定した階層モデルを仮定して、被験者毎 1 時点のデータを用いてベイズ流にパラメータの事後分布を推定し、クリアランス推定値の 95% 信用区間の上限が対照群の集団平均値の真値として設定

した値を下回った場合、二値変数の影響ありと判断することとした。

全員同じ投与後時間で被験者ごとに1時点の採血

二つの集団から同じ人数の被験者が登録される

片方の集団では薬物のクリアランスの母集団での幾何平均が対照集団の0.8倍である

数値実験の結果、一例として、サンプリング時間を投与後40時間1時点とした場合、検出力0.8の必要症例数は2群合計60例という結果が示され、この方法は現実的に適用することができると考えられた。この結果については、国際学会(29<sup>th</sup> International biometric conference, Barcelona International Convention Centre, Barcelona, Spain, 8-13 July 2018)において発表を行った。

限定されたサンプリングデザインによるデータは、従来法ではPPKモデルのすべての母数を推定するに足る情報を持たない。このようなデータの活用の際に、基本となるPPKモデル母数が事前情報として存在する場合にベイズ流に注目するパラメータについて事後分布を推定する方法は、被験者への負担が少なく、実施が容易でコストが低く抑えられるという利点がある。そのための研究計画の要である必要症例数の決定の手順を現実の事例を想定して示し、利用可能であることを確認した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Watanabe Junko, Watanabe Mariko, Yamaoka Kazue, Adachi Misa, Suzuki Asuka, Tango Toshiro, Professor Visiting	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of 'SPRAT' programme for dietary and lifestyle education to improve psychosomatic symptoms and dietary habits among adolescents: a cluster randomised controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Public Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12889-022-12832-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Aso Yasuko, Suzuki Asuka, Nojiri Yuka, Mochizuki Yukiko, Shimozono Mihoko, Naganuma Yuki, Yamaoka Kazue	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of an educational programme for people who have difficulty decluttering and organising: A randomised controlled trial in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Health & Social Care in the Community	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hsc.13693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishida Takehiro, Yamaoka Kazue, Suzuki Asuka, Nakata Yoshinori	4. 巻 44
2. 論文標題 Effectiveness of polypharmacy reduction policy in Japan: nationwide retrospective observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Pharmacy	6. 最初と最後の頁 357 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11096-021-01347-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 杉山寛行, 鈴木明日香	4. 巻 74
2. 論文標題 日本での新規抗菌薬開発へのpull型インセンティブ導入のための新規抗菌薬の価値評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 107-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Elkhaili El Alami LS, Nemoto A, Nakata Y	4. 巻 3
2. 論文標題 Investigation of users' experiences for online access to their electronic health records in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Global Health & Medicine	6. 最初と最後の頁 37-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35772/ghm.2020.01073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Elkhaili El Alami LS, Nemoto A, Nakata Y	4. 巻 2
2. 論文標題 General patients' expectations on online accessibility to their electronic health records in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Global Health & Medicine	6. 最初と最後の頁 168-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35772/ghm.2020.01014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaoka Kazue, Nemoto Asuka, Tango Toshiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Comparison of the Effectiveness of Lifestyle Modification with Other Treatments on the Incidence of Type 2 Diabetes in People at High Risk: A Network Meta-Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1373 ~ 1373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11061373	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirai Takehiro, Nemoto Asuka, Ito Yoshinori, Matsuura Masaaki	4. 巻 181
2. 論文標題 Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 189 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-020-05615-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 浅田 真治, 根本 明日香, 桑原 恵介.	4. 巻 47(Suppl.2)
2. 論文標題 製薬企業におけるエビデンス創出に重要な知識・技能に関する横断調査.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 薬理と治療.	6. 最初と最後の頁 s159-s165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Konishi Y, Nakata Y, Nemoto A, Ushijima M, Matsuura M.	4. 巻 30(1)
2. 論文標題 The preoperative risk factors of postoperative self-extubation in elderly patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Risk Saf Med.	6. 最初と最後の頁 9-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JRS-180011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Junko, Watanabe Mariko, Yamaoka Kazue, Adachi Misa, Nemoto Asuka, Tango Toshiro	4. 巻 71
2. 論文標題 Associations between Subjective Psychosomatic Symptoms and Dietary Intakes as well as Lifestyle Habits among Middle School Students: A Cross-sectional Survey in Miyazaki, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi	6. 最初と最後の頁 167 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4327/jsnfs.71.167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe J, Watanabe M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T.	4. 巻 8(2)
2. 論文標題 School-based lifestyle education involving parents for reducing subjective psychosomatic symptoms in Japanese adolescents: study protocol for a cluster randomised controlled trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Open.	6. 最初と最後の頁 1 - 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2017-018938.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 根本明日香、牛嶋大	4. 巻 38(2)
2. 論文標題 定量的ハイスループットスクリーニングによる化学物質の生物学的活性評価のための統計学的手法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 93-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 麻生保子、斉藤雅茂、野尻由香、望月由紀子、下園美保子、根本明日香、山岡和枝	4. 巻 66(6)
2. 論文標題 看護・福祉系大学生における整理整頓への苦手意識に関連する要因	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 保健医療科学	6. 最初と最後の頁 630-639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe J, Watanabe M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T	4. 巻 8(2)
2. 論文標題 School-based lifestyle education involving parents for reducing subjective psychosomatic symptoms in Japanese adolescents: study protocol for a cluster randomised controlled trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2017-018938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nemoto A, Tango T	4. 巻 7
2. 論文標題 Does the behavioural type-specific approach for type 2 diabetes promote changes in lifestyle?: protocol of a cluster randomised trial in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2017-017838.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Aso Y, Yamaoka K, Nemoto A, Naganuma Y, Saito M	4. 巻 7
2. 論文標題 Effectiveness of a 'Workshop on Decluttering and Organising' programme for teens and middle-aged adults with difficulty decluttering: a study protocol of an open-label, randomised, parallel-group, superiority trial in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e014687 ~ e014687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2016-014687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nemoto A, Matsuura M, Yamaoka K	4. 巻 84
2. 論文標題 A Bayesian Approach for Population Pharmacokinetic Modeling of Alcohol in Japanese Individuals	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Current Therapeutic Research	6. 最初と最後の頁 42 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.curtheres.2017.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 渡邊純子、渡辺満利子、山岡和枝、安達美佐、根本明日香、丹後俊郎	4. 巻 59(1)
2. 論文標題 中学生の食事摂取量と運動習慣との関連性 熊本県の横断調査結果から	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 学校保健研究	6. 最初と最後の頁 19-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Asuka Suzuki
2. 発表標題 Applying parametric bootstrap to generating a distribution of pseudo-objective function value difference for model selection in population pharmacokinetic analysis under time zone-specific nonexistence of observations
3. 学会等名 29th PAGE 2021 meeting, Online (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takehiro Ishida <sup>1</sup> , Asuka Suzuki, Kazue Yamaoka, Yoshinori Nakata.
2. 発表標題 Effectiveness of polypharmacy Reduction policy in Japan: Nationwide Restrospective Observational Study
3. 学会等名 ISPE's 13th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asuka Suzuki
2. 発表標題 Diversity indices and statistical methods used in studies addressing dysbiosis applied to compositional data of the gut microbiota
3. 学会等名 The 42nd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井岳大、根本明日香、伊藤良則、松浦正明
2. 発表標題 トリプルネガティブ乳癌での無増悪生存期間の代替エンドポイントとしての妥当性の検討
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会(京都)2020.10.22-24
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 友里菜、高橋 恵美利、前田 恵里、岡田 裕子、高橋 雄太、土井 信幸、堀江 健夫、大林 恭子、根本 明日香
2. 発表標題 薬学生の吸入手技習得における標準手順書の有用性評価とピットホールの検証検討
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会, オンライン, 2020.10.24 - 11.1
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊純子、渡辺満利子、山岡和枝、根本明日香、安達美佐、丹後俊郎
2. 発表標題 中学生の心身の健康問題低減プログラム(SPRAT)ベースライン調査結果
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会, オンライン, 2020.10.20 - 22
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤佳代, 根本明日香, 奥原剛, 石川ひろの
2. 発表標題 地方自治体ウェブサイト公開されている HPV ワクチンに関する情報資料の適切性調査
3. 学会等名 第12回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会, オンライン, 2020.9.26 - 27
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nemoto A
2. 発表標題 Using A Behavior Change Techniques Taxonomy to Identify Active Ingredients within Interventions for Improving the appropriate use of polypharmacy for older people: A Meta-regression Combining Summaries of Binary Outcomes with Those of Count Outcomes.
3. 学会等名 2020 International Biometric Conference, オンライン (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaoka K, Watanabe J, Watanabe M, Adachi M, Nemoto A, Tango T
2. 発表標題 A cluster randomised controlled trial of lifestyle intervention for adolescents using 'SPRAT' program.
3. 学会等名 International Society for Clinical Biostatistics (ISCB41) 2020.08.23-27 (virtual conference platform, Krakow) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊純子, 渡辺満利子, 山岡和枝, 根本明日香, 安達美佐, 丹後俊郎.
2. 発表標題 中学生の心身の健康問題低減のための保護者協力型ライフスタイル教育プログラムの評価ベースライン調査結果.
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 友里菜, 高橋 恵美利, 前田 恵里, 岡田 裕子, 高橋 雄太, 土井 信幸, 堀江 健夫, 大林 恭子, 根本 明日香.
2. 発表標題 医療系学生の吸入手技習得における標準手順書の有用性評価のための無作為化比較試験.
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井 岳大, 根本 明日香, 松浦 正明.
2. 発表標題 抗がん剤審査における有効性判断基準の現状.
3. 学会等名 第11回日本臨床試験学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ezaka M, Tsukamoto J, Matsuo K, Tomioka T, Yamaoka K, Nemoto A, Kin N.
2. 発表標題 Hyperlactatemia after cardiac surgery impacts on hospital mortality and prolonged ICU stay in dialysis-dependent patients: a multicenter retrospective study.
3. 学会等名 32th Annual Congress of ESICM (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaoka K, Nemoto A, Tango T.
2. 発表標題 Comparison of the effectiveness of lifestyle modification and the other treatments in people at high risk of type 2 diabetes by a network meta-analysis.
3. 学会等名 International Society for Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野 将吾, 根本 明日香, 谷原 真一.
2. 発表標題 長崎県におけるレセプトデータに基づく高齢者への鎮痛剤処方の実態解明と対策立案.
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nemoto A.
2. 発表標題 A Robust Covariate Selection Method for the Limited Sampling Design in Population Pharmacokinetic Analysis.
3. 学会等名 The 6th International Society for Biopharmaceutical Statistics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布施 友紀恵, 大村 卓士, 江川 絵里香, 鈴木 愛, 園田 美和, 高屋 和彦, 天野 方一, 根本 明日香, 日吉 徹, 松浦 正明.
2. 発表標題 糖尿病教育入院後患者の治療成績に関する検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nemoto A, Nishikawa M.
2. 発表標題 Determining sample size for testing a specific hypothesis in population pharmacokinetic analysis when using Bayesian approach with prior information.
3. 学会等名 29th International Biometric Conference ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根本明日香
2. 発表標題 限定されたサンプリングデザインのための母集団薬物動態モデル構築での共変量選択の方法 .
3. 学会等名 2018年度 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊純子, 渡辺満利子, 山岡和枝, 根本明日香, 安達美佐, 丹後俊郎
2. 発表標題 中学生の心身の健康問題低減プログラム ( SPRAT ) 有効性研究の実施マニュアル策定 .
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根本明日香, 岩井裕美
2. 発表標題 高齢者の多剤併用における処方の適正化を目的とした介入方法で使われていた行動変容テクニックの分析 .
3. 学会等名 日本臨床試験学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊純子, 渡辺満利子, 山岡和枝, 安達美佐, 根本明日香, 丹後俊郎.
2. 発表標題 M市域における中学生の性別体格と食事摂取等ライフスタイルとの関連性.
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺満利子, 渡邊純子, 山岡和枝, 安達美佐, 根本明日香, 丹後俊郎
2. 発表標題 中学生における心身の健康問題の低減プログラム効果の評価: 現状調査に基づくプログラム策定
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安達美佐, 山岡和枝, 渡辺満利子, 安達美佐, 根本明日香, 丹後俊郎
2. 発表標題 糖尿病のための行動タイプ別アプローチを加えた教育プログラムの効果の評価; 研究計画とアプローチ方法
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安達美佐, 山岡和枝, 渡辺満利子, 横塚昌子, 渡邊純子, 根本明日香, 丹後俊郎
2. 発表標題 RTCによるエビデンスに基づく糖尿病・MetS等の効果的なライフスタイル教育方法
3. 学会等名 日本公衆衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 麻生保子、根本明日香、山岡和枝
2. 発表標題 整理整頓が苦手な若者への「片づけ・整理整頓」教室の実生活への波及効果
3. 学会等名 日本公衆衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊純子、渡辺満利子、山岡和枝、根本明日香、安達美佐、丹後俊郎
2. 発表標題 中学生のライフスタイルと心身の健康問題との関連性 - 宮崎市域の横断調査 -
3. 学会等名 日本公衆衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡辺満利子、渡邊純子、山岡和枝、根本明日香、安達美佐、丹後俊郎
2. 発表標題 中学生の心身の健康問題の軽減プログラムの効果の評価：無作為化比較試験プロトコル
3. 学会等名 日本公衆衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nemoto A, Matsuura M, Yamaoka K
2. 発表標題 A Bayesian approach for population pharmacokinetic modeling of alcohol in Japanese Subjects.
3. 学会等名 PAGE 2017 meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------