

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08436

研究課題名(和文)第Xa因子阻害薬の治療最適化を目指すPKPDモデル構築とモデル基盤メタアナリシス

研究課題名(英文) Model based meta-analysis and establishment of PBPK model for appropriate use of factor Xa inhibitor

研究代表者

佐藤 洋美 (Sato, Hiromi)

千葉大学・大学院薬学研究院・講師

研究者番号：30506887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では複数の第Xa因子阻害剤(FXaI)の臨床試験情報を統合し、モデル基盤メタアナリシス(MBMA)により各FXaIの最適用法・用量を推定すること、その前提となる薬物動態-薬効(PK-PD)の関係を生体評価系で確認することを目的とした。その結果、FXaIによって発症予防が期待される脳梗塞 および薬効過剰により誘発される可能性のある大出血の2種のイベント年間発生率と薬力学マーカーであるプロトロンビン時間比(PT比)の関係を予測することに成功した。本モデルのシミュレーションにより、FXaIの3薬剤の臨床用量の適切性を評価し、さらに最適化によるリスク低減の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

第Xa因子阻害剤(FXaI)は従来のモニタリングを必要としたワルファリンと比較して使い勝手が良く、心房細動患者の血栓予防のために急速に使用が拡大している。しかし用量最適化の検討は開発時になされていない。本研究ではモデル基盤メタアナリシスの手法により、薬剤の用量調整とリスク(脳梗塞発症の予防効果、大出血などの副作用頻度)の関係を予測することを可能にした。本研究で開発されたモデルは、患者個別の最適な薬物治療計画の立案に貢献するものであり、長期予後評価や低頻度リスクの検証などへの応用も期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to estimate the optimal dosage of each factor Xa inhibitors (FXaI) by model-based meta-analysis (MBMA) with multiple clinical trial information of FXaI, as well as the establishment of a pharmacokinetics-pharmacodynamic (PK-PD) model for prothrombin time (PT) ratio using a rat blood flow evaluation system. The distribution of PT ratio in each study was predicted using a population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PPK-PD) model, and both the probability of "ischemic stroke and systemic embolism" and that of "major bleeding" were estimated. We succeeded in predicting the relationship between the annual incidence of two events and the PT ratio. Simulations of this model evaluated the suitability of clinical doses of three FXaI drugs, and further demonstrated the possibility of risk reduction by optimization.

研究分野：応用薬理学

キーワード：第Xa因子阻害剤 モデル基盤メタアナリシス イベントリスク PPK-PDモデル PK-PDモデル プロトロンビン時間 血流量 用量最適化

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞は致死率の高い疾患であるが、非弁膜性心房細動は中でも予後の悪い脳梗塞の重大なリスク因子であるため、その予防のために抗凝固薬としてダビガトランや第 Xa 因子阻害剤 (factor Xa inhibitor; FXaI) などの直接経口抗凝固薬 (DOAC) が適用されている。従来から同じ目的で使われているワルファリンは、過剰な抗凝固作用による出血を防ぐため、薬効指標のプロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) をモニタリングして 1.6~3.0 となるように用量調節することが必要である¹⁾。一方、DOAC は大規模臨床試験においてモニタリングをしなくてもワルファリンに対して優越性あるいは非劣勢を示したため一定の用法・用量が適用され、凝固活性のモニタリングが不要であることから、近年ワルファリンに代わって急速に使用が拡大している。しかしいずれの DOAC もその最適用量は、極端な大規模臨床試験が検討に必要なためにこれまで確かめられていない。またそれ以前の相の試験でも、被験者数が少なく最適用量は決定できていない。

ワルファリンは半減期が長いことに加え、ビタミン K を介して効果を顕すため薬物血中濃度に対して薬効の発現が遅れ、抗凝固活性の日内変動は非常に少ない。これに対し FXaI は第 Xa 因子を直接阻害するため抗凝固活性に日内変動があるが、どの程度これが梗塞や出血の発生に影響するかは不明である。

現在上市されている 3 剤の FXaI, リバーロキサバン (Riv), アピキサバン (Api), エドキサバン (Edo) では、心房細動患者を対象とする大規模第 III 相グローバル臨床試験, Riv; ROCKET AF 試験 (7111 人)²⁾・J-ROCKET AF (640 人)³⁾, Api; ARISTOTLE 試験 (9120 人)⁴⁾・AVERROES 試験 (2807 人)⁵⁾, Edo; ENGAGE AF-TIMI48 試験 (30 mg: 7002 人, 60 mg: 7012 人)⁶⁾ が実施されている。医薬品臨床開発においては、母集団薬物動態解析 (PPK) を利用し、薬効用量の設定や人種間の差異の検出などを推定する。PPK 解析の手法は、推定したい薬物動態 (PK) パラメータについて、入手可能な実測値を用い、数理モデルを立ててその時間推移を集団毎に予測するものである。また、数理モデルを基盤にメタアナリシスを行う手法は model-based meta-analysis (MBMA) と呼ばれ、PK に加え薬力学的変化 (PD) の予測にも拡張可能であり、安全で効率的な医薬品開発や病態進行予測への活用が検討されている。

上述の FXaI の臨床試験はいずれも十分大規模に実施されたが、各薬剤で複数の用量群は必ずしも設定されなかった。また、FXaI の薬効や安全性の評価対象となるイベントリスクの発症頻度は非常に低いため、精緻な予測モデルを構築する情報量としては不足してしまう。そこで、市場に出ている 3 薬剤が第 Xa 因子の阻害という共通の作用点を有することに注目し、これらの薬剤の臨床試験情報を規格化した後に統合すれば、用量・リスクに関する情報量を増やせるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、複数の FXaI の臨床試験情報を統合し、モデル基盤メタアナリシス (MBMA) により各 FXaI 剤の最適用法・用量を推定すること、また、その前提となる薬物動態-薬効 (PK-PD) の関係を生体評価系で確認することを目的とした。このため、各試験のプロトロンビン時間比 (PT 比) の分布を母集団薬物動態-薬力学 (PPK-PD) モデルを用いて推定し、FXaI によって発症予防が期待される「虚血性脳卒中及び全身性塞栓症 (ISSE)」、および FXaI の薬効過剰により誘発される可能性のある「大出血 (MJBL)」の 2 種のイベント年間発生率と PT 比の関係をロジスティック混合効果モデルで解析することとした。薬物動態-薬効 (PK-PD) の関係は、レーザースペックル血流計を用いた血栓形成誘導後のラットの血流量を非侵襲的に連続モニターする評価系で確認することとした。

3. 研究の方法

(1) イベントリスクを予測する数理モデルの構築

本研究においては図 1 に示す投与量-薬物濃度-薬効 (PT 比)-リスクの関係性を求め、最終的に FXaI 治療によるリスク (イベント発生率) と用量の関係性、さらにイベント発生率の時間推移 (日内変動) に与える影響を予測することが目的である。現在のイベント発生率 (P_{event}) の予測は混合効果ロジスティック回帰モデルを用いてプロトロンビン時間比 (PT 比; 各被験者のベースライン PT と治療後の PT の相対比) と関連付けた。(以下の式 1~2)

$$P_{event} = f(PT(t), \eta_{trial}) \quad \dots \text{式 1}$$

$$P_{pred} = 1/\tau \cdot \int P_{event} dt \quad \dots \text{式 2}$$

$$n_{event} \sim \text{Binomial}(P_{pred}, N_{subject}) \quad \dots \text{式 3}$$

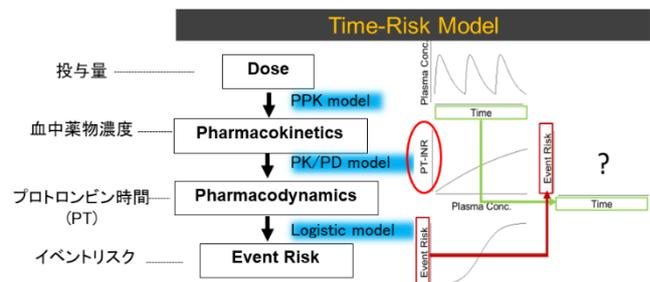


図 1. モデル構築の手順

イベントリスクを評価した大規模臨床試験では PT は評価されていないので、母集団モデルを用いて PK を推定し、次に PK-PD モデルを用いて PD (PT 比) を推定するという手順を取った。

(2)血流量変化による抗凝固作用の生体評価モデルの樹立

ここでは FXaI 治療の有無および 3 種の薬剤間の抗凝固活性を比較するための、各薬剤の PT 比補正用量と薬効指標として血流量変化の相関プロットを作り、PK-PD モデルの構築を目指した。従来の腹部大静脈血栓形成量で評価される動物モデルは手術の侵襲性が大きく、実験間差を生じる要因とも考えられたため改良が必要であった。そこでレーザースペックル血流計を用いて血栓形成誘導後のラットの血流量を非侵襲的に連続モニターする手法を採用し、抗凝固活性の評価に代替できるか検討した。SD 系ラットを定常麻酔下、左脚の大腿部静脈にカニューレを挿入し、薬物の初期負荷及び定速静注を行った。右脚の大腿部動脈に塩化鉄(III)水溶液 60%を染み込ませたろ紙を当て、血栓の生成を誘導した。この大腿部動脈の下流に位置する右足裏の血流をレーザースペックル血流計にて血栓誘導開始から 60 分間モニターし、FXaI 事前投与の有無および用量による影響を確認した。

4. 研究成果

(1) 脳梗塞リスク(薬効不足)と大出血リスク(薬効過剰)を予測する PPK-PD モデルの構築

まず文献に記載の被験者背景から投与量、投与間隔、年齢、性別、人種、体重、除脂肪体重、クレアチニン CL、併用薬などの情報を抽出した。これをもとに仮想の患者集団を合成し、個人差の要因を含む血中濃度予測モデルである母集団薬物動態(PPK)モデルを用いて被験者ごとの血中濃度推移(PK)を予測した。さらに血中濃度と薬効指標である PT 比の相関関係を記述する薬物動態-薬力(PK-PD)モデルを用いてこれらを PT 比に変換した。

この際、シミュレーションした被験者背景情報はモデル中に個人差要因として考慮されているため、推定される PT 比はこれらを反映したものとなる。このように MBMA の手法で、FXaI の 3 薬剤、Riv、Api、および Edo の大規模臨床試験情報より得られた被験者の情報を活用したモデル構築を完成させた。本解析で指すモデルとは、PT 比変化とリスク変化の関係を結びつける関数のことを指し、この平均推移を実際の試験中発生率にフィッティングさせることで、最適な関数を求めた。関数 f によって PT 比と結びつけられたイベント発生率の投与間隔平均を予測値とし、実際の試験におけるイベント発生件数、および全体の被験者数に対して二項分布でフィッティングさせた。最終的に虚血性脳卒中および全身性塞栓症(以後、脳梗塞)と大出血について、それぞれ以下の関数(式 4, 5)が構築され、PT 比依存的なリスクの変動を予測することが可能となった⁷⁾(図 2)。

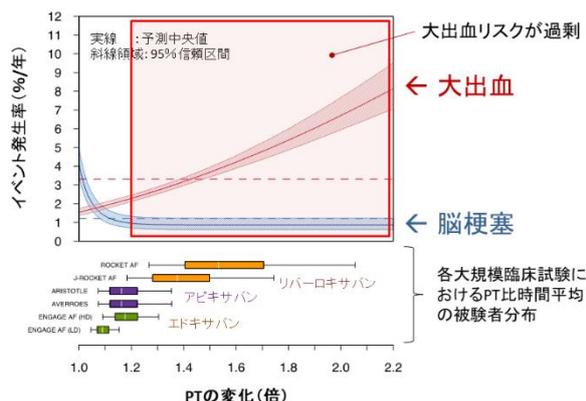


図 2. PPK-PD モデルの概形

$$\text{脳梗塞リスク} : \text{logit}(P) = \alpha_0 \cdot \exp\left(\alpha_1 \cdot \left(\exp\left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} \cdot (\text{PTratio} - 1)\right) - 1\right)\right) \quad \dots \text{式 4}$$

α_0 , プラセボ群の脳梗塞リスク; α_1 , 脳梗塞の PT 比-イベント確率曲線の傾き;
 α_2 , 脳梗塞の PT 比-イベント確率曲線の屈折率

$$\text{大出血リスク} : \text{logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(\text{PTratio} - 1) \quad \dots \text{式 5}$$

β_0 , プラセボ群の大出血リスク; β_1 , PT 比の対数の 1 単位の変化ごとの大出血の対数の変化率

(2) PPK-PD モデルを活用したシミュレーション

上記(1)で得られた PPK-PD モデルにより、FXaI によって発症予防が期待される脳梗塞および FXaI の薬効過剰により誘発される可能性のある大出血の 2 種のイベント年間発生率を予測した。その結果、Api および Edo については現在の臨床用量がイベント回数の低い部分にほぼ合致していることが確認されたが、Riv は用量を 10 mg あるいは 5 mg に減量した方が全イベントは少なくなる可能性が示唆された(図 3)。投与回数の増加は、服薬アドヒアランスを悪化させ、経口抗凝固薬の治療結果に関連するが、本研究では、イベントリスクの動的変化を投与後の時間とともに変化する PT 比の関数としてモデル化し、QD レジメンと BID レジメンの両方をシミュレーションすることにより、イベントリスクに対する投与回数の影響も評価した。その結果、QD との明確な違いは見られなかったが、脳梗塞リスクは下げる傾向がみられた(図 3)。

本解析では死亡率についてのシミュレーションも行っており、死亡率に対しては 5 mg よりも 10 mg の方がリスクを最小化することが示された。現在用量からの比較で死亡率の推定減少は 10,000 患者あたり 5.81 人/年(95%CI: 3.92-8.16)で、危険率(HR)は 0.87(95%CI: 0.83-0.91)であった。心房細動患者数は米国では 200 万人/年を超え、本邦ではこれよりは少ないと見積られるものの、数百~数千名の年間死亡者数に相当する数字ということになる。また、Riv 10 mg では大出血による死亡が減少し(HR: 0.69, 95%CI: 0.64-0.74)、脳梗塞の増加はほとんどなかった(HR: 1.11, 95%CI: 1.07-1.20)。つまり、Riv の減量は大出血リスクの低下に起因して全死亡を

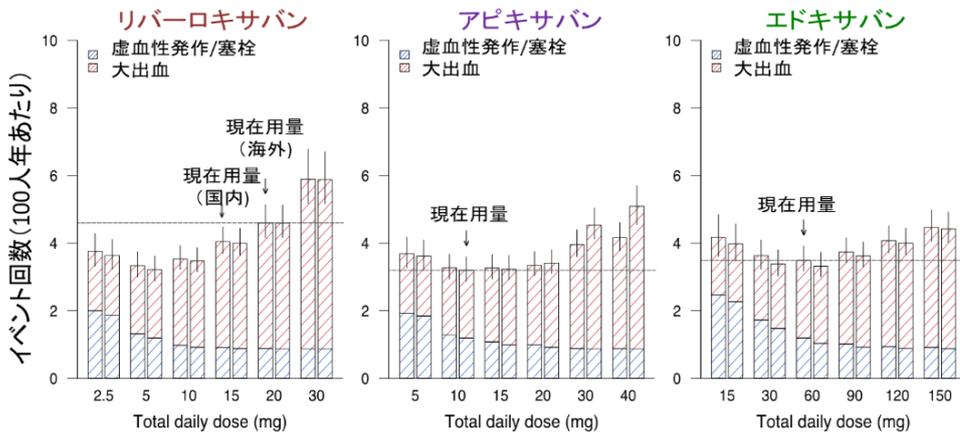


図 3. 最適用量のシミュレーション. 同用量では左が 1 日 1 回(QD)、右が 1 日に 2 回投与(BID)のレジメン

減少させる可能性があることが示唆された。一方で、大出血などの致死性イベントの頻度は極めて低く、その検証には先の国際共同治験と同規模の臨床試験が必要になると予想される。そこで、出血の基準を緩和して大出血以外の出血基準に対しても拡張し、それらが用量最適性の検証に有用かどうかの検討も進めた。具体的には、大出血、頭蓋内出血、臨床的に重要な出血、および全ての出血について、年間発生率と推定された PT 比の関係をモデル化した。その結果、PT 比と年間発生率の関係はいずれの出血基準についても大出血と同様に対数線形モデルで良好に記述された。試験規模のシミュレーションでは約 1/8 程度にまで 1 群に必要な被験者数を抑えらるる可能性が示され、試験計画の立案時には有用なツールとなると考えられた。

(3)血流量による抗凝固作用評価

薬物血中濃度一定の条件下、血流量変化を追跡

ラット麻酔下、塩化鉄(III)で凝固誘導後、下流の足裏皮膚血流をモニターし、血管閉塞(血流低下)を検出

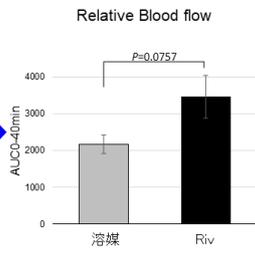
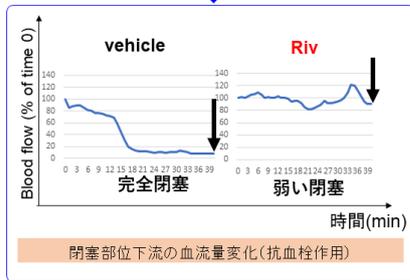
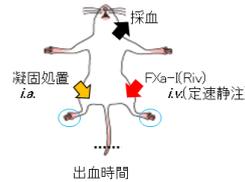


図 4. 抗血栓作用を示す血流量増加

当て、血栓生成を誘導後、大腿部動脈の下流に位置する右足裏の血流は、無処置群、溶媒投与群では塩化鉄接触からおよそ 20 分後に、接触開始時の血流量のおよそ 10%まで血流量が低下する様子が確認された。これは血栓生成のため血管が閉塞し、下流部の足裏の血流量が低下したためと考えられる。一方、Riv 定速静注時には塩化鉄接触後 40 分間、血流量の降下はほぼ見られないうか緩徐な降下であった。この結果は Riv により血栓生成が阻まれ、血流量変化が小さかったためと考えられる。評価手法の切り替えにより実験間差は大幅に縮小され、薬物群と溶媒群の差は明らかに増大し、曲線下面積(AUC)の定量によって Riv による血流量維持の傾向を表現できた。しかし薬物用量を変化させても血流量変化が必ずしも比例的に起こらず、さらに薬剤間差を検出するのはこの条件では困難であった。

モデル基盤メタアナリシス(MBMA)で樹立した PPK/PD モデルにて臨床試験統合に活用した PT 比の妥当性の検討、その先の薬剤間差の確認を本モデルによって行うためにはさらなる条件検討が必要と考えられた。本モデルでは動物の生存率が確保され手術手技も緩和されたが、動物個体間のベースの血流量の差が用量依存的な傾向を打ち消した可能性が残された。そこで、今後の解決策としては、同じ個体内で「血栓誘導なしの足裏血流量」vs「血栓誘導ありの足裏血流量」の対比が可能となるように、左右の大腿部(措置あり・なし)の足裏血流量を同時モニターし、その左右の反応性の差を相対定量化し、これを薬物投与個体(大腿部以外の経静脈ルート等を確保)の場合と溶媒投与個体、あるいは複数用量個体間で比較する、といった個体間差をさらに縮小させる工夫が必要になると考え検討中である。

生体での評価系として、ラット鬱血誘導モデルの作成に取り組んだ。この検討では PK モニタリングのための経路、薬効評価のための凝固誘導剤および FXaI 投与の経路をそれぞれ確保する必要性に加え、血栓を誘導する結紮手技など、手術措置の成功確率を上げて、薬剤間差があった場合の検出感度を確保することが課題であった。本研究で採用した血栓形成誘導後のラットの血流量測定の詳細を図 4 に示す。まず Riv の非臨床試験で抗血栓効果が得られた用量を参考に、目標の維持薬物血中濃度を 0.018 mg/L とした。右脚の大腿部動脈に塩化鉄(III)水溶液 60%を染み込ませたろ紙を

FXaI の薬効・安全性評価のための指標は依然として課題であり、引き続き PT に代わる新たなバイオマーカー探索が望まれている状況である。その有力候補となる指標のデータが蓄積されてから、PT 比補正に代えてモデルを見直すことは今後とも原理的に可能であるので、引き続き新規マーカーの動向を注視したい。

(4)モデルの再評価: FXaI 製剤の用量最適化の提言に向けて

続いて PPK-PD モデルの報告論文⁷⁾に提出された commentary への応答から、本モデルを再評価した。Willmann らによる指摘⁸⁾の中で重要な 2 点を抜粋する。

①モデル統合にあたり PT の比が使用されたが、PT は薬剤ごとに感度が異なるため、一般的なマーカーとしては適していない。この指摘は、すでに当初の論文中⁷⁾でも言及した本研究の不可避の限界点である。実際、最適な PT 範囲は、ワルファリンと FXaI で異なり、さらに各 FXaI に対する PT 比の感度も実験試薬によって異なる。ただし本研究のモデルでは、文献値からその感度をかけ戻す形で補正を加えている。実際の感度の差は上述(3)の血流量評価モデルで検証したかった点でもある。一方、PT は血液凝固反応で最も研究されているマーカーであり、FXaI の治療効果を橋渡しするために現在利用できる唯一の情報であることも事実である。Riv, Api, Edo はいずれも第 Xa 因子の阻害作用を有し、その結合活性は非常に選択的である。3 薬剤の無作為化臨床試験(RCT)では、有効性と安全性のエンドポイントの両方でいくらかの薬剤間差が確認された。ここで 3 薬剤の質的比較ではなく量的比較を問うことは、科学のおよび治療的観点の両方から合理的である。結果の解釈にはさらなる検証が必要であるが、FXaI の用法・用量最適化により現在の抗凝固療法がさらに改善される可能性には真摯に向き合うべきと考える。

②分析から得られた大出血の PT 比と応答の関係は、試験間の平均 CHADS₂ スコア(心房細動患者における脳梗塞発症リスク)の違いを反映した可能性があるのではないかと考えている。我々は大出血確率の差が試験間背景の差ではないと考えている。まず各 RCT における大出血の確率が、FXaI 群と対応する対照ワルファリン群の平均 CHADS₂ スコアにどの程度依存するかを確認した。ワルファリン群では CHADS₂ の平均スコアが上昇するにつれて、大出血の可能性がわずかに増加した(図 5)。これは指摘にあるように、CHADS₂ スコアが実際に試験間の差異に寄与していることを示す。ただし、ワルファリン群の試験間差の程度からは、CHADS₂ スコアだけでは FXaI 群で観察された試験間の大きな違いを説明する十分な理由にならないことも明白で、これに加えて用量設定などの他の要因を考慮することは自然である。ワルファリン群と FXaI 群の確率差は、他の研究と比較して ROCKET AF 研究(Riv 20 mg, 図 5 右端の上下三角プロット)でのみ非常に小さかった。加えて、大出血のモデルの説明変数として、平均 CHADS₂ スコアよりも PT 比が統計的に優れていた(NONMEM 解析における目的関数値の減少、1.462(p=0.226)対 120.248(p<0.001)、基本モデルとの比較)。したがって、CHADS₂ スコアによる交絡を完全に無視することはできないが、その影響は小さく、主に PT 比に基づいて大出血のリスクを分析する方略は妥当と考える。

以上にみたように MBMA の予測は限界があることを念頭におきながらも科学的にそして臨床的に妥当な解析手段となり得る。利用可能な経口抗凝固剤がワルファリンのみであったときは異なり、患者は複数のオプションから自分に適した治療法を選択できるようになった。このような状況では、個々の治療の最適化は重要な課題である。たとえ第 III 相 RCT によって合理的に決定された治療用量であっても、MBMA の活用によって更なる最適化を図ることは実現可能であり、またそのような分析に適した新規バイオマーカーを探索することが必要である。

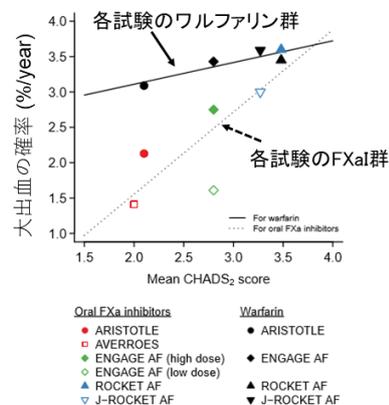


図 5. 各 III 相 RCT での平均 CHADS₂ スコアと大出血イベントリスクとの関連性

【参考文献】

- 1) Shen AY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 309-315.
- 2) Patel MR, et al. *N Engl J Med*. 2011; 8: 365:883-91.
- 3) Hori M, et al. *Circ J*. 2012; 76: 2104-2011.
- 4) Grange CB, et al. *N Engl J Med*. 2011; 365: 981-992.
- 5) Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2011; 364: 806-817.
- 6) Giugliano RP, et al. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093-2104.
- 7) Yoshioka H, et al. *Blood Advances*. 2018; 2:1066-1075.
- 8) Willmann S, et al. *Blood Advances*. 2018; 2: 3193-3195.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yoshioka H, Sato H, Hatakeyama H, Hisaka H | 4. 巻 2(10) |
| 2. 論文標題 Model-based meta-analysis to evaluate optimal doses of direct oral factor Xa inhibitors in atrial fibrillation patients | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Blood Advances | 6. 最初と最後の頁 1066-1075 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2017013805. | 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 - |

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshioka H, Sato H, Hisaka A |
| 2. 発表標題 Utility of Machine Learning in Population Pharmacokinetic or Pharmacodynamic Analysis |
| 3. 学会等名 JKPW2019（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤田菜生, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博 |
| 2. 発表標題 血流量変化を活用したFXa阻害薬の抗凝固作用に関するPK-PDモデルの構築 |
| 3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉岡英樹, 佐藤洋美, 畠山浩人, 樋坂章博 |
| 2. 発表標題 母集団薬物動態解析における機械学習の有用性評価：非線形混合効果モデル(NONMEM)との比較 |
| 3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐藤洋美 |
| 2. 発表標題 薬効・診断のバイオマーカー創出へ向けたシステムバイオロジー研究の応用 |
| 3. 学会等名 第34回日本薬物動態学会年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yoshioka H, Sato H, Hisaka A |
| 2. 発表標題 Utilizing Machine Learning in Analysis of Megatrials; A Combined Analysis of the OASIS-5 and -6 Trials Using Individual Patient Data |
| 3. 学会等名 Pharmacometrics Japan Conference 2020（国際学会） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博 |
| 2. 発表標題 抗凝固薬の死亡リスクに対する様々な出血評価基準の有用性の解析 - 直接経口第Xa因子阻害剤の大規模臨床試験のモデル基盤メタ・アナリシス- |
| 3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018)（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博 |
| 2. 発表標題 複数臨床試験に由来する大規模個人データの統合解析方法の研究：非線形混合効果モデル |
| 3. 学会等名 第4回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hideki Yoshioka, Hiromi Sato, Akihiro Hisaka |
| 2. 発表標題 Simulation study comparing non-linear mixed-effect modeling and machine learning: efficient integration of individual patient-level data from multiple clinical trials |
| 3. 学会等名 情報計算法学生物学会(CBI)2018年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博 |
| 2. 発表標題 機械学習は臨床試験の解析にどの程度使えるのか：複数臨床試験に由来する仮想大規模個人データについて非線形混合効果モデルによる解析との比較 |
| 3. 学会等名 第139回日本薬学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 吉岡英樹, 畠山浩人, 佐藤洋美, 樋坂章博 |
| 2. 発表標題 モデル基盤メタ・アナリシスに基づく第Xa因子阻害剤の至適用量の推定 |
| 3. 学会等名 第39回日本血栓止血学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤洋美, 保月静香, 吉岡英樹, 浅野聡志, 樋坂章博 |
| 2. 発表標題 平成 29 年度人工知能等関連研究支援プログラム千葉大学 AI 研究会 (第 1 回) |
| 3. 学会等名 異種情報を統合したモデル解析のデータ駆動型最適化 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hozuki S, Yshioka H, Sato H, Hisaka A. |
| 2. 発表標題 Integrated use of in vitro and In vivo data for systematic prediction of drug-drug interactions caused by inhibitions of multiple CYP species by Markov Chain Monte Carlo Method. |
| 3. 学会等名 ASCPT2018 Meeting |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 石川彩夏、佐藤洋美、吉岡英樹、樋坂章博. |
| 2. 発表標題 臨床試験早期における薬効予測を指向したSGLT2阻害薬6剤の尿糖排泄量とHbA1c変化のモデル基盤メタアナリシス |
| 3. 学会等名 第138回日本薬学会年会 |
| 4. 発表年 2018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 |
|-------|--|----------------------------------|----|
| 研究分担者 | 畠山 浩人 (Hatakeyama Hiroto) (70504786) | 千葉大学・大学院薬学研究院・准教授 (12501) | |
| 研究分担者 | 樋坂 章博 (Hisaka Akihiro) (80420206) | 千葉大学・大学院薬学研究院・教授 (12501) | |