

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26330049

研究課題名(和文) 集団PK/PD試験の計画法の開発

研究課題名(英文) Evaluation of a clinical study design for PPK analysis

研究代表者

根本 明日香 (Nemoto, Asuka)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・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)：本研究は、母集団薬物動態学的(PPK)解析のための臨床試験計画法に関する研究として、臨床試験実施上の制約から限定されたデータ採取計画(LSD)により取得された血中濃度データのPPK解析における問題の検討を行い、対策を提案することを目的とした。LSDに基づくデータ解析の事例について、現実的な対処の方法としてLSDによるデータのPPKパラメータ推定値の偏りと大きさを推定する手順を提案し、さらに、ベイズ流アプローチにより既存の知見を利用して、PPKモデルの新たな共変量を特定した。今後は、ベイズ流の解析を行う場合の必要量例数設計に関する研究へと発展させることができると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This research aimed to improve the reliability of the estimated population pharmacokinetic (PPK) parameters after assessing the precision and accuracy of the estimates by stochastic simulation and estimation for data obtained by the limited sampling design (LSD). A motivation example was a PPK analysis of blood alcohol concentration after ingestion of alcoholic beverages in Japanese subjects. The precision and accuracy of PPK parameters was evaluated based on estimates from the LSD, compared with the dense sampling design. An additional covariates were identified by using MCMC Bayesian estimation, which allowed incorporation of parameters of a PPK model reported elsewhere as a informative priors.

研究分野：情報学

キーワード：母集団薬物動態解析 サンプル取得計画 パラメータ推定精度

### 1. 研究開始当初の背景

新薬の開発を目的とした臨床試験において薬物動態に関する検討は必要不可欠である。特に、母集団薬物動態 (population pharmacokinetics、以下 PPK) 解析は、生物学的なばらつきを持つ患者集団の血中薬物濃度の時間推移を表現するモデルと、血中薬物濃度と効果・作用の関係を表現するモデルを結合し、インプット情報である薬物の投与とアウトプット情報である医薬品の効果・作用を機構的に表現し、把握する手法である。FDA「クリティカル・パス計画報告書 2006」においてモデルに基づいた医薬品開発 (model-based drug development、以下 MBDD) の活用が推奨されて以来、効率的な医薬品開発のための技術革新の要として重要性が認められ、世界的関心が高まっており、その適切な実施が求められている。MBDD は、医薬品開発中に得られるデータを含む多くの情報をもとに生物医学的狀態を記述する数学モデルを開発し、用量反応性や副作用発現率などの予測などを通して医薬品開発の効率化を図ることができるという考え方である。

PPK モデルの利用目的から考えて、PPK 解析の目標は、精度が高く (precise) 正確な (accurate) モデルパラメータの推定値を得ることであるといっておく、本来、この目標に対して適切な試験計画が立てられるべきであるが、いまだ与えられた標本に対して後ろ向きの解析を行うことが多く、検出力が考慮された適切な計画がされていないという問題がある。すなわち、他の目的で行われる臨床試験の中で追加的に血中薬物濃度が測定される。このような受動的な標本収集に依存する場合、被験者からの生体標本採取、生体標本中の薬物濃度の測定といった負担、コストが大きいかかわらず、有用な情報を引き出せず、結果として検出力不足が明らかになることがある。また、これから実施する臨床試験に薬物動態解析を追加するか検討するときに、薬物動態についての仮説検証の検出力を見積る必要性が生じることもしばしばある。特に、小児を対象とした臨床試験に代表されるように、臨床試験実施上の制約があるという理由から、血中薬物濃度は限定されたデータ採取計画 (limited sampling design、以下 LSD) により取得され、所与の標本から有用な情報を探索するという接近法がとられる場合が少なくない。Limited sampling データに基づいた PPK 解析結果について、パラメータ推定値の信頼性について評価が行われたのちに公表されることは通常無く、臨床薬理学の実践上の課題であると考えられるが、十分に研究が進んでいない。これらの背景をふまえると、LSD にもとづくデータの PPK 解析における問題の検討を行い、対策を提案することは意義があると考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、LSD にもとづくデータの PPK 解析における問題の検討を行い、対策を提案することである。なお、パラメータ推定精度・正確度を考慮した計画ではなく臨床試験実施上の制約から定められたデータ収集計画であって、かつ、採血時点が最高血中濃度の前後と消失過程を含む広い時間帯におよぶものでない場合を、LSD と呼び、また、LSD により取得されたデータを limited sampling データと呼ぶ。本研究では、特に次の 2 点に焦点を当て、研究を遂行した。

- (1) limited sampling データの PPK パラメータ推定値の精度と正確度を評価し、信頼性に問題があると考えられたパラメータについて、過去の知見を利用し、推定値の偏りの方向と大きさを推定する。
- (2) limited sampling データによる PPK 解析の問題に対して、ベイズ流アプローチにより過去の知見を利用することにより、limited sampling データ情報の不足を補い、かつ、情報の統合により新たな知見を得ることを目標として解析を検討する。

### 3. 研究の方法

研究の方法は、LSD の事例を日本人被験者でのアルコール飲料摂取後の血中アルコール濃度の PPK 解析とし、第 1 の研究目的である LSD における PPK パラメータ推定値の信頼性の評価と問題があった場合の過去の知見を利用した対処方法については確率的臨床試験シミュレーションを主とする数値実験により行い、第 2 の研究目的である過去の知見の利用についてはベイズ流のアプローチによるモデリングを行った。基本的な研究方法は以下の通りである。

#### 3. 1

日本人被験者でのアルコール飲料摂取後の血中アルコール濃度の母集団薬物動態解析：

日本人の普段の飲酒機会における飲酒量である 1~2 単位 (アルコール重量 12~24g) 相当量を摂取した後の血中アルコール濃度として全 157 観測値について、1 コンパートメントモデルを基本モデルとして PPK 解析を行い、年齢、体重、性別、アルコール脱水素酵素 (alcohol dehydrogenase, ADH1B) 遺伝子型、アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase, ALDH2) 遺伝子型を共変量候補とし、母集団平均吸収速度定数 ( $k_a$ )、みかけの母集団平均分布容積 ( $V_d/F$ ) との関連を検討した。

#### 3. 2

LSD による母集団平均薬物動態パラメータの推定の偏り：

確率的臨床試験シミュレーションを行い、PPK パラメータ推定の精度と正確度に対するサンプリングデザインの影響を検討した。

すなわち、LSD (アルコール飲用の 5、10、20、30、60 分後に血液サンプルを取得する計画) 34 人分の血中アルコール観測値を 1 セットとし、仮想のデータセットを 1000 セット生成し、各データセットについて PPK モデルをあてはめ、パラメータの推定を行った。PPK パラメータの真値に対する推定値のずれ  $\%bias$  ( $(\text{推定値}-\text{真値})/\text{真値} \times 100, \%$ ) により推定の精度と正確度を評価した。

### 3. 3

過去の知見を利用した推定値の偏りの推定：

推定精度に問題があることが示された PPK パラメータについて、真値からの偏りの大きさと方向を推定する目的で、LSD にもとづく現実の血中アルコール濃度のデータセットに過去の知見にもとづき Widmark の式により発生させた仮想の観測値を追加し、確率的臨床試験シミュレーションを行い、推定値の中央値を求めた。

### 3. 4

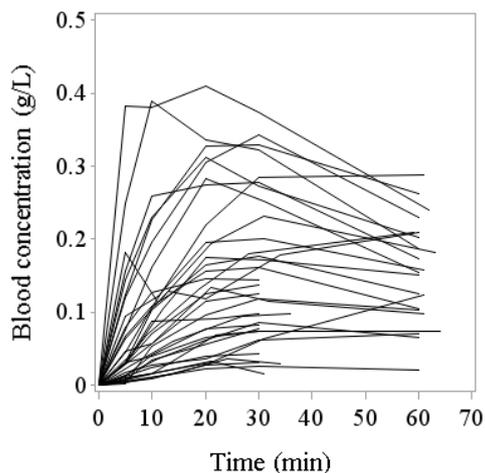
ベイズ流のアプローチによるモデル構築：対象者がアジア民族に属し解析モデルでの共変量の変数がすべて事例のデータセットに含まれていた Seng らの報告から PPK モデルパラメータをベイズ流の事前情報として取り込み、新たな共変量候補として年齢、*ALDH2* 遺伝子型について  $k_{el}$  および  $V_d/F$  に対して関連を検討し、最終モデルを決定した。

## 4. 研究成果

### 4. 1

日本人被験者でのアルコール飲料摂取後の血中アルコール濃度の母集団薬物動態解析：

適量飲酒 (moderate drinking) 後の血中アルコール濃度の個人間変動の程度と被験者特性の関係を明らかにした。高齢の被験者での吸収速度定数の集団平均  $k_{el}$  が比較的高値、みかけの分布容積の集団平均  $V_d/F$  が比較的低値であると推定され、これは、高齢者では血中アルコール濃度のピーク値到達時間が比較的小さい、ピーク値が比較的高値であると解釈できた。さらに、アジア民族で少数派である *ADH1B\*1* の遺伝子型 (不活性型) をもつ

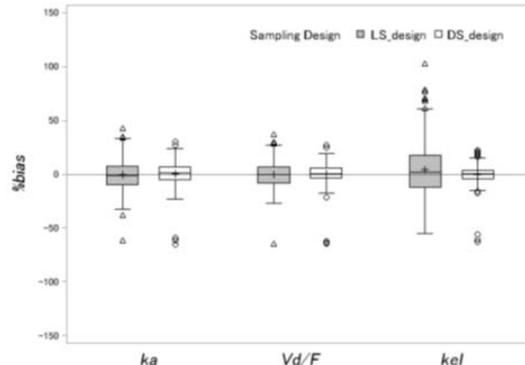


被験者では  $V_d/F$  が比較的低値であると推定され、これは血中アルコール濃度が高値をとることに対応していると解釈できた。一方、研究の限界として、解析対象データは飲酒後 60 分までの血中アルコール濃度のみであり、消失速度定数の集団平均  $k_{el}$  と個人間変動の推定結果の信頼性に課題が残った。構築した PPK モデルは、予測の信頼性が高い時間帯は限られるが、所与の被験者特性を持つ患者の飲酒後の所与の時点での平均的な血中アルコール濃度と個人間変動の程度を予測することができ、アルコールの生理作用の経時的な変化の予測に役立つといえる。また、臨床試験実施上の制約から適切に採血時点が選択されたデータサンプリング計画を実現できないという課題の一事例であるとみることができ、以降の検討の動機となった。

### 4. 2

LSD による母集団平均薬物動態パラメータの推定の偏り：

LSD による  $k_{el}$  の  $\%bias$  の 95% 範囲は -40.7% から 51.0% であり、DSD の -12.7% から 15.2% に比較して約 3 倍であり、推定精度に問題があると考えられた。その他の母集団平均薬物動態パラメータ ( $k_{el}$  および  $V_d/F$ ) の推定精度は問題なく、また、いずれの母集団平均薬物動態パラメータでも  $\%bias$  の中央値は 3% 未満であり、推定の正確度の問題はないと考えられた。



### 4. 3

過去の知見を利用した推定値の偏りの推定：

飲用 60 分後から 240 分後までの時間帯にデータの追加を行ったシミュレーションの結果、 $k_{el}$  推定値の分布の中央値は  $0.021 \text{ min}^{-1}$  であり、この値に比較して、LSD による現実のデータでの推定値  $0.014 \text{ min}^{-1}$  は 34.6% 低い値であった。LSD での  $k_{el}$  の推定値が真値に比較して 30% 低い値である場合、平均的な時間一血中濃度曲線下面積について、22% 高値に偏った推定値が得られることを意味する。

### 4. 4

ベイズ流のアプローチによるモデル構築：

MCMC ベイズ法をパラメータ推定方法としてモデル構築を行った結果、*ALDH2\*1/\*1*

に比較し *ALDH2*\*1/\*2 の対象者では  $V_d/F$  は低値であり、その差は -20.4 L と推定された。 $k_{12}$  と年齢に正の相関、 $V_d/F$  と年齢に正の相関があった。アルコール摂取 60 分後より後の測定値がない血中アルコール濃度データについて、シンガポールで行われたアジア系民族を対象とした血中アルコール濃度の PPK 解析の最終モデルを事前情報とし、MCMC ベイズ法により、PPK 解析モデルにおいて *ALDH2* 遺伝子多型の影響の推定値を初めて報告した。以上の結果から、ベイズ流に外部情報である既存の知見を組み込んだ解析を行うことにより、アルコールの PPK 解析において新たに統計学的に有意な共変量を特定し、その影響の大きさを推定することができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Nemoto A, Matsuura M, Yamaoka K. A Bayesian approach for population pharmacokinetic modeling of alcohol. *Current Therapeutic Research*. 2017, (in press). online DOI 10.1016/j.curtheres.2017.04.001 (査読・有)
- ② Nemoto A, Terada M, Hayashi T, Hamada C, Matoba R. Population pharmacokinetic analysis of alcohol concentration after beer consumption in fasted Japanese subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016; 5: 225-230. online DOI 10.19070/2167-910X-1600038 (査読・有)
- ③ Nemoto A, Matsuura M, Yamaoka K. Population Pharmacokinetic Parameter Estimates using a Limited Sampling Design: Analysis of Blood Alcohol Levels. *Chem-Bio Informatics Journal*. 2016; 16: 26-40 online DOI 10.1273/cbij.16.26 (査読・有)
- ④ Watanabe J, Watanabe M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T. Effect of School-based Home-collaborative Lifestyle Education on Reducing Subjective Psychosomatic Symptoms in Adolescents: A Cluster Randomised Controlled Trial. *PLOS ONE*, 11(10):e0165285. doi:10.1371/journal.pone.0165285, 2016 (査読・有)
- ⑤ Watanabe M, Yokotsuka M, Yamaoka K, Adachi A, Nemoto A, Tango T. Effects of a lifestyle modification programme to reduce the number of risk factors for

metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Public Health Nutrition* 2016 (in press). (査読・有) DOI: 10.1017/S1368980016001920

[学会発表] (計 9 件)

- ① Nemoto A, Matsuura M, and Yamaoka K. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of alcohol in Japanese: Use of parameter estimates from other studies as a prior information. The 28<sup>th</sup> International Biometric Conference. 10 - 15 July 2016. Victoria, Canada
- ② Watanabe M, Yokotsuka M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T. Effects of a lifestyle modification program to reduce the number of risk factors for metabolic syndrome: a randomized controlled trial. The 48th Asian Pacific Consosium of Public Health, 16-19 Sep, 2016 Tokyo Japan.
- ③ Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nemoto A, Tango T. Effects of behavior type specific nutrition education for diabetes patients: a study protocol. The 48th Asian Pacific Consosium of Public Health, 16-19 Sep, 2016 Tokyo Japan.
- ④ Aso Y, Saito M, Nojiri Y, Mochizuki Y, Shimozono M, Nemoto A, Yamaoka K. Association between behavioral and psychological characteristics and room environments among nursing or social work students. 19th East Asian Forum of Nursing Scholars (EAFONS). Chiba, 2016.3.14-15.
- ⑤ Nemoto A, Matsuura M, and Yamaoka K. Estimating bias in population mean pharmacokinetic parameters caused by limited sampling design. The 36th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics. 23-27 August 2015, Utrecht, The Netherlands
- ⑥ Watanabe J, Watanabe M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T. Effectiveness of lifestyle education program for adolescents in middle schools: A cluster randomized controlled trial. East Asia Regional Biometric Conference 2015. Dec 20-22
- ⑦ 根本明日香, 松浦正明, 山岡和枝. Limited sampling に起因する母集団薬物動態解析の問題の検討. 日本計量生物学会. March 2015.3.11-13.京都
- ⑧ Nemoto A, Yamaoka K, Tango T. Comparison of the methods for calculating the sample size of a population pharmacokinetic study within a hypothesis testing framework. The 27<sup>th</sup> International Biometric Conference. 8-11 July 2014. Florence,

Italy

- ⑨ Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nemoto A, Tango T . Effects of behavior type specific nutrition education for diabetes patients: a study protocol. The 27th International Biometrics Conference, July 6-11, 2014, Villa Vittoria, Florence, Italy

6. 研究組織

- (1) 研究代表者 根本明日香 (NEMOTO, Asuka)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・講師  
研究者番号：20722482

- (3) 連携研究者

丹後俊郎 (TANGO, Toshiro)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授  
研究者番号：70124477

山岡和枝 (YAMAOKA, Kazue)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授  
研究者番号：50091038