

平成 21 年 6 月 12 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18700272

研究課題名 (和文) 薬物動態学における統計的推論の研究開発

研究課題名 (英文) Research and Development of Statistical Reasoning in Pharmacokinetics

研究代表者

大門 貴志 (DAIMON TAKASHI)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：40372156

研究成果の概要：医薬品の評価過程では、生体内の薬物動態を解明する統計的方法論が大きな鍵を握り、そのための有用な道具の一つが「コンパートメント・モデル」である。本研究は、このコンパートメント・モデルに焦点をあて、薬物動態学(薬動学[Pharmacokinetics])における統計的推論方式を提示し、医薬品の適正な臨床評価過程の進展に寄与できた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,800,000	0	1,800,000
2007 年度	700,000	0	700,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	180,000	3,280,000

研究分野：医学統計学

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：生物統計学, 薬物動態学

## 1. 研究開始当初の背景

薬動学では血中薬物濃度－時間プロファイルの形式で「データ(現象)」が観測される。このとき、統計的データ解析の過程にならって、観測されたデータに学ぶことによって生体内の薬物の動態に関する生産的知見が導出される。したがって、観測機構、モデルの構築とその推測・評価などについて統計科学に立脚する判断が必須となる。それにもかかわらず、統計家がこの重要な研究分野に参画していることは稀であり、薬動学を統計的側面から一貫した形式で(体系的に)論じている、研究・開発、著作、成書は殆ど見あたら

ない。実際に、薬動学に関する論文や成書は雑多に存在しているが、薬動学への統計的接近法の必要性と重要性に明確に言及していないことが多い。

このような状況に対峙して、本研究では、薬動学を統計的側面から接近することを意図して、従来から利用されている統計的方法を概観・省察し、なかでも実際にニーズの高い諸法や適用価値の高いと考えられる方法を、現在の「統計科学の発展の流れ」のなかで見直し、深耕することが急務であると考えられた。

とくに、本研究では統計的視点として五つ

の点に留意する必要がある：

- (1) 医薬品の（臨床）評価過程は、最近の国際標準化（International Committee on Harmonization:ICH）による原則（「臨床試験のための統計的原則」）の公布（施行）により、世界で共通の認識の基盤に立ち、しかも個々の国の実状に適合する形式で進行をはかることになっている。そこでの便法がブリッジングあるいはグローバル開発の概念であり、鍵を握るのが薬物動態を解明する方法論である。
- (2) 最近の統計的接近法の趨勢は、パラメトリック接近法からセミパラメトリック接近法あるいはノンパラメトリック接近法、あるいはモデル志向型接近法からデータ駆動型接近法あるいはコンピュータ志向型接近法へ推移している。ただし、実地では「データ」とその背後にある現象同定のための「解釈」の表裏一体の関係が主役を演じる。統計的データ解析の過程に注目するとき、この関係に最も寄与する統計的接近法は、パラメトリック接近法あるいはモデル志向型接近法であると考えられる。さらに、過去から未来にわたる過程でデータから獲得された知見の蓄積と活用を期待することができる点からみても、パラメトリック接近法の訴求点を見出すことができる。とくに、現行の医薬品の臨床評価過程の統計的側面では、どちらかといえば、効率と便宜を考えて、ノンパラメトリック法、それも検定を主とした便法が盛んに用いられている。ただし、評価を「断面」でなく「過程」として行うのであれば、断面を接続して、論理的に情報の蓄積をはかることができる「モデル」の価値は無視できない。したがって、本研究では、モデル志向型接近法に訴求し、薬物動態でのコンパートメント・モデルを俎上にあげる必要があると考えられた。
- (3) 一般に、モデルには、コンパートメント・モデルのように実質科学での知識を活かして構築される「理論モデル」と、観測データだけに基づいてその適合を評価する「経験モデル」があり、どちらかといえば、前者は統計的には軽く扱われてきた感がある。コンパートメント・モデルを実地に解釈の効く形式で提供するには、その推測、診断、評価、解釈の点を深耕することが必要であると考えられた。
- (4) 生体内の薬物動態は、現実には、個体から採血を行い、血中の薬物濃度を測定することで観測される。したがって、生体内の薬物処理過程を同定するためには、この経時的に行われる採血の回数をできる限り増やしたい。ただし、このよう

な医療行為は患者に対して大きな精神的・肉体的苦痛を与えるため、採血の回数は少ないことが望ましい。将来的には、科学技術の発展を待つことで患者にとってのこの種の負担は解消されると期待されるが、現状の実地を振り返ってみると、この採血の回数あるいは採血の時点は、科学的な根拠のないままに医者の方加減に依って選定されることが多い。したがって、生体内の薬物動態に関する情報を最大限に引き出すための採血の回数あるいはその時点の選定方式について、科学的（統計的）な根拠に裏づけられた方法論が必要であると考えられた。

- (5) 最新の医療における趨勢をうかがうと「ヒトゲノム創薬」、「オーダメイド医療」といったキーワードが浮上してくるが、これらはすべて「集団（疾患）」対「治療あるいは薬剤」というよりもむしろ「個」対「治療あるいは薬剤」を標的においている。また、実地で薬物が投与されたとき「個」の薬物動態に最も関心があるという事実注目すると、個体の薬物動態に差異や変動が存在するにしてもまず「個」そのものの薬物動態を評価の対象におくことが自然であると思われる。ただし、最近では、「母集団薬動学」と称して、「個」の薬物動態を無視して「集団」の薬物動態をある程度まで把握しようとする試みもある。「個」の薬物動態あるいは「集団」の薬物動態のいずれかに注目するかに依って、それぞれの統計的な推論の過程は異なってくる。両者の推論過程の違いを明確にしておくことが必要であると考えられた。

## 2. 研究の目的

医薬品の評価過程では、生体内の薬物動態を解明する統計的方法論が大きな鍵を握り、そのための有用な道具の一つが「コンパートメント・モデル」である。本研究は、このコンパートメント・モデルに焦点をあて、薬動学における統計的推論方式を研究開発し、医薬品の適正な臨床評価過程に寄与することを目的とした。

## 3. 研究の方法

以下に掲げる、(1) から(10) の主題を扱うこととした：

- (1) 血中薬物濃度データの観測機構(分析

法・測定手技)に伴う不等分散性あるいは非正規性への対処法として、セミパラメトリックな接近法を提案し、それらを比較・評価する。

- (2) コンパートメント・モデルの非線形性に注目して曲率測度に基づく柔軟な適合診断方式を提示する。
- (3) 血中薬物濃度データの標本抽出時点・回数についてロバストな最適設計規準を研究開発する。
- (4) 一般化正規分布, 対数ガンマ分布, 打ち切り分布に基づいて, 血中薬物濃度データの観測機構の妥当性確認(とくに定量限界への対応)のための統計的方法論を調査し, 新しい方法論を開発する。
- (5) ノンパラメトリック Bayes 流接近法に基づき母集団薬動学[Population pharmacokinetics]を深耕する。
- (6) 服薬遵守状況, 脱落例, 有情報中途打ち切り(Informative censoring)を考慮した統計モデルを調査し, 新しいモデルを開発する。
- (7) 薬物投与の結果として得られる反応と血中薬物濃度データとの関係構造を具現化した統計モデルを構築する。すなわち, 薬力学(Pharmacodynamics)との連携をはかる。
- (8) Bioinformatics で適用される統計的方法論に基づいて遺伝子情報を活用した「集団」から「個」への薬物動態情報の還元を試みる。その過程で薬物動態・遺伝子情報のデータ管理方式を提示する。
- (9) コンパートメント・モデルの推測結果に基づく生物学的同等性・利用能の評価方式を開発する。
- (10) 実地の研究者にとって活用しやすく, かつ最新の方法論が実装されたソフトウェアを開発する。

上記の(1)から(10)の主題にとり組み, 薬動学における統計的推論の研究開発を進展させるために, 先ずこれまでの公表論文で提示された方法論の再評価を行い, その問題点を抽出した。この際, 実地で適用価値の高いと思われる方法論を選出し, プログラミングを行った。さらに, ここでの再評価から抽出された問題点を実地での適用を意識して改善することで新規の方法論を提示し, 文献事例, 大規模なシミュレーション, さらに現実データで既存の方法論と比較・評価することとした。

#### 4. 研究成果

研究代表者は, 本研究課題と深い関わりをもつ所属先(医学部, 薬学部)に在職しており, 医学・薬学を専門とする教員と密に議論を交

わすことのできる環境で本研究課題を実行できた。3で言及した主題(6)から(10)は現状調査に終始したが, 主に主題(1)から(5)について相応の成果が得られた:

- (1) 血中薬物濃度データの観測機構(分析法・測定手技)に伴う不等分散性あるいは非正規性への対処法として, パラメトリックな接近法を開発し, それらを比較, 評価した。結果として, 血中薬物濃度データの観測機構に留意することで, パラメータの推定性能を改善する場合もあることが示唆された。
- (2) コンパートメント・モデルの非線形性に注目して曲率測度に基づく適合診断方式を提示した。この曲率測度は, 誤差の正規性, 分散均一性を仮定した通常の非線形回帰モデルの枠組みで開発された曲率測度とは異なり, 血中薬物濃度の分散不均一性を扱えるべき変換モデルの枠組みで提示されている。  
この曲率測度を用いて薬動学で経験的に使用される薬物動態パラメータの変換の妥当性に関する診断方法を確立した。  
これによって, コンパートメント・モデルから導き出される推測結果の信頼性が点検できる。
- (3) 血中薬物濃度データの標本抽出時点・回数についてロバストな最適設計規準を研究開発した。  
この基準は, 薬動学パラメータの推定量の平均平方誤差を最小にする意味で最適な標本抽出時点を選定することができる。  
これによって, これまで臨床では医師の匙加減もしくは経験則で行なわれていた採血時点およびその回数の適切性が統計的に評価することが可能となった。  
また, 頻回の採血を軽減できる場合もあり, 採血される被験者の苦痛が緩和されることが期待できる。
- (4) 一般化正規分布, 対数ガンマ分布, 打ち切り分布に基づいて, 血中薬物濃度データの観測機構の妥当性確認(とくに定量限界への対応)のための統計的方法論を研究した。血中薬物濃度データに従来の対称分布と打ち切り分布を仮定するかによって, コンパートメント・モデルにおけるパラメータの推定性能が異なることが明らかになった。  
すなわち, 血中薬物濃度データの観測機構を考慮して諸種の分布を仮定することで薬動学パラメータの推定性能を改善できることが示唆された。
- (5) 母集団薬動学では, コンパートメント・モデルを核とする非線形混合効果モデルが用いられることが多い。そこでは, 個体間効果として薬動学パラメータに多変

量正規分布を仮定し、誤差に正規分布を仮定することが多い。また、Bayes 流の推測方式を用いるとすれば、パラメータの事前分布及び観測データを用いて事後分布を獲得することで、その事後分布に基づく推測結果が得られる。ここでの事前分布及び観測データに対する尤度関数はパラメトリック分布を仮定することで得られる。このように適用されるパラメトリック分布の適切性について多くの問題を孕んでいる。パラメトリック分布の制約を緩和する方法として、変量効果あるいは誤差の分布をノンパラメトリックに、あるいは混合分布としてとり扱う方法論が考えられる。本研究では、先ず誤差分布をノンパラメトリックに扱う方式を提示することを試みた。

## 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 7 件)

- ① Daimon, T., Yoshikawa, T., Kobayashi, T. and Goto, M. (2008). Relative curvature measure for non-normal or heteroscedastic nonlinear regression. *Communications in Statistics, Theory & Methods* (in print) [査読あり].
- ② Hayashi, H., Fujimaki, C., Daimon, T., Tsuboi, S., Matsuyama, T. and Itoh, K. (2008). Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (in print) [査読あり].
- ③ Daimon, T. and Goto, M. (2008). A note on parameterizations in pharmacokinetic compartment models. *Behaviormetrika* 35 1-14 [査読あり].
- ④ Daimon, T. and Goto, M. (2008). The mean squared error optimum design criterion for parameter estimation in nonlinear regression models. *Communications in Statistics, Theory & Methods* 37(4) 508-519 [査読あり].
- ⑤ Daimon, T. (2008). Bayesian sample size calculations for a non-inferiority test of two proportions in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials* 29 507-516 [査読あり].
- ⑥ Daimon, T. and Goto, M. (2007). Curvature-adjusted optimal design of

sampling times for the inference of pharmacokinetic compartment models. *Statistics in Medicine* 26(14) 2799-2812 [査読あり].

- ⑦ Daimon, T., Yamada, H., and Goto, M. (2007). Assessing nonlinearity in compartment models via the relative curvature measure. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 34(2) 207-227 [査読あり].

[学会発表] (計 4 件)

- ① Daimon, T. Model-switching Bayesian approaches to dose-finding cancer clinical trials. Joint Meeting of the 4th World Conference of the International Association for Statistical Computing and 6th Conference of the Asian Regional Section of the International Association for Statistical Computing on Computational Statistics & Data Analysis (IASC2008), 368-376, December 5-8, 2008, Yokohama.
- ② 岸佳伸, 佐久間陽子, 高屋和彦, 田口吉孝, 井上達秀, 鈴木崇代, 曾我俊幸, 松田捷彦, 中島光好, 大門貴志, 山田浩. 高脂血症患者の生活習慣と服薬コンプライアンスの関連について: パーソナル・コンピュータを使用した服薬記録器による解析. 日本臨床薬理学会第 29 回年会, 2007 年 11 月 28-30 日, 宇都宮.
- ③ 後藤貴裕, 進士三明, 濱口浩太, 山田英毅, 遠藤美登利, 竹之内敏弘, 松田捷彦, 鈴木千恵子, 浅野正宏, 吉田雅行, 大門貴志, 山田浩. ジェネリック医薬品に対する意識に関する医師へのアンケート調査. 日本臨床薬理学会第 29 回年会, 2007 年 11 月 28-30 日, 宇都宮.
- ④ 林秀樹, 藤巻千裕, 坪井声示, 大門貴志, 松山耐至, 原田直人, 伊藤邦彦. 関節リウマチにおけるメトトレキサートの赤血球中濃度測定の有用性. 日本臨床薬理学会第 29 回年会, 2007 年 11 月 28-30 日, 宇都宮.

[図書] (計 1 件)

- ① 後藤昌司・大門貴志, (株) MPC 社, 薬物動態の統計数理, 2008, 33-182.

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

大門 貴志 (DAIMON TAKASHI)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 40372156