

臨床開発における薬物動態-薬力学(PK-PD; Pharmacokinetics-Pharmacodynamics)モデルおよび臨床試験デザインの定量的評価方法に関する研究

庄子 聡* 総合研究大学院大学複合科学研究科統計科学専攻D2

*ファイザー株式会社クリニカルリサーチ統括部クリニカルファーマコロジー部

1. 緒言

薬物動態学(Pharmacokinetics; PK)は、投与された薬物の濃度の時間的推移を調べることで、薬物の吸収、分布、代謝、排泄を説明するものである。血中濃度の時間的推移をモデルにより解析する場合、一般的にコンパートメント・モデル(生体内を複数の箱にみたてたモデル)によりPKモデルを記述する。コンパートメント・モデルのパラメータに被験者集団の平均値(固定効果)および個体間変動(変量効果)を組み合わせた解析を母集団薬物動態(Population Pharmacokinetics; PPK)解析という。また、PKと薬物の作用部位での効果(Pharmacodynamics; PD)との関係を統合して解析するのがPK-PD解析であり、一般的にはPPK解析同様、母集団薬物動態-薬力学(Population PK-PD)解析として行われる。

医薬品開発では、開発初期からPPK・PK-PDモデルや疾患に関するモデルを用いて効果の予測や評価を行い、時間やコスト、資源の面から、開発の効率化を進めている¹⁾(MBDD; Model-Based Drug Development)。MBDDとは、1)モデルの構築、2)新たな試験結果によるモデルの検証と更新、3)モデルによる予測と評価、といったモデリング&シミュレーションのサイクルである(図1)。このサイクルを開発初期から市販後まで継続することで効率的な開発が可能となるだけでなく、得られた知識を集約することで、他の候補薬剤の薬効予測などへの応用も可能となる。

以上のように、医薬品開発の各段階でモデルの適用が増加しており、モデルにもとづいた臨床試験のデザイン最適化やモデルの推定・評価方法に関する研究は重要と考えられる。今回は、MBDDの例として、PPKおよびPK-PDモデルを用いた臨床試験デザイン(採血時間、採血ポイント数、サンプルサイズ)の定量的評価に関する検討の結果を紹介する。

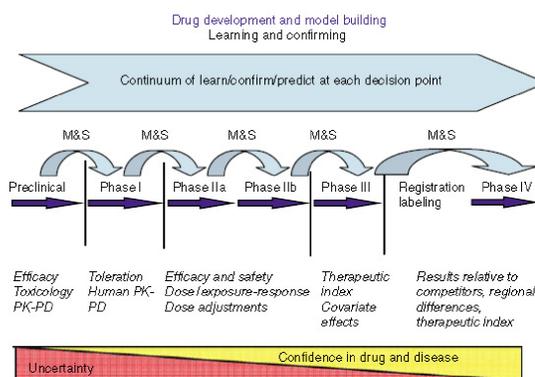


図1. Model-Based Drug Development (MBDD) の概略
Lalonde, R.L. et al. Model-Based Drug Development. Clin. Pharmacol. Ther. 82, 21-32 (2007).

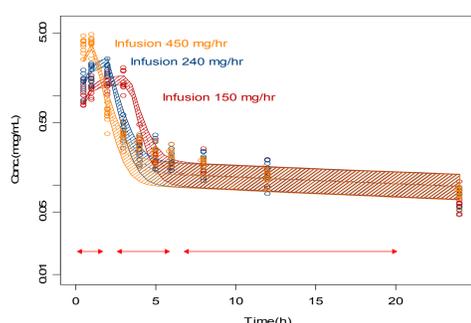


図2. 薬剤投与後の血中薬物濃度と時間のデータ (○)とPKモデルによる予測範囲(個体間変動に関するシミュレーション結果)

2. 臨床試験のデザイン最適化; PPK

臨床試験のデザイン最適化は、非線形混合効果モデルのフィッシャー情報行列に基づいた評価やWald検定に基づく評価が検討されている²⁻⁵⁾。情報量理論にもとづくアプローチとしては、母集団パラメータに関する観測値の対数尤度から得られるFisher情報行列をもとにした指標D-optimal criterionが利用されている。Fisher情報行列は対数尤度の2階微分の期待値から算出され、その逆行列がパラメータの不偏推定量の分散共分散行列の下限となることからD-optimality (Fisher情報行列の行列式)が最適化の基準として広く用いられている⁴⁾。D-optimal criterionが以下のように定義されており、この場合criterionの値が大きくなれば、パラメータ推定値の分散は小さくなる。

$$M_F(\theta) = -E \left[\frac{\partial^2 \ell}{\partial \theta_j \partial \theta_k} \right] \quad (j, k; 1, 2, 3, \dots, p)$$

$$D\text{-optimal criterion: } |M_F(\theta)|^{1/p}$$

Fisher情報行列を利用した採血ポイントの最適化のためのソフトウェアが複数開発されている⁶⁾、R言語のソフトウェアPFIM 3.0⁷⁾を用いて、D-optimal criterionと母集団パラメータの推定誤差(RSE%)を計算した。薬剤投与後の血中薬物濃度と時間のデータをPKモデルにあてはめ、母集団パラメータ(固定効果および変量効果)を推定した(図2)。表1にその推定値を用いたときのD-optimal criterion、表2に代表的な母集団パラメータの推定誤差(RSE%)を試験デザイン毎に示した。以上の検討から、定量的指標であるD-optimal criterionならびにRSE%にもとづいて、最も採血回数の多いデザイン6に加え同様の推定精度の得られる試験デザイン3~5も最適なデザインの候補と判断した。

3. 臨床試験のデザイン最適化; PK-PD

既存の血中薬物濃度-時間データ(PKデータ)および薬効-時間データ(PDデータ)によりPK-PDモデル(概略を図3に示した)を構築した。得られた母集団パラメータ推定値を用いて、試験の実施可能性を考慮して絞られた以下の2つの試験デザインを評価した。

シナリオ1: グループA(30例, 5群各6例, 被験者あたりPK = 17ポイント, PD = 6ポイント)

シナリオ2: 上記のグループAに加えグループB(36例, 4群各9例, PK = 4ポイント, PD = 6ポイント)

PK-PDパラメータの推定精度(RSE%)をシナリオ毎に示した(表3)。PKパラメータに関して、シナリオ1と2の間で最もRSE%が変化したのはCLの固定効果および変量効果であった(それぞれ、2.5%および8.1%の差)。CLは薬剤の総曝露量の指標として重要であるが、この差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。PDパラメータでは、 K_{in} で13%の差がみられた。また、 I_{max} において約7%の差がみられ、推定値の95%信頼区間はそれぞれ0.247-0.892, 0.324-0.816であった。 I_{max} は薬効を評価する上で重要なパラメータであり、信頼区間の下限にみられた差は、現開発段階では無視できないと考えた。以上の情報を提供することで、シナリオ1でもパラメータは精度よく推定できるものの、得られたパラメータで予測や評価を行う上では、シナリオ2のほうがより適していると判断された。

表1. Result of PFIM 3.0 evaluation by study design

Design #	Sampling Design*	D-optimal criterion
1	N=100, {24 hr}	6.32
2	N=100, {1.5, 24 hr}	7.38
3	N=100, {1.5, 4, 24 hr}	9.36
4	N=100, {1.5, 6, 24 hr}	9.46
5	N=100, {1.5, 4, 6, 24 hr}	11.6
6	N=100, {1.5, 4, 6, 12, 24 hr}	12.8

PFIM 3.0 evaluation included an elementary design of a healthy volunteer PK study (N=30, time points=0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, and 24 hrs postdose) into each design.

4. 今後の研究方針

以上、臨床試験のデザイン最適化に関する適用例を紹介した。今後は、デザイン最適化に関する方法の拡張やパラメータの推定精度・推定方法が臨床上の薬物反応予測・評価に与える影響を検討する予定である。研究のゴールは、上記の検討にもとづいて、新しい統計的手法・方法論を開発し、提案することである。

表2 Expected standard errors (RSE%) of fix and random effect parameters for Clearance (PFIM 3.0 evaluation)

Design #	Sampling Design*	CL fixed effect	CL random effect
1	N=100, {24 hr}	7.35%	53.2%
2	N=100, {1.5, 24 hr}	7.34%	50.3%
3	N=100, {1.5, 4, 24 hr}	7.07%	43.0%
4	N=100, {1.5, 6, 24 hr}	5.99%	47.5%
5	N=100, {1.5, 4, 6, 24 hr}	5.99%	40.9%
6	N=100, {1.5, 4, 6, 12, 24 hr}	5.98%	39.7%

PFIM 3.0 evaluation included an elementary design of a healthy volunteer PK study (N=30, time points=0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, and 24 hrs postdose) into each design.

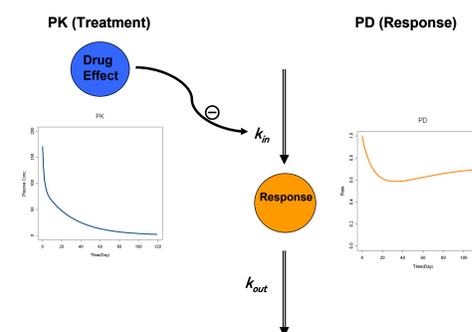


図3. PK-PDモデルの概略 (indirect response model)

表3. PK-PDパラメータの推定精度 (RSE%)

Parameters	RSE% of the estimates	
	Scenario 1 Group A only	Scenario 2 group A and B
PK fixed effect		
CL	8.01%	5.49%
V1	8.50%	7.51%
Q	8.71%	7.77%
V2	17.3%	17.1%
PK random effect		
CL	26.5%	18.4%
V1	27.4%	25.6%
V2	41.7%	38.6%
Residual	3.40%	3.14%
PD fixed effect		
I_{max}	28.9%	22.0%
IC_{50}	19.3%	13.8%
K_{in} *	45.5%	32.5%
PD random effect		
Residual	5.56%	3.78%

*Given $K_{in}=K_{out}$

【参考文献】

- Lalonde, R.L. & et al. Model-based Drug Development. Clin. Pharmacol. Ther. 82, 21-32 (2007).
- Kang, D., & et al. Sample-size computation method for non-linear mixed effects models with application to pharmacokinetics models. Stat. in Med. 23, 2551-66 (2004)
- Ngunbenro, K., & et al. Sample-size calculations for multi-group comparison in population pharmacokinetic experiments. Pharmaceut. Statist. 23, 2551-66 (2009)
- Retout, S., & et al. Fisher information matrix for non-linear mixed-effects models: evaluation and application for optimal design of enoxaparin population pharmacokinetics. Statist. Med. 21:2623-39 (2002).
- Ette, E.I., & et al. Pharmacometrics (eds. Ette, E.I. et al.) 303-326. A John Wiley & sons, Inc. New Jersey (2002).
- Mentré, F., & et al. Software for optimal design in population pharmacokinetics and pharmacodynamics: a comparison. www.page-meeting.org/?abstract=1179. Accessed 18 May 2009.
- Retout, S., & et al. Fisher information matrix for non-linear mixed-effects models: evaluation and application for optimal design of enoxaparin population pharmacokinetics. Statist. Med. 21:2623-39 (2002).