母集団 PKPD 解析の実際

Practical Aspects of Population Pharmacokinetics & Pharmacodynamics

小松完爾

Kanji Komatsu

アステラス製薬株式会社

Astellas Pharma Inc.

e-mail: kanji.komatsu@astellas.com

The practical aspects of population pharmacokinetics / pharmacodynamics (PK/PD) are summarized. Recently, the progress and application of Model-Based Drug Development (MBDD) in pharmaceutical industries is remarkable and the acceptance of model-based results are getting wider in regulatory agencies of US, EU and Japan. In MBDD, PKPD modeling based on nonlinear mixed effects model (NLMEM) plays an important role, and it provides the quantitative results which help the decision-making in projects. The understanding of its methodology is quite important for pharmacometricians and biostatisticians. In this article, objective, design and modeling methodology (scheme, diagnostics and validation) are briefly described. The research on methodology in NLMEM is still growing, and pharmacometricians should follow its rapid evolution.

Key words: Model-based drug development, nonlinear mixed effects model, statistical modeling, pharmacokinetics.

1. 背景: Model-based Drug Development

医薬品開発における生産性の向上は、現在重要な課題である。医薬品開発の生産性とは、様々な観点から考察することができる。1 年間にいくつの新規薬剤がある地域で承認されたか、1 つの薬剤を承認まで到達させるために、どのくらいの研究開発費用を要したか、どのくらいの数の新規作用機序に基づく薬剤が上市されたか。また、製薬企業としては並列に多数のプロジェクトを推進する中で、いくつのプロジェクトを推進すれば 1 つの成功例を生み出せるのかといった点も重要であり、これは自分たちの事業の存続に直接的に影響している。

2000 年代の初頭から現在に至るまで、何が生産性低下の原因であってそれをどうしたら向上できるのかといった議論がなされてきた。代表的な文書は、FDA が 2004 年に発行したホワイトペーパー、“Critical Path opportunity: Innovation or Stagnation” (FDA, 2004) であり、その中で、医薬品開発の生産性向上のためには、近年の科学技術の進歩を適切に開発戦略の中へ取り入

れていくべきであると提言がなされている。このホワイトペーパーの影響力は大きく、特に製薬企業においては生産性改善のための取り組みが推進されることとなった。

医薬品開発の成功確率が高くない理由は複数あるが、臨床開発における成功確率の向上は重要な課題である。疾患領域によって違いがあるものの、Phase 3 試験の成功確率は平均的に 50 % 前後であるということは、Phase 3 試験の規模と費用を考えると満足 of the いくものではない。ではこれをどのように向上させていくべきなのか。FDA のホワイトペーパーの中に、Model-based Drug Development (MBDD) という開発戦略が言及されている。これは医薬品の開発プロセスを通じて、その薬物動態、薬力学のモデル解析を行なうとともに、構築されたモデルから次相試験のデザインをシミュレーションベースに予測、検討を行なうものである。具体的には、 C_{max} 、AUC といった曝露量や薬物の血中濃度と、薬力学マーカーや安全性指標との間にシンプルな統計モデルを構築するということである。一度モデルが構築されてしまえば、シミュレーションによって次試験の用法用量や症例数、評価時点などを設計することが可能となる。

この数年間の間、MBDD は外資系の企業においては積極的に推進されてきた (Zhang et al., 2008, Milligan et al., 2013)。その流れは海外にとどまらず、国内の企業でもその内容が検討され、推進されるようになってきており、PMDA も次世代審査体制としてモデリング&シミュレーションを根拠とした申請論理についても検討する方向にある。MBDD は開発戦略であり、それがうまくいくほど企業ノウハウとして扱われるケースも多いため、その具体的事例がなかなか公表されづらいが、それでも多くの公表事例を見つけることができる (Lalonde et al., 2007)。本稿ではそれらの各論を議論することが目的ではないが、例えばこれらの文献や、日本語のものであれば 2012 年 4 月に製薬協、統計・DM 部会から成果物として出された文書 (医薬品評価委員会, 2012) をみれば、Phase 1 から Phase 3 にかけて様々な局面で MBDD が推進されてきていることが理解できる。

さて、MBDD における中心は、PKPD に関する統計的モデリングである。これは統計的には、被験者を変量効果として含む非線形混合効果モデルを用いた解析であり、現在はファーマコメトリクスという研究分野として扱われている。PKPD についてのモデルは時間あるいは血中濃度に対して線形のモデルで表すことができないため、どうしても従来の臨床統計で用いられてきたモデルよりは複雑なものになりがちであり、モデル構築には時間と費用がかかる。それにも関わらずファーマコメトリクスが医薬品開発において受容され広がってきた理由は、母集団 PKPD 解析についての標準的ソフトウェアである NONMEM の開発を行なった Sheiner, Beal (UCSF) や、その方法論と実践的な側面を研究してきた Holford (Auckland 大), Karlsson (Uppsala 大), Mentre (INSERM) らアカデミア、さらには FDA の臨床薬理部門の審査担当者たちが時には自ら解析を実施することを通じて、ファーマコメトリクスの医薬品開発や承認申請における重要性を認知し論文として発表を続けたことがあげられる (Gobburu and Marroum, 2001, Bhattaram et al., 2005, Bhattaram et al., 2007)。このような現況から、臨床薬理や臨床統計に携わる人々にとってファーマコメトリクスの理解の必要性は増加しているが、使われている用語には薬物動態や薬力学における固有の専門用語もあり、臨床統計に携わる人々にとっては耳慣れない、理解しにくいものになりがちである。

本稿の目的は、現在積極的に推進されている MBDD において主流となっている薬物動態や薬力学の非線形混合効果モデル解析について、製薬企業における実務者としての目線からその目的や実践的な方法、留意点について平易に解説することを目的とした。本稿は大部分が母集団薬物動態解析を例として記述されているが、薬力学解析や曝露－反応関係の解析においてもほとんど同様に読み替えることができる。

2. 薬物動態解析の意義

臨床開発における薬物動態データの解析では、ほとんどが血漿中薬物濃度とその経時推移についての解析である。臨床薬理試験においては、投与された薬物の尿中排泄量や体内で生成した代謝物の量的解析なども医薬品候補化合物の生体内運命を把握するために重要であるが、MBDD において積極的に解析がされるのは、薬効や副作用の発現において主体となっているであろう未変化体あるいは活性代謝物の血漿中薬物濃度推移である。

血漿中薬物濃度を解析対象にする理由は、それが薬効や副作用といった生理作用の発現とその強さに関係していると考えられているからである。薬理学の基本的な考え方は、薬物分子が標的となる臓器、組織において標的分子と結合することによって薬効が発現するというものである。標的分子はイオンチャネル、受容体あるいは酵素であり、それが存在する部位も細胞表面の細胞膜であったり細胞内部であったりと、薬によって様々である。この、薬物分子と標的分子の結合は、標的部位での薬物濃度に依存して強くなり、濃度が高すぎれば飽和する。

標的部位における薬物濃度をヒトにおいて実際に測定することはほぼ不可能であり、手術によって摘出された組織か PET のような放射ラベル化された薬剤を投与されたときのような限定的な状況でのデータしか得られていない。これらは感染症用薬、抗腫瘍薬、中枢神経への作動薬においては得られる可能性があり貴重な情報ではあるが、統計モデリングのために利用できることは希である。その代わり、代替指標として血漿中薬物濃度を評価することができる。血漿は体内の組織を常に灌流しており、血漿中薬物濃度と組織の細胞中薬物濃度比は定常状態においては一定となる。そのため、標的部位における薬物濃度の代替指標として血漿中薬物濃度を利用することが可能だと考えられる。

このような考え方は、臨床データを用量ごとに解析するという立場とは矛盾しない。薬剤の安全域が狭く TDM が必要とされるような場合を除いて、薬物治療はまず多くの患者からなる集団にとって有効性が期待できるような用法用量を設定してコントロールすることが基本であるため、用法用量の選択においては用量ごとに解析することは重要である。だが、新薬の開発において用法用量選択は難しい判断になりえる。同じ用量を服薬しても、血中の薬物濃度は食事条件によって異なることもあれば、製剤によって異なることもある。また、薬物代謝酵素や輸送担体に遺伝的な多型がある場合は、その頻度に民族差があることによって、曝露の民族差が生じうる。吸収された薬物は体液によって希釈されるので、同一の量を体重 50 kg の人と 100 kg の人が服薬した場合、血中濃度に差が生じることは当然あり得る。薬物は肝臓において代謝酵素によって分解されたり、腎臓において尿中に排泄されるので、肝機能や腎機能が低下していれば血中濃度に影響をもたらす。このように複数の変動要因が存在する中で、Phase 2 試験で検討される用量水準は、

1.5 倍を中心として大きくて 2 倍、小さい場合は 30 % くらいの違いで設定されていることさえありえる。曝露の分布が用量間で重なってくると、曝露に応じて薬理作用が生じる場合は用量間の作用の差が明確になりづらくなる。そのため、薬物濃度と薬効の関係の解析を並行して進めることが重要である。薬物動態の変動要因は上に述べたようにいくつもあるため、集団によっては血中濃度が数十%異なっていることもあるかもしれない。しかし、薬物と標的分子の結合には飽和が生じることもあれば、血中濃度の上昇に応じて薬効が変化するとしてもその程度が血中濃度よりも小さく、臨床的にはほとんど無視しうるということもあるかもしれない。このような場合、血中濃度だけをみていては、用法用量を過剰に調整することにもなりかねない。近年、患者における薬物動態評価が重視されてきているのは、このような PKPD 解析を行なうことによって用法用量をより適切に設定しようという考えによっている。

医薬品の開発においては、これらのことを考えた上で開発を進めなければならず、定量的な判断が求められる。臨床試験の成功確率を上昇させようとするれば、既に実施した臨床試験結果を最大限モデル化して、次試験の計画をシミュレーションを元に Prospective に予測する必要がある。そして、変動要因の影響の程度がどのくらいなのかを見積もっておく必要がある。もちろん申請時には、それらを考慮した上で選択された用法用量が適切であるということを科学的に説明ができなければならない。

これが、医薬品開発において薬物動態あるいは PKPD 解析が重要であると考えられている理由である。臨床開発段階における薬物動態解析あるいは PKPD 解析の目的が用法用量の科学的な設定と根拠付けである以上、最も重要なプロセスは患者における評価であると考えられる。だが、健康成人ボランティアを対象に入院管理下で行なう試験とは異なり、患者の同意を元に行なう Phase 2, Phase 3 試験においては実行上の制約が大きい。薬物動態評価は採血を伴う侵襲性のあるものであり、患者においては採血回数や採血量をできるだけ少なくすべきである。また、試験は入院下ではなく、外来患者を対象にすることも多いので、服薬後採血が可能な時間帯に制限があることもある。

このような場合、一人の被験者において薬物の血中濃度推移を詳細に把握できるだけのデータを前提とした解析はほとんど不可能である。もし被験者一人一人に対してモデリングしようとするれば、PK モデルにおいて推定すべきパラメータ数は 3~5 程度のオーダーであることが多いため、推定パラメータ数よりも多くの、適切な時点で得られた血中濃度データを一人の被験者から必要とする。こういう状況でもモデリングを可能にするために、非線形混合効果モデルを用いる。混合効果モデルでは各被験者のパラメータに分布を仮定することによって、一人の被験者からの採血点数が 3 点程度と少なかったとしても、適切な採血時点やモデルの簡素化を行なえば、血中濃度データが得られた被験者のデータ全体から PK モデルの構造を推定することが可能である。これは 1980 年代から行なわれてきたが (Sheiner and Beal, 1980), 1999 年の FDA ガイダンスの発行 (FDA, 1999, Williams and Ette, 2000) により認知が進み、現在では承認審査のパッケージデータには母集団薬物動態解析結果が含まれていることが多い。

3. 母集団薬物動態解析の立案

母集団薬物動態解析計画とは、1) どのような PK モデルを用いて解析するか、2) 採血時点・症例数をどのように設定するか、3) 共変量解析はどのように行なうか、の3点を具体的に立案することである。この解析計画は、標準的な薬物動態解析計画の立案よりも実行上の制約が厳しいことを考慮し、解析の目的を達成できるように立案しなければならない。

1) どのような PK (PD) モデルを用いて解析するか

どのような PK モデルを用いて解析するかという点については、Phase 1 など詳細な薬物動態評価がなされた試験成績が参考になる。

厚労省から発布された「医薬品の臨床薬物動態試験について」（医薬審発第七九六号）において、薬物動態評価は「標準的薬物動態試験」と「母集団薬物動態試験」に分けられる。医薬品のヒトにおける薬物動態が全くの未知である場合、標準的薬物動態試験が適切である。これは少数例の被験者において一人あたり十分な数の血中濃度データを得るという試験計画であり、Phase 1 の単回投与漸増試験(SAD)、反復投与漸増試験(MAD)はこのデザインで行なわれる。このように密に得られたデータから PK モデル構築を行なうことはそれほど困難なことではないため、Phase 1 の SAD 及び MAD データを用いて非線形混合効果モデルで解析を行ない、これを基本的なモデルとする。一人の被験者からの採血点数が少ないデータを対象に母集団解析を行なう場合、データの持つ情報量が少ないために、Phase 1 モデルよりも PK モデルは構造的には複雑にはできないので、母集団解析における検討候補モデルをある程度絞り込むことができる。

Phase 1 試験、あるいはそれに準ずる臨床薬理試験における薬物動態データは非常に有用であるが、多くの場合健康成人ボランティアの成績であり、日本における試験の場合は年齢も若いことが多い。そのため、Phase 1 試験から薬物動態の変動要因を検討することは難しい。薬物動態は種々の要因で変化するため(加藤, 2010)、薬物動態の変動要因は患者の薬物動態をベースに検討する必要性が高い。患者における薬物動態評価は以前は困難なことも多かったが、近年は治験医師や開発関係者の理解も進み評価がなされるようになってきている。

また、薬力学や臨床エンドポイントを解析対象とする場合は、患者における薬物動態データが必須となる。これらの指標は健康成人と患者ではレスポンスが異なることが普通である。MBDD においては有効性、安全性と薬物動態の関係性の解析が主目的であるため患者における評価は必須であるが、評価の必要性を開発関係者に十分に理解してもらうためには、PD 解析についてどのようなモデルを用いるかについて計画段階で具体的なイメージを持つておくことが重要である。PD 解析に用いられるモデルは Jusko が提唱した基本的なタイプ(Jusko and Ko, 1994)に始まり、疾患領域によって様々なものが用いられている。そのため、解析の計画においては類薬も含めて調査を行ない、どのような PD モデルが適用可能であるかを把握しておくべきである。

2) 採血時点・症例数の評価

適切な採血時点や症例数を検討することは評価計画において最も重要なプロセスである。最も容易な方法として考えられるのは、Stochastic Simulation & Estimation (SSE) 法と呼ばれるものである。これは、Phase 1 試験において構築されたモデルをベースにして、想定している試験デ

ザインに対してシミュレーションを行なうことで血中濃度を発生させ、得られた結果に対してモデル解析をすることで、パラメータ推定値が真値からどのくらい偏っているか、信頼区間の幅はどうなっているか、そもそもパラメータやその標準誤差が推定可能かどうかの知見を得ることであり、ファーマコメトリクス解析以外でも必要に応じてなされるものである。シミュレーションを多数回繰り返すことによって、評価デザインを検討することができる。

このプロセスにおいて、臨床試験の実行性の観点を含めておくことは開発に関係するプロジェクトメンバーの理解を得る上で必要なことである。母集団解析における薬物動態評価は、可能な限り多くの症例からデータを集めることが必要になるが、その中でも薬物動態評価の経験が多い施設もあれば、そうでない施設もある。そのため、一部の施設では薬物動態評価を比較的密な採血点で行ない、その他の施設ではスパースなデータを得るというやり方をすることもできる。薬物動態は服薬時刻と採血時刻の記録さえ適切に行なえば、血中濃度自体は1測定施設による中央測定であり施設による違いを受けにくい評価項目であると考えられるので、このようなやり方も可能である。また、患者における薬物動態プロファイルの明確化という観点からも、やや密なデータが得られていることはモデリングにおいては有用であることが多い。

試験デザインの評価が主として数値的なシミュレーションによることはモデルの複雑さからもやむを得ないと考えられるが、母集団解析のための最適サンプリング計画の適用もこの十年程度は研究されてきている。Mentre ら、Hooker らの研究グループは D-Optimality をベースにした最適サンプリング計画のためのプログラムを公表している (Bazzoli et al., 2009. Foracchia et al., 2004, Retout et al., 2001)。これは Fisher 情報行列の行列式を最大化することによって、パラメータ推定の精度を最も高くする採血時点を検討可能にするものである。最適サンプリング計画は数値計算が複雑であるため、効率よく実行するためには PK モデル式自体が組み込まれた専用のプログラムの利用が必須である。Hooker らの PopED というプログラムは最近、統計ソフト R のパッケージとして CRAN から利用可能になってきている (PopED パッケージ, <http://cran.r-project.org/>)。また、PD モデルにおける D-Optimality についても報告がある (Khinkis et al., 2009)。複雑なモデルや複雑なデザインを検討するにはまだ困難な点もあるが、今後発展してくれば、理論的な最適サンプリング計画と、実行上の制約を含めたサンプリング計画を比較しながら、計画立案をすることがより普及するかもしれない。

3) 共変量の検討

薬物動態の変動要因となりえる共変量については、どれを検討候補とするのかをできるだけ事前に考察しておいた方がよい。共変量については互いに相関があることも多く、解析に取り組む前に各共変量の要約統計量の算出と、共変量についての散布図行列を作成して相関を検討することを計画すべきである。以下に、よく検討される薬物動態の共変量について記載した。

✓ 体重, BMI, 体表面積, 身長

薬物動態は体格によって影響を受けることが多く、母集団薬物動態解析においてはほぼ必ず検討される。体重が重い被験者は分布容積も大きいことが多い。また、肝重量も大きいため、クリアランスも大きいことがある。

体格に関連する共変量はいずれも正の相関を持っており、同一の PK パラメータの共変量として含めた場合は多重共線性からパラメータの推定精度が悪化する。そのため、共変量を検討する PK パラメータごとにどれを優先するのかを検討しておいたほうがよい。また、特に日本における医薬品開発においては海外データの利用という観点から欧米人と日本人の薬物動態、有効性、安全性の比較が必要となることが多いが、体格についての共変量は薬物動態の民族間差を説明するために重要となる。

✓ 年齢、性別

年齢、性別も検討されることの多い共変量である。だが、性別の違いは体重など体格の違いが背後にあるため、もし解析の過程で性別が共変量になるようであれば、それが体格によるものとは考えられないか検討したほうがよい。年齢も高齢になるにつれ身体の生理機能は落ちていくために共変量になりえるが、肝機能や腎機能などのより基本的な共変量で説明されないかという検討も必要である。特に高齢になると腎機能の低下が生じている場合が多い。

✓ 臨床検査値(肝機能、腎機能)

肝機能や腎機能に関わる血液生化学パラメータも共変量として検討されることが多い。臨床検査値は計量値であるため、直線関係あるいはべき乗のモデルとしてパラメータとの関係を検討される。また、あるカットオフ値で肝機能や腎機能についてカテゴライズして解析することもある。

✓ 遺伝的多型(SNP 情報)

薬物が基質になることが非臨床試験成績から知られている代謝酵素や輸送担体についての SNP 情報については、検討候補の共変量となる。このようなメカニズムに基づく共変量は、他の共変量と同列に検討するよりは優先的に検討したほうが良い。

✓ 合併症、併用薬

合併症の種類や程度は薬力学など有効性に影響を及ぼしている可能性がある。また、併用薬は薬物相互作用として薬物動態、薬力学などに影響を及ぼしている可能性がある。が、特定の併用薬あり・なしを 0/1 の 2 値データとして共変量に組み込むくらいで、併用薬の用量や服薬期間までを考慮することは難しい。合併症にしても同様と考えられる。

共変量の検討における重要な点は、ある共変量と PK(あるいは PD)パラメータ間に関係があったとして、それが何らかの生理学的な意味を持って説明できるかどうかという点である。共変量解析は検討する共変量-パラメータ関係の数が多い場合には特に統計的な有意性を持ってステップワイズに検討されることが多いが、このようなやり方で採用される共変量はデータの微妙な違いで偶発的に採用される可能性もある。例えば尿中排泄が主たる薬剤のクリアランスが eGFR と年齢の双方とも正の相関関係が得られているがたまたま年齢のほうが有意になったというような場合である。モデル選択においては統計的な判断だけでなく、薬理学、生理学的な観点からの判断も重要である。

また、長期間にわたる試験の場合、共変量の欠測や時間依存的な変化をどう扱うのかという点が問題になる。

遺伝的多型のように、薬剤のプロファイルから非常に高い確率で影響していそうだと解析者が

考えている場合、それは他の共変量と同列に検討するのではなくまず優先的にモデルに組み込まれうるかどうかを検討するというやり方も行なわれる。共変量が組み込まれるか否かをステップワイズに検討する場合、各ステップでは尤度比検定で最も p 値が小さい共変量-パラメータ関係を採用するため、共変量の採否は統計的な有意性に基づき、かつ微妙な差での比較になることがある。こういう場合、事前により生理的に解釈がしやすい共変量を組み込んだモデルを採用すると決めておくことが望ましい。

4. モデリングのプロセス

母集団薬物動態解析におけるモデリングの方法については、現在でも標準的なソフトウェアとして用いられている NONMEM がリリースされて以来検討されてきた。検討には多くの試行錯誤を要したが、現在ではモデリングの方法についてはある程度共通のやり方でなされるようになってきている。特に近年、モデリングのプロセスについては論文や成書としても発表されており (Bonate et al., 2012, Byon et al., 2013)、ある程度決まったやり方で進めていくことが可能である。

モデル選択は各モデル間の尤度比検定によって行われる。これらの指標による判定はあくまでもデータ全体に対する包括的なモデル適合度に基づくため、モデルに必要なとされている特性を必ずしも評価しているわけではない。例えば $C_{\max}$ に応じて発現する副作用をモデル化したいならば、そのベースとなる薬物動態モデルは特に $C_{\max}$ に対する当てはまりが高いモデルであることが望まれる。しかし、尤度は血中濃度全体についてのあてはまりの指標となるため、 $C_{\max}$ に対する当てはまりが良いモデルかどうかは統計的仮説検定では判断できない。そのため、後述するようにモデル診断として様々な手法が使われる。また、ネスト関係にないモデルの場合は尤度比検定ではなく AIC などの情報量基準によるモデル選択も行なわれることがある。

以下に示すように、モデリングのプロセスは大きく分けて Structure Model の検討、Stochastic Model の検討、Covariate Model の検討の順番に進められる。これらは概ね逐次的に進むが、モデリングの中途においても文献情報や非臨床試験成績などで解析対象薬剤に対する知見が新たに得られた場合などは、プロセスを戻って再検討することはあり得る。

母集団解析におけるモデルについては、異なる 3 つの側面に分けて考えることができる。

1. Structure Model : データの平均値を決める固定効果のモデルであり、共変量を含まないもの。構造モデルと訳される。薬物動態では 1-コンパートメントモデルや 2-コンパートメントモデルなどがあげられる。
2. Stochastic Model : 変量効果のモデルであり、どの PK パラメータに個体間変動を考慮するか、個体間変動をどのようなモデルで扱うか、変量効果同士の相関を考慮するか、についてのモデル。
3. Covariate Model : 共変量に関する固定効果のモデルであり、どの PK パラメータにどの共変量が関係するか、その数学的関係はどのようなものか、についてのモデル。

Structure Model (あるいは Structural Model) の構築は最も検討に時間がかかる部分である。Structure Model の変更によって血中濃度の母集団平均値は大きく変動するため、データに適合するモデルを探索するのに時間を要する。Structure Model は、例えば Phase 1 試験のような血

中濃度が詳細に得られているデータについては複雑なものとなり得る。例えば薬剤の吸収過程として、一般的な薬物速度論の教科書では消化管コンパートメントからの 1 次吸収モデルが紹介されていることが多いが、多くの薬剤ではもっと複雑かつ柔軟なモデルを用いなければ血中濃度の上昇や $C_{\max}$ をうまくモデルで表現することは難しい。このため、 $C_{\max}$ に応じて生じる可能性がある副作用についてモデリングすることが目的であれば、吸収過程のモデルについてはいくつかのモデルが検討されており、近年は Savic らが報告した Transit モデルが柔軟性が高く使用しやすい(Savic et al., 2007)。吸収過程のモデルは Phase 2, 3 試験のようなデータがスパースであり投与直後に血中濃度が上昇していく時間帯にサンプリングがほとんどなされていない場合は、簡素化されるか Phase 1 試験成績から検討された吸収に関するパラメータを固定することで、情報が必ずしも全症例から得られないデータセットであってもモデルを検討することができる。吸収過程のデータがある程度得られているが不十分と考えられるようなときは、Bayes 統計の考え方に基づき吸収に関する PK パラメータに既知の解析結果から事前分布を仮定することも一つの方法であり、NONMEM においては version 7 以降で実行可能である。

Stochastic Model の検討は Structure Model の検討の後に行なわれる。Structure Model を検討している間は、変量効果については各パラメータ間の変量効果には独立を仮定し、指数誤差モデルとして検討される。これはオーバーパラメータになりがちな母集団解析においては実践的な意味で適切である。Structure Model がほぼ検討された後に、最も有望なモデルに対して変量効果の構造を検討する。

また、母集団解析においては、被験者が来院するタイミングに薬物動態に関する採血を実施することが通常であるが、1 回の来院で複数回の採血が行なわれる時がある。静脈内投与の薬剤でなければ、服薬された薬剤はその全量が全身循環に到達することはなかなか珍しく、消化管吸収されるのは一部になることが多い。そして吸収される薬物の割合は、消化管内の環境によって変動するため、同じ製剤を同じ被験者が複数回服薬しても血中濃度推移は厳密に同じにはならずむしろ変動していることが多い。1 回の来院で複数回の採血が行なわれ、かつ複数回来院して薬物動態のための採血がなされている場合は、このような時期間変動(Interoccasion variability)を考慮すべきことがある(Karlsson and Sheiner, 1993)。これも母集団解析における変量効果の検討として重要である。

最後に Covariate Model であるが、共変量の選択についてはいくつかのやり方がある。最もよく用いられるのは Stepwise Covariate Modeling (SCM) であり、これは考え方としては重回帰分析におけるステップワイズ変数選択と同様の考え方である。つまり共変量を一切含まないモデルをベースモデルとし、それについて興味のある共変量-パラメータ関係をただ一つ含んだモデルを検討する。その中で有意でありかつ最も p 値が小さかった関係をモデルに組み込む。そして、次にまた残った共変量-パラメータ関係を検討するというプロセスを繰り返す。この前進代入プロセス(Forward addition)を繰り返し、これ以上共変量が含まれないときのモデルをフルモデルと呼ぶ。その後、組み込まれた共変量を一つ一つ除去し、尤度が基準以上に上昇したものについてはモデルにとどめ、そうでないものについては除去する。この後退除去プロセス(Backward deletion)を経て、モデルに残った共変量を必要なものとしてファイナルモデルを決めるというやり方である。

このやり方はアルゴリズムとして非常に明確であり、検討のための解析回数も総当たり法と比べると少なく抑えられるため、一般的によく用いられる。この方法は尤度比検定を繰り返すため多重性の問題があるが、ファイナルモデルに至るまでの検定回数が事前には予測できないため調整が困難であるという課題を抱えている。これについて実践的な立場としては、Forward addition プロセスにおいては有意水準をゆるく、Backward deletion においてはやや厳しめに設定するというやり方で対処をしている。Addition-Deletion という組み合わせで、5 % – 0.5 % とか 1 % – 0.1 % のように設定すると、少なくとも Deletion プロセスの検定回数は Addition よりは少ないため過剰にリベラルになることを防げるのではないかという考え方である。これはステップワイズ法の欠点でもあるが、実践的にはそれなりに使いやすい。

他の共変量解析のやり方として、Full Covariate アプローチと呼ばれる方法もとられることがある。これは興味のある共変量 – パラメータ関係については全てを含んだモデルを考え、それについて 1 回だけ解析して各パラメータの推定値を求め、その後統計的に有意でなくかつ臨床的な観点からも重要でない共変量については除外するというものである。母集団解析における共変量解析については現在でも検討が続けられているテーマである。

5. モデル診断とバリデーション

統計モデルの場合、オッカムのカミソリの原理に従ってモデリングされる。同じデータを説明するために必要な説明変数は最小にすべきという考え方である。これについては、線形モデルの場合はある程度満たしているとは言えるが、母集団解析として非線形モデルを用いている場合は、モデルはどうしても複雑なものとなる。

そのため、母集団解析においてはモデル診断が重要視される。母集団解析におけるモデル診断は、基本的には回帰分析におけるモデル診断の方法を参考にして構築されており、Goodness of Fit プロットが汎用される。診断プロットについては EMA の Population PK Reporting Guideline (EMA, 2008) に代表的なものが紹介されている。以下、汎用されるものを示す。

- ✓ 実測値と母集団予測値 (DV vs PRED)
- ✓ 実測値と個別予測値 (DV vs IPRED)
- ✓ 重み付き残差と母集団予測値 (CWRES vs PRED)
- ✓ 重み付き残差と時間(あるいは共変量などの説明変数) (CWRES vs IDV)
- ✓ 個別重み付き残差と個別予測値 (IWRES vs IPRED)
- ✓ 重み付き残差のヒストグラム、正規確率プロット
- ✓ 経験 Bayes 推定値のヒストグラム、正規確率プロット
- ✓ 経験 Bayes 推定値と共変量の散布図

DV: dependent variable, 目的変数の実測値。PRED: Population prediction, 母集団予測値。
IPRED: Individual prediction, 個別予測値。CWRES: Conditional weighted residual, 条件付き重み付き残差。IWRES: 個別重み付き残差。

非線形混合効果モデルにおける残差は、実測値と変量効果が全てゼロであったときに予測され

る母集団予測値の差を、その標準偏差で除した重み付き残差が用いられる。Hooker らの検討によれば、重み付き残差の計算法はパラメータ推定に用いた推定法と整合したものを用いるべきであり、そうでない場合は誤って不適切なモデルに解析者を誘導してしまうことがあるため、留意することが必要である (Hooker et al., 2007)。また近年は計算機性能の増大を背景にシミュレーションをベースにした残差診断について Mentre らのグループを中心に検討がされており、NPDE (Normalised prediction distribution error) が用いられることがある (Comets et al., 2008)。

GOF プロットを用いた診断は、いずれも分布が均等で偏りがいないか、あるいは正規性からの乖離を視覚的に検討するものである。残差は標準化されているため、標準正規分布をもとに外れ値を検出するには適している。外れ値の基準は扱っているデータ数に応じて事前に考慮しておくべき内容であるが、例えば CWRES が ± 6 よりも大きいオブザベーションについては外れ値であるともみなすというような報告もある (Byon et al., 2013)。標準正規分布を前提として ± 6 というのは非常に大きい、モデルは決して真実そのものではないのでデータとの乖離がある程度想定されること、解析対象のデータ数が多いこと、モデル解析はただでさえ解析者の判断を必要とする点で主観的な部分があるためデータの除外をうながすような判断はしづらいこと、などの理由があるものと思われる。

一方で、血中濃度の経時推移においてどの時間帯でモデルとデータの乖離が大きいのか、その程度がモデルを用いる際に実用的に問題になりうるものかどうかを直感的に判断することが難しい。このようにモデル診断のための方法にも一長一短があるため、その適性を理解して実施することが重要である (Karlsson and Savic, 2007)。近年は Predictive check として、モデルからシミュレーションされた予測値の分布とモデル構築に用いた実測のデータの分布を比較し、モデルがデータをよく包含しているか、またずれがあるとしても生データのレベルでどの程度のものかを容易に認識できるような診断法が繁用されている (Yano et al., 2001)。Predictive check は $C_{\max}$ や AUC のように意味合いがわかりやすい値に対してデータとシミュレーションした値を比較する Numerical Predictive Check (NPC) と、視覚的に薬物血中濃度やバイオマーカーの推移を検討する Visual Predictive Check (VPC) があり、目的に応じて使い分けを行なっている。図に VPC の例を示す。

実線は実測値の中央値、破線は 5 % 及び 95 % 分位点。中間の帯は予測値の中央値の 95 % 信頼区間。上・下の帯は予測値の 5 % 及び 95 % 分位点の 95 % 信頼区間。データはシミュレーションによって発生させた仮想薬物動態データ。帯が実線、破線をそれぞれ包含していれば、モデルはデータの特徴をとらえていると考える。

Predictive Check の方法についてはさらに検討がなされている。SAD や MAD における薬物動態データのように、広い範囲の用量から 6 例程度の被験者についてデータが得られている場合、各用量ごとに VPC を実施しても乖離の大きいモデルに対する検出力が低くなり、一方で全体をまとめて実施しても用量範囲の中間のデータに対するモデルの予測性を評価することは難しい。このため、母集団予測値で実測値をノーマライズした VPC が pred-corrected VPC として提唱され、用いられるようになってきている (Bergstrand et al., 2011)。

最後に、モデルバリデーションについて扱っておく。非線形混合効果モデルは複雑であるため、

Example of VPC

図 Visual predictive check の例

モデルの頑健性を検討する必要性が高い。また、外的妥当性という観点からはモデル構築に用いたデータから得られた結論が、将来のデータを説明しうるかという点の確認の必要性がある。バリデーションとしてはモデル構築に用いたデータを説明できるかという意味での内部バリデーションと、将来得られるデータを説明できるかという意味での外部バリデーションがある。

内部バリデーションとしてはブートストラップ法が繁用される。ブートストラップは Efron によって提唱された方法であり (Efron, 1979), これは母集団 PKPD 解析においても用いられている (Ette, 1997)。ブートストラップ法を母集団解析において用いる場合、モデル構築に用いたデータセットから被験者を単位として復元抽出を行なって母集団からの疑似データとし、検討したいファイナルモデルを用いてパラメータ推定を行なう。

ファイナルモデルのパラメータ信頼区間の算出のためにブートストラップ法が行なわれるが、この際に正常に収束した解析の割合を検討することで、モデルの頑健性の評価をすることが可能であると考えられる。ただ、これについては明確なクライテリアが存在しているわけではないため、モデルの妥当性については総合的な検討が必要であると考えられる。

モデルの外的妥当性をより直接的に評価する方法としては、試験 A の結果から構築されたモデルを用いて、試験 B で得られた集団の血中濃度を予測、実測と比較するといった方法も存在する。これは字義通りの外部バリデーションであるが、臨床試験自体は費用も高額であり、外部バリデーションのためのデータを用意することは簡単なことではない。そのため、実際には複数の試験成績に対して統合解析がなされることが多い。データスプリッティングとして 1 つの試験成

績を分割して一部をモデル構築用のデータセット、残りをバリデーション用データセットとする方法もある。だが、ブートストラップ法が取得したデータを全て用いることができる一方、こちらは一部のデータを用いることで検出力が低下することが考えられるためにあまり用いられないようである。

6. まとめ

医薬品開発における MBDD の推進は進んでおり、非線形混合効果モデルの PK, PKPD 解析への適用はその中心的な役割を果たしている。本稿では母集団薬物動態解析を例として、そのモデリングについて実践的な考え方を解説した。本領域は現在でも急速に発展しつつあり、絶対的なベストプラクティスがあるわけではない。重要なことはモデルがその使用目的にあった性能を持っているかを意識しながら、モデリングとその診断を実行していくことであり、常に最新の知見をフォローすることであるとする。

参考文献

- Bhattaram, V.A., Booth, B.P., Ramchandani, R.P., Beasley, B.N., Wang, Y., Tandon, V., Duan, J.Z., Baweja, R.K., Marroum, P.J., Uppoor, R.S., Rahman, N.A., Sahajwalla, C.G., Powell, J.R., Mehta M.U. and Gobburu J.V. (2005). Impact of pharmacometrics on drug approval and labeling decisions: a survey of 42 new drug applications. *The AAPS Journal*, **7**(3): E503–E512.
- Bhattaram, V.A., Bonapace, C., Chilukuri, D.M., Duan, J.Z., Garnett, C., Gobburu, J.V., Jang, S.H., Kenna, L., Lesko, L.J., Madabushi, R., Men, Y., Powell, J.R., Qiu, W., Ramchandani, R.P., Tornøe, C.W., Wang, Y. and Zheng, J.J. (2007). Impact of pharmacometric reviews on new drug approval and labeling decisions—a survey of 31 new drug applications submitted between 2005 and 2006. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **81**(2): 213–221.
- Bazzoli, C., Retout, S. and Mentré F. (2009). Fisher information matrix for nonlinear mixed effects multiple response models: evaluation of the appropriateness of the first order linearization using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Statistics in Medicine*, **28**(14), 1940–1956.
- Bazzoli, C., Retout, S. and Mentré, F. (2010). Design evaluation and optimisation in multiple response nonlinear mixed effect models: PFIM 3.0. *Comput Methods Programs Biomed*, **98**(1): 55–65.
- Bergstrand, M., Hooker, A.C., Wallin, J.E. and Karlsson, M.O. (2011). Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *The AAPS Journal*, **13**(2): 143–151.

- Bonate, P.L., Strougo, A., Desai, A., Roy, M., Yassen, A., van der Walt, J.S., Kaibara, A. and Tannenbaum, S. (2012). Guidelines for the quality control of population pharmacokinetic—pharmacodynamic analyses: an industry perspective. *The AAPS Journal*, **14**(7): 749–758.
- Byon, W., Smith, M.K., Chan, P., Tortorici, M.A., Riley, S., Dai, H., Dong, J., Ruiz-Garcia, A., Sweeney, K. and Cronenberger, C. (2013). Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, **2**(7): 1–8.
- Comets, E., Brendel, K. and Mentré, F. (2008). Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **90**(2): 154–166.
- Efron, B. (1979). Bootstrap methods: another look at the jackknife. *The Annals of Statistics*, **7**(1): 1–26.
- EMA Guideline (2008). Reporting the Results of a Population Pharmacokinetic Analyses.
- Ette, E.I. (1997). Stability and performance of a population pharmacokinetic model. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **37**(6): 486–495.
- FDA (1999). Guidance for Industry : Population Pharmacokinetics.
- FDA (2004). Critical path opportunity report, “Innovation or Stagnation.”
<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>
- Foracchia, M., Hooker, A., Vicini, P. and Ruggeri, A. (2004). POPED, a software for optimal experiment design in population kinetics. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **74**(1): 29–46.
- Gobburu, J.V. and Marroum, P.J. (2001). Utilisation of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling and simulation in regulatory decision-making. *Clinical Pharmacokinetics*, **40**(12): 883–892.
- Hooker, A.C., Staats, C.E. and Karlsson, M.O. (2007). Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharmaceutical Research*, **24**(12): 2187–2197.
- 医薬品評価委員会 (2012). 新医薬品開発戦略 新たなナレッジマネジメントの潮流.
- Jusco, W.J. and Ko, H.C. (1994). Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **56**(4): 406–419.
- Karlsson, M.O. and Sheiner, L.B. (1993). The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **21**(6): 735–750.
- Karlsson, M.O. and Savic, R.M. (2007). Diagnosing model diagnostics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **82**(1): 17–20.

加藤隆一 (2010). 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として 第4版.

- Khinkis, L.A., Krzyzanski, W., Jusko, W.J. and Greco, W.R. (2009). D-optimal designs for parameter estimation for indirect pharmacodynamic response models. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **36**(6): 523–539.
- Lalonde, R.L., Kowalski, K.G., Hutmacher, M.M., Ewy, W., Nichols, D.J., Milligan, P.A., Corrigan, B.W., Lockwood, P.A., Marshall, S.A., Benincosa, L.J., Tensfeldt, T.G., Parivar, K., Amantea, M., Glue, P., Koide, H. and Miller, R. (2007). Model-based drug development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **82**(1): 21–32.
- Milligan, P.A., Brown, M.J., Marchant, B., Martin, S.W., van der Graaf, P.H., Benson, N., Nucci, G., Nichols, D.J., Boyd, R.A., Mandema, J.W., Krishnaswami, S., Zwillich, S., Gruben, D., Anziano, R.J., Stock, T.C. and Lalonde, R.L. (2013). Model-based drug development: a rational approach to efficiently accelerate drug development. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **93**(6): 502–514.
- Wang, Y., Bhattaram, A.V., Jadhav, P.R., Lesko, L.J., Madabushi, R., Powell, J.R., Qiu, W., Sun, H., Yim, D.S., Zheng, J.J. and Gobburu, J.V. (2008). Leveraging prior quantitative knowledge to guide drug development decisions and regulatory science recommendations: impact of FDA pharmacometrics during 2004–2006. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **48**(2): 146–156.
- Retout, S., Duffull, S. and Mentré, F. (2001). Development and implementation of the population Fisher information matrix for the evaluation of population pharmacokinetic designs. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **65**(2): 141–151.
- Savic, R.M., Jonker, D.M., Kerbusch, T. and Karlsson, M.O. (2007). Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **34**(5): 711–726.
- Sheiner, L.B. and Beal, S.L. (1980). Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **8**(6): 553–571.
- Williams, P.J. and Ette, E.I. (2000). The role of population pharmacokinetics in drug development in light of the Food and Drug Administration's 'Guidance for Industry: population pharmacokinetics.' *Clinical Pharmacokinetics*, **39**(6): 385–395.
- Yano, Y., Beal, S.L. and Sheiner, L.B. (2001). Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **28**(2): 171–192.
- Zhang, L., Pfister, M. and Meibohm, B. (2008). Concepts and challenges in quantitative pharmacology and model-based drug development. *The AAPS Journal*, **10**(4): 552–559.