OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	限定されたデータ取得計画にもとづく血中アルコール濃度の母集団薬物動態解析に関する研究
Author(s)	根本, 明日香
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69242
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　根本　明日香　）	
論文題名	限定されたデータ取得計画にもとづく血中アルコール濃度の母集団薬物動態解析に関する研究

論文内容の要旨

母集団薬物動態（population pharmacokinetic analysis、以下PPK）解析は、生物学的なばらつきを持つ被験者集団の血中薬物濃度の時間推移データに対してPPKモデルと呼ばれる非線形混合効果モデルによる解析を行うものであり、薬力学的モデルと合わせて薬物の投与と効果・作用の関係を表現し、把握する手段である。近年提唱されているモデルに基づいた医薬品開発（model-based drug development）の概念のなかで中心的な役割を果たすものであり、効率的な医薬品開発のための技術革新の要として世界的にも関心が高まっている。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状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よく、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、現実には、小児を対象とした臨床試験に代表されるように、許容される採血回数・量の負担や時間的な拘束に限界がある、PPK解析以外の効果・安全性に関する主目的のある臨床試験への追加という形で実施されるなどの理由から、PPK解析の担当者は試験計画策定に関与できず、所与のデータから有用な情報を探索するという場合が少なくない。最適でないデータ収集計画に基づいた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い。これは臨床薬理学の実践上の課題であると考えるが、十分に研究が進んでいない。本博士論文では、限定されたデータ収集計画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を目的とした。アルコールの血中薬物動態解析を時間―血中濃度曲線の前半のみデータを収集した場合のlimited samplingデータ解析の事例と考え、PPK解析におけるパラメータ推定値の評価方法と問題がある場合の対策について提案、検討を行った。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、限定されたデータ収集計画（limited sampling design、以下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。

日本人を被験者とし、1-コンパートメントモデルを基本とするPPK解析により、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_a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早く、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。

母集団平均薬物動態パラメータの推定値の精度と正確度についての確率的シミュレーションと推定による評価に続いて信頼性の点で改善されたパラメータ推定値を取得する手順として、「過去の知見を利用したバイアス推定手順」を提案した。1-コンパートメントモデルの集団平均PKパラメータk_a、V_d/F、k_{el}の推定精度と正確度を評価し、推定精度に問題があるパラメータk_{el}を特定した。血中アルコール濃度の経時変化の解析モデルとして長く活用されてきた0次消失過程を仮定するWidmarkの式のパラメータ推定値を「過去の知見」とし、このモデルを基に確率的に発生させたデータを実データに補完する方法により真値からのバイアスを予想した結果、データ補完による推定値の中央値に比較し

て、LSDによる現実のデータに基づくk_aの推定値は、34.6%低い値であった。このたびのデータ解析に際して過去の知見をベイズ流に活用する既存の接近法とは異なり、提案法は、過去の知見での解析モデルの種類による制限がない点で有用であり、現実の問題への対処法に新たな選択肢を加えるものである。

Limited samplingデータのもつ情報の限界に対する別の接近法として、ベイズ流の方法により既存の知見と現在のデータを統合して新たな知見を得るという方法論の成功事例を示した。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ベイズ法によりモデル構築を行った結果、V_d/Fの典型的な値は、*ALDH2*1/*1*（野生型）の被験者では49.3Lであり、*ALDH2*1/*2*（遺伝的変異）の被験者ではこれより20.4L小さかった。 *ALDH2*1/*2*の被験者のAUCは、*ALDH2*1/*1*の被験者の1.34倍と計算された。k_aと年齢に正の相関、V_d/Fと年齢に正の相関があった。複数の研究結果を統合し、個別の研究からは引き出すことのできない結論や、信頼性の高い結論を導くという接近法の有用性を示すものである。

臨床試験実施上の制約のもとで現実に得られたデータの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て研究を行った。時間濃度曲線の前半（投与後60分まで）の観測値のみ得られるという特徴を有するLSDにもとづくデータのPPK解析について、確率的シミュレーションによりパラメータ推定値の信頼性を評価した事例を示し、パラメータ推定値の信頼性が低いという問題に2つの接近法を適用した結果を示した。PPK解析の目標である精度が高く正確なモデルパラメータの推定値を得るために、臨床薬理学の実践上の課題である制約のある試験計画にもとづくデータ解析において、今後、本手法が広く適用されることを期待したい。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　　名　（　根本　明日香　）		
	（職）	氏　　名
論文審査担当者		
	主 査　教授	高木　達也
	副 査　教授	大久保　忠恭
	副 査　教授	上島　悦子

論文審査の結果の要旨

母集団薬物動態（PPK）解析は、生物学的なばらつきを持つ被験者集団の血中薬物濃度の時間推移データに対してPPKモデルと呼ばれる非線形混合効果モデルによる解析を行うものであり、薬力学的モデルと合わせて薬物の投与と効果・作用の関係を表現し、把握する手段であるが、小児を対象とした臨床試験に代表されるように、許容される採血回数・量の負担や時間的な拘束に限界がある場合が少なくない。本博士論文では、限定されたデータ収集計画にもとづく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。

日本人を被験者とし、1-コンパートメントモデルを基本とするPPK解析により、適量飲酒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_a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血中アルコール濃度と個人間変動の程度を予測でき、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。

母集団平均薬物動態パラメータの推定値の精度と正確度についての確率的シミュレーションと推定による評価に続いて信頼性の点で改善されたパラメータ推定値を取得する手順として、「過去の知見を利用したバイアス推定手順」を提案した。1-コンパートメントモデルの集団平均PKパラメータk_a、V_d/F、k_{el}の推定精度と正確度を評価し、推定精度に問題があるパラメータk_{el}を特定した。真値からのバイアスを予測した結果、データ補完による推定値の中央値に比較して、現実のデータに基づくk_aの推定値は、34.6%低い値であり、今回の提案法は、過去の知見での解析モデルの種類による制限がない点で有用であり、現実の問題への対処法に新たな選択肢を加えるものである。

Limited samplingデータのもつ情報の限界に対する別の接近法として、ベイズ流の方法を試みた。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ベイズ法によりモデル構築を行った結果、V_d/Fの典型的な値は、*ALDH2*1/*1*（野生型）の被験者では49.3Lであり、*ALDH2*1/*2*の被験者ではこれより20.4L小さかった。 *ALDH2*1/*2*の被験者のAUCは、*ALDH2*1/*1*の被験者の1.34倍と計算された。複数の研究結果を統合し、個別の研究からは引き出すことのできない結論や、信頼性の高い結論を導くという接近法の有用性を示すものである。

以上、臨床試験実施上の制約下のPPK解析において、2種類のアプローチを試用した結果、両者ともに有用な手法であることが示され、今後本手法が広く適用されることが期待されることより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。