

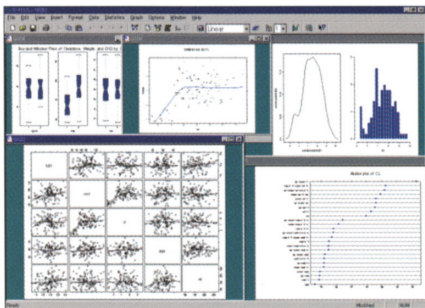
ユーザー訪問 数理システム

医薬品の臨床の最前線で効果的で 見やすい統計グラフを表示するS-PLUS

統計グラフとNLMEを組み合わせて 探索的なポピュレーションPK解析を実施

臨床開発において、薬物動態と効果、副作用をセットとしてその情報を収集するためには、薬物動態(PK)/薬力学(PD)を用いた解析が最も効果的と考えられている。治験段階で得られたPK/PDに関する情報を添付文書やインタビューフォームに記載することで、医療現場における適切な治療方針決定のための情報提供が可能となり、適切なTDMの実施が可能となるのである。

統計グラフは、PK/PD解析結果を考察する上で非常に有用なツールである。日本ロシュ(株)の医薬開発本部臨床薬理グループでは、この統計グラフの作成に数理システムのS-PLUSを用いている。「S-PLUSで作成する見やすい統計グラフとNLMEを組み合わせることで、探索的なポピュレーションPK解析を効率的に実施することが可能になります」と語るのは、薬学博士で同社臨床薬理担当スペシャリストの船木朋雄氏だ。「また、医薬品の臨床試験に関する日米欧のハーモナイゼーションの結果、開発医薬品の効果・副作用に人種差が認められないことがブリッジング試験で明らかになれば、海外の臨床試験成績を国内の承認申



請に用いることが可能になったため、PK/PDの人種間における類似性を検証することが必須となりました。このブリッジング試験を行う際に、PKおよびPDに人種差が認められないことがあらかじめ分かっていたら、治験デザインを簡略化したりすることで比較的容易に試験を行うことも可能になります。そして、このときにも統計グラフが活用されています」という。

視覚的な統計グラフでPK/PD 解析結果をよりわかりやすく提供

適切な用量の薬物を投与するためには、薬物動態パラメータの情報の他に、有効血中薬物濃度や副作用を発現する血中薬物濃度の情報が必要になる。さらに、併用薬や病態生理学的な因子により薬物動態や薬力学が変化する場合があるので、これらに影響を及ぼす因子についても明らかにしなければならない。

ポピュレーションPK/PD解析を行うことで、薬効や安全性に影響を及ぼす背景因子(高齢者、小児、肝機能低下、腎機能低下、薬物間相互作用、人種差等)を明らかにすることができるのである。「臨床試験でこれらの情報を得るには、治験担当医師や社内の臨床試験実施担当者にPK/PDモデリングの有用性を十分認識してもらい、PK/PDの測定・解析をプロトコールに組み込む必要があります。効果や副作用とPKの関係や変動要因を治験担当医師や社内の臨床試験実施担当者と適切に検討するには、統計グラフを用いた検討が効果的になるのです」(船木氏)

S-PLUSで作成した統計グラフを適切に組み合わせて使用することにより、解析に



日本ロシュ(株) 医薬開発本部 臨床薬理グループ
臨床薬理担当スペシャリスト薬学博士・船木朋雄氏

用いたデータの外れ値の検討や、実測値とモデルからの予測値との相関の検討等を通してより適切なPK/PDモデリングが可能となる。また、対散布図からPK/PDパラメータに影響を及ぼす背景因子の探索もできる。さらに、このように視覚的な統計グラフを用いることで、治験担当医師や社内の臨床試験担当者にPK/PD解析結果をより効果的にかつわかりやすく説明することができるのである。

「結果をわかりやすく伝えられる。このことから、統計グラフは臨床試験において薬物動態と効果、副作用のセットとしての情報収集の有力なツールのひとつと考えられます」(船木氏)

ポピュレーションPK解析用の標準ソフトウェアNONMEMでは、グラフはキャラクターベースのため、プレゼンテーション用資料として使用する場合には、別のグラフィカルインターフェースが必要となる。これに対して、S-PLUSでは統計グラフの作成が可能であり、探索的なポピュレーションPK解析を行う場合には、S-PLUSの方がNONMEMに比べより効率的に解析を行うことができる。ここが、日本ロシュ(株)でS-PLUSを選んだポイントである。