

S-PLUS を用いた臨床薬物動態解析と CATD への応用

中外製薬株式会社 船木朋雄

医療現場で、患者に適切な用量の薬剤を投与するためには有効血中濃度や副作用を発現する血中濃度の情報が有用である。薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) モデリングは、薬剤の用法・用量と血中薬物濃度 (生体内暴露量) の関係 (PK) とを明確にし、次に血中薬物濃度と有効性・安全性との関連 (PD) を探索するアプローチである。さらに、併用薬や病態生理的な因子により PK や PD 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する必要がある。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・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。なお、ポピュレーション PK/PD は個人ごとの PK/PD を取り扱うのではなく、対象患者の属する母集団の特徴として PK/PD を取り扱う手法である。ポピュレーション PK/PD では、ある患者の血中濃度推移・薬効の推移を PK/PD パラメータによって説明される部分 (固定効果) と個体内変動、個体間変動によって説明される部分 (変量効果) にわけ、多数の患者の血中濃度推移・薬効の推移を同時に解析する。

ポピュレーション PK 解析用の標準ソフトウェアは NONMEM であるが、近年 S-PLUS を使用した解析も可能となった。NONMEM の出力グラフはキャラクターベースのため、NONMEM のグラフをプレゼンテーション用資料として使用する場合には、X-pose、PDx - Pop 等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 ではプレゼンテーション用資料として使用可能な統計グラフが直接作成され、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。S-PLUS でポピュレーション PK 解析を行う際には NLME を使用するが、バージョンが 3.3 となり、また、NLME 3.3 用 PK ライブラリーがインターネットに公開されていることから、S-PLUS のプログラミングに精通していない場合でも、NLME を用いたポピュレーション PK 解析が可能である。

S-PLUS NLME 3.3 を用いたポピュレーション PK 解析の結果の事例として、トラスツズマブの場合を示す。¹⁾ トラスツズマブは HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌の治療薬である。トラスツズマブの薬物動態を 2-コンパートメントモデルと仮定し、HER2 過剰発現した転移性乳癌患者 18 名の血中濃度推移を用いてポピュレーション PK 解析を実施したところ、トラスツズマブの実測値とモデルからの予測値は良く一致した。一般的には、一症例毎の解析に比べ、ポピュレーション PK 解析ではより複雑なモデルによる解析が可能である。2-コンパートメントモデルで算出されたトラスツズマブのクリアランス (CL) 6.30 mL/day/kg はモデルによらない方法で算出した値 5.6 ~ 14.1 mL/day/kg の範囲内であった。また、本モデル解析の結果を用いて、新用法・用量の血中濃度推移を予測したところ、新用法・用量が承認用量の有効性・安全性を担保するものであることが示唆された。

欧米では CATD (Computer Assisted Trial Design) が医薬開発の現場に既に取り入れられている。CATD とは将来的には臨床試験をシミュレーション結果で置き換えてしまうアプローチである。現状では、残念ながらシミュレーション結果のみで臨床試験を完全に置き換えるところまでは至っていない。しかしながら、シミュレーションにより、臨床試験の投与量や被験者数を的確に決定することで、臨床試験を今まで以上に効率良く遂行することが可能となった。

CATDを実施するための代表的なソフトとして Pharsight Trial Simulator が挙げられる。PK/PD を用いた CATD の事例として、PEG-インターフェロン(PEG-IFN)の場合を示す。PEG-IFN はインターフェロンにポリエチレングリコール鎖を付け、インターフェロンの免疫性低下および血中濃度の持続化を図った製剤である。インターフェロンの効果は 2', 5'-oligoadenylate synthetase (2', 5'-OAS)を介することが知られている。2', 5'-OAS 活性を PD マーカーとした間接反応モデル²⁾を用いて PEG-IFN の CATD を実施したところ、投与後 48 週目の 2', 5'-OAS 活性が効果と相関することが示唆された。

まとめ

S-PLUS で薬物動態解析を行う利点は、最先端の統計手法の利用が可能であり、かつプレゼンテーション資料として即座に利用可能な統計グラフを作成することで、薬物動態解析を効率良く実施できることである。最適な試験デザインを構築する Population Fisher Information Matrix (PFIM) や変動要因を効果的に探索する Wald Approximation Method (WAM) の S スクリプトが前述した PK ライブラリーに加えてインターネットに公開されている。また、PDx-Pop や Pharsight Trial Simulator では S-PLUS を用いて作図や統計計算をカスタマイズする。このように、薬物動態解析の分野においても、S-PLUS は必須の解析ソフトのひとつになりつつあり、今後益々の S-PLUS の普及が期待される。

参考文献

1. T. Funaki, M. Shiomi, Population pharmacokinetic analysis of trastuzumab using the mixed-effect modeling function-NLME, Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., **33**, 117-126(2002).
2. T. Funaki, M. Shiomi, PK/PD analysis of pegylated interferon α -2a in healthy subjects. VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics IUPHAR Division of Clinical Pharmacology & 4th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), 225(2000).