

医薬品の適正使用に向けたファーマコメトリクスの挑戦

株式会社バルシステム24 笠井 英史
サノフィ・アベンティス株式会社 谷川 浩司
帝人ファーマ株式会社 小松 完爾

医薬品開発過程において薬物の適切な用法用量を探索するために、薬物動態 (pharmacokinetics, PK) および薬力学 (pharmacodynamics) に関する情報は極めて重要である。また、その情報は実際の医療現場においても医薬品を適正に使用するための一つの指針となりうる。従来、ヒト(特に患者)における PK の解析、および、PK と効果あるいは副作用との関係の解析 (PK/PD 解析) が主に薬物動態研究者あるいは臨床薬理研究者によってなされてきた。

しかし、近年、単に、PK と、いわゆる PD マーカーとの関係を探索するのみならず、有効/無効、生存/死亡あるいは副作用発現の有無といったエンドポイントとの関係の解析が重視され、非常に発展してきた。その結果、望ましい効果を最大にし、副作用を最小限とするための最適な用法用量を選択する際の科学的根拠が得られるようになってきている。また、臨床開発の各段階でこのような PK/PD モデルに基づく解析を行い、その結果を用いてモンテカルロ・シミュレーションを実施することで、臨床試験の成功確率を見積もることも可能となり、開発企業内での go/no go の意思決定の一助ともなっている。

このような検討は、従来の PK/PD 解析のように薬物動態研究者あるいは臨床薬理研究者のみでは不可能であり、臨床統計家、さらには医師もチームに加わって初めて意義あるものとなる。その上で、総合的な観点からモデルを構築し、それに基づき開発を進めていく必要がある。なお、この考え方に基づく医薬品開発の方法論として model based drug development (MBDD) という概念が用いられる。

以上のような状況を受けて、欧米においては、単に PK/PD 解析、あるいは臨床統計にとどまらない、'pharmacometrics' という概念が広く用いられるようになってきている。また、その担当者は 'pharmacometrician' と呼ばれている。さらに、米国においては American Conference on Pharmacometrics (ACoP) という研究会¹⁾も開催されている。

一方、日本においては PK/PD 解析あるいは臨床統計解析それぞれに関しては欧米に比して遜色ない成果があがっていると考えられるが、それらを統合した pharmacometrics の検討は残念ながらほとんど進んでいない。その最大の原因として考えられるのは次のようなことである。すなわち、この種の解析を進めるためには、上述のように、PK 解析、PK/PD 解析に加えて、統計解析のスキル、さらには、臨床薬理学、医薬品開発の知識・経験を有する研究者が必要となるが、そのようなチームを編成するための人材が日本には圧倒的に不足しているからである。もちろん、その背景には、この種の人材を育成

1) <http://tucson2008.go-acop.org/index.php>

するための教育プログラムが日本国内にはほぼ存在しないに等しいという現実がある。

具体的には、以下のスキルが必要であると考えます。

1. 母集団薬物動態 (population PK、PPK) 解析、PPK/PD 解析の知識、および NONMEM 等の PPK 解析ソフトに関するスキル
2. 統計解析の知識、および統計解析ソフトのプログラミングスキル
3. 臨床薬理学、医薬品開発の知識、経験
4. 検討結果を組織(会社)の内外で効果的にプレゼンテーションする技術

さらに、MBDD はその性質上、探索的解析の側面を多く有する。そのため、プログラミングの自由度およびグラフ作成に長けている S-PLUS はきわめて有力なプラットフォームとなる。

本セッションにおいては、pharmacometrics の立場からのモデル解析およびシミュレーションについて紹介すると共に、今後の pharmacometrician 教育のあり方、特に、その教育における S-PLUS の有用性について議論したい。

数多くの優れた医薬品が開発され、医療に貢献してきたことは事実である。一方、優れた効果を持ちながら、不適切な用法用量で使用されたために本来の効果が発揮されなかったり、あるいは、副作用が発現したために開発中止を余儀なくされた物質も多い。科学的根拠に基づいた MBDD を用いて、より適正な医薬品の使用方法を検討し、さらには個の医療を推進するために、日本国内においても今後、pharmacometrics 研究が発展することを強く願っている。