

氏 名 庄子 聡

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 1596 号

学位授与の日付 平成25年3月22日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Population Pharmacokinetic Analysis of Sparse Data; Use of
Dense Data from Earlier Clinical Trials as Prior Information

論文審査委員 主 査 教授 椿 広計
教授 松井 茂之
准教授 藤澤 洋徳
講師 平川 晃弘 名古屋大学

論文内容の要旨

The development of a new drug is conducted through a series of clinical trials. As the first step of premarketing clinical trials, phase I clinical trials are conducted to investigate safety and pharmacokinetic (PK) characteristic of the drug in human, typically in healthy volunteers. The efficacy of the drug is then assessed for patients in phase II clinical trials. Lastly, a phase III clinical trial is conducted to confirm the efficacy and safety of the drug in a target population of patients. In the drug development, it is important to comprehend PK characteristics of the drug for the target patient population. Especially, factors possibly causing systematic variability in PK characteristics, such as body weight, renal/hepatic functions, primary disease, region and ethnicity, should be identified, and these factors should be taken into consideration in adjustment of the dose of the drug. For exploring the systematic variability, the population PK analysis is usually implemented using data on these factors from phase II and/or III clinical trials.

In phase I clinical trials, pharmacokinetics (PK) following the drug administration to healthy volunteers can be thoroughly investigated for each individual based on dense PK data (e.g., tens of blood samples sequentially collected from each individual). In phase II and III clinical trials, PK data are collected with the objective to understand the systematic variability of PK in the target patient population. However, because of ethical and other considerations, relatively few samples per patient, which yields sparse PK data, can be obtained from each patient in the phase II and III clinical trials. This often makes it difficult to estimate the PK parameters using the sparse data alone. One effective approach to address this issue is to borrow the strength from the dense PK data obtained from the healthy volunteers in the past phase I clinical trials under the assumption of exchangeability between these two datasets.

In this thesis, we firstly present an application of a conventional analytical approach that simply analyzes a combined data of the sparse PK data from patients and the dense PK data from healthy volunteers for a new drug under development, pregabalin, in order to assess effectiveness of this approach. The data used for this population PK analysis were obtained from 14 clinical studies. The analysis provided an accurate estimation of the relationship between pregabalin clearance and renal function (creatinine clearance) in patients. A model validation suggested adequacy of the model to interpret PK characteristics in patients with sparse PK data.

To cope with potential bias due to the violation of the exchangeability assumption, we secondly present an application of the Bayesian approach using prior distributions elicited from the dense PK data from healthy volunteers. Specifically, we proposed to apply power priors to each of the PK parameters. This allows discounting the information from the dense PK data in specifying the prior distribution for each PK parameter. We conducted a simulation study to explore optimal weights in terms of estimation accuracy, comprised of estimation bias and precision, for each PK parameter under possible violations of the exchangeability assumption. The optimal weights ranged from 0.2 to 1.0 when the exchangeability assumption was held. On the other hand, the optimal weights ranged from 0.2 to 0.5 when the exchangeability assumption was violated.

The Bayesian method with the proposed information sharing has the potential to serve as a general framework of the population PK analysis for the target patient population that effectively incorporates earlier clinical trial data from health volunteers. Further studies, including assessment in more complex PK models, are warranted toward the establishment of the proposed method in the population PK analysis.

博士論文の審査結果の要旨

申請者・庄子聡氏の博士論文公聴会ならびに審査委員会を2013年1月21日午後2時より、申請者と表記4名の委員全員の出席のもとで開催した。その結果、庄子氏の論文は博士(統計科学)を受けるのに十分な内容を有すると判断した。

[論文の概要]

本論文は全4章と補遺の構成で62ページからなり英語で書かれている。

患者を対象とした薬物の臨床試験では、患者に薬物を投与した後に採血が行われ、薬物成分の血中濃度の時間的推移曲線の推定が試みられる。これを患者集団に対する母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetic; PPK) 解析と呼ぶ。患者集団の PPK 解析では、倫理的配慮のもとで患者あたりの採血数は多くて数回程度と限られることから、血中濃度曲線の正確な推定はしばしば困難である。これに対して、多くの薬物の臨床開発では、患者の臨床試験の前に、少数の健常人を対象とした安全性評価試験が実施され、健常人に対して比較的多くの採血が行われる。

本論文は、患者集団の PPK 解析において、過去に測定した健常人の血中濃度データの情報を取り入れることで、患者集団での血中濃度曲線をより正確に推定することを試みている。

第1章では、研究背景として、医薬品の臨床開発における PPK 解析の位置づけと上記の問題について言及している。

第2章では、一つの解析法として、患者データと過去の健常人データを併せたデータのモデリングを与えている。さらに、この方法を末梢性神経障害性疼痛に対する γ -アミノ酪酸誘導体鎮痛薬の臨床試験データに適用して血中濃度曲線を推定し、腎機能の正常な患者と悪化した患者のそれぞれに対して薬剤の推奨用量を提示している。

第3章では、第2章の方法を一般化し、患者集団に対する血中濃度曲線の推定において、過去の健常人データの情報の何パーセントを用いるかを表す重みを導入したベイズ流解析を与えている。これはパワー事前分布 (power prior) の応用であり、重みをゼロとすれば健常人のデータを一切用いない患者データのみでの解析、100%とすれば第2章の解析に相当するものとなる。さらに、第2章の解析で用いた血中濃度曲線モデルのもとでモンテカルロシミュレーションを行い、真の血中濃度曲線が患者と健常人で同じであるなら重みを100%、そうでないなら重みを減らして20~50%程度にすることがパラメータ推定の平均二乗誤差の意味で最適であることを示している。第4章は、全体の考察と今後の課題についてまとめている。

(論文の評価)

患者集団の PPK 解析による血中濃度曲線に基づいて薬物の用法・用量の設定が行われ

ることから、その正確な推定は薬物の臨床開発における重要課題である。

本論文は、過去の臨床試験で測定した健常人のデータを外部情報として取り入れた、PPK解析の新たな統計科学的方法論を与えたものと評価する。すなわち、過去に測定した健常人データの情報量に対して重み付けを加えるというPPK解析の枠組みについては、現時点では、特定の血中濃度曲線モデルでしか評価されていないものの、今後、他のモデルのもとでの検討も加えることで、PPK解析の更に有効な枠組みを提案できる可能性もあり、統計科学的な貢献を評価できる。

さらに、本論文は、開発した方法を鎮痛剤の臨床試験に適用して、患者のみのデータ解析では難しかった血中濃度曲線の推定に成功している。この推定結果は、臨床的な考察とも合致し、この鎮痛剤の添付文書での用法・用量の設定根拠にもなっている。このように、本研究の成果が現実の鎮痛剤の臨床開発に貢献しており、研究の生命科学分野での有用性観点からも評価できる。

なお、本論文を構成する内容は、査読付き論文として、臨床薬理学分野の国際誌であるBritish Journal of Clinical Pharmacologyを含む、2本が発表されている。学会発表は、国際学会が3件、国内学会2件である。

以上より、審査委員会は、庄子氏の論文は博士(統計科学)を受けるのに十分な内容を有すると判断した。

(試験結果) [2013年 1月21日実施]

総合研究大学院大学複合科学研究科における課程博士及び修士の学位の学位授与に係る論文審査等の手続き等に関する規程第10条に基づいて、口述による試験を実施した。

口述による試験を実施した結果、出願者はその博士論文を中心としてそれに関連がある専門分野及びその基礎となる分野について博士(統計科学)の学位の授与に十分な学識を有するものと判断し、合格と判定した。