

薬物動態試験データの統計解析手法の検討

- 第一相試験における線形性の評価 -

日本製薬工業協会 統計特別小委員会

橋本 敏夫，笠井 英史，山田 雅之，榊 秀之，半田 淳，滝沢 毅，平田 篤由

薬物動態試験のデータ解析における統計学的観点からのアプローチは重要である。しかし，方法論の未整備あるいは薬物動態研究者への紹介が不十分なため，実験者の直感に基づく判断がなされることが多いのが現状である。臨床第一相試験では，低用量から安全性を確認しながら増量し，各投与量の薬物動態値が測定される。臨床第一相試験における薬物動態評価の重要な指標のひとつとして，薬物動態の線形性が議論されている。AUC，C_{max}等の薬物動態値が，投与量に比例して増加するとき，試験薬は線形薬物動態に従うと結論される。

我々はコンピュータシミュレーションにより，薬物動態パラメータの用量比例性（線形性）の統計解析手法として使用されている，

1) 直線回帰分析

$$Y = \alpha + \beta X \quad \dots\dots X: \text{投与量}, Y: \text{AUC}$$

2) パワーモデル

$$Y = AX^{\beta} \quad \dots\dots\dots X: \text{投与量}, Y: \text{AUC}$$

を対数変換して以下の直線回帰分析とする

$$\log(Y) = \alpha + \beta \log(X) \quad \dots\dots \alpha = \log(A)$$

3) 一元配置分散分析

(AUC/投与量)に関する一元配置分散分析

についてその性能を比較した。線形薬物動態モデルとして1次吸収過程のある線形1-コンパートメントモデルを，代謝飽和型の非線形薬物動態モデルとして1次吸収過程のあるMichaelis-Menten型非線形1-コンパートメントモデルを用いた。

その結果，パワーモデルは線形モデルで有意水準を保持し，非線形モデルでは評価した検定手法の中で最も非線形の検出力が高かった。AUC / 投与量に関する一元配置分散分析は線形モデルで有意水準を保持していたが，用量比例性なしとする検出力はパワーモデルより劣った。直線回帰分析は線形モデルで有意水準5%を維持できず，用量比例性の統計解析手法として不適切と考えられた。検定法は，試験精度が低い条件下（例数 = 少，CV = 大，群数 = 少）で，区間推定は試験精度の高い条件下で用量比例的と結論しやすく，点推定値は試験精度の影響が少なかった。

以上から，薬物動態の用量比例性（線形性）の評価にはパワーモデルが適しており，解析結果の使用にあたっては用量比例性の有無を判定するための検定としてではなく，非線形性の程度を示すことが出来る，点推定や区間推定が適していると考えられた。

以上