

Trial Simulator による遺伝的変異の影響評価



はじめに

コンピューターシミュレーションは計画した臨床試験デザインが高い成功確率を担保しながら効率性や有益な情報を提供する性能を有していることを評価する効果的な手法です。多様な変動要因が臨床試験の成功確率に影響を与えるなかで、患者集団における遺伝的変異の試験アウトカムに対する影響評価は近年頻繁に実施されています。Certara 社の Trial Simulator バージョン 2.3 は、遺伝的変異を含む薬物動態・薬力学 (PK/PD) に関する変動要因が与える影響を同時にモデル化することで、多様な不確実性の要因に対する臨床試験デザインの感度分析を実行するプラットフォームを提供します。

Trial Simulator はモンテカルロシミュレーションを活用することで、臨床試験において予測されるアウトカムの分布を見積もります。被験者個人の薬物動態や薬物効果の時間的変化を表現した確率論的モデルに基づいてシミュレーションが実行されます。試験アウトカムは薬物や疾病の影響、遺伝学的共変量およびランダムな因子を含めた被験者特性の関数としてモデル化されます。シミュレーションの各試行では、解析者が構築した共変量モデルに基づく仮想母集団の発生もしくは別に実施された試験の患者集団における共変量分布からの抽出によって新しい被験者のセットを作成します。薬物モデル、被験者モデル、および試験プロトコルから試験アウトカムの範囲を予測するシミュレーションのフレームワークが形成されます。各モデルを変化させた様々なシナリオを比較することで多様な不確実性に対する感度分析の実施を可能とするだけでなく、臨床試験の頑健性や得られる情報、成功確率を改善しうる代替の試験デザインの探索を可能とします。

本文書の事例では、Trial Simulator を用いた遺伝学的共変量とその他の変動要因を考慮したモデルの構築を実施しています。機密情報の保護を目的として、紹介事例は最新の医薬品開発の実践から収集された情報ではなく、過去の文献情報に基づいています。なお、Certara 社では最新のデータやお客様の要件に基づいたモデル構築を支援するコンサルティングサービスを提供しています。

背景

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は CD4 陽性細胞を慢性的に減少させて、癌や後天性免疫不全症候群 (AIDS) における日和見感染症の発症を引き起こします。ジドブジン (ZDV) は HIV の遺伝子複製を阻害し、HIV 陽性患者における AIDS 進行を遅らせる作用を示します。

エイズ臨床試験グループの 019 試験 (ACTG 019) は無症候性 HIV 感染患者を対象にした第3相多施設共同、無作為化、二重盲検試験です。試験結果から、特にベースラインにおける CD4 陽性細胞数が 300 /cc を超える患者に対して ZDV の薬物治療によって AIDS の進行や死亡のリスクを軽減させることが明らかになりました。¹

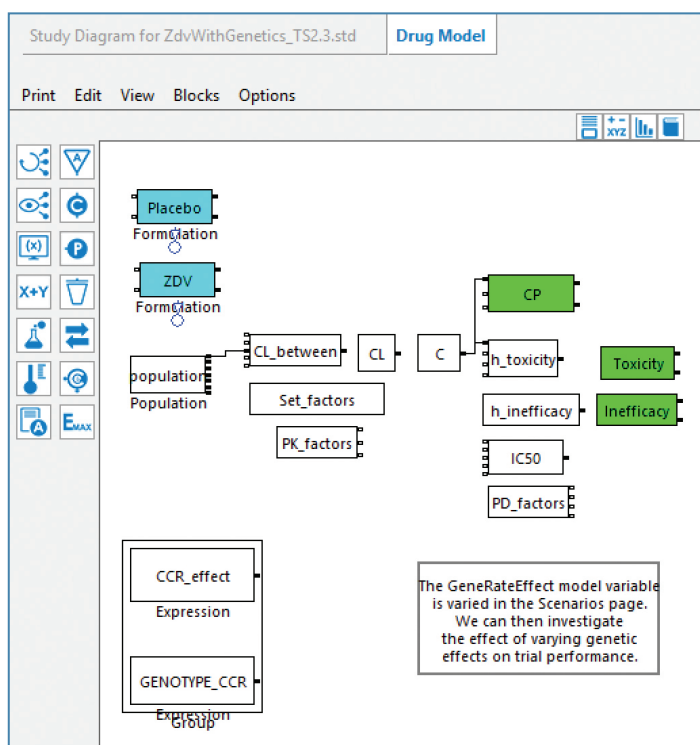
Trial Simulator 2.3 の主要機能および利点

- 試験デザインの最適化に必要な試験デザイン特性の定義機能、統計および感度分析ツール、グラフ作成ツールを搭載
- 並行群間、n 行 n 列ラテン方格、クロスオーバーなど様々な試験デザインに対応
- 薬物モデルのあらゆる変数をリアルタイムにプロット表示するデバッグツールを搭載
- 64-bit OS に対応し、ユーザーインターフェースを更新
- 旧バージョンとの完全なファイル互換性
- 解析やプロットのカスタマイズを目的とした R との統合

C-C ケモカイン受容体 5 (CCR5) は CD4 陽性細胞への侵入時に HIV-1 によって使用される細胞表面受容体です。² 過去のデータから CCR5 遺伝子の変異によって HIV-1 の CD4 細胞への侵入に対する抵抗性を示すことが明らかになっています。^{3,4,5} CCR5 遺伝子の 32 塩基対の欠損 (D32) によって、フレームシフト変異や翻訳の中途終了を引き起こし、HIV 感染への抵抗や AIDS 進行の遅れに寄与します。D32 は人種によって異なる頻度で発現します。特に関連性の深い研究報告では、D32 を 1 個有する患者では 24 週間に渡る ZDV の薬物治療後に HIV の RNA レベルが 2 個の正常な CCR5 遺伝子を有する患者に比べてベースラインから顕著に減少したことが明らかになりました。⁶

モデル構築

Trial Simulator では薬物モデルの構築に必要な情報を入力するグラフィカルユーザーインターフェースを提供しています。ACTG 019 から得られたデータを用いてプラセボ、ZDV 500 mg/day 投与、および ZDV 1500 mg/day 投与の 3 群から構成された 24 か月の試験期間を設定したモデルが構築されました。シミュレーションにおいて主要評価項目として効果不十分と判定されるまでの時間を設定して生存解析を実行し、第 1 種の過誤の確率を 5% としたプラセボ群との比較を実施しました。



シミュレーションされる観測値として血漿中濃度およびドロップアウトが含まれました。ドロップアウトは効果が不十分であることに起因して発生し、28日ごとに評価されました。被験者数は 1500 例に設定して、各群に 500 例ずつ割り当てました。

AIDS 患者の背景情報に関連する共変量

AIDS 患者の背景情報に関連する共変量分布は 1997 年の HIV/AIDS Surveillance Report ⁷ を含む公開情報に基づいて構築されました。仮定の「基本」患者集団には郊外の試験施設から試験に参加する男性 70% と女性 30% の集団が選択されました。体重は 2 変量正規分布を用いて性別ごとにモデル化されました。男性集団の平均体重は 73 kg、女性集団は 60 kg とそれぞれ仮定されました。CD4 陽性細胞数は平均 348 /cc (SD = 90), 0-500 /cc の範囲としてモデル化されました。また、患者集団の 4.4% がメサドンを使用していると仮定されました。

シミュレーションにおける郊外の患者集団の人種は白人であり、遺伝子頻度は以下のように設定されました。

遺伝子型	略称	頻度
2個の正常 CCR5 遺伝子	+_+	0.81
1個の正常 CCR5, 1個の D32 遺伝子	+_D32	0.18
2個の D32 遺伝子	D32_D32	0.01

分集団の定義

Trial Simulator では基本の患者集団とは異なる特性を有する分集団 (Sub-population) を定義することができます。厳密に基本集団のみから被験者を組み入れる場合と一部の被験者が分集団から組み入れられる場合を比較することが可能です。本事例では、異なる遺伝子頻度を有する分集団を定義することによって、被験者を募集する施設における人種構成の差異に基づいて生じる遺伝子組成の変動に対する試験デザインの感度を検証します。本事例における分集団は都市部の施設において試験に参加することが想定される患者集団を表しています。患者集団の 60% がアジア人、残りの 40% を白人と仮定します。

この分集団の遺伝子頻度は以下のように設定されました。

遺伝子型	略称	頻度
2個の正常 CCR5 遺伝子	+_+	0.924
1個の正常 CCR5, 1個の D32 遺伝子	+_D32	0.072
2個の D32 遺伝子	D32_D32	0.004

加えて、都市部の施設におけるメサドン使用の割合はほぼ 2 倍高い 8.0% と仮定されました。⁷

本事例では、モデルにおいて遺伝子型が D32_D32 の個人は本分野の過去の報告から示唆されているように HIV-1 感染患者集団には存在しないと仮定されるため、被験者除外基準に従って試験から除外されました。この仮定は変更可能であり、異なるシミュレーションシナリオを用いて試験アウトカムに対する影響を評価することができます。

PK モデル

過去に報告された ZDV の PK に基づいて Trial Simulator の薬物モデルが構築されました。ZDV の消失クリアランスは $CL = 1.3 \pm 0.3$ (L/h/kg) のようにモデル化されました。さらに、消失クリアランスと体重の相関が CL (L/day) = CL (L/kg/h) \times weight (kg) \times (24hr/day)⁸ と表されました。メサドンを使用する患者の消失クリアランスは 40% 低下し、女性は体重に関係なく 20% 低下することがそれぞれ仮定されました。¹⁰

PD モデル

疾病進行の全ハザードはプラセボ群における生存ハザードと CD4 陽性細胞数が 300 /cc 以上であり CCR5 正常遺伝子を有する患者群における ZDV 投与による生存改善の関連因子の関数としてモデル化されました。ZDV 投与による薬効は薬物濃度に対するウイルス阻害の変化を示す Emax モデルを用いて表現しました。Emax モデルには最大阻害効果の 50% の効果を示すときの濃度に対応する IC50 がパラメーターとして含まれます。効果が不十分となるまでの時間を示すハザード関数は以下のように表現されました。

$$h_{inefficacy} = h_p \times \exp(\beta_{CD4} \times X_{CD4+} - \beta_{ARVD} \times C / (C + IC50))$$

C はプラセボ群、ZDV 500 mg/day 投与群および 1500 mg/day 投与群において、それぞれ 0, 0.23 および 0.68 mg/L と算出されました。IC50 は 0.013 mg/L, β_{ARVD} (AntiRetroViralDrug) は -0.49 (E_{max} に相当), X_{CD4} CD4 陽性細胞数を示す標識変数, β_{CD4} は -0.59 と定義されました。シミュレーションにおいて仮定された β_{ARVD} は過去に報告された ZDV の Emax と類似した値が仮定されました。ACTG 019 試験では、プラセボ群の 81% の被験者が 2年間効果が不十分と判定されることはありませんでした。そのため、シミュレーションでは 1日あたりのハザード率を $h_p = 0.000288$ /day と設定されました。また、毒性のハザードも同様にモデル化されました。

2年間における ZDV の治療効果が不十分と判定されるまでの時間は CD4 陽性細胞数に依存する変数としてモデル化されました。本モデルでは、CD4 陽性細胞数は CCR5 遺伝子の遺伝的効果の関数としてモデル化するのに加えて、生存確率に影響を及ぼす ZDV の有効性に対して間接的な下流効果を示す遺伝的効果を仮定しています。

CD4 陽性細胞数に対する遺伝的効果のモデルは HIV-1 陽性患者集団の中で CCR5 D32 遺伝子を 1 個以上有する患者 (傾きの平均値は -42 cells/year) は D32 遺伝子を保有しない患者 (傾きの平均値は -105 cells/year) よりも CD4 陽性 T 細胞の減少がおおよそ 40% 緩やかであったとの報告に基づいています。³ 本シミュレーションでは、傾きのより

小さな差 (20%) とより大きな差 (60%) の影響も検証することで本影響の大きさの違いによる試験デザインの感度も比較されました。なお、遺伝的効果の大きさによる影響はその他のシナリオに影響するために変更することが可能です。

2種類以上の遺伝子の影響を同時にモデル化することも可能です。例えば、別の遺伝子が独立かつ顕性に ZDV の応答に影響すると報告されている場合 (1 個の遺伝子変異の保有によって、2 個の遺伝的変異を保有する場合と同一の影響を示す) もシミュレーションに考慮することが可能です。

Trial Simulator では、ここで示した全てのパラメーターの値を変動させることで遺伝的効果の同一性や独立性、さらには遺伝作用の種類に関して他の想定され得るシナリオを検証することが可能です。

比較対象となるシナリオの定義

本シミュレーションの目的は試験の検出力に対する患者集団の違いが及ぼす影響および CCR5 遺伝子の影響の大きさを評価することであり、計 4 種類のシナリオがそれぞれ 30 回の試行回数でシミュレーションされました。2種類のシナリオでは郊外の試験施設から 1500 名の仮想被験者が試験に参加し、残り 2 種類では都市部の施設の 1500 名の仮想被験者が試験に組み込まれました。CCR5 D32 遺伝子の影響を評価するため、2種類のシナリオにおいて本遺伝子の効果を過去のデータよりも低く (20%) 仮定し、残り 2 種類のシナリオでは逆に高く (60%) 仮定しました。

これら 4 種類のシナリオを用いて、CCR5 遺伝子の変異および異なる人種組成をもつ 2 施設における被験者組み入れに起因した遺伝子頻度の違いに対する ZDV の有効性の変化を明らかにすることで試験デザインの検出力を比較します。

シミュレーション結果

本事例における臨床試験シミュレーションでは、無症候性 HIV 感染患者における死亡、日和見感染症もしくは AIDS 関連合併症に対する複合エンドポイントとして定義される、効果が不十分であると判定されるまでの時間が測定されました。

臨床試験シミュレーションの目的は生存解析の手法を用いて第 1 種の過誤の確率を 5% に設定したときに ZDV の投与がプラセボ群に比較して有意に影響を与えることを示すことです。シミュレーションの各試行において発生したデータはログラंक検定によって生存時間が比較され、統計解析の P 値が保存されました。その P 値が 0.05 以下であればシミュレーションの試行は成功、0.05 より大きければ失敗として集計されました。全ての結果は Trial Simulator のグラフ作成および解析機能を用いて要約されました。

各シナリオにおける P 値の分布は箱ひげ図を用いてグラフ化されました。検出力は P 値が 0.05 以下であった試行の割

合として算出されました。この結果、郊外の施設では遺伝的効果の大きさに関係なく都市部の施設よりも高い検出力を示すことが明らかになりました。一方で、都市部の施設では、その検出力の低さから郊外の施設よりも被験者組み入れの効率が非常に良いというような相殺要因が無い限り試験実施が望ましくないと考えられました。Trial Simulator のデータ要約ツールによって算出された各シナリオにおいて P 値が 0.05 以下となった試行の割合を以下の表に示します。

シナリオ	検出力+誤差
City GE20	53% + 9%
City GE60	70% + 8%
Suburb GE20	80% + 7%
Suburb GE60	67% + 9%

これらの結果から D32 遺伝子による遺伝的効果の影響も有意に大きいことが明らかになりました。3番目のシナリオのみが 80%以上の検出力を示したことから十分に高い成功率を有する実行可能な試験デザインであることが示唆されました。

Trial Simulator では症例数の増大や CCR5 遺伝子に関する被験者の選択・除外基準の変更、もしくは D32 遺伝子の影響を軽減するデザインの採用などの検出力を改善し得るその他のシナリオを検証することが可能です。

本事例では、都市部の施設において D32 遺伝子の影響がより大きい場合 (60% vs 20%) には生存の延長、つまり検出力の増大が示唆されました。しかし、郊外の施設ではメサドン使用患者の割合が減少することですでに生存が延長しているため、D32 遺伝子の影響がより大きくなる場合、ZDV 投与群とプラセボ群の差異を明確にすることが困難になります。この結果として、郊外施設の D32 遺伝子の影響がより大きいシナリオでは検出力が減少していると考えられます。

本事例では、患者集団における遺伝子頻度と変異型アレルの影響の大きさに相互関係を仮定しました。このような相互関係は多くの研究者の認識以上に多く存在します。2 種類以上の試験デザインを実際に検証することは現実的ではないこと

から、これらの相互関係はモデリング&シミュレーションの手法によってのみ検証可能であると言えます。

参考文献

1. Volberding PA et al. (1994). The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. JAMA 272(6), 437-442.
2. Dragic T et al. (1996). HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CCR-5. Nature 381, 667-673.
3. Huang Y et al. (1996). The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. Nature Medicine 2, 1240-1243.
4. Liu R et al. (1996). Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 69, 367-375.
5. Samson M et al. (1996). Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. Nature 382, 722-725.
6. O'Brien TR et al. (2000). Effect of chemokine receptor gene polymorphisms on the response to potent antiretroviral therapy. AIDS 14, 821-826.
7. Centers for Disease Control and Prevention. (1997). HIV/AIDS Surveillance Report: US HIV and AIDS Cases Reported through June 1997. Atlanta: Department of Health and Human Services.
8. Acosta EP et al. (1996). Clinical pharmacokinetics of zidovudine. An update. Clin Pharmacokin 30(4), 251-262.
9. Schwartz EL et al. (1992). Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 5(6), 619-626.
10. Burger DM et al. (1994). Pharmacokinetic variability of zidovudine in HIV-infected individuals: Subgroup analysis and drug interactions. AIDS 8(12), 1683-1689.
11. Physician's Desk Reference. (2001).

Trial Simulator の詳細はウェブサイトをご確認ください!

<https://www.certara.com/software/trial-simulator/>

サターラ社について

サターラ社は医薬品開発の最適化および患者治療の改善を目的として意思決定支援のテクノロジーとコンサルティングサービスを提供する世界有数のサービスプロバイダーです。当社のソリューションは、医薬品開発から患者理治療までのライフサイクル全体に及び、最先端のモデリング&シミュレーション手法と規制対応戦略の知見を活用することで承認申請や上市後の商業的成功に貢献します。当社のお客様には、数百の大手製薬企業やCROを始め、世界的なアカデミック研究機関や各国の規制当局が含まれます。

詳細は当社ウェブサイト (<https://jp.certara.com>) を参照もしくは japan.sales@certara.com までお問い合わせ下さい。