

医薬品の適正使用を志向した日常診療データに基づく母集団薬効動態解析：高尿酸血症治療薬フェブキソスタットと抗凝固薬ダビガトラン

森木, 邦明

<https://doi.org/10.15017/1654808>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

論文題名 : 医薬品の適正使用を志向した日常診療データに基づく母集団薬効動態解析
-高尿酸血症治療薬フェブキソスタットと抗凝固薬ダビガトラン-

研究の目的

母集団薬物動態/薬効動態解析 (Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis; PPK-PPD) とは、対象集団における薬物動態(薬効動態)の平均パラメータ値、それに影響を及ぼす生理的・病態的・遺伝的・製剂的要因、個体内・個体間変動の特性を総合的かつ定量的に求める方法論である。また、ある患者の血中濃度の推移を具体的な体内動態パラメータによって説明される部分(固定効果)とその他の未知の部分(変量効果)とに分けて誤差モデルを構築し、個人別のパラメータは求めずに、多数の患者のランダムな血中濃度値から、その集団のパラメータの確率分布を直接求めることによって、個々の薬物血中濃度の測定点が個人のパラメータを推定するには不十分な数しかなくても、全体として十分な被験者数があれば母集団のパラメータを求めることができる解析法とされている。そこで、本論文では「医薬品の適正使用を志向した日常診療データに基づく母集団薬効動態解析」と題して 2 つの検討を行い、臨床データを用いた PPD 研究、またその解析結果の薬物治療適正化への展開を試みた。

各章の内容

第 1 章では高尿酸血症治療薬であるフェブキソスタットを対象とした。併用薬による尿酸値変動が定量的に評価されていない、実臨床において尿酸コントロールが不十分であるといった臨床的課題の解決を志向し、構築モデルに基づいたシミュレーションによる効果予測から個別適正使用に有用な情報について検討した。

鳥取大学医学部附属病院にて 2011 年 6 月から 2014 年 7 月にフェブキソスタットを投与された患者を対象とし、電子カルテデータよりレトロスペクティブに情報を収集した。最終モデル構築後、モデルの妥当性、共変量の有意性について、Goodness of fit (GOF) プロット、Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC)、Bootstrap により検証した。さらに、構築モデルに基づきベイズ推定並びにモンテカルロシミュレーションを実施し、尿酸値推移を予測した。除外基準を設けて解析した結果、患者数は 221 名、1656 点の血清尿酸値を得た。構造モデルは E_{max} モデルで尿酸の生成速度定数がフェブキソスタットで阻害される間接反応モデルで表現できた。GOF プロット、pcVPC、Bootstrap により構築モデルの妥当性が示された。構築したモデルは利尿薬併用の有無、尿素窒素を共変量として検出し、併用薬の影響としてループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬の併用によって尿酸値をそれぞれ 8%上昇させることが推定された。最終モデルを用いたシミュレーションでは、投与開始 180 日後における治療目標達成率(血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下)はベースライン尿酸値が高くなるほど減少し、投与量が増加するほど達成率は上昇した。さらに、患者個別の尿酸値推移においても、尿酸値の実測値はシミュレーション値の 10-90%域に入っており、ベースライン値と投与後 1 ポイントの尿酸値から、ベイズ推定に

より患者個別の尿酸値推移を良好に予測することができた。シミュレーションの結果は既報の第Ⅲ相臨床試験結果と合致することが確認できた。

第 2 章では抗凝固薬であるダビガトランを対象とした。ダビガトランは、「定期的な血液凝固モニタリングが不要」とされていたが、販売開始後半年間で出血による死亡例が 15 例認められ、出血事象発現までの期間が判明している 119 例中 32 例が投与開始 1 週間以内に出血をきたしていた。血漿中ダビガトラン濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time; APTT) には相関が認められており、ダビガトランによる APTT 延長作用の個体差要因を定量的に明らかにし、構築モデルに基づいたシミュレーションにより APTT 延長作用を予測することを志向した。

鳥取大学医学部附属病院にて 2011 年 4 月から 2014 年 3 月までに、非弁膜症性心房細動患者にダビガトランが処方された患者を対象とし、電子カルテデータよりレトロスペクティブに情報を収集した。モデルの妥当性について、GOF プロット、pcVPC、Bootstrap により検証した。除外基準をもとにデータを精査した結果、100 名が対象となり APTT 値は計 581 ポイント得られた。ダビガトランの薬効動態記述モデルは直接反応モデルを選択し、最終モデルとして Model 1 を constant モデル、Model 2 を linear モデルとしたが、十分な精度をもって APTT 延長作用を表現することができなかった。電子カルテデータから処方・注射・検査オーダなどを機械的に抽出し解析を行ったが、医師が採血時間を指定しない限り採血時間のデータが電子カルテ上に残らないシステムであったことから、検査データには採血時間が含まれていなかった。採血して得られた APTT 値が服薬後どの程度経過した値であるのかを明確にすることができなかったことが、解析精度を低下させた要因と考えられた。

結論

第 1 章では構築モデルを用いたシミュレーションを行うことで、治療早期の尿酸値をもとにその後の個別の尿酸値推移の予測ができる可能性があることを示唆し、ベースライン尿酸値に対する治療目標尿酸値達成率を定量的に明らかにすることができた。

第 2 章では抗凝固薬ダビガトランの治療早期の出血性有害事象を回避することを志向し PPD 研究を行ったが、適切なデータが収集できなかったことにより PPD モデルにおいて十分な精度をもって APTT 延長作用を表現することができなかった。