

電子カルテデータに基づく医薬品の個別適正使用を目指したファーマコメトリクス

加唐, 誠

<http://hdl.handle.net/2324/1806965>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



電子カルテデータに基づく医薬品の個別適正使用を目指したファーマコメトリクス

薬物動態学分野 3PS13021T 加唐 誠

【序論】

近年、リアルワールドデータ (real world data: RWD) が注目されている。RWD とは診療録、健診データ、レセプトデータなど実臨床で得られるデータベースのことである。RWD は実臨床データであるため、新薬開発のための臨床試験データ (治験データ) に比べて、より一般的な患者集団における医薬品の有用性や安全性を検討するデータソースとして期待されている。電子カルテデータは RWD の一つである。電子カルテデータは、患者の背景情報、病名情報、検査値情報、処方情報などが格納されており、多くの医療機関で電子カルテシステムが普及した現在、患者の治療に関する情報は電子データとして記録・蓄積されている。大量の情報が蓄積された電子カルテデータの利用価値は高いと考えられるが、その利活用についての検討は不十分であり議論していく必要がある。

ファーマコメトリクスとは、薬物や病態などに関するデータを数学的なモデルで表現し、そのモデルを用いてシミュレーションを行い定量的な情報を得るための様々な技術や理論体系のことであり、その手法の一つとして母集団薬効動態解析 (Population pharmacodynamic analysis: PPD analysis) が挙げられる。PPD 解析は、一個人の測定ポイント数や時間が不揃いのデータを利用して解析可能である特徴を持つことから、一般に頻回測定が困難である臨床現場のデータに対して適用できること、薬物血中濃度が得られていないデータにおいてバイオマーカーの変動などをモデル化することが可能であるため、電子カルテデータを用いた研究において大きな強みとなる。

脂質異常症は血清脂質値が異常となった状態であり、low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) は心血管疾患の発症とそれによる死亡と強く関連することが多数の研究で報告されている¹⁻³。動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、高 LDL-C 血症に対する治療薬としては HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) が推奨されており、単剤で LDL-C の十分な管理ができない場合には、併用療法を考慮すると記載されているが、具体的な併用療法の指針は示されておらず、併用療法についての情報は不十分であると言える⁴。

本研究では”電子カルテデータに基づく医薬品の個別適正使用を目指したファーマコメトリクス”と題し、脂質異常症治療薬に着目し、電子カルテデータに基づいたスタチンの母集団薬効動態解析と脂質異常症治療薬の母集団薬効動態解析について検討を行い、ファーマコメトリクスを利用して電子カルテデータより個別適正使用に供する情報を提供しうるかに関して議論を展開した。

【方法】

1. 電子カルテデータに基づいたスタチンの母集団薬効動態解析

スタチン 3 剤 (アトルバスタチン, ピタバスタチン, ロスバスタチン) 治療における LDL-C の経時的推移と併用薬の影響を表現したモデルを構築し、構築したモデルに基づくシミュレーションによりスタチン単独療法での増量と併用療法の比較に関する検討を行った。

福岡徳洲会病院にてスタチン 3 剤を治療目的で投与開始された患者を対象とし、電子カルテデータベースよりレトロスペクティブに情報収集した。LDL-C の経時的推移は間接反応モデルを用いて解析を行った。また、構築したモデルを用いて、ベースライン値 (スタチン治療開始前の LDL-C 値) に応じた LDL-C 推移をシミュレートし、治療の有効性 (治療開始 5 週間後での目標 LDL-C 値が <100 mg/dl を下

回った割合)を検証した。

2. 脂質異常症治療薬の母集団薬効動態解析

脂質異常症治療薬の治療中断もしくは他治療薬への切り替えのデータも含めて、LDL-Cの経時的推移と併用薬の影響を表現したPPDモデルを構築し、シミュレーションにより併用療法の有用性について検討した。

福岡徳洲会病院にて脂質異常症治療薬（プラバスタチン、フルバスタチン、エゼチミブ、エイコサペンタエン酸）を治療目的で投与開始された患者を対象とし、電子カルテデータベースよりレトロスペクティブに情報収集した。LDL-Cの経時的推移は間接反応モデルを用いて解析を行った。また、構築したモデルに基づいて、平均的なLDL-C減少率の経時的推移をシミュレーションにより視覚化することで、併用療法の有用性について検証した。

【結果】

1. 電子カルテデータに基づいたスタチンの母集団薬効動態解析

日本人患者378名（アトルバスタチン:149名、ピタバスタチン:45名、ロスバスタチン:184名）、LDL-C値2863ポイントを電子カルテデータより収集した。スタチンの薬理作用によるLDL-Cの経時的推移は生成速度定数（ K_{in} ）を用量依存的（ E_{max} モデル）に障害する間接反応モデルで表現した（Fig. 1）。共変量探索の結果、小腸コレステロールトランスポーターが障害薬であるエゼチミブの併用効果として、 K_{in} を10.9%障害することを定量的に示した。構築したモデルによるシミュレーションの結果、LDL-Cのベースライン値が高値の患者でのエゼチミブ併用療法の優越性が示唆された（Fig. 2）。

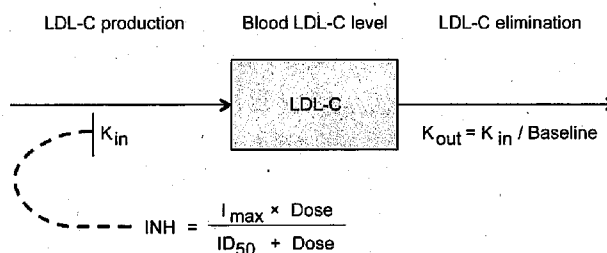


Fig. 1 The final population pharmacodynamic model describing the time course for the LDL-C lowering effects of statins. K_{in} , LDL-C synthesis rate constant; K_{out} , LDL-C elimination rate constant; Baseline, baseline LDL-C concentration before the statin treatment; Dose, daily dose of statins; I_{max} , maximum drug effect; ID_{50} , daily dose resulting in 50% of I_{max} .

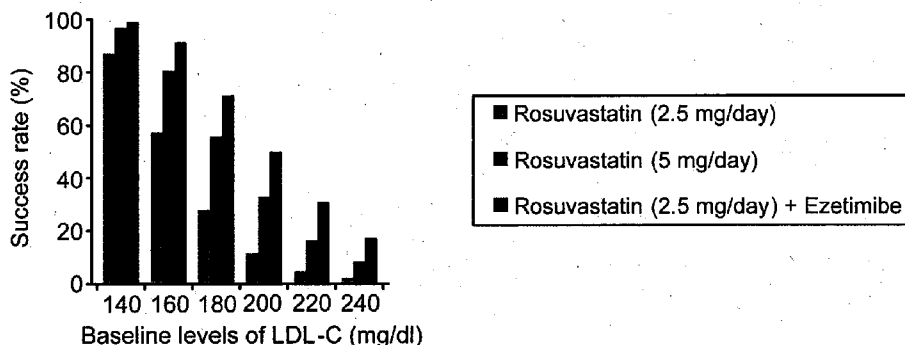


Fig. 2 Simulation of the success rates of rosuvastatin and rosuvastatin plus ezetimibe at various baseline concentrations of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) based upon the final population pharmacodynamic model (5000 individuals in each baseline LDL-C concentration). Success rates represent the percentages of patients who achieved the target LDL-C concentrations (<100 mg/dl) after 5 weeks of treatment.

2. 脂質異常症治療薬の母集団薬効動態解析

日本人患者 633 名（治療開始時の薬物が投与された患者数は次の通り。プラバスタチン：394 名，フルバスタチン：65 名，エゼチミブ：76 名，エイコサペンタエン酸：107 名），LDL-C 値 6655 ポイントを電子カルテデータより収集した。単独療法ではプラバスタチン（10 mg/day）単独投与が 342 名と最も多く，併用療法ではプラバスタチンとエイコサペンタエン酸の 2 剤の併用が 15 名と最も多かった。脂質異常症治療薬における間接反応モデルでの K_{in} に対する阻害モデルは，プラバスタチンについては log-linear モデル，フルバスタチンについては linear モデル，エゼチミブについては linear モデル，エイコサペンタエン酸については log-linear モデルが選択された。さらに，上記の薬物からの切り替え，もしくは併用において， K_{in} を阻害するモデルとして，アトルバスタチンについては log-linear モデル，ピタバスタチンについては linear モデル，ロスバスタチンについては E_{max} モデルが選択された（Fig. 3）。構築モデルに基づいたシミュレーションにより，LDL-C の減少率は，エゼチミブ（10 mg/day）にプラバスタチン（10 mg/day）を併用するよりも（-35.5%），ロスバスタチン（2.5 mg/day）もしくはアトルバスタチン（10 mg/day）を併用する方が大きかった（ロスバスタチン：-51.0%，アトルバスタチン：-56.1%）（Fig. 4）。

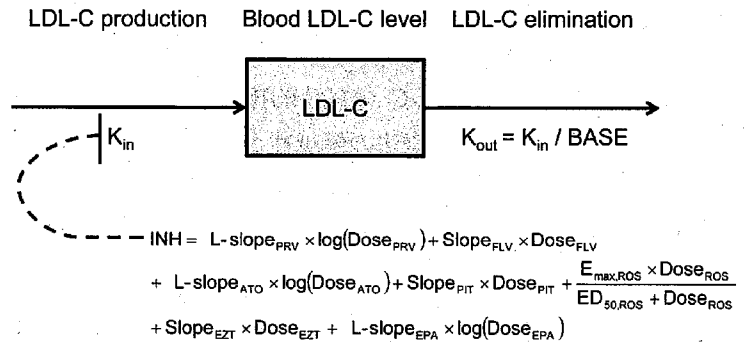


Fig. 3 The final population pharmacodynamic model describing the time course for the LDL-C lowering effects of medicines. K_{in} , LDL-C synthesis rate constant; K_{out} , LDL-C elimination rate constant; Baseline, baseline LDL-C concentration before the treatment; Dose, daily dose of medicines; PRV, pravastatin; FLV, fluvastatin; ATO, atorvastatin; PIT, pitavastatin; ROS, rosuvastatin; EZT, ezetimibe; EPA, eicosapentaenoic acid; L-slope, slope of log-linear model; Slope, slope of linear model; E_{max} , maximum drug effect; ED_{50} , daily dose resulting in 50% of E_{max} .

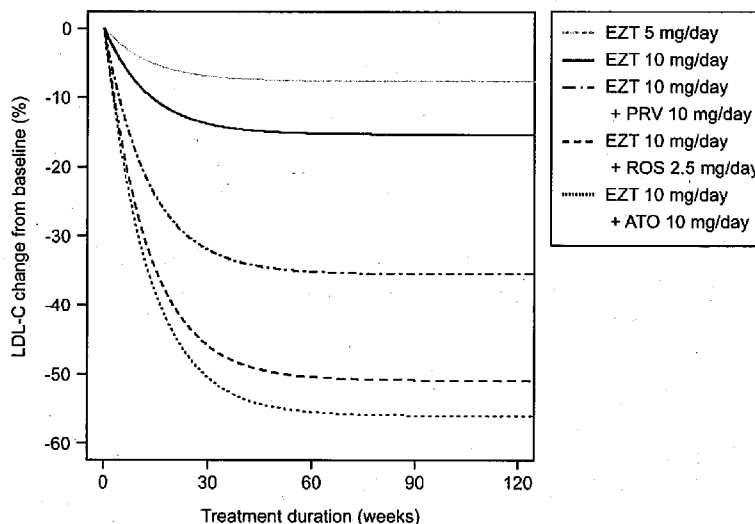


Fig. 4 Simulation time courses of low density lipoprotein-cholesterol decrease.

【考察】

1. 電子カルテデータに基づいたスタチンの母集団薬効動態解析

電子カルテデータを用いて、日本人患者に対するアトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンでの治療における LDL-C の経時的推移を間接反応モデルにより表現した。また、スタチン単独療法に比べてエゼチミブ併用療法の優越性がシミュレーションにより示唆された。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する NPC1L1 を介して食物および胆汁酸由来のコレステロールの吸収を阻害するため⁵、スタチンの効果に加えて、エゼチミブの効果が K_{in} を相加的に抑制するモデルで表現したことは妥当であったと考えられる。

2. 脂質異常症治療薬の母集団薬効動態解析

電子カルテデータを用いて、脂質異常症治療薬における LDL-C の経時的推移を間接反応モデルで表現し、併用による効果を相加的なモデルで表すことができた。患者個々の経時的な治療情報を収集することができれば、併用療法、他治療薬への切り替え、もしくは治療中断を考慮した PPD 解析が可能であることを示唆した。また、シミュレーションによりプラバスタチンとエゼチミブの併用療法に比べて、ロスバスタチンとエゼチミブの併用療法の優越性が示唆された。ESSENTIAL 試験では LDL-C 減少率は、プラバスタチン (10 mg/day) とエゼチミブ (10 mg/day) 併用群 (31.5%) よりも、ロスバスタチン (2.5 mg/day) とエゼチミブ (10 mg/day) 併用群 (43.4%) の方が大きかった報告があることから⁶、シミュレーションの結果を支持するものであり妥当であると言える。

電子カルテデータは臨床現場で得られるデータであり、臨床試験データに比べて、より一般的な患者集団における医薬品の有用性や安全性を検討するデータソースとして期待されている。そのため、電子カルテデータを用いた研究において、ファーマコメトリクスを利用することで、薬効バイオマーカーの変動を、併用療法、他治療薬への切り替え、もしくは治療中断を考慮して、モデリングすることが可能であることを本研究で示唆できたことは有意義であったと考えている。

【引用文献】

1. Shepherd J et al. *N Engl J Med.* **333**:1301-1307 (1995)
2. Sacks FM et al. *N Engl J Med.* **335**:1001-1009 (1996)
3. Heart protection Study Collaborative group. *Lancet.* **360**:7-22 (2002)
4. 日本動脈硬化学会 (編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 日本動脈硬化学会, 2012
5. Gagné C et al. *Am J Cardiol.* **90**:1084-1091 (2002)
6. Sawayama Y et al. *Clin Drug Investing.* **30**:157-166 (2010)

【発表論文】

- **Kakara M**, Nomura H, Fukae M, Gotanda K, Hirota T, Matsubayashi S, Shimomura H, Hirakawa M and Ieiri I. Population pharmacodynamic analysis of LDL-cholesterol lowering effects by statins and co-medications based on electronic medical records. *Br J Clin Pharmacol.* **78**:824-835 (2014).