

## 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

<https://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）

氏名	加唐 誠				
論文名	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				
論文調査委員	主査	九州大学大学院	薬学府	教授	家入一郎
	副査	九州大学大学院	薬学府	教授	大戸茂弘
	副査	九州大学大学院	薬学府	教授	小柳 悟
	副査	九州大学大学院	薬学府	准教授	廣田 豪

## 論文審査の結果の要旨

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、中心的な手法として母集団解析法が挙げられる。母集団解析法は、一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。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、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と電子カルテデータを用いた研究における注意点について議論を展開した。

第1章では、電子カルテデータを用いて、日本人患者におけ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 low density lipoprotein-cholesterol (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、シミュレーションにより併用療法の有効性について検討した。LDL-C の経時的推移はスタチンの用量依存的に生成速度定数 ( $K_{in}$ ) を阻害する間接反応モデルを用いて良好に表現することができ、併用薬の影響としてエゼチミブが  $K_{in}$  を 10.9% 阻害することを定量的に示した。さらに、シミュレーションにより、ロスバスタチンの通常投与量から倍量にした単独療法に比べてエゼチミブ併用療法することの優越性を示唆できた。

第2章では、電子カルテデータを用いて、日本人患者における脂質異常症治療薬 (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、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン) 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。LDL-Cの経時的推移は間接反応モデルで表すことができ、併用薬の効果は相加的なモデルで表現した。シミュレーションにより LDL-C の平均的な減少率を比較した結果、プラバスタチンとエゼチミブの併用療法に比べて (-35.5%)、アトルバスタチンまたはロスバスタチンとエゼチミブの併用療法での LDL-C の減少率が大きく (-56.1%, -51.0%)、後者の併用療法の優越性が示唆された。

第3章では、シミュレーションスタディを実施し、薬物血中濃度データがなく薬効に関連するバイオマーカー濃度が経時的に得られているデータにおいて、kinetic-pharmacodynamic (K-PD) モデルを用いて体内動態に関わる共変量を高い検出力で探索できるパラメータの同定を行った。CL に影響する共変量を K-PD モデルにおける KDE, EDK<sub>50</sub>, KDE & EDK<sub>50</sub> で探索した場合、KDE & EDK<sub>50</sub> で最も検出力が高かった。本研究の結果は K-PD モデルを用いた共変量を探索する上で有益な情報になると考える。ただし、リッチサンプリングのデータであっても、対象薬物の体内動態が 1-コンパートメントモデルのようにシンプルなモデルに従わない場合、type I error が増大する可能性があるため、注意する必要がある。

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したことは有意義であったと考えられる。本研究は電子カルテデータの利活用について議論を行っており、本成果は医療の質の向上に貢献すると考えられるため、博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。