

医薬品個別適正化使用を指向した日常診療データに基づく母集団薬効動態解析：DPP-4阻害剤

野村，浩子

<http://hdl.handle.net/2324/1806966>

出版情報：九州大学，2016，博士（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）

医薬品個別適正化使用を指向した日常診療データに基づく母集団薬効動態解析

—DPP-4 阻害剤—

薬物動態学分野 3PS11002T 野村 浩子

【目的】

母集団解析法とは、解析対象データを集団として取り扱い、その平均的な挙動、ばらつき、影響因子について定量的に評価し、母集団パラメータと呼ばれる特性値に集約する手法である。本手法の特徴として、1 個人からのデータ量が少ないスパースデータを活用できる点が挙げられ、頻回計測が困難である臨床現場において有用性は高い。この手法を用い、Exposure-Response の関係性を定量化し、Bayes 推定パラメータを含む算出パラメータを用いた経過をシミュレーションすることにより、臨床データから薬剤の個別適正化使用に有用な情報を抽出することが可能となる。

また、市中病院においては、ほとんどの医薬品において、日常的・定期的に血中薬物濃度を測定できるものではないため、PK データを必要としない母集団薬効動態解析 (Population pharmacodynamics analysis; PPD) は、多くの臨床現場において、日々直面する疑問に解答を与える実用的な手法であると考えられる。

そこで、本研究では「医薬品個別適正化使用を指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、糖尿病治療薬である DPP-4 阻害剤に対して、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療法適正化への展開を試みた。

【方法】

1. シタグリプチンによる HbA1c 低下作用の母集団薬効動態解析

多くの 2 型糖尿病患者は、膵β細胞の機能低下により、血糖コントロールを維持するために、作用機序の異なる糖尿病治療薬の併用が必要となる。日常臨床データに基づいて、日本人の 2 型糖尿病患者にシタグリプチンを追加投与した場合における、HbA1c の経時的推移を表現する PPD モデルを構築し、構築モデルに基づいたシミュレーションにより、併用療法の有効性について評価を行い、シタグリプチンの個別適正化使用に有用な情報について検討を行った。

福岡徳洲会病院にて 2010 年 2 月から 2013 年 1 月に治療目的でシタグリプチンを投与された日本人患者のうち、既治療薬にシタグリプチンを追加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収集を行った。シタグリプチンの薬効指標は HbA1c とし、シタグリプチン服用開始前後で経時的に収集した。構築モデルに基づき Bayes 推定並びにモンテカルロシミュレーションを実施し、HbA1c の経時的推移を予測した。

2. アログリプチン及びビルダグリプチンによる HbA1c 低下作用の母集団薬効動態解析

糖尿病治療において、長期間にわたり良好な血糖コントロールを維持することが治療の目的と

なり、治療を継続する上で、適切な用量調節の実行は安全性、有効性ととも、経済性に関する配慮として重要である。日常臨床データに基づいて、日本人の2型糖尿病患者にアログリプチン及びビルダグリプチンを通常用量の半量で投与した場合における、HbA1cの経時的推移を表現するPPDモデルを構築し、構築モデルを用いることにより、用量調節の妥当性を評価し、アログリプチン及びビルダグリプチンの個別適正化使用に有用な情報について検討を行った。

福岡徳洲会病院にて2010年2月から2013年1月に治療目的でアログリプチンまたはビルダグリプチンを投与された日本人患者のうち、既治療薬にそれらを通常用量の半量で追加投与された患者を対象とした。薬効指標はHbA1cとし、アログリプチンまたはビルダグリプチン服用開始前後で経時的に収集した。

【結果】

1. シタグリプチンによるHbA1c低下作用の母集団薬効動態解析

シタグリプチンを追加投与した場合における、HbA1cの経時的推移を間接反応モデルにより表現し、GOFプロット、pcVPC、Bootstrapにより構築モデルの妥当性を示した。構築した共変量モデルは、既治療薬にピオグリタゾンを組み込んだモデルが選択され、ピオグリタゾンは他の既治療薬と比較して k_{in} をさらに7.74%低下させた (Table 1)。

Table 1
Parameter estimates and results of 1000 bootstrap replicates from the final model.

Parameter	Final model		1000 bootstrap samples			
	Estimate	Shrinkage (%)	Median	RSE (%)	95% LLCI	95% ULCI
Baseline (%)	8.45	N.A.	8.45	1.04	8.29	8.64
k_{in} (%/day)	0.217	N.A.	0.215	12.9	0.163	0.27
EFF _{SITA}	0.103	N.A.	0.104	10.8	0.0836	0.128
EFF _{PGTZ}	0.0774	N.A.	0.0749	25.9	0.0284	0.104
IIV Baseline (%CV)	12.9	40.3	12.8	14.0	10.9	14.5
IIV k_{in} (%CV)	85.3	4.90	84.5	40.8	50.5	117
IIV logit (INH)*	0.858	25.0	0.854	21.7	0.671	1.04
COR _{k_{in}-INH}	0.516	N.A.	0.516	44.7	-0.741	-0.209
COR _{INH-Baseline}	0.410	N.A.	0.413	32.6	0.179	0.61
Proportional error (%CV)	22.6	11.9	22.5	7.42	20.9	24.3

RSE, relative standard error; 95 % LLCI, lower limit of a 95 % confidence interval; 95 % ULCI, upper limit of a 95 % confidence interval; Baseline, baseline HbA1c level; EFF_{SITA/PGTZ}, inhibition ratio of k_{in} by sitagliptin or pioglitazone; IIV, inter-individual variability; %CV, percent of coefficient of variation; INH, inhibition ratio of k_{in} by the antidiabetic agents; COR, correlation between parameters; N.A., not applicable.

* Standard deviation.

最終モデルを用いたシミュレーションでは、シタグリプチン投与開始から24週間後における治療目標達成率 (HbA1c < 7.0 %) は、ベースライン値が高くなるほど減少し、いずれのベースライン値においても、ピオグリタゾンにシタグリプチンを追加投与する場合、他の既治療薬に追加投与する場合と比較して、高い達成率が得られた (Fig. 1)。さらに、シタグリプチン投与前1ポイントと投与後30日以内1ポイントのHbA1c2ポイントから、患者個別のHbA1c推移を概ね良好に予測することができた (Fig. 2)。

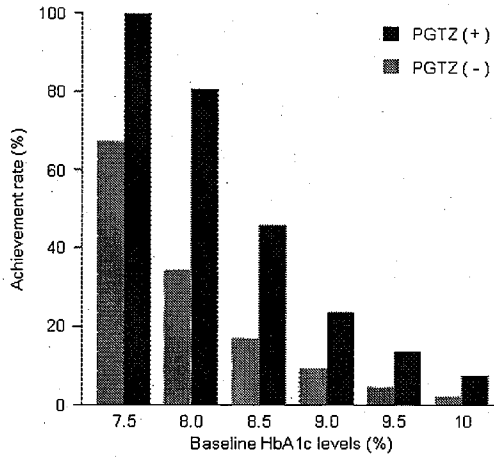


Fig. 1

The simulations were run to generate 1000 patients receiving sitagliptin as add-on treatment to hypoglycemic agents with or without pioglitazone (PGTZ(+)) or (PGTZ(-)) at each baseline level using the final PPD model.

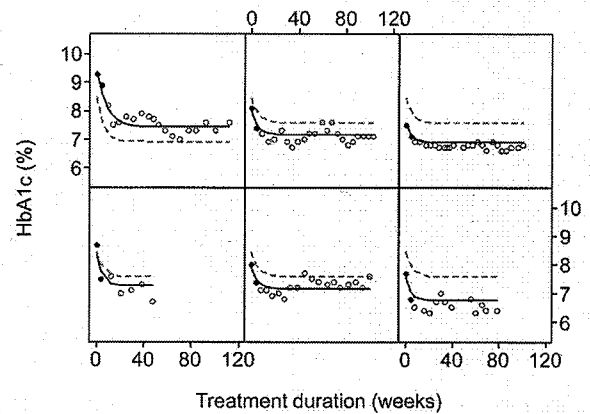


Fig. 2

Observed and predicted HbA1c levels in typical patients. The open and closed circles, dashed lines, and solid lines represent observed, population predicted, and individual Bayesian predicted HbA1c levels by using before and within 30 days after sitagliptin therapy (closed circles), respectively.

2. アログリプチン及びビルダグリプチンによる HbA1c 低下作用の母集団薬効動態解析

アログリプチンまたはビルダグリプチンを通常用量の半量で追加投与した場合における、HbA1c の経時的推移を間接反応モデルにより表現し、GOF プロット、pcVPC、Bootstrap により構築モデルの頑健性を示した (Fig. 3, Table 2)。

Table 2
Parameter estimates and results of 1000 bootstrap replicates from the final model.

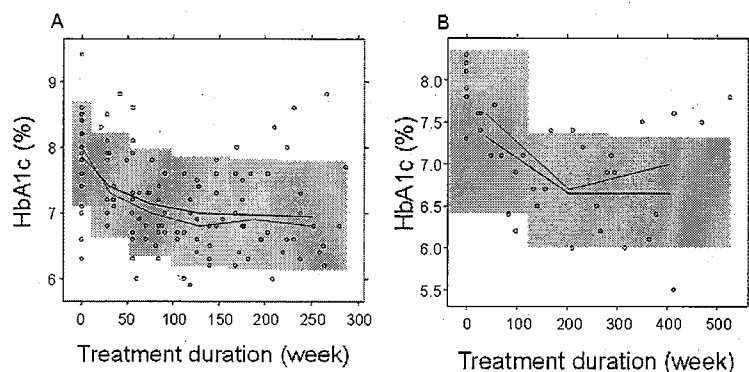
Parameter	Final model			1000 bootstrap samples		
	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)	Median	95% LLCI	95% ULCI
Baseline (%)	7.87	1.31	N.A.	7.87	7.68	8.08
k_{in} (%/day)	0.185	14.5	N.A.	0.184	0.132	0.245
EFF_{ALO}	0.11	11.7	N.A.	0.109	0.086	0.133
EFF_{VILDA}	0.155	21.1	N.A.	0.154	0.099	0.221
IIV Baseline (%)	6.20	17.2	9.77	6.07	3.83	8.19
IIV EFF_{ALO} *	0.448	40.7	26.4	0.446	0.193	0.622
Proportional error (%)	4.74	11.9	12.5	4.61	3.38	5.75

RSE, relative standard error; 95 % LLCI, lower limit of a 95 % confidence interval; 95 % ULCI, upper limit of a 95 % confidence interval; BASE, baseline HbA1c level; $EFF_{ALO/VILDA}$, inhibition of k_{in} by the treatment of alogliptin/vildagliptin; IIV, inter-individual variability; NA, not applicable.

* Standard deviation

Fig. 3

Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) plots for HbA1c after start of the treatment of alogliptin (A) or vildagliptin (B) in all treatment periods. The open circles represent the observed HbA1c (prediction corrected). The black and white lines represent the median observed and simulated HbA1c levels, respectively. The gray fields represent simulation-based 80 % prediction intervals.



【考察】

第1章の検討より、日本人の2型糖尿病患者を対象としたPPD解析により、シタグリプチンを追加投与した場合における、HbA1cの経時的推移を間接反応モデルにより表現し、シタグリプチンによるHbA1cの低下効果を定量的に説明することができた。また、構築したFinal modelを用いたシミュレーションにより、シタグリプチン追加投与30日以前と、追加投与後30日以内の計2ポイントのHbA1cから、患者個別のHbA1c推移を予測可能であることを示した。加えて、構築したPPDモデルにより、シタグリプチン投与開始から24週間後のHbA1c < 7.0% 達成率を比較した結果、ピオグリタゾンにシタグリプチンを追加投与した場合、他の治療薬への追加投与と比較して、高い達成率が得られることを確認し、シタグリプチンのピオグリタゾンへの追加投与の影響を明らかにした。

第2章の検討では、日本人の2型糖尿病患者を対象としたPPD解析により、アログリプチンまたはビルダグリプチンを追加投与した場合における、HbA1cの経時的推移を間接反応モデルにより表現し、また、構築したFinal modelの頑健性を示した。

本研究の特徴として、日常臨床データとして電子カルテ内に保存されている臨床検査値を用いた解析であることが挙げられる。通常、これらの検査値は個別に評価され、その後の投与設計に活かされているものの、それらを集約、解析し評価する報告は少ない。日常的・定期的に血中薬物濃度を測定できるものではない市中病院においては、対象薬物の薬効指標をバイオマーカーとし、PKデータを必要としないPPD解析は、バイオマーカーが併用薬によりどのような経時的変化を遂げるのか、といった、臨床現場において我々が日々直面する疑問に解答を与える実用的な手法であると考えられる。今後、本研究の成果が、オーダーメイド医療の実現に向け、医薬品個別適正化使用の一助になることを期待する。

【発表論文】

Kakara M†, Nomura H†, Ezaki N, Fukae M, Hirota T, Matsubayashi S, Hirakawa M, Ieiri I. Population pharmacodynamic analysis of hemoglobin A1c-lowering effects by adding treatment of DPP-4 inhibitors (sitagliptin) in type 2 diabetes mellitus patients based on electronic medical records. *J Diabet Complications*. 2016; 30: 1282-1286.

† These authors equally contributed to the paper.