

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）

氏名	野村 浩子
論文名	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-
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 小柳 悟 副査 九州大学大学院 薬学府 教授 増田 智先 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

本研究は、日本人患者を対象とした日常診療データに基づく母集団薬効動態解析 (Population pharmacodynamics analysis; PPD) により、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、解析結果の薬物療法個別適正化への展開を試みたものである。

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、Pharmacokinetic (PK) データを必要としない PPD 解析は、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、研究を実施した。

第1章ではシタグリブチンを対象とした。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ブ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、シタグリブ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治療目的でシタグリブ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ブチンを追加投与された患者160名を対象とし、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。シタグリブチンの薬効指標は HbA1c とし、シタグリブ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。シタグリブ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が示された。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。最終モデルを用いたシミュレーションでは、シタグリブチン投与開始から 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ブ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。さらに、HbA1c の実測値はシミュレーション値の 10-90% 域に入っており、シタグリブチン投与前 30 日以内 1 ポイントと投与後 30 日以内 1 ポ

イントの計2ポイントのHbA1c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。

第2章では、アログリプチン及びビルダグリプチンを対象とした。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。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。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が示された。

第1章では、構築モデルを用いたシミュレーションにより、シタグリプチン投与前後各1ポイント、計2ポイントのHbA1cから、患者個別のHbA1c推移を予測できることを示し、加えて、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、第2章では、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、加えて、構築モデルの検証によりモデルの頑健性を示した。

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。本研究の成果は、今後の医薬品個別適正化使用の一助になるものと考えられ、博士(薬学)の学位に値するものと認める。