

ファーマコメトリクスを用いた医薬品個別適正使用 に関する研究

桑原, 純

<https://hdl.handle.net/2324/1931862>

出版情報：九州大学, 2017, 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（2）

ファーマコメトリクスを用いた医薬品個別適正使用に関する研究

薬物動態学分野 3PS14021S 桑原 純

【序論】

ファーマコメトリクス (pharmacometrics, PMx) とは、数学的なモデルを用いて医薬品の薬物動態-薬力学 (pharmacokinetics-pharmacodynamics, PK-PD) 関係を定量的に把握あるいは予測する比較的新しい科学領域である。PMx を概念的な総称として捉えるならば、母集団薬物動態 (population pharmacokinetic, PPK) 解析、PK-PD 解析、モデリング&シミュレーション (modeling & simulation, M&S)、臨床試験シミュレーション (clinical trial simulation)、モデルに基づくメタアナリシス (model-based meta-analysis, MBMA) などの手法を含む数理統計学的な解析・評価・予測も、PMx の内容に包含される。

PMx における中心的な手法として、母集団解析法が挙げられる。母集団解析法の利点として、臨床現場における不揃いのデータを利用した解析が可能であること、薬物動態や治療効果に対する影響因子 (共変量) を特定可能であることが主に挙げられ、多くの知見が得られることが期待される。PMx は主に医薬品開発の現場で発展してきたが、近年では医療の現場でも巨大データベースのデータなどを用いた医薬品の適正使用を目指す PMx が注目されてきている。本検討では「ファーマコメトリクスを用いた医薬品個別適正使用に関する研究」と題し、蓄積したデータに対して PMx を適用することで医薬品の個別適正使用に関する情報を提供しうるかについて議論を展開した。

第1章では1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者におけるジゴキシンの PPK 解析を行った。ジゴキシンは P-糖タンパク質 (P-glycoprotein, P-gp) の基質であることが知られているが、T1DM やインスリンによって P-gp の発現量の変動することが細胞や動物レベルで報告されており^{1,2)}、T1DM 患者においても P-gp 発現量の変動に伴うジゴキシンの薬物動態が変化する可能性を示唆している。そこで医療機関に蓄積した TDM データに対して PPK 解析を行い、T1DM やインスリンによるジゴキシン薬物動態への影響を評価した。

第2章では文献より抽出したデータに対して MBMA を行い、オメプラゾールの薬物動態を定量的に評価した。オメプラゾールはプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor, PPI) に分類される消化管疾患治療薬であり、個人差が多いことが知られている^{3,4)}。その個人差には主な代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子多型が関与することが知られているが、その他の因子については報告が少ない。そのため、MBMA を用いてオメプラゾールの薬物動態モデルを構築し、オメプラゾールの薬物動態およびその個人差に関する影響因子について定量的に評価した。

【方法】

1. 1型糖尿病患者におけるジゴキシンの母集団薬効動態解析

東京都済生会中央病院にてジゴキシンの投与を受け、TDM を実施した T1DM 患者および DM 以外の疾患を持つ (non-DM) 患者を対象とし、電子データベースよりレトロスペクティブに情報収集した。患者全体データ (overall)、T1DM 患者のみのデータ (T1DM 群)、非 DM 患者のみのデータ (non-DM 群) の3つに分けたジゴキシン血中濃度データに対し PPK 解析を行い、ジゴキシンの血中濃度を表現するモデルを構築した。また、ジゴキシンの薬物動態に影響を与える共変量についても解析を行った。

2. Model-based meta-analysis を用いたオメプラゾールの薬物動態個人差要因に関する研究

文献データベースより Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 声明のフローチャートに沿った基準に従って、オメプラゾールを単独で投与された試験からオメプラゾールの平均血中濃度データおよび被験者背景を抽出した。抽出したデータに対して解析を行い、オメプラゾールの薬物動態を表現するモデルを構築した。試験デザインや被験者背景などを共変量候補とし、オメプラゾールの薬物動態に影響を与える因子として共変量探索を行った。

【結果】

1. 1型糖尿病患者におけるジゴキシンの母集団薬効動態解析

日本人患者 57 名 (T1DM 患者: 15 名、非 DM 患者: 42 名) からジゴキシンの血中濃度データ 236 点 (T1DM 患者: 120 点、非 DM 患者: 116 点) を収集した。ジゴキシンの薬物動態は 1 次吸収過程を持つ 1-コンパートメントモデルで表現された (Fig. 1)。共変量探索の結果、overall における解析では T1DM の有無やインスリン投与量は共変量として検出されなかった。T1DM 群における解析でも同様に共変量は検出されなかった。non-DM 群における解析では腎機能の指標である eGFR が共変量として検出された。各データにおける PPK 解析の結果得られた母集団動態パラメータをブートストラップの結果と合わせて Table 1 に示す。いずれも十分な精度で推定が行えた。

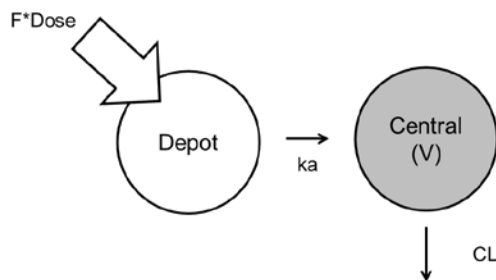


Fig. 1 Structural model used to describe digoxin pharmacokinetic profile. F, absolute bioavailability; V, volume of distribution; CL, clearance; ka, absolute rate constant.

Table 1 Parameter estimates from the final model and 1000 bootstrap validation.

Parameter	Overall (n = 57)	T1DM patients (n = 15)		Non-DM patients (n = 42)	
	Estimate (RSE, %)	Estimate (RSE, %)	Bootstrap median (95% CI)	Estimate (RSE, %)	Bootstrap median (95% CI)
Fixed effect					
ka (/h)	0.47 Fixed	0.47 Fixed		0.47 Fixed	
CL/F (L/h)	5.12 (6.7)	4.76 (11.7)	4.76 (3.73-5.91)	5.47 (6.4)	5.46 (4.82-6.22)
V/F (L)	7.5/kg Fixed	7.5/kg Fixed		7.5/kg Fixed	
Power of eGFR on CL/F	-	-		0.370 (17.7)	0.362 (0.229-0.513)
Inter-individual variability					
CL/F (CV, %)	47.7 (12.6)	42.8 (25.2)	40.8 (18.6-60.0)	37.5 (11.7)	36.0 (22.5-44.8)
Residual variability					
Proportional error (%)	33.0 (8.6)	38.2 (10.8)	38.4 (30.5-47.8)	24.9 (7.7)	24.9 (20.6-28.9)

2. Model-based meta-analysis を用いたオメプラゾールの薬物動態個人差要因に関する研究

選択基準を満たす計 102 試験が対象となり、3460 例の被験者から 2723 点のオメプラゾール平均血中濃度データが得られた（経口投与:3159 例から 2380 点、静脈内投与:301 例から 343 点）。本検討では健常人を対象とした試験が多く、腎機能や肝機能の指標は殆ど得られなかったため、腎機能や肝機能は共変量解析には組み込まれなかった。オメプラゾールの血中濃度推移は 1 次

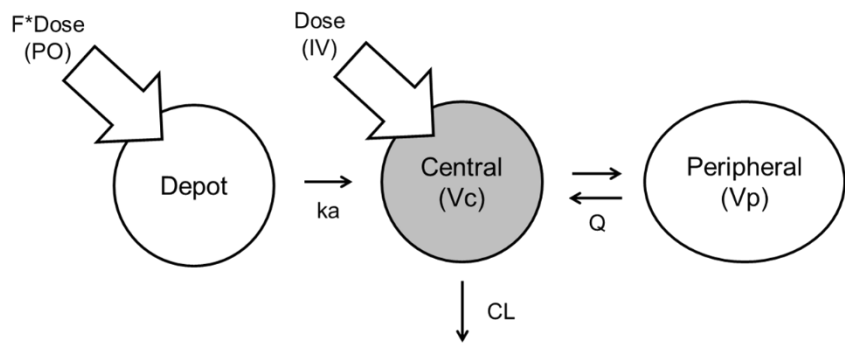


Fig. 2 Structural model used to describe omeprazole pharmacokinetic profile. F, absolute bioavailability; Vc, volume of distribution of the central compartment; Vp, volume of distribution of the peripheral compartment; CL, clearance; Q, inter-compartmental clearance; ka, absolute rate constant; PO, oral administration; IV, intravenous administration.

吸収過程を持つ 2-コンパートメントモデルで表現された (**Fig. 2**)。共変量探索の結果、オメプラゾールクリアランス CL に poor metabolizer の割合とアジア人の割合が、中央コンパートメントの分布容積 Vc にアジア人の割合が、絶対的バイオアベイラビリティ F に poor metabolizer および食事の有無がそれぞれ組み込まれた。パラメータ推定値を **Table 2** に示す。

Table 2 Estimated population pharmacokinetic parameters of final model.

Parameter	Mean	RSE (%)
Fixed effect		
CL (L/h)	15.1	9.3
Vc (L)	19.2	6.1
Vp (L)	19.7	31.7
Q (L/h)	0.724	19.5
Ka (/h)	0.904	8.7
F (%)	48.1	3.8
Effect of meal for F (logit)	-0.959	28.1
Exponential of Asian for CL	-0.649	16.0
Exponential of Asian for Vc	-0.424	19.2
Exponential of PM for CL	-0.766	10.0
Effect of PM for F (logit)	1.97	15.3
Inter-study variability		
ISV CL (CV, %)	48.3	9.8
ISV Vc (CV, %)	26.8	14.8
ISV Q (CV, %)	101.5	14.6
ISV ka (CV, %)	72.2	15.4
Inter-arm variability		
IAV CL (CV, %)	85.6	11.6
IAV F (CV, %)	199	10.5
Residual variability		
early proportional error (%)	212	6.3
later proportional error (%)	92.2	8.6
later additive error (ng/mL)	6.55	48.4

【考察】

1. 1型糖尿病患者におけるジゴキシンの母集団薬効動態解析

TDM データに対して PPK 解析を行うことで、T1DM 患者および non-DM 患者におけるジゴキシンの薬物動態を 1-コンパートメントモデルで表現することができた。T1DM 患者におけるジゴキシンの薬物動態に関する報告はなく、新規の報告である。T1DM の有無やインスリン投与量は共変量として組み込まれず、これらの因子はジゴキシンのクリアランスに影響を与えなかった。これは、インスリンの投与によってインスリン欠乏状態が解消されたためと考えられる。本検討に用いた血中濃度データはトラフ値に限定しており、より幅広い血中濃度プロファイルを得ることによって T1DM と non-DM のジゴキシンの薬物動態の違いを見出すことができる可能性はあると考える。

2. Model-based meta-analysis を用いたオメプラゾールの薬物動態個人差要因に関する研究

データベースに蓄積した文献データを用いて、オメプラゾールを経口投与あるいは静脈内投与された後のオメプラゾールの薬物動態を 2-コンパートメントモデルを用いて表現できた。食事によってオメプラゾールの吸収が低下し、オメプラゾールの曝露量が低下する可能性が示唆された。アジア人を全く含まない集団においてはアジア人のみの集団と比べて CL が約 2 倍、Vc が約 1.5 倍となった。そのため、アジア人を含む集団ではオメプラゾールの消失が遅くなる可能性が示唆された。poor metabolizer の割合が増加すると CL が低下し、F が増大するが、これは肝臓におけるオメプラゾールの代謝が低下し、肝臓における初回通過効果が減弱するためだと考えられる。MBMA を用いることで他の医薬品に対しても薬物動態の定量的な評価を行うことができる可能性が示唆されたことから本検討は有意義であったと考える。

本研究では蓄積したデータに対して PMx を行い、医薬品の薬物動態を定量的に評価することで、医薬品の適正使用に関する情報を提供しうるものと考えられる。今後、PMx がさらに普及し、治療の質の向上に貢献することを期待するとともに、本研究による成果がその一端を担うことを願う。

【引用文献】

1. Liu et al. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75(8): 1649-1658.
2. Zhang et al. *Acta Pharmacol Sin.* 2011; 32(7): 956-966.
3. Furuta et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(3): 158-168.
4. Take et al. *Am J Gastroenteol.* 2003; 98(11): 2403-2408.