

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）

氏名	桑原 純				
論文名	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				
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	准教授	江頭伸昭
	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

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 には、母集団薬物動態 (population pharmacokinetics, PPK) 解析、PK-PD 解析、モデリング&シミュレーション (modeling & simulation, M&S)、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・予測が含まれる。PMx は主に医薬品開発の現場で発展してきており、欧米では医薬品開発の過程で定量的な意思決定の重要性が強調されている。一方で、医療の現場でも医薬品の個別適正使用を目指した PMx が注目されてきている。PMx の代表的な手法として、母集団解析法が挙げられるが、一個人の測定ポイント数や測定時間が不揃いのデータを利用して解析可能であるという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、PMx を用いることで電子カルテデータやレセプトデータを代表とする実臨床の診療情報の活用により、様々な背景を持つ患者ごとに治療を提供することが期待できる。また、文献データベースに蓄積した膨大なデータを用いて解析を行うことも可能である。本研究では「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わる研究」と題し、蓄積したデータに対して PMx を適用して解析を行い、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) 患者および非糖尿病 (non-diabetes mellitus, non-DM) 患者におけるジゴキシンの PPK 解析を行い、T1DM がジゴキシンの薬物動態に与える影響について検討した。ジゴキシンを基質とするトランスポーターである P-糖タンパク質 (P-glycoprotein, P-gp) は、T1DM やインスリン処置によって発現が変動することが細胞や動物レベルで報告されている。そこでヒトにおける P-gp 基質薬物の体内動態に対する T1DM やインスリン投与の影響を評価することを目的として検討を行った。ジゴキシンは薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring, TDM) の対象薬物であり、電子データベースにジゴキシンの血中濃度データが蓄積している。本検討では T1DM 患者および non-DM 患者におけるジゴキシンの TDM データに対して PPK 解析を行った。得られたデータは T1DM 患者および non-DM 患者を合わせたデータ (overall)、T1DM のみのデータ (T1DM 群)、non-DM のみのデータ (non-DM 群) の3つにデータを層別化した。PPK 解析の結果、1次吸収過程を持つ1-コンパートメントモデルにより、T1DM 患者および non-DM 患者におけるジゴキシンの体内動態を表

現できた。overall のデータを用いて共変量探索を行った結果、T1DM の有無やインスリン投与量といった共変量は最終モデルに組み込まれず、T1DM 患者と non-DM 患者におけるジゴキシンの体内動態に違いは見られなかった。一方で、non-DM 群のみのデータにおいては腎機能の指標である eGFR がジゴキシンのクリアランスの共変量として検出された。健常人と 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者を対象とした臨床試験で吸収相から消失相までの血中濃度プロファイルを得た研究では、T2DM 患者群においてジゴキシンのクリアランスの減少を確認していた。本検討においても臨床試験を行うなどして吸収相から消失相まで幅広い血中濃度プロファイルを得ることで T1DM によるジゴキシンの薬物動態への影響を確認できる可能性はあると考えられる。本検討では初めて T1DM におけるジゴキシンの PPK 解析を行い、T1DM 患者におけるジゴキシンの薬物動態を定量的に評価することができた。

第 2 章では、文献データを用いた MBMA により、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールの薬物動態および影響因子の定量的な評価を行った。オメプラゾールは薬物動態の個人差が大きく、薬物動態の違いが治療成績に関わることもある。オメプラゾールの薬物動態に与える影響因子として、主な代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子多型が挙げられるが、それ以外の因子については報告が少ないため、蓄積した文献データに対して MBMA を適用して、オメプラゾールの体内動態やそれに与える影響因子について定量的に評価することを目的とした。オメプラゾールの体内動態は 1 次吸収過程を持つ 2-コンパートメントモデルを用いて表現することができた。共変量探索の結果、アジア人の割合が多い集団であるほどクリアランス、中央コンパートメントの分布容積が低下し、オメプラゾールの消失が遅くなることを示唆した。また、アジア人の影響とは別に、poor metabolizer と呼ばれる CYP2C19 の遺伝子多型を持つ被験者が多い集団であるほどクリアランスが低下し、バイオアベイラビリティが増加することからオメプラゾールの血中濃度が増加することを示唆した。さらに、投与前の食事によってバイオアベイラビリティが低下し、オメプラゾールの吸収が低下することを示唆した。本検討では蓄積した文献データを用いた MBMA を行うことによって、オメプラゾールの体内動態を 2-コンパートメントモデルで表現することができた。MBMA を用いて医薬品の薬物動態や影響因子を定量的に評価できる可能性を示したことで、意義のある検討であったと考えられる。

PMx は主に医薬品開発の現場で発展してきた学問であり、効率的な医薬品開発のために臨床試験の成功率を上げ、コスト削減を目的として PMx を利用する場面は多くなってきている。一方でアカデミアが医薬品の適正使用のために利用するという機会は限られている。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ことを示した。本研究による成果が治療の質の向上に貢献する一端を担うと考えられ、博士 (臨床薬学) の学位に値すると認める。