

医薬品個別適正化使用を志向した電子カルテデータに基づくモデリング&シミュレーション：抗てんかん薬ホスフェニトインと高尿酸血症治療薬アロプリノール

山下，大貴

<https://doi.org/10.15017/4060099>

出版情報：Kyushu University, 2019, 博士（臨床薬学），課程博士
バージョン：
権利関係：

氏名	山下 大貴
論文名	医薬品個別適正化使用を志向した電子カルテデータに基づくモデリング&シミュレーション：抗てんかん薬ホスフェニトインと高尿酸血症治療薬アロプリノール
論文調査委員	主査 九州大学大学院 教授 家入 一郎 副査 九州大学大学院 教授 小柳 悟 副査 九州大学大学院 准教授 松永 直哉 副査 九州大学大学院 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、一個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、以下の2つの検討を行い、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有用な情報を提供することを目的とした。第1章では、成人および高齢患者におけるホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン血中濃度を表現するモデルを構築し、血中濃度に影響する因子 (共変量) の探索、およびシミュレーションによる最適な維持投与量の検討を行った。第2章では、日本人患者におけるアロプリノール治療による尿酸値の経時推移を表現するモデルを構築し、共変量探索およびシミュレーションによる薬効評価を行った。ホスフェニトインは主にてんかん重積状態などの急性期に使用される薬剤であり、その活性代謝物であるフェニトインは投与量と血中濃度が非線形な関係にあり、治療域が狭いため、薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) の対象薬剤である。アロプリノールは高尿酸血症に起因する痛風発作に対して予防的に使用される薬剤であり、腎機能に応じた用量調節が推奨されている。両薬剤とも患者個別に用量調節が必要な薬剤であるため、ファーマコメトリクスの手法を用いて血中濃度や薬効指標を定量化し、それらの変動要因を検討することで、臨床の場へ有用な情報を与えることが可能になると考えられる。

第1章では、ホスフェニトイン静脈内投与後のフェニトイン血中濃度推移を表現する PPK モデルを構築し、血中濃度に影響する因子を定量的に評価した。また、シミュレーションから推奨される維持投与量は、現在のホスフェニトインの添付文書に記載されている維持投与量 (5-7.5 mg/kg/day) より高用量となり、ホスフェニトインの維持投与量の増量の必要性が示唆された。なお、今回は有効性・安全性に関するデータが得られておらず、維持投与量の検討には、それらと血中濃度の関連を評価する必要があると考える。

第2章では電子カルテデータを用いた、日本人患者対象の PPD 解析により、アロプリノールによる経時的な尿酸値推移を表現するモデルを構築した。尿酸値推移は、用量依存的に尿酸生成を線形阻害する間接反応モデルで表現でき、Scr が高い患者は尿酸値も高い傾向にあることを定量的に示した。また、シミュレーションから、ベースライン尿酸値が高い場合、低用量 (≤ 100 mg/day) では目標尿酸値 (≤ 6 mg/dL) の達成が期待できず、ベースライン尿酸値に応じた用量調節が望ましいことが示唆された。ただし、腎機能の影響により増量できない場合は、フェブキシostat等腎機能への影響の小さい薬剤への変更も検討が必要であると考えられる。

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。

今回対象とした2剤に関して臨床の場では、抗てんかん薬であるホスフェニトインは急性期に、高尿酸血症治療薬であるアロプリノールは予防的に使用されることがほとんどである。使用目的の異なる2剤それぞれでモデルを構築できたことは、臨床の場において、至適投与量設計などに応用でき、博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。