

医薬品適正使用を目的とした蓄積データに基づく ファーマコメトリクスへの活用に関する研究

藤田, 唯人

<https://hdl.handle.net/2324/6787544>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名 : 藤田 唯人

論文題名 : 医薬品適正使用を目的とした蓄積データに基づく
ファーマコメトリクスへの活用に関する研究

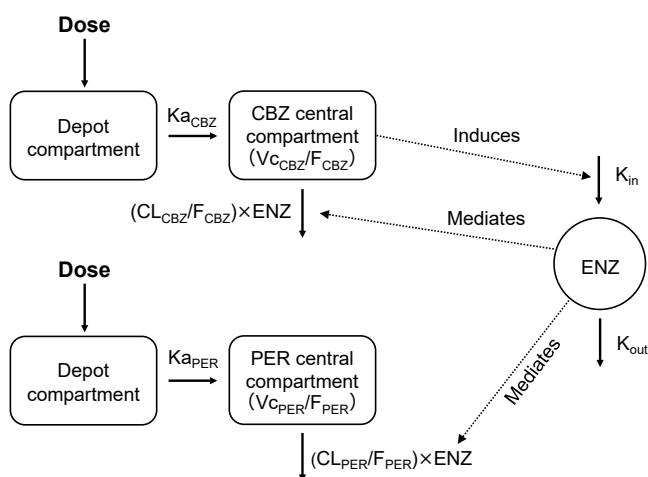
区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

ファーマコメトリクスとは、数学的なモデルを駆使し、薬物動態や薬力学の情報を定量的に扱う学問である。代表的な例として、母集団薬物動態 (population pharmacokinetic analysis, PPK) 解析や母集団薬物動態/薬力学 (population pharmacokinetic/pharmacodynamic, PPK/PD) 解析といったものが挙げられる。さらに近年では、公表文献から得られる要約データを解析対象とし、ファーマコメトリクスの理論を用いて数理モデルを構築する model-based meta-analysis (MBMA) も活用されている。ファーマコメトリクスにおける中心的な手法として、母集団解析法がある。母集団解析法の利点としては、個人当たりのデータが少ない場合や測定時点が患者間で不揃いな場合であっても適応可能である点、パラメータに影響する因子についての検討を行うことができる点、構築したモデルに基づく様々なシミュレーションを行うことができる点などが挙げられる。このような特徴から、臨床現場や臨床試験から得られたデータに対して、ファーマコメトリクスを活用することで、医薬品適正使用に関して多くの有益な情報を提供することが可能であると考えられる。

本検討では、“医薬品適正使用を目的とした蓄積データに基づくファーマコメトリクスの活用に関する研究”と題して、実臨床および臨床試験のそれぞれから蓄積されたデータに対して、ファーマコメトリクスを活用することで、医薬品適正使用に有用な情報を提供すべく、以下に示した 2 つの検討を行った。

第 1 章では、臨床現場より蓄積された電子カルテデータを用いて、抗てんかん薬である Perampanel (PER) の PPK 解析を実施した。PER は、主に肝臓において cytochrome P450 3A4/5 によって代謝される薬剤である。そのため、同代謝酵素を誘導する酵素誘導型抗てんかん薬 (enzyme inducing antiepileptic drug, EIAED) の併用により、代謝が亢進され血中濃度が低下することが知られている。本検討では、EIAED の一種である Carbamazepine (CBZ) に着目し、CBZ の併用の影響を考慮した PPK モデルを構築することで、PER と CBZ の薬物相互作用について評価した。CBZ による代謝酵素誘導の時間経過と曝露量に起因する影響力の大きさの違いを考慮するために、酵素コンパートメントを仮定した Semi-mechanistic PPK モデルを構築した (Figure 1)。さらに同モデルを用いることで、CBZ 併用の影響を、併用の有無のようなカテゴリカル変数として扱い、共変量としてモデルに組み込んだ PPK モデルと比べて、PER の血中濃度を高い精度で予測できることを示した。また Semi-mechanistic PPK モデルを用いたシミュレーションより、CBZ (600 mg/day) と PER (8 mg/day) を併用している患者から、CBZ の投与を中止した場合、PER の定常状態の最高血中濃度は、併用時の 2.92 倍となることが予測された。さらに、CBZ の投与を完全に中止してから PER が新たに定常状態に至るまでの日数は、およそ 23 日であることが示唆された。このことから、CBZ 投与中止から 3-4 週間程度は PER の血中濃度が上昇し続ける可能性があるた



される。

め、定期的な血中濃度モニタリングが推奨

Figure 1. Schematic diagram of the semi-mechanistic PPK model. CBZ, carbamazepine; PER, perampanel; K_{aCBZ} , absorption rate constant for CBZ; K_{aPER} , absorption rate constant for PER; CL_{PER} , PER clearance; CL_{CBZ} , CBZ clearance; V_{cCBZ} , central volume of distribution for CBZ; V_{cPER} , central volume of distribution for PER; K_{in} , zero-order rate constant for the production of enzyme; K_{out} , first-order enzyme elimination rate constant; ENZ, ratio of amount of enzyme to the baseline; F_{PER} , relative bioavailability of PER; F_{CBZ} ,

第2章では、蓄積された臨床試験結果の公表文献を用いて、末梢神経障害性疼痛治療薬を対象とした MBMA を実施し、薬剤の有効性、有害事象に起因する試験脱落率、及び試験結果に影響する因子の評価を行った。本検討では、末梢神経障害性疼痛の中でも代表的な有痛性糖尿病性神経障害 (painful diabetic neuropathy, PDN) および帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia, PHN) を対象とした。共変量探索の結果、PHN の罹病期間が有効性の指標である疼痛スコアに影響を与えることが示唆された。シミュレーションより、推奨用量においては Duloxetine, Mirogabalin が高い有効性を示すこと、有害事象に起因する試験脱落率は薬物間で大きな差異はないことが示唆された (Figure 2)。本研究結果は、PDN および PHN における治療薬選択の意思決定を行う際の一助となり得ると考えている。さらに、未だ神経障害性疼痛は治療満足度が低く、新薬開発が求められる領域である。そのため、既存薬の有効性、安全性に関する情報整備を行い、新規治療薬の位置づけを早期に把握するうえで有用なベンチマークを提供したという点においても、本研究は有意義なものであると考えている。

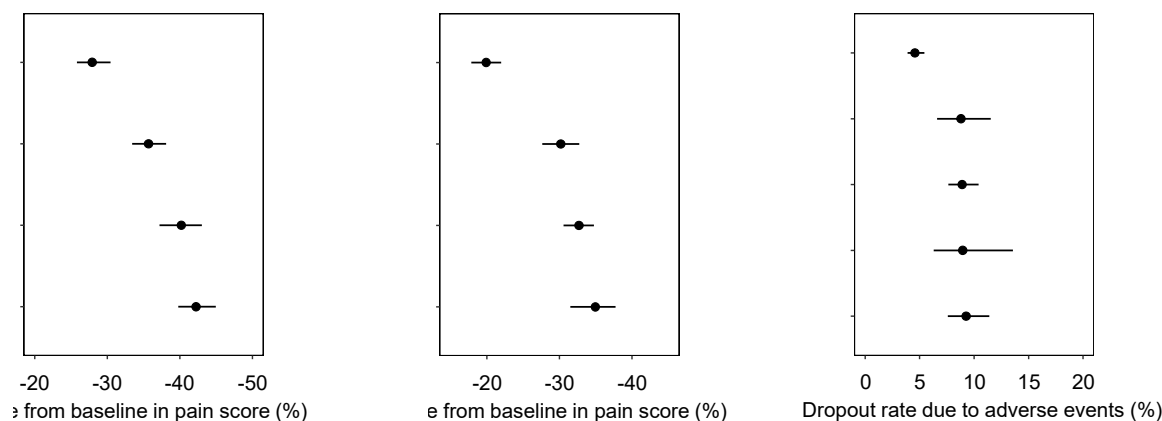


Figure 2. The predicted efficacy of painful diabetic neuropathy (a) and postherpetic neuralgia (b) and dropout rate due to adverse events (c). Circles and bars represent the point estimates and 95% confidence intervals for parameter uncertainty, respectively. The dosage was set to the recommended dose of each drug on the FDA labels, excepted for mirogabalin (using recommended dose in Japan).