

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 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の活用に関する研究
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 家入 一郎 副 査 九州大学 教授 小柳 悟 副 査 九州大学 准教授 江頭 伸昭 副 査 九州大学 講 師 小林 大介

論 文 審 査 の 結 果 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。代表例として、母集団薬物動態 (population pharmacokinetic, PPK) 解析や母集団薬物動態/薬力学 (population pharmacokinetic/pharmacodynamic, PPK/PD) 解析が挙げられる。さらに近年では、臨床試験結果の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。このように多種多様な手法を内包するファーマコメトリクスであるが、これら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定量的な評価が可能である点、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可能である点など、数多くの利点を有している。このような特徴から、ファーマコメトリクスの活用により、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、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ることを目的に検討を行った。

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、Perampanel (PER) の PPK 解析を行った。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。これまでに、臨床試験データを用いた PER の PPK モデルが報告されており、EIAED の併用の有無が共変量としてモデルに組み込まれている。一方で、任意の時点における薬物血中濃度を正確に予測するためには、代謝酵素の誘導状態および脱誘導状態の時間経過を考慮する必要があると考えられる。さらに、CBZ を介した代謝酵素の誘導の大きさは、曝露量依存的に変化することが報告されている。このような背景から、EIAED の併用が薬物動態に与える影響は、個体間および同一個体内においても一律ではないと考えられる。そこで本研究では、代表的な EIAED である CBZ に着目し、CBZ による酵素誘導の時間経過と CBZ 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。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の形で扱い、共変量としてモデルに組み込んだ PPK モデルと比べて、特に CBZ 併用患者における PER の血中濃度推移を高い精度で予測できる可能性を

示した。

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 MBMA を行うことにより、末梢神経障害性疼痛治療薬の有効性、有害事象に起因する試験脱落率、及びこれら試験結果に影響する因子について定量的な評価を行った。本検討では、末梢神経障害性疼痛の中でも代表的な病因である有痛性糖尿病性神経障害 (painful diabetic neuropathy, PDN) 及び帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia, PHN) を解析対象とした。薬効に影響を与える共変量として、PHN の罹病期間が検出された。さらに、最終モデルに基づいたシミュレーションより、各薬剤の推奨用量において Duloxetine および 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剤間で大きな差異は認められないことが示唆された。本検討から得られた知見は、PDN および PHN 患者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られる。また、神経障害性疼痛は未だ治療満足度が低く、新薬開発が望まれる疾患領域である。そのため、既存治療薬の有効性及び安全性に関する情報整備を行い、新規治療薬開発の際に活用可能な比較基準を提供したという点においても、本研究は有意義である。

蓄積されたデータの利活用によって、多くの有用な情報を得ることが可能である。一方で、このようなデータは、使用されることなく蓄積されている場合も多くあるというのが現状である。本研究は、実臨床および臨床試験のそれぞれから得られた蓄積データに対して、ファーマコメトリクスを活用することで、医薬品の適正使用に関して有益な情報を提供したものである。本研究成果は、医療の質の向上に貢献し得るものであると考えられ、博士（創薬科学）の学位に値すると認める。