

## 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)

# 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を活用に関する研究

薬物動態学分野 3PS20002M 藤田 唯人

## 【序論】

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) 解析といったものが挙げられる。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 Carbamazepine (CBZ) 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、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を行った。PPK モデルの構築にあたり、CBZ 併用の影響を以下の異なるアプローチからモデルへと組み込んだ2つの PPK モデルを構築し、その予測性能を評価した。

- 1) CBZ を併用の有無といった、カテゴリカル変数として扱った PPK モデル (Empirical PPK モデル)
- 2) 酵素コンパートメントを仮定することで、CBZ を介した酵素誘導の大きさの違いや時間経過の影響を組み込んだ PPK モデル (Semi-mechanistic PPK モデル)

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 を実施した。神経障害性疼痛は体性感覚神経系の病変や疾患により惹起される難治性疼痛である。末梢性の代表的なものとして、有痛性糖尿病性神経障害 (painful diabetic neuropathy, PDN) と帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia, PHN) が挙げられる。疼痛の緩和方法としては、薬物療法が中心となっており、近年では新薬の上市や薬剤の適応拡大により治療薬の選択肢の幅は広がりつつある。一方で、これらの薬剤同士を直接比較した臨床試験は乏しく、薬剤間の優劣や特性の違いや情報は不足している。そこで本検討では、MBMA により PDN と PHN における神経障害性疼痛治療薬の有効性、安全性についての情報、及びこれらに影響する因子について定量的な評価を行うことで、同領域における医薬品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：母集団薬物動態解析を用いた Carbamazepine 併用による Perampanel の薬物動態への影響評価

## 【方法】

### 1. 解析対象データ

九州大学病院にて PER を治療目的で経口投与された日本人患者を解析対象とした。当該施設の電子カルテより PER の血中濃度、患者背景、臨床検査値、併用薬の情報をレトロスペクティブに収集した。対象患者のうち、CBZ 併用している患者については、CBZ の血中濃度の情報もあわせて収集した。

### 2. モデル構築

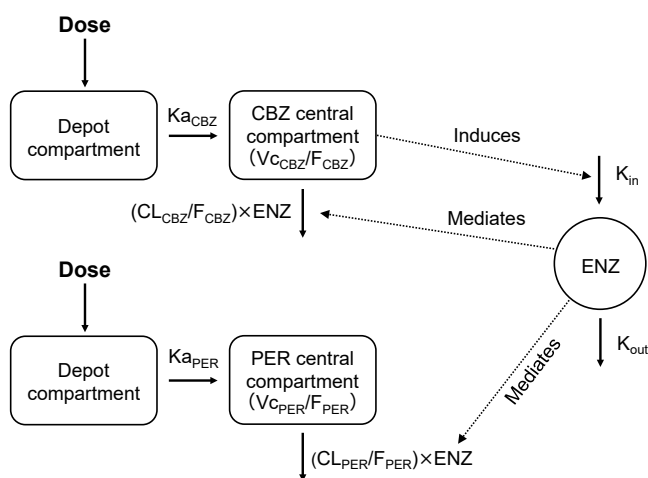
本研究では、Empirical PPK モデルと Semi-mechanistic PPK モデルの 2 つのモデルを構築した。Semi-mechanistic PPK モデルにおける代謝酵素量の経時変化は、間接反応モデルを用いて表現した。体重、身長、性別、年齢、各種臨床検査値、併用薬を共変量の候補とした。構築したモデルの予測の偏りを平均誤差 (mean error, ME) により、予測の精度は平均絶対誤差 (mean absolute error, MAE) と二乗平均平方根誤差 (root mean squared error, RMSE) を算出することで評価した。解析ソフトウェアは NONMEM 7.4.3 を用いた。

### 3. 最終モデルに基づくシミュレーション

Semi-mechanistic PPK モデルを用いて、PER と CBZ を併用している患者より、CBZ の投与中止が PER の血中濃度推移に与える影響について評価した。シミュレーションにおける 2 剤の投与レジメンは以下に示す通りである。①PER 8mg/day と CBZ 600mg/day を併用、②CBZ を 7 日ごとに 150 mg/day ずつ漸減し、投与を中止、③CBZ の投与中止後、PER を 8 mg/day で維持または、6 mg/day、4 mg/day に減量した。

## 【結果】

解析対象患者 64 名から、133 点の PER の血中濃度測定点を得られた。さらに、そのうちの CBZ を併用していた 22 名の患者より、55 点の CBZ の血中濃度測定点が集められた。Empirical PPK モデルと Semi-mechanistic PPK モデルのいずれにおいても 1-コンパートメントモデルを用いた。また、Semi-mechanistic PPK モデルにおいて、CBZ を介した酵素誘導の大きさは CBZ の血中濃度に依存すると仮定し、その関係式は線形モデルを用いて記述した。Semi-mechanistic PPK モデルの概要を **Figure 1** に示した。共変量探索の結果、Empirical PPK モデルでは、CBZ の併用の有無が PER のクリアランスに影響する因子として検出された。一方で、Semi-mechanistic PPK モデルでは有意な因子は検出されなかった。

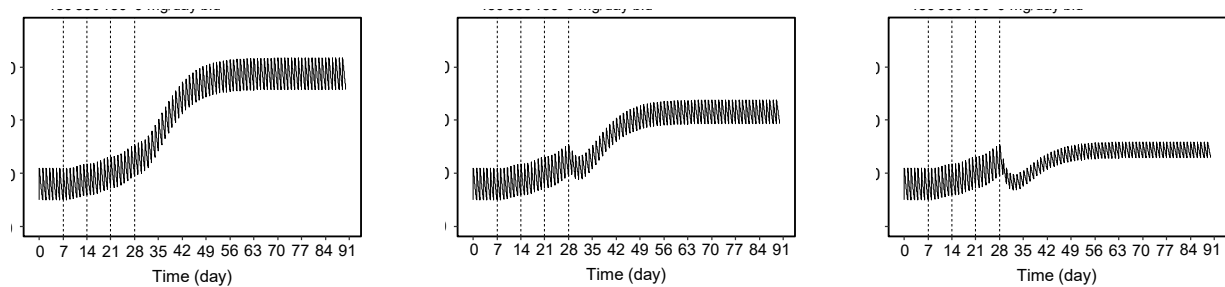


**Figure 1.** Schematic diagram of the semi-mechanistic PPK model.  $K_{aCBZ}$ , absorption rate constant for CBZ;  $K_{aPER}$ , absorption rate constant for PER;  $CL_{PER}$ , PER clearance;  $CL_{CBZ}$ , CBZ clearance;  $V_{cCBZ}$ , central volume of distribution for CBZ;  $V_{cPER}$ , central volume 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;  $F_{CBZ}$ , relative bioavailability of CBZ.

最終モデルを用いて、全患者 (n=64) および CBZ 併用患者 (n=22) の PER 血中濃度測定点を用いて ME, MAE, RMSE を算出した。その結果、特に CBZ 併用患者のデータを用いた場合、いずれの評価指標も Semi-mechanistic PPK モデルで Empirical PPK モデルと比べて小さい値を示した (data not shown)。Semi-mechanistic

PPK モデルを用いて、PER と CBZ を併用している患者から、CBZ の投与を中止した場合における PER の血中濃度推移についてシミュレーションした。PER の投与量を CBZ 中止後も維持した場合、PER の定常状態の最高血中濃度は、CBZ 併用時の 2.92 倍となることが予測された (Figure 2a)。一方で、CBZ の投与中止に伴い、PER の投与量を 6 mg または 4 mg に減量した場合、PER の血中濃度の上昇はそれぞれ 2.19 倍または 1.46 倍となることが予測された (Figure 2b, c)。さらに、いずれのレジメンにおいても、CBZ の投与を完全に中止してから PER が新規の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。

a



**Figure 2.** Simulated PER concentrations. The following regimens were set for patients who had received PER 8 mg/day qd and CBZ 600 mg/day bid and reached a steady state: a) tapering off of CBZ by 150 mg/day bid every week and continuous administration of 8 mg/day qd PER, b) tapering off of CBZ by 150 mg/day bid every week and dose decrease of PER to 6 mg/day qd after the CBZ discontinuation, and c) tapering off of CBZ by 150 mg/day bid every week and dose decrease of PER to 4 mg/day qd after the CBZ discontinuation. qd, once daily; bid, twice daily.

### 【考察】

本研究では、臨床現場より得られた血中濃度データを用いて、CBZ の併用の影響を考慮した 2 つの PER の PPK モデルを構築した。いずれのモデルにおいても CBZ の併用が、PER の薬物動態に大きな影響を与えることが示唆された。さらに、酵素コンパートメントを仮定した Semi-mechanistic PPK 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 Empirical PPK モデルと比べて、特に CBZ 併用患者の PER の血中濃度を高い精度で予測できることを示した。シミュレーションの結果より、CBZ と PER を併用している患者から、CBZ の漸減を行ったとき、PER の血中濃度は CBZ 投与を完全に中止してから約 23 日で定常状態に至ることが示唆された。このことから、CBZ 投与中止後 3-4 週間程度は、PER の定期的な血中濃度モニタリングが推奨される。

## 第 2 章：Model-based meta-analysis を用いた末梢神経障害性疼痛治療薬の有効性および安全性の評価

### 【方法】

#### 1. 解析対象データ

複数のデータベース (PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov) を系統的に調査し、成人の PDN または PHN 患者を対象とした無作為化二重盲検試験を収集した。選択した文献より、有効性の指標として疼痛スコア、安全性の指標として有害事象 (AE) に起因する試験脱落率を抽出した。これら評価指標に加えて、試験デザインや患者背景の情報を収集した。

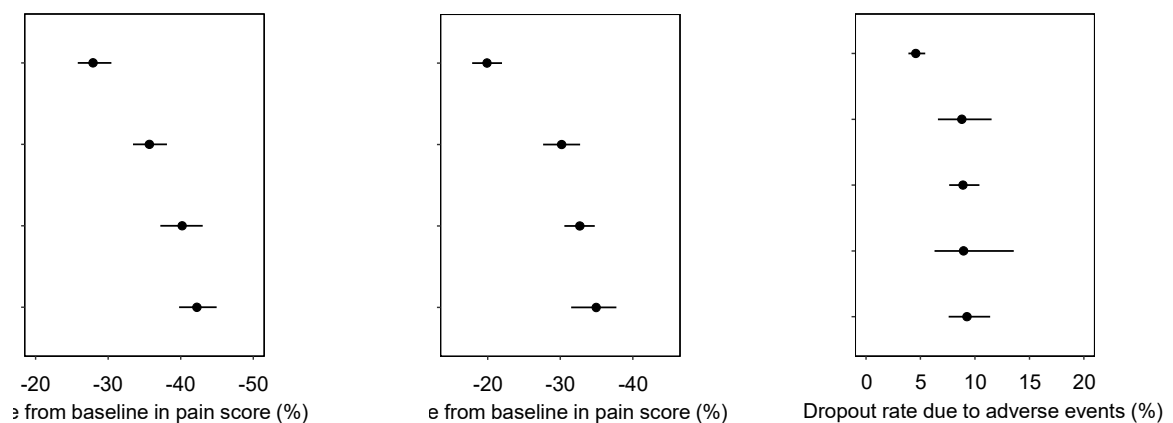
#### 2. モデル構築

疼痛スコアの経時推移は、Exponential モデル、AE に起因する試験脱落率はロジスティック回帰モデルを用いて記述した。E<sub>max</sub> モデル、線形モデル、Constant モデルを候補として薬剤ごとに用量反応関係の検討を行っ

た。文献より収集した試験デザインや患者背景を共変量候補と、尤度比検定に基づき共変量の選択を行った。構築した最終モデルに基づくシミュレーションにより、各薬剤投与後の疼痛スコアの変化率及び AE に起因する試験脱落率についての評価を行った。解析には NONMEM 7.4.3 を使用した。

### 【結果】

文献選択の結果、30 試験、96 群（4 薬剤）が解析対象となった。疼痛スコアの用量反応関係を検討したところ、Duloxetine は  $E_{max}$  モデル、Pregabalin と Mirogabalin は線形モデル、Gabapentin は Constant モデルにより記述された。さらに、共変量探索の結果、PDN では有意な因子は検出されなかったが、PHN では PHN の罹病期間が薬効を減弱させる因子として検出された。AE に起因する試験脱落率の用量反応関係を検討したところ、いずれの薬剤についても線形モデルによって記述された。共変量探索の結果、有意な因子は検出されなかった。最終モデルに基づくシミュレーションより、推奨用量において、PDN では Duloxetine が、PHN では Mirogabalin が最も疼痛スコアを軽減させることが示唆された (Figure 3 a, b)。一方で、AE に起因する試験脱落率はいずれの薬剤においても大きな差異は認められなかった (Figure 3c)。



**Figure 3.** 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).

### 【考察】

本研究では、蓄積された臨床試験結果の公表文献を用いて MBMA を実施することで、PDN および PHN 患者における治療薬の有効性、AE に起因する試験脱落率、及びこれら指標に影響する因子について定量的な評価を行った。本検討より得られた結果は、同領域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。さらに、神経障害性疼痛は未だ治療満足度が低く、新薬開発の求められる疾患領域である。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。

### 【公表論文】

**Fujita Y,** Murai M, Muraki S, Suetsugu K, Tsuchiya Y, Hirota T, Matsunaga N, Ieiri I. Population Pharmacokinetic Analysis of Drug-drug Interaction between Perampanel and Carbamazepine Using Enzyme Induction Model in Epileptic Patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2023 Jan 16. [Epub ahead of print]. (第 1 章)