

研究戦略

はじめに

ファーマコメトリクスとは「Pharmaco (薬の) + metrics (計量学)」を

意味し、医薬品開発・承認過程における情報創出や意思決定に向けた定量的な科学技術として活用されてきている。しかし、臨床現場における個別化治療の場面に於いて、ファーマコメトリクスは必ずしも十分に活用されているとはいえない。

そこで、当研究室では「医療現場において薬剤師などが主導となり、

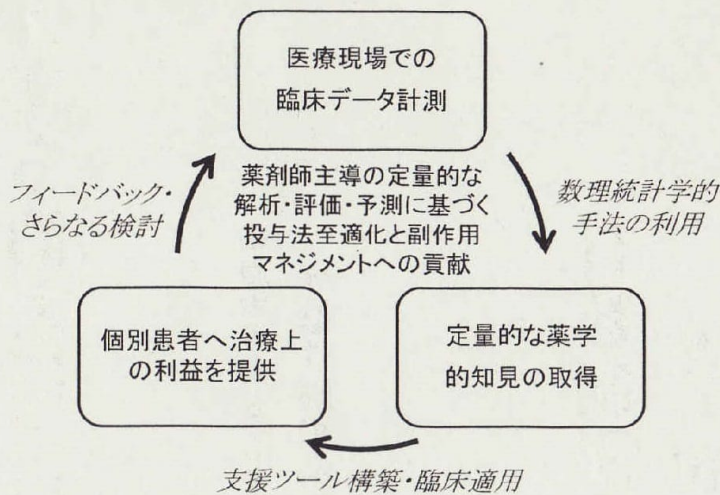
メロペネム治療の最適化支援

メロペネムは、重症感染症などに用いられる抗菌薬であり、薬物動態・薬力学に基づく投与方法の最適化が求められている。

そこでわれわれは、成人患者の血漿中メロペネム濃度を解析して母集団薬物動態モデルを構築し、薬物クリアランスは患者のクレアチニンクリアランスに、分布容積は体重に相関することを明らかにした。続いて、患者と細菌の変動を考慮した確率論的手法で、MIC (遊離形薬物濃度が細菌の最小発育阻止濃度を超える時間) の乱数シミュレーションを行った。

その結果、細菌MICが既知の状況、細菌は想定できるがMICは未知

図 最適な薬物治療への貢献に向けた「臨床ファーマコメトリクス」



最適化支援

の状況における患者別での各投与方法の有効率が予測された。クレアチニ

形薬物動態のために、過

臨床データを数理統計学的手法などで定量的に解析・評価・予測し、これに基づく個別化治療上の意思決定、とりわけ投与方法最適化と副作用マネジメントに貢献すること」を「臨床ファーマコメトリクス」と定義し(図)、その実践に取り組んできた。

以下、国民の死亡原因第3位として重要な感染症での実践事例を示す。

ボリコナゾール治療の副作用マネジメント

ボリコナゾールは、アスペルギルス感染症などに用いられる抗真菌薬であり、主にCYP2C19

に上昇した血漿中濃度に伴う肝障害発現で治療が継続できないおそれがある。

そこでわれわれは、成人患者の血漿中ボリコナゾール濃度を解析して母集団薬物動態モデルを構築し、血漿中濃度が患者の体重と遺伝子多型に相関することを明らかにした。また、安全性データ(肝機能検査値)のロジスティック回帰分析と有効性データ(血漿中濃度トランプ値)の検討から、トランプ値の治療域として1.2~4.9 μg/mLを示すことができた。

支援ツール構築・臨床適用
そして、モデリング&シミュレーションにより、遺伝子多型と投与量から肝障害発現率を予測したうえで、投与方法最適化が

YAKU学の研究現場から No109

可能となった。目標トランプ値を3 μg/mLとした場合、CYP2C19野生型、中間型、変異型に対するボリコナゾール初期用量は9.6、7.7、6.5 mg/kg/dayへと個別化された。

おわりに

このような臨床ファーマコメトリクスの実践においては、医療現場における有効性・安全性・薬物濃度等検査値データの計測と収集もモデリング&シミュレーションなどの数理統計学的手法の利用も定量的な薬学的知見の取得も支援ツールの構築と臨床適用も個別患者へ薬物治療上の利益を提供し適用結果のフィードバックもさらなる検討」といった一連のプロセスのサイクルこそが重要である(図)

数理統計学の専門家はいても、薬物治療の場にはいない。調剤をはじめ計量計算の知識技能に優れ、定量的な観点から薬物治療を個別最適化できる医療職種は、薬剤師においてほかにない。このような職能意識を薬剤師に啓発・浸透させることが重要であり、「臨床ファーマコメトリクス」がその際のスローガンになることができればと考えている。

准教授 猪川 和朗
教授 森川 則文
広島大学大学院臨床薬物治療学研究室