

## 医薬品開発・医薬品適正使用への活用を目指した Model-based meta-analysisに関する研究

柏原, 祐志

<https://doi.org/10.15017/4060101>

---

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 : 柏原 祐志

論文題名 : 医薬品開発・医薬品適正使用への活用を目指した **Model-based meta-analysis** に関する研究

区 分 : 甲

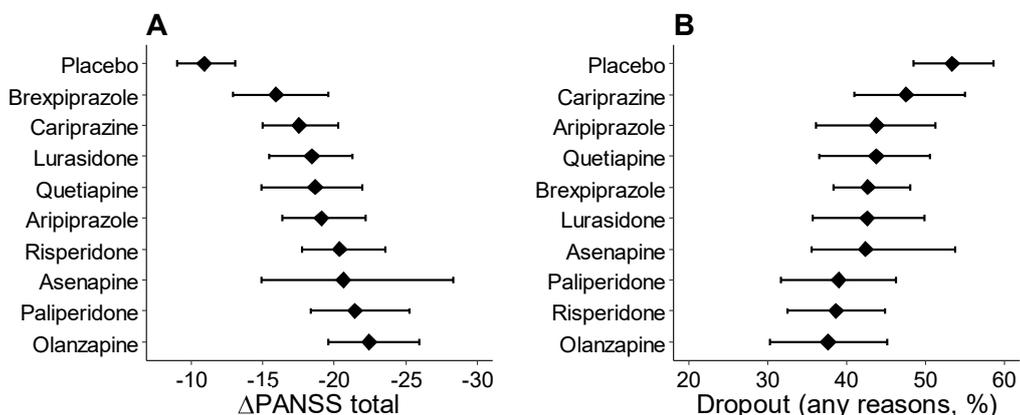
## 論 文 内 容 の 要 旨

医薬品開発及び医薬品適正使用において、用量/暴露-反応関係を把握すること、投与対象である患者集団の生理学的特徴、併用薬、遺伝的要因等の変動要因を定量化することは、医薬品の有効性や安全性を予測し、適切な用法・用量を設定する上で重要である。これらの検討にファーマコメトリクスは必須のツールである。近年、ファーマコメトリクスの中でも比較的新しい手法である **Model-based meta-analysis (MBMA)** が注目されている。MBMA は公開されたデータソースから得られる要約データを対象とし、各試験の要約データを1個人のように取り扱い、母集団解析の理論を用いてモデルを構築する手法である。MBMA を用いることで、患者個別データが得られない薬剤におけるエンドポイントの経時変化や用量反応関係、患者集団の特性や臨床試験デザインといった影響因子のモデル化が可能となる。本研究では“医薬品開発・医薬品適正使用への活用を目指した **Model-based meta-analysis** に関する研究”と題し、要約データに対する MBMA の適用とその意義、また MBMA を行う上での注意点について議論を展開した。

第1章では、第二世代抗精神病薬の有効性・試験脱落率に関する情報、試験結果の変動要因について、MBMA により定量化した。有効性の指標に陽性症状・陰性症状評価尺度 (**Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS**) を用いた解析の結果、各文献で適用された解析手法 (欠損値の取り扱い方法) が PANSS の経時推移に影響すること、実薬対照試験における PANSS 変化量がプラセボ対照試験と比較して増加することを示した。試験脱落率の解析の結果、対象集団が成人の場合、青年期と比較して脱落率が高くなることを示した。また、シミュレーションにより、**olanzapine, paliperidone, risperidone** で高い有効性・安全性が示唆された (**Fig. 1**)。

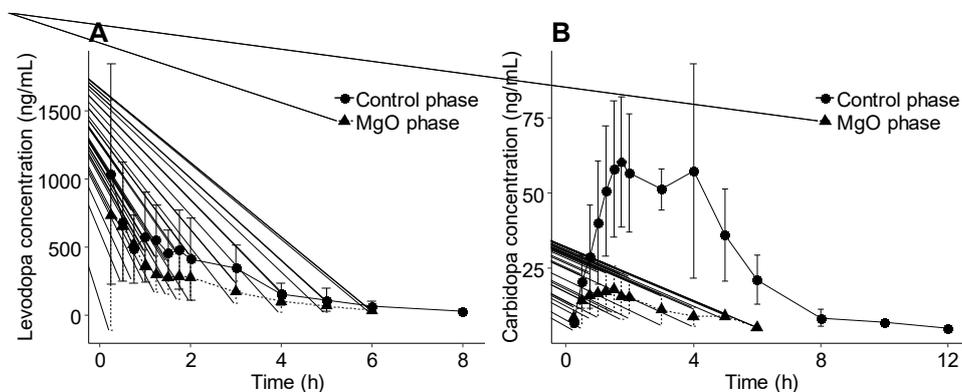
第2章では、MBMA において試験間で解析手法 (欠損値の取り扱い方法) が異なるデータを扱う場合の適切なモデルをシミュレーションスタディにより検証した。その結果、解析手法別に独立したモデル、解析手法を薬効の共変量とするモデルで予測バイアスが小さく、MBMA を行う上で適切なモデルであることが示唆された。臨床試験で生じる欠損データに対しては、試験ごとに様々な解析手法が用いられているため、MBMA においても解析手法が異なるデータが収集されることが想定される。本研究は、これらのデータに対して MBMA を行う場合に有益な情報となる

と考えられる。また、本研究結果は、第1章で用いたモデルの妥当性を示唆するものである。



**Fig. 1** Comparison of model-predicted PANSS total (A), dropout due to any reasons (B) for each drug. Squares and bars represent point estimates and 95% CI for parameter uncertainty. The simulation assumed placebo-controlled design, adult patients and the mixed-model repeated-measures analysis. Delta ( $\Delta$ ) is defined as a difference between the baseline values and the observed values.

第3章では、levodopa/carbidopa 配合剤の薬物動態に対する酸化マグネシウム (magnesium oxide, MgO) の影響を評価する目的で健常成人を対象とした薬物相互作用試験を実施した。臨床試験の結果、MgO 併用により levodopa/carbidopa の血漿中濃度が低下することを明らかとした (**Fig. 2**)。また、薬物相互作用試験より得られた知見と、MBMA の手法を用いて構築した levodopa の母集団薬物動態-薬力学 (population pharmacokinetic-pharmacodynamic, PPK-PD) モデルに基づき、MgO が levodopa の薬効に及ぼす影響の予測を試みた。MgO 併用により levodopa の薬効は unified Parkinson's disease rating scale part III として6点低下することが、PPK-PD モデルより予測された。パーキンソン病患者では、便秘改善の目的で MgO が処方されることが多いため、本研究で明らかとした levodopa/carbidopa 配合剤と MgO の薬物相互作用は临床上重要な問題であると考えられる。



**Fig. 2** Mean plasma concentration-time profiles of levodopa (left) and carbidopa (right) after the administration of levodopa/carbidopa (100:10) with or without MgO to healthy adult subjects. Bars represent the standard deviation.

