

## 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 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
論文調査委員	主 査 九州大学大学院 薬学府 教授 家入 一郎 副 査 九州大学大学院 薬学府 教授 小柳 悟 副 査 九州大学大学院 薬学府 准教授 松永 直哉 副 査 九州大学大学院 薬学府 准教授 廣田 豪

### 論 文 審 査 の 結 果 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。一方、文献の要約データを用いる MBMA の限界点について論じる研究は少なく、十分な議論がされているとは言い難い。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、MBMA の意義や解析上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。薬剤の有効性・試験脱落率における相対的な位置づけは、既報のメタアナリシスの結果と概ね一致しており、結果の妥当性が支持された。本研究で得られた知見及び構築したモデルは、新規抗精神病薬の臨床開発におけるベンチマークとして利用可能と考えられる。また、PANSS 経時推移に及ぼす各文献の解析手法（欠損値の取り扱い方法）の影響を示し、MBMA を行う際に解析手法を考慮する重要性を示した点でも、本研究は有意義である。

第2章では、MBMAにおいて試験間で解析手法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。

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。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となる可能性が考えられる。第3章では、MBMA の手法を用いることで、levodopa と MgO の相互作用を血中濃度の観点のみでなく、薬効の観点から考察できた点で有意義である。

MBMA はファーマコメトリクスの領域においても比較的新しい手法であり、論文数も少なく、文献データを用いることに対する方法論的な限界点に関しても議論は不十分な現状にある。しかし、臨床試験を実施することなく、医薬品開発、医薬品適正使用に有用な情報を提供できる可能性がある MBMA の利点は大きく、今後ますます需要は高まると予想される。本研究は、MBMA の有用性や、実用上の注意点を示すのに十分な内容を含んでおり、博士(臨床薬学)の学位に値すると認める。