

## ファーマコメトリクスを利用した薬物治療効果の適 正評価と予測に関する研究

村木, 翔太

<https://hdl.handle.net/2324/4475053>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (臨床薬学), 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	村木 翔太	
論 文 名	ファーマコメトリクスを利用した薬物治療効果の適正評価と予測に関する研究	
論文調査委員	主 査 九州大学	准教授 廣田 豪
	副 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

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ファーマコメトリクス (pharmacometrics: PMx) とは、薬物の投与量とその血中濃度、薬効および副作用、そして患者の転帰にいたるまでの関係性を数理モデル化し、かつ予測するための手法である。PMx モデリングの基盤となるコンセプトは、薬物動態 (pharmacokinetic: PK) モデルと薬力学 (pharmacodynamic: PD) モデルである。一般に PMx ではこれら 2 つのモデルとその結合 (PK/PD モデル) により、医薬品の特性についての定量的な理解とその予測に役立ててきた。しかし、実際に薬物治療の効果を評価するうえでは、薬物曝露とそれに伴う薬理反応を記述するだけでは不十分であり、薬物治療の様々な側面を捉えるために、PMx モデルの適用範囲を拡大させる必要がある。薬効指標となる複数のバイオマーカーが相互に関連する疾患や、バイオマーカーの変動が長期的に影響する患者の予後に興味がある場合、その疾患に特徴的な病態や、予後との関連を記述するモデルが有用である。公表文献に報告される既存薬の治療効果を解析対象とする場合、PMx モデルを用いてメタアナリシスを実行する model-based meta-analysis (MBMA) が適用可能である。また近年では、薬物治療の有効性だけでなく、その経済性を考慮した費用効果分析への展開も提案されている。本研究では、「ファーマコメトリクスを利用した薬物治療効果の適正評価と予測に関する研究」と題して以下の検討を行い、薬物治療効果の評価や予測における PMx の適用とその拡張について議論を展開した。

第 1 章では、電子カルテより得られたデータを用い、高血圧症治療薬である olmesartan medoxomil (OM) を服用した患者における血圧および心拍数変動を表現するモデルを構築した。心血管循環に関わる指標として、血圧や心拍数、末梢血管抵抗、心拍出量などが存在するが、それらの指標は相互に関連する機構により制御

されていることが知られている。本研究では、臨床現場で得られる非侵襲的な指標のみを用い、心血管指標間のフィードバック機構を考慮した準生理学的なモデル解析を行うことで、血圧および心拍数変動の関連とその経時推移の予測を可能とした。

第2章では、切除不能進行膵癌領域における薬物治療のMBMAを行い、各治療法の有効性を定量化した。共変量解析により、試験に含まれる局所進行膵癌患者の割合が有効性の指標であるoverall survivalおよびprogression-free survivalに影響を与えることを示した。得られた知見は、同領域の新規治療法開発における有効性のベンチマークとして利用可能であると考えられる。また、MBMAの結果を費用効果分析に展開し、FOLFIRINOX療法およびgemcitabine + nab-paclitaxel併用療法の有効性と経済性の両面からの評価を行った。進行癌領域においてMBMAを基盤として費用効果分析を行う一連のスキームを示した点においても、本研究は有意義である。

PMxモデルは薬物治療に関わる幅広いデータを取り扱うことが可能であり、その定量的な理解と予測のための枠組みとして有用である。一方、PMxモデルは一般的な統計モデルと比較しより強い仮定に基づくため、その妥当性を十分に吟味し、検証することが重要である。本研究は、PMxモデル解析の有用性や、その活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。