





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1538 号	氏 名	渡 邊 めぐみ
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	吉山友二	
	(副査) 北里大学教授	本間 浩	
	(副査) 北里大学教授	成川 衛	
	(副査) 北里大学准教授	篠崎公一	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Investigation on how to effectively provide pharmacokinetic information to healthcare professionals in light of the current state of population pharmacokinetic research (母集団薬物動態学研究の現状を踏まえた医療従事者への薬物動態情報の提供のあり方に関する検討)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics: 以下、PPK) 解析は、患者における薬物動態 (Pharmacokinetics: 以下、PK) の有用な評価方法であり、患者を対象とした臨床試験の PK に関する解析手法として普及してきた。PPK 解析は少数の血中濃度データに対し統計学的なモデル解析を実施することで、個別の投与設計を可能にする手法である。1999 年に PPK に関する FDA ガイダンスが発出されて以降、PPK 解析結果に関する情報自体は増加している。一方、医療現場で日常的に広く活用されている添付文書の記載において、特に PK に関する項目では、PK パラメータやその変動要因等の情報不足が指摘されている。不足している PK パラメータやその変動要因等の情報を補うためには、PPK 解析を用いた解析結果の利用が有用であると考えられる。しかし、添付文書等への PK 解析結果の記載状況について日米間で比較した研究や、国内における市販後の PPK 解析結果を得るため行われた臨床研究の有用性を評価した研究は行われていない。</p> <p>本研究では、新薬開発における PPK 解析の実施状況や公表添付文書等への記載内容の調査結果から医療現場への PK 情報の提供について評価するとともに、市販後における PPK 解析を用いた臨床研究の有用性を評価された。研究概要を以下に述べる。</p> <p>先ず、公表添付文書等における PPK 解析結果の記載状況に関する研究である。</p> <p>米国または日本で承認された新有効成分含有医薬品を研究対象とし、た。米国または日本の各種文書に基づきおける PPK 手法を用いた解析の実施状況を調査した。</p> <p>米国では、PPK 解析結果の記載率は年々上昇していた。一方、日本では、添付文書での記</p>			

載率は15~20%、インタビューフォーム、審査報告書及び申請資料概要での記載率は50%程度で横ばいの推移であった。

PPK 解析結果として PK パラメータが記載されている割合は、米国 Label の 89.5% に比べて、日本の添付文書で 51.6%、インタビューフォームで 68.9% と低かった。

米国に比べ日本の添付文書では、医療現場で有用と考えられる PPK 解析結果が記載されている品目は少なく、PPK 解析結果の医療現場への情報提供状況は不十分である。また、承認申請のために PPK 解析が行われているにも関わらず、これらの結果が添付文書やインタビューフォームなどにおいて記載されていない。今後、製薬企業側は承認申請時に PPK 解析を実施したならば添付文書等にその結果を掲載することで、情報を広く公表する取り組みが有効であると考えられる。

次に、公表論文における PPK 解析を用いた市販後の臨床研究に関する研究である。

PPK 解析を用いた市販後の臨床研究に関する論文を抽出し、研究の動機、研究デザインに関する情報、研究で新たに得られた知見を分類し、申請資料等の PK 情報と比較検討した。





研究の動機として最も多かったものは、「特殊集団 (小児・高齢者・肝腎機能障害、患者及び日本人) における PK の不足」で、続いて「PPK 解析がこれまでに行われていない」「現行の PPK モデルに問題がある」が挙げられた。承認申請時までの不足情報を医療機関やアカデミア主導で行われる市販後の臨床研究で補おうとしている現状が示唆された。しかし、本研究対象では、PPK 解析結果が添付文書などに反映されているケースは 1 報のみであった。

市販後において医療機関やアカデミア主導で PPK 手法を用いた臨床研究を行うことで PK 評価が実施されていたが、多くの報告は単施設の観察研究であることが示された。今後は、医療機関やアカデミア側は市販後に実施される臨床研究での PPK モデルの質を担保するために、試験計画においては、① 症例数 30 例以上の多施設共同試験とする、② 血中濃度の測定が施設間・調査期間中でを統一する、③ T_{max} や $t_{1/2}$ 付近でサンプリングポイントを設定することが重要と考える。さらに、実施した臨床研究を論文等で公表する際にも工夫を要する。

以上、治験データを用いて作成された PPK モデルは、一定条件を満たす被験者における PPK モデルであり、種々の背景をもった実臨床の患者にそのまま当てはめることができないことが多い。市販後の PPK 手法を用いた臨床研究の質を確保することができれば、治験データ及び市販後データを用いて改良された新たな PPK モデルにアップデートすることができるようになることも期待される。実臨床の患者にも当てはめることができる PPK モデルが構築され、そこから得られた情報をが医療現場で日常的に広く活用されている添付文書やインタビューフォームに記載されることで有用な PK 情報が提供でき、個別化投与設計の推進、薬物療法の適正化に貢献できると考える。本研究内容の主要部分は英文雑誌 (International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics) に投稿受理されている。

本研究の成果は、我が国における母集団薬物動態学研究の現状を踏まえた医療従事者への薬物動態情報の提供の改善に向けた大変有用なものである。よって、本研究の論文を提出した渡邊めぐみ氏に、博士 (医薬開発学) の学位を授与することは妥当であると判定した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1538 号	氏 名	渡 邊 めぐみ
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学准教授	吉山友二 本間 浩 成川 衛 篠崎公一	   
<h2>成 績</h2> <p style="text-align: center;">合 格</p> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、平成 30 年 1 月 26 日に審査委員会を開催し、渡邊 めぐみ氏に対し、学位論文内容及び関連事項に関し試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>			