

# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1597号	氏 名	緒 方 映 子
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	岡田信彦 
	(副査)	北里大学教授	松原 肇 
	(副査)	北里大学教授	成川 衛 
〔論文題目〕			
Research on dose optimization from the aspect of clinical development and real-world use (臨床開発及び臨床使用実態からみた用量最適化に関する研究)			
〔論文審査結果の要旨〕			
<p>一般に医薬品の推奨用量は臨床開発および承認審査の過程において臨床試験成績に基づき決定される。しかし、承認時までの臨床試験では、合併症を有する患者の除外や併用薬の使用制限などの制約があり、得られる情報は限定的である。また、臨床開発過程では有効性の検証に主眼が置かれるため、最大耐用量付近の用量を用いて第Ⅲ相試験が行われることが多い。一方、市販後には、臨床試験の適格基準に合致しない患者にも使用が拡大するとともに、個々の患者の状態に応じた調節がなされるため、承認された用量が必ずしも最適とならない場合がある。特に高齢者への適用や副作用軽減の観点からは、承認用量よりも低用量での使用が推奨されるとの考え方もある。</p> <p>本研究では、医療情報データを用いて、市販後に承認用量よりも低用量で処方されている頻度が大きい医薬品を特定した上で、このような低用量処方の要因となる医薬品の特性（治療領域、臨床開発の仕方やデータの構成、用法・用量の書き方など）を様々な視点から検討された。また、開発時に行われた検証試験における承認用量での有害事象による中止・脱落例の割合と低用量処方との関連性を検討し、用量最適化の方策を考察することを併せて目的とされた。研究概要を以下に述べる。</p>			
<p>研究1は、市販後の低用量処方の実態とその要因に関する検討である。</p> <p>医療情報データ（メディカル・データ・ビジョン社及びジヤムネット社のデータベース）を用いて、研究対象医薬品の処方件数を1日投与量のカテゴリ別、並びにこれらの最小用量未満及び最大用量超別に集計し、全処方件数に対する割合を算出した。いずれかのデータベースにおいて、承認用量未満（初期用量がある場合は承認維持用量未満）のカテゴリに該当する処方件数の割合が30%以上の品目を「低用量の逸脱あり」と定義した。その結果、調査</p>			

対象新薬 113 品目のうち 27 品目 (23.9%) が「低用量の逸脱あり」として特定され、市販後の臨床使用では、相当程度の割合で承認用量よりも低用量で使用されている実態が浮き彫りになった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、低用量処方となる要因となりうる特性として、抗悪性腫瘍薬、並びに承認用量の規定における維持用量と異なる初期用量及び適宜増減が影響する可能性が示唆された。

研究 2 は、検証試験における中止・減量例の割合が市販後の低用量処方に及ぼす影響に関する検討である。

承認申請に用いた臨床データパッケージのうち、承認審査の過程で有効性・安全性に係る主要な試験（検証試験）と位置付けられた臨床試験を特定した上で、当該試験における中止・脱落に関連するデータを抽出し、「低用量の逸脱あり」との関連性を分析した。その結果、治験中止・脱落した症例数（理由によらない）の割合との関係は示されなかったものの、検証試験における有害事象による投与中止及び減量・中断した症例数の割合は、「低用量の逸脱あり」の品目で有意に高値を示した。

これらの研究より、承認用量が必ずしも市販後の最適な用量とは一致しない可能性があること、承認時までの臨床試験成績から市販後の多様な使用実態における低用量処方を予測することには限界があることが示された。また、承認時までには最適な用量を特定できなかったとしても、市販後に臨床使用量の積極的なモニタリングを行うべき品目を特定できる可能性はあり、市販後には、有害事象の発現状況のみならず、臨床使用量をモニタし、有効性の欠如を来すことなく、より多くの患者に適用できる承認用量を探索することの重要性を認識することが肝要である。近年注目されている Real World Data (RWD) を活用して低用量処方されている患者背景を特定し、さらには必要に応じてそれらの特定の集団を対象とした低用量を用いた市販後臨床試験等を計画することにより、最適な用量を特定することができる。RWD の活用が、医薬品の実臨床における最適な用量の情報を速やかに提供するための一助となることが期待される。

以上、本研究成果は、医薬品の臨床用量の最適化に向けて、今後の臨床開発における留意点を提示するとともに、リアルワールドデータも活用して実臨床での使用用量を把握することの重要性を指摘するもので、たいへん意義深い内容である。本研究内容の主要部分は英文雑誌 (PLOS ONE, IF=2.766) に原著論文として掲載されている。

よって、本研究の論文を提出した緒方映子氏に、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。