

## 博士學位論文審査要旨

学位申請者氏名	山野 香澄
論文題目	医薬品の有効性及び安全性の統計的評価
審査委員 (職名・氏名・印)	
主査	教授 岩崎 学
審査委員	教授 池上 敦子
	教授 岡本 秀輔
	教授 渡辺美智子
論文審査結果 (合 否)	合 格
論文審査の要旨	<p>我が国では、医用医薬品は、有効性、安全性及び品質に関する厳正な審査を受けたのち初めて世に送り出される。製薬メーカーは製造販売後にも調査等を実施し、承認された医薬品について品質、有効性及び安全性に関する情報を収集し検証する義務を負う。製造販売後調査では、日常診療下で安全性を中心に有効性を含めた情報を収集し、収集したデータには統計解析処理が行われ、そこで得られた知見は医薬品の適正使用に活用される。本論文は、このような医薬品の有効性、安全性に関する統計解析を扱ったものである。</p> <p>本論文は、大きく2部構成となっている。第1部は、省令の枠組みで実施された調査データの当局対応以外の目的への活用を企図したものである。日常診療下で収集されたデータに対し、多変量解析法により交絡因子を調整し、得られた結果を臨床現場に提供し医薬品の適正使用に繋げることは、統計家の重要な役割である。第2部は、医薬品の副作用の生起など稀な事象のモデルであるポアソン分布に関し、ゼロ修正されたポアソンモデルの有用性を示すことである。医薬品は発売2年後に副作用報告数がピークに達し、それ以降は報告数が減少する。すなわち、製造販売後に副作用が過小報告される可能性がある。本論文にてゼロ修正されたモデルの有用性を示し、将来的には実際の副作用データへの応用も視野に入れている。</p> <p>序章である第1章では医薬品開発に関する包括的な説明と研究の動機、および本論文の構成を述べている。そして最後の第7章では、本論文で得られた知見のまとめと今後の発展の方向を示す章としている。これらの2つの章を除く第2章から第6章の5つの章は、本学位申請論文の中核をなし、申請者のこれまでの公刊論文5編（うち筆頭著者3編）のそれぞれに対応したものとなっている。以下、各章の内容を簡単に紹介する。</p> <p>第1部は、第2章および第3章からなり、いずれも日本の認知症患者（アルツハイマー病患者）にある薬剤を投与した場合の有効性及び安全性に関する大規模調査の結果を統計的に分析したものである。前者は抗精神病薬との併用の影響を統計的に評価したもので、記述統計の効果的な適用法を示し、統計的検定ベースでの併用薬の割合の推移を分析している。後者では、薬剤の長期投与の影響評価を行い、患者の認知機能の推移とそれに寄与する要因を同定している。</p>

## 論文審査の要旨（続）

第2章は「日本の認知症患者における抗精神病薬とドネペジル塩酸塩の併用状況：製造販売後調査データの統合解析」と称される章である。ここでは認知症を扱っている。認知症の原因となる疾患のうち、最も多いのが脳の神経細胞が緩慢に死滅し脳が萎縮する「変性疾患」であり、アルツハイマー型認知症（Alzheimer's Disease；AD）（約55%）やレビー小体型認知症（約15%）、前頭・側頭型認知症（約2.5%）などが含まれる。認知症で見られる症状は、記憶障害や見当識障害、判断力障害及び失認・失行・失語などの、認知症で必ず見られる中核症状と、妄想や幻覚、不安及び徘徊などの、必ずしも見られるとは限らない周辺症状に二分される。

ドネペジル塩酸塩（アリセプト）は、ADに対して本邦で初めて適応を取得した薬剤である。本剤の安全性を以下の手順で評価した。本研究では、6つの製版後調査データを併合して、ドネペジル塩酸塩の投与を受けている日本のAD患者における向精神薬の併用割合を推定している。その結果、AD患者の約1/4に向精神薬の併用が見られた。女性が男性より僅かに併用割合が高く、年齢が上がるにつれて併用割合は低下したことが示された。調剤薬局の処方箋（レセプト）データベースを用いたAD患者を対象とした先行研究に比べて、本研究では向精神薬の併用割合が高かったが（vs. 8.9% for antipsychotics）、定型抗精神病薬では7.8%、非定型抗精神病薬では4.4%と、ほぼ同程度の数値であった。先行研究で示されているように、抗認知症薬と向精神薬の併用は、米国や欧州といった他の国と比べて低いことが示されている。

第3章は「アルツハイマー病患者に対するドネペジル塩酸塩の長期投与での病態変化と安全性：日本における長期大規模臨床研究J-GOLDの中間集計結果」という章である。薬剤投与時の有害事象と副作用は、医薬品規制調和国際会議で合意された医学用語集の日本語版「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）verion 16.0」でコーディングしている。有害事象や副作用が発生した患者の人数や割合は、MedDRAの大分類（System Organ Class；SOC）及び基本語（Preferred Term；PT）毎に集計された。FAST（Functional Assessment Staging）評価に関して、評価時期毎に人数と割合を重症度別に示している。また、投与開始時からの重症度が改善又は悪化した人数と割合を評価した。さらに、24ヵ月時のFASTの変化（改善／不変又は悪化）を評価する目的で、多変量ロジスティック回帰分析を実施している。

認知機能評価に関しては、評価時期毎に投与開始時からの変化量に対して要約統計量を算出し、paired *t*-tests が実施された。検定を実施する際の有意水準は、特に断りのない限り両側5%としている。多変量ロジスティック回帰分析での変数選択に対しては、有意水準は両側30%と設定している。なお、本研究において、解析は探索的な位置付けで実施したため、検定を複数回実施することにより生じる多重性は考慮していない。

本剤を服用していないAD患者において、FASTが軽度（FAST4）から中等度（FAST5）に悪化するまでに要する時間は24ヵ月、中等度（FAST5）から高度（FAST6）に悪化するまでに要する時間は18ヵ月との報告がある。本調査に、本剤の非服用群（無治療群）は含まれておらず、本剤服用群と非服用群の直接比較は不可能である。しかし、約75%の患者において、本剤投与開始後24ヵ月間、FASTの維持又は改善が見られたことから、進行性疾患であるADにおいて、本剤による治療は有用であると思われる。特に、FASTの悪化に関する上記の報告がされて10年以上たつため、本結果は日本のFASTの変化に関する貴重な情報になる可能性があると評価できる。

論文審査の要旨（続）

第1部では、日常診療下で実施された使用成績調査データに対して統計手法を適応し結果を論じたが、第2部ではゼロ度数に特徴のあるデータを対象とし、ゼロ度数が修正されたモデルを考え、そのパラメータ推定およびシミュレーションによる性能評価を論ずる。第2部は、第4章「ゼロ修正されたポアソン分布におけるゼロ修正パラメータの統計的推測」、第5章「ゼロトランケートされたポアソン分布におけるパラメータの区間推定」、第6章「ゼロ過剰な確率モデルとそのテスト得点の解析への応用」の3つの章からなる。

統計的データ解析では、たとえば医薬品の安全性評価における薬剤の投与時の副作用の件数など、研究対象の結果変数がある事象の生起回数というカウント（計数）データであることが多い。特に稀な事象の生起回数に関する研究では、カウントデータの分布を表す統計モデルとしてポアソン分布が仮定されるのが通例である。しかし、現実のデータ解析では特にゼロカウントの度数（ゼロ度数）が、カウント1以上の度数の分布とは異なる様相を示すことが少なくない。ゼロ度数が通常のポアソン分布で期待されるよりも多い場合、それをゼロ過剰なポアソン分布（zero-inflated Poisson (ZIP) distribution）といい、ゼロ度数が過少な場合にはゼロ過少なポアソン分布（zero-deflated Poisson (ZDP) distribution）と呼ばれる。特にゼロ度数が全く観測されない場合をゼロトランケートされたポアソン分布（zero-truncated Poisson (ZTP) distribution）という。これらの分布はゼロ修正されたポアソン分布（zero-modified Poisson (ZMP) distribution）と総称される。

第4章では、ゼロ修正されたポアソン分布におけるパラメータの解釈を新しい視点から述べると共に、その推定法を議論している。そしてその推定法とこれまでの推定法の性能の違いをシミュレーションにより考察している。第5章では、ゼロ修正の中でも特にゼロトランケートされたポアソン分布におけるパラメータの区間推定法を論じている。区間推定法を示し、その被覆確率を広範なシミュレーション研究により考察し、提案手法のパフォーマンスが優れていることを示している。第6章では、ゼロ過剰モデルを、臨床研究だけでなくテスト得点の分析に応用できることを示している。特に、昨今のコンピュータを用いたテストにおいて、機械の操作ミスによるゼロ度数が多く観測される場合に、ポアソン分布のパラメータ推定法を論じ、実際のデータに適用すると共に、シミュレーションにより手法の性能を評価している。いずれの章でも、ゼロ修正モデルにおけるパラメータの推定法の提案、理論的な提案手法の性能評価、実際のデータへの適用、さらにはシミュレーションによる結果の可視化など、理論と応用のバランスの取れた論文となっている。

本論文は、医薬品の有効性及び安全性の統計的評価に関する、理論的側面からの考察ならびに実際の大規模な調査データに基づく臨床的に意味のある結果の解明を扱っていて、今後の臨床現場での治療方針の策定に寄与するものと高く評価される。また、ゼロ修正モデルに関する理論的ならびにシミュレーション研究に基づく考察も、今後の薬効評価などの臨床現場において応用され得る結果であると判断できる。論文内容は、統計理論と実用の2つの視点をバランスよく意識したもので、博士（理工学）の学位にふさわしいものであると認める。なお本論文の内容は、5編のレフェリー付き学術論文（うち3編は申請者が筆頭著者）として公刊されている。

（以 上）