

氏 名 小久保 互

学位(専攻分野) 博士(学術)

学位記番号 総研大甲第 1595 号

学位授与の日付 平成25年3月22日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 メタアナリシスによる経口投与物質の消化管内通過時間の解析

論文審査委員 主 査 准教授 逸見 昌之  
教授 松井 茂之  
教授 金藤 浩司  
名誉教授 石黒 真木夫  
主任研究官 高橋 邦彦

国立保健医療科学院

## 論文内容の要旨

### 論文題目

メタアナリシスによる経口投与物質の消化管内通過時間の解析

### 背景と目的

医薬品が人体に投与されたときの体内における動態を把握することは安全で有効な医薬品の開発において必須の過程である。そのためには、まず医薬品の物理化学的性質を実験室レベルで十分に調べた上で、動物、最終的にはヒト、対象疾患の患者に対して体内での ADME（吸収、分布、代謝、排出）を明らかにする必要がある。そこでの検討は、製剤の適切なデザインに役立ち、さらに、コンピューターシミュレーションに基づく製剤開発全般に利用される。一般に、経口投与により服用される医薬品は消化管内を移動しながら吸収される。医薬品の投与の後に観察される薬物の血中濃度は時間についての関数で表現されるため、医薬品の消化管内物質通過速度は以上のシミュレーションにおいて重要な因子となる。しかしながら、消化管内物質通過速度には個人間の変動が大きいことが知られており、これを予測するよいモデルはこれまで提案されていない。本研究では、消化管内物質通過速度を規定する重要な特性である口盲腸通過時間 oro-cecal transit time（以下、OCTT）に焦点をあて、過去の研究のデータに基づくメタアナリシスを提案し、OCTT の統計モデルを構築することを目的とした。

### 方法

OCTT の測定方法として標準的に用いられている方法は、ヒトで吸収・消化されない二糖類であるラクツロースを用いた水素呼気試験法（LHBT 法）であることから、この測定方法を用いた過去の臨床試験の論文に限定した。医学・生物学分野の学術文献検索サービス PubMed を用いて文献検索を行い、過去に OCTT を評価した論文 192 報を同定し、同時に、個人レベルの OCTT データを収集した。絶食時での評価に対しては 31 報・計 447 症例のデータ、摂食時での評価に対しては 16 報・計 494 症例のデータを収集した。

まず、ラクツロースを用いた OCTT の測定条件であり、OCTT の測定に直接影響を与えうるラクツロース量、ラクツロースと同時に摂取する水の量、通過時間を定義する呼気中の水素濃度の 3 変数の影響について統計的モデル化を行った。次に、そこで得られたモデルを用いて、各種疾患や妊娠といった身体的変化の影響のモデル化を行った。なお、OCTT 測定の条件と疾患等の身体的変化に対しては固定効果、個々の臨床試験に対しては変量効果を指定した線形混合モデルを用いた。また、OCTT には食事の影響が考えられることから、以上の解析を食事を同時に摂らない場合（絶食時）と摂る場合（摂食時）に分けて行った。なお、摂食時の解析では食事のカロリーについても検討した。

### 結果

絶食時データの解析では、OCTT の測定条件のうち、ラクツロース量のみが統計的に有

意であった。このモデルに基づいて疾患や妊娠等の身体的変化の効果を調べたところ、いくつかの疾患の効果が有意であった。特に、嚢胞性線維症やセリアック病において特に顕著な差が認められた。一方、摂食時データの解析では、絶食時と異なり、ラクツロース量に有意差は認められず、食事の内容についても有意差は認められなかった。その一方で、いくつかの疾患について有意差が示された。最も顕著な差が認められた疾患は糖尿病であった。

推定された OCTT の臨床試験間分散は、絶食時データでは OCTT の試験内分散（個体差に相当）の約 10 分の 1、摂食時データでは試験内分散の 2~3 倍程度の値となった。

#### 考察と結論

本研究では、OCTT の変動要因の解析において、過去の臨床試験のデータを用いたメタアナリシスを適当することを提案した。本研究で得られたラクツロース量や疾患等の身体的変化を因子として用いた OCTT の統計モデルは、今後の医薬品製剤のデザインやコンピュータシミュレーションに基づく製剤開発に役立つものである。

異なる試験データを統合解析するメタアナリシスの限界は試験間分散の大きさとして表出するが、絶食時データの解析では試験間分散は試験内分散に比べて非常に小さく、摂食時データの解析でも 2~3 倍程度であった。これらの結果は、OCTT データのメタアナリシスの妥当性を示唆するものといえる。以上より、本研究は、今後の OCTT の要因評価における有効な解析のアプローチとして、メタアナリシスを用いることを提案するものである。

## 博士論文の審査結果の要旨

体内での複雑な薬物吸収機序を厳密に解明することが困難なもとで、OCTTの変動要因の同定という問題に対して、臨床試験データのメタアナリシスという統計科学的アプローチの適用を提案したことは、統計科学の新しい適用分野の開拓という点で大いに評価できる。同時に、このアプローチの適用によって、臨床上観察可能な要因の影響を定量的に評価し、将来の経口薬物の製剤設計に直接役立つ知見を得ているという点も大いに評価できる。このことは、第2章と第3章の内容が製薬学分野で最も権威のある American Association of Pharmaceutical Scientists (米国薬科学者学会) の査読付き学術誌「Pharmaceutical Research」に掲載されていることから伺える。

また、絶食時での OCTT の試験間分散は個体差を表す試験内分散の 1/10 以下であったことは、異なる試験のデータを統合解析するメタアナリシスをこの分野に適用することの妥当性と有効性を示唆するものである。本論文では、膨大な過去の文献から合計千例をこえる OCTT データを収集しているが、このデータ自体、今後の更なる検討に資する貴重なものである。さらに、この本論文によって、この分野においてより詳細な臨床データを前向きに収集することの意義がより明確となり、この分野でのますますのメタアナリシスの適用と貢献が期待される。本論文はこの意味での波及効果を与えうるものとしても大きく評価できる。

以上のことから、出願者はその博士論文を中心としてそれに関連がある専門分野及びその基礎となる分野について博士(学術)の学位の授与に十分な学識を有するものと判断し、合格と判定した。