

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	吉田 和 史
論文題目	<b>Personalized Prediction of Alzheimer's Disease and Its Treatment Effects by Donepezil: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials</b> (個人特性に基づいたアルツハイマー病の予後予測モデルの構築およびドネペジルによる治療効果の推定—8つのランダム化比較試験の個々の参加者データを用いたメタアナリシス—)		
(論文内容の要旨) <b>【背景】</b> アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患であり、認知症の原因として最も多いが、そのメカニズムには未だ解明されていない部分が多く、予後予測因子に関して調べた研究は少ない。ドネペジルはアルツハイマー病の治療薬として軽度から重度まで適応があり、広く使用されているが、治療効果に影響する個人特性に関するエビデンスは乏しい。  <b>【目的】</b> 個人特性に基づいたアルツハイマー病の予後予測モデルを構築する。また、個人特性に応じたドネペジルによる治療効果を推定する。  <b>【方法】</b> アルツハイマー病に対してドネペジルとプラセボの内服による効果を比較した二重盲検ランダム化比較試験の中で、ドネペジルの開発元であるエーザイ株式会社によって行われた試験を系統的に検索し、ClinicalStudyDataRequest.com を通じて個々の参加者データ (individual participant data : IPD) の利用を求めた。主要評価項目は試験開始後 24 週時点における認知機能とし、その評価尺度として Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component (ADAS-cog) を用いた。なお ADAS-cog の得点の範囲は 0 点から 70 点で、得点が高いほど認知機能が低いことを意味する。認知機能の評価に ADAS-cog ではなく Severe Impairment Battery または Mini-Mental State Examination が用いられていた場合には、それらの得点を ADAS-cog の得点に換算して解析に用いた。予後予測モデルの構築ではプラセボ群に割り付けられた試験参加者のデータのみを解析に用い、ドネペジルによる治療効果の推定ではすべての試験参加者のデータを用いてメタアナリシスを行った。  <b>【結果】</b> 適格基準を満たした 13 試験のうち、8 試験 (3,156 名：ドネペジル群 1,838 名、プラセボ群 1,318 名) の個々の参加者データ (IPD) が得られ、これらを解析対象とした。予後予測因子やドネペジルによる治療効果の効果修飾因子の候補として事前に挙げていたものの中で、すべての試験で測定されていた年齢、性別、体重、試験開始時の認知機能 (ADAS-cog 得点)、全般的な臨床症状 (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB) 得点：得点範囲は 0 点から 18 点で、得点が高いほど重度)、抗精神病薬の使用、抗精神病薬以外の薬の使用の 7 因子を共変量として用いた。予後予測モデルでは、年齢 (-0.11; 95%確信区間 (CrI) , -0.17 to -0.05)、試験開始時の ADAS-cog 得点 (0.95; 95%CrI, 0.91 to 0.99)、および CDR-SB 得点 (0.36; 95%CrI, 0.16 to 0.55) は、試験開始後 24 週時点における ADAS-cog 得点と関連していた。またドネペジルによる治療効果の推定では、ドネペジル群ではプラセボ群と比較して、24 週時点における ADAS-cog 得点は平均して低かった (-3.15; 95%CrI, -4.20 to -2.14)。試験開始時の抗精神病薬の使用は、潜在的な効果修飾因子である可能性が示唆された (2.00; 95%CrI, -0.02 to 4.26)。  <b>【結論】</b> アルツハイマー病において、若年齢であることや、認知機能が低いこと、全般的な臨床症状が重いことは、その後の認知機能低下の予後予測因子である可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

アルツハイマー病は認知症の原因として最も多い疾患であるが、その予後予測因子や、ドネペジルによる治療における効果修飾因子に関するエビデンスは乏しい。

そこで、本研究では、エーザイ株式会社がこれまでに行ったプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験の個々の参加者データ (IPD) を用いて、個人特性に基づいたアルツハイマー病の予後予測モデルを構築し、個人特性に応じたドネペジルによる治療効果の推定を行った。

適格基準を満たした 13 試験のうち 8 試験 (3,156 名) の IPD が得られ、解析に用いられた。予後予測モデルでは、試験開始後 24 週時点の認知機能 (ADAS-cog 得点) は、年齢 (-0.11; 95%CrI, -0.17 to -0.05)、試験開始時の ADAS-cog 得点 (0.95; 0.91 to 0.99)、CDR-SB 得点 (0.36; 0.16 to 0.55) に関連していた。また、試験開始時の抗精神病薬の使用は、ドネペジルによる治療において、潜在的な効果修飾因子である可能性が示唆された (2.00; -0.02 to 4.26) 。

以上の研究は、アルツハイマー病の予後予測因子およびドネペジルによる治療における効果修飾因子の解明に貢献し、個人特性に基づいたアルツハイマー病の予後予測、および個人特性に応じたドネペジルによる治療効果の推定に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 ( 社会健康医学 ) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 4 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試験を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降