

氏名・（本籍）	くにとみ たろう 國富 太郎（東京都）
学位の種類	博士（医療薬学）
学位記番号	博士甲第 4192 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	新薬臨床開発への応用を目指した間接比較による新規薬効 評価手法の開発
論文審査委員	（主査）教授 望月 眞弓（医学博士） （副査）教授 黒川 達夫（博士（薬学）） 准教授 大江 知之（博士（薬学）） 名古屋大学大学院准教授 高橋 邦彦（博士（理学））

論文内容の要旨

1 緒論

新薬研究開発において比較臨床試験に代表される第 3 相試験の成功確率は、世界で初めて実施されたものの場合、50%程度と決して高くない。さらに、開発コストは第 2 相試験の約 2 倍と高く、その実施期間は 25 ヶ月と第 2 相試験の 2 倍弱を要し、長期にわたることが報告されている。新薬開発の効率化の面から、成功確率を上げ、同時に開発費用を抑え、開発期間の短縮を果たすべく、その実施に当たっては、適切な意思決定が求められる。本研究では第 3 相試験の計画段階で成績の予測性を高めるための手法を研究した。

臨床開発の段階では相互比較したい薬剤同士が直接比較された臨床試験論文は通常存在しない。結果的に公表論文を用いた新薬と対照薬の薬効比較は、担当者や評価者の経験に多くを委ねることとなり、推定の正確性は満足の行くものにはなっていない。意思決定に用いる直接比較データが存在しない場合、間接比較法によって比較を行える可能性が近年、報告されており、発表者はこれを比較臨床試験成績の予測に応用することを考えた。

間接比較法には大きく分けて、評価に用いる項目を相加平均し、比較薬剤間で単純に比較する naive 法と、評価項目を統計的に処理した上で比較する adjusted indirect comparison 法などが存在する。多くの報告で、naive 法による結果は、直接比較法で得られたものと乖離が大きいためから adjusted indirect comparison 法などが選択されている。しかし、予測の正確性を高めるためには、データセットの選定などに課題があるという報告もある。

これまで、医薬品開発に間接比較法を用い、その有用性を検討した事例はないことから、申請者は、新薬臨床開発への応用を目指した間接比較による新規薬効評価手法の開

発を行った。

検討に当たっては

検討 1) 統合失調症を対象とした非定型抗精神病薬における間接比較法の検討

検討 2) 喘息を対象とした吸入ステロイド薬における間接比較法の検討

を行った。

検討 1 では、主観的要素を含む評価指標を用い、間接比較と直接比較の結果を比較するとともに、共通対照薬が間接比較結果に及ぼす影響を検討した。また、検討 2 では、客観的評価指標を用い、同様の検討を行い、検討 1 との差異を考察した。

2 方法

2-1 間接比較法による解析

間接比較は Bucher らによる adjusted indirect comparison 法を用いて実施した。

すなわち共通対照薬 (Drug P) との試験が複数あり、連続値の評価指標について間接比較をする場合、まず、Drug A または Drug B と Drug P との比較試験の結果について、各々メタ解析を実施し、評価指標の平均差 (D_A 、 D_B) を算出する。さらに、各々の分散を算出し、 Var_A 、 Var_B とする。その結果、Drug A と Drug B の間接比較の結果である平均差 D_{IC} 及び分散 Var_{IC} は下記の通り算出される。

$$D_{IC}=D_A - D_B$$

$$Var_{IC}= Var_A + Var_B$$

二値データの評価指標も同様に、メタ解析から得られた Drug A または Drug B と Drug P の各々の率比を R_A 、 R_B とし、その分散を Var とするとき、間接比較結果は対数変換し、下記の式で表される。

$$\ln R_{IC}=\ln R_A - \ln R_B$$

$$Var(\ln R_{IC})= Var(\ln R_A)+ Var(\ln R_B)$$

2-2 直接比較試験結果のメタ解析

本検討では直接比較試験結果について、ランダム効果モデルを用いてメタ解析を実施し、間接比較の結果と比較した。

2-3 統合失調症を対象とした非定型抗精神病薬における間接比較

aripiprazole (ARP) と oranzapine (OLZ) の有効性及び安全性について、間接比較を行った。併せて直接比較試験のメタ解析を行い、間接比較の結果と比較した。有効性の評価指標は陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS : the Positive and Negative Syndrome

Scale) のベースラインからの変化量とした。また、安全性の評価指標として、試験からの中止・脱落率を用いた。間接比較法に用いる共通対照薬としてプラセボ (PLB) もしくは risperidone (RIS) を選択した。

2-4 喘息を対象とした吸入ステロイド薬における間接比較

有効性の評価指標として、FEV1 (L) (1 秒間の努力呼気量) を用いて間接比較及び直接比較を実施した。解析対象薬剤として fluticasone (FP)、budesonide (BUD)、beclomethasone (BDP)、mometasone (MOM) を取り上げた。共通対照薬として PLB もしくは MOM を用いた。

2-5 解析に用いた試験の選択

検索語として解析対象薬剤名、対象疾患名を用い、PubMed および Embase を使用して関連する文献の検索を行った。

3 結果

3-1 統合失調症を対象とした検討結果

文献検索の結果、20 報が解析対象として選定された。有効性解析の結果、PLB を共通対照薬とした間接比較法では PANSS 合計点減少度 (95%CI) は -5.72 ($-10.22, -1.22$) であり、直接比較法では -7.41 ($-15.96, 1.14$) であった。RIS を共通対照薬として用いた間接比較法では -9.15 ($-20.12, 1.82$) であった。あらゆる理由による中止脱落率に関する率比の検討では、PLB を共通対照薬として用いた間接比較の結果は 1.17 ($0.83, 1.65$) であり、RIS を共通対照薬として用いた場合は 1.56 ($0.57, 4.26$) であった。これら間接比較法により得られた結果は直接比較法によるそれと同様のものではなかった。

3-2 喘息を対象とした検討結果

論文検索の結果、23 報が特定された。検討の結果、FEV1(L) の変化量に関する検討において間接比較と直接比較は類似した結果を示すことが明らかになった。また、PLB もしくは MOM を共通対照薬として用いた場合、両者の結果に臨床的、統計的な差異は認められなかった。

4 考察

検討 1、検討 2 の結果、間接比較法は、直接比較法と類似した結果を与えることが明らかになった。また、共通対照薬として実薬あるいは PLB のいずれを用いても、間接比較の結果はほぼ一致していた。

統合失調症や精神疾患を対象とした臨床試験で PLB を対照薬として用いる際に観察される現象としてコントロールグループバイアスが報告されている。コントロールグループバイアスとは、二重盲検比較試験で時に観測される現象であり、用いる対照薬の違

いによって、被験薬への反応性が異なることを言う。例えば、統合失調症を対象とした PLB 対照試験である場合、評価者である医師は実薬対照試験と比べ、予後が悪いと思われる被験者を組み入れようという意思が働き、結果的に被験薬の反応性が小さいものになったり、主観的要素を含む薬効評価を用いる場合は、実薬対照試験よりも被験薬の反応性が小さいものとなったりする現象が認められる。一方、被験者は、PLB が含まれることから、被験薬の薬効に対する期待値が低いものとなり、結果的に反応性が実薬対照試験よりも低くなったり、早期に試験からの脱落を希望したりするなどの現象が認められる。

今回の検討に用いた解析対象で PANSS 合計点変化量を調査したところ、RIS を対照薬として用いている試験及び直接比較試験では、PLB を対照薬とした試験に比較して、PANSS 合計点減少度の絶対値が大きい傾向が認められ、コントロールグループバイアスが疑われた。このことから共通対照薬の選択が間接比較結果に影響を及ぼす可能性が想定されたが、adjusted indirect comparison 法を用いたことにより、影響が認められなかったと考えられた。

一方、検討 2 の解析対象ではコントロールグループバイアスは認められず、客観的評価指標を用いた場合には、共通対照薬が実薬であろうとプラセボであろうと類似した間接比較結果が得られる可能性が示された。

本法を新薬臨床開発に適用する典型的な一例として、比較試験実施前に、それまで実施された PLB などを用いた用量設定試験（主に第 2 相試験）の結果を利用し、既存薬との比較試験成績を予測し、実施可否に関する意思決定をする場合が想定される。

まず、この場合、用量設定試験により、比較試験に用いる用量が決定されていることが必要である。また、比較する既存薬については既に公表論文などの形で共通対照薬となる薬剤との比較試験結果が存在することが前提となる。また、用量設定試験終了時点では、開発中の新薬の比較試験結果が少ないことが想定され、間接比較結果に影響を及ぼすと想定された。そこで、本研究で用いたデータセットを例として、間接比較に供するデータ数が、その結果に及ぼす影響を検討した。

統合失調症及び喘息を対象とした検討で、間接比較に用いる一方の薬剤群の試験数を変化させ、間接比較の点推定値を検討した。その結果、解析対象試験数が複数になると、間接比較の点推定値がほぼ一定したものになるとともに、試験数増加に伴い、間接比較における信頼区間の幅が狭くなる傾向が見られた。今回の限られた検討では、PLB 対照試験を何試験以上用いれば安定した結果が得られるのかは、明らかにできないが、用いる試験数が多いほど、精度高く間接比較を行うことができると考えられた。従って、実際の新薬臨床開発の現場では、PLB 対照試験を複数実施した上で、間接比較法を用いることや、海外臨床試験成績を積極的に活用し、間接比較に用いる試験数を増加させることで、本法を、より効果的に用いることができると考えた。

以上のように、本研究によって、新薬臨床開発に間接比較法を用いる際に留意すべき

点が明らかになり、いくつかの適用例が想定された。新薬臨床開発の現場で、本手法による検討結果も含め、比較臨床試験実施に関する意思決定を行うことは有用であると考えられた。また、実際の意思決定には、有効性のみならず安全性についても検討する必要があると考えられた。

本研究では統合失調症を対象とした抗精神病薬、喘息を対象とした吸入ステロイド薬を取り上げ、検討を加えたが、他の薬効群についても今後検討する必要があると考えられた。

5 結論

本研究によって、間接比較は直接比較と類似した結果を与えることが明らかになるとともに、新薬臨床開発に間接比較法を用いる際に留意すべき点が明らかとなった。さらに、間接比較を用い、比較臨床試験成績を予測することで新薬開発の効率化に貢献できると考えられた。

論文審査結果の要旨

論文発表の後、副査3名と研究科委員からの試問ならびに質疑応答を行った。間接比較の領域は世界的にみても発展途上であり専門家が少ない領域である。発表者は研究の背景、研究の目的・意義および研究内容について、専門外の研究科委員に対しても分かり易く説明した。

主な質問として、1)本研究はどのような点が新規であるのか。2)有効性のエンドポイントの PANSS 以外にも、本手法は適用できるのか。3)論文の選択バイアスについてはどのように考えているのか。4)公表論文を開発に使うことの意義や今後の可能性についてどう考えているのか。5)統合失調症の検討における中止脱落率が高いと思われるが、どのように考えるか。6)急性増悪期の統合失調症患者の試験を解析することは、中止脱落率を踏まえると、有効性を誤った方向に導く可能性があるのではないか。7)間接比較法の信頼区間を狭くすることはできるのか。8)直接比較と間接比較結果が類似しているかどうかの検討には、スコアで差が何点以内など、事前にクライテリアを設けておくべきだったのではないか。などの質問が出された。これに対して発表者は自己データとともに他研究者の情報も引用しつつ、明快に説明し的確に応答した。

発表者は臨床開発の豊富な経験と知識、および本研究で深めた間接比較法に関する理解のもと、自身の職である臨床開発においてその効率化と成功確率の向上のための新たな手法を研究し開発した。今後、取り組むべき課題や当該研究の限界も認識しており、今後研究者としての発展が期待される。その後の判定会議で、本論文の内容は本学の博士(医療薬学)の学位に十分値するものと判定された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

1)Kunitomi T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Indirect comparison analysis of efficacy and safety between olanzapine and aripiprazole for schizophrenia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 77: 767-776.

2)Kunitomi T, Hashiguchi M, Mochizuki M. Effect of common comparators in indirect comparison analysis of the effectiveness of different inhaled corticosteroids in the treatment of asthma. *PLoS One (accepted)*.