

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

慶應義塾大学大学院 薬学研究科

國 富 太 郎

目次

1. 緒論	1
2. 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	5
2.1. 目的	5
2.2. 方法	5
2.2.1. 臨床試験の選択	5
2.2.2. 評価指標の選択	6
2.2.3. 共通対照薬の選定	6
2.2.4. 統計手法	7
2.3. 結果	8
2.3.1. 解析に用いたデータセット	8
2.3.2. PANSS 合計点減少度に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果	14
2.3.3. あらゆる理由による中止脱落率に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果	17
2.3.4. 安全性の理由による中止脱落率に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果	17
2.3.5. 有効性の理由による中止脱落率に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果	18
2.4. 考察	20
2.5. 小括	23
3. 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	24
3.1. 目的	24
3.2. 方法	24
3.2.1. 臨床試験の選択	24
3.2.2. 評価指標の選択	26
3.2.3. 統計手法	26

3.3.	結果	27
3.3.1.	解析に用いたデータセット	27
3.3.2.	異なる共通対照薬を用いた間接比較結果	36
3.3.3.	FEV1(L)を評価指標とした、間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果	38
3.4.	考察	41
3.5.	小括	42
4.	新薬臨床開発現場への適用に関する考察	43
5.	総括	47
6.	参考文献	48
7.	関連するその他資料	54
7.1.	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において使用した解析データ	54
7.1.1.	Population I における検討	54
7.1.2.	Population II における検討	59
7.2.	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において使用した解析データ	64
7.2.1.	FEV1(L) change from baseline における検討	64
8.	学位対象論文	67

略語一覧

略語	
ARP	Aripiprazole
BDP	Beclomethasone dipropionate
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale score (簡易精神症状評価尺度)
BUD	Budesonide
DC	Direct comparison (直接比較)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
FDA	U.S. Food and Drug Administration (米国医薬品食品局)
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (1秒間の努力呼気量)
FP	Fluticasone propionate
GINA	Global Initiative for Asthma (国際喘息指針)
HAM-D	Hamilton depression rating scale (ハミルトンうつ病尺度)
IC	Indirect comparison (間接比較)
Inhaled CS	Inhaled corticosteroid
MOM	Mometasone
OLZ	Olanzapine
PANSS	The Positive and Negative Syndrome Scale (陽性・陰性症状評価尺度)
PK/PD	Pharmaco kinetics/ Pharmaco dynamics
PLB	Placebo
RIS	Risperidone

1. 緒論

新薬研究開発の現場では、一般に前臨床開発段階として動物を対象に、薬理的な検討、安全性の検討を行った後、ヒトを対象とした臨床試験を実施する。臨床試験では、第1相、第2相試験と段階を踏みながら、忍容性、有効性、安全性のデータを集積し、開発が進められる。各段階で、その有効性や安全性が確認されると次相へと進み、より大きな被験者集団での検討を行うこととなる。そして、臨床開発の最終段階では、新薬の安全性、有効性の検証的試験として、多くの場合、より実臨床に近い条件で、既存薬との比較臨床試験を実施することとなる (Table 1-1)。

しかし、このような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、Table 1-2に示すように、開発コストは第2相試験の約2倍と高く、第3相試験に対し40億円程度を要している計算となる。さらに、その試験実施期間は25ヵ月と第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[1]。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。

現在、比較臨床試験実施に際しては、新薬と類似の作用メカニズムを有する既存薬、あるいは対象とする疾患の標準治療薬が対照薬として選定される場合が多い。その上で、新薬に関し、それまでに得られた種々の臨床試験成績と、公表論文から得られる既存薬 (対照薬) の薬効を比較して、試験実施に関する意思決定を行うこととなる。即ち、新薬が既存薬に対して優越性や非劣性を示しうる薬効を有するかを判断したり、適切な評価エンドポイントや試験期間、症例数を設定するなどの試験デザインを検討したりすることとなる。前者は成功確率に影響を及ぼし、後者は開発期間や開発コストに影響を及ぼすこととなる。

しかし、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。

このような現状を踏まえ、申請者は公表論文を用いた薬効比較方法を改善し、経験に委ねることなく、科学的に評価することができれば、比較臨床試験成績の予測性を高めることになり、新薬開発の効率化に貢献できると考えた。そのために、現状問題となっている、直接比較された公表論文が存在しない場合の解決方法を検討することとした。

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、報告されている[3]。

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。両者を含めた間接比較法の実施状況については、Donegan らよる報告があり、1992年から2007年の期間に43報が様々な疾患領域における薬剤や治療法を間接的に比較していることが報告されている[4]。一方、Song らは2000年から2007年に発表された88報の間接比較法を用いた論文の統計学的手法の適切性を検討している[5]。Song らは直接比較データが十分になく、補助的なデータが必要とされる場合、間接比較法は有用であると論じる一方、いくつかの論文では naive 法を用いるなど、適切な統計的手法を用いずに結果を報告していると指摘している。Song をはじめ、多くの報告で、naive 法による結果は、直接比較法によるものと乖離が大きいことから adjusted indirect comparison 法などが選択されている。一方で、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。

統合失調症を対象とした非定型抗精神病薬および喘息を対象とした吸入ステロイド薬のそれぞれについて間接比較法の検討を行った。統合失調症を対象とした検討では、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、喘息を対象とした検討では、客観的評価指標を用い、同様の検討を行い、統合失調症を対象とした検討との差異を考察することとした。

Table 1-1 Overview of clinical trials [2]

	目的	具体例
臨床薬理試験 (多くは第1相試験)	<ul style="list-style-type: none"> ● 忍容性評価 ● 薬物動態、薬力学的検討 ● 薬物代謝と薬物相互作用の探索 ● 薬理活性の推測 	<ul style="list-style-type: none"> ● 忍容性試験 ● 単回および反復投与の薬物動態、薬力学試験 ● 薬物相互作用試験
探索的試験 (多くは第2相試験)	<ul style="list-style-type: none"> ● 目標効能に対する探索的使用 ● 次の試験のための用法用量の推測 ● 検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得ること 	<ul style="list-style-type: none"> ● 比較的短期間の、明確に定義され限られた患者集団を対象にした、代用もしくは薬理学的エンドポイントまたは臨床上的指標を用いた初期の試験 ● 用量反応探索試験
検証的試験 (多くは第3相試験)	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性の証明/確認 ● 安全性プロファイルの確立 ● 承認取得を支持するリスクベネフィットの関係評価のための十分な根拠を得ること ● 用量反応関係の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性確立のための適切でよく管理された比較試験 ● 無作為化並行用量反応試験 ● 安全性試験 ● 死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験 ● 大規模臨床試験 ● 比較試験
治療的使用 (多くは製販後臨床試験)	<ul style="list-style-type: none"> ● 一般的な患者または特殊な患者集団および（または）環境におけるリスクベネフィットの関係についての理解をより確実にすること ● より出現頻度の低い副作用の検出 ● 用法用量をより確実にすること 	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性比較試験 ● 死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験 ● 大規模臨床試験 ● 医療経済学的試験

Table 1-2 Development period and cost of new drugs in Japan (2000~2008)

	Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase3-approval
Development period (month)	29.0	15.0	15.0	25.0	26.0
Development cost (mil JPY)	1310.6	1086.0	2110.1	4018.2	349.2

2. 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

2.1. 目的

本検討では新規抗精神病薬である aripiprazole (ARP) をモデルとして取り上げ、olanzapine (OLZ) と有効性、安全性に関する間接比較を行った。同時に ARP と OLZ の直接比較試験をメタ解析し、間接比較結果と比較した。また、主観的要素を含む薬効評価指標を間接比較に用いた際の、結果に及ぼす影響について検討した。

2.2. 方法

2.2.1. 臨床試験の選択

PubMed 及び Embase を用いて関連する論文の検索を行った。

検索語として薬剤の一般名及び schizophrenia を用いた。本検討では aripiprazole、olanzapine、risperidone、placebo を薬剤一般名として用いた。また、randomized controlled trial 及び human にて絞り込みを行った。

検索は 2012 年 7 月に実施し、文献は 1990 年 1 月から 2012 年 6 月までに発行されたものとした。

文献検索後、本文を参照し、アメリカ精神医学会による DSM (精神障害の診断と統計マニュアル ; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) もしくは ICD (疾病及び関連保健問題の国際統計分類 ; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) によって統合失調症と診断しているものを選択した。複数用量が用いられている報告の場合、FDA の承認用量範囲内である限り、最も高い用量を比較検討に用いた。

投与期間は 4 週間から 26 週間の範囲内のものとし、Jadad スコアが 3 点以上のものを選択した[6]。また、2 名の共同研究者が独立して文献検索、データの抽出を行った。Table 2-1 に臨床試験データの選択基準を示した。

Table 2-1 Selection criteria for published clinical trial data

Item	Selection criteria
Drug name	aripiprazole, olanzapine, risperidone, placebo
Disease	schizophrenia
Study design	randomized controlled trial
Diagnosis	DSM-IV-TR、IV、IIR or ICD-9、10
Dose	within FDA approved dose
Dosing period	4 to 26 weeks
Endpoint	PANSS
Jadad score	equal or more than 3

2.2.2. 評価指標の選択

有効性評価指標として、本研究では陽性・陰性症状評価尺度（PANSS ; the Positive and Negative Syndrome Scale）の減少度を用いた[7]。

安全性評価指標として、試験からの中止脱落率を選択した。また、中止脱落の理由別に、あらゆる理由による中止脱落率、有効性の理由による中止脱落率、安全性の理由による中止脱落率の三種類を収集し、各々評価した。

2.2.3. 共通対照薬の選定

臨床試験選択の結果、ARP 及び OLZ の多くの試験で比較された placebo (PLB) または risperidone (RIS) を共通対照薬として用いた。

2.2.4. 統計手法

2.2.4.1. 間接比較法による解析

間接比較は Figure 2-1 に示すように、Bucher らによる adjusted indirect comparison 法を用いて実施した[8]。

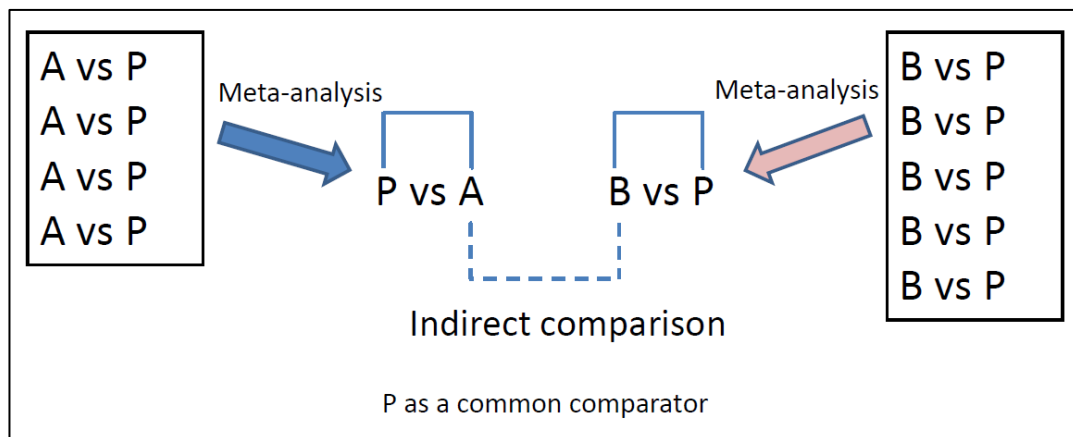


Figure 2-1 Adjusted indirect comparison

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。

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

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

PANSS 合計点減少度については平均差 (mean difference) を算出、試験からの中止脱落率については率比 (rate ratio) を算出した。

2.2.4.2. 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。

各研究の平均差または率比を Y_i 、標準誤差を SE_i 、重みを W_i とし、研究間のばらつきの大きさを T^2 とすると

$$W_i = \frac{1}{SE_i^2 + T^2}$$

と計算される。

この時、統合された結果 M 及び 95%信頼区間は下記の通り算出される。

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i}$$
$$M \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i}}$$

直接比較試験結果についても、PANSS 合計点減少度については平均差 (mean difference) を算出、試験からの中止脱落率については率比 (rate ratio) を算出した。

2.3. 結果

2.3.1. 解析に用いたデータセット

文献検索の結果、20 報が選択基準を満たした (Table 2-2、Figure 2-2)。このデータセットを population I と定義する。Population I のうち 11 報が PLB 群を含む報告であり、ARP と PLB の比較論文が 5 報、OLZ と PLB の比較論文が 6 報であった。7 報は RIS を含む報告であり、ARP との比較試験が 2 報、OLZ との比較試験が 5 報であった。

ARP と OLZ の直接比較試験は 3 報であった。

解析対象とする試験の選択による結果の影響を検討するため、より厳密に患者背景、試験条件を揃えた集団として population II を設定した。慢性期あるいは前駆期の統合失調症を対象とした臨床試験及び青年期の被験者を含む臨床試験を population I から除いた 12 試験を population II と定義した。

Table 2-2 summary of studies used in the current analysis

Ref. #	Population II*	Diagnosis	Age (years)	Intervention (daily dose, mg)	n	Dosing duration (weeks)	PANSS total score at baseline	PANSS change from baseline	All cause dropout	Efficacy reason dropout	Safety reason dropout
ARP vs PLB											
11	Yes	Schizophrenia or schizoaffective disorder (DSM-IV) hospitalized for acute relapse	18 to	ARP (15)	102	4	98.5	-15.5	34	5	9
			65	ARP (30)	102		99.0	-11.4	42	15	8
				PLB	106		100.2	-2.9	48	15	17
12	Yes	Schizophrenia or schizoaffective disorder (DSM-IV) Hospitalized for acute relapse	18 to	ARP (20)	101	4	94.4	-14.5	40	9	11
			65	ARP (30)	101		92.6	-13.9	34	8	8
				RIS (6)	99		94.9	-15.7	37	8	8
				PLB	103		95.7	-5.0	51	17	17
13	Yes	Schizophrenia (DSM-IV) Acute relapse, documented worsening of schizophrenia within the previous 3 months and required inpatient hospitalization	≥18	ARP (2)	93	6	90.8	-8.2	42	22	2
				ARP (5)	92		92.2	-10.6	45	13	1
				ARP (10)	94		90.9	-11.3	41	14	4
				PLB	88		90.9	-5.3	44	20	6
14	No	Chronic schizophrenia (DSM-IV)	≥18	ARP (15)	155	26	81.22	-2.04	84	42	16
				PLB	155		83.12	1.78	110	76	13

(week 6)

Table 2-2 summary of studies used in the current analysis (continued)

Ref. #	Population II*	Diagnosis	Age (years)	Intervention (daily dose, mg)	n	Dosing duration (weeks)	PANSS total score at baseline	PANSS change from baseline	All cause dropout	Efficacy reason dropout	Safety reason dropout
15	No	Schizophrenia (DSM-IV)	13 to	ARP (10)	99	6	93.7	-28.6	16	NA	NA
			17	ARP (30)	97		94.9	-26.7	18		
				PLB	98		95.0	-21.2	10		
ARP vs RIS											
16	Yes	Schizophrenia or schizoaffective disorder (DSM-IV), and hospitalized due to acute relapse	18 to	ARP (15)	49	4	85.1	-19.6	11	5	2
			65	RIS (6)	34		84.6	-21.1	10	2	0
17	Yes	Schizophrenia, acute schizophrenia-like psychotic disorder, or schizoaffective disorder (ICD-10)		ARP (12-30)	21	8	88.5	-18.4	11	10	1
				RIS (3-12)	20		93.6	-24.7	5	4	0
OLZ vs PLB											
18	Yes	Schizophrenia (DSM-IV)	18 to	OLZ (15)	93	6	NA	-31.5	24	4	7
			65	PLB	87				-12.6	22	15
19	Yes	Schizophrenia (DSM-IV)	≥18	OLZ (10)	105	6	94.9	-18.4	60	24	8
				PLB	105		93.6	-8	73	39	5

Table 2-2 summary of studies used in the current analysis (continued)

Ref. #	Population II*	Diagnosis	Age (years)	Intervention (daily dose, mg)	n	Dosing duration (weeks)	PANSS total score at baseline	PANSS change from baseline	All cause dropout	Efficacy reason dropout	Safety reason dropout
20	Yes	Schizophrenia (DSM-IV)	≥18	OLZ (10)	126	6	93.3	-18.1	40	16	5
				PLB	120		93.9	-2.8	76	54	5
21	Yes	Primary diagnosis of schizophrenia (DSM-IV)	18 to 75	OLZ (15)	122	6	96.3	-28.7	39	9	8
				PLB	114		95.8	-16	45	18	10
22	No	Prodromal syndrome based on COPS	12 to 45	OLZ (5–15)	30	8	66.83	-6.73	11	4	1
				PLB	29		63.26	-1.66	8	4	1
23	No	Schizophrenia (DSM-IV-TR)	13 to 17	OLZ (2.5–20)	72	6	95.3	-21.3	23	10	5
				PLB	35		95.5	-8.8	20	18	0
OLZ vs RIS											
24	Yes	Schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder (DSM-IV)	18 to 65	OLZ (10–20)	166	28	96.3	-28.1	70	23	16
				RIS	165		95.7	-24.9	87	27	26
25	Yes	Schizophrenia or schizophreniform disorder, at least moderate severity (DSM-IV)	≥18	OLZ (10–20)	32	30	94.7	-28.2	15	6	NA
				RIS (4–8)	33		88.9	-16.3	21	11	

Table 2-2 summary of studies used in the current analysis (continued)

Ref. #	Population II*	Diagnosis	Age (years)	Intervention (daily dose, mg)	n	Dosing duration (weeks)	PANSS total score at baseline	PANSS change from baseline	All cause dropout	Efficacy reason dropout	Safety reason dropout
26	No	Chronic schizophrenia or schizoaffective disorder (DSM-IV) and suboptimal response to previous treatment	18 to 60	OLZ (10–40)	39	14	91.0	–4	NA	4	2
				RIS (4–16)	41		89.5	–2		2	0
27	No	1st or 2nd psychotic episode of schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder (DSM-IV)	16 to 28	OLZ (5–30)	18	6	90.7	–15.1	NA	NA	NA
				RIS (1–8)	24		90.4	–15			
28	No	Schizophrenia, schizoaffective, and schizophreniform disorder (DSM-IV) 1st episode of psychotic illness and continuously ill for at least 1 month and no more than 5 years	16 to 40	OLZ (2.5–20)	133	12**	74.3	–14.3	91	15	14
				RIS (0.5–4)	133		73.0	–13.7	95	12	13

Table 2-2 summary of studies used in the current analysis (continued)

Ref. #	Population II*	Diagnosis	Age (years)	Intervention (daily dose, mg)	n	Dosing duration (weeks)	PANSS total score at baseline	PANSS change from baseline	All cause dropout	Efficacy reason dropout	Safety reason dropout
ARP vs OLZ											
29	Yes	Schizophrenia (DSM-IV) in acute relapse and demonstrated previous response to antipsychotic drugs (other than clozapine)	18 to	ARP (15–30)	347	6**	70.7	–24.6	104	30	37
			65	OLZ (10–20)	344		77.9	–29.5	77	25	18
17	Yes	Schizophrenia, acute schizophrenia-like psychotic disorder, or schizoaffective disorder (ICD-10)		ARP (12–30)	21	8	88.5	–18.4	11	10	1
				OLZ (10–20)	17		104.3	–33.4	2	2	0
30	No	Schizophrenia (DSM-IV-TR)	18 to	ARP (10-30)	285	8**	95.0	-22.2	143	31	27
			65	OLZ (10-20)	281		95.7	-26.8	120	10	26

*Studies in patients with acute exacerbation of schizophrenia are population II. **Interim assessment time point data in long-term dosing were used.

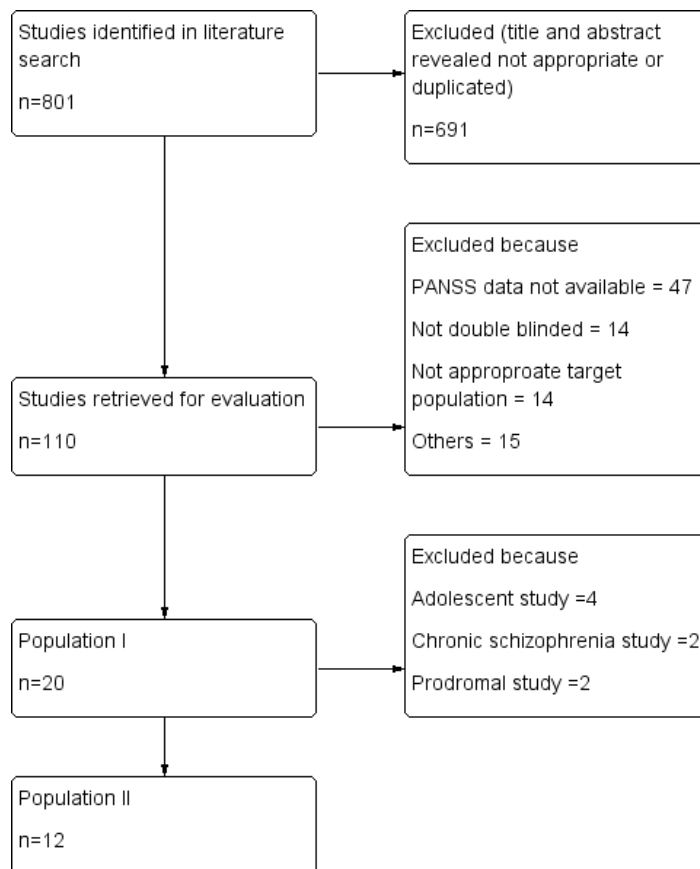


Figure 2-2 Flow diagram of assessment of studies identified in the systematic review

2.3.2. PANSS 合計点減少度に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果

まず population Iに含まれる試験を用いて PANSS 合計点減少度に関する比較を行った。

すなわち、ARP と PLB の比較試験、5 試験を用い、メタ解析の結果を得た。同時に OLZ と PLB で行われた 6 つの比較試験を用い、メタ解析結果を得た。得られたこれらメタ解析の結果はプラセボを共通対照薬として、間接比較に供された。

Figure 2-3 に示す通り、PANSS 合計点減少度の ARP と OLZ の間接比較における点推定値及び 95%信頼区間は-6.04 (-9.74, -2.34) と OLZ が ARP に優るとの結果が得られた。

同様の手法で RIS を共通対照薬に設定し、population I における ARP と OLZ 間で PANSS 合計点減少度について間接比較を行った。点推定値及び 95%信頼区間は PLB を共通対照薬とした場合と同程度であり、-5.90 (-13.79, 1.99) となった。

Population I に含まれる OLZ と ARP の直接比較試験 (3 試験) を用いた解析の結果、点推定値及び 95%信頼区間は-5.06 (-7.85, -2.28) であった。

Population II においても同様に PLB もしくは RIS を用いて間接比較を行った (Figure 2-3)。その結果得られた PANSS 合計点減少度の平均差は、PLB を共通対照薬とした場合、-5.72 (-10.22, -1.22) であり RIS を共通対照薬とした場合、-9.15 (-20.12, 1.82) であった。また、2 試験を用いた直接比較試験の結果は-7.41 (-15.96, 1.14) であり、点推定値は RIS を用いた間接比較結果と PLB を用いた結果の間であった。

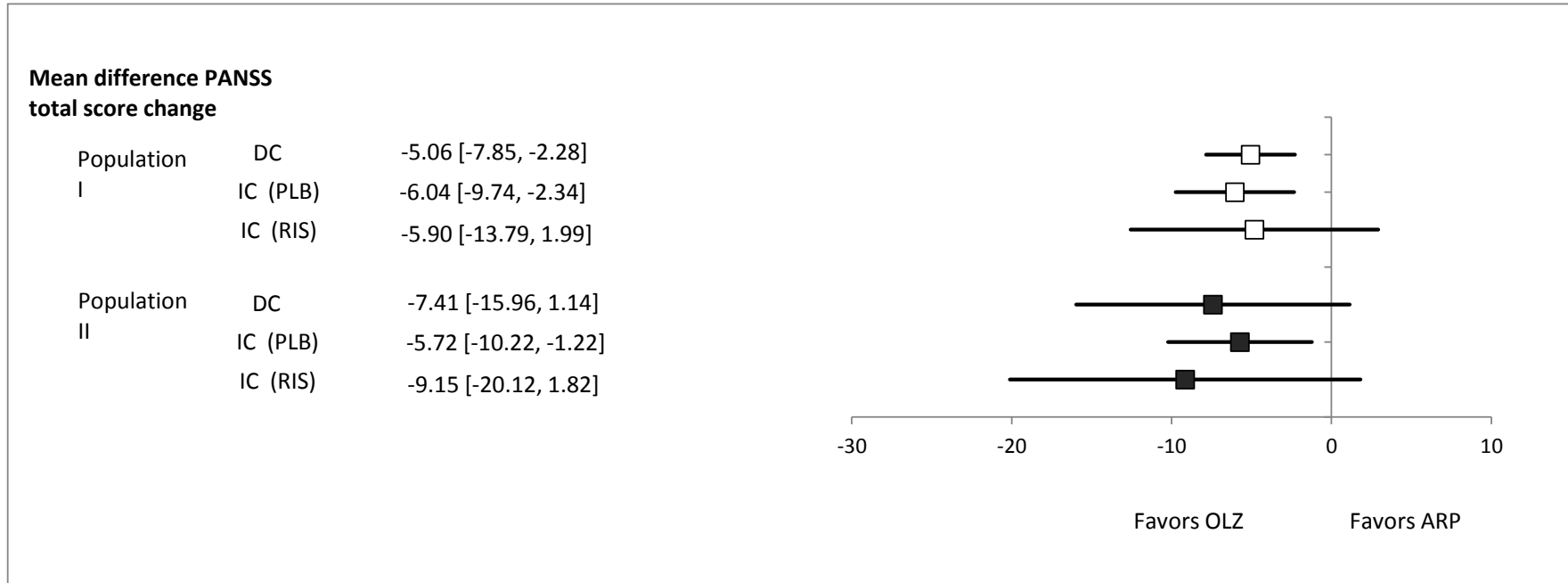


Figure 2-3 Mean difference in the change from baseline in PANSS total score

□:Population I; ■:population II; DC:direct comparison; IC(PLB):indirect comparison with PLB as a common comparator; IC(RIS):indirect comparison with RIS as a common comparator

2.3.3. あらゆる理由による中止脱落率に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果

PANSS 合計点減少度の検討と同様に、あらゆる理由による中止脱落率についても、まず population I のデータセットを用い、ARP と共通対照薬及び OLZ と共通対照薬の間でメタ解析を実施し、その結果を間接比較に供した。

結果を Figure 2-4 に示した。PLB を共通対照薬として算出した間接比較結果は 1.16 (0.86, 1.57) であり、OLZ に比し、ARP が優る結果であった。RIS を共通対照薬とした場合、率比は 1.40 (0.52, 3.79) であり、PLB を共通対照薬とした結果と類似したものであった。直接比較試験のメタ解析結果は 1.28 (1.01, 1.62) であり、点推定値は、前記間接比較の結果の中間の値を与えた。

Population II における間接比較結果は、PLB を共通対照薬とした場合、1.17 (0.83, 1.65)、RIS を共通対照薬とした場合 1.56 (0.57, 4.26) であり、両者は類似した結果を与えた。Population II における直接比較試験のメタ解析結果は 1.87 (0.68, 5.18) であり、類似した結果を与えた。

2.3.4. 安全性の理由による中止脱落率に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果

Population I における安全性の理由による中止脱落率の間接比較は、あらゆる理由による中止脱落率と同様の手法により、PLB もしくは RIS を共通対照薬として算出した。結果は Figure 2-4 に示した通りであり、PLB を共通対照薬とした場合、得られた結果は 0.65 (0.33, 1.29) であり、RIS を共通対照薬とした場合、2.26 (0.48, 10.54) であった。直接比較試験の結果は 1.45 (0.84, 2.51) であり、間接比較による算出結果の中間の値を示したが、これら三者間での結果は一致するものではなかった。

Population II における結果は、PLB を用いた間接比較、RIS を用いた間接比較は 0.52 (0.24, 1.12)、3.15 (0.68, 14.49) であった。また直接比較試験のメタ解析の結果は 2.03 (1.19, 3.46) であり、三者間で一致するものではなかった。

2.3.5. 有効性の理由による中止脱落率に関する間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果

有効性の理由による中止脱落率に関する間接比較は、前項と同様に算出された。Population Iにおける結果は、PLBを共通対照薬とした場合 1.72 (1.06, 2.77)、RISを共通対照薬とした場合 2.66 (0.97, 7.26) となり、直接比較試験のメタ解析による結果は 2.16 (0.97, 4.80) であり、PLBを共通対照薬とした検討ではARPがOLZに比し、有意に優る結果であった (Figure 2-4)。

Population IIの結果はPLBを共通対照薬とした場合 2.13 (1.15, 3.94)、RISを共通対照薬とした場合 3.17 (1.12, 8.93) であった。直接比較試験のメタ解析による結果は 1.84 (0.57, 5.90) であった。Population IIでは、PLBを用いた間接比較及びRISを用いた間接比較で、ARPがOLZに有意に優る結果となった。

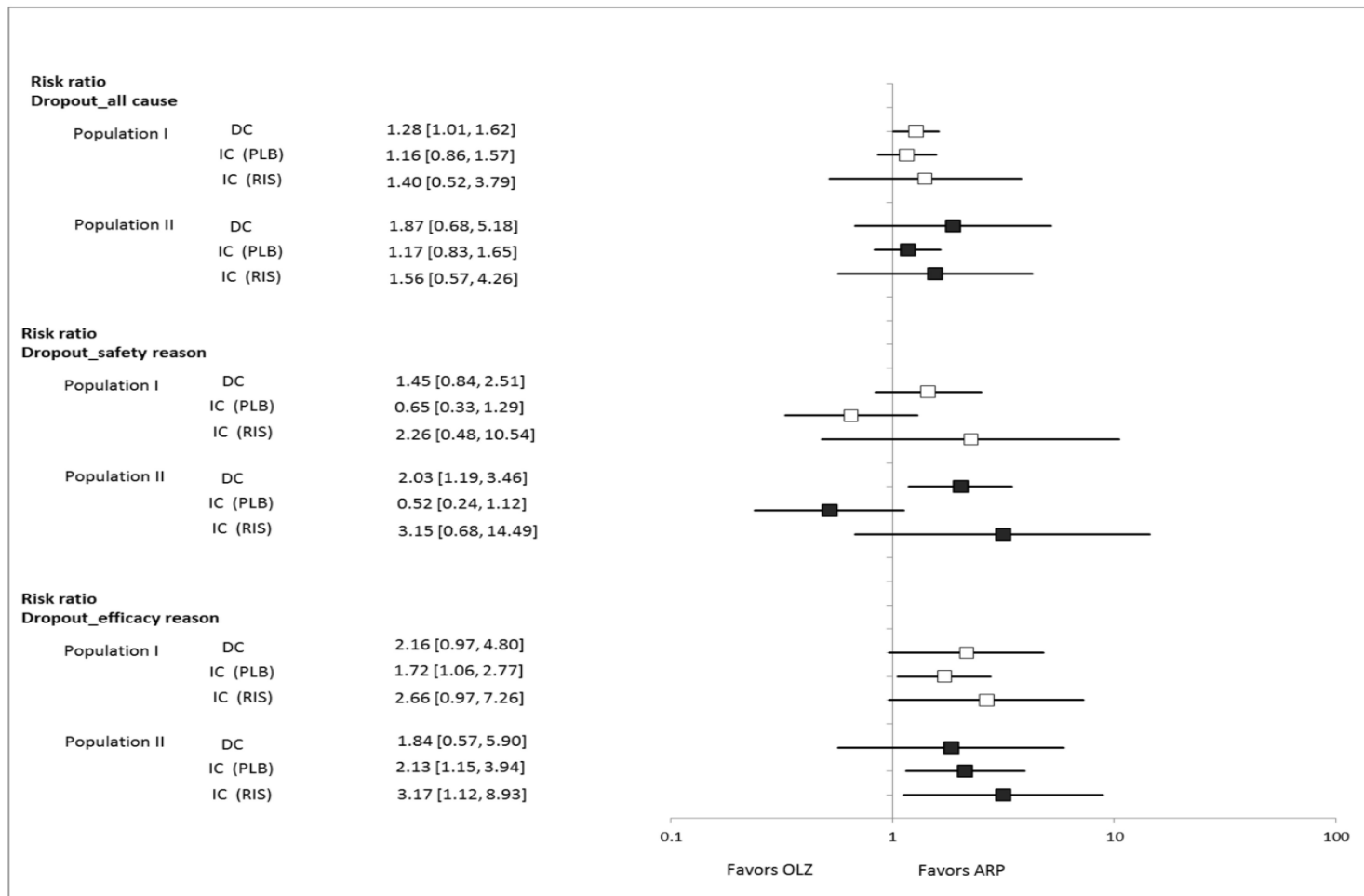


Figure 2-4 Rate ratio of dropout rate

□:Population I; ■:population II; IC(PLB):indirect comparison with PLB as a common comparator; IC(RIS):indirect comparison with RIS as a common comparator

2.4. 考察

本検討では、population I と population II の二種類の集団を定義した。Population II は population I から慢性期、前駆期、青年期統合失調症を除くことで、より均質な集団を含むことを意図した。そのため、population II の方が、間接比較と直接比較試験のメタ解析結果の間で、安全性及び有効性の何れの検討でも、より一致した結果を与えるものと推測された。しかし、PLB を共通対照薬として得られた間接比較の結果は、RIS を共通対照薬とした間接比較、ARP と OLZ の直接比較試験のメタ解析と異なり、両者よりも小さい点推定値を与えた。このことから、PLB の使用が抗精神病薬の試験結果に及ぼしうる影響について検討した。

Woods らは、抗精神病薬の臨床試験において、有効性評価指標の変化量は実薬対照試験と PLB 対照試験では異なることを報告している[9]。1997 年から 2000 年の 4 年間に実施された抗精神病薬臨床試験をサンプルとして、BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale score : 簡易精神症状評価尺度) の実薬対照試験における変化量を調査したところ、その値はプラセボ対照試験に比べおよそ 2 倍であったとされている。このように、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現象はコントロールグループバイアスと呼ばれている。

Woods らはさらに、統合失調症を対象とした臨床試験では、対照薬が PLB である場合、評価者である医師は実薬対照試験に比べ、予後の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となると言及している。また、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反応性が小さいものとなる現象も認められる。一方、被験者は、PLB が含まれると、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ことが報告されている。

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た一連の試験の population II でその値は、OLZ 群で-28.2、ARP 群で-19.0 であった。PLB を対照薬とした試験では OLZ 群で-24.2、ARP 群で-12.2 であり、直接比較試験では OLZ 群-31.5、ARP 群-21.5 であった(Figure 2-5)。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た。

これら検討より、今回解析に用いた試験では PANSS 合計点減少度においてコントロールグループバイアスが存在したと疑われた。統合失調症を対象とした PLB 対照試験では評価指標の変化量の絶対値が小さくなることが報告されており、今回、PLB を共通対照薬として実施した間接比較結果は、RIS を共通対照薬とした間接比較及び ARP と OLZ の直接比較試験で得られた結果よりも、その点推定値が小さいものになったと考えられた。

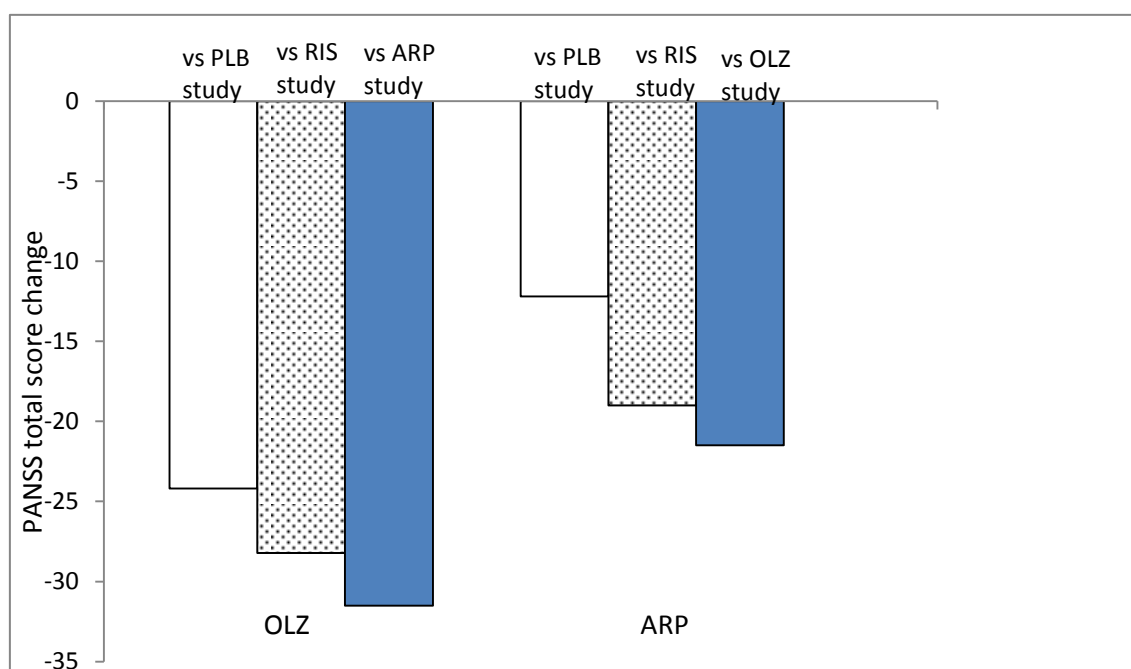


Figure 2-5 Mean PANSS total score change in each data set

Open bars, versus PLB study; dotted bars, versus RIS study; filled bars, direct comparison between OLZ versus ARP

一方、Kemmler らは抗精神病薬の臨床試験において、PLB 対照デザインの方が、実薬対照デザインの場合よりも中止脱落率が高いことを見出している[10]。今回の解析では中止脱落率を評価指標として使用していることから、解析に用いた試験の中止脱落率を集計した。Figure 2-6 に、population II における、あらゆる理由による中止脱落率を示した。RIS を対照薬とした試験における ARP 群の中止脱落率は 31.4%であり、OLZ 群は 42.9%であった。PLB を対照薬とした試験における ARP 群の中止脱落率は 39.4%、OLZ 群は 35.9%であった。直接比較試験では ARP 群 30.5%、OLZ 群 21.6%であった。Kemmler らの報告と同様に、PLB

対照試験における中止脱落率は、RIS 対照試験、直接比較試験よりも高かったが、RIS を対照薬とした試験の OLZ 群の中止脱落率は PLB 対照試験よりも高いものであった。

PLB を共通対照薬として実施した間接比較で得られたあらゆる理由による中止脱落率の点推定値は RIS を用いた間接比較や直接比較試験よりも小さな値を示したが、この原因については明らかにすることができなかった。

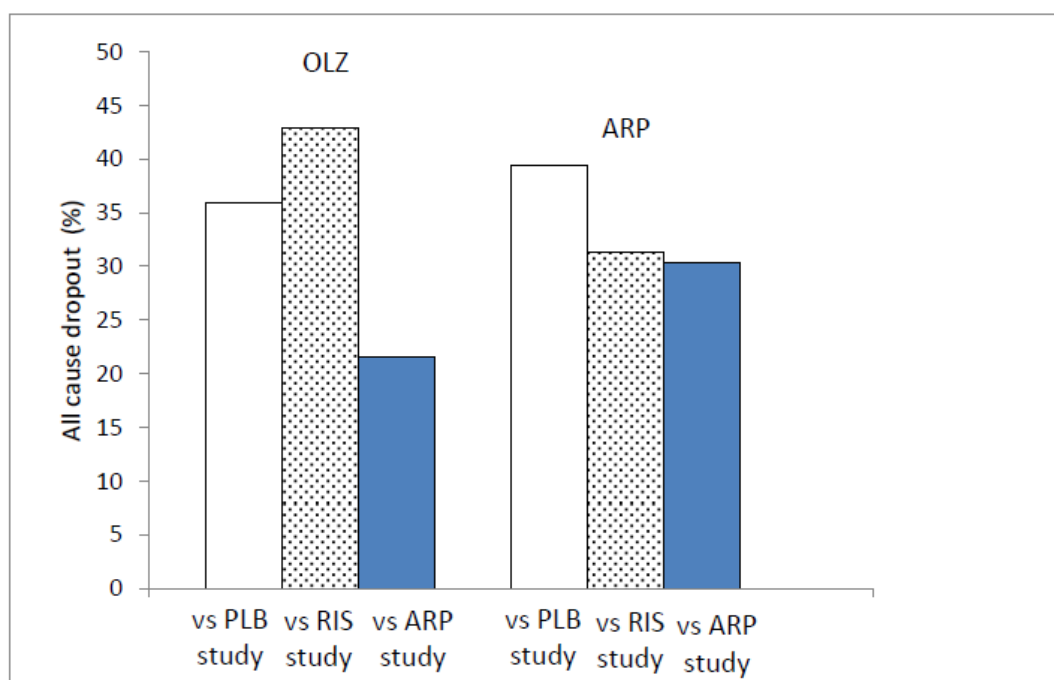


Figure 2-6 Mean all cause dropout rate in each data set

Open bars, versus PLB study; dotted bars, versus RIS study; filled bars, direct comparison between OLZ versus ARP

本検討では、Figure 2-3 及び 2-4 に示すように、間接比較法は PANSS 合計点減少度及びあらゆる理由による中止脱落率に関する検討において、直接比較試験のメタ解析結果とほぼ同様の結論を導いた。一方、有効性の理由による中止脱落率及び安全性の理由による中止脱落率の検討では、直接比較試験のメタ解析による結果と間接比較法による結果は一致しなかった。

安全性の理由による中止脱落例の詳細を確認したところ、関連する記述が得られたほぼ全ての試験で、精神症状の悪化もしくは激越による中止が最も多い理由であることが確認できた。急性増悪期を対象とした試験では、精神症状の悪化や激越といった理由で投与中

止することは容易に想像できた。一方で、評価者の判断によっては、これら事象は有効性が発現しなかったと考え、有効性の理由による中止脱落とも判断できると推測した。中止理由の分類に評価者の主観や、試験ごとの取り決めが影響する可能性は否定できない。このように試験間で共通化された定義を用いていないことが、これら項目の間接比較と直接比較の間で一致した結果が得られなかった原因と考えられた。

我々の検討では、あらゆる理由による中止脱落率において、間接比較法、直接比較試験のメタ解析の何れの方法でも一致した結果を得ており、中止脱落理由の分類基準に左右されなかったためと推測された。PANSS 合計点減少度においても直接比較試験のメタ解析、間接比較法で一致した結果を得ていることから、試験間をまたいで定義が明確かつ、共有されている評価指標を用いることが重要であると考えられた。

2.5. 小括

統合失調症のように、用いる対照薬によって患者選択に影響が生じる場合や、主観的要素を含む薬効評価指標を用いた場合など、コントロールグループバイアスを生じる度合いが強い場合、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考えられた。統合失調症を対象とした PLB 対照試験では評価指標の変化量の絶対値が小さくなることが報告されており、PLB を共通対照薬として実施した間接比較結果は、実薬を共通対照薬とした間接比較及び実薬同士の直接比較試験で得られた結果よりも、保守的な結果になると推測された。しかし、統合失調症以外の疾患については、コントロールグループバイアスが評価指標に与える具体的影響に関する報告がないことから、間接比較実施に際しては、これら知見を踏まえ、慎重に結果を評価する必要があると考えられた。

本検討では、OLZ と ARP を例として取り上げ、統合失調症における有効性及び安全性について間接比較を行った。その結果、PANSS 合計点減少度及びあらゆる理由による中止脱落率を評価指標として用いるとき、直接比較と間接比較による結果は類似した値を与えることが明らかとなった。コントロールグループバイアスが存在する場合、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あるが、adjusted indirect comparison 法を用いたことにより影響が認められなかった。

3. 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

3.1. 目的

前項にて報告したように、抗精神病薬である ARP 及び OLZ の臨床試験データを用いて、間接比較と直接比較試験のメタ解析を行った結果、コントロールグループバイアスが存在する場合、PLB を用いた間接比較結果に影響を与える可能性が示唆された[31]。

精神疾患を対象とした臨床試験ではコントロールグループバイアスが見られることが多い。例えば、統合失調症を対象とした試験では、組み入れ対象の選択や主観的要素を有する評価指標を用いることが複合的に作用し、コントロールグループバイアスが発生すると考えられる。

そこで、本検討では、客観的評価指標を用いた間接比較を行うこととし、吸入ステロイド薬の有効性に関する間接比較と直接比較試験のメタ解析結果を比較検討することとした。評価指標は FEV1(L) (1 秒間の努力呼気量) を取り上げた。精神疾患では PANSS や HAM-D (Hamilton depression rating scale : ハミルトンうつ病尺度) などの主観的要素を有する評価指標が使用されるが、本検討では、より客観性の高い指標を用いた。

さらに、このような条件のもとで、共通対照薬に着目し、その選定が間接比較結果に及ぼす影響について検討することとした。

3.2. 方法

3.2.1. 臨床試験の選択

前章と同様の手法により PubMed と Embase を用いて関連する論文の検索を行った。

検索語として薬剤一般名、asthma、forced expiratory volume を用いた。GINA (Global Initiative for Asthma : 国際喘息指針) では吸入ステロイドが軽度から中等度の喘息患者への第一選択薬として推奨されており[32]、本検討ではこのうち代表的薬剤として fluticasone、budesonide、beclomethasone、mometasone を解析対象薬剤として取り上げ、各々の薬剤の検索用語として用いた。また、randomized controlled trial に絞り込みを行った。検索は 2013 年 12 月に実施され、文献は 1990 年 1 月から 2013 年 12 月までに発行されたものとした。

文献検索後、本文中を参照し、類似した用量、同様の選択基準、除外基準を設定しているものを選択した。投与期間は 4 週間から 26 週間の範囲内のものとした。また、エアロゾ

ール製剤とドライパウダー製剤など、異なる投与器材が用いられている場合、用量換算値が存在し、かつ、換算した用量が類似したものを選択することとした。クロスオーバー試験については、薬効の持越し効果が存在し、結果の解釈に困難を生じる可能性があることから、除外した。

Jadad スコアが3点以上のものを選択した。2名の共同研究者が独立して文献検索、データの抽出を行った[6]。

Table 3-1 に臨床試験データの選択基準を示した。

Table 3-1 Selection criteria for published clinical trial data

Item	Selection criteria
Disease	asthma
Endpoint	forced expiratory volume
Drug name	fluticasone, budesonide, beclomethasone, mometasone
Study design	randomized controlled trial
Dose	within FDA approved dose
Dosing period	4 to 26 weeks
Device	metered-dose inhaler and dry powder inhaler data were selected as far as adjusted dose were within the dose criteria
Cross over design study	excluded
SD/SE availability	available studies included
Jadad score	equal or more than 3

3.2.2. 評価指標の選択

本研究では吸入ステロイド薬の有効性を検討するため、多くの臨床試験で用いられている FEV1(L)を評価指標として選択した。

3.2.3. 統計手法

3.2.3.1. 間接比較法による解析

2.2.4.1.と同様の手法により間接比較法による解析を実施した。

3.2.3.2. 直接比較試験結果のメタ解析

2.2.4.2.と同様の手法により直接比較試験結果のメタ解析を実施した。

3.2.3.3. 間接比較法と直接比較試験のメタ解析結果の統計的不均質性の検討

間接比較法により得られた結果と、直接比較試験のメタ解析の結果の間で統計的不均質性 (inconsistency) について検討した。不均質性は下記の通り z 検定を用いて行った。解析試験間で閉じたネットワーク (closed loop) を形成する場合、例えば直接比較結果 (D_{DC}) と間接比較結果 (D_{IC}) の差を $D_{inconsis}$ とする場合、その 95%信頼区間は

$$D_{inconsis} = D_{DC} - D_{IC}$$

$$SE_{inconsis} = \sqrt{SE_{DC}^2 + SE_{IC}^2}$$

を用いて

$$D_{inconsis} \pm 1.96\sqrt{SE_{DC}^2 + SE_{IC}^2}$$

と算出される。

また、異なる共通対照薬を用いた場合も同様に統計的不均質性について算出した。

3.3. 結果

3.3.1. 解析に用いたデータセット

文献検索により 23 報の報告が条件を満たした (Figure 3-1、Table 3-2)。ほとんどの試験が PLB 群を含むことから、様々な比較検討で共通対照薬として用いることとした。実薬同士の直接比較試験は限定的であり、fluticasone propionate(FP)は MOM と 3 試験で比較され、beclomethasone dipropionate(BDP)と budesonide(BUD)はそれぞれ MOM と 1 試験でのみ比較されていた。Figure 3-2 に示すように、これらの比較試験は閉じたループを形成していることから、統計学的不均質性 (inconsistency) を検討することが可能となった。

また、FP と BDP、FP と BUD、BDP と BUD を直接比較した試験が存在しないことから、MOM を実薬の共通対照薬として用い、共通対照薬の選定が間接比較結果に及ぼす影響を検討することとした。

急性期の喘息に対する吸入ステロイド薬治療では重大な安全性上の問題点が挙げられておらず、また今回の解析対象集団では、安全性に関して検討したデータ量が限定的であったため、本検討は有効性評価項目に注目して実施することとした。

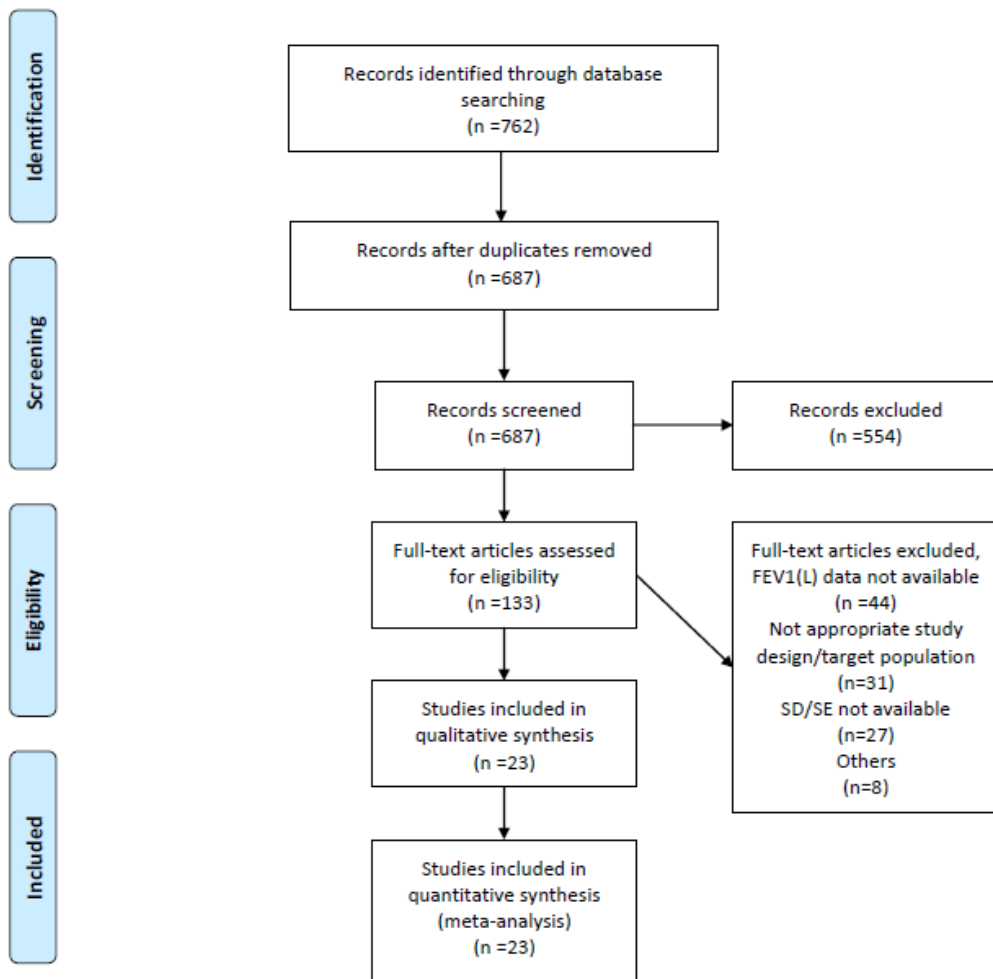


Figure 3-1 Flow diagram

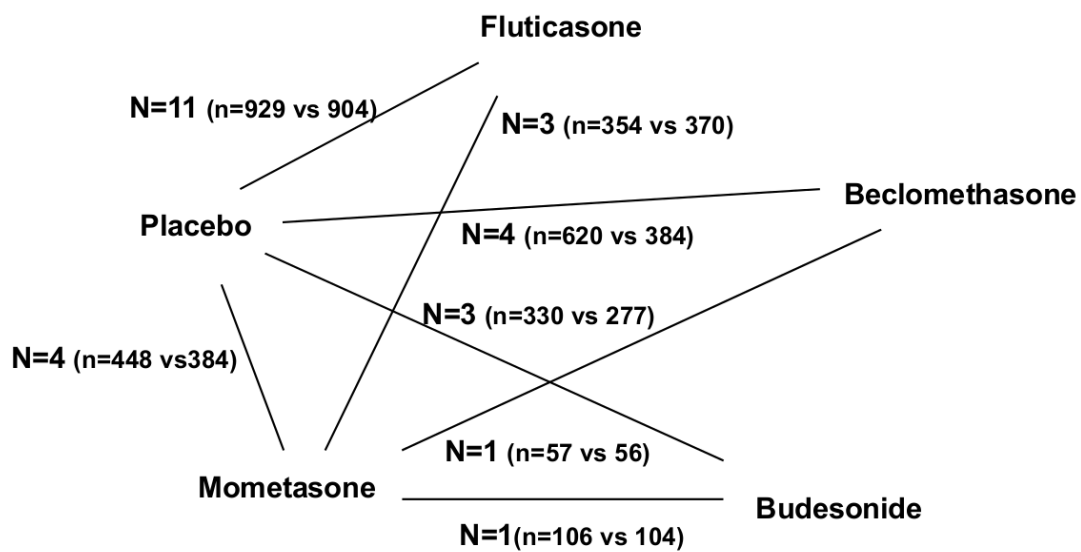


Figure 3-2 Network of studies (N: number of study, n: number of subject)

Table 3-2 Details of studies included in the current IC and DC analyses

Ref. #	Duration of study (weeks)	Intervention	N	Age (years) (baseline)	Duration of asthma (years)	FEV1(L) at baseline	SD (<u>SE</u>)	FEV1(L) change from baseline	SD (<u>SE</u>)
33	12	FP Diskhaler 250 mcg BID	184	40	13	2.46	<u>0.05</u>	0.16	<u>0.04</u>
		MOM 100 mcg BID	182	42	16	2.53	<u>0.05</u>	0.07	<u>0.04</u>
		MOM 200 mcg BID	182	42	16	2.43	<u>0.05</u>	0.16	<u>0.04</u>
		MOM 400 mcg BID	184	42	15	2.38	<u>0.05</u>	0.19	<u>0.04</u>
34	12	FP 250 mcg BID	81	38	na	2.44	<u>0.07</u>	0.42	<u>0.05</u>
		FP 500 mcg QD	76	37	na	2.51	<u>0.08</u>	0.12	<u>0.05</u>
		PLB	79	37	na	2.46	<u>0.06</u>	-0.16	<u>0.05</u>
35	12	FP 100 mcg QD	79	34	na	2.4	<u>0.07</u>	0.2	<u>0.06</u>
		FP 200 mcg QD	81	38	na	2.21	<u>0.07</u>	0.27	<u>0.06</u>
		FP 500 mcg QD	86	37	na	2.26	<u>0.05</u>	0.3	<u>0.06</u>
		PLB	84	38	na	2.22	<u>0.06</u>	0.11	<u>0.06</u>
36	12	FP 250 mcg BID	84	40	na	2.12	<u>0.06</u>	0.25	<u>0.05</u>
		PLB	93	38	na	2.19	<u>0.07</u>	-0.11	<u>0.05</u>

Table 3-2 Details of studies included in the current IC and DC analyses (continued)

Ref. #	Duration of study (weeks)	Intervention	N	Age (years) (baseline)	Duration of asthma (years)	FEV1(L) at baseline	SD (SE)	FEV1(L) change from baseline	SD (SE)
37	12	FP Diskus 500 mcg BID	64	32	na	2.43	<u>0.08</u>	0.52	<u>0.06</u>
		FP Diskhaler 500 mcg BID	79	34	na	2.49	<u>0.07</u>	0.4	<u>0.06</u>
		PLB	70	32	na	2.4	<u>0.07</u>	0.05	<u>0.07</u>
38	4	FP metered dose 88 mcg BID	23	27	na	2.91	<u>0.13</u>	0.27	<u>0.07</u>
		FP metered dose 220 mcg BID	23	21	na	2.52	<u>0.14</u>	0.3	<u>0.09</u>
		PLB	23	35	na	2.39	<u>0.13</u>	0	<u>0.09</u>
39	6	FP 100 mcg BID	63	40	na	2.5	<u>0.07</u>	0.27	<u>0.06</u>
		FP 500 mcg BID	69	38	na	2.36	<u>0.07</u>	0.42	<u>0.06</u>
		PLB	64	38	na	2.42	<u>0.07</u>	-0.19	<u>0.08</u>
40	12	FP 50 mcg	89	34	na	2.41	<u>0.06</u>	0.43	<u>0.06</u>
		FP 100 mcg	84	36	na	2.57	<u>0.07</u>	0.47	<u>0.07</u>
		FP 250 mcg	91	34	na	2.55	<u>0.07</u>	0.44	<u>0.06</u>
		PLB	78	36	na	2.41	<u>0.08</u>	-0.22	<u>0.06</u>

Table 3-2 Details of studies included in the current IC and DC analyses (continued)

Ref. #	Duration of study (weeks)	Intervention	N	Age (years) (baseline)	Duration of asthma (years)	FEV1(L) at baseline	SD (SE)	FEV1(L) change from baseline	SD (SE)
41	12	FP 100 mcg BID	119	38.3	20.6	2.425	0.6625	0.092	<u>0.037</u>
		PLB	118	38.1	21.4	2.352	0.6114	0.047	<u>0.037</u>
42	12	FP MDI 88 mcg BID	100	34	na	2.35	na	0.34	<u>0.04</u>
		FP MDI 220 mcg BID	98	34.4	na	2.5	na	0.35	<u>0.04</u>
		FP MDI 440 mcg BID	100	36.1	na	2.3	na	0.39	<u>0.04</u>
		PLB	99	31.9	na	2.4	na	0.13	<u>0.04</u>
43	12	FP MDI 250 mcg BID	113	41.9	19.93	2.14	0.585	0.106	<u>0.041</u>
		PLB	109	42.6	21.12	2.068	0.5222	-0.011	<u>0.043</u>
44	12	FP MDI 88 mcg BID	89	34.7	na	2.2	<u>0.06</u>	0.36	<u>0.05</u>
		PLB	87	33.2	na	2.27	<u>0.07</u>	0.14	<u>0.05</u>
45	12	BUD MDI 160 mcg BID	121	37.1	19.5	2.3	0.6	0.23	0.4
		PLB	122	36.1	20.8	2.4	0.7	0.03	0.44

Table 3-2 Details of studies included in the current IC and DC analyses (continued)

Ref. #	Duration of study (weeks)	Intervention	N	Age (years) (baseline)	Duration of asthma (years)	FEV1(L) at baseline	SD (SE)	FEV1(L) change from baseline	SD (SE)
46	18(6+12)	BUD DPI 400-> 200 mcg	102	35.9	19.0	2.71	<u>0.07</u>	0.11	<u>0.04</u>
		BUD DPI 200 mcg	103	38.8	18.2	2.5	<u>0.07</u>	0.1	<u>0.04</u>
		PLB	104	35.5	17.2	2.87	<u>0.07</u>	-0.09	<u>0.04</u>
47	12	MOM DPI 400 mcg BID	107	48	17	2.1	0.54	0.4	0.34
		FP DPI 500 mcg BID	96	49	15	2.1	0.58	0.4	0.39
48	12	MOM DPI 200 mcg QD	100	29.7	15.4	2.55	<u>0.06</u>	0.43	<u>0.05</u>
		PLB	95	28.6	15.9	2.64	<u>0.06</u>	0.16	<u>0.05</u>
49	8	MF DPI 440 mcg QD	104	37	20	2.33	<u>0.06</u>	0.19	<u>0.04</u>
		BUD DPI 400 mcg QD	106	39	20	2.48	<u>0.06</u>	0.03	<u>0.04</u>
		PLB	51	37	20	2.5	<u>0.08</u>	-0.1	<u>0.06</u>
50	12	MOM DPI 100 mcg BID	185	39	na	2.49	na	0.1	<u>0.03</u>
		MOM DPI 200 mcg BID	176	42	na	2.52	na	0.16	<u>0.03</u>
		MOM DPI 400 mcg BID	188	41	na	2.54	na	0.16	<u>0.03</u>
		PLB	181	42	na	2.47	na	0.06	<u>0.03</u>

Table 3-2 Details of studies included in the current IC and DC analyses (continued)

Ref. #	Duration of study (weeks)	Intervention	N	Age (years) (baseline)	Duration of asthma (years)	FEV1(L) at baseline	SD (SE)	FEV1(L) change from baseline	SD (SE)
51	12	MOM DPI 200 mcg	79	30	16	2.58	<u>0.07</u>	0.27	<u>0.06</u>
		MOM DPI 400 mcg	74	29	17	2.64	<u>0.07</u>	0.41	<u>0.06</u>
		MOM DPI 200 mcg BID	79	32	17	2.56	<u>0.07</u>	0.4	<u>0.05</u>
		FP DPI 500 mcg BID	74	32	16	2.55	<u>0.07</u>	0.14	<u>0.06</u>
52	6	BDP 200 mcg BID	332	33.9	18.3	2.5	0.7	0.38	<u>0.03</u>
		PLB	111	33.3	21.4	2.6	0.7	0.1	<u>0.04</u>
53	12	MOM DPI 100 mcg BID	57	40	na	2.65	na	0.12	<u>0.05</u>
		MOM DPI 200 mcg BID	56	40	na	2.59	na	0.25	<u>0.06</u>
		BDP MDI 168 mcg BID	57	40	na	2.49	na	0.11	<u>0.05</u>
		PLB	57	42	na	2.43	na	-0.21	<u>0.05</u>
54	8	BDP MDI 252–336 mcg/day	102	37.4	20.5	2.59	0.62	0.27	0.42
		PLB	87	36.2	20.2	2.62	0.73	-0.1	0.56
55	26	BDP 84 mcg four times daily	129	29.9	na	2.78	<u>0.06</u>	0.23	<u>0.04</u>
		PLB	129	29.9	na	2.88	<u>0.06</u>	0.08	<u>0.04</u>

FP: fluticasone propionate, MOM: mometasone, BUD: budesonide, BDP: beclomethasone, PLB: placebo, BID: bis in die, QD: quaque die, MDI: metered-dose inhaler, DPI: dry-powder inhaler, mcg: microgram, na: not assessed.

3.3.2. 異なる共通対照薬を用いた間接比較結果

まず、PLB または MOM と吸入ステロイド薬間でメタ解析を行った。その後、得られたデータを用いて、PLB あるいは MOM を共通対照薬として用い、FP-BUD、FP-BDP、BUD-BDP 間で間接比較を実施した。結果は Table 3-3 に示した通りであり、フォレストプロットについても Figure 3-3 に示した。この結果、MOM もしくは PLB、何れの共通対照薬を用いた場合であっても、両方の間接比較結果に大きな違いは認められなかった。

FP と BUD の比較は PLB を共通対照薬にした間接比較では平均差の点推定値 (95%CI) は 0.12 (-0.01, 0.25) であり、MOM を共通対照薬とした場合、その値は 0.07 (-0.11, 0.25) であった。FP と BDP の比較は PLB を共通対照薬にした間接比較では 0.03 (-0.11, 0.17) 、MOM を共通対照薬とした場合は 0.05 (-0.16, 0.26) であった。BUD と BDP の比較は PLB を共通対照薬にした間接比較では -0.09 (-0.20, 0.02) 、MOM を共通対照薬とした場合、-0.02 (-0.21, 0.17) であった。

さらに、PLB を共通対照薬として算出した間接比較結果と MOM を共通対照として算出した結果の統計学的な不均質性について検討し、Table 3-3 に掲載した。FP と BUD の比較における両者の不均質性は 0.05 (-0.17, 0.27) 、FP と BDP の比較では -0.02 (-0.27, 0.23) 、BUD と BDP は -0.07 (-0.29, 0.15) を示し、何れの不均質性検討においても 95%信頼区間が 0 を跨いだことから、両手法で得られた間接比較結果は統計的な不均質性を示すものではなかったことが明らかになった。

Table 3-3 Results of ICs of inhaled CS for asthma with different common comparators

Comparison	Mean difference	(95% CI)	Inconsistency factor	(95% CI)
FP vs BUD				
IC with PLB	0.12	(-0.01, 0.25)	0.05	(-0.17, 0.27)
IC with MOM	0.07	(-0.11, 0.25)		
FP vs BDP				
IC with PLB	0.03	(-0.11, 0.17)	-0.02	(-0.27, 0.23)
IC with MOM	0.05	(-0.16, 0.26)		
BUD vs BDP				
IC with PLB	-0.09	(-0.20, 0.02)	-0.07	(-0.29, 0.15)
IC with MOM	-0.02	(-0.21, 0.17)		

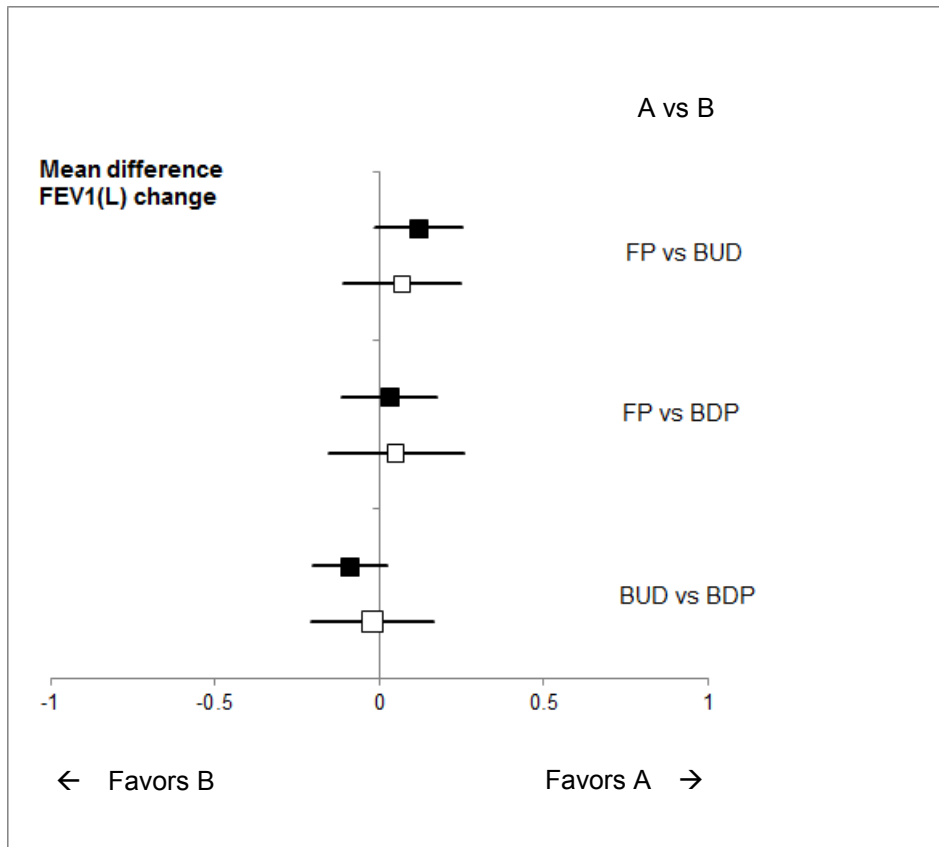


Figure 3-3 Mean difference in the change from baseline in FEV1(L): IC of PLB vs MOM

■: indirect comparison with PLB as a common comparator; □: indirect comparison with MOM as a common comparator

3.3.3. FEV1(L)を評価指標とした、間接比較及び直接比較試験のメタ解析結果

今回解析に用いたデータセットではFP-MOM、BUD-MOM、BDP-MOMの3つの比較について直接比較試験の結果が得られた。

これらと同一の比較を、PLBを共通対照薬として間接比較にて検討した。間接比較の結果はTable 3-4に示した通り、FP-MOMは0.03(-0.11, 0.17)、BUD-MOMは-0.09(-0.27, 0.09)、BDP-MOMは0.0(-0.18, 0.18)であった。直接比較試験の結果はそれぞれ、-0.09(-0.20, 0.02)、-0.16(-0.27, -0.05)、-0.14(-0.29, 0.01)であった。Figure 3-4のフォレストプロットに示した通り、PLBを用いた間接比較と直接比較の結果は類似したものであった。全ての比較は薬剤間で統計学的に有意な差を見出さなかったが、唯一、BUDとMOMの直接比較結果で

は FEV1(L) の変化量が -0.16 (-0.27, -0.05) との結果を与え、BUD が MOM に有意に優る結果を示した一方、PLB を用いた間接比較では有意差を認めなかった。

統計学的不均質性の検討結果を Table3-4 に示した。直接比較と間接比較間で得られた不均質性の結果は、FP と MOM の比較では -0.12 (-0.30, 0.06)、BUD と MOM の比較では -0.07 (-0.31, 0.17)、BDP と MOM では 0.14 (-0.37, 0.09) であった。

Table 3-4 Results of DC and IC of inhaled CS for asthma

Comparison	Mean difference	(95% CI)	Inconsistency factor	(95% CI)
FP vs MOM				
DC	-0.09	(-0.20, 0.02)	-0.12	(-0.30, 0.06)
IC with PLB	0.03	(-0.11, 0.17)		
BUD vs MOM				
DC	-0.16	(-0.27, -0.05)	-0.07	(-0.31, 0.17)
IC with PLB	-0.09	(-0.27, 0.09)		
BDP vs MOM				
DC	-0.14	(-0.29, 0.01)	0.14	(-0.37, 0.09)
IC with PLB	0.0	(-0.18, 0.18)		

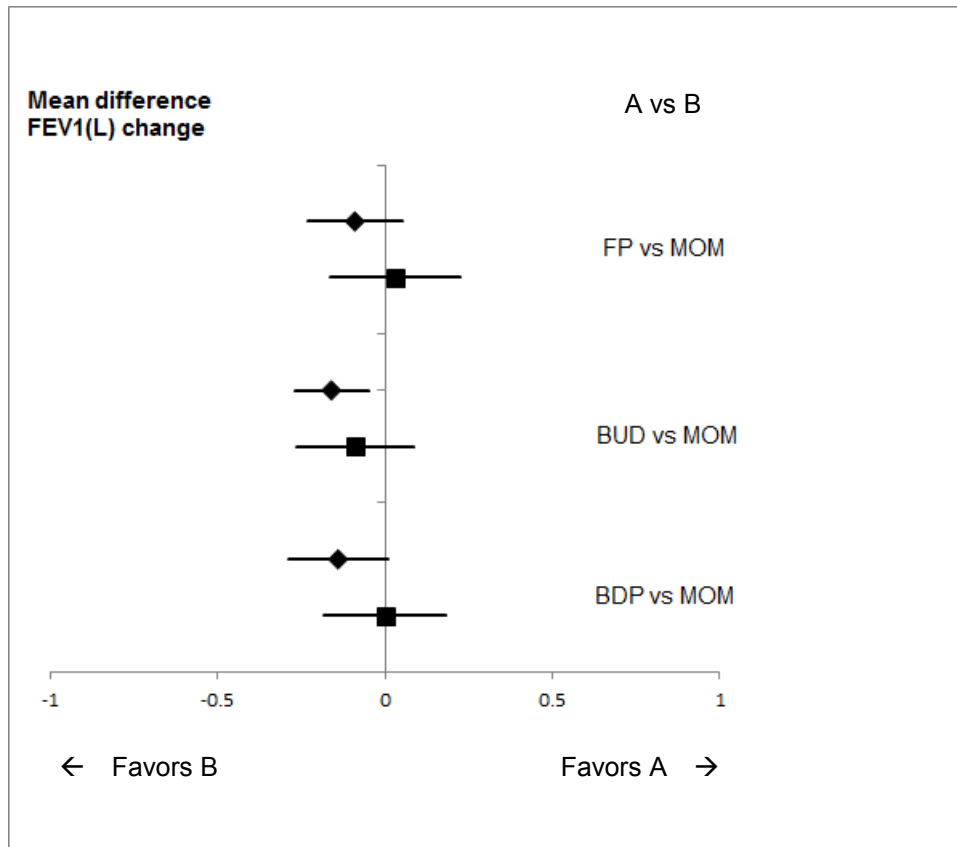


Figure 3-4 Mean difference in the change from baseline in FEV1(L): DC vs IC

◆: direct comparison ; ■: indirect comparison with PLB as a common comparator

3.4. 考察

本検討では、客観的評価指標を用いて間接比較を行った。コントロールグループバイアスが存在すると共通対照薬の違いにより間接比較結果に差を生じると考えられたが、FEV1(L)を評価指標として PLB あるいは MOM を共通対照薬として用い、結果を比較したところ、類似した結果が得られた。

本解析に用いた試験データのうち、FP 群、MOM 群のベースラインからの FEV1(L)変化量を Figure 3-5 に示した。PLB 対照試験では各薬剤の FEV1(L)変化量の平均値はそれぞれ 0.29 及び 0.26 であり、実薬対照試験では 0.23 及び 0.29 であった。PLB 対照試験と実薬対照試験での FEV1(L)変化量の絶対値は、両者間で大きく変わらないことが示された。この結果から本解析対象試験では、コントロールグループバイアスは認められないと考えられた。

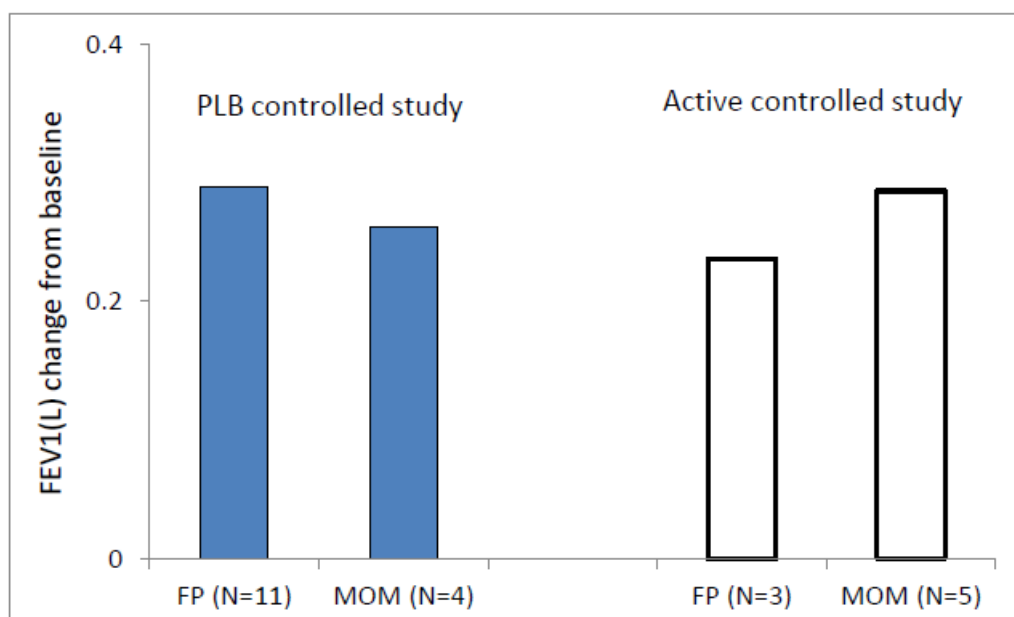


Figure 3-5 Mean FEV1(L) change in each dataset

Filled bars, placebo-controlled study; open bars, active comparator study;
FEV1(L), mean change from baseline; N, number of study

間接比較結果と直接比較試験の結果について、z 検定を用いて、統計的な不均質性を検討した。その結果、有意差を示した比較は認められなかった。さらに Santanello らが報告しているように[56]、喘息を対象とした FEV1(L)の比較において、臨床的に意義ある薬剤間の差は 0.23L 以上であるとされていることを勘案すると、本検討で見られた間接比較結果と直接比較結果の差は臨床的に意義ある違いとは言えないと考えられた。

一方、間接比較と直接比較試験の比較のうち、BUD と MOM の検討結果が唯一、臨床的には異なる結論を与えた。両者の点推定値の差は 0.23L 未満であったが、直接比較試験では MOM が BUD に比べて有意に優る結果であった一方、間接比較では有意差が認められなかった。この BUD と MOM の直接比較試験には Corren らの研究が含まれており、彼らは、MOM 群の肺機能のベースライン値が BUD 群よりも重度であったため、変化量が MOM 群において大きなものになったと論述している。Corren らの試験における MOM 群のベースライン FEV1(L)は 2.33 であり、BUD 群の 2.48、PLB 群の 2.50 と比較して低く、この患者背景の違いが結果の違いを生じた原因であると主張している。また、試験開始前の症状コントロールが良好であった患者が BUD 群に多かった可能性も Corren らは指摘している[49]。以上の考察を踏まえ、喘息を対象とした吸入ステロイド薬の有効性に関する検討において、間接比較と直接比較は一致する結果を与えたと考えられた。

3.5. 小括

本研究では喘息を対象に吸入ステロイド薬の有効性を FEV1(L)変化量を指標として検討した。その結果、間接比較と直接比較で類似した結果を得ることができた。また、客観的評価指標を用いることによって、共通対照薬が実薬であろうと PLB であろうと類似した間接比較結果を与えることが示された。

4. 新薬臨床開発現場への適用に関する考察

本研究では統合失調症に対する抗精神病薬の有効性、安全性及び喘息に対する吸入ステロイド薬の有効性に関し、adjusted indirect comparison 法を用いた間接比較を行った。一連の評価を通じて、下記の点を見出した。

1. 主観的な要素を含む評価指標を用いる場合には、コントロールグループバイアスの影響を受ける可能性があることに注意する必要がある
2. 客観的な評価指標を用いることによって共通対照薬が実薬、PLB いずれであっても類似した間接比較結果を与えた
3. 評価指標は定義が明確で共有されたものであることが必要である
4. メタ解析実施の前提として、年齢、重症度、対象疾患、投与期間などの背景因子が類似した集団を用いることが必要である

以上の点を踏まえることで、間接比較と直接比較の結果は類似したものになると考えられた。さらに、本法を、新規薬効評価手法として用い、比較試験成績の予測性を高めることにより、新薬開発の効率化に貢献できると考えた。

本法を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。

例えば、統合失調症を対象とした検討において、仮に ARP を開発中の新薬と想定した場合、ARP と PLB の比較試験（3 試験）を経時的に並べ、

1. 最も古い年に報告された ARP と PLB の比較試験データのみを用い、PLB を共通対照薬として、OLZ と PLB 比較試験（4 試験）のメタ解析結果と間接比較を行った結果
2. 2 番目に古い年に得られた試験データを追加し、2 つの ARP-PLB 比較試験のデータでメタ解析をした結果を用い、PLB を共通対照薬として、OLZ と PLB 比較試験（4 試験）

と間接比較を行った結果

3. 用いるすべての ARP と PLB の比較試験データ（3 試験）をメタ解析し、PLB を共通対照薬として、OLZ と PLB 比較試験（4 試験）と間接比較した結果

を得る。これらを直接比較試験のメタ解析結果と比較し、解析に用いた試験数が間接比較結果に及ぼす影響を考察した（Figure 4-2）。

その結果、用いる試験数によって、得られた間接比較の点推定値は、大きな影響を受けなかった。これは用いた ARP と PLB の比較試験で、両者間の PANSS 合計点の差が、試験間で大きくは異ならなかったことが原因と推測された。また、統合失調症を対象とした PLB 対照試験では評価指標の変化量の絶対値が小さくなることが報告されており、PLB を共通対照薬として実施した間接比較は、その試験数に関わらず保守的な結果になったと推測され、直接比較試験に比べ、間接比較試験は小さい点推定値を与えたが、この差は臨床的に意味があるものではないと考えられた。また、間接比較に供する ARP と PLB の比較試験数を増やすことで、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。

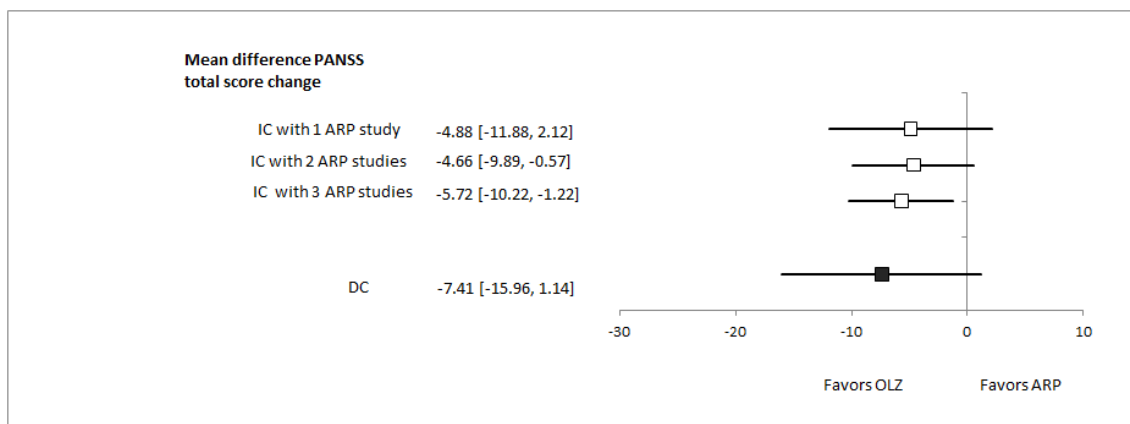


Figure 4-2 IC between OLZ and different number of ARP studies

同様の検討を MOM と FP について行った。すなわち、PLB と MOM の比較試験を経時的に並べ、古い年次の試験に順次、新しい試験データを追加し、PLB を共通対照薬として、FP と PLB の比較試験（11 試験）との間で、間接比較を行った。

得られた結果を Figure 4-3 に示した。本検討では MOM と PLB の比較試験は 4 試験特定できたため、FP との間接比較について、累積した試験数に応じ、4 つの点推定値が得られた。

本検討では、MOM と PLB の比較試験数が 2 を超えると、FP との間接比較の点推定値はほぼ一定したものとなった。

以上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。また、開発期間短縮を目指すのであれば、複数の PLB 対照試験を並行して実施することや、海外及び国内の PLB 対照臨床試験を並行して実施することも考慮する必要があると考えられた。

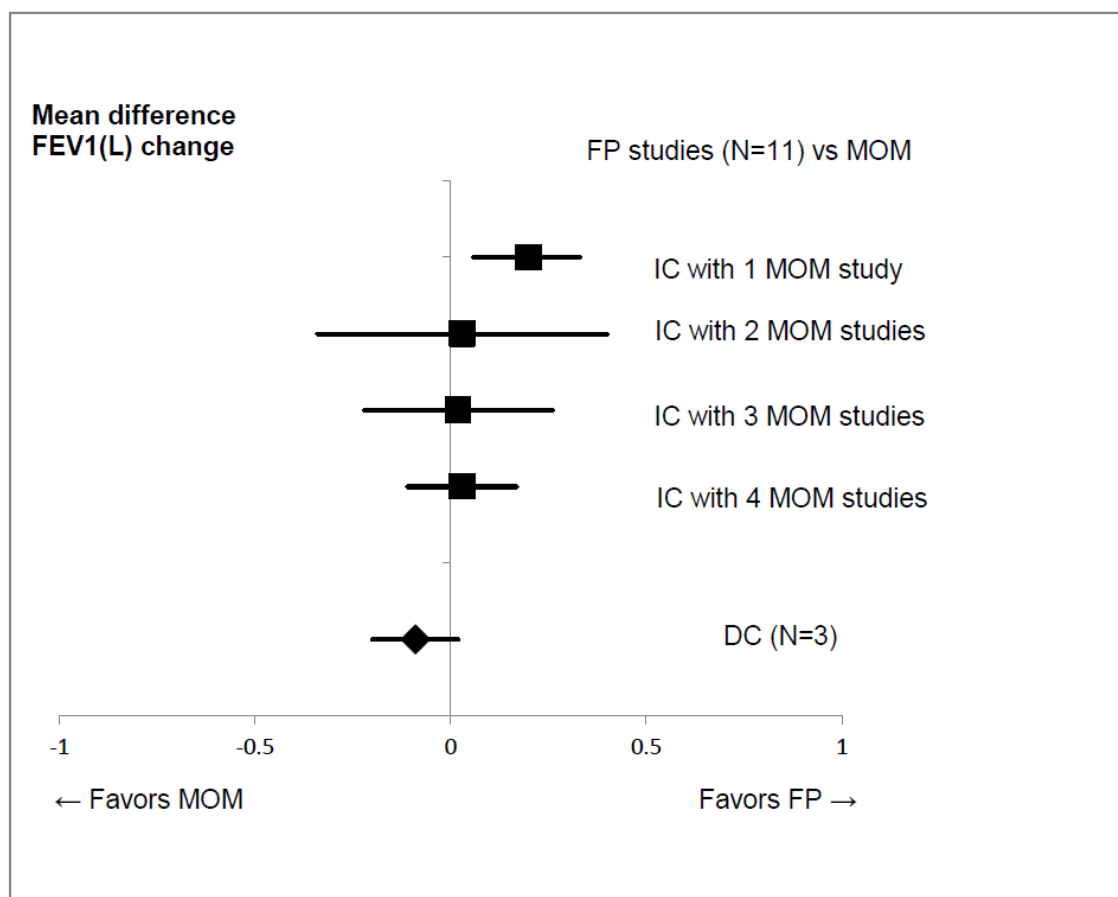


Figure 4-3 IC between FP and different number of MOM studies

また、上記以外に本法を適用しうる場合として、十分な患者数を確保することが困難なため、大規模な比較試験を実施することが難しい場合や、緊急性の高い薬剤であり、臨床試験を経ることなく、その有効性、安全性を既存薬と比較する必要がある場合などが想定された。

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。

なお、本研究では、人種差が間接比較結果に及ぼす影響について検討を行うことができなかった。この点は本研究の限界と考えられた。

また、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。

間接比較を用いた新規薬効評価手法において、適切な意思決定を行うためには、本研究の限界を含め、事例毎に、その手法、用いるデータセットを統計学的、臨床的な側面から慎重に吟味する必要性があり、今後も様々な事例を集積しながら、更なる検討が必要であると考えられた。

5. 総括

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。

6. 参考文献

1. T Yagi and M Okubo. JPMA news letter 2010; 136: 33-35.
2. General Considerations for Clinical Trials 1998.4.21
3. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ. International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. HTA Health Technol Assess 2005; 9: 1-134.
4. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect comparisons: A review of reporting and methodological quality. PLoS ONE 2010; 5(11): e11054. doi:10.1371/journal.pone.0011054.
5. Song F, Loke Y, Walsh T, Eastwood A, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: Survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147. doi:10.1136/bmj.b1147.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17(1): 1-12.
7. Kay SR, Fisbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia Bull 1987; 13: 261-76.
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-91.
9. Woods SW, Gueorguieva RV, Baker CB, Makuch RW. Control group bias in randomized atypical antipsychotic medication trials for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 961-70.
10. Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 1305-12.
11. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63(9): 763-71.
12. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow JS, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 681-90.
13. Cutler AJ, Marcus RN, Hardy SA, O'Donnell A, Carson WH, McQuade RD. The efficacy and safety of lower doses of aripiprazole for the treatment of patients with

- acute exacerbation of schizophrenia. *CNS Spectr* 2006; 11(9): 691–702.
14. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1048–56.
 15. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165(11): 1432–41.
 16. Chan HY, Lin WW, Lin SK, Hwang TJ, Su TP, Chiang SC, Hwu HG. Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control: A randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(1): 29–36.
 17. Hatta K, Sato K, Hamakawa H, Takebayashi H, Kimura N, Ochi S, Sudo Y, Asukai N, Nakamura H, Usui C, Kawabata T, Hirata T, Sawa Y. Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2009; 113: 49–55.
 18. Corrigan MH, Gallen CC, Bonura ML, Merchant KM. Effectiveness of the selective D4 antagonist sonepiprazole in schizophrenia: A placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 445–51.
 19. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, Lowy A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1363–70.
 20. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdeken M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Res* 2007; 93: 117–30.
 21. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, Kalali AH, Schweizer E, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 957–67.
 22. Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ, Hawkins KA, Marquez E, Lindborg SR, Tohen M, McGlashan TH. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 453–64.
 23. Kryzhanovskaya L, Schulz C, McDougle C, Frazier J, Dittmann R,

- Robertson-Plouch C, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson J, Tohen M. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(1): 60–70.
24. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407–18.
 25. Gureje O, Miles W, Keks N, Grainger D, Lambert T, McGrath J, Tran P, Catts S, Fraser A, Hustig H, Andersen S, Crawford AM. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: A randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophrenia Res* 2003; 61: 303–14.
 26. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 255–62.
 27. van Bruggen J, Tijssen J, Dingemans P, Gersons B, Linszen D. Symptom response and side-effects of olanzapine and risperidone in young adults with recent onset schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 341–6.
 28. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D, Olexy C, Weiden P, Strakowski SD. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: A randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1050–60.
 29. Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swanink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 510–17.
 30. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, Xu W, Stauffer VL, Watson SB, Breier A. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(4): 572–81.
 31. 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.
 32. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, revised 2014. Available: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_2014_Jun11.pdf.

Accessed 29 August 2014.

33. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T, Luna JM, Querfurt H, Wegener T, Lutsky BN. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(4): 397–404.
34. ZuWallack R, Adelglass J, Clifford DP, Duke SP, Wire PD, Faris M, Harding SM. Long-term efficacy and safety of fluticasone propionate powder administered once or twice daily via inhaler to patients with moderate asthma. *Chest* 2000; 118: 303–312.
35. Nathan RA, Li JT, Finn A, Jones R, Payne JE, Wolford JP, Harding SM. A dose-ranging study of fluticasone propionate administered once daily via multidose powder inhaler to patients with moderate asthma. *Chest* 2000; 118: 296–302.
36. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A, Baitinger L, House K, Prillaman B, Shah T. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the Diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 527–534.
37. Galant SP, van Bavel J, Finn A, Gross G, Pleskow W, Brown A, Hamedani AG, Harding SM. Diskus and Diskhaler: efficacy and safety of fluticasone propionate via two dry powder inhalers in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 273–280.
38. Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, Gross G, Chervinsky P, Woodring A, Prillaman B, Shah T. Inhaled salmeterol and fluticasone: a study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 257–265.
39. Lawrence M, Wolfe J, Webb DR, Chervinsky P, Kellerman D, Schaumberg JP, Shah T. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 744–751.
40. Pearlman DS, Noonan MJ, Tashkin DP, Goldstein MF, Hamedani AG, Kellerman DJ, Schaberg A. Comparative efficacy and safety of twice daily fluticasone propionate powder versus placebo in the treatment of moderate asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 356–362.
41. Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, Kaiser K. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 67. doi: 10.1186/1471-2466-12-67.

42. Pinnas JL, Noonan MJ, Weinstein SF, Chervinsky P, Scott CA, Herje NE, Wu W, Crim C. Fluticasone propionate HFA-134a pressurized metered-dose inhaler in adolescents and adults with moderate to severe asthma. *J Asthma* 2005; 42: 865–871.
43. Corren J, Mansfield LE, Pertseva T, Blahzko V, Kaiser K. Efficacy and safety of fluticasone/formoterol combination therapy in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med* 2013; 107: 180–195.
44. Pearlman DS, Peden D, Condemi JJ, Weinstein S, White M, Baitinger L, Scott C, Ho SY, House K, Dorinsky P. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA 134A MDI in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Asthma* 2004; 41: 797–806.
45. Corren J, Korenblat PE, Miller CJ, O'Brien CD, Mezzanotte WS. Twelve-week, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and tolerability of budesonide and formoterol in one metered-dose inhaler compared with budesonide alone and formoterol alone in adolescents and adults with asthma. *Clin Ther* 2007; 29: 823–843.
46. McFadden ER, Casale TB, Edwards TB, Kemp JP, Metzger WJ, Nelson HS, Storms WW, Neidl MJ. Administration of budesonide once daily by means of Turbuhaler to subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 46–52.
47. Harnest U, Price D, Howes T, Sussman G. Comparison of mometasone furoate dry powder inhaler and fluticasone propionate dry powder inhaler in patients with moderate to severe persistent asthma requiring high-dose inhaled corticosteroid therapy: findings from a noninferiority trial. *J Asthma* 2008; 45: 215–220.
48. Bensch GW, Prenner B, Berkowitz R, Galant S, Ramsdell J, Lutsky B. Once-daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 533–540.
49. Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 567–572.
50. Bousquet J, D'Urzo A, Hebert J, Barraza CH, Boulet LP, Suárez-Chacón R, Harnest U, Lundbäck B, Martinez Morales G, Nieminen MM, Nolop KB, Visser S, Lutsky BN. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2000; 16: 808–816.
51. Kemp JP, Berkowitz RB, Miller SD, Murray JJ, Nolop K, Harrison JE. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily

- administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 485–492.
52. Israel E, Chervinsky PS, Friedman B, Van Bavel J, Skalky CS, Ghannam AF, Bird SR, Edelman JM. Effects of montelukast and beclomethasone on airway function and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 110: 847–854.
 53. Nathan RA, Nayak AS, Graft DF, Lawrence M, Picone FJ, Ahmed T, Wolfe J, Vanderwalker ML, Nolop KB, Harrison JE. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 203–210.
 54. Bronsky E, Korenblat P, Harris AG, Chen R. Comparative clinical study of inhaled beclomethasone dipropionate and triamcinolone acetonide in persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 295–302.
 55. Nathan RA, Pinnas JL, Schwartz HJ, Grossman J, Yancey SW, Emmett AH, Rickard KA. A six-month, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of salmeterol or beclomethasone for persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 521–529.
 56. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999; 14: 23-37.

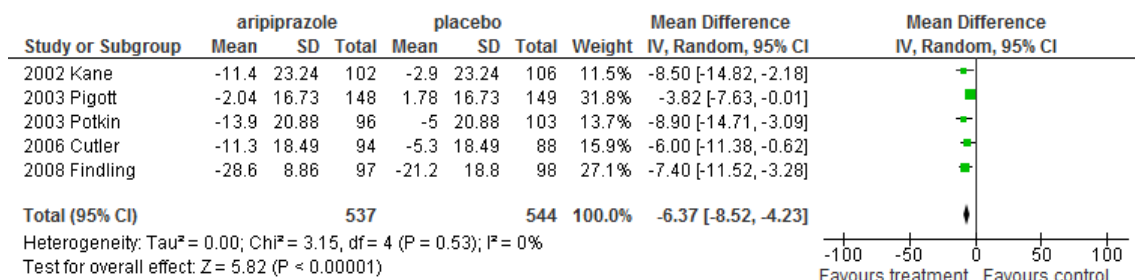
7. 関連するその他資料

7.1. 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において使用した解析データ

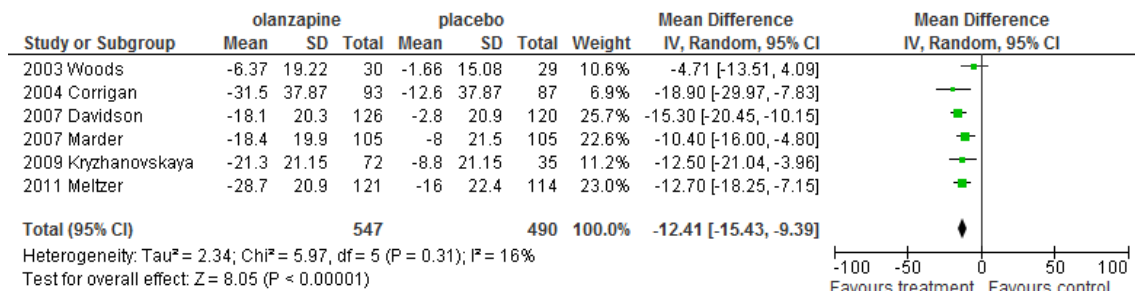
7.1.1. Population I における検討

7.1.1.1. PANSS change from baseline

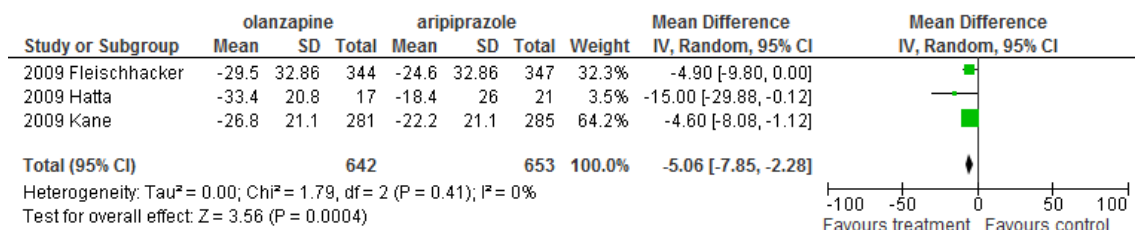
1) ARP vs PLB



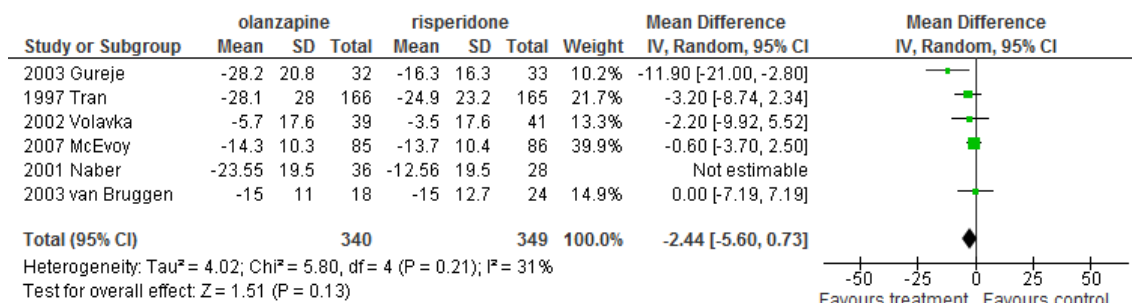
2) OLZ vs PLB



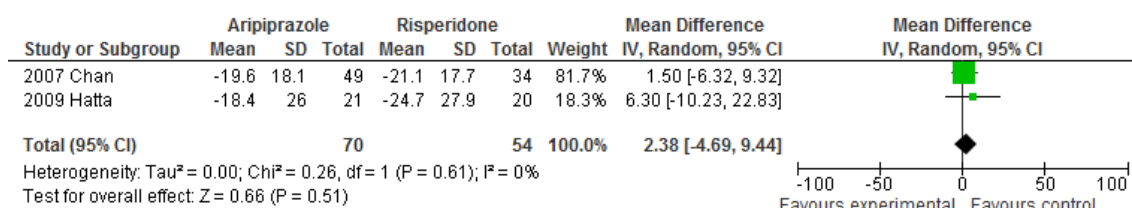
3) OLZ vs ARP



4) OLZ vs RIS

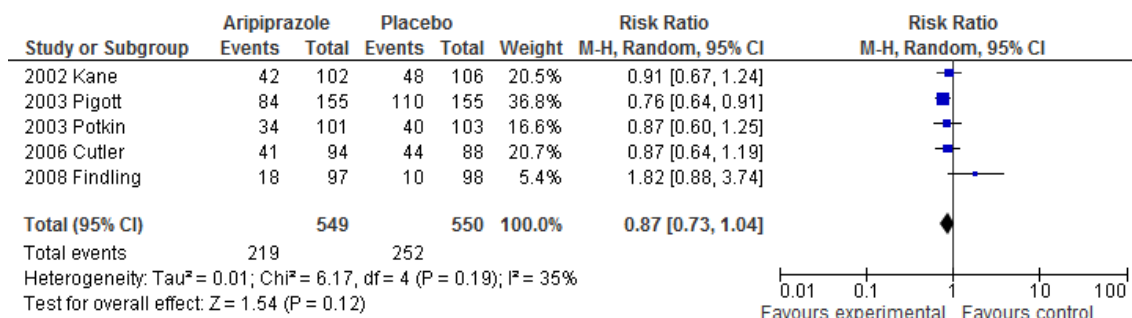


5) ARP vs RIS

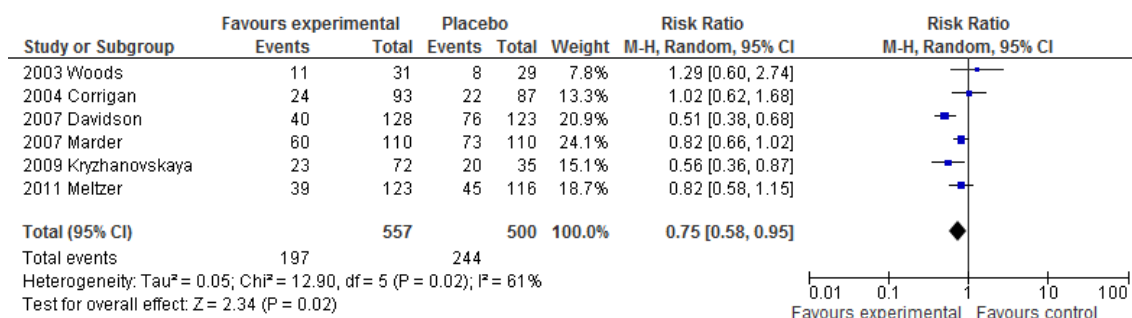


7.1.1.2. Any cause dropout rate

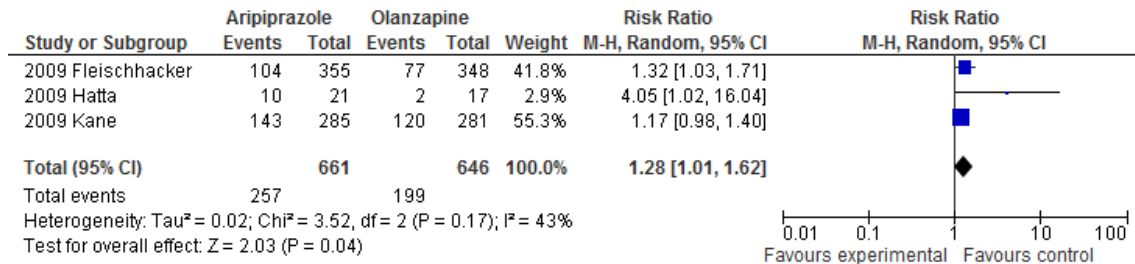
1) ARP vs PLB



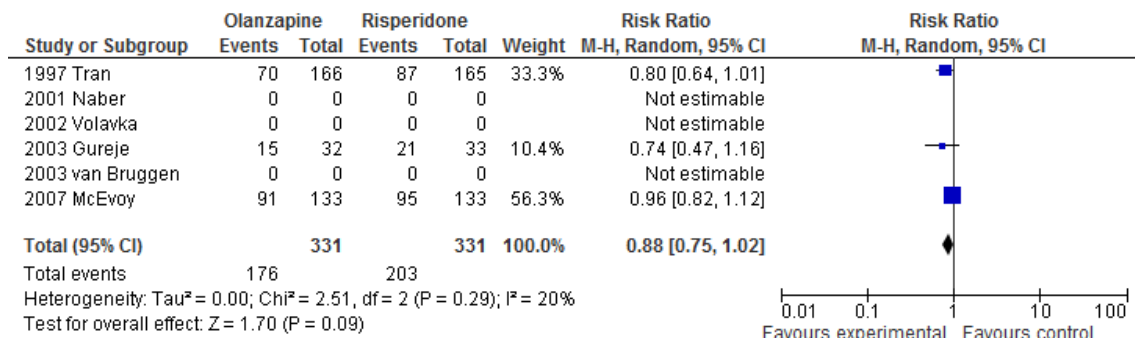
2) OLZ vs PLB



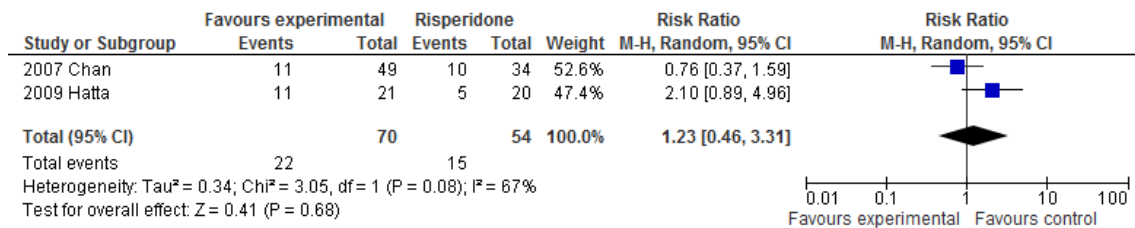
3) ARP vs OLZ



4) OLZ vs RIS

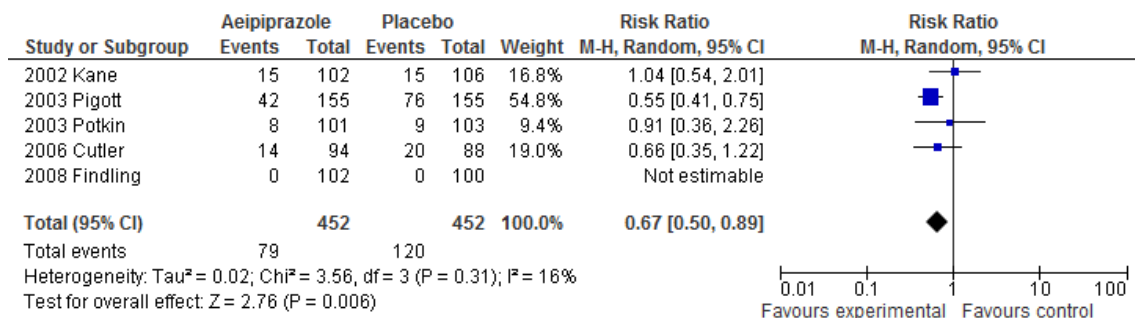


5) ARP vs RIS

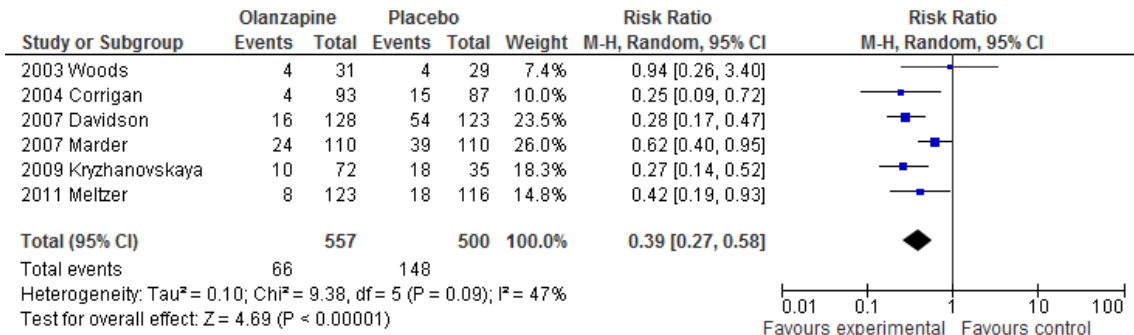


7.1.1.3. Efficacy reason dropout rate

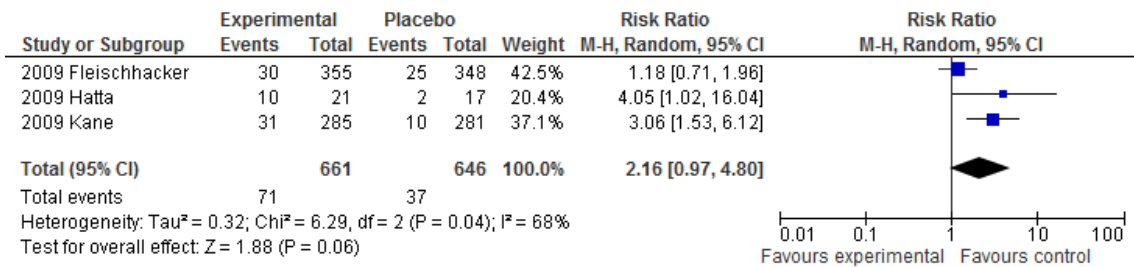
1) ARP vs PLB



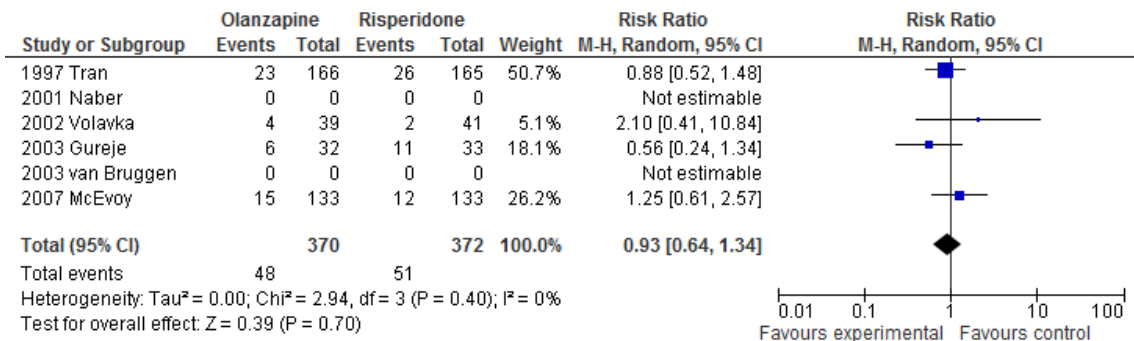
2) OLZ vs PLB



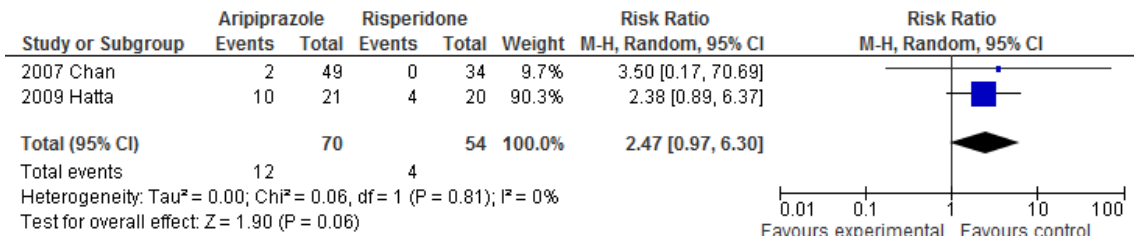
3) OLZ vs ARP



4) OLZ vs RIS

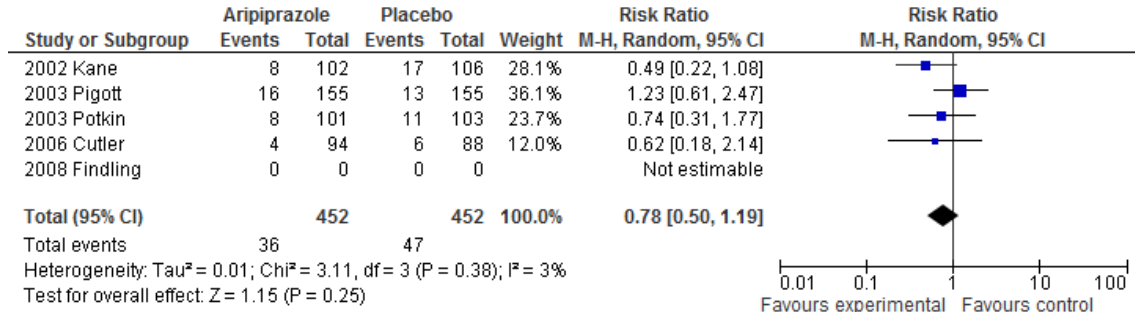


5) ARP vs RIS

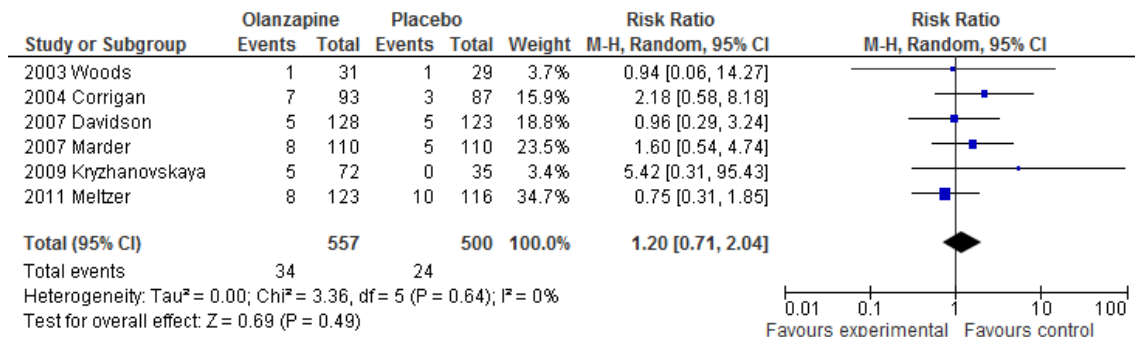


7.1.1.4. Safety reason dropout rate

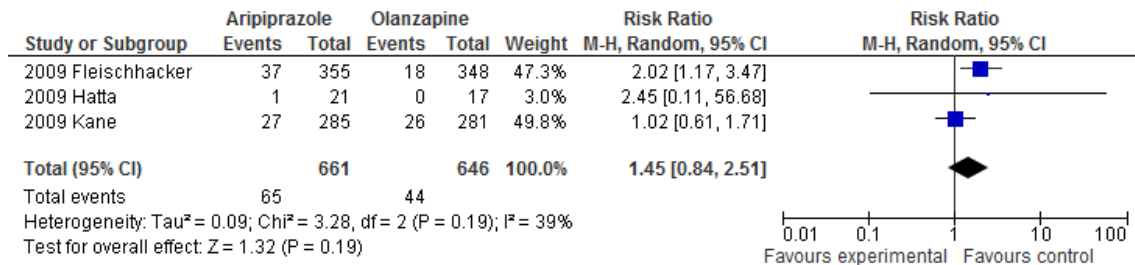
1) ARP vs PLB



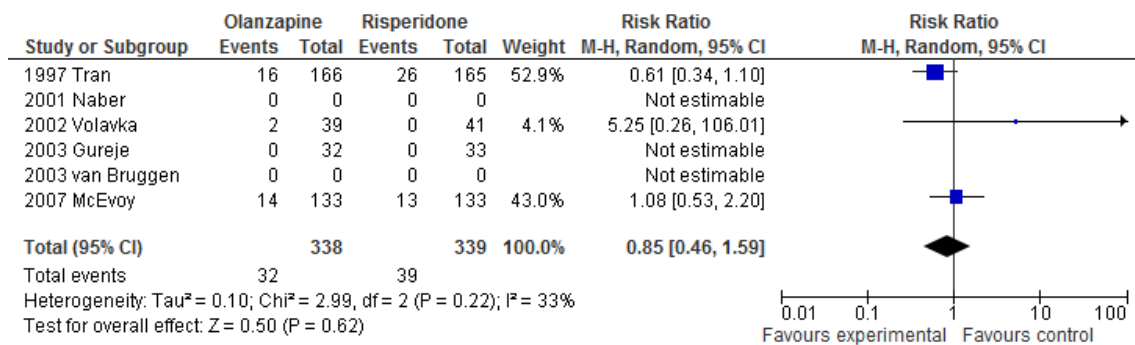
2) OLZ vs PLB



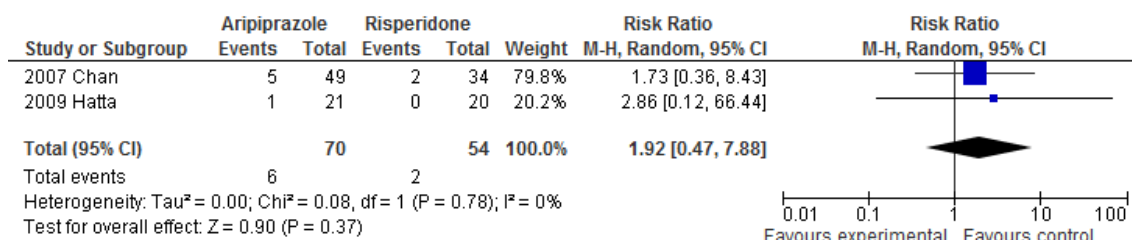
3) ARP vs OLZ



4) OLZ vs RIS



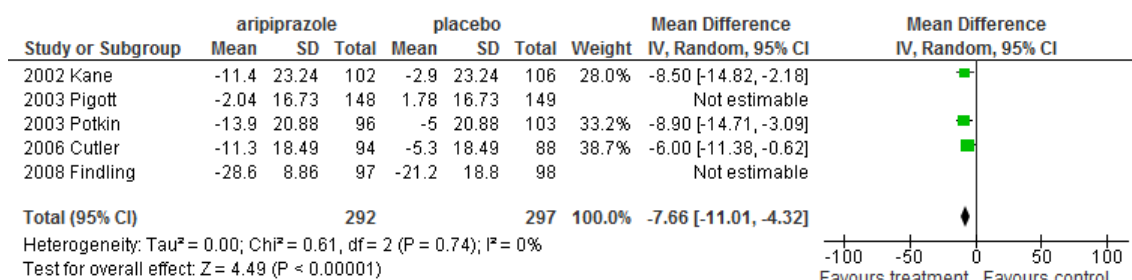
5) ARP vs RIS



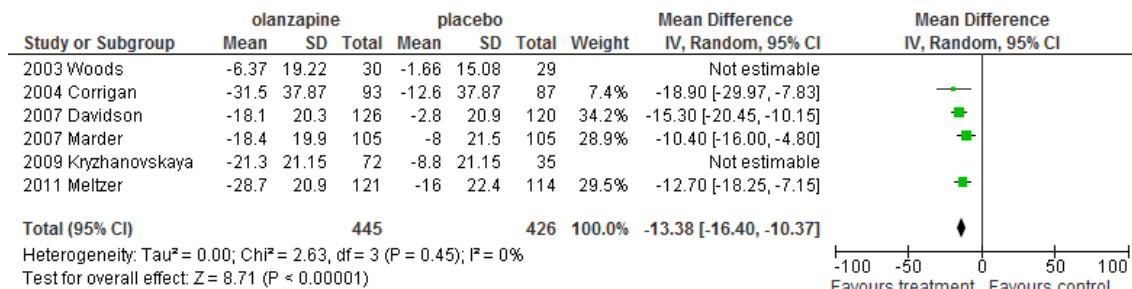
7.1.2. Population II における検討

7.1.2.1. PANSS change from baseline

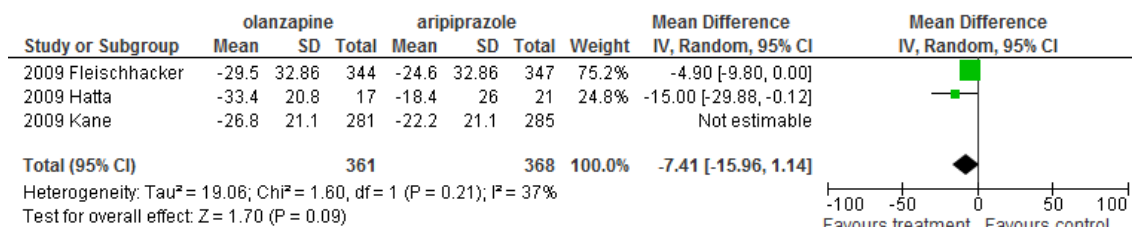
1) ARP vs PLB



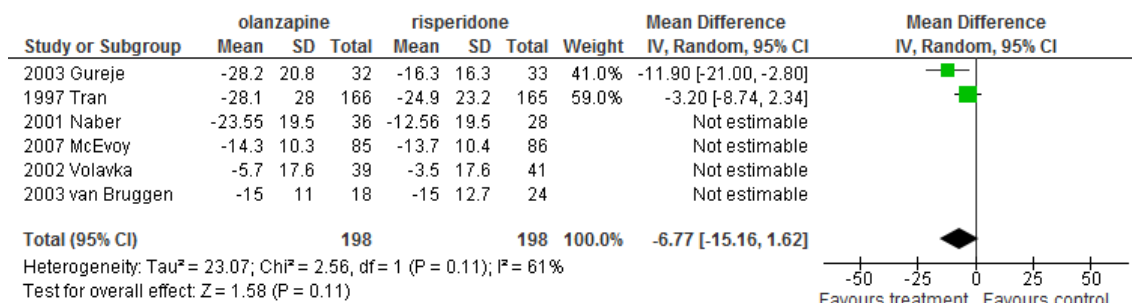
2) OLZ vs PLB



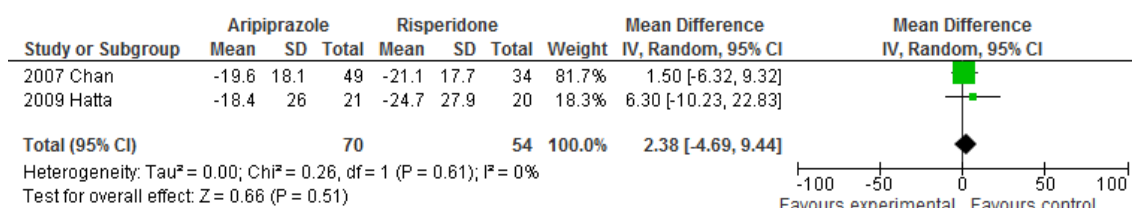
3) OLZ vs ARP



4) OLZ vs RIS

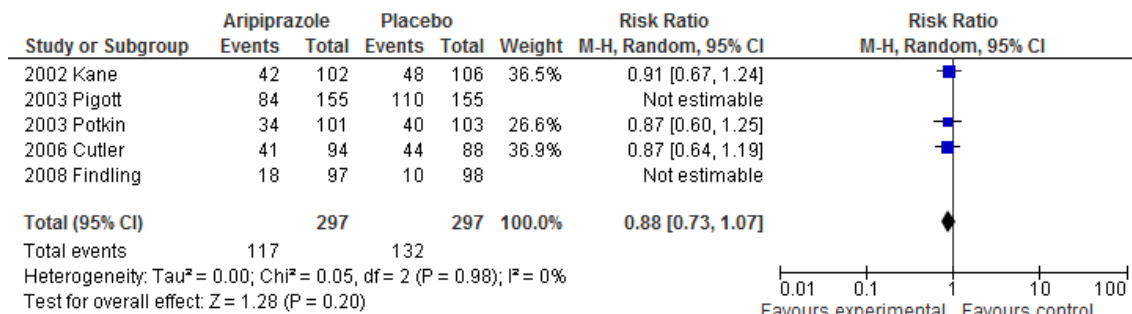


5) ARP vs RIS

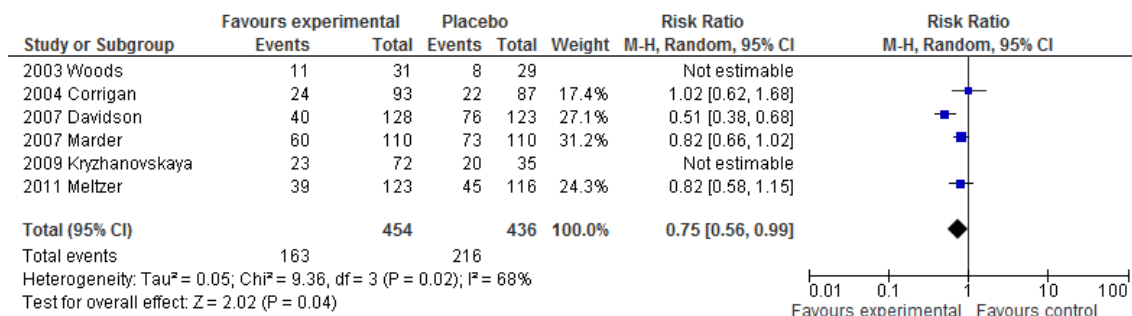


7.1.2.2. Any cause dropout rate

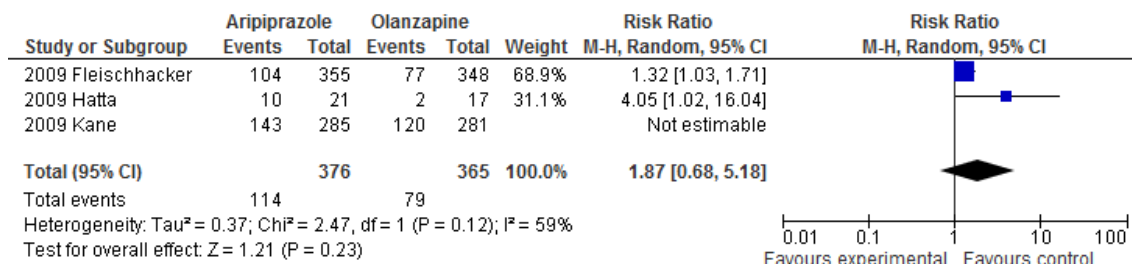
1) ARP vs PLB



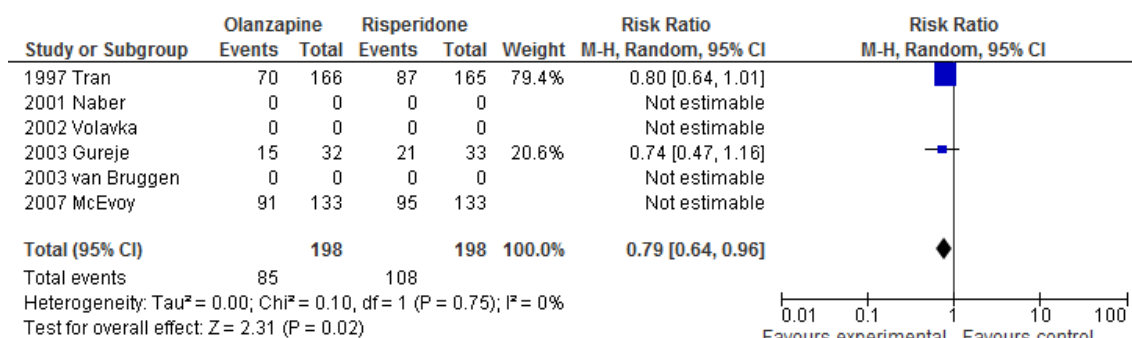
2) OLZ vs PLB



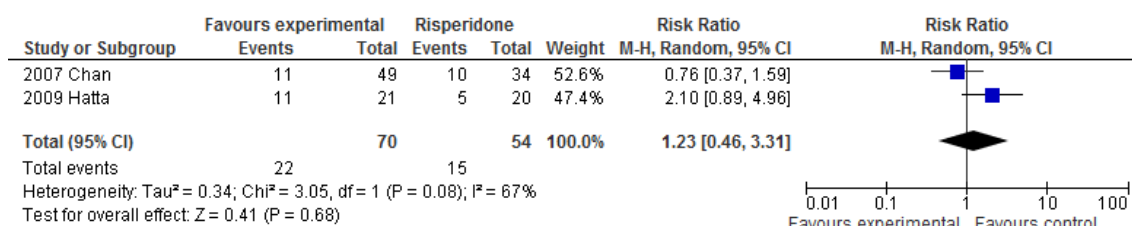
3) ARP vs OLZ



4) OLZ vs RIS

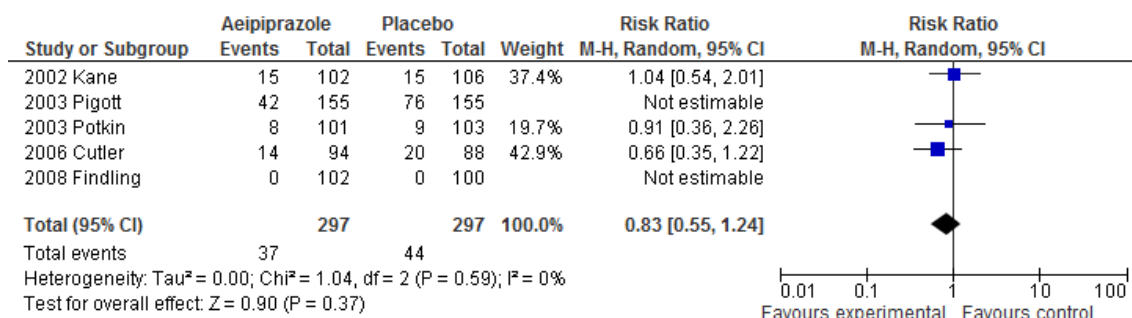


5) ARP vs RIS

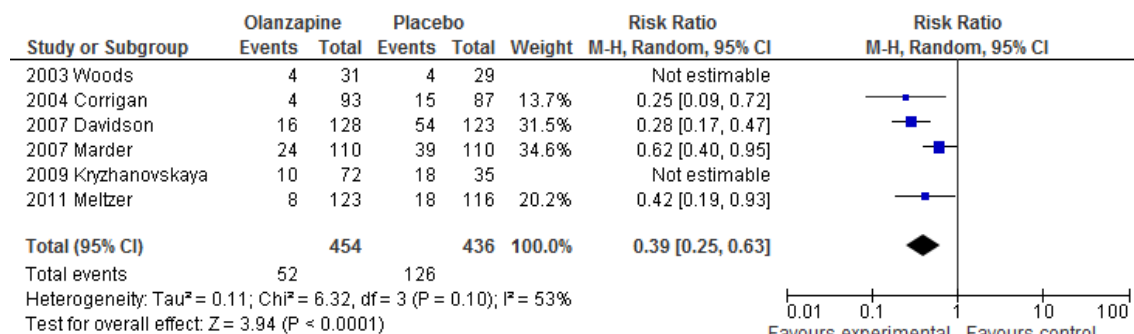


7.1.2.3. Efficacy reason dropout rate

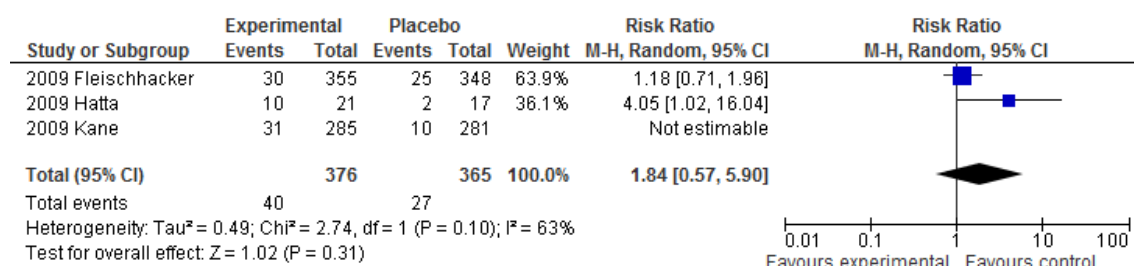
1) ARP vs PLB



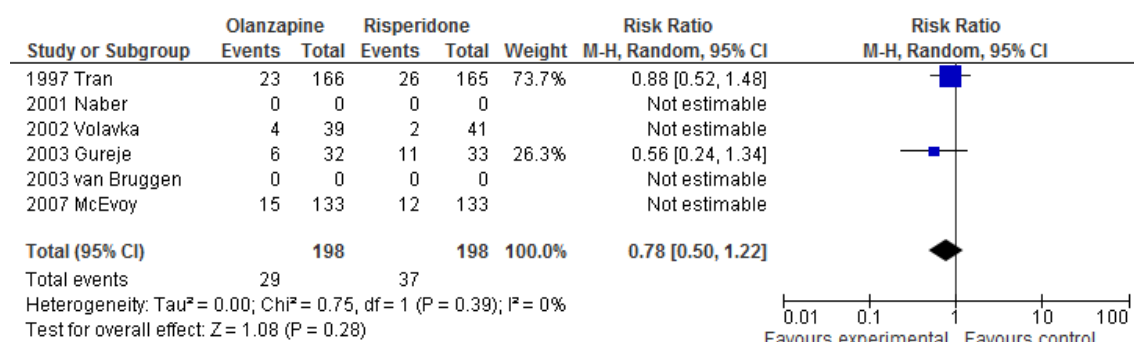
2) OLZ vs PLB



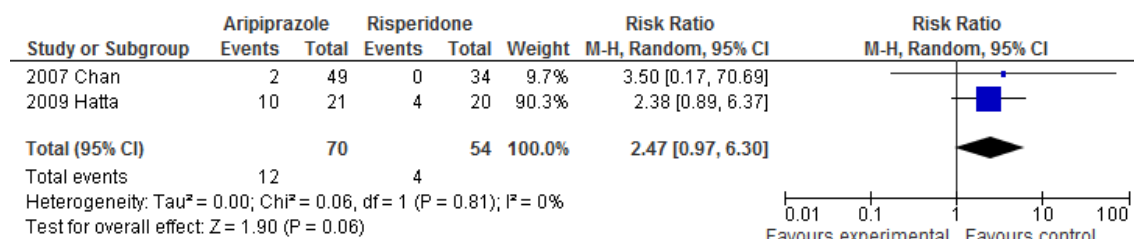
3) ARP vs OLZ



4) OLZ vs RIS

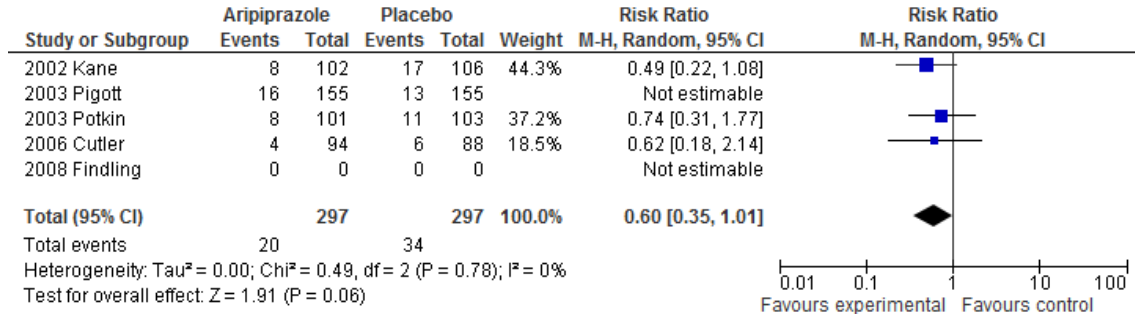


5) ARP vs RIS

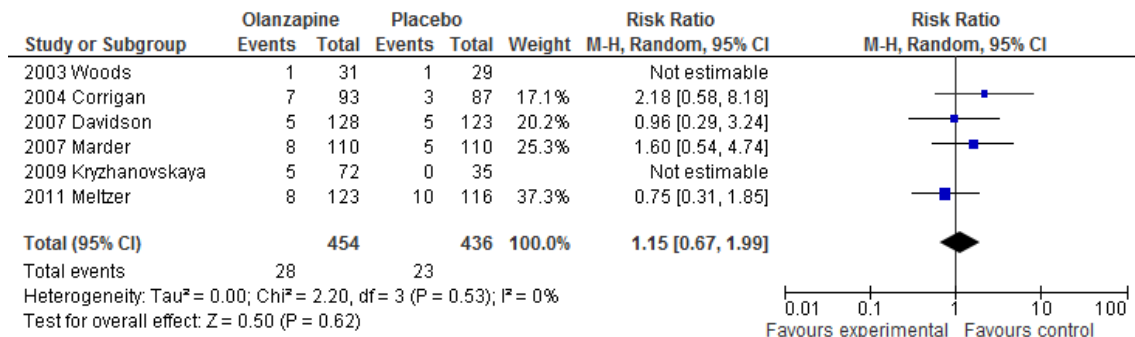


7.1.2.4. Safety reason dropout rate

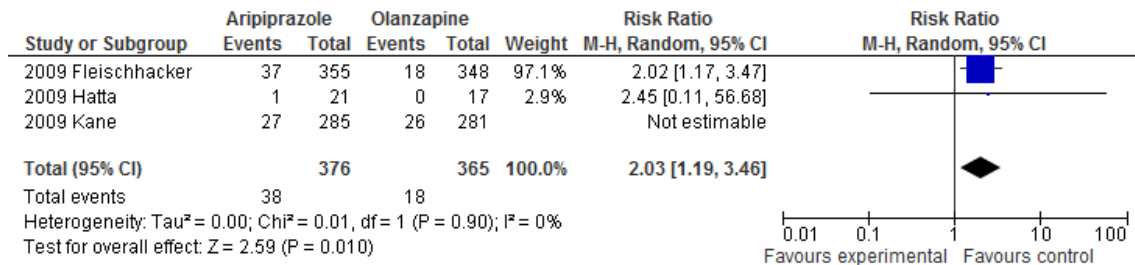
1) ARP vs PLB



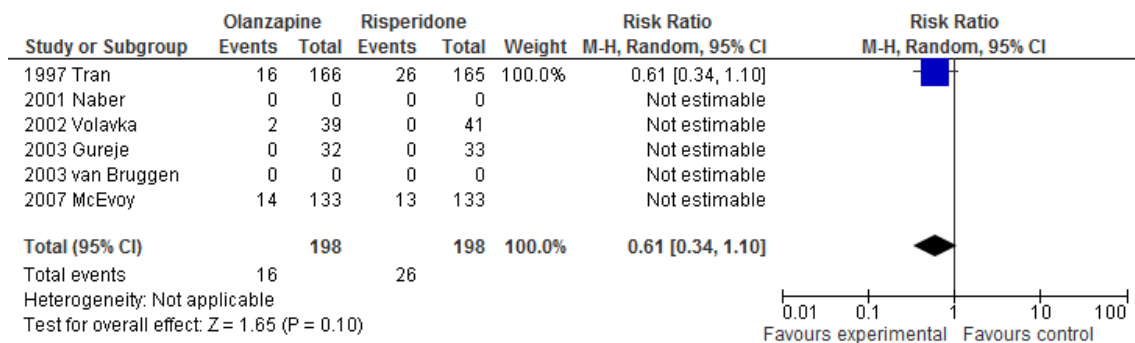
2) OLZ vs PLB



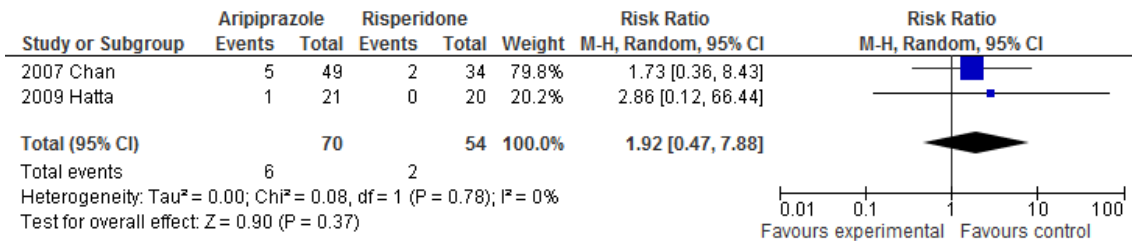
3) ARP vs OLZ



4) OLZ vs RIS



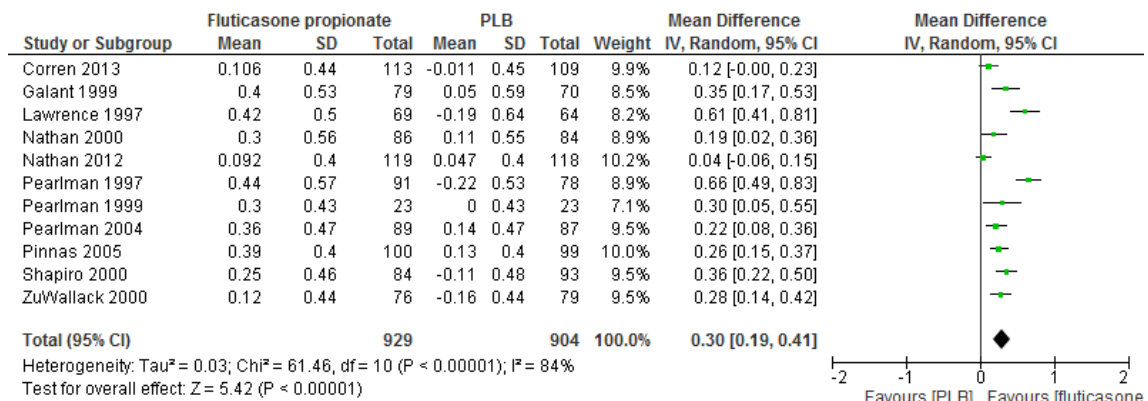
5) ARP vs RIS



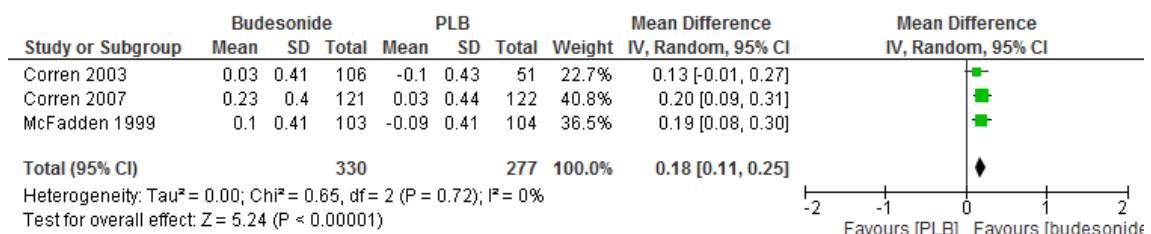
7.2. 喘息を対象とした吸入ステロイド薬における間接比較法の検討において使用した解析データ

7.2.1. FEV1(L) change from baseline における検討

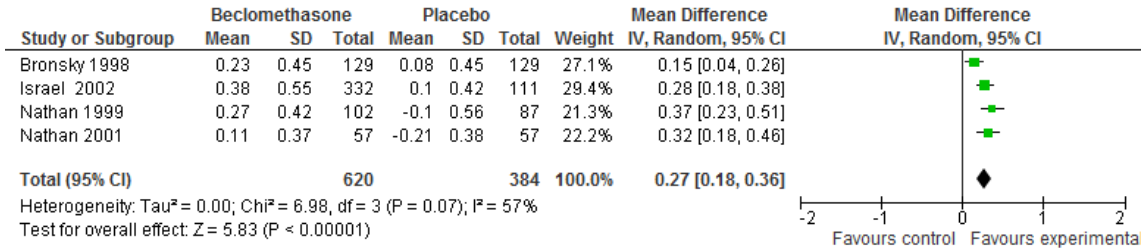
1) FP vs PLB



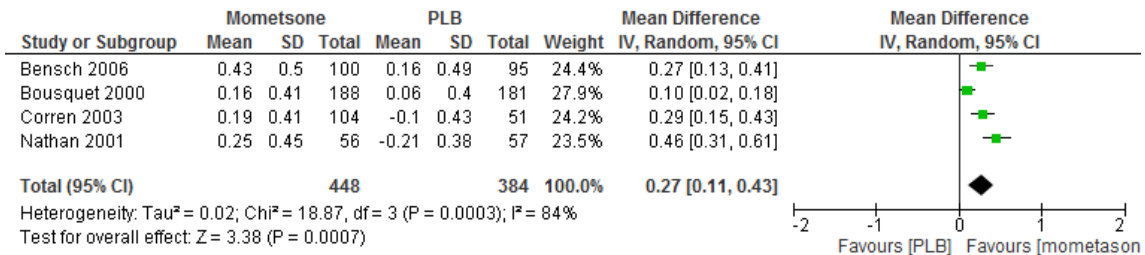
2) BUD vs PLB



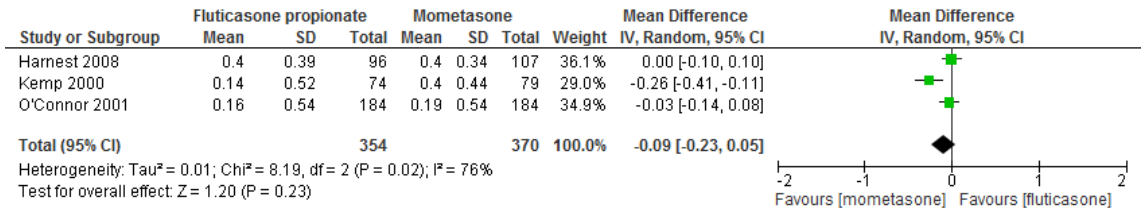
3) BDP vs PLB



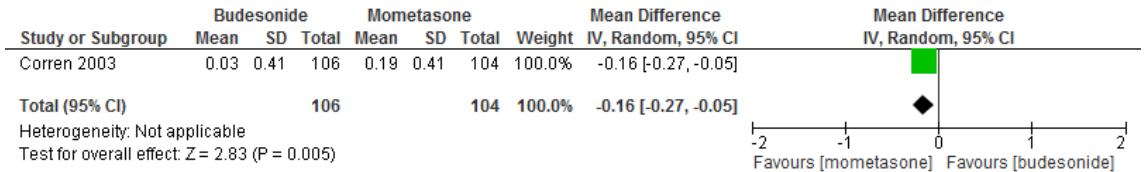
4) MOM vs PLB



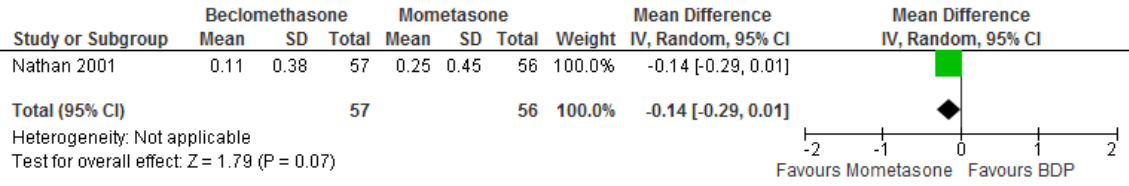
5) FP vs MOM



6) BUD vs MOM



7) BDP vs MOM



8. 学位対象論文

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.* 2015; 10(3): e0120836.