

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

松崎 晶子

【題目】

Meta-analysis of placebo response and subject dropout in placebo-controlled randomized clinical trials for antipsychotics

（抗精神病薬のプラセボ対照無作為化比較試験におけるプラセボ反応と被験者の脱落のメタアナリシスによる検討）

【背景・目的】

1990年代後半以降、新しい作用機序を持つ有効性が高くかつ副作用が少ない抗精神病薬が開発され上市されている。それに伴い統合失調症の治療目標は、症状の抑制、改善から寛解、社会復帰までと高くなっている。

新規抗精神病薬の有効性を証明するためには、各種ガイドライン等が参照され、比較対照群の選択や被験者の脱落等を考慮した臨床試験デザインが立案される。結果として統合失調症を対象とした抗精神病薬の検証試験のデザインはプラセボ対照無作為化比較試験が主となっている。中枢神経系領域の化合物は、臨床開発の成功率が著しく低いことが報告されており、また、上市に至るまでに一部の検証試験が失敗した薬剤は開発開始から申請までに時間がかかることになる。このような状況を避け、有効性が見込まれる新規抗精神病薬のプラセボ対照試験の成功率を上げることは課題である。

これまでに抗精神病薬の臨床試験におけるプラセボ反応は年を追うごとに大きくなっていることが報告されている。また、抗精神病薬の臨床試験での被験者の脱落率は高く、特にプラセボ群の脱落率は実薬群に比べ高いことが報告されている。脱落によって起こる欠測値は臨床試験に偏りを起こし得る主な原因となり、また、脱落が多く生じることにより検出力が低下し、臨床試験結果に悪影響を及ぼす。

一方で、1990年後半から抗精神病薬の臨床試験における診断基準、主要評価項目の精神症状の評価スケール、有効性評価の欠測データの取り扱い方法が変化してきた。欠測データの取り扱い方法は、2010年にFDA（米国食品医薬品局）及びEMA（欧州医薬品庁）によるガイドラインが発出されたことにより議論がされ、近年の臨床試験では Last Observation Carried Forward（LOCF）に代わり Mixed-effect Models for Repeated Measures（MMRM）が多く適用されている。このような状況を踏まえた上で、抗精神病薬の臨床試験におけるプラセボ反応及び被験者の脱落に影響を及ぼす因子を検討することが、今後の新規抗精神病薬の臨床試験の成功率の改善及び新規薬剤の開発促進に繋がると考える。

そこで、研究1では、解析対象試験に一貫性を持たせるために、精神症状の評価尺度とし

て陽性・陰性症状評価尺度 {Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)} が用いられた統合失調症を対象とした抗精神病薬のプラセボ対照試験を対象とし、欠測データの取り扱い方法を考慮した上でプラセボ反応の大きさに影響する要因を分析した。研究 2 では、PANSS が用いられた統合失調症を対象とした非定型抗精神病薬のプラセボ対照試験を対象とし、プラセボ群の被験者の脱落に影響を及ぼす因子について検討した。これらの研究結果を踏まえて、今後、抗精神病薬の臨床試験を立案する際に考慮すべき事項について考察した。

【方法】

統合失調症を対象とした抗精神病薬のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験に関する試験結果を Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycINFO を用いて検索した。選択基準は、主要評価に PANSS が用いられ、2017 年 1 月までに論文が公表された試験とした。プラセボ反応の指標は、プラセボ群のベースラインからの PANSS の平均変化量とした。

研究 1 では、収集した論文からプラセボ反応に影響を及ぼす可能性のある次の因子のデータを抽出した：論文公表年、被験者の要因として診断基準、重症度、ベースライン時の平均年齢、男性の割合、試験医師の要因として評価者トレーニング、試験デザインの要因として治験薬投与期間、プラセボリードインの有無、投与群の数、プラセボ群の割付率、投与レジメン、実薬被験群の有無、治療形態、臨床試験の実施要因として実施医療機関数、実施国数、試験実施期間、登録スピード。研究 2 では、研究 1 で対象とした論文に加え、2018 年 10 月までに公表された論文も対象とし、また、選択基準に非定型抗精神病薬を含めた。脱落に影響を及ぼす可能性のある因子は、研究 1 で検討した因子をベースとし、施設あたりの割付被験者数を加えた。なお、収集した論文から抽出できないデータは、FDA の審査レポートと ClinicalTrials.gov も参照した。

研究 1 では、プラセボ反応に影響する因子を検討するにあたり、MMRM 及び LOCF 両手法が適用された試験を対象として、手法の違いによる主要評価結果を比較し、相関分析、メタ回帰分析への影響を確認した。その上で、サンプルサイズで重み付けしたプラセボ反応と試験の論文公表年の相関を確認した。次いで、単変量メタ回帰分析によりプラセボ反応への影響が示唆された因子を抽出 ($p < 0.1$) した後、多変量メタ回帰分析によりプラセボ反応への影響因子を評価した。研究 2 では、脱落に影響を及ぼす可能性のある因子を評価するため、研究 1 と同様に単変量及び多変量のメタ回帰分析を実施した。

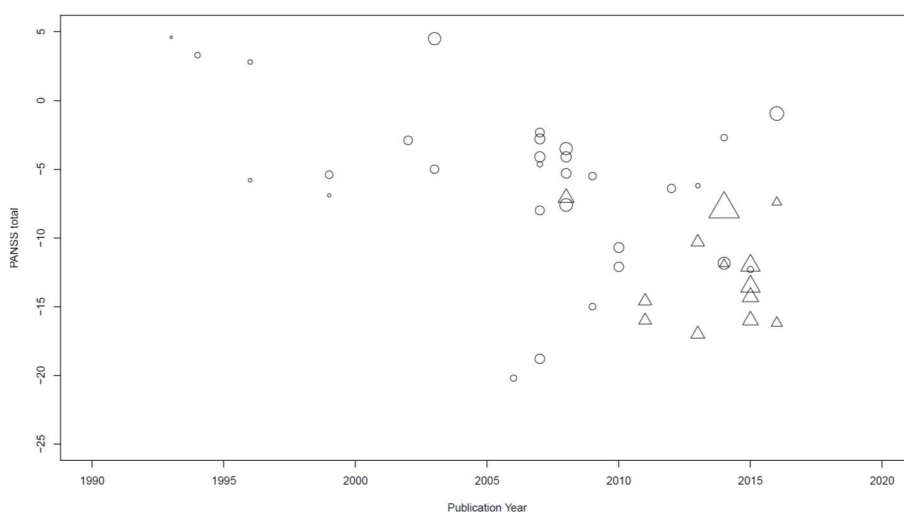
【結果】

研究 1：プラセボ反応に影響を及ぼす因子の検討

研究対象として 45 試験を抽出した。このうち欠測データの補完に MMRM のみが適用された試験は 10、LOCF のみが適用された試験は 27、MMRM、LOCF 両手法によるデータが存在した試験は 6、その他 2 試験であった。MMRM、LOCF 両手法によるデータが存在した

6 試験において両手法間でのプラセボ反応を比較した結果、MMRM で得られた値は LOCF より大きかった ($P = 0.0322$)。この結果から、欠測データの取り扱い手法の違いを考慮し、LOCF, MMRM が適用された試験のデータ毎に相関、メタ回帰分析を実施した。

MMRM のデータにおけるプラセボ反応と論文公表年に相関はなく、LOCF のデータでのプラセボ反応と論文公表年に強い相関はなかった (図 1)。単変量メタ回帰分析によりプラセボ反応への影響が示唆された因子を用いて多変量メタ回帰分析を実施した結果、MMRM のデータでは試験の実施国数と治療形態 (入院/入院から外来) が、LOCF データでは治験薬投与期間が因子として示された (表 1)。



LOCF-based data [○LOCF (weighted correlation $r = -0.332$)] or MMRM-based data [△MMRM ($r = -0.226$)].

図 1 プラセボ反応 (PANSS 平均変化量) と論文公表年 (Publication Year) の関係

表 1 多変量メタ回帰分析 (プラセボ反応に影響を及ぼす因子) の結果

| | 変数 | MMRM | | | LOCF | | |
|----------|---------------------|--------|-------|---------|--------|-------|---------|
| | | 推定値 | SE | p-value | 推定値 | SE | p-value |
| 被験者要因 | 診断基準 | | | | -4.490 | 3.297 | 0.173 |
| 試験医師要因 | 評価者トレーニング | -3.607 | 2.990 | 0.228 | | | |
| 試験デザイン要因 | 治験薬投与期間 | 0.866 | 1.231 | 0.482 | 1.567 | 0.747 | 0.036 |
| | プラセボリードイン | | | | 2.994 | 2.119 | 0.158 |
| | 実薬被験群の有無 | | | | 1.914 | 2.384 | 0.422 |
| | 治療形態 ^(a) | -4.217 | 1.971 | 0.032 | | | |
| 試験実施要因 | 実施医療機関数 | 0.149 | 0.092 | 0.106 | | | |
| | 実施国数 | -0.864 | 0.399 | 0.030 | | | |
| | 被験者登録スピード | 3.876 | 2.943 | 0.188 | | | |

(a) 治験期間中入院が指定されていた試験を (0)、治験期間中に入院から外来が許容されていた試験を (1) とした。

研究2：被験者の脱落に影響を及ぼす因子の検討

研究対象とした47試験のデータを用いた単変量メタ回帰分析により被験者の脱落に影響を及ぼすと示唆された因子を用いて多変量メタ回帰分析を実施した結果、論文公表年、年齢、投与期間が因子として示された（表2）。

表2 メタ回帰分析（脱落に影響を及ぼす因子）の結果

| 変数 | 単変量メタ回帰 | | | 多変量メタ回帰 | | | |
|----------|---------------------------|--------|---------|---------|--------|---------|-------|
| | 推定値 | SE | p-value | 推定値 | SE | p-value | |
| 試験実施年要因 | 論文公表年 | -0.012 | 0.004 | 0.001 | -0.012 | 0.004 | 0.002 |
| 被験者要因 | 診断基準 | -0.224 | 0.080 | 0.005 | -0.014 | 0.090 | 0.880 |
| | ベースラインの重症度 | 0.000 | 0.004 | 0.959 | | | |
| | 年齢 | 0.019 | 0.010 | 0.058 | 0.016 | 0.008 | 0.044 |
| | 男性の割合 | 0.002 | 0.002 | 0.283 | | | |
| 試験デザイン要因 | 治験薬投与期間 ^(a) | 0.213 | 0.045 | 0.000 | 0.214 | 0.056 | 0.000 |
| | プラセボリードイン | 0.078 | 0.045 | 0.086 | 0.021 | 0.034 | 0.533 |
| | 投与群数 | 0.020 | 0.024 | 0.403 | | | |
| | プラセボ群の割付率 | 0.002 | 0.003 | 0.425 | | | |
| | 投与レジメン (1) ^(b) | -0.074 | 0.047 | 0.116 | | | |
| | 投与レジメン (2) | 0.021 | 0.113 | 0.851 | | | |
| | 実薬被験群の有無 | 0.071 | 0.051 | 0.158 | | | |
| | 治療形態 | 0.110 | 0.047 | 0.018 | -0.028 | 0.049 | 0.565 |
| 試験実施要因 | 実施国数 | -0.009 | 0.007 | 0.221 | | | |
| | 実施医療機関数 | 0.000 | 0.001 | 0.886 | | | |
| | 施設当たりの被験者数 | -0.003 | 0.003 | 0.419 | | | |

(a)治験薬投与期間が6週未満の試験を(0)、治験薬投与期間が6週以上の試験を(1)とした。

(b)治験期間中の用法用量が固定されたレジメンを(0)とし、固定漸増レジメンが設定された試験を(1)、固定漸増レジメン後の用量変更が可能であった試験を(2)とした。

【考察】

プラセボ反応の大きさ、すなわちプラセボ群におけるベースラインからのPANSS平均変化量には、欠測データの取り扱い方法により差がみられたことから、解析結果に与える影響を考慮してMMRM、LOCFで得られたデータは分けて解析を行った。欠測データの取り扱い方法に注目して、両手法毎のデータを対象に解析を行った研究は本研究が初めてである。

MMRMで得られたデータにおけるプラセボ反応は論文公表年との相関がみられず、先行研究での報告（プラセボ反応が年を追うごとに上昇している）とは異なっていた。この違いは、本研究ではPANSSで評価された臨床試験を対象とし、また、欠測データの取り扱い方

法の変化を考慮したことにより、より最近の臨床試験のデータを解析対象としたことによるものであると考えられた。

MMRM が採用された近年の抗精神病薬の臨床試験におけるプラセボ反応は、試験の実施国数が多いほど高く、また、試験期間中に入院から外来への移行が許容されている臨床試験において高いことが示唆された。各国における標準治療や治療環境の違いがプラセボ反応に影響すると考えられ、臨床試験の実施国数が増え、また治療形態が多様になるほどその影響は大きくなると考えられる。

臨床試験からの被験者の途中脱落に影響を及ぼす因子を検討した結果、非定型抗精神病薬のプラセボ対照試験における脱落は近年になるほど低くなっていること、また、被験者の年齢が高く、投与期間が長い試験で脱落が起こりやすいことが示唆された。近年の非定型抗精神病薬において脱落が低くなっている理由は、本研究の解析結果から直接示すことはできないが、臨床試験に参加する被験者の前治療薬の影響および試験期間中に許容される併用薬の影響が関係していると推測する。被験者の年齢が高いほど脱落が起こりやすい背景として、一般に高年齢の被験者は罹患期間が長く、治療期間も長いことが推測され、このような被験者は長い治療期間で治療薬が何度か変更されている可能性があり、治療への満足度が十分ではないことが考えられる。投与期間が長いほど被験者の脱落が高いという結果は、先行研究と同様であった。

これらの結果を踏まえ、抗精神病薬の臨床試験を計画する際には、プラセボ反応を抑えるために、各国での標準治療や治療環境に関する情報を事前に十分に収集・分析した上で試験の実施国を選定するとともに、試験期間中の被験者の入院又は外来形態を検討することが重要であると考えられる。また、試験期間中の被験者の脱落を抑えるために、治療薬の投与期間は、薬剤の作用機序と薬効評価が適切に行える期間を考慮した上で必要以上に長く設定しない工夫が望まれる。