

医薬品開発・医薬品適正使用への活用を目指した Model-based meta-analysisに関する研究

柏原, 祐志

<https://doi.org/10.15017/4060101>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (臨床薬学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

博士論文

医薬品開発・医薬品適正使用への活用を目指した
Model-based meta-analysis に関する研究

2020年

九州大学大学院 薬学府 臨床薬学専攻
薬物動態学分野

柏原 祐志

目次

略語	6
諸言	9
第1章 第二世代抗精神病薬の model-based meta-analysis	13
1 背景・目的	14
2 方法	17
2-1 文献選択	17
2-2 データ抽出	19
2-3 モデル構築	21
2-3-1 PANSS	21
2-3-2 全体の試験脱落率	24
2-3-3 試験脱落率 (AE, LOE)	25
2-3-4 共変量探索	26
2-3-5 モデルの妥当性評価	27
2-4 最終モデルに基づくシミュレーション	28
2-4-1 試験デザインが有効性・試験脱落率に及ぼす影響の検討	28
2-4-2 各薬剤の有効性・試験脱落率の比較	28
3 結果	29
3-1 文献選択	29
3-2 データ抽出	30
3-3 モデル構築	34
3-3-1 PANSS	34
3-3-2 試験脱落率	44
3-4 最終モデルに基づくシミュレーション	54

3-4-1	試験デザインが有効性・試験脱落率に及ぼす影響の検討	54
3-4-2	各薬剤の有効性・試験脱落率の比較	56
4	考察	58
第2章 Model-based meta-analysis における 要約データの解析手法の影響に関する検討 .65		
1	背景・目的	66
2	方法	68
2-2	Individual data analysis	70
2-3	Estimation model	71
2-4	Performance index	72
2-5	VPC を用いた視覚的評価	72
3	結果	73
3-1	PE 及び MAPE による予測性評価	73
3-2	VPC を用いた視覚的評価	74
4	考察	75
第3章 Levodopa 薬物動態に対する酸化マグネシウムの影響と model-based meta-analysis		
に基づく薬効変動予測77		
1	背景・目的	78
2	方法	80
2-1	In vitro における安定性	80
2-2	In vivo における薬物相互作用試験	80
2-3	臨床試験	81
2-3-1	対象・投与方法・薬物濃度測定	81
2-3-2	ノンコンパートメント解析・統計解析	81
2-4	Model-based meta-analysis	82
2-4-1	文献選択	82

2-4-2	データ抽出.....	82
2-4-3	モデル構築.....	83
2-4-4	モデルの妥当性評価.....	86
2-4-5	最終モデルに基づくシミュレーション.....	86
3	結果.....	87
3-1	In vitro における安定性.....	87
3-2	In vivo における薬物相互作用試験.....	88
3-3	臨床試験.....	90
3-3-1	対象・薬物濃度測定.....	90
3-3-2	ノンコンパートメント解析・統計解析.....	91
3-4	Model-based meta-analysis.....	93
3-4-1	文献選択.....	93
3-4-2	データ抽出.....	94
3-4-3	モデル構築.....	94
3-4-4	最終モデルに基づくシミュレーション.....	98
4	考察.....	99
	総括.....	103
	引用文献.....	105
	Appendix.....	117
	公表論文.....	126
	謝辞.....	127

略語

AE	adverse event	有害事象
AIC	Akaike's information criterion	赤池情報量基準
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
C_e	effect compartment concentration	薬効コンパートメント内濃度
CDD	case-deletion diagnostics	
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CWRES	conditional weighted residual	条件付き重み付き残差
DDC	dopa decarboxylase	ドパ脱炭酸酵素
DSA	dopamine system stabilizer	ドパミンシステムスタビライザー
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
DSS	dopamine serotonin antagonist	ドパミン・セロトニンアンタゴニスト
EBE	empirical Bayesian estimate	経験的ベイズ推定値
E_{drug}	drug effect	薬効
EC_{e50}	C_e resulting in 50% of E_{max}	最大効果の 50%が得られる時の C_e
EFF	effect	治療効果
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximum effect	最大効果
E_{plcb}	placebo effect	プラセボ効果
ER	exposure-response	曝露-反応
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGA	First generation antipsychotics	第一世代抗精神病薬
FOCE-	first-order conditional estimation with η -	η と ε の相関を考慮した条件付一次
INTER	ε interaction	近似法
GOF	goodness-of-fit	適合性
H	Hill coefficient	ヒル係数
IAV	inter arm variability	群間変動
ICD	International Classification of Diseases	国際疾病分類
ISV	inter study variability	試験間変動
IPRED	individual prediction	個別予測値
iWRES	individual weighted residual	個別重み付き残差
K	rate constant of PANSS reduction effect	PANSS スコアの減少速度定数

LC-MS/MS	Liquid Chromatograph-tandem Mass Spectrometer	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLCI	lower limit of confidence interval	信頼区間の下限
LOCF	last observation carried forward	
LOE	lack of efficacy	有効性の欠如
MAPE	mean absolute prediction error	平均絶対誤差率
MARTA	multi acting receptor targeting antipsychotics	多元受容体標的化抗精神病薬
MBMA	model-based meta-analysis	モデルに基づくメタ解析
MgO	magnesium oxide	酸化マグネシウム
MMRM	mixed-model repeated-measures	
NONMEM	non-linear mixed effect model	非線形混合効果モデル
OC	observed case	
OFV	objective function value	目的関数値
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	母集団予測値で補正した VPC
PE	prediction error	予測誤差
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PBPK	physiologically based pharmacokinetic analysis	生理学的薬物速度論解析
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetic analysis	母集団薬物動態解析
PPK-PD	population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis	母集団薬物動態-薬力学解析
PRED	population prediction	母集団予測値
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RUV	residual unexplained variability	残差変動
SDA	serotonin dopamine antagonist	セロトニン・ドパミンアンタゴニスト
SDAM	serotonin dopamine activity modulator	セロトニン・ドパミン・アクティビティモジュレーター
SGA	second generation antipsychotics	第二世代抗精神病薬

$t_{1/2}$	half-life	薬物消失半減期
t_{\max}	time at maximum concentration	最高血中濃度到達時間
ULCI	upper limit of confidence interval	信頼区間の上限
UMIN	University Hospital Medical Information Network	大学病院医療情報ネットワーク
UPDRS III	unified Parkinson's disease rating scale part III	パーキンソン病統一スケールのパート3
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
γ	shape parameter	Weibull 分布または Gompertz 分布の形状パラメータ
λ	scale parameter	尺度パラメータ

諸言

医薬品開発及び医薬品適正使用において、用量/曝露-反応関係を把握すること、投与対象である患者集団の生理学的特徴、併用薬、遺伝的要因等の変動要因を定量化することは、医薬品の有効性や安全性を予測し、適切な用法・用量を設定する上で重要である。近年では、これらの検討にファーマコメトリクスを適用する事例が増えており、もはや必須のツールとなりつつある。ファーマコメトリクスとは、数学的なモデルを用いて医薬品、疾患、臨床試験の情報を定量化する技術や理論のことを指し、母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetic analysis, PPK)、母集団薬物動態-薬力学解析 (population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis, PPK-PD)、曝露-反応解析 (exposure-response analysis, ER) 生理学的薬物速度論解析 (physiologically based pharmacokinetic analysis, PBPK)、model-based meta-analysis (MBMA) といった手法が含まれる¹⁻³。

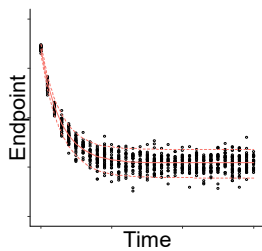
ファーマコメトリクスにおける中心的な手法である母集団解析法とは、解析対象データを個別に扱うのではなく、集団として取り扱うことで、対象集団における薬物動態や治療効果の平均的な挙動、ばらつき、影響因子について母集団パラメータと呼ばれる特性値に集約する手法である^{4,5}。母集団パラメータは平均的特性を表す固定効果と、変動の大きさを表す変量効果の2種類のパラメータから構成され、これらを非線形混合効果モデル (non-linear mixed effect model, NONMEM) 解析法で推定するのが一般的である。母集団解析法の利点として、薬物動態や治療効果に対する影響因子の特定と、その定量化が可能であること、構築したモデルに基づく確率的シミュレーションが実施可能であることが挙げられる。

本邦においては、2019年5月に「母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン」と「医薬品の曝露-反応解析ガイドライン (案)」が公開されるなど、医薬品開発の場面を中心にファーマコメトリクスの普及が進んでいる^{6,7}。実際にファーマコメトリクスは医薬品開発における様々な課題を解決するために活用されている。例えば、PBPKモデルはfirst-in-human試験の薬物動態や薬物間相互作用の予測、PPK-PDモデルは次相試験の用量選択や特殊集団における用量調節に用いられている⁸⁻¹⁰。これらは開発化合物の薬物相互作用試験の必要性の検

討や、試験デザイン最適化に役立てられ、医薬品開発の効率化・意思決定に貢献している。

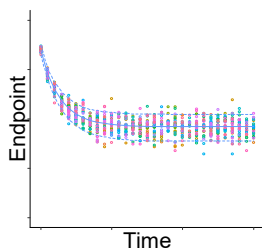
また、治療薬がない疾患や first-in-class の薬剤でない限り、開発化合物には既存の同効薬・競合薬が存在するため、開発段階でそれらと比較することで、競合薬との差別化を図ることも可能となる。しかし、開発段階で全ての競合薬との直接比較試験を実施することは費用・開発期間の面から現実的ではない。そこで近年、MBMA が注目されている。MBMA は公開されたデータソースから得られる要約データを対象とし、各試験の要約データを 1 個人のように取り扱い、母集団解析の理論を用いてモデルを構築する手法である。MBMA の利点として、患者個別データが得られない薬剤においても、薬剤服用後のエンドポイントの経時変化や用量反応関係をモデル化することが可能であること、患者集団の特性や臨床試験デザインといった影響因子をモデルに組み込むことが可能であることが挙げられる。例えば、MBMA を用いて既存の競合薬・標準治療薬の有効性や安全性を定量化することで、直接比較試験を実施していない薬剤と開発化合物との比較が可能となる (Fig. 0-1)。

開発化合物の第II相試験 (個別データ)



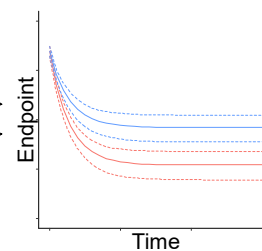
- PPK/PD model
- 平均パラメータ
 - 個体間変動
 - 残差変動
 - 共変量
 - 用量-曝露-反応関係

競合薬/標準治療薬 (要約データ)



- MBMA
- 平均パラメータ
 - 試験間変動
 - 群間変動
 - 残差変動
 - 共変量
 - 用量-反応関係

Model-based simulation



- 開発化合物と競合薬の定量的比較
- 意思決定に貢献

Fig. 0-1 Overview of model-based meta-analysis based quantitative decision-making.

Fig. 0-2 は米国国立医学図書館のデータベースである PubMed を利用して「population pharmacokinetic (PPK)」「physiologically based pharmacokinetic model (PBPK)」「exposure-response analysis (ER)」「model-based meta-analysis (MBMA)」をそれぞれキーワードとした文献検索時のヒット数の経時推移を示したものである。MBMA はファーマコメトリクスの中でも比較的新しい手法であり、PPK, PBPK と比較すると論文数は少ないが、2010 年頃から徐々に増加しており、近年では年間 10 報程度が公表されていることがわかる。さらに、2018 年 5 月、2019 年 1 月に MBMA に関する review も公表されており、MBMA はファーマコメトリクスの手法の 1 つとして普及しつつあると考えられる^{11,12}。また、MBMA の多くは医薬品の臨床開発段階で活用されているが、創薬段階における候補化合物の選択や、薬剤経済学・適正使用に関する研究に応用されるなど、その活用の幅は広がってきている^{13,14}。一方で、MBMA の方法論的研究は少なく、実際に MBMA を行う上での注意点や、生じ得るバイアス等に関して、十分議論されているとは言い難い。

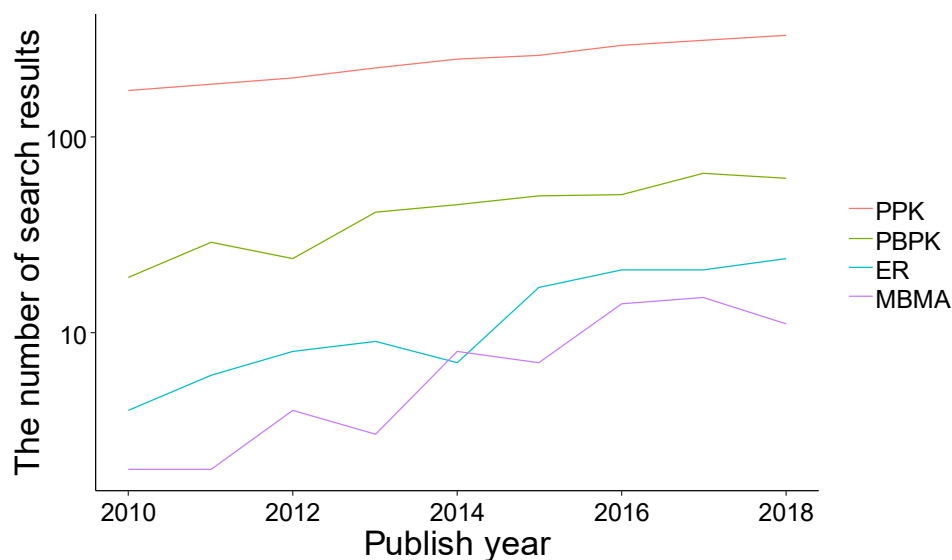


Fig. 0-2 Hit number of search results in PubMed using a keyword "population pharmacokinetic (PPK)", "physiologically based pharmacokinetic model (PBPK)", "exposure-response analysis (ER)", and "model-based meta-analysis (MBMA)".

本研究では“医薬品開発・医薬品適正使用への活用を目指した Model-based meta-analysis に関する研究”と題し、以下の3つの検討を行い、公開データソースから得られた要約データに対する MBMA の適用とその意義、また MBMA を行う上での注意点について議論を展開した。第1章では、抗精神病薬の有効性・試験脱落率に関する情報、試験結果の変動要因について、MBMA により検討することで、抗精神病薬の医薬品開発に関して有用な情報を提供することを目指した。第2章では、MBMA において試験間で解析手法が異なるデータを扱う場合の適切なモデルをシミュレーションスタディにより検証した。これは、第1章の結果をうけて実施したものであり、実際に要約データを用いて MBMA を行う場合に生じ得るバイアスを明示し、その問題に対する解決方法を提案することを目指した。第3章では、levodopa/carbidopa 配合剤の薬物動態に対する酸化マグネシウム (magnesium oxide, MgO) の影響を評価する目的で、健常成人を対象とした薬物相互作用試験を実施した。通常、薬物相互作用試験は健常成人を対象とするため、血中濃度の観点から薬物相互作用を検討するにとどまっている。一方で、患者対象の薬物相互作用試験を行う場合は、用量、採血スケジュール等の試験デザイン上の制約が多く、実施のハードルは高い。そこで、健常成人を対象とした薬物相互作用試験より得られた知見と、文献データから MBMA の手法を用いて構築した levodopa の PPK-PD モデルに基づき、MgO が levodopa の薬効に及ぼす影響を予測することで、医薬品適正使用に関する有益な情報を提供することを試みた。

第 1 章

第二世代抗精神病薬の **model-based meta-analysis**

1 背景・目的

統合失調症は、ほとんどの場合 15~40 歳までに発症する代表的な精神疾患であり、生涯罹患率は約 1%といわれている¹⁵。その症状の特徴は、知覚・思考・感情・意欲などの精神機能領域の障害として現れ、幻覚、妄想体験などの陽性症状と、感情鈍麻、自発性減退、社会的引きこもりなどの陰性症状、記憶、注意、実行機能などの認知機能障害などからなる特有の症候群を呈する。発症機序は不明だが、胎生期の神経発達障害を基とする生得的な素因や環境要因が複雑に関与し、脳の情報処理過程が複雑になる思春期以降に、ドパミン神経系の機能亢進、グルタミン酸神経系の機能低下を来し、特有の精神症状が顕在化するといわれている¹⁶。

抗精神病薬は統合失調症治療の薬物療法の中心となる薬剤であり、第一世代抗精神病薬 (first generation antipsychotics, FGA)、第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics, SGA) に大別される。SGA は、セロトニン・ドパミンアンタゴニスト (serotonin dopamine antagonist, SDA)、多元受容体標的化抗精神病薬 (multi acting receptor targeting antipsychotics, MARTA)、ドパミンシステムスタビライザー (dopamine system stabilizer, DSS)、ドパミン・セロトニンアンタゴニスト (dopamine serotonin antagonist, DSA)、セロトニン・ドパミン・アクティビティモジュレーター (serotonin dopamine activity modulator, SDAM) など、その受容体特性を示すグループ名に分類されることもある。

SGA は FGA と比較して、錐体外路症状などの副作用を起こしにくく、安全性の面で優れていることや、一部の SGA では、有効性の面においても FGA より優れていることが複数の研究で示されている¹⁷⁻¹⁹。そのため、本邦のガイドラインを含む複数のガイドラインで、SGA は統合失調症の第一選択薬とされている²⁰⁻²²。また、抗精神病薬もしくは他の向精神薬の併用療法の有用性は不確実であり、副作用が増強する可能性が懸念されるため、SGA の単剤療法が推奨されている²⁰⁻²²。

本邦においては、1996 年に risperidone (リスパダール[®], ヤンセンファーマ) が SGA として初めて上市されて以降²³、多くの抗精神病薬が承認されているが、依然として統合失調症

は治療満足度、薬剤貢献度ともに他疾患と比較して低く、新薬開発のターゲットとなる領域である²⁴。本邦における抗精神病薬の開発状況としては、2018年1月に brexpiprazole (レキサルティ®, 大塚製薬)が承認され²⁵, 欧米諸国ではすでに承認済みの lurasidone, ziprasidone, cariprazine についても第III相試験が実施されている。また、新しい作用機序を持つ薬剤として選択的 α_7 ニコチン受容体部分作動薬である encenicline (EVP-6124, MT-4666), グリシン再取り込み阻害作用を有する bitopertin が開発されるなど、抗精神病薬の開発自体は活発であることがわかる^{26,27}。しかしながら、抗精神病薬を含む精神疾患領域の治療薬開発の成功率は他疾患と比較して低いことが知られている^{28,29}。その要因として、薬剤の持つ有効性や安全性における特性以外にも、臨床試験デザイン、試験実施方法、被験者の試験脱落などの様々な要因が試験の成否に影響することが挙げられる。実際、2014~2018年の5年間で米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) が承認した新規医薬品 213 品目のうち、精神疾患領域で承認された品目は 4 剤のみである³⁰⁻³⁴。そのため、抗精神病薬の臨床試験における有効性や安全性に関する情報、試験結果に影響する要因を定量化することは、抗精神病薬の臨床開発において有用な情報となり、開発効率化につながることを期待される。

MBMA は公開されたデータソースから得られる要約データを対象とし、母集団解析の理論を用いてモデルを構築する手法である。複数の臨床試験結果を統合し、統計的手法を用いて解析する方法として、従来から meta-analysis が用いられてきたが、直接対比較試験の結果しか統合できないため、解析可能なデータは限定的である。直接対比較されていない試験結果を統合し、薬剤の間接比較を可能とする方法として network meta-analysis が開発されたが、薬効の経時推移や用量反応関係を考慮することができない。一方、MBMA は直接対比較されていない薬剤の間接比較や、経時データ・用量反応関係のモデル化、さらには患者背景・試験デザインといった影響因子 (共変量) の探索が可能となる。そのため、通常の meta-analysis と比較して柔軟性が高く、利用可能なデータと得られる知見が増えることが期待される。本研究で対象とした抗精神病薬においても、多様な臨床試験デザインを有することが想定されるため、より広範なデータを活用できる MBMA の有用性は高いと考えられる。

本研究では、既存の抗精神病薬の中で第一選択薬とされる SGA に関する MBMA を実施し、有効性と試験脱落率に関する情報、試験結果の変動要因を定量的に評価することで、抗精神病薬の臨床開発に関して有用な情報を提供することを目的とした。

2 方法

MBMA は (I) データベースを用いた文献選択, (II) 文献から解析対象の指標と共変量に関する情報の抽出, (III) モデル構築の手順で行う。以下にその詳細を示す。

2-1 文献選択

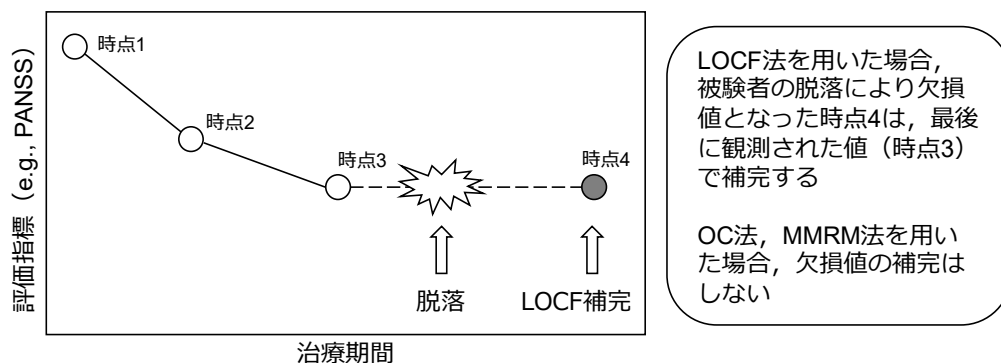
文献検索は, PubMed, Cochrane Library (cochrane central register of controlled trials), 臨床試験登録サイトである ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) の 3 つのデータベースを使用し, 2017 年 4 月時点に実施した。文献検索に使用した薬剤の一般名, 商品名, 開発コードを **Table 1-1** に示した。文献検索のキーワードとして, [一般名 or 商品名 or 開発コード] and schizophrenia and PANSS and [randomized or double blind] を設定した。

Table 1-1 The words used in the literature search.

Generic name	Brand name	Code name
Aripiprazole	Abilify	OPC-14597, OPC-31, BMS-337039
Asenapine	Saphris	ME2136, ORG5222
Blonanserin	Vraylar	AD-5423, DSP-5423
Brexpiprazole	Rexulti	OPC-3471, OPC-331, Lu AF41156
Cariprazine	Vraylar	MP-214, RGH-188
Clozapine	Clozaril	LX100-129, HF-1854
Iloperidone	Fanapt	ILO522-NXA, VYV-683
Lurasidone	Latuda	
Olanzapine	Zyprexa	LY170053
Paiperidone	Invega	JNS007ER, R076477
Perospirone	Lullan	SM-9018
Quetiapine	Seroquel	FK949, ICI204636
Risperidone	Risperdal	R64766
Ziprasidone	Geodon	

データベースより得られた文献の選択基準は (1) 無作為化二重盲検試験, (2) 統合失調症または統合失調感情障害の患者を対象とした試験, (3) 有効性の指標として陽性症状・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) を用いた試験とした。また, 短期間の有効性・安全性を比較するため, (4) 治療期間が 56 日 (8 週間) 以内の試験とした。統合失調症の診断基準として, 米国精神医学会が定めた精神疾患の診断基準である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), または世界保健機関の国際疾病分類である International Classification of Diseases (ICD) を用いた試験を対象とした。各試験で適用された PANSS の解析手法 (欠損値の取り扱い方法) が異なっていたため, 解析手法として last observation carried forward (LOCF) 法, mixed-model repeated-measures (MMRM) 法, observed case (OC) 法のいずれかを用いた試験を選択した。LOCF 法は欠損値を最後に観測された値で補完する方法, MMRM 法は欠損値を補完せず, 混合効果モデルを用いた反復測定データ解析, OC 法は欠損値を補完せず, 得られた観測値のみで解析する方法である。

LOCF法による欠損値補完の概略図



文献の除外基準は (1) 注射剤を用いた試験 (2) SGA 単剤療法以外の試験 (3) 治療抵抗性・難治性の患者を対象とした試験 (4) クロスオーバー試験の第 1 期のデータが取得できない試験 (5) 臨床用量の範囲外で投与した試験とした。

文献探索および選択は各データベースでのキーワード検索, データベース間の重複削除, 選択基準・除外基準を用いたスクリーニング・適格性評価の順に実施した。

2-2 データ抽出

選択した文献の本文, table, figure, supplement のいずれかからデータ抽出を行った。

有効性の評価指標として PANSS を用いた。PANSS は Table 1-2 に示す陽性尺度 7 項目、陰性尺度 7 項目、総合精神病理評価尺度 16 項目の計 30 項目から構成される。評価者が各項目に 1 (症状なし) ~7 (最重度) のスコアをつけることで精神状態を評価する尺度である³⁵。PANSS は精神状態の総合的な評価が可能な評価尺度として高い信頼性及び妥当性が確認されており、国内外の統合失調症を対象とした臨床試験で広く使用されている。本研究では、PANSS の合計スコア (PANSS total), 陽性尺度 (PANSS positive subscale), 陰性尺度 (PANSS negative subscale) を収集し、それぞれのモデルを構築した。PANSS total は 30 から 210 の範囲、PANSS positive subscale, PANSS negative subscale は 7 から 49 の範囲のスコアを取り得、スコアの減少は症状の改善を表す。

Table 1-2 The structure of the 30 Positive and Negative Syndrome Scale items.

陽性尺度	陰性尺度	総合精神病理尺度	
1 妄想	1 情動の平板化	1 心気症	9 不自然な思考内容
2 概念の統合失調	2 情動的引き籠り	2 不安	10 失見当識
3 幻覚による行動	3 疎通性の障害	3 罪責感	11 注意の障害
4 興奮	4 受動性・意欲低下による社会的引き籠り	4 緊張	12 判断力と病識の欠如
5 誇大性	5 抽象的思考の困難	5 衒奇症と不自然な姿勢	13 意志の障害
6 猜疑心	6 会話の自発性と流暢さの欠如	6 抑うつ	14 衝動性の調節障害
7 敵意	7 常同的思考	7 運動減退	15 没入性
		8 非協調性	16 自主的な社会回避

統合失調症を含む精神疾患領域の臨床試験では、他疾患と比較して試験からの脱落率が高いため、試験脱落率が臨床試験のエンドポイントとして用いられることが多い。試験脱落率は、薬剤の忍容性、有害事象、有効性の欠如、服薬アドヒアランス等を反映していると考えられる。本研究では、脱落の理由別に、全体の試験脱落率、有害事象による脱落率 (adverse event, AE)、有効性の欠如による脱落率 (lack of efficacy, LOE) を収集し、それぞれのモデルを構築した。

各試験・治療群の患者背景 (罹病期間, 年齢, 性別, 体重, body mass index), 試験デザイン (患者人数, プラセボ群の有無, 各薬剤の用量, 試験期間中の用量調節の可否, 解析手法) の情報を文献中から収集した。

解析データセットの作成は R ver. 3.5.0, Microsoft Excel 2016 を用いた。文献中の figure からのデータ抽出は Getdata Graph Digitizer[®] version 2.26 (<http://getdata-graph-digitizer.com>) を用いた。

2-3 モデル構築

モデル構築は非線形混合効果モデル解析法 (non-linear mixed effect model, NONMEM) を用いて行った。解析ソフトウェアは NONMEM® 7.3.0 (ICON development solutions) を用いた。推定アルゴリズムは、有効性の評価指標に対して first-order conditional estimation method with η - ε interaction (FOCE-INTER) 法、試験脱落率に対して laplacian 法を採用した。

2-3-1 PANSS

PANSS total, PANSS positive subscale, PANSS negative subscale の経時推移を記述するモデルとして exponential model を採用した (Eq. 1-1, 1-2)。PANSS total は 30 から 210 の範囲、PANSS positive subscale, PANSS negative subscale は 7 から 49 の範囲のスコアを取り得ることから、ロジット関数 (logit^{-1}) を用いた (Eq. 1-3, 1-4)。ロジット関数は 0 から 1 の範囲を取る関数であり、シミュレーション時にスコアの範囲外の値が発生しないようにする目的で用いた。

PANSS total

$$PANSS(t) = 180 \times BSL \times \{1 - EFF \times (1 - e^{-K \times t})\} + 30 \quad (\text{Eq. 1-1})$$

PANSS positive/negative subscale

$$PANSS(t) = 42 \times BSL \times \{1 - EFF \times (1 - e^{-K \times t})\} + 7 \quad (\text{Eq. 1-2})$$

$$BSL = \text{logit}^{-1} \left(\theta_{\text{baseline}} + \eta_{\text{study}} + \frac{\eta_{\text{arm}}}{\sqrt{n/100}} \right) \quad (\text{Eq. 1-3})$$

$$EFF = \text{logit}^{-1} (E_{\text{plcb}} + E_{\text{drug}} + \theta_{\text{analysis}} + \eta_{\text{study}}) \quad (\text{Eq. 1-4})$$

BSL , PANSS スコアの baseline 値のロジット関数

EFF , 治療効果のロジット関数

E_{plcb} , プラセボ効果

E_{drug} , 薬効

K , PANSS スコアの減少速度定数

θ_{baseline} , PANSS スコアの baseline 値 (ロジット関数中の推定値)

θ_{analysis} , 解析手法の影響

η_{study} , 試験間変動

η_{arm} , 群間変動

n , 各群の被験者数

実測値より, 文献間の解析手法の違いによる PANSS 経時推移への影響が認められたため, 赤池情報量基準 (Akaike's information criterion, AIC) に基づき, 解析手法の影響 (θ_{analysis}) を薬効の共変量として推定した. 各薬剤の薬効 (E_{drug}) は, 用量に依存しない constant model, 用量依存的な E_{max} model を候補とした.

試験間変動 (inter study variability, ISV), 群間変動 (inter arm variability, IAV), 残差変動 (residual unexplained variability, RUV) の3階層の変量効果を仮定した。ISVは試験間で選択・除外基準などが異なることに起因するため, 被験者数の影響を受けずに存在する。IAVは同一試験内でランダムに生じる患者背景の偏り, RUVはランダムに生じるスコアのばらつきなどに起因するため, 被験者数の影響を受け, 被験者数が大きい程ばらつきは小さくなる³⁶。そのため, IAV, RUVは各群の被験者数の平方根で除することで重みづけした。試験間変動は治療効果 (EFF), baseline値で推定した。IAVはbaseline値で推定した。残差変動誤差モデルとして, **Eq. 1-5**に示す付加誤差モデルを仮定した。

$$Y_{jkt} = Y'_{jkt} + \frac{\varepsilon_{jkt}}{\sqrt{n_{jk}/100}} \quad (\text{Eq. 1-5})$$

Y_{jkt} , 対象試験 j 群 k の時点 t における実測値

Y'_{jkt} , 対象試験 j 群 k の時点 t における予測値

ε_{jkt} , Y_{jkt} に対する変量効果

n_{jk} , 対象試験 j 群 k の被験者数

2-3-2 全体の試験脱落率

経時的な試験からの脱落に対して、パラメトリックな生存時間解析の手法を用いた。生存時間解析は、イベントが起きるまでの時間とイベントの間の関係を記述する解析手法である。本研究では、被験者の試験からの脱落をイベントとした。ある時点における瞬間のイベント発生率を表すハザード関数は exponential model (Eq.1-6), Weibull model (Eq.1-7), Gompertz model (Eq.1-8) を検討した。試験脱落率は Eq. 1-9 に示す生存関数で推定した。

$$h_0(t) = \lambda \quad (\text{Eq. 1-6})$$

$$h_0(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} \quad (\text{Eq. 1-7})$$

$$h_0(t) = \lambda e^{\gamma t} \quad (\text{Eq. 1-8})$$

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\left(\beta_m + \eta_{study} + \frac{\eta_{arm}}{\sqrt{n/100}}\right)$$

$$\text{Patient remaining}(t) = \exp\left(-\int_0^t h(t)dt\right) \quad (\text{Eq. 1-9})$$

$h_0(t)$, ハザード関数

λ , 尺度パラメータ

γ , Weibull 分布または Gompertz 分布の形状パラメータ

β_m , 薬剤 m の推定値

η_{study} , 試験間変動

η_{arm} , 群間変動

n , 各群の被験者数

$\text{Patient remaining}(t)$, 生存関数

残差変動は予測値の標準誤差で重みづけした (Eq. 1-10) ³⁷.

$$Y_{jkt} = Y'_{jkt} + \sqrt{\frac{Y'_{jkt} \times (1 - Y'_{jkt})}{n_{jk}}} \quad (\text{Eq. 1-10})$$

Y_{jkt} , 対象試験 j 群 k の時点 t における実測値

Y'_{jkt} , 対象試験 j 群 k の時点 t における予測値

n_{jk} , 対象試験 j 群 k の被験者数

2-3-3 試験脱落率 (AE, LOE)

試験終了時における有害事象による脱落率, 有効性の欠如による脱落率に対してロジスティック解析を用いた (Eq. 1-11). 残差変動誤差モデルは Eq.1-10 に示す式を用いた.

$$\text{Dropout (AE, LOE)} = \text{logit}^{-1}(\beta_m + \eta_{study}) \quad (\text{Eq. 1-11})$$

β_m , プラセボまたは各薬剤群の推定値

η_{study} , 試験間変動

2-3-4 共変量探索

試験デザイン，患者背景情報を有効性・試験脱落率に対する共変量候補として，有意性の高いものから順次モデルに組み込んだ（forward inclusion 法）．その後，複数の共変量が組み込まれた場合，個々の共変量の有意性に関して当該共変量をモデルから引き抜くことで検証した（backward exclusion 法）．各因子のパラメータに対する影響を検証するにあたり，解析対象集団の中央値で各群の値を標準化したべき乗モデル（Eq. 1-12）及び線形モデル（Eq. 1-13），各因子の影響力を推定値としたモデル（Eq. 1-14）を用いた．

$$P_{ijk} = P_{ipop} \times \left(\frac{COV_{yjk}}{COV_{med,y}} \right)^\theta \quad (\text{Eq. 1-12})$$

$$P_{ijk} = P_{ipop} \times (COV_{yjk} - COV_{med,y}) \times \theta \quad (\text{Eq. 1-13})$$

$$P_{ijk} = P_{ipop} + \theta x \quad (\text{Eq. 1-14})$$

P_{ijk} , 対象試験 j 群 k におけるパラメータ i

P_{ipop} , パラメータ i の母集団平均値

COV_{yjk} , 対象試験 j 群 k における共変量 y の値

$COV_{med,y}$, 共変量 y の中央値

θ , 各因子の影響を表す推定値

x , 各因子の状態を示す係数（ex. プラセボ対照試験 = 0, 実薬対照試験 = 1）

Forward inclusion 法，backward exclusion 法における有意性は，NONMEM により算出される対数尤度関数の-2 倍値である目的関数値（objective function value, OFV）の差を用いた尤度比検定により判断し，それぞれ有意水準を 5%，1%として行った．なお，最終モデルに共変量を組み込むか否かは推定パラメータの臨床的意義やパラメータ推定の安定性を考慮しつつ行った．

2-3-5 モデルの妥当性評価

モデル構築後、その妥当性について goodness-of-fit (GOF) プロット, prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) プロット, observed vs. predicted プロット, case-deletion diagnosis (CDD) 法, bootstrap 法により検証した。

GOF プロットでは、実測値と母集団予測値 (population prediction, PRED) 及び経験的ベイズ推定値 (empirical Bayesian estimate, EBE) からの個別予測値 (individual prediction, IPRED) の相関性, 条件付き重み付き残差 (conditional weighted residual, CWRES) と治療期間及び PRED の相関性, 個別重み付き残差 (individual weighted residual, iwRES) の絶対値と IPRED の相関性を評価した^{38,39}。尚, PANSS スコアについては実測値, PRED, IPRED はそれぞれベースライン値からの変化量として算出し, それぞれの相関性を評価した。

pcVPC 法では、最終モデルの推定値に基づき, シミュレーションデータを 1000 回発生させた。シミュレーションデータにおける中央値, 5/95 パーセンタイル点と実測値を比較することで, モデルの妥当性を評価した^{40,41}。

CDD 法では、オリジナルデータセットから 1 試験ずつ除外したデータセットを用いて, 最終モデルに基づくパラメータ推定値を得た。それらとオリジナルデータセットから得られた推定値を比較することで, 各試験のパラメータ推定値に対する影響力を評価した⁴²。

Bootstrap 法では、オリジナルデータセットからの復元抽出を行い, 1000 個の bootstrap データセットを作成した。それらに対する最終モデルにおけるパラメータ推定後, その中央値と 2.5/97.5 パーセンタイル点から求めた 95%信頼区間 (confidence interval, CI) を算出し, 元の推定値と比較することで推定パラメータの妥当性を評価した⁴³。

Observed vs. predicted プロットでは、最終モデルの推定値に基づいて発生させたシミュレーションデータ (n = 1000) における中央値, 90%予測区間と実測値を比較することで, モデルの妥当性を評価した。

pcVPC, CDD, bootstrap の実行には `prel-speaks-NONMEM ver. 4.8.1` を用いた^{44,45}。各プロットの作成には `R ver. 3.5.0` を用いた。

2-4 最終モデルに基づくシミュレーション

最終モデルに基づき、以下に示す2つのシミュレーションを行った。

2-4-1 試験デザインが有効性・試験脱落率に及ぼす影響の検討

構築した最終モデルの母集団平均値に基づき、共変量として検出された因子、解析手法（LOCF, MMRM, OC）が PANSS total, 試験脱落率の経時的推移に与える影響をシミュレーションにより評価した。

2-4-2 各薬剤の有効性・試験脱落率の比較

各薬剤の治療開始42日時点における baseline 値からの PANSS 変化量（合計スコア, 陽性尺度, 陰性尺度）、試験からの脱落率（全体の脱落率, AE による脱落率, LOE による脱落率）をシミュレーションにより比較した。各指標の中央値と95%信頼区間は, bootstrap 法により得られた1000個の母集団平均値から算出した。

3 結果

3-1 文献選択

2017年4月時点において、Pubmed, Cochrane Library, ClinicalTrials.govの3つのデータベースを用いた検索を行い、重複を除いた944報の文献について選択基準の評価を行った。そのうち計79試験(9薬剤)が選択基準を満たし、解析対象とした。得られた文献に関する情報は **Appendix table 1** に示した。文献検索及びスクリーニングの過程は **Fig. 1-1** に示した。

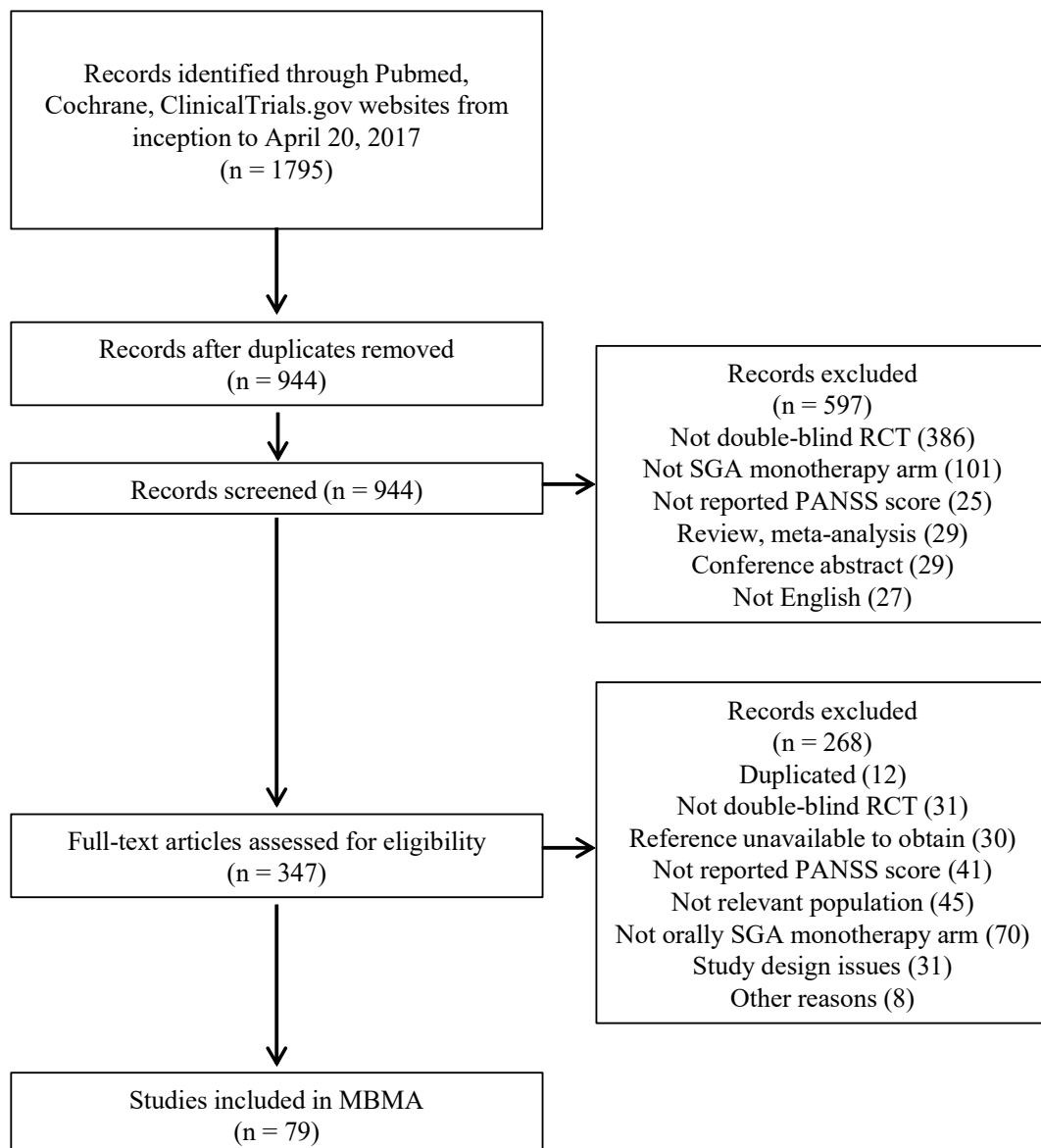


Fig. 1-1 Flow chart demonstrating the inclusion and exclusion of studies into the analysis.

3-2 データ抽出

解析対象の文献から PANSS total 1160 点 (79 試験), PANSS positive subscale 476 点 (56 試験), PANSS negative subscale 463 点 (57 試験) が得られた。全体の試験脱落率は 346 点 (76 試験), 有害事象による脱落率は 174 点 (72 試験), 有効性の欠如による脱落率は 168 点 (68 試験) 得られた。PANSS の baseline からの減少量は, プラセボ群と比較して薬剤服用群で増加する傾向が認められた (Fig. 1-2 A-C)。全体の試験脱落率, 有効性の欠如による脱落率はプラセボ群と比較して薬剤服用群で低下する傾向が認められた (Fig. 1-2 D, F)。有害事象による脱落率はプラセボ群と薬剤服用群で大きな違いは認められなかった (Fig. 1-2 E)。

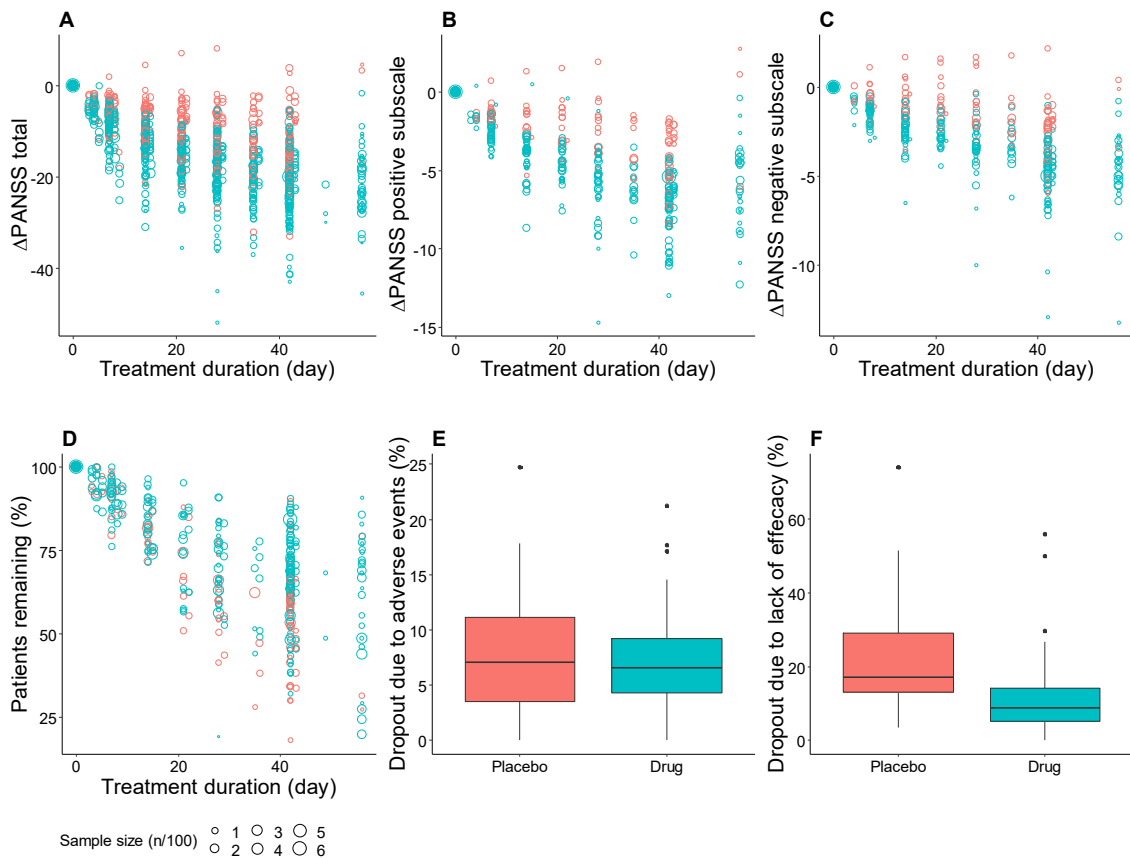


Fig. 1-2 The time profiles and boxplots for (A) PANSS total, (B) PANSS positive subscale, (C) PANSS negative subscale, (D) Patient remaining, (E) Dropout rate due to adverse events, (F) Dropout rate due to lack of efficacy. Delta (Δ) is a difference between the baseline values and the observed values. Red and blue circles represent placebo and drug arm. The size of the points represents the sample size.

各試験で適用された解析手法（LOCF, MMRM, OC）と PANSS 経時推移の関係を **Fig. 1-3** に示した。PANSS の baseline からの変化量に解析手法の影響が認められ、解析手法が $OC > MMRM > LOCF$ の試験の順に変化量が大きい傾向が認められた。

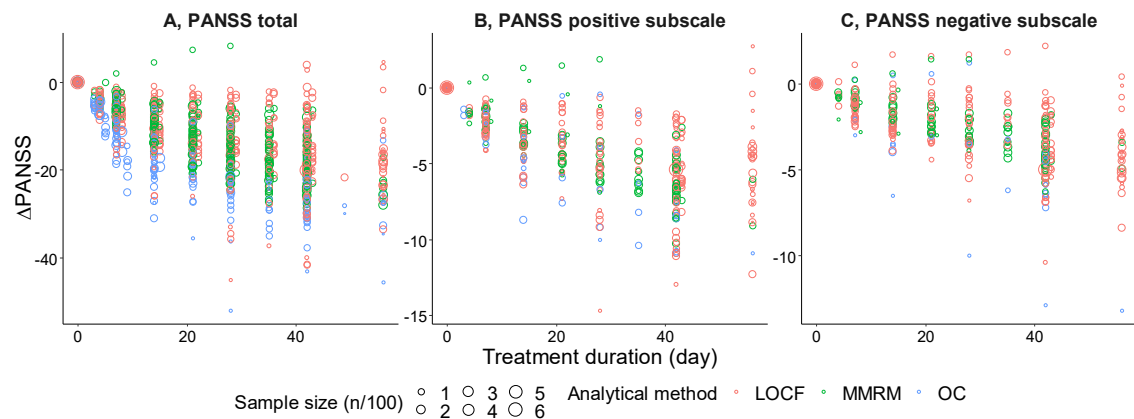


Fig. 1-3 Effects of analytical methods on (A) PANSS total score, (B) PANSS positive subscale, (C) PANSS negative subscale. Delta (Δ) is defined as a difference between the baseline values and the observed values. Red, green and blue circles represent the PANSS score using the LOCF, MMRM, and OC method. The size of the points represents the sample size.

各薬剤（9 薬剤）の用量と試験終了時点における PANSS total のベースラインからの変化量を **Fig. 1-4** に示した。同一用量内においても大きな試験間変動が認められ、明確な用量反応関係は確認できなかった。そのため、モデル構築には各薬剤の臨床用量で投与されたデータのみを用い、薬効は用量に依存しない constant model を用いた。各薬剤の臨床用量は医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）または FDA の承認用量とし、**Table 1-3** に示した。

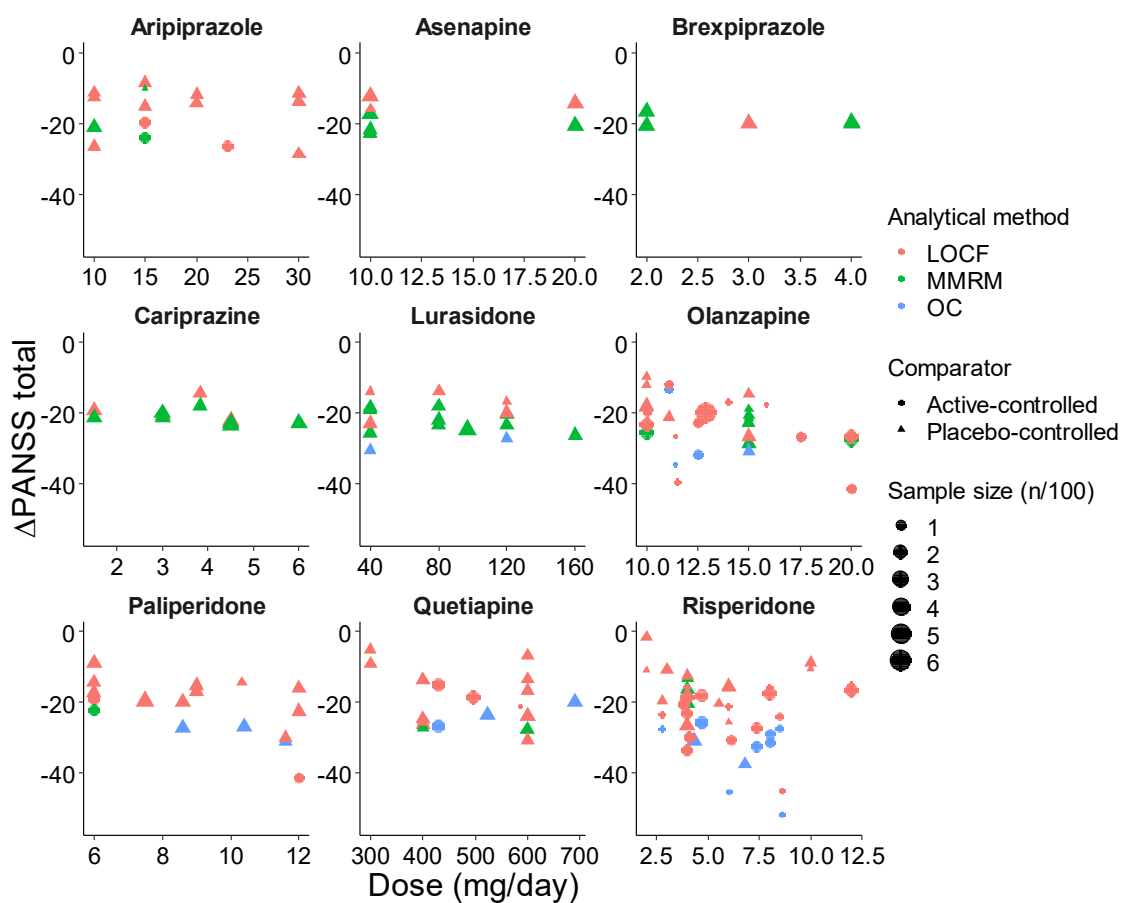


Fig. 1-4 Dose-response relationships for each drug. Delta (Δ) is defined as a difference between the baseline values and the observed values.

Table 1-3 Therapeutic dose range for each drug.

	Therapeutic dose (mg/day)	Dose included in the analysis
Aripiprazole	6-30	10-30
Asenapine	10-20	10-20
Brexpiprazole	2-4	2-4
Cariprazine	1.5-6	1.5-6
Lurasidone	40-160	40-160
Olanzapine	10-20	10-20
Paiperidone	6-12	6-12
Quetiapine	150-750	300-691
Risperidone	2-12	2-12

解析対象とした 79 試験（190 群）の試験デザイン，患者背景情報を **Table 1-4** に示した。治療期間の中央値は 42 日，各治療群の被験者数の中央値は 106 人であった。全 79 試験のうち，プラセボ対照試験が 53 試験，実薬対照試験が 26 試験であった。最も使用されていた解析手法は LOCF 法であった。

Table 1-4 Summary of study characteristics.

	Median (min-max) or number
Number of trials / arms	79 / 190
Sample size per arm	106 (16-600)
Treatment duration (days)	42 (14-56)
Comparator (placebo controlled / active controlled)	53 / 26
Method of administration (titration / non titration)	29 / 50
Dosing design (fixed dose / flexible dose)	49 / 30
Analytical method (LOCF / MMRM / OC)	137 / 64 / 31
Baseline PANSS total	94.4 (77.3-124.4)
Age (year)	37.9 (13.6-71.4)
Gender (male%)	67 (32-94)
Publish year (year)	2009 (1993-2017)

LOCF, last observation carried forward; MMRM, mixed-model repeated-measures; OC, observed case.

3-3 モデル構築

3-3-1 PANSS

PANSS の経時推移に、各試験で適用された解析手法の影響が認められたため (Fig. 1-3), その影響を薬効の共変量 (θ_{analysis}) として推定したところ, AIC が有意に低下した (Table 1-5). また, CWRES と PRED, 治療期間依存的なバイアスが大きく改善した (Fig. 1-5).

Table 1-5 AIC before and after considering the analytical method.

	Model 1 (Not estimated θ_{analysis})	Model 2 (Estimated θ_{analysis})	Δ AIC
PANSS total	4511.446	3362.078	1149.37
PANSS positive subscale	766.362	530.743	235.62
PANSS negative subscale	516.996	416.546	100.45

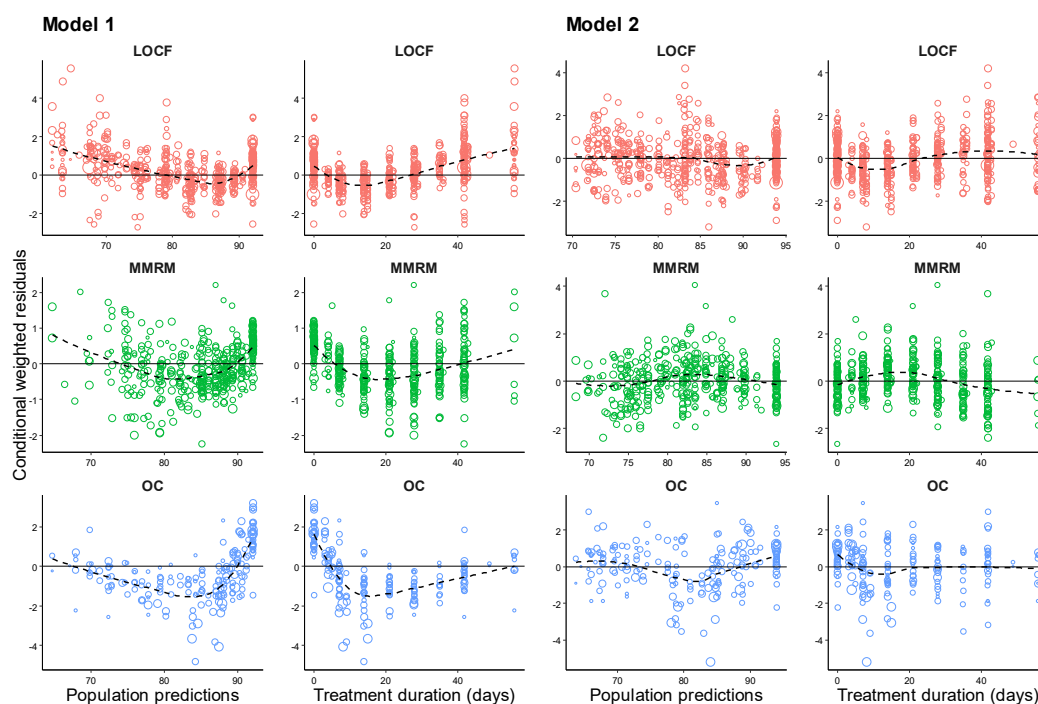


Fig. 1-5 Goodness-of-fit plots before and after considering the analytical method. Red, green and blue plots represent LOCF, MMRM, and OC method. Dashed lines represent the spline curves. The size of the points represents the sample size.

PANSS total, positive subscale, negative subscale の最終モデルにおけるパラメータ推定値と bootstrap 法の結果を合わせて **Table 1-6** に示した。一部のパラメータで相対標準誤差 (relative estimation error, RSE) が 30%を超えたものの、いずれも 50%を下回っていたため許容範囲内とした。

共変量探索の結果, PANSS total, PANSS positive subscale, PANSS negative subscale のいずれにおいても, プラセボ群の有無の影響が有意な共変量としてモデルに組み込まれた (**Eq. 1-15**)。実薬対照試験では, プラセボ対照試験と比較して効果が増加することが推定された。

$$EFF = \text{logit}^{-1}(E_{plcb} + E_{drug} + \theta_{analysis} + \theta_{ac}x) \quad (\text{Eq. 1-15})$$

θ_{ac} , 実薬対照試験の影響 (x , プラセボ対照試験 = 0, 実薬対照試験 = 1)

Bootstrap 法により得られた母集団パラメータ推定値の中央値は, 元の推定値と類似しており, 最終モデルの頑健性が確認できた (**Table 1-6**)。また, 各共変量の影響力の 95% CI が 0 を含まないことから, 統計的有意性が確認された。

Table 1-6 Population parameter estimates for PANSS analysis.

Parameter	PANSS total				PANSS positive subscale				PANSS negative subscale			
	Estimate (RSE%)	Median	95%LLCI	95%ULCI	Estimate (RSE%)	Median	95%LLCI	95%ULCI	Estimate (RSE%)	Median	95%LLCI	95%ULCI
Baseline (θ_1) ^a	0.355 (0.9)	0.355	0.349	0.362	0.415 (1.8)	0.415	0.399	0.430	0.393 (1.8)	0.393	0.379	0.406
E_{plcb}	-2.57 (4.6)	-2.59	-2.82	-2.34	-2.44 (5.5)	-2.49	-2.84	-2.22	-2.72 (7.1)	-2.75	-3.16	-1.79
K (/week)	0.360 (6.8)	0.359	0.315	0.411	0.327 (9.6)	0.330	0.274	0.424	0.256 (15.5)	0.257	0.0826	0.351
E_{drug} (Aripiprazole)	0.727 (11.6)	0.748	0.568	1.01	0.805 (10.5)	0.819	0.639	1.07	0.802 (13.8)	0.833	0.619	1.65
E_{drug} (Asenapine)	0.873 (26.7)	0.872	0.451	1.41	0.717 (30.5)	0.692	0.396	1.46	0.756 (27.5)	0.748	0.483	1.80
E_{drug} (Brexipiprazole)	0.509 (20.8)	0.508	0.317	0.719	0.446 (23.3)	0.446	0.318	0.664	0.610 (17.5)	0.610	0.461	0.842
E_{drug} (Cariprazine)	0.630 (9.1)	0.635	0.455	0.780	0.652 (7.7)	0.656	0.498	0.762	0.881 (9.3)	0.890	0.555	1.52
E_{drug} (Lurasidone)	0.692 (9.8)	0.695	0.535	0.882	0.735 (18.4)	0.735	0.525	1.18	0.465 (31.6)	0.469	0.248	0.919
E_{drug} (Olanzapine)	0.994 (9.7)	1.00	0.822	1.28	1.10 (13.4)	1.10	0.811	1.49	0.835 (22.9)	0.868	0.488	1.70
E_{drug} (Paliperidone)	0.918 (12.0)	0.933	0.734	1.20	0.975 (12.7)	0.984	0.741	1.28	0.734 (20.4)	0.767	0.421	1.49
E_{drug} (Quetiapine)	0.738 (14.4)	0.715	0.414	0.954	0.726 (25.3)	0.738	0.183	1.05	0.457 (40.5)	0.426	-0.448	1.05
E_{drug} (Risperidone)	0.842 (12.0)	0.864	0.624	1.09	1.25 (9.4)	1.28	1.01	1.49	0.912 (12.1)	0.946	0.630	1.43
θ_{MMRM}	1.15 (4.8)	1.15	1.06	1.30	1.23 (4.4)	1.23	1.17	1.91	1.19 (2.0)	1.19	0.883	1.63
θ_{OC}	1.44 (3.9)	1.44	1.32	1.63	1.33 (14.1)	1.33	0.633	1.78	0.953 (29.1)	0.960	0.515	3.47
θ_{ac}	0.377 (36.6)	0.367	0.107	0.667	0.543 (33.1)	0.569	0.171	0.958	0.471 (39.1)	0.468	0.102	0.910
ISV Baseline (ω^2) ^b	0.0153 (32.9)	0.0157	0.00778	0.0286	0.0498 (23.7)	0.0489	0.0286	0.0755	0.0474 (21.5)	0.0468	0.0289	0.0681
ISV EFF (ω^2) ^b	0.296 (23.8)	0.295	0.184	0.473	0.303 (22.4)	0.293	0.154	0.461	0.361 (35.5)	0.348	0.149	1.38
IAV Baseline (ω^2) ^b	0.0024 (16.9)	0.00218	0.00152	0.00300	0.00320 (22.8)	0.00296	0.00154	0.00444	0.00340 (26.2)	0.00322	0.00162	0.00508
Additive error	1.79 (5.3)	1.74	1.57	1.93	0.563 (6.9)	0.541	0.466	0.626	0.478 (14.6)	0.459	0.339	0.596

^a Baseline = $\theta_1 * 180 + 30$ (PANSS total), $\theta_1 * 42 + 7$ (PANSS positive and negative subscale). ^b Values are in the logit scale. PANSS, positive and negative syndrome scale; 95%LLCI, lower limit of 95% confidence interval; 95%ULCI, upper limit of 95% confidence interval; RSE, relative standard error; E_{plcb} , placebo effect; E_{drug} (X), drug X effect; K, rate constant of PANSS reduction effect; MMRM, mixed-model repeated-measures; OC, observed case; AC, active-controlled study; ISV, inter-study variability; IAV, inter-arm variability.

PANSS total, positive subscale, negative subscale の最終モデルにおける GOF プロットを **Fig. 1-6, 1-7, 1-8** に示した. なお, 実測値, PRED, IPRED は, それぞれの baseline 値からの変化量で示した. 実測値と PRED, IPRED は良好な相関が確認できた. $|IWRES|$ と IPRED の関係にバイアスは認められなかった. CWRES と PRED, 治療期間の関係より, PANSS スコア 依存的, 治療期間依存的なバイアスも許容範囲内であった.

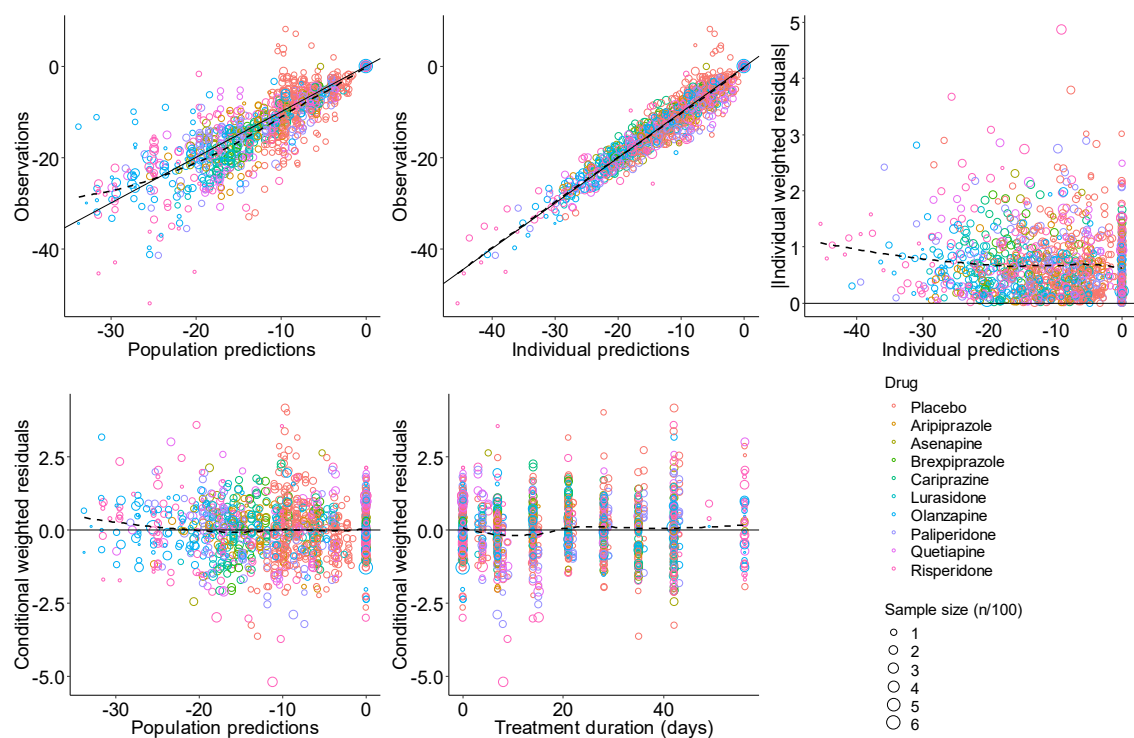


Fig. 1-6 Goodness-of-fit plots of the final model for PANSS total. The dashed lines represent spline curves. The size of the points represents the sample size.

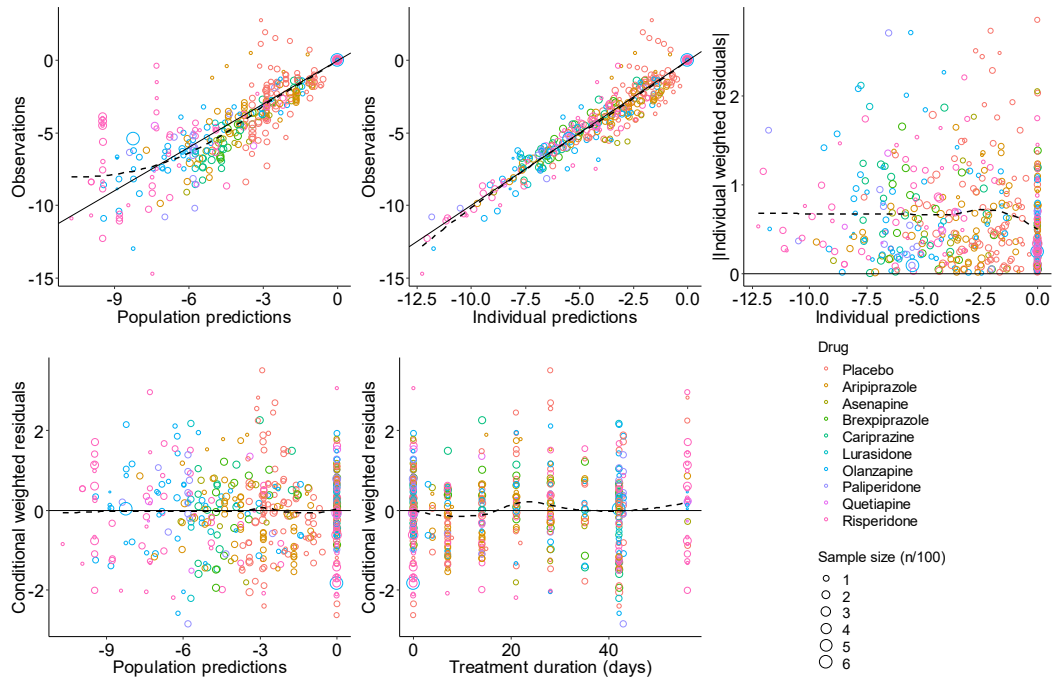


Fig. 1-7 Goodness-of-fit plots of the final model for PANSS positive subscale. The dashed lines represent spline curves. The size of the points represents the sample size.

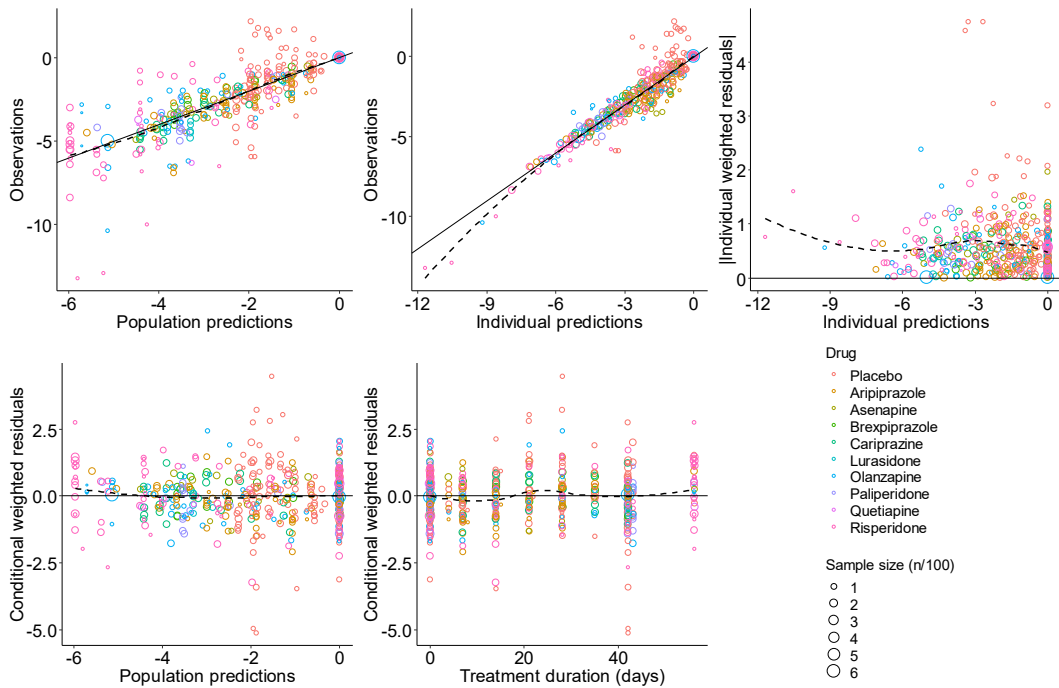


Fig. 1-8 Goodness-of-fit plots of the final model for PANSS negative subscale. The dashed lines represent spline curves. The size of the points represents the sample size.

pcVPCの結果を Fig. 1-9 に示した。モデルから予測した PANSS の経時推移の中央値は、実測値の中央値の推移を良好に再現していることが確認できた。90%予測区間に関しては、PANSS total, positive subscale では実測値の 90 パーセンタイル点を良好に再現していたが、PANSS negative subscale では区間をやや過大予測する傾向が認められた。

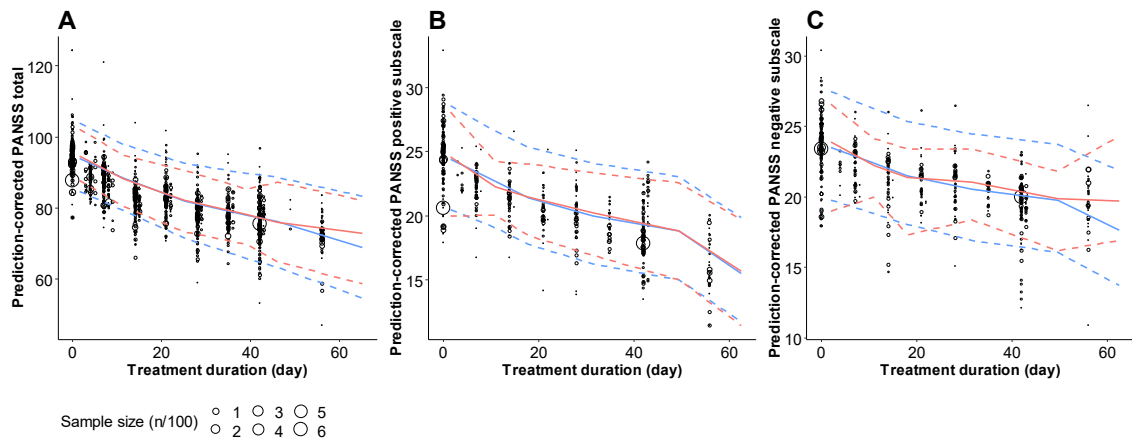


Fig. 1-9 Prediction-corrected visual predictive check plots for (A) PANSS total, (B) PANSS positive subscale, and (C) PANSS negative subscale. The circles represent prediction-corrected observations. Red solid and dashed lines represent the observed median and 90 percentiles, respectively. Blue solid and dashed lines represent the predicted median and 90% prediction intervals, respectively. The size of the points represents the sample size.

PANSS total, positive subscale, negative subscale の最終モデルにおける共変量（プラセボ群の有無の影響）について、CDD 法によりデータセットから 1 試験ずつ除外して再推定した母集団パラメータを **Fig. 1-10** に示した。いずれの試験を除外した場合でも推定値の変化は 30%以内であり、プラセボ群の有無の影響に関する推定値に大きな影響を及ぼす試験はみられなかった。

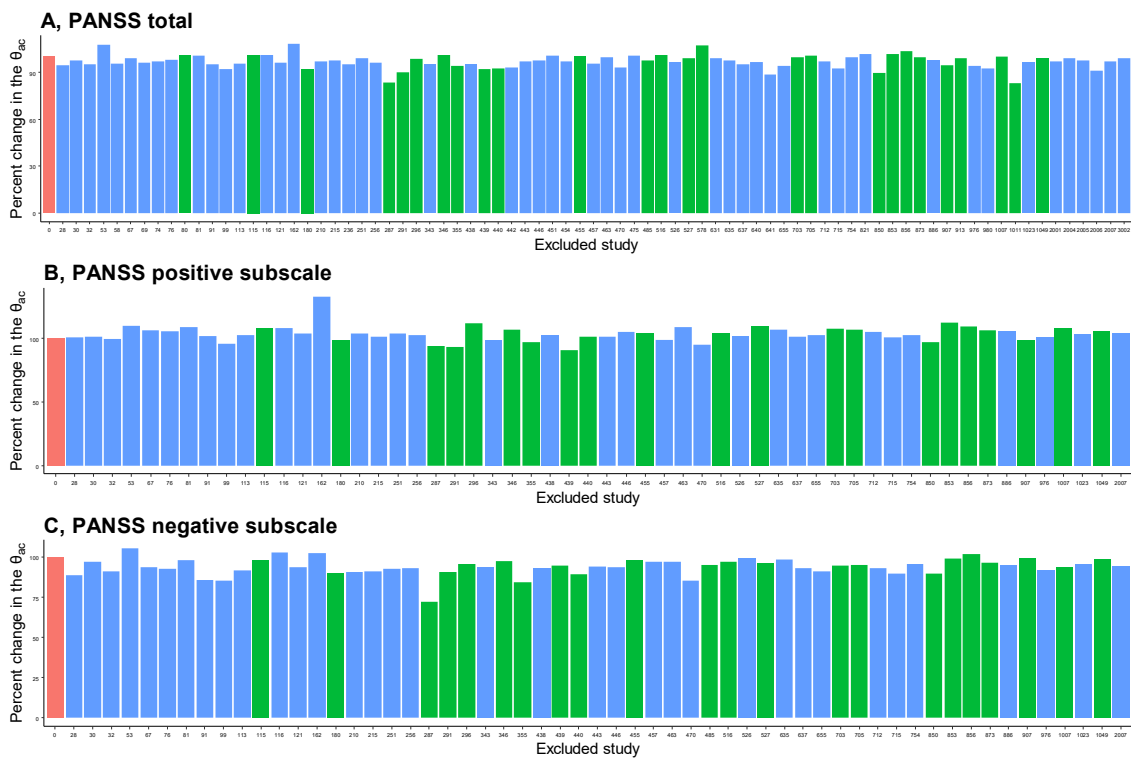


Fig. 1-10 Percent change in the estimated parameter of the covariate effect (θ_{ac}) in case-deletion diagnosis analysis. Red bars represent the estimated parameter with the original data. Blue bars represent those with each placebo-controlled study excluded. Green bars represent those with each active-controlled study excluded.

Fig. 1-11 に PANSS total における observed vs. predicted プロットの一部を示した。モデルから予測した PANSS total の経時推移は、実測値の推移をよく再現していることが確認できた。

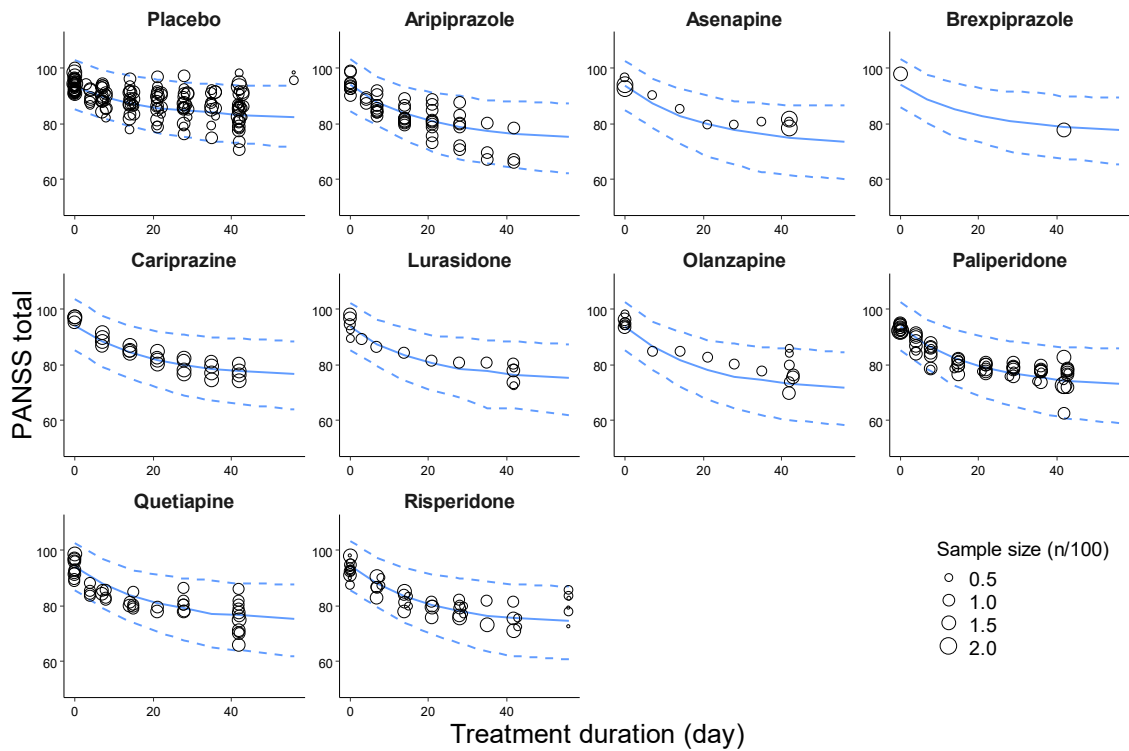


Fig. 1-11 Observed and predicted PANSS total score in placebo-controlled trials using the LOCF method. The blue solid and dashed lines represent the predicted median and 90% prediction intervals. The size of the points represents the sample size.

Fig. 1-12 に PANSS positive subscale における observed vs. predicted プロットの一部を示した。モデルから予測した PANSS positive subscale の経時推移は、実測値の推移を概ねよく再現していることが確認できた。Quetiapine 群において PANSS positive subscale の経時推移をやや過小評価する傾向が認められた。

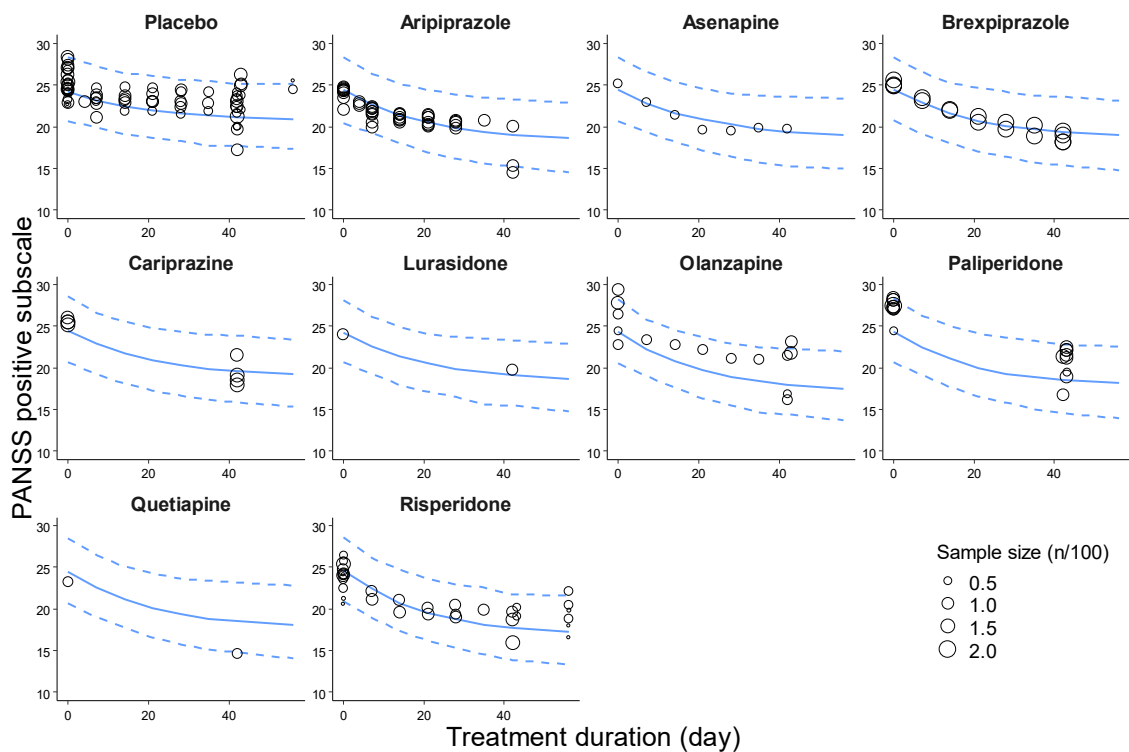


Fig. 1-12 Observed and predicted PANSS positive subscale in placebo-controlled trials using the LOCF method, except for brexpiprazole and quetiapine (using the MMRM method). The blue solid and dashed lines represent the predicted median and 90% prediction intervals. The size of the points represents the sample size.

Fig. 1-13 に PANSS negative subscale における observed vs. predicted プロットの一部を示した。モデルから予測した PANSS negative subscale の経時推移は、実測値の推移をよく再現していることが確認できた。

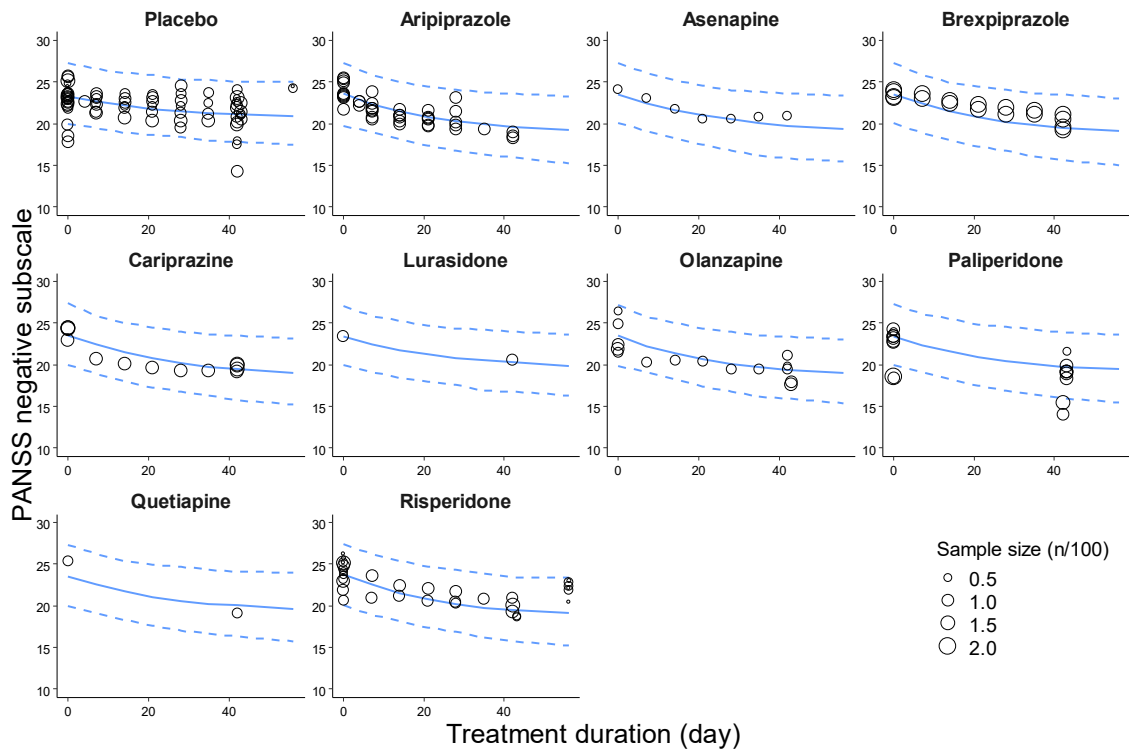


Fig. 1-13 Observed and predicted PANSS negative subscale in placebo-controlled trials using the LOCF method, except for brexpiprazole and quetiapine (using the MMRM method). The blue solid and dashed lines represent the predicted median and 90% prediction intervals. The size of the points represents the sample size.

3-3-2 試験脱落率

経時的な試験脱落率の解析では、ハザード関数として weibull model が選択された (Eq. 1-7)。最終モデルにおけるパラメータ推定値と bootstrap の結果を Table 1-7 に示した。共変量探索の結果、年齢とプラセボ群の有無の影響が有意な共変量としてモデルに組み込まれた (Eq. 1-16)。青年期 (20 歳以下) を対象とした試験、及び実薬対照試験では、試験からの脱落率が低下することが推定された。

$$h(t) = h_0(t) \times \exp(\beta_m + \theta_{age}x_1 + \theta_{ac}x_2) \quad (\text{Eq. 1-16})$$

β_m , 薬剤 m の推定値

θ_{age} , 年齢の影響 (x_1 , 成人 = 0, 青年期 = 1)

θ_{ac} , 実薬対照試験の影響 (x_2 , プラセボ対照試験 = 0, 実薬対照試験 = 1)

Bootstrap 法により得られた母集団パラメータ推定値の中央値は、元の推定値と類似しており、最終モデルの頑健性が確認できた (Table 1-7)。また、各共変量の影響力の 95% CI が 0 を含まないことから、統計的有意性が確認された。

試験終了時における有害事象，有効性の欠如による脱落率の解析にはロジスティック解析を用いた。最終モデルにおけるパラメータ推定値と bootstrap の結果を **Table 1-7** に示した。共変量探索の結果，有害事象による脱落率に関しては，有意な共変量は検出されなかった。有効性の欠如による脱落率に関して，試験期間とプラセボ群の有無の影響が有意な共変量としてモデルに組み込まれた (**Eq. 1-17**)。治療期間が短い試験，及び実薬対照試験では，有効性の欠如による脱落率が低下することが推定された。

$$\text{Dropout}(LOE) = \text{logit}^{-1}\{\beta_m + \theta_{time} \times (\text{Trial duration} - 42) + \theta_{ac}x_1\} \quad (\text{Eq. 1-17})$$

β_m , 薬剤 m の推定値

θ_{time} , 試験期間の影響

θ_{ac} , 実薬対照試験の影響 (x_1 , プラセボ対照試験 = 0, 実薬対照試験 = 1)

Bootstrap 法により得られた母集団パラメータ推定値の中央値は，元の推定値と類似しており，最終モデルの頑健性が確認できた (**Table 1-7**)。また，各共変量の影響力の 95% CI が 0 を含まないことから，統計的有意性が確認された。

Table 1-7 Population parameter estimates for dropout rate analysis.

Parameter	Patient remaining	Bootstrap results			Dropout (AE)	Bootstrap results			Dropout (LOE)	Bootstrap results		
	Estimate (RSE%)	Median	95%LLCI	95%ULCI	Estimate (RSE%)	Median	95%LLCI	95%ULCI	Estimate (RSE%)	Median	95%LLCI	95%ULCI
λ^a	0.0271 (18.2)	0.0262	0.0158	0.0378	-2.43 (4.1)	-2.47	-2.70	-2.27	-1.15 (10.4)	-1.20	-1.43	-0.970
β_{drug} (Aripiprazole)	-0.290 (27.8)	-0.283	-0.459	-0.136	-2.82 (4.3)	-2.84	-3.18	-2.59	-1.78 (9.7)	-1.82	-2.19	-1.47
β_{drug} (Asenapine)	-0.340 (33.5)	-0.335	-0.505	-0.024	-2.48 (11.5)	-2.43	-2.99	-1.90	-2.18 (9.4)	-2.21	-2.59	-1.58
β_{drug} (Brexpiprazole)	-0.313 (6.1)	-0.313	-0.361	-0.272	-2.90 (8.4)	-2.90	-3.33	-2.08	-1.72 (9.2)	-1.76	-2.20	-1.45
β_{drug} (Cariprazine)	-0.166 (46.9)	-0.166	-0.336	-0.0161	-2.67 (5.7)	-2.69	-3.03	-2.40	-1.58 (15.5)	-1.63	-2.03	-1.04
β_{drug} (Lurasidone)	-0.319 (24.5)	-0.321	-0.487	-0.150	-2.57 (6.4)	-2.59	-3.11	-2.27	-1.97 (7.1)	-2.01	-2.40	-1.76
β_{drug} (Olanzapine)	-0.492 (19.7)	-0.483	-0.693	-0.296	-2.81 (4.7)	-2.83	-3.11	-2.55	-2.25 (8.3)	-2.29	-2.73	-1.96
β_{drug} (Paliperidone)	-0.439 (22.0)	-0.437	-0.641	-0.253	-2.92 (3.3)	-2.94	-3.20	-2.77	-2.12 (6.7)	-2.15	-2.48	-1.90
β_{drug} (Quetiapine)	-0.285 (24.2)	-0.280	-0.471	-0.153	-2.87 (3.7)	-2.88	-3.16	-2.67	-1.69 (10.8)	-1.77	-2.30	-1.39
β_{drug} (Risperidone)	-0.443 (14.6)	-0.442	-0.624	-0.315	-2.65 (3.8)	-2.68	-2.90	-2.48	-2.20 (9.2)	-2.23	-2.73	-1.85
γ	0.896 (5.6)	0.901	0.795	1.05	-	-	-	-	-	-	-	-
θ_{ac}	-0.381 (41.5)	-0.377	-0.694	-0.0579	-	-	-	-	-0.653 (41.7)	-0.620	-1.18	-0.0211
θ_{age}	-0.700 (26.6)	-0.698	-1.10	-0.300	-	-	-	-	-	-	-	-
θ_{time}	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0399 (26.1)	0.0387	0.0121	0.0588
ISV (ω^2) ^b	0.209 (22.7)	0.194	0.114	0.300	0.195 (26.7)	0.196	0.107	0.324	0.466 (28.5)	0.438	0.236	0.724
IAV (ω^2) ^b	0.0167 (27.5)	0.0144	0.00501	0.0238	-	-	-	-	-	-	-	-

^aestimated as β_{plcb} in the dropout (AE, LOE) analysis. ^bValues are in the logit scale. 95%LLCI, lower limit of 95% confidence interval; 95%ULCI, upper limit of 95% confidence interval; RSE, relative standard error; β_{plcb} , coefficient of placebo arm; $\beta_{\text{drug}}(X)$, coefficient of drug X arm; AC, active-controlled study; ISV, inter-study variability; IAV, inter-arm variability.

経時的な試験からの脱落率, 有害事象による脱落率, 有効性の欠如による脱落率の最終モデルにおける GOF プロットを Fig. 1-14, 1-15, 1-16 に示した. 実測値と予測値は良好な相関が確認できた. $|wRES|$ と IPRED の関係にバイアスは認められなかった. CWRES と PRED, 治療期間の関係より, PRED 依存的, 治療期間依存的なバイアスも許容範囲内であった.

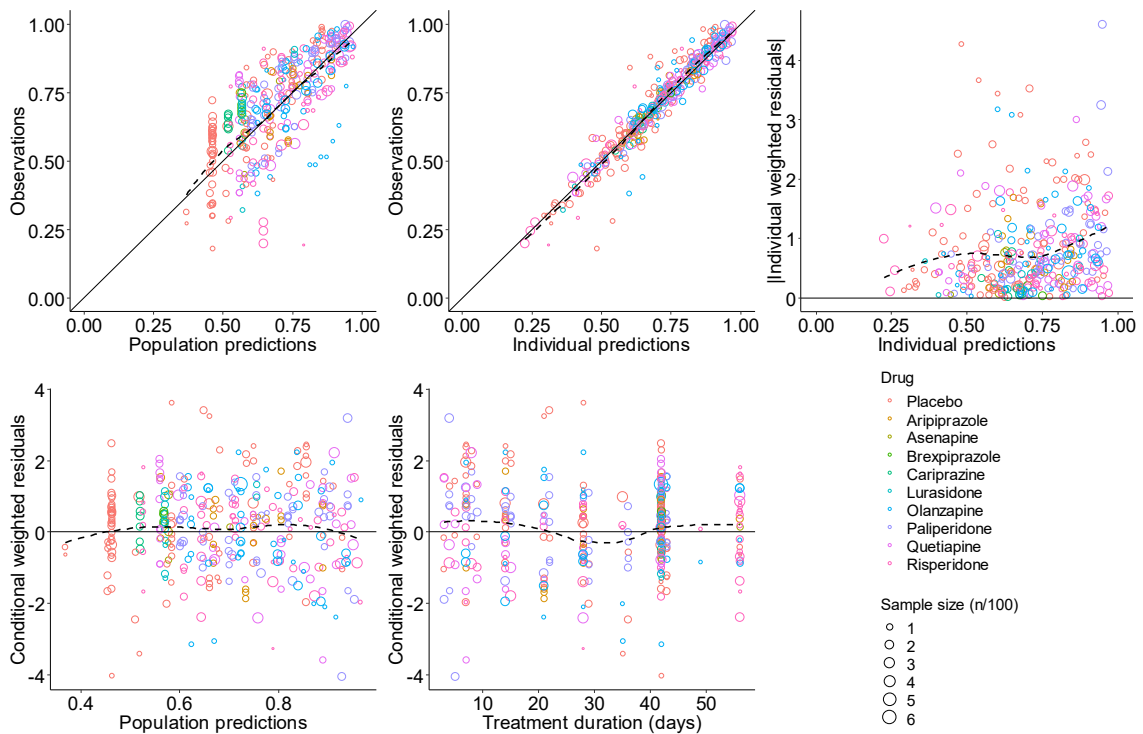


Fig. 1-14 Goodness-of-fit plots of the final model for dropout. The dashed lines represent spline curves.

The size of the points represents the sample size.

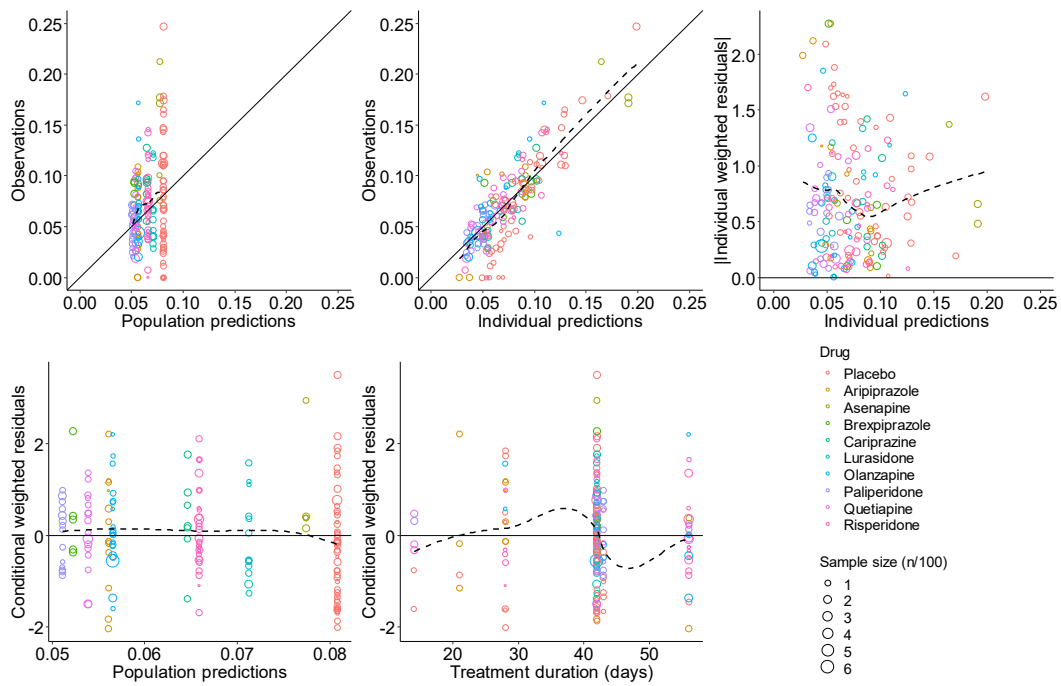


Fig. 1-15 Goodness-of-fit plots of the final model for dropout due to adverse events. The dashed lines represent spline curves. The size of the points represents the sample size.

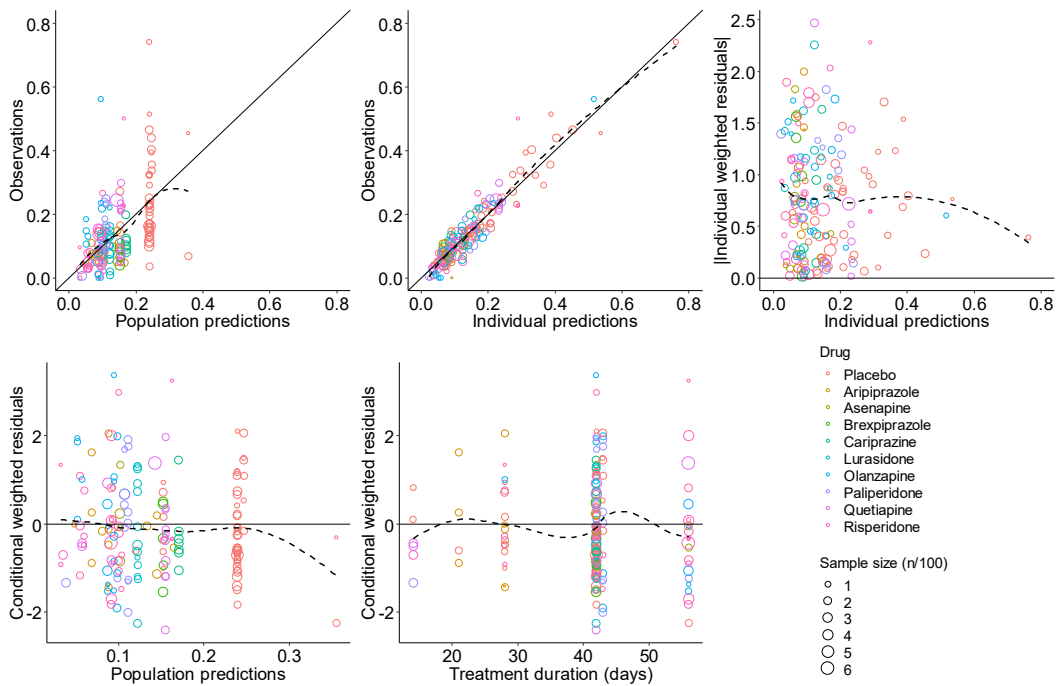


Fig. 1-16 Goodness-of-fit plots of the final model for dropout due to lack of efficacy. The dashed lines represent spline curves. The size of the points represents the sample size.

経時的な試験からの脱落率，有効性の欠如による脱落率に関して，pcVPC の結果を **Fig. 1-17** に示した．モデルから予測した脱落率の経時推移の中央値と 90%予測区間は，実測値の中央値と 90 パーセンタイル点の推移を良好に再現していることが確認できた．

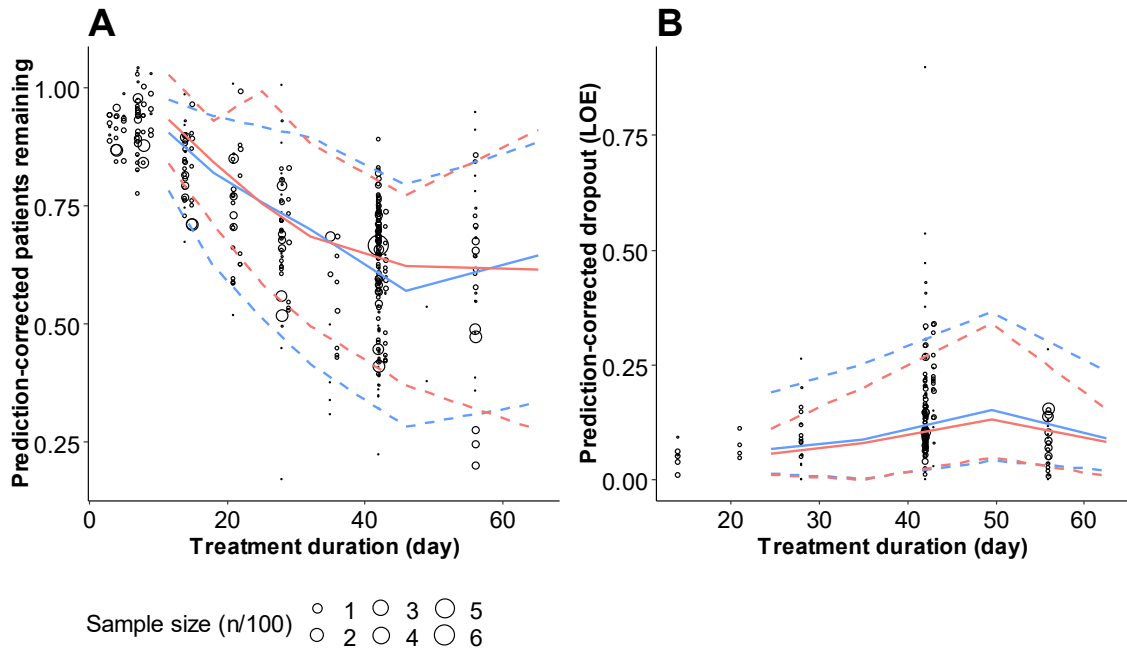


Fig. 1-17 Prediction-corrected visual predictive check plots for (A) dropout, and (B) dropout due to lack of efficacy. The circles represent prediction-corrected observations. Red solid and dashed lines represent the observed median and 90 percentiles, respectively. Blue solid and dashed lines represent the predicted median and 90% prediction intervals, respectively. The size of the points represents the sample size.

経時的な試験からの脱落率，有効性の欠如による脱落率の最終モデルにおける共変量（プラセボ群の有無の影響，年齢）について，CDD 法によりデータセットから 1 試験ずつ除外して再推定した母集団パラメータを **Fig. 1-18** に示した．最も影響力の大きかった試験（ID = 32）でも，推定値の変化は 20%程度であり，共変量の推定値に大きな影響を及ぼす試験はみられなかった．

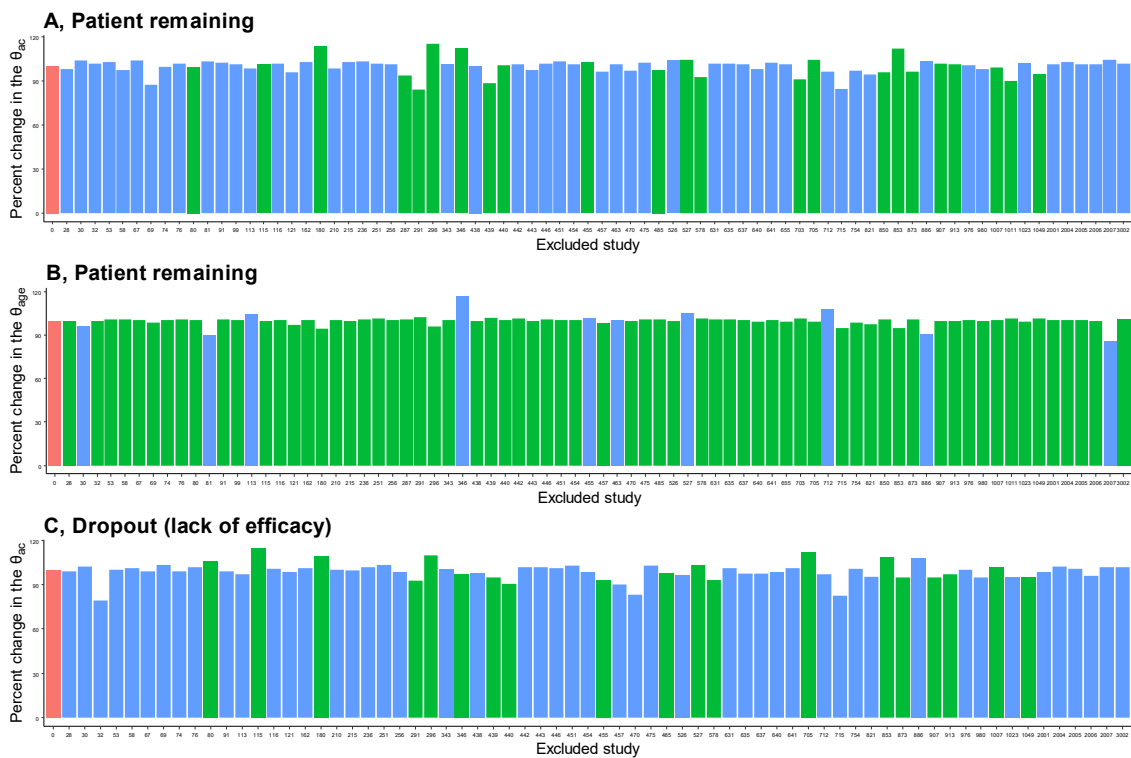


Fig. 1-18 Percent change in the estimated parameter of the covariate effect (θ_{ac} and θ_{age}) in case-deletion diagnosis analysis. Red bars represent the estimated parameter with the original data. Blue bars represent those with each placebo-controlled study (A, C) or adolescent (B) excluded. Green bars represent those with each active-controlled study (A, C) or adult (B) excluded.

Fig. 1-19 に全体の試験脱落率における observed vs. predicted プロットの一部を示した。モデルから予測した試験脱落率は、実測値の推移をよく再現していることが確認できた。青年期対象の olanzapine 群において 90%予測区間から外れた試験が認められたが、これは当該試験の被験者数が 35 人と少ないことによるランダムな誤差と考えられる。

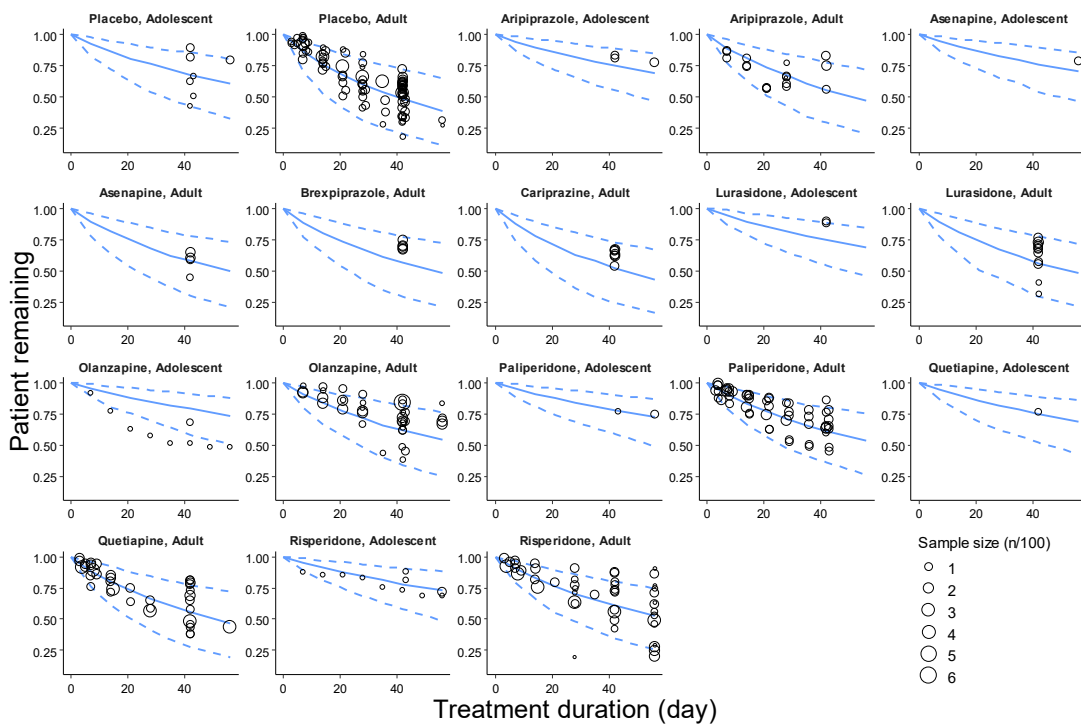


Fig. 1-19 Observed and predicted patient remaining in placebo-controlled trials. The blue solid and dashed lines represent the predicted median and 90% prediction intervals. The size of the points represents the sample size.

Fig. 1-20 に有害事象による脱落率における observed vs. predicted プロットを示した。モデルから予測した脱落率は、実測値の推移をよく再現していることが確認できた。Asenapine 群をやや過小評価する傾向が認められた。

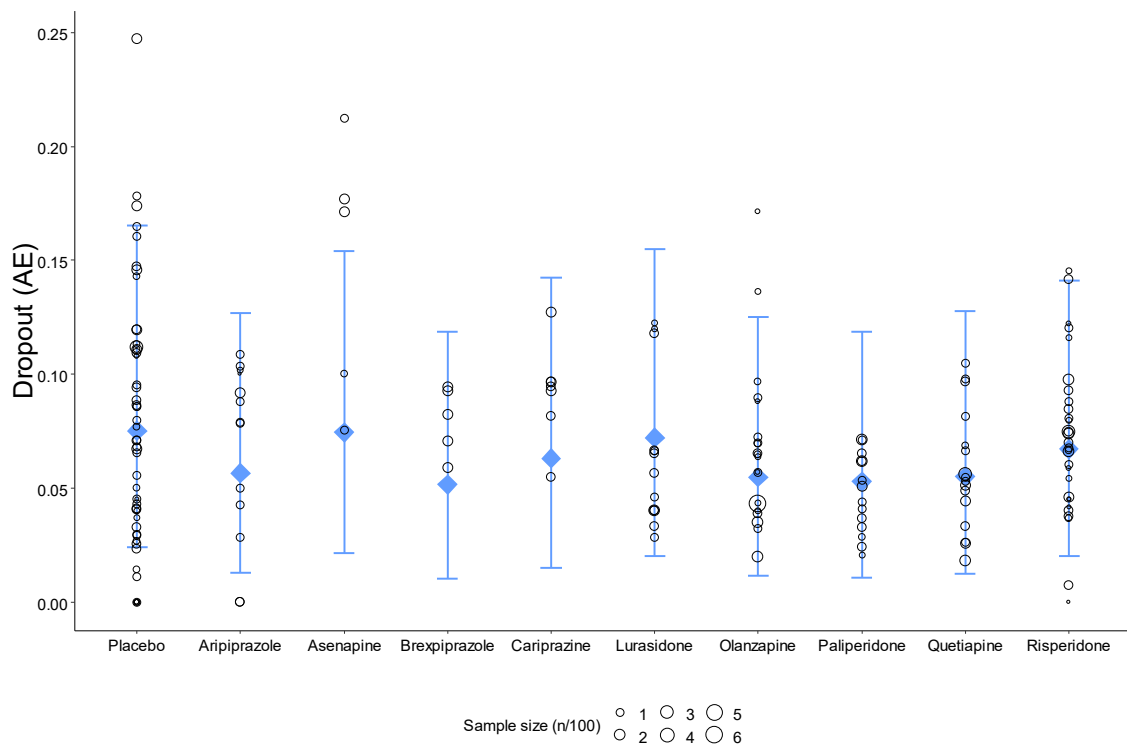


Fig. 1-20 Observed and predicted dropout due to adverse events. The blue squares and bars represent the predicted median and 90% prediction intervals. The size of the plots represents the sample size.

Fig. 1-21 に有効性の欠如による脱落率における observed vs. predicted プロットを示した。

モデルから予測した脱落率は、実測値の推移をよく再現していることが確認できた。

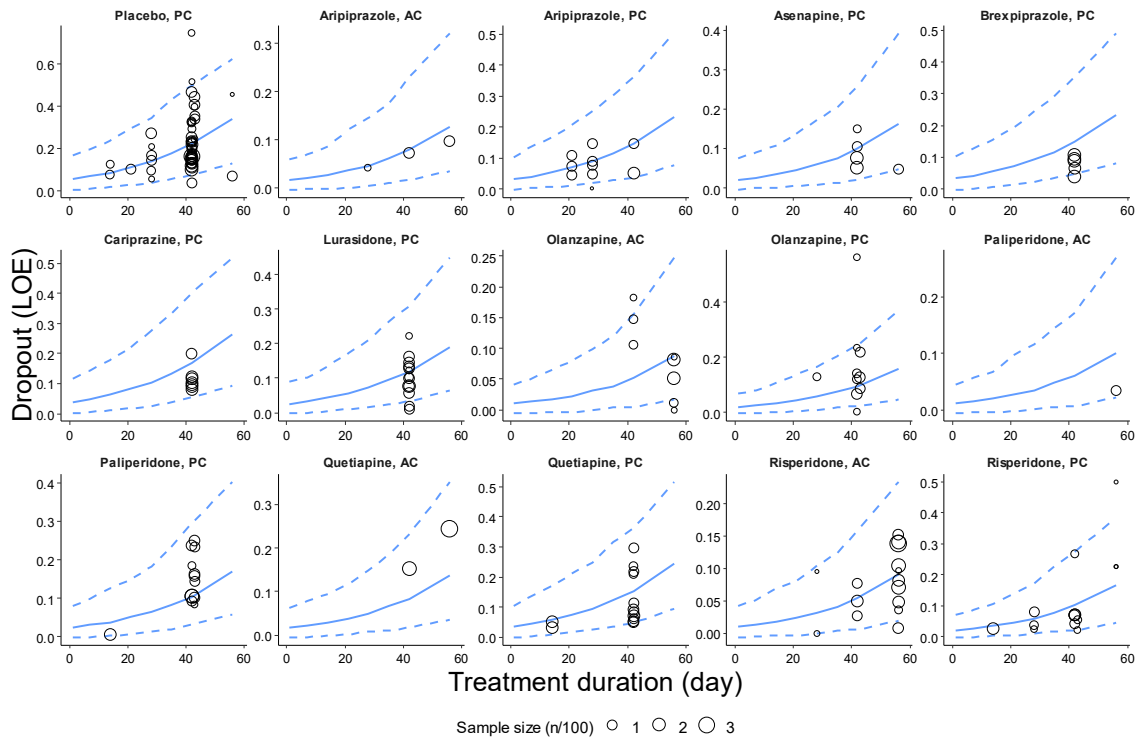


Fig. 1-21 Observed and predicted dropout due to lack of efficacy. The blue solid and dashed lines represent the predicted median and 90% prediction intervals. The size of the plots represents the sample size. PC, placebo-controlled design; AC, active-controlled design.

3-4 最終モデルに基づくシミュレーション

3-4-1 試験デザインが有効性・試験脱落率に及ぼす影響の検討

構築した最終モデルの母集団平均値に基づき、プラセボ群における解析手法別の PANSS total の経時推移を **Fig. 1-22 A** に示した。治療開始 42 日時点における PANSS total の変化量は LOCF 法で-4.0 点、MMRM 法で-11.0 点、OC 法で-13.8 点であり、LOCF 法を解析に用いた場合に PANSS total の変化量が最も小さいことが示唆された。また、図には示していないが、PANSS positive subscale、PANSS negative subscale の経時推移においても、同様の傾向が認められた。

プラセボ群の有無が PANSS total の経時推移に与える影響について、olanzapine を例として **Fig. 1-22 B** に示した。治療開始 42 日時点における PANSS total の変化量はプラセボ対照試験として実施した場合-9.7 点、実薬対照試験として実施した場合-13.1 点であり、実薬対照試験として実施した方が PANSS total の変化量大きいことが示唆された。

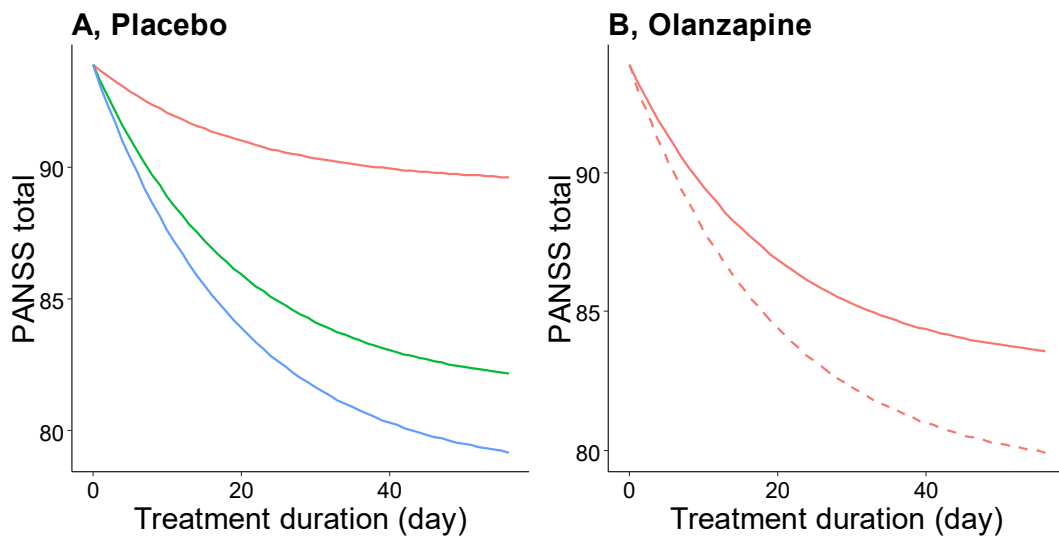


Fig. 1-22 Typical time courses of PANSS total for placebo (A) and olanzapine (B). Red, green and blue lines represent PANSS total score using the LOCF, MMRM, and OC method. The solid and dashed lines represent placebo- and active-controlled design.

年齢が試験からの脱落率に与える影響について、プラセボ群を例として **Fig. 1-23 A** に示した。治療開始 42 日時点における脱落率は成人で 53.7%，青年期で 31.8%であり，成人を対象とした試験において脱落率が増加することが示唆された。プラセボ群の有無が試験からの脱落率に与える影響について，olanzapine を例として **Fig. 1-23 B** に示した。治療開始 42 日時点における脱落率はプラセボ対照試験として実施した場合 37.6%，実薬対照試験として実施した場合 27.6%であり，プラセボ対照試験として実施した方が試験からの脱落率が増加することが示唆された。

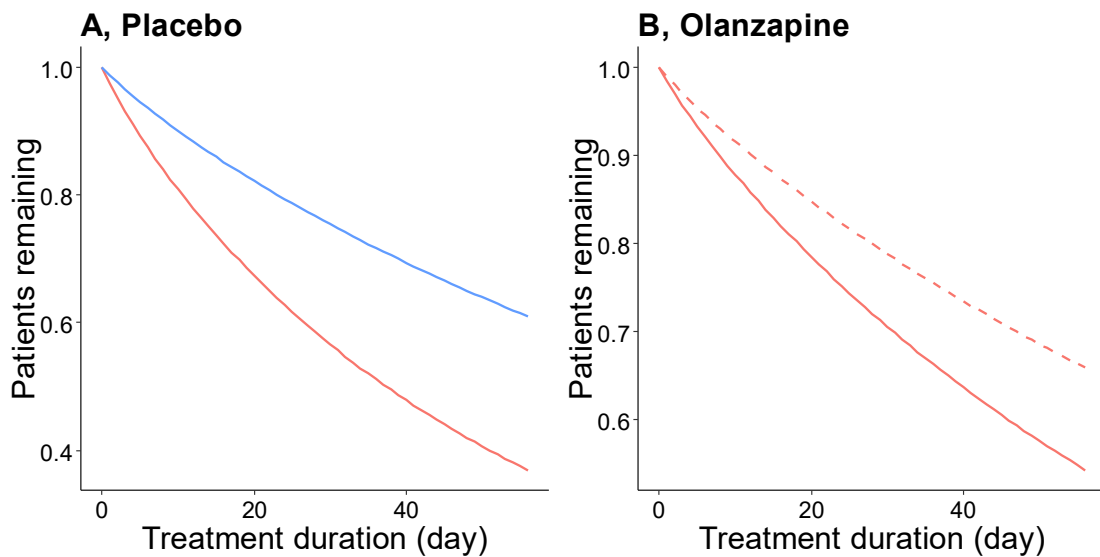


Fig. 1-23 Typical time courses of patients remaining for placebo (A) and olanzapine (B). Red and blue lines represent patients remaining in adults and adolescents. The solid and dashed lines represent placebo- and active-controlled design.

3-4-2 各薬剤の有効性・試験脱落率の比較

治療開始 42 日時点におけるベースラインからの PANSS 変化量を **Fig. 1-24** に示した。シミュレーションは、プラセボ対照試験かつ、解析手法に MMRM 法を適用した試験を仮定した。PANSS total では、いずれの薬剤についても、placebo 群 (-10.9 点, median) と比較して高い有効性が予測された。最も有効性の高い olanzapine で-22.4 点, 最も有効性の低い brexpiprazole で-16.0 点であった。PANSS positive subscale では、placebo 群で-3.6 点, 最も有効性の高い risperidone で-7.9 点, 最も有効性の低い brexpiprazole で-5.0 点であった。薬剤間の有効性の位置づけは、PANSS total の結果と類似していた。PANSS negative subscale では、いずれの薬剤についても baseline 値からの変化量は小さかった。placebo 群で-2.3 点, 最も有効性の高い risperidone で-4.5 点, 最も有効性の低い quetiapine で-3.3 点であった。また、cariprazine は合計スコア, 陽性症状では比較的低い有効性が示唆されたものの、陰性症状に対しては高い有効性 (-4.4 点) が示唆された。

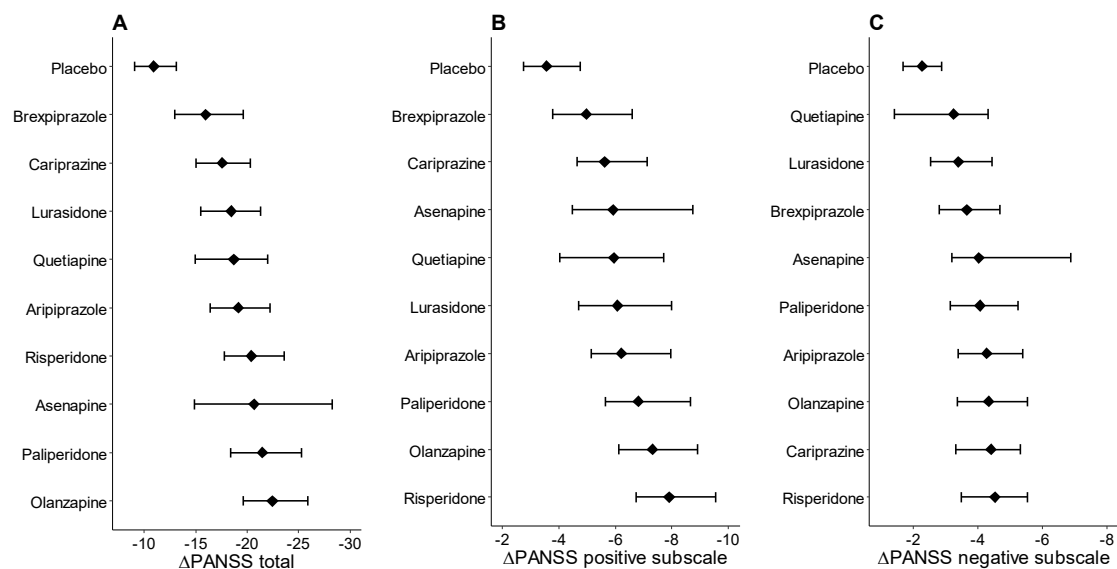


Fig. 1-24 Comparison of model-predicted (A) PANSS total, (B) PANSS positive subscale, and (C) PANSS negative subscale for each drug. Squares and bars represent point estimates and 95% CI for parameter uncertainty. The simulation assumed placebo-controlled design and the MMRM analysis. Delta (Δ) is defined as a difference between the baseline values and the observed values.

治療開始 42 日時点における試験脱落率を **Fig. 1-25** に示した。シミュレーションは、プラセボ対照試験かつ、成人被験者を対象とした試験を仮定した。全体の試験脱落率は、いずれの薬剤においても placebo 群の脱落率 (53.3%, median) と比較して低かった。最も脱落率が低い olanzapine で 37.2%, 最も脱落率が高い cariprazine で 47.3%であった。有害事象による脱落率は、いずれの薬剤においても placebo 群と有意な差は認められなかった。有効性の欠如による脱落率は、いずれの薬剤においても placebo 群 (23.2%) と比較して低かった。また、全体の試験脱落率と有効性の欠如による脱落率が低い薬剤で、PANSS total の変化量が大きい傾向が認められた。

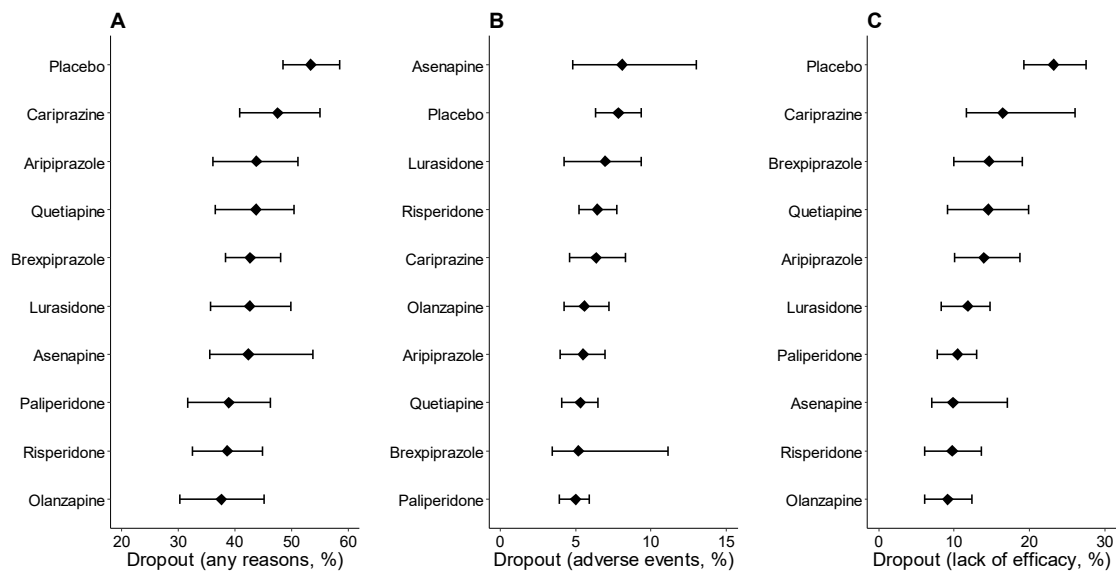


Fig. 1-25 Comparison of model-predicted (A) dropout due to any reasons, (B) dropout due to adverse event, and (C) dropout due to lack of efficacy for each drug. Squares and bars represent point estimates and 95% CI for parameter uncertainty. The simulation assumed placebo-controlled design and adult patients.

4 考察

本研究では、既存の抗精神病薬の中で第一選択薬とされる SGA を対象に MBMA を実施した。各試験で適用された解析手法とプラセボ群の有無が PANSS の経時推移に影響すること、プラセボ群の有無と年齢が試験脱落率に影響することを定量的に示した。また、olanzapine, paliperidone, risperidone で他の薬剤と比較して高い有効性・安全性が示唆された。

PANSS の経時推移を記述するモデルとして exponential model を選択した。PANSS を代表とした精神疾患の評価指標の多くは、医師が患者の精神状態を判断して評価する客観的な指標であり、生理学的なメカニズムを考慮したモデル構築は困難である。そのため、経験的なモデルである exponential model や、その拡張型である weibul model が使用されている⁴⁶⁻⁴⁸。Exponential model や weibull model では、治療開始初期の大きな症状の改善（PANSS スコアの減少）が表現される。複数の研究で、抗精神病薬の治療開始後 4 週間以内（特に最初の 2 週間）で大きな症状改善が起こることが示されており、exponential model を選択したことは妥当であると考えられる^{49,50}。また、本研究における PANSS スコアの減少速度定数（K）から推定されるベースライン値からの最大変化量の 50%に到達する時間は、PANSS total, PANSS positive subscale, PANSS negative subscale でそれぞれ 13.5 日、14.8 日、19.0 日であり、妥当な推定値が得られたと考えられる。

全体の試験脱落率の解析にはパラメトリックな生存時間解析を適用し、ハザード関数に weibull model が選択された。Weibull model の形状パラメータ (γ) の推定値が 0.896 と 1 を下回ったことから、治療開始初期の脱落率が高く、その後減少することが示唆された。PANSS スコアが高い被験者や、治療開始後に症状が悪化した被験者では、試験脱落率が高いことが報告されており⁵¹、治療開始初期に PANSS スコアの改善が見られなかった non-responder の脱落を反映していると考えられる。試験脱落率には各時点の PANSS スコアが影響すると考えられ、患者個別データを用いた解析では、各被験者の PANSS スコアに依存した試験脱落率のモデルが報告されている^{47,52,53}。しかし、本研究は要約データを用いているため、PANSS スコアと試験脱落率を組み合わせた解析はできなかった。

共変量探索の結果、PANSS total、PANSS positive subscale、PANSS negative subscale のいずれの指標においても、プラセボ群の有無の影響が組み込まれた。プラセボ対照試験と比較して、実薬対照試験として試験を実施した方が、PANSS スコアが低下することが示された。精神疾患領域の臨床試験では、プラセボ群の有無がエンドポイントに影響することが複数報告されている⁵⁴⁻⁵⁶。また、抗うつ薬 fluoxetine を対象としてハミルトンうつ病評価尺度の経時推移をモデル化した MBMA では、プラセボ群の有無が有意な共変量として選択されている⁵⁷。実薬対照試験では、二重盲検によって割り当てられる群は不明であるものの、いずれかの薬物療法が受けられることを被験者は認識できる。そのため、症状改善に対する被験者の期待度が高まり、薬効が大きく観察された可能性が考えられる。

全体の試験脱落率、有効性の欠如による脱落率の解析において、プラセボ群の有無の影響が組み込まれた。プラセボ対照試験では脱落率が上昇することが示された。Kemmler らの meta-analysis をはじめとした複数の研究によって、プラセボ群の有無が試験脱落率に影響することが示されている^{58,59}。プラセボ対照試験では、プラセボ群に割り当てられる可能性があることを医師及び被験者は認識しているため、臨床症状の悪化に伴い治験を中止する可能性が高まることが考えられる。

青年期を対象とした試験では、成人を対象とした試験と比較して試験脱落率が低下することが示唆された。Kalaria らは、プラセボ群のみを対象とした研究で、治療開始 42 日時点の試験脱落率は成人で 48%、青年期で 26%と、成人の脱落率は青年期の約 2 倍であることを示した⁶⁰。本研究の最終モデルから予測される治療開始 42 日時点の試験脱落率は成人で 53.7%、青年期で 31.8%であり、Kalaria らの研究結果と概ね一致した。Kalaria らによると、脱落症例を除いて解析した場合、成人と青年期患者におけるプラセボ群の PANSS スコアの経時推移は同様であることが報告されており、両者にプラセボ反応性の差はないことが示唆されている。また、本研究において PANSS スコア、有効性の欠如による脱落率、有害事象による脱落率のいずれの解析においても、年齢が有意な共変量とならなかった。そのため、青年期と成人で有効性や有害事象の発現が異なる可能性は低いと考えられるが、青年期と

成人で脱落率が異なる要因については明らかにできなかった。

試験ごとに適用された解析手法の違いが PANSS の経時推移に影響することが示された。臨床試験では被験者の脱落による欠損データの発生は避けられない。そのため、試験ごとに欠損データに対して様々な解析手法が適用されており、文献では何らかの解析手法を適用した後の要約値が報告されている。Jørgensen らは、抗肥満薬の臨床試験データに異なる解析手法を適用し、同一データを用いた場合でも解析手法により試験結果が大きく変動することを示した⁶¹。解析手法が試験結果に与える影響は、臨床試験からの脱落率が高く、欠損データの割合が高いほど大きくなる。本研究で解析対象とした試験における脱落率は中央値で 36% と高いため、解析手法の違いが PANSS の経時推移に大きく影響したものと考えられる。

Table 1-6 より、 θ_{MMRM} 、 θ_{OC} の推定値はいずれも正の値であることから、LOCF 法で最も PANSS スコアの減少量が小さいことが示唆された。また、実測値からも LOCF 法を用いた試験で PANSS スコアの変化量が小さいことが確認できた (Fig. 1-3)。この要因として試験脱落の理由が関係すると考えられる。試験脱落の理由は被験者によって様々であるが、有効性の欠如による脱落率の中央値は 10.9% と、全体の脱落の約 30% を占める。LOCF 法では欠損値を最後に観測された値で補完するため、十分な治療効果が得られず試験から脱落した被験者では、高い PANSS スコアが欠損値に対して補完されることになる。これらの影響により、LOCF 法を用いた場合の治療効果が小さく推定されたと考えられる。

欠損値を含むデータの取り扱いについては、2010 年に全米研究評議会が発表した「The prevention and treatment of missing data in clinical trials」(NAS レポート) と、欧州医薬品庁が発表した「Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trial」において、LOCF 法を用いた解析の問題点が指摘されてきた^{62,63}。これらを受けて、近年では LOCF 以外の解析手法を用いる臨床試験や、複数の解析手法によって結果の安定性を検討する試験が増加している。本研究においても、LOCF 法を用いた文献の公表年の中央値は 2008 年であるのに対し、MMRM 法を用いた文献の公表年は 2014 年であり、抗精神病薬の臨床試験に用いる解析手

法が LOCF 法から MMRM 法にシフトしていることがわかる。また、2018 年 5 月に公表された MBMA の review においても、解析手法の影響について指摘されている¹¹。例えば、MBMA を用いて薬剤間のエンドポイントを比較する際に、薬剤ごとに解析手法が異なる場合、解析手法の違いから生じるバイアスにより誤った結論を導く可能性がある。そのため、試験脱落率の高い疾患領域で MBMA を行う場合、解析手法の影響を考慮する必要があると考えられる。本研究では、解析手法の影響を薬効の共変量とすることで、AIC が大きく低下し (Δ AIC=100.45~1149.37)、パラメータ推定のバイアスが改善することを示した (Fig. 1-5)。同じ解析手法を用いた試験のみを対象として MBMA を行うことも、バイアスを軽減する方法として考えられるが、解析に含めることができる試験数や、解析手法が異なる薬剤間での比較が制限されてしまう。本研究のように、解析手法の影響を共変量とすることで、実際に入手できていない薬剤と解析手法の組み合わせに関しても、シミュレーションにより外挿可能となる。

最終モデルに基づくシミュレーションにより、各薬剤のベースラインからの PANSS 変化量と試験脱落率を比較した結果、olanzapine, paliperidone, risperidone で高い有効性・安全性が示唆された。抗精神病薬を対象とした meta-analysis 及び network meta-analysis は複数存在し、その多くで olanzapine, paliperidone, risperidone が高い有効性・安全性を示すことが報告されている^{18,64-66}。MBMA は、通常の meta-analysis と比較して、患者背景・試験デザインが異なる試験や経時データを利用可能である反面、解析に用いるモデルや仮定等、解析者に委ねられる部分も大きくなる。薬剤間の比較に関して既報と一致した点は、本研究結果の妥当性を支持すると考えられる。

いずれの薬剤でも PANSS positive subscale と比較して PANSS negative subscale の変化量が小さかった点は、既報の meta-analysis の結果と一致していた⁶⁴。既存の抗精神病薬は、統合失調症の陽性症状には一定の効果を示すものの、陰性症状に対しては有効な治療薬の開発が必要とされている⁶⁷。本研究より、cariprazine は PANSS total, positive subscale に対する作用は小さいものの、PANSS negative subscale に対する作用は比較的強いことが示唆された。

Cariprazine は陰性症状が優勢な統合失調症患者を対象とした 26 週の試験において、実薬対照群である risperidone よりも PANSS negative subscale の baseline からの変化量が有意に大きかった (-8.9 点 vs -7.4 点) ⁶⁸. 本研究において、cariprazine と risperidone の PANSS negative subscale に対する作用は同程度であったが、これは解析対象とした試験期間が短く、治療開始 42 日時点における baseline からの変化量で比較したためだと考えられる。陰性症状を対象とした試験に対しては、第Ⅱ相試験で最低 12 週、第Ⅲ相試験では最低 6 カ月の試験期間が推奨されている ⁶⁷. 陰性症状に対して有効な薬剤に関しては、長期間の試験を対象とした MBMA を実施することで、より信頼性の高い結果が得られると考えられる。

試験脱落率と PANSS total の変化量に相関傾向が認められたことから、試験脱落率は有効性を反映していることが示唆された。有害事象による脱落に関しては、文献から詳細な情報を得られなかったため、有害事象の種類別に分類した解析はできなかったが、いずれの薬剤においても placebo 群と比較して有意に高い薬剤は認められなかった。

本研究は文献の要約データを対象とした MBMA であるため、得られる情報に限界がある。共変量に関しては、欠損データの存在や、要約値を用いたことにより検出力が低下する可能性がある。検出された共変量についても、要約値レベルでの影響評価であり、患者個別レベルの影響を反映していない可能性があるため、結果の解釈には注意が必要である ⁶⁹. また、各薬剤の用量反応関係が認められなかったため、解析対象は各薬剤の臨床用量のデータのみとして、薬効は用量に依存しない constant model で推定した。試験間で適用された解析手法の違いや、被験者ごとに用量調節を行う flexible-dose design の試験が含まれていることで、用量反応関係が認められなかった可能性が考えられる。

本研究によって、SGA の短期間の有効性・試験脱落率に関するいくつかの知見が得られたと考えているが、統合失調症治療における薬物選択には、副作用に関する情報も重要となる。例えば、SDA に分類される薬剤は錐体外路症状、MARTA に分類される薬剤は体重増加や代謝障害が生じやすいことが報告されている ^{18,70,71}. 今後は、長期間の試験を対象に、SGA の副作用に関する MBMA を行うことで、適正使用に関して得られる知見が増えることが期

待される。

最後に、本研究は統合失調症治療において第一選択とされている SGA を対象とした MBMA モデルを構築し、各薬剤の有効性と試験脱落率、及びそれらの影響因子について定量化した。得られた知見及び構築したモデルは、新規抗精神病薬の臨床開発におけるベンチマークとして利用可能であると考えている。また、本研究は MBMA を行う際に試験ごとに適用された解析手法を考慮する重要性を示したという点でも有意義であると考えている。

第 2 章

Model-based meta-analysis における 要約データの解析手法の影響に関する検討

1 背景・目的

ファーマコメトリクス領域では、方法論の研究にシミュレーションスタディがよく用いられる。シミュレーションスタディでは、モデルから確率的シミュレーションにより発生させたデータに対し、複数の解析法を試み、その結果を比較することが一般的である。実データから構築したモデルに基づくシミュレーションとは異なり、使用するモデルやデータは解析者自身で設定するため、適切な条件を設定して行う必要があるが、解析の過程で生じた課題や疑問に対し、どのような解析法が適するかを検討することができる。実際に多くのシミュレーションスタディが報告されており、実データにおける解析法選択の根拠となっている。例えば、NONMEM 内におけるパラメータ推定法や、共変量探索の手法に関するシミュレーションスタディが報告されている⁷²⁻⁷⁵。MBMA に関しては、変量効果の階層（群間変動）や残差の相関をモデルに組み込むことで、推定バイアスが改善されることをシミュレーションスタディにより示した報告がある³⁶。

ほとんどの臨床試験では被験者の脱落等の影響で欠損データが含まれる。この時、試験ごとに適用される解析手法（欠損値の取り扱い方法）には LOCF 法、MMRM 法、OC 法といった様々な手法が例として挙げられる。個別データにアクセス可能でない限り、要約データを別の解析手法に変更することはできないため、MBMA で収集した要約データの解析手法を統一することは実質不可能と言える。Jørgensen らは、抗肥満薬の臨床試験データに異なる解析手法を適用し、解析手法の違いが試験結果に大きく影響することを示した⁶¹。解析手法が試験結果に与える影響は、臨床試験からの脱落率が高く、欠損データの割合が高いほど大きくなる。第 1 章の研究においても、各試験で適用された解析手法が PANSS の経時推移に影響することを示した。そのため、解析手法の影響を無視したまま MBMA を行うと、治療効果の予測や薬剤間の比較にバイアスを生じる可能性がある。この問題に対して、Boucher らは解析手法を統一するか、解析手法を共変量としてモデルに組み込むことを提案している¹¹。解析手法を統一して MBMA を行う場合、データセットに含むことのできる試験数が

制限されてしまう。一方で、解析手法を共変量とする場合の予測バイアスに対する影響や、共変量として組み込む適切なパラメータは検討されていない。

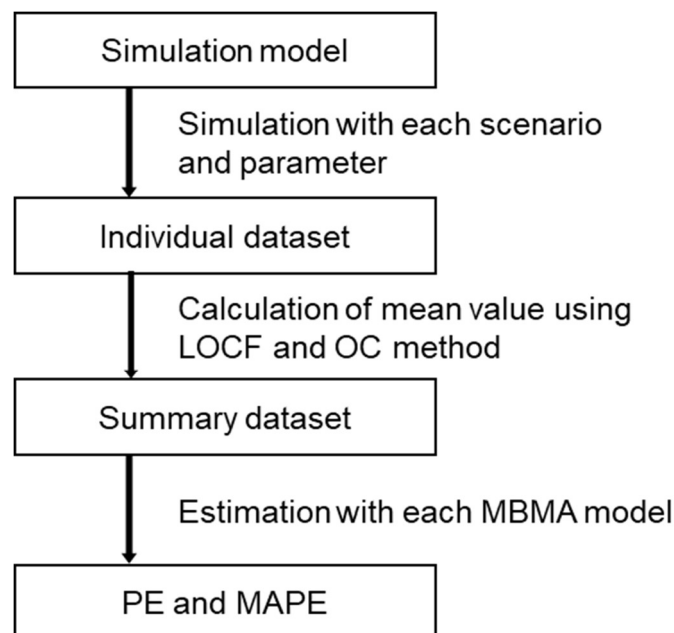
本検討では、試験ごとに適用された解析手法が異なる場合の、適切な MBMA のモデルを検証することを目的として、シミュレーションスタディを実施した。解析手法が異なる要約データをシミュレーションにより発生させ、(1) 解析手法の違いを考慮しないモデル、(2) 解析手法別に独立したモデル、(3) 解析手法の違いをいずれかのパラメータに共変量として組み込んだモデル間で予測性を比較した。

2 方法

以下にシミュレーションスタディの手順を示した。概要は **Fig. 2-1** に示した。

1. **2-1. Simulation model** に示すモデル・試験デザインを用いて、20 試験分の個別データを発生させた。
2. LOCF 法または OC 法を用いて各試験データを解析し、要約データを作成した。
3. 要約データに対して **2-3. Estimation model** に示す複数のモデルで、それぞれ MBMA を実行した。
4. **2-4. Performance index** に示す予測誤差 (prediction error, PE) 及び平均絶対誤差率 (mean absolute prediction error, MAPE) を用いて、モデルの予測性を評価した。

上記 (1) ~ (4) の手順を 200 回繰り返し、PE 及び MAPE を比較することで、試験ごとに適用された解析手法が異なる場合の、適切な MBMA のモデルを検証した。解析ソフトウェアは NONMEM[®] 7.3.0, R ver. 3.5.0 を用いた。



This procedure is repeated 200 times

Fig. 2-1 Overview of this simulation study.

2-1 Simulation model

シミュレーションによる個別データ発生用モデルを以下に示した。薬効指標の経時推移は Eq. 2-1 に示す exponential model とした。試験脱落者の発生には Eq. 2-2, 2-3 に示す Dropout model を用いた。シミュレーションに用いた PD パラメータを Table 2-1 に示した。

$$Score(t) = Baseline \times \{1 - E_{max} \times (1 - e^{-K \times t})\} \quad (\text{Eq. 2-1})$$

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t h(t) dt\right) \quad (\text{Eq. 2-2})$$

$$h(t) = h_0 \times \exp(h_e \times Score(t)) \quad (\text{Eq. 2-3})$$

Baseline, 治療開始前の値

E_{max} , 最大効果

K , スコアの減少速度定数

$S(t)$, 生存関数

$h(t)$, ハザード関数

h_0 , ベースラインハザード

h_e , 時点 t におけるスコアとハザードの関係を表す係数

Table 2-1 Pharmacodynamic parameter values used in the simulation.

Parameter	Mean	IIV (CV%)	ISV (CV%)
Baseline	100	20	10
E_{max}	0.3	30	20
K	0.3	30	20
Additive error (SD)	5	-	-

SD, standard deviation; IIV, inter-individual variability; ISV, inter-study variability; CV, coefficient of variation; E_{max} , maximum effect; K , rate constant of score reduction effect.

シミュレーションに用いた Dropout model のパラメータを **Table 2-2** に示した。臨床試験における欠損の性質を実際のデータから検証することは不可能であるが、第 1 章で対象とした統合失調症をはじめ、多くの疾患領域で薬効不十分による試験脱落のモデルが報告されている⁷⁶⁻⁷⁸。そのため、本検討では薬効不十分による試験脱落を仮定して、時点 t におけるスコアが高い程、試験から脱落しやすい設定とした。時点 t におけるスコアとハザードの関係を表す係数 h_e を 0.02, 0.03, 0.04, 0.05 と変化させることで、試験脱落率の異なる 4 つのシナリオ (S1, S2, S3, S4) でシミュレーションデータを発生させた。各試験の被験者数は 50 名、sampling time は 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42 日とした。

Table 2-2 Parameters for dropout model used in the simulation.

Scenario	h_0	h_e	Dropout (%)
S1	0.0005	0.02	11.9
S2	0.0005	0.03	26.1
S3	0.0005	0.04	47.3
S4	0.0005	0.05	68.7

h_0 , baseline hazard; h_e , relationship between the hazard and the score at time t . Dropout rates were calculated from simulation ($n = 200000$).

2-2 Individual data analysis

2-1 Simulation model で示したモデルから発生させた個別データに対して、試験ごとに LOCF 法または OC 法を適用した。第 1 章の MBMA で含まれた MMRM 法は、NONMEM での実行ができないため使用しなかった。LOCF 法を適用した試験では、欠損値を各被験者の最後に観測された値で補完し、補完後の値を用いて平均値を算出した。OC 法を適用した試験では、欠損値を補完せず得られた観測値のみで平均値を算出した。得られた平均値の経時推移を MBMA 用データセットとした。MBMA 用データセットには LOCF 法を適用した試験が 10 試験、OC 法を適用した試験が 10 試験含まれるデータセットを想定した。

2-3 Estimation model

MBMA 用データセットに対して、以下に示す 4 つのモデルで MBMA を実行した.

M1 : 解析手法の違いを考慮しないモデル

M2 : 解析手法別に独立したモデル

M3 : 解析手法の違いを E_{max} の共変量としたモデル

M4 : 解析手法の違いを K の共変量としたモデル

MBMA に用いた基本モデルは **Eq. 2-4** に示す exponential model とした.

$$Score(t) = Baseline \times \{1 - E_{max} \times (1 - e^{-K \times t})\} \quad (\text{Eq. 2-4})$$

$Baseline$, 治療開始前の値

E_{max} , 最大効果

K , スコアの減少速度定数

試験間変動誤差モデルとして、**Eq. 2-5** に示す指数誤差モデルを用いた. 試験間変動は $Baseline$, E_{max} , K で推定した.

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \exp(\eta_{ij}) \quad (\text{Eq. 2-5})$$

P_{ij} , 対象 j のパラメータ i

P_{ipop} , パラメータ i の母集団平均値

η_{ij} , パラメータ i に対する対象 i の変量効果

残差変動誤差モデルは Eq. 2-6 に示す付加誤差モデルを用いた。

$$Y_{jt} = Y'_{jt} + \frac{\varepsilon_{jt}}{\sqrt{n_j}} \quad (\text{Eq. 2-6})$$

Y_{jt} , 対象試験 j の t 時点における実測値

Y'_{jt} , 対象試験 j の t 時点における予測値

ε_{jt} , Y_{jt} に対する変量効果

n_j , 対象試験 j の被験者数

2-4 Performance index

Eq. 2-7, 2-8 に示す PE 及び MAPE を用いて、2-3 Estimation model に示した 4 つのモデルでそれぞれ MBMA を行った場合の予測性を評価した。

$$PE(\%) = \left(\frac{Pred_t - Obs_t}{Obs_t} \right) \times 100 \quad (\text{Eq. 2-8})$$

$$MAPE(\%) = \left| \frac{Pred_t - Obs_t}{Obs_t} \right| \times \frac{100}{n} \quad (\text{Eq. 2-9})$$

$Pred_t$, t 時点における予測値

Obs_t , t 時点における実測値

n , 被験者数

2-5 VPC を用いた視覚的評価

VPC 法を用いて、各 MBMA モデルからの予測値による実測値の再現性を視覚的に評価した。シミュレーションデータの発生は Table 2-2 におけるシナリオ S2 (試験脱落率: 26.1%) のパラメータを用いた。MBMA 用データセットは LOCF 法を適用した試験が 100 試験、OC 法を適用した試験が 100 試験含まれるデータセットとした。

3 結果

3-1 PE 及び MAPE による予測性評価

試験脱落率が異なるシナリオ (S1~S4) で MBMA を実行した時の PE 及び MAPE を Fig. 2-2 に示した. 解析手法の違いを考慮しないモデル (M1), K の共変量としたモデル (M4) では, 試験脱落率が高いほど, 予測バイアスが大きくなった. また, 試験脱落率が高いほど MAPE が増加する傾向が確認できた. E_{\max} の共変量としたモデル (M3), 解析手法別に独立したモデル (M2) では, 試験脱落率が高い場合でも, 顕著なバイアスは認められなかった.

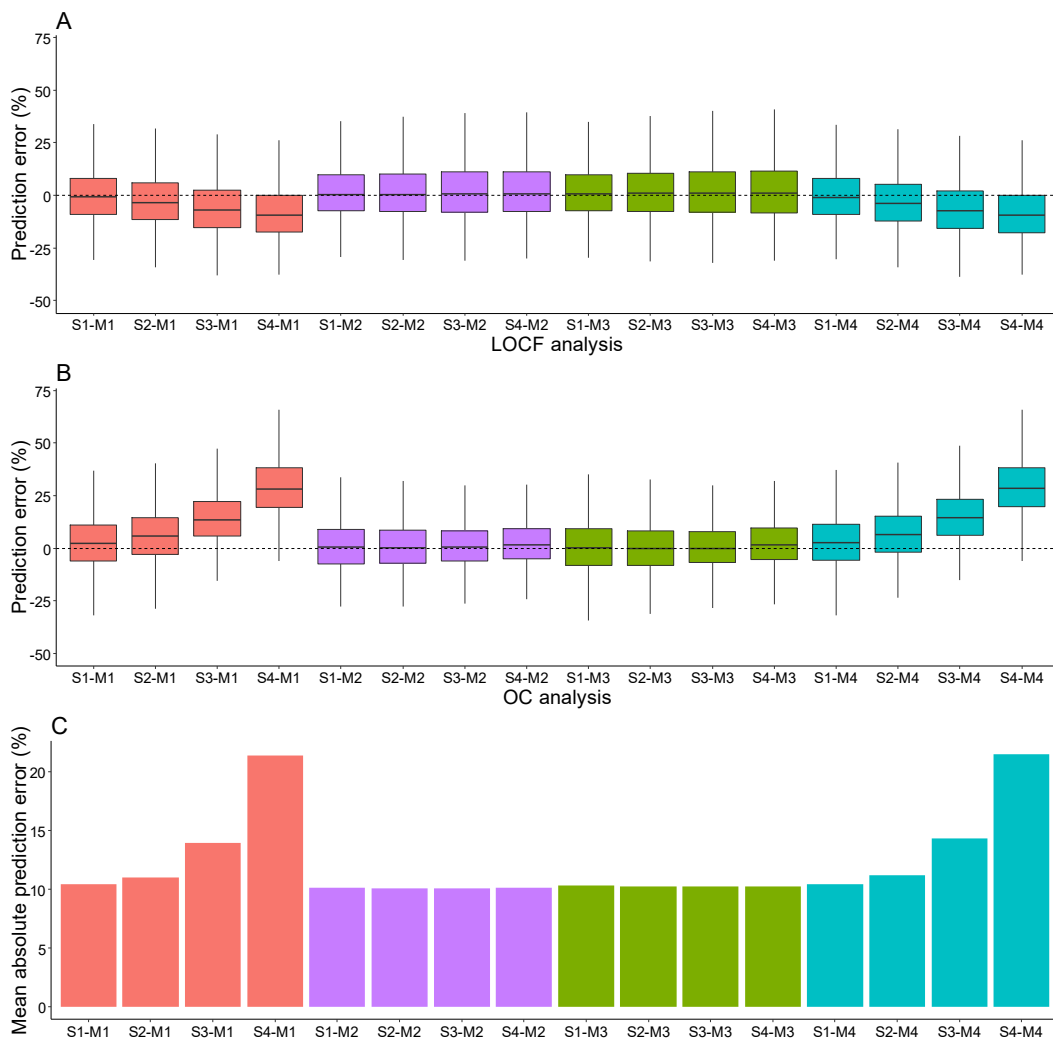


Fig. 2-2 PE (A, LOCF analysis; B, OC analysis) and MAPE (C) plots for each scenario (S1~S4) and MBMA analysis (M1~M4).

3-2 VPC を用いた視覚的評価

シナリオ S2 の条件で、各 MBMA モデルを実行した時の VPC プロットを **Fig. 2-3** に示した。解析手法の違いを考慮しないモデル (M1), K の共変量としたモデル (M4) では、LOCF 法を適用した試験の推移を過大予測、OC 法を適用した試験の推移を過小予測した (**Fig. 2-3 A, D, E, H**)。E_{max} の共変量としたモデル (M3), 解析手法別に独立したモデル (M2) は、予測値が実測値の推移をよく再現できていた (**Fig. 2-3 B, C, F, G**)。

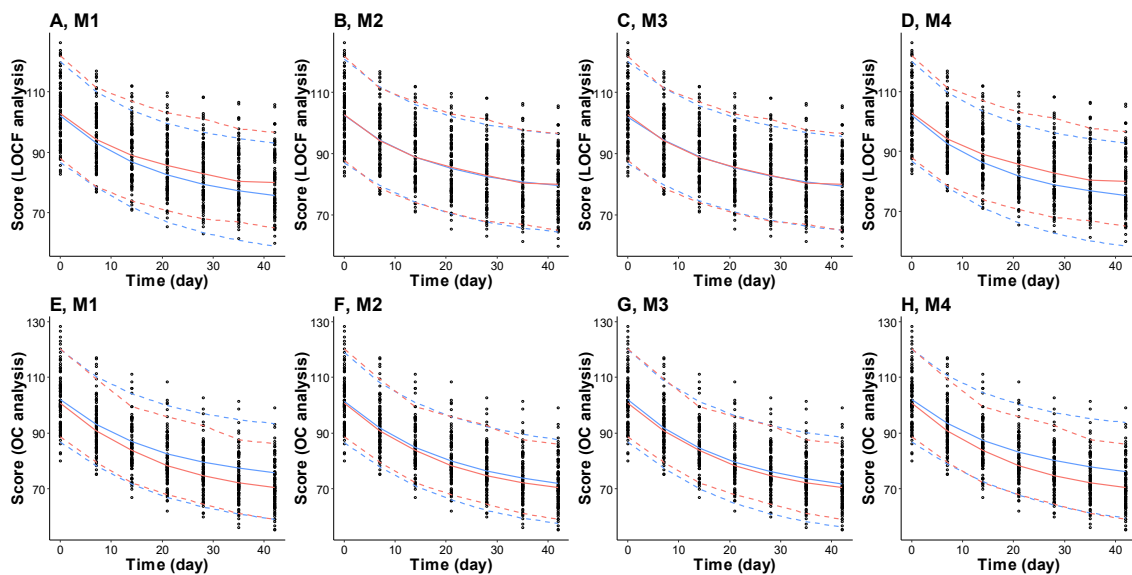


Fig. 2-3 Visual predictive check plots for each MBMA analysis. The circles represent observation. The red and blue lines represent the 10th, 50th, and 90th percentiles of observation and simulation data, respectively.

4 考察

本検討では第 1 章の結果をうけて、試験ごとに適用された解析手法が異なる場合の適切な MBMA のモデルをシミュレーションスタディにより検証した。

解析手法の違いを考慮しないモデル (M1)、K の共変量としたモデル (M4) では、試験脱落率が高いほど予測バイアスが大きくなった。一方、 E_{\max} の共変量としたモデル (M3)、解析手法別に独立したモデル (M2) では、試験脱落率が高い場合においても顕著なバイアスは認められなかった。VPC の結果からも、M2、M3 のモデルにおいて予測値が実測値をよく再現できていることが確認された。本検討に用いたシミュレーションの条件では、M2 または M3 のモデルで予測バイアスが小さく、MBMA を行う上で適切なモデルであることが示された。使用したモデルの違いはあるものの、第 1 章の MBMA で解析手法の影響を薬効の共変量としたことの妥当性が示された。

解析手法の影響を共変量とする場合、K ではなく E_{\max} に組み込む方が予測性は高かった。本検討では薬効不十分による試験脱落を仮定したため、スコアが高い被験者ほど脱落しやすい。LOCF 法を適用した試験では、脱落した被験者のデータは最終観測時点の値を補完して平均値を算出する。OC 法を適用した試験では、脱落による欠損値を補完しないため、スコアが低下した被験者のデータのみで平均値を算出することになる。そのため、LOCF 法を適用した試験では、OC 法を適用した試験と比較してスコアの変化量が小さくなり、結果として解析手法の影響を E_{\max} の共変量とすることで予測性が改善されたと考えられる。

本検討では MBMA で多用されている exponential model を使用し、単剤・同一用量の薬剤もしくはプラセボ投与のデータを想定した。しかしながら、実際に MBMA を行う場合、薬剤の種類、用量反応関係、その他の共変量などによりデータが高度に層別化される場合が考えられる。また、MBMA を行う際、一般的な PPK-PD 解析と同様にコンパートメントモデルを使用した例も報告されている^{79,80}。このようにデータやモデルが複雑化した場合、本検討で得られた知見は当てはまらないかもしれない。そのため、試験ごとに適用された解析手法が異なるデータに対して MBMA を行う場合、その影響の程度を把握し、必要であれば解

析時に適切なモデルを検討すべきであると考えられる。ただし、複数の薬剤間で解析手法が異なるデータセットを対象として MBMA を行う場合は、解析手法別に独立したモデルを構築できない。この場合、解析手法の影響を薬効の共変量とするモデルは予測バイアスを改善できる可能性がある。本研究で仮定した条件は限定的ではあるものの、解析手法が異なるデータに対して MBMA を行う場合の適切なモデルを示した点は、今後 MBMA を行う上で有益な情報となると考えている。

第 3 章

**Levodopa 薬物動態に対する酸化マグネシウムの影響
と model-based meta-analysis に基づく薬効変動予測**

1 背景・目的

薬物動態学的相互作用とは、薬物の吸収・分布・代謝・排泄における相互作用により薬物の血中濃度または組織分布が変化することを指す。臨床現場においては複数の薬物が処方されることが多く、薬物相互作用により副作用が発現したり、治療効果が減弱したりする場合があるため、薬物相互作用の性質とその程度を評価することは、医薬品の適正使用を行う上で重要である。

パーキンソン病は中脳黒質の神経が変性し、ドパミン欠乏と相対的なコリン作動性神経の緊張増加を来す疾患であり、アルツハイマー病に次いで、2番目に発症頻度の高い神経変性疾患である⁸¹。中高年以降に好発し、65~69歳における有病率は約0.5~1.0%と報告されている⁸²。運動症状として、安静時振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害などを特徴とする。また、自律神経障害、精神神経障害、認知機能障害、睡眠障害などの非運動症状も高頻度で発現する⁸³。パーキンソン病の治療では、脳内黒質-新線条体において低下したドパミンを補充するため、ドパミンの前駆物質であり血液-脳関門を通過する levodopa が第一選択薬として用いられる⁸³。しかし、levodopa の主要代謝経路はドパ脱炭酸酵素 (dopa decarboxylase, DDC) であるため、levodopa 単独の経口投与では、小腸、肝、血管内などに存在する DDC によりドパミンに代謝され、levodopa の脳内移行率は数%に低下する^{84,85}。また、末梢における levodopa の代謝は、ドパミンによる副作用のリスクと関連している⁸⁶。現在では、levodopa の脳内移行率の増加と副作用軽減の目的で、末梢の DDC のみを阻害する carbidopa と levodopa の配合剤が広く用いられている。

パーキンソン病患者の多くは、自律神経障害による消化管運動機能低下や、加齢による生理的機能低下が原因で便秘を併発しており、緩下剤である酸化マグネシウム (magnesium oxide, MgO) が処方されることが多い⁸⁷。Levodopa は塩基性条件下で易酸化性を示し⁸⁸、MgO の混合により分解が促進することが報告されている⁸⁹。しかしながら、levodopa 分解のメカニズムや、levodopa と構造が類似した carbidopa に対する MgO の影響は明らかとなっていない。また、MgO は levodopa の薬物動態や薬効を変動させ、臨床上重要な相互作用

を生じる可能性があるが、臨床試験による検証は実施されていない。

本研究では、levodopa/carbidopa と MgO の相互作用のメカニズムを解明するため、塩基性条件での *in vitro* における安定性の検討と、ラットを用いた薬物相互作用試験を実施した。また、日本人健常成人を対象とした levodopa/carbidopa 配合剤と MgO の薬物相互作用試験を実施した。薬物相互作用を考える上で、その相互作用が臨床上問題となり得るか（薬効に影響するか）といった点が重要となるが、本臨床試験では、MgO が levodopa/carbidopa の薬物動態に与える影響しか検討できない。Levodopa 服用中のパーキンソン病患者を対象とした臨床試験を実施することで、MgO が levodopa の薬効に与える影響を検討することができるが、levodopa の薬物動態と薬効の関係を把握するのに必要な被験者数、被験者一人当たりの採血回数を考慮すると、患者対象の試験は現実的でない。そこで、本研究では MBMA の手法を用いて、既存の文献データから levodopa の PPK-PD モデルを構築し、シミュレーションにより MgO が levodopa の薬効に及ぼす影響を予測することを試みた。

2 方法

2-1 In vitro における安定性

MgO 懸濁液 (pH 8.3-9.2), 炭酸緩衝液 (pH 9.3-9.4), pH 調整 MgO 懸濁液 (pH 6.5-6.9, リン酸緩衝液を使用), 精製水 (pH 5.8-6.8) 中における levodopa 及び carbidopa の安定性を評価した. Levodopa (30 mg), carbidopa (3 mg) を MgO 懸濁液, 炭酸緩衝液, pH 調整 MgO 懸濁液, または精製水に混合し, 30 秒間攪拌した後, 室温で 3 時間まで反応させた. 液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (Liquid Chromatograph-tandem Mass Spectrometer, LC-MS/MS) より測定した相対ピーク面積 (各時点のピーク面積と基準点のピーク面積の比) を用いて, 各溶液における levodopa 及び carbidopa の安定性を比較した.

以下に各溶液の調整方法を示す. MgO (100 mg) を精製水 (25 mL) と混合し, MgO 懸濁液とした. 炭酸ナトリウム (530 mg) と炭酸水素ナトリウム (420 mg) を水 (25 mL) に溶解し, 炭酸緩衝液を作成した. リン酸緩衝液は, 水 (25 mL) にリン酸水素二ナトリウム (1.21 g) を溶解して調製した. MgO (100 mg) とリン酸緩衝液を混合し, pH 調整された MgO 懸濁液とした.

2-2 In vivo における薬物相互作用試験

動物実験は九州大学動物実験規則に準拠し実施した. 体重 130-180 g の雄性 Wister 系ラット (九動) を用いて, levodopa/carbidopa と MgO の薬物相互作用を評価した. コントロール群に対しては, levodopa/carbidopa を経口投与 (22.5/2.25 mg) または静脈内投与 (2.25/0.225 mg) した. MgO 併用群に対しては, levodopa/carbidopa 投与直前に MgO (300 mg) を経口投与した. ラットは実験開始 16 時間前から絶食状態とした. コントロール群, MgO 併用群において levodopa 及び carbidopa の血漿中濃度を測定した. 採血点は投与前, 投与後 0.083 (静脈内投与のみ), 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 (経口投与のみ) 時間の計 7 点で実施した. 血漿中薬物濃度測定は LC-MS/MS 法で行った. Levodopa 及び carbidopa の定量下限はそれぞれ 25 ng/mL, 5 ng/mL であった.

2-3 臨床試験

臨床試験のプロトコルは博多クリニック臨床試験審査委員会において承認され、福岡みらい病院臨床研究センターにて実施された。本試験の情報は大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network, UMIN) が運営する臨床試験登録システムである UMIN Clinical Trials Registry に登録した (www.umin.ac.jp/ctr/index.htm, UMIN000025222)。

2-3-1 対象・投与方法・薬物濃度測定

福岡みらい病院にて、同意の得られた健康な日本人成人 10 名を対象に、コントロール期、MgO 期の計 2 期からなる単群オープンラベルを実施した。試験薬として levodopa/carbidopa 配合剤 (メネシット®配合錠 100, MSD 製薬) と酸化マグネシウム (マグミット®錠 500 mg, 協和科学工業) を用いた。コントロール期においては levodopa 100 mg/carbidopa 10 mg を水とともに経口投与した。MgO 期においては MgO 1000 mg を就寝前に経口投与し、翌朝、levodopa 100 mg/carbidopa 10 mg を MgO 1000 mg とともに経口投与した。コントロール期と MgO 期の間には 1 週間の washout 期間を設けた。コントロール期、MgO 期において levodopa 及び carbidopa の血漿中濃度を測定した。採血点は投与前、投与後 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 時間の計 16 点で実施した。血漿中薬物濃度測定は LC-MS/MS 法で行った。Levodopa 及び carbidopa の定量下限はそれぞれ 25 ng/mL, 5 ng/mL であった。

2-3-2 ノンコンパートメント解析・統計解析

ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。血中濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve, AUC) は台形法により算出した。最高血中濃度 (C_{max}) 及び最高血中濃度到達時間 (t_{max}) はデータから直接求めた。消失速度定数 (k_e) は消失相の血中濃度を最小二乗法により回帰し、その傾きとした。薬物消失半減期 ($t_{1/2}$) は以

下の式より算出した ($t_{1/2}=0.693/ke$)。コントロール期と MgO 期の薬物動態パラメータの比較には paired t-test を用いた。有意水準は 5%とした。ノンコンパートメント解析には PhoenixTM WinNonlin® ver. 6.4, 統計解析には Microsoft Excel 2016 を用いた。

2-4 Model-based meta-analysis

2-4-1 文献選択

文献検索は、2017年7月時点において、Pubmed を使用した。文献検索のキーワードとして、clinical trial [article types] and UPDRS and levodopa を設定した。

データベースより得られた文献の選択基準は (1) levodopa/DDC 阻害剤 (carbidopa, benserazide) の単独療法群を含む臨床試験, (2) levodopa 血漿中濃度とパーキンソン病統一スケールのパート 3 (unified Parkinson's disease rating scale part III, UPDRS III) が報告された試験とした。Levodopa 徐放性製剤を用いた試験は除外した。

2-4-2 データ抽出

選択した文献の figure から、levodopa 血漿中濃度と UPDRS III に関してデータ抽出を行った。UPDRS は精神機能 (パート 1), 日常生活動作 (パート 2), 運動能力検査 (パート 3, UPDRS III), 治療の合併症 (パート 4) の 4 パートから構成される最も一般的なパーキンソン病の臨床評価スケールである。本研究で対象とした UPDRS III は 14 項目 (計 108 点) から構成され、評価者が各項目にスコアをつけることで運動機能を評価する下位尺度である。スコアの減少は症状の改善を表す。また、各試験の患者人数、用量、罹病期間、Hoehn-yahr 重症度分類、年齢、性別について、文献の本文中または table から収集した。

解析データセットの作成は R ver. 3.5.0, Microsoft Excel 2016 を用いた。文献中の figure からのデータ抽出は Getdata Graph Digitizer® version 2.26 (<http://getdata-graph-digitizer.com>) を用いた。

2-4-3 モデル構築

Levodopa 血漿中濃度と UPDRS III の経時推移について NONMEM 法による PPK-PD 解析を行った。PPK-PD モデル構築の際は、PPK モデルと PPD モデルを同時に構築する同時解析法を用いた。解析ソフトウェアは NONMEM[®] 7.3.0 (ICON development solutions) を用いた。推定アルゴリズムは FOCE-INTER 法を採用した。

Levodopa の体内動態を記述するモデルとして、AIC に基づき、一次吸収過程を含む 1 コンパートメントモデルを採用した。UPDRS III の推移を記述するモデルとして、薬効コンパートメントを仮定した PD モデルを用いた (Fig. 3-1)⁹⁰。薬効コンパートメント内濃度と効果の関係は Eq. 3-1 に示すヒルモイド Emax モデルを採用した。解析モジュールとして NONMEM PREDPP ライブラリ中の ADVAN6 を用いた。

$$UPDRS\ III = Baseline \times \{1 - E_{max} \times C_e^H / (EC_{e50}^H + C_e^H)\} \quad (Eq. 3-1)$$

Baseline, UPDRS III スコアの baseline 値

E_{max}, 最大効果

C_e, 薬効コンパートメント内濃度

EC_{e50}, 最大効果の 50%が得られる時の *C_e*

H, ヒル係数

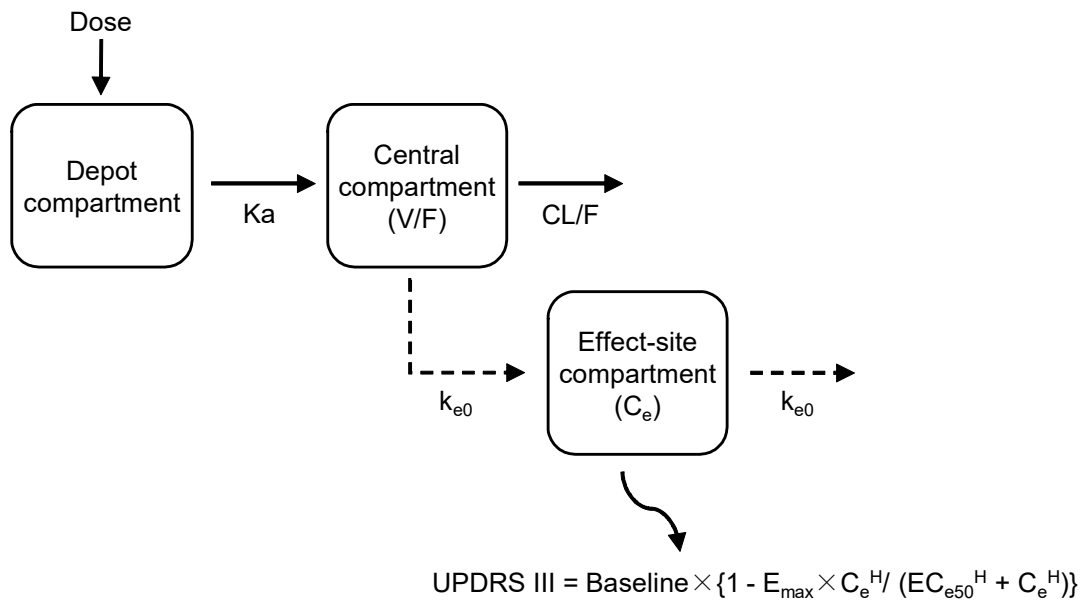


Fig. 3-1 The structural model used to describe levodopa pharmacokinetics and the UPDRS III profile. K_a , absorption rate constant; V/F , apparent volume of distribution; CL/F , apparent clearance; C_e , effect-site compartment concentration; k_{e0} , effect-site equilibration rate constant; E_{\max} , maximum effect for UPDRS III; EC_{e50} , effect-site compartment concentration resulting in 50% of E_{\max} ; H , Hill coefficient.

試験間変動誤差モデルとして、Eq. 3-2 に示す指数誤差モデルを仮定した。

$$P_{ij} = P_{ipop} \times \exp(\eta_{ij}) \quad (\text{Eq. 3-2})$$

P_{ij} , 対象 j のパラメータ i

P_{ipop} , パラメータ i の母集団平均値

η_{ij} , パラメータ i に対する対象 i の変量効果

残差変動誤差モデルは AIC に基づき選択し、levodopa 血漿中濃度に対しては Eq. 3-3 に示す比例誤差モデル、UPDRS III に対しては Eq. 3-4 に示す付加誤差モデルを仮定した。また、残差変動は各群の被験者数で重みづけした。

$$Y_{jt} = Y'_{jt} \times \left(1 + \frac{\varepsilon_{jt}}{\sqrt{n_j}}\right) \quad (\text{Eq. 3-3})$$

$$Y_{jt} = Y'_{jt} + \frac{\varepsilon_{jt}}{\sqrt{n_j}} \quad (\text{Eq. 3-4})$$

Y_{jt} , 対象 j の t 時点における実測値

Y'_{jt} , 対象 j の t 時点における予測値

ε_{jt} , Y_{jt} に対する変量効果 (RUV)

n_j , 対象 j の被験者数

2-4-4 モデルの妥当性評価

最終モデルの妥当性について、GOF プロット、pcVPC プロット、bootstrap 法により検証した。GOF プロットでは、実測値と PRED、IPRED の相関性、CWRES と時間、PRED の相関性、iWRES の絶対値と IPRED の相関性を評価した^{38,39}。pcVPC 法では、最終モデルの推定値に基づき、各指標のシミュレーションデータを 1000 回発生させた。シミュレーションデータにおける中央値、10/90 パーセンタイル点と実測値を比較することで、モデルの妥当性を評価した^{40,41}。

Bootstrap 法では、オリジナルデータセットからの復元抽出を行い、1000 個の bootstrap データセットを作成した。それらに対する最終モデルにおけるパラメータ推定後、その中央値と 2.5/97.5 パーセンタイル点から求めた 95% CI を算出し、元の推定値と比較することで推定パラメータの妥当性を評価した⁴³。

pcVPC、bootstrap の実行には prelspeaks-NONMEM ver. 4.8.1 を用いた^{44,45}。各プロットの作成には R ver. 3.5.0 を用いた。

2-4-5 最終モデルに基づくシミュレーション

最終モデルに基づき、MgO が levodopa の薬効に及ぼす影響をシミュレーションにより予測した。臨床試験の結果に基づき、MgO 併用時に levodopa の曝露量が 35%低下すると仮定したため、levodopa 投与量は 100 mg と 65 mg に設定した。UPDRS III のベースライン値が 39.7 (母集団平均値) の患者集団に対して、levodopa 100 mg と 65 mg を単回投与した時の各集団における levodopa 血漿中濃度と UPDRS III の経時推移を 1000 回シミュレートした。

3 結果

3-1 In vitro における安定性

MgO 懸濁液 (pH 8.3-9.2), 炭酸緩衝液 (pH 9.3-9.4), pH 調整 MgO 懸濁液 (pH 6.5-6.9), 精製水 (pH 5.8-6.8) における levodopa と carbidopa の相対ピーク面積の経時推移を **Fig.3-2** に示した. Levodopa に関しては, MgO 懸濁液, 炭酸緩衝液, pH 調整 MgO 懸濁液のいずれにおいても相対ピーク面積は一定に保たれており, 分解は確認されなかった (**Fig. 3-2A**). Carbidopa に関しては, MgO 懸濁液, 炭酸緩衝液において相対ピーク面積は経時的に減少し, 最終測定点までにほとんど消失した (**Fig. 3-2B**). 一方, pH 調整 MgO 懸濁液においては相対ピーク面積の減少は確認されなかったことから, carbidopa の分解に pH が関与していることが示された.

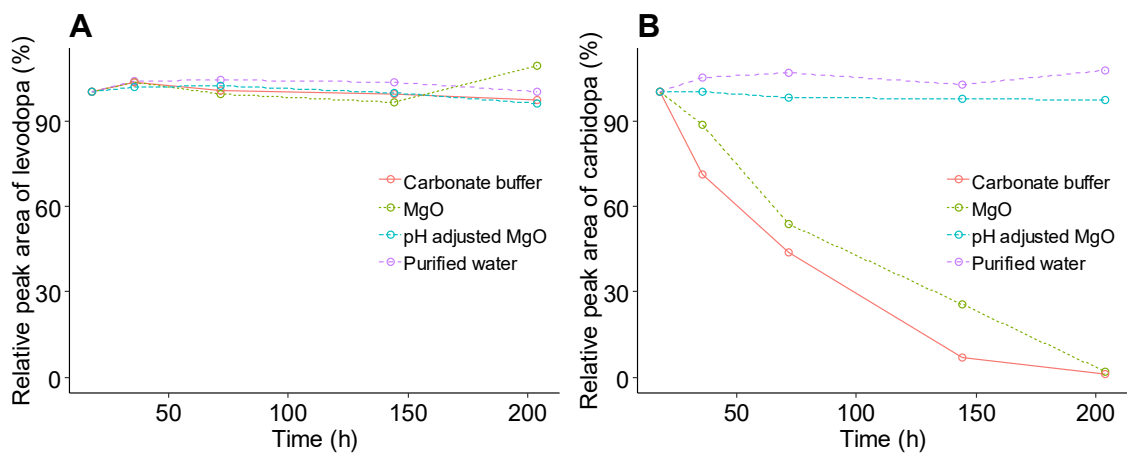


Fig. 3-2 Temporal changes in remaining levodopa (A) and carbidopa (B) in the MgO suspension (pH 8.3–9.2), carbonated buffer (pH 9.3–9.4), pH-adjusted MgO suspension (pH 6.5–6.9), and purified water (pH 5.8–6.8).

3-2 In vivo における薬物相互作用試験

コントロール群, MgO 併用群における levodopa と carbidopa の平均血漿中濃度推移を Fig.

3-3 に示した. Levodopa, carbidopa の経口投与時のみ, MgO 併用による血漿中濃度の低下が認められた (Fig. 3-3A, B).

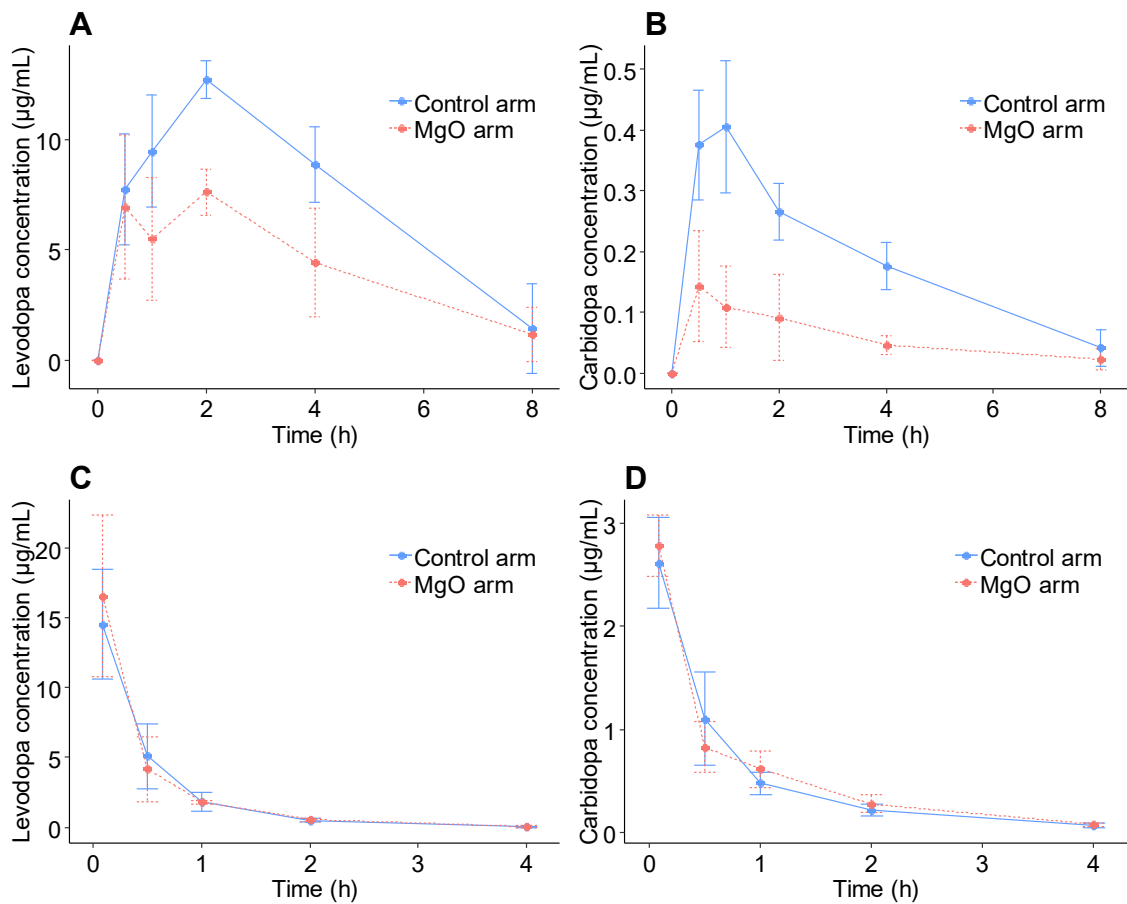


Fig. 3-3 Mean plasma concentration-time profiles of levodopa and carbidopa after the oral (A, B) or intravenous (C, D) administration of levodopa/carbidopa with or without the oral administration of MgO to rats. Bars represent the standard deviation.

ノンコンパートメント解析により得られた薬物動態パラメータを **Table 3-1** に示した。Levodopa, carbidopa の経口投与において、MgO 併用により levodopa の AUC₀₋₈ と C_{max} はそれぞれ 0.62, 0.66 倍に低下した ($p < 0.05$)。Carbidopa の AUC₀₋₈ と C_{max} はそれぞれ 0.29, 0.32 倍に低下した ($p < 0.05$)。Levodopa, carbidopa の静脈内投与においては、MgO 併用による薬物動態パラメータの変動は見られなかった。

Table 3-1 Pharmacokinetic parameters of levodopa and carbidopa in rats after the administration of levodopa/carbidopa or levodopa/carbidopa with MgO.

Pharmacokinetic parameter	Mean ± SD oral administration		Mean ± SD iv administration	
	Control arm	MgO arm	Control arm	MgO arm
	Levodopa			
AUC (μg × h/mL)	57.7 ± 18.7	35.8 ± 13.7*	8.65 ± 2.43	8.99 ± 3.05
C _{max} (μg/mL)	13.1 ± 0.5	8.70 ± 1.0*	14.5 ± 3.91	16.5 ± 5.77
Carbidopa				
AUC (μg × h/mL)	1.31 ± 0.43	0.38 ± 0.27*	2.06 ± 0.31	2.19 ± 0.33
C _{max} (μg/mL)	0.47 ± 0.07	0.15 ± 0.09*	2.61 ± 0.44	2.78 ± 0.29

Pharmacokinetic parameters are presented as mean ± standard deviation, except for t_{max}, which is given as median (range). CI, confidence interval; MgO, magnesium oxide; AUC, area under the plasma concentration-time curve; C_{max}, maximum plasma concentration; * $p < 0.05$, compared with the control arm.

3-3 臨床試験

3-3-1 対象・薬物濃度測定

すべての被験者が脱落することなく，臨床試験を終了した。被験者背景は **Table 3-2** に示した。10名の被験者から，227点の levodopa 血漿中濃度，210点の carbidopa 血漿中濃度が得られた。

Table 3-2 Summary of subject characteristics.

	Median (min-max) or number
Number of subjects	10
Male / Female	5 / 5
Age (year)	24 (22-27)
Body weight (kg)	55.0 (43.2-73.6)
Body mass index (kg/m ²)	19.6 (17.6-21.3)

3-3-2 ノンコンパートメント解析・統計解析

コントロール期, MgO 期における levodopa 及び carbidopa の平均血漿中濃度推移を **Fig. 3-4** に示した. MgO 期において levodopa, carbidopa ともに血漿中濃度が低下する傾向が認められた.

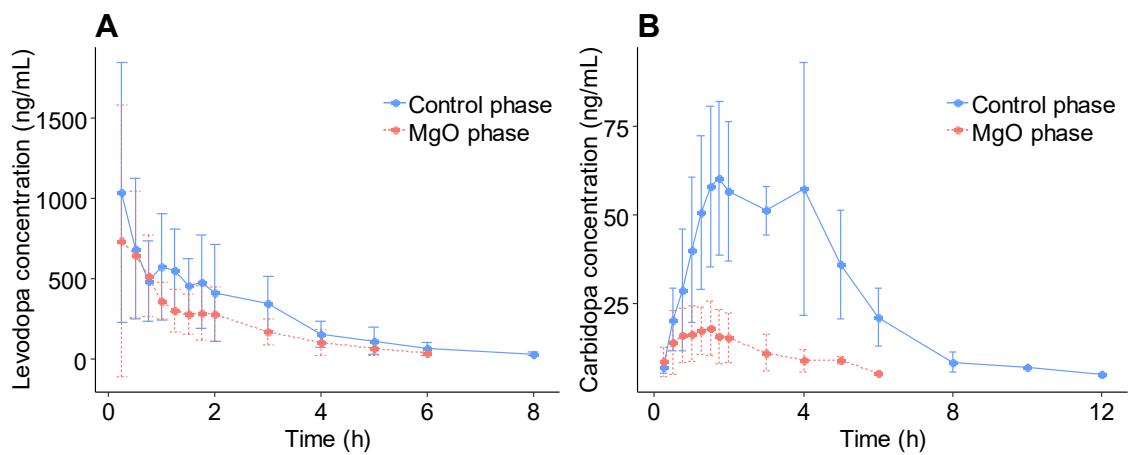


Fig. 3-4 Mean plasma concentration-time profiles of levodopa (A) and carbidopa (B) after the administration of levodopa/carbidopa (100:10) with or without MgO to healthy adult subjects. Bars represent the standard deviation.

ノンコンパートメント解析により得られた薬物動態パラメータを **Table 3-3** に示した。

MgO 併用により levodopa の AUC₀₋₁₂ は 35%低下した ($p < 0.01$)。MgO 併用により carbidopa の AUC₀₋₁₂ は 81%、C_{max} は 69%低下した ($p < 0.01$)。

Table 3-3 Pharmacokinetic parameters of levodopa and carbidopa in healthy subjects after the administration of levodopa/carbidopa or levodopa/carbidopa with MgO.

Pharmacokinetic parameter	Mean ± SD	Mean ± SD	Ratio (90%CI)
	Control phase	MgO phase	MgO/control phase
Levodopa			
AUC ₀₋₁₂ (ng × h/mL)	1942 ± 495	1223 ± 237**	0.65 (0.57, 0.72)
C _{max} (ng/mL)	1192 ± 583	987 ± 599	0.92 (0.54, 1.31)
t _{max} (h)	0.5 (0.25, 1.75)	0.5 (0.25, 1.75)	
t _{1/2} (h)	1.23 ± 0.18	1.07 ± 0.18	0.89 (0.76, 1.03)
Carbidopa			
AUC ₀₋₁₂ (ng × h/mL)	288 ± 64.3	50.8 ± 27.4**	0.19 (0.11, 0.27)
C _{max} (ng/mL)	78.7 ± 30.0	21.2 ± 8.0**	0.31 (0.19, 0.42)
t _{max} (h)	1.63 (1.5, 4)	1.25 (0.5, 2)	
t _{1/2} (h)	1.50 ± 0.40	1.98 ± 0.78*	1.18 (0.82, 1.55)

Pharmacokinetic parameters are presented as mean ± standard deviation, except for t_{max}, which is given as median (range). CI, confidence interval; MgO, magnesium oxide; AUC, area under the plasma concentration-time curve; C_{max}, maximum plasma concentration; t_{max}, time to maximum plasma concentration; t_{1/2} elimination half-life. * $p < 0.05$, compared with the control phase. ** $p < 0.001$, compared with the control phase

3-4 Model-based meta-analysis

3-4-1 文献選択

2017年7月時点において、Pubmedを用いた検索を行い、472報の文献について選択基準の評価を行った。そのうち計6試験が選択基準を満たし、解析対象とした。得られた文献に関する情報は**Table 3-4**及び**Appendix table 2**に示した。UPDRS III ベースライン値の中央値は35.6であった。パーキンソン病の重症度分類であるHoehn and Yahr stageの中央値は2.7であり、軽度から中等度の患者を対象とした試験が含まれた。

Table 3-4 Summary of study characteristics.

	Median (min-max) or number
Number of trials	6
Sample size per arm	12 (4-19)
Baseline UPDRS III	35.6 (31-60)
Age (year)	65 (59.4-71.3)
Gender (male%)	54 (50-100)
Disease duration (year)	11.6 (5.5-17)
Hoehn and Yahr stage	2.7 (2-3)

3-4-2 データ抽出

解析対象の文献から, levodopa 血漿中濃度 65 点, UPDRS III 77 点が得られた (Fig. 3-5).
いずれの試験においても, levodopa 血漿中濃度の上昇に伴い, UPDRS III の低下が認められた. Fig. 3-5 C は横軸に levodopa 血漿中濃度, 縦軸に UPDRS III を経時的にプロットした図である. Levodopa 血漿中濃度と UPDRS III の経時的推移の間に反時計回りのヒステリシスが見られたことから, PK と PD の間に時間的なずれがあることが示された.

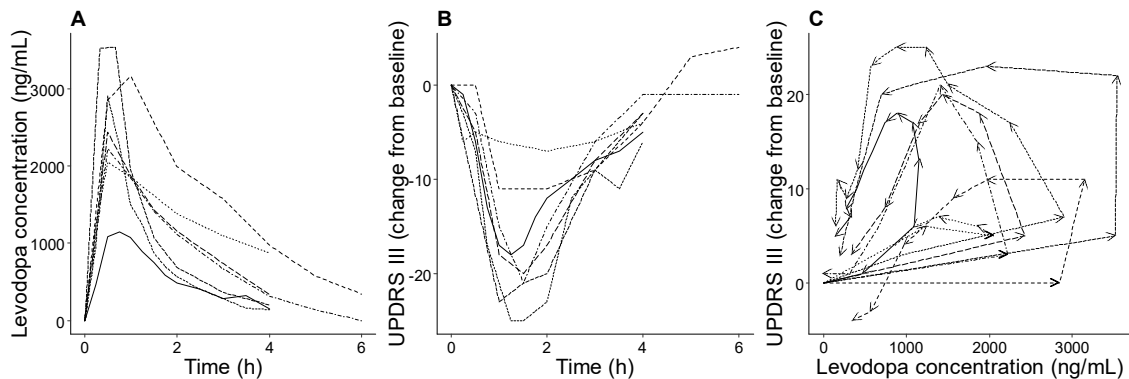


Fig. 3-5 Spaghetti plots of levodopa concentrations (A) and UPDRS III (B) versus time, and the levodopa concentration/UPDRS III relationship (C).

3-4-3 モデル構築

Levodopa の血漿中濃度推移は一次吸収過程を含む 1 コンパートメントモデルで良好に記述できた (Fig. 3-1). また, Fig. 3-5 C より Levodopa 血漿中濃度と UPDRS III の関係に反時計回りのヒステリシスが認められたため, 薬効コンパートメントを仮定し, PK と PD の間の時間遅れを表現した PPK-PD モデルを構築した. 最終モデルにおけるパラメータ推定値と bootstrap 法の結果を合わせて Table 3-5 に示した. パラメータ推定値の RSE はいずれも 30%以下であり, 十分な推定精度が得られた.

Table 3-5 Population pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter estimates of levodopa pharmacokinetics and UPDRS III

Parameter	Final model		Bootstrap results		
	Estimate	RSE (%)	Median	95%LLCI	95%ULCI
Population mean					
Ka (/h)	4.51	27.5	4.64	2.84	7.02
V/F (L)	52.3	11.2	49.5	40.2	59.3
CL/F (L/h)	30.2	10.8	32.3	26.6	39.5
Baseline	39.7	10.5	39.1	34.3	44.7
k _{e0} (/h)	1.29	8.6	1.30	1.14	1.56
E _{max}	0.780	4.6	0.780	0.480	0.930
EC _{e50} (ng/mL)	1250	13.8	1060	820	1400
H	2.74	9.5	2.79	2.13	3.85
Inter-study variability					
ISV V/F (CV, %)	21.4	29.1	20.2	5.80	29.9
ISV CL/F (CV, %)	25.0	20.7	24.5	24.5	33.0
ISV Baseline (CV, %)	27.5	13.5	22.7	11.2	29.3
ISV EC _{e50} (CV, %)	37.1	23.6	39.0	19.3	51.6
Residual variability					
Proportional error (levodopa) ^a	0.676	13.9	0.600	0.394	0.733
Additive error (UPDRS III) ^a	5.65	8.9	5.69	4.77	6.56

^aResidual variabilities were divided by square root of the number of patients in each study.

RSE, relative standard error; Ka, absorption rate constant; V/F, apparent volume of distribution; CL/F, apparent clearance; k_{e0}, effect-site equilibration rate constant; E_{max}, maximum effect for UPDRS III; EC_{e50}, effect-site compartment concentration resulting in 50% of E_{max}; H, Hill coefficient; ISV, inter-study variability; CV, coefficient of variation; 95%LLCI, lower limit of 95% confidence interval; 95%ULCI, upper limit of 95% confidence interval;

最終モデルにおける GOF プロットを Fig. 3-6 に示した。実測値と PRED, IPRED は良好な相関が確認できた。|IWRES|と IPRED の関係にバイアスは認められなかった。CWRES と PRED, 時間の関係より, PRED 依存的, 時間依存的なバイアスも許容範囲内であった。

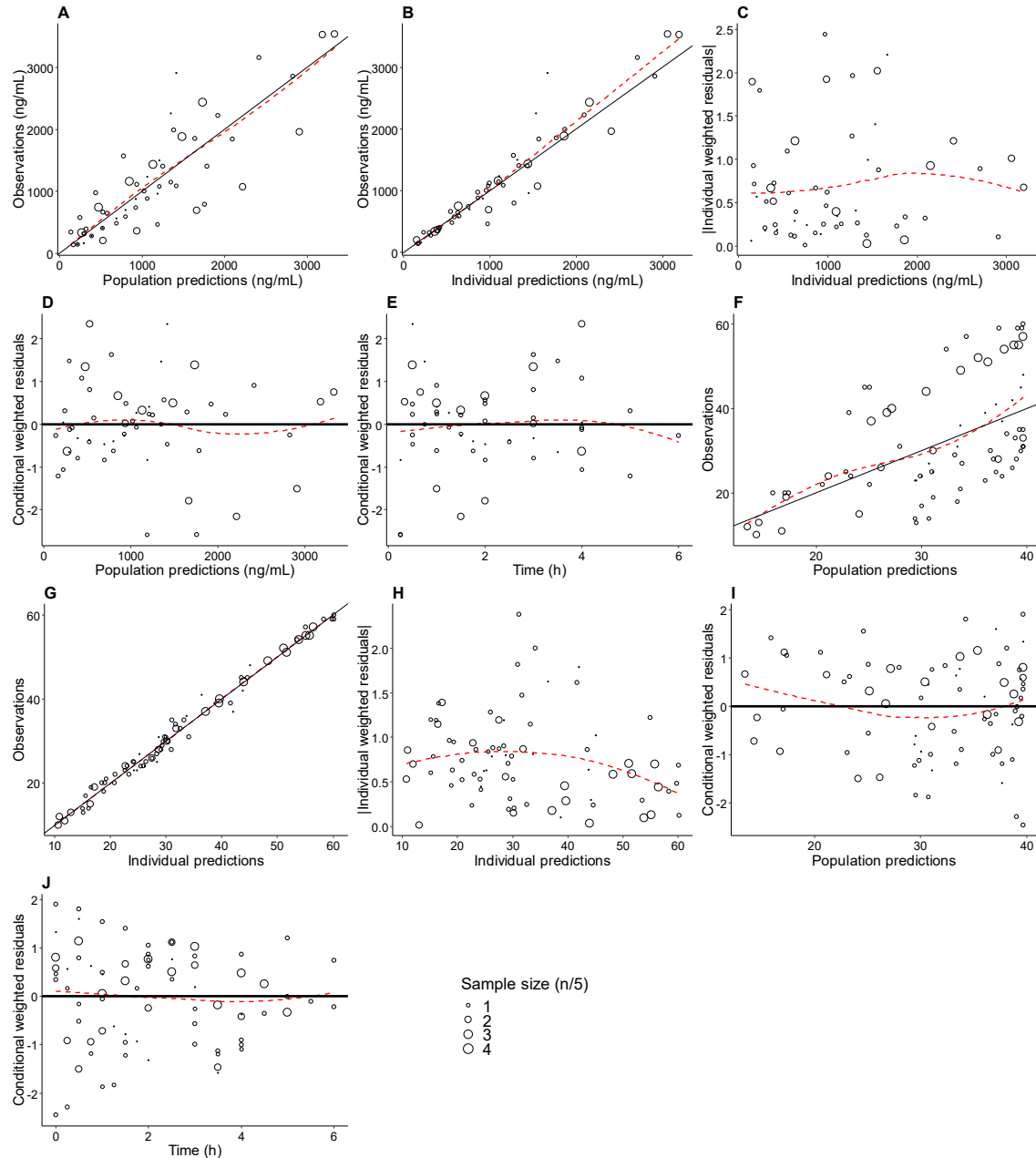


Fig. 3-6 Goodness-of-fit of levodopa concentrations (A-E) and UPDRS III (F-J). The solid lines represent lines of identity (A, B, F, G) and $y = 0$ (D, E, I, J). The red dashed lines represent smoothing curves. The size of the points represents the sample size.

pcVPCの結果を Fig. 3-7 に示した. モデルから予測した levodopa 血漿中濃度と UPDRS

III の経時推移は実測値の推移を概ね良好に再現していることが確認できた.

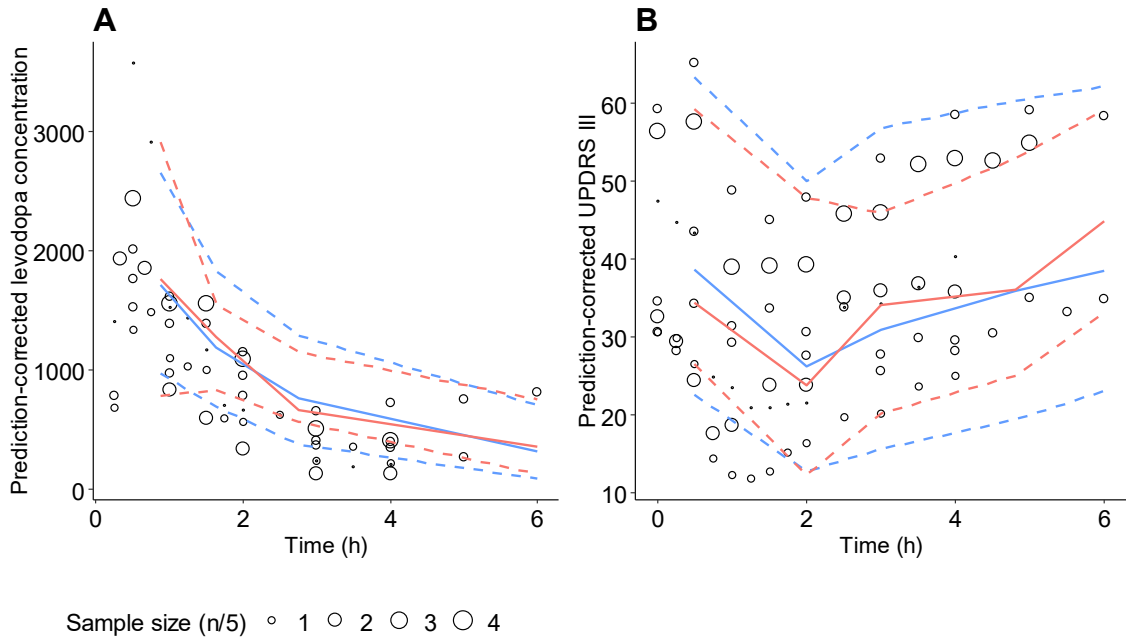


Fig. 3-7 Prediction-corrected visual predictive check plots for (A) levodopa concentrations and (B) UPDRS III. The open circles represent prediction-corrected observed levodopa concentrations and UPDRS III. The red and blue lines represent the 10th, 50th, and 90th percentiles of observed and simulated data, respectively. The size of the plots represents the sample size.

3-4-4 最終モデルに基づくシミュレーション

最終モデルに基づき、MgO が levodopa の薬効に及ぼす影響をシミュレーションにより予測した。臨床試験の結果に基づき、MgO 併用時に levodopa の曝露量が 35%低下すると仮定したため、levodopa 投与量は 100 mg と 65 mg に設定した。シミュレーションの結果、UPDRS III の変化量から算出した maximum response の中央値は 100 mg 投与で -9.8 点、65 mg 投与で -3.8 点であり、MgO 併用により maximum response が 6 点低下することが予測された (Fig. 3-8)。

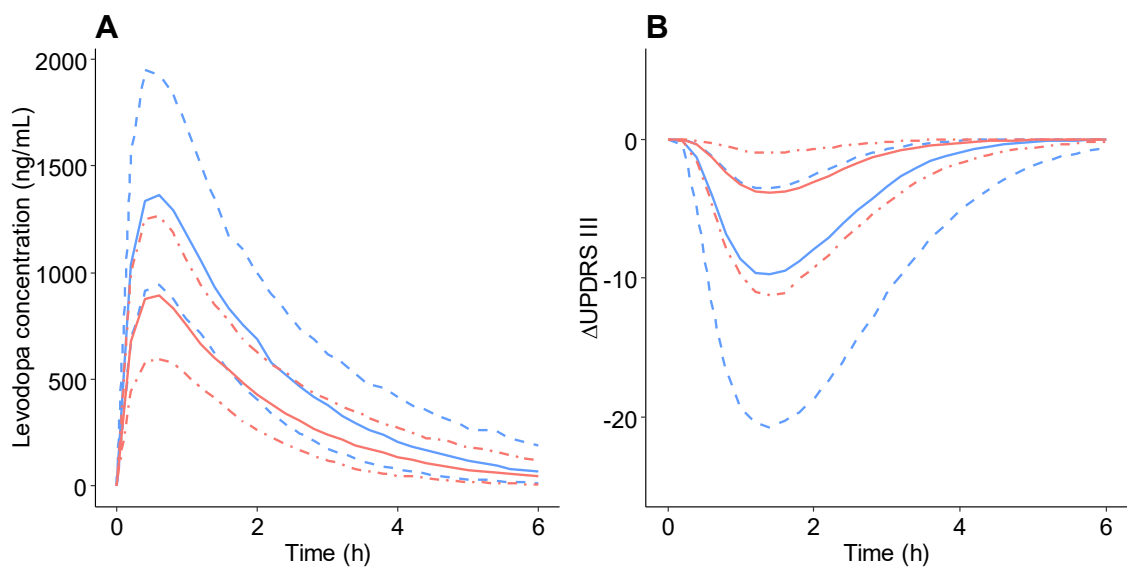


Fig. 3-8 Simulated profiles of (A) levodopa concentrations and (B) UPDRS III after the administration of 100 and 65 mg levodopa to patients with a baseline UPDRS III of 39.7. The blue and red lines represent medians (solid lines) and 80% prediction intervals (dashed lines) after the administration of 100 and 65 mg levodopa, respectively.

4 考察

本研究は、MgO 併用により levodopa/carbidopa の血漿中濃度が低下することを明らかとした初めての報告である。また、MgO 併用により levodopa の薬効は UPDRS III として 6 点低下することが、PPK-PD モデルより予測された。パーキンソン病患者では、便秘改善の目的で MgO が処方されることが多いため、本研究で明らかとした levodopa/carbidopa 配合剤と MgO の薬物相互作用は臨床上重要な問題であると考えられる。

In vitro において、MgO 懸濁液 (pH 8.3-9.2)、炭酸緩衝液 (pH 9.3-9.4)、pH 調整 MgO 懸濁液 (pH 6.5-6.9)、精製水 (pH 5.8-6.8) 中における levodopa 及び carbidopa の安定性を評価した。MgO 懸濁液、炭酸緩衝液において carbidopa の相対ピーク面積は経時的に減少し、最終測定点までにほとんど消失した (Fig. 3-2B)。一方、pH 調整 MgO 懸濁液においては相対ピーク面積の減少は確認されなかったことから、carbidopa の分解には pH が関与することが示唆された。Carbidopa の相対ピーク面積が減少した別の理由として、分解促進ではなく、pH 変動による溶解度低下の可能性も考えられる。プロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH を上昇させる薬剤の併用により、弱塩基性薬物の溶解性が低下し、血漿中濃度が低下したという報告がある^{91,92}。しかしながら、pH 7, 9, 12 の条件において carbidopa の溶解度の変化は確認されなかった (data not shown)。そのため、pH 変動により carbidopa の溶解度が低下した可能性は低いと考えられる。

一方、levodopa は MgO 懸濁液、炭酸緩衝液中において安定だった (Fig. 3-2A)。Omotani らは levodopa と MgO の混合により、levodopa が分解することを報告している⁸⁹。そこで、MgO 懸濁液、炭酸緩衝液よりも pH の高いリン酸緩衝液 (pH 12.5) 中における levodopa の安定性を評価したところ、levodopa 相対ピーク面積の減少が見られた (data not shown)。Omotani らの実験における pH の条件は不明であるが、本研究結果との差異は、pH 等の実験条件による可能性が考えられる。

ラットを用いた薬物相互作用試験において、levodopa/carbidopa 経口投与時は MgO 併用により血漿中濃度が低下した一方で、静脈内投与では MgO 併用による影響は認められなかつ

た (Fig. 3-3). これらの結果より, Levodopa/carbidopa と MgO の相互作用部位が消化管であり, MgO は levodopa/carbidopa のバイオアベイラビリティを低下させることが示唆された. MgO 併用により Levodopa と carbidopa の AUC はそれぞれ 0.62 倍, 0.29 倍に低下した. これは臨床試験で観察されたコントロール期と MgO 期における AUC の比と同程度の値であった.

本研究は, ヒトにおける levodopa/carbidopa と MgO の相互作用に関する初めての報告である. 臨床試験において, コントロール期における levodopa と carbidopa の薬物動態パラメータは過去の報告と同等の値が得られた⁹³⁻⁹⁵. MgO 期における carbidopa の血漿中濃度は, コントロール期と比較して著しく低下した. Maekawa らによると, MgO 300 mg 単回経口投与により胃内 pH が約 8 まで上昇することが報告されている⁹⁶. 本試験においても, 胃内 pH の上昇が carbidopa の分解を促進し, 血漿中濃度の低下を引き起こしたと考えられる.

MgO 併用により levodopa の AUC₀₋₁₂ は 0.65 倍に低下した. しかしながら, *in vitro* 試験の結果より, pH 8 の条件では levodopa は分解されないことが示唆された. Carbidopa は小腸の DDC を阻害することで, levodopa のバイオアベイラビリティを増加させる⁹⁷. Kaakkola らは Levodopa/carbidopa 配合剤の用量比を 100:10 から 100:25 に増加させることで, levodopa の曝露量が有意に増加することを示した⁹⁸. この結果より, carbidopa 10 mg 投与では, 小腸の DDC は完全に阻害されていないことが示唆された. そのため, MgO 併用により消化管内の carbidopa が分解されたことで, DDC の阻害能が低下し, levodopa の血漿中濃度が低下したと考えられる. 本研究では, 消化管中における levodopa と MgO のキレート形成により吸収が低下した可能性は否定できないが, 複数の金属イオンと levodopa のキレート形成を比較した研究では, levodopa と Mg²⁺の結合が最も弱いことが報告されている⁹⁹. また, MgO は他の制酸剤 (水酸化アルミニウム, 水酸化マグネシウム, 炭酸カルシウム, 重炭酸ナトリウム) と比較して, 胃内 pH 上昇作用が強いことが報告されている¹⁰⁰. そのため, MgO 以外の制酸剤の levodopa 血漿中濃度に対する影響はそれほど大きくない可能性が考えられる.

MgO が levodopa の薬効に及ぼす影響を予測するため, MBMA の手法を用いて levodopa

の PPK-PD モデルを構築した。PPK-PD モデルより推定された levodopa の PK パラメータは、既報の PPK パラメータと同等の値であった¹⁰¹⁻¹⁰³。本研究で得られた文献データにおいて、levodopa 血漿中濃度と UPDRS III の経時的推移の間に反時計回りのヒステリシスが見られたため、PK と PD の間の時間的なずれを表現できる薬効コンパートメントモデルを選択したことは妥当であると考えられる。また、薬効コンパートメントモデルより推定された PD パラメータについても、既報と同等の値であった¹⁰³。

ラットを対象とした薬物相互作用試験と臨床試験の結果に基づき、MgO は levodopa のバイオアベイラビリティを低下させ、曝露量を 35%低下させると仮定したため、levodopa 投与量を 100 mg と 65 mg に設定して levodopa 血中濃度と UPDRS III 推移のシミュレーションを実施した。シミュレーションの結果、UPDRS III に対する maximum response の中央値は 100 mg 投与で-9.8 点、65 mg 投与で-3.8 点であり、MgO 併用により maximum response が 6 点低下することが予測された (Fig. 3-8)。Schrag らの研究では、Hoehn and Yahr stage が 1 から 3 の比較的軽度の患者では、UPDRS III の 5 点低下が臨床的に有意な最小変化量であると報告されている¹⁰⁴。また、初期のパーキンソン病患者を対象とした研究では、UPDRS III が 5 点または 3 点低下した場合に、臨床的に有意な改善と定義している^{105,106}。そのため、MgO 併用は、levodopa の薬物動態のみでなく薬効も低下させる可能性があり、臨床的意義の観点からも、levodopa と MgO の薬物相互作用は重要であると考えられる。

本研究では、臨床試験の結果に基づき、MgO が levodopa の血漿中濃度を 35%低下させると仮定してシミュレーションを実施した。臨床試験では合計 2000 mg (1000 mg/day×2 days) の MgO を投与したが、実臨床においては幅広い用量で MgO が処方されている。そのため、MgO の用量依存的に levodopa 薬物動態への影響が変動する可能性がある。また、MBMA では選択基準を満たした文献数が限られていたため、levodopa/benserazide 配合剤や levodopa/carbidopa の配合比が異なる製剤を用いた臨床試験も解析対象データに含めることとした。Iwaki らの研究によると、levodopa/carbidopa 配合剤と比較して、levodopa/benserazide 配合剤を投与した場合の levodopa 血漿中濃度が有意に高かったことが報告されている⁹³。

したがって、MBMA による推定値は levodopa 100 mg/carbiopa 10 mg 投与時の levodopa の PK-PD パラメータを反映していない可能性がある。

本研究によって、MgO 併用により levodopa/carbidopa の血漿中濃度が低下することを明らかにした。また、MgO の投与は levodopa の薬効を臨床的に有意に低下させる可能性が示唆された。Levodopa の薬効が低下した場合、投与量・投与回数を増加させる必要があるため、副作用発現リスクの増加や生活の質の低下を生じる可能性がある。今後は、患者を対象とした臨床試験を実施し、MgO 併用による levodopa の薬効に対する影響を評価する必要があると考えられる。

総括

本研究では“医薬品開発・医薬品適正使用への活用を目指した Model-based meta-analysis に関する研究”と題し、医薬品開発・医薬品適正使用に対する MBMA の適用とその意義、また MBMA を行う上での注意点について議論を展開した。

第 1 章では、SGA を対象とした MBMA を実施し、各薬剤の有効性と試験脱落率、及びそれらの影響因子について定量化した。得られた知見及び構築したモデルは、新規抗精神病薬の臨床開発におけるベンチマークとして有用であると考えている。また、MBMA を行う際に試験間の解析手法の違いを考慮する重要性を示したという点でも有意義であると考えている。

第 2 章では、MBMA において試験間で解析手法が異なる場合の適切なモデルをシミュレーションスタディにより検証した。これは第 1 章の結果をうけて実施したものであるが、解析手法別に独立したモデル、または解析手法を E_{\max} の共変量としたモデルで MBMA を実施することで、予測バイアスが改善されることを示した。

第 3 章では、levodopa と MgO の薬物動態学的相互作用を *in vivo* 及び臨床試験で示した。臨床試験の結果をうけて、MBMA の手法を用いて levodopa の PPK-PD モデルを構築し、MgO が levodopa の薬効に及ぼす影響を予測した。MBMA に基づく予測は外挿であるため、実データと比較した信頼性は相対的に低いものの、臨床試験と比較して低コストで実施可能である。

MBMA の利点は、すべての同効薬を直接比較した臨床試験がなくとも、公開データを用いて有効性や安全性の情報を定量化し、比較可能という点である。これは、医薬品開発における定量的な意思決定や、臨床現場において適切な治療薬を選択する上でのエビデンス生

成に有用であると考えられる。薬剤間の比較以外についても、第3章で示したように、薬物相互作用試験より得られた知見と MBMA の手法を用いて構築した PPK-PD モデルを統合することで、薬物動態の変動が薬効に与える影響を定量的に予測することが可能となる。通常、薬物相互作用試験では血中濃度の観点から薬物相互作用を検討するにとどまっている。MBMA を用いることで、血中濃度の変動が薬効にどの程度影響するのかといった臨床的な意義についても、患者対象の薬物相互作用試験を実施することなく予測できる。

MBMA では直接対比較試験を統合するメタアナリシスと比較して、多様な試験デザイン・患者背景を有するデータを統合することができるため、新たな知見が得られる可能性がある。ただし、第1章で示したように、試験ごとに適用された解析手法の違いなど、個別データを解析する場合には起こりえなかった MBMA ならではのバイアスが存在する点に注意が必要である。

MBMA はファーマコメトリクスの領域においても比較的新しい手法であり、論文数もまだ少ないのが現状である。論文数が少ない原因としては、系統的レビューに基づくデータ収集に膨大な時間と人材を費やす必要がある点や、方法論的研究が進んでいないことにより MBMA の質を担保することが難しい点にあると考えられる。医薬品開発の費用高騰と成功率の低下が叫ばれている昨今において、公開データを利用できる MBMA の需要はますます高まっている。最近では、40 以上の疾患領域に対して臨床試験の公開データを解析可能な形式で格納したデータベース (CODEx, <https://jp.certara.com/solutions/clinical-trial-outcome-databases/clinical-databases-for-specific-therapeutic-areas/>) も開発され、公開データに対するアクセシビリティも向上しているため、MBMA に関する論文数も増加することが見込まれる。今後、MBMA に関する研究が盛んになることで、より質の高い情報を医薬品開発や臨床現場に還元できるようになることを期待する。本研究による成果がその一端を担うことを切に願う。

引用文献

1. Meibohm B. *Applied Pharmacometrics (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series)*. Vol 4.; 2015. doi:10.1002/psp4.58
2. Bonate P. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling and Simulation (2nd Edition)*.; 2011. doi:10.1201/9780203743652-14
3. Schmidt S, Kim S, Vozmediano V, Cristofolletti R, Winterstein AG, Brown JD. Pharmacometrics, Physiologically Based Pharmacokinetics , Quantitative Systems Pharmacology— What’s Next?— Joining Mechanistic and Epidemiological Approaches . *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(6):352-355. doi:10.1002/psp4.12425
4. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, With Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019:525-537. doi:10.1002/psp4.12404
5. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part II: Estimation Methods and Advanced Examples . *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019:538-556. doi:10.1002/psp4.12422
6. 厚生労働省. 母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン. 2019:0-29.
7. 厚生労働省. 医薬品の曝露-反応解析ガイドライン (案) . 2019:1-23.
8. Offman E, Edginton AN. A PBPK workflow for first-in-human dose selection of a subcutaneously administered pegylated peptide. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2015;42(2):135-150. doi:10.1007/s10928-015-9406-4
9. Min JS, Bae SK. Prediction of drug–drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Arch Pharm Res*. 2017;40(12):1356-1379. doi:10.1007/s12272-017-0976-0
10. Marshall SF, Burghaus R, Cosson V, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5(3):93-122. doi:10.1002/psp4.12049

11. Boucher M, Bennetts M. Many flavors of model-based meta-analysis: Part II - Modeling summary level longitudinal responses. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(5):288-297. doi:10.1002/psp4.12299
12. Upreti V V., Venkatakrishnan K. Model-Based Meta-Analysis: Optimizing Research, Development, and Utilization of Therapeutics Using the Totality of Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;0(0):1-12. doi:10.1002/cpt.1462
13. Ren YP, Xie RJ, Marshall S, Li L, Zhou TY, Lu W. Model-based meta-analysis of the effects of non-selective and α 1-selective GABA A receptor agonists in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(10):1209-1221. doi:10.1007/s00228-015-1918-8
14. Xu Y, Li YF, Zhang D, et al. Characterizing Class-Specific Exposure-Viral Load Suppression Response of HIV Antiretrovirals Using A Model-Based Meta-Analysis. *Clin Transl Sci*. 2016;9(4):192-200. doi:10.1111/cts.12395
15. Snyder EM, Murphy MR. Schizophrenia therapy: Beyond atypical antipsychotics. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(6):471-472. doi:10.1038/nrd2571
16. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and treatment options. *P T*. 2014;39(9):638-645.
17. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41. doi:10.1016/S0140-6736(08)61764-X
18. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3
19. Swartz MS, Stroup TS, Mcevoy JP, et al. What CATIE Found: Results From the Schizophrenia Trial HHS Public Access Author manuscript. *Psychiatr Serv*. 2008;59(5):500-506. doi:10.1176/ps.2008.59.5.500

20. 日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 2017;01:1-7.
<http://www.albayan.ac>.
21. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, et al. The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 Update. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):500-508.
doi:10.4088/JCP.v65n0408
22. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(5):318-378. doi:10.3109/15622975.2012.696143
23. ヤンセンファーマ株式会社. リスパダール® インタビューフォーム. 1996.
24. ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 27 年度 (2015 年度) 国内基盤技術調査報告書
「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズII」【分析編】. 2015.
http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_201501.pdf.
25. 大塚製薬株式会社. レキサルティ® インタビューフォーム. Vol 8.; 2018.
26. Hirayasu Y, Shuto N, Nakano M, Higuchi T SS-I, Hirayasu Y, Sato S-I, Shuto N, Nakano M, Higuchi T. Efficacy and safety of bitopertin in patients with schizophrenia and predominant negative symptoms: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 2 trial. *Psychiatry Investig*. 2017;14(1):63-73. doi:10.4306/pi.2017.14.1.63
27. Beinat C, Banister SD, Herrera M, Law V, Kassiou M. The Therapeutic Potential of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor ($\alpha 7$ nAChR) Agonists for the Treatment of the Cognitive Deficits Associated with Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2015;29(7):529-542. doi:10.1007/s40263-015-0260-0
28. David W. Thomas, Justin Burns, John Audette, Adam Carroll, Corey Dow-Hygelund, Michael Hay. Clinical Development Success Rates 2006-2015. *BioMedTracker*. 2016;June(June).
[https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical Development Success Rates 2006-2015 - BIO,](https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO)

- Biomedtracker, Amplion 2016.pdf.
29. Ismail Kola ; John Landis. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Archit Rec.* 2004;195(3):153. doi:10.1038/news070604-1
 30. Mullard A. 2014 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(2):77-81. doi:10.1038/nrd4545
 31. Mullard A. 2015 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(2):73-76. doi:10.1038/nrd.2016.15
 32. Mullard A. 2016 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(2):73-76. doi:10.1038/nrd.2017.14
 33. Mullard A. 2017 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(2):81-85. doi:10.1038/nrd.2018.4
 34. Mullard A. 2018 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(2):85-89. doi:10.1038/d41573-019-00014-x
 35. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
 36. Ahn JE, French JL. Longitudinal aggregate data model-based meta-analysis with NONMEM: Approaches to handling within treatment arm correlation. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2010;37(2):179-201. doi:10.1007/s10928-010-9152-6
 37. Checchio T, Ahadiéh S, Gupta P, et al. Quantitative Evaluations of Time-Course and Treatment Effects of Systemic Agents for Psoriasis: A Model-Based Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(6):1006-1016. doi:10.1002/cpt.732
 38. Nguyen THT, Mouksassi MS, Holford N, et al. Model evaluation of continuous data pharmacometric models: Metrics and graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(2):87-109. doi:10.1002/psp4.12161
 39. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): A model

- diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res.* 2007;24(12):2187-2197. doi:10.1007/s11095-007-9361-x
40. Post TM, Freijer JI, Ploeger BA, Danhof M. Extensions to the Visual Predictive Check to facilitate model performance evaluation. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2008;35(2):185-202. doi:10.1007/s10928-007-9081-1
 41. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011;13(2):143-151. doi:10.1208/s12248-011-9255-z
 42. CDD user guide PsN 4.8.1. 2018:1-7.
 43. Bootstrap user guide PsN 4.8.1. 2018:1-13.
 44. Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN) - A Perl module for NONMEM related programming. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;75(2):85-94. doi:10.1016/j.cmpb.2003.11.003
 45. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson N. PsN-Toolkit - A collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005;79(3):241-257. doi:10.1016/j.cmpb.2005.04.005
 46. Pilla Reddy V, Kozielska M, Johnson M, et al. Structural models describing placebo treatment effects in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(7):429-450. doi:10.2165/11590590-000000000-00000
 47. Pilla Reddy V, Kozielska M, Johnson M, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of haloperidol in patients with schizophrenia using positive and negative syndrome rating scale. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(6):731-739. doi:10.1097/JCP.0b013e3182a4ee2c
 48. Friberg LE, De Greef R, Kerbusch T, Karlsson MO. Modeling and simulation of the time course of asenapine exposure response and dropout patterns in acute schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(1):84-91. doi:10.1038/clpt.2009.44

49. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-Onset Hypothesis of Antipsychotic Action. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1228. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1228
50. Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: A hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry*. 2005;57(12):1543-1549. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.023
51. Pilla Reddy V, Kozielska M, Johnson M, et al. Modelling and simulation of the positive and negative syndrome scale (PANSS) time course and dropout hazard in placebo Arms of schizophrenia clinical trials. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(4):261-275. doi:10.2165/11598460-000000000-00000
52. Ortega I, Perez-Ruixo JJ, Stuyckens K, Piotrovsky V, Vermeulen A. Modeling the effectiveness of paliperidone ER and olanzapine in schizophrenia: Meta-analysis of 3 randomized, controlled clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(3):293-310. doi:10.1177/0091270009346057
53. Kimko HC, Reece SSB, Holford NHG, Peck CC. Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(5):568-577. doi:10.1067/mcp.2000.110975
54. Sneed JR, Rutherford BR, Rindskopf D, Lane DT, Sackeim HA, Roose SP. Design makes a difference: A meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(1):65-73. doi:10.1097/JGP.0b013e3181256b1d
55. Rutherford BR, Sneed JR, Roose SP. Does study design influence outcome? - The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials. *Psychother Psychosom*. 2009;78(3):172-181. doi:10.1159/000209348
56. Woods SW, Gueorguieva R V., Baker CB, Makuch RW. Control group bias in randomized atypical antipsychotic medication trials for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):961-970.

doi:10.1001/archpsyc.62.9.961

57. Dong L, Xu L, Li Y, et al. Model-based comparing efficacy of fluoxetine between elderly and non-elderly participants with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2018;229(December 2017):224-230. doi:10.1016/j.jad.2017.12.103
58. Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(12):1305-1312. doi:10.1001/archpsyc.62.12.1305
59. Spinesi LM, Leucht S, Cipriani A, Higgins JPT, Salanti G. The impact of trial characteristics on premature discontinuation of antipsychotics in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(9):1010-1016. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.03.006
60. Kalaria SN, Zhu H, Farchione TR, et al. A Quantitative Justification of Similarity in Placebo Response Between Adults and Adolescents With Acute Exacerbation of Schizophrenia in Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;0(0):1-10. doi:10.1002/cpt.1501
61. Jørgensen AW, Lundstrøm LH, Wetterslev J, Astrup A, Gøtzsche PC. Comparison of results from different imputation techniques for missing data from an anti-obesity drug trial. *PLoS One.* 2014;9(11):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0111964
62. Committee On National Statistics. *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials ; National Research.*; 2010. www.nap.edu.
63. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. *London Eur Med Agency.* 2010;44(July 2010):1-12.
64. Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: Systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):927-942. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16121358
65. Kishi T, Ikuta T, Matsunaga S, Matsuda Y, Oya K, Iwata N. Comparative efficacy and safety of antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A network meta-analysis in a Japanese population.

- Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1281-1302. doi:10.2147/NDT.S134340
66. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):199-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
 67. Marder SR, Alphs L, Anghelescu IG, et al. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):328-333. doi:10.1016/j.schres.2013.07.058
 68. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet (London, England).* 2017;389(10074):1103-1113. doi:10.1016/S0140-6736(17)30060-0
 69. Wakefield J. Ecologic Studies Revisited. *Annu Rev Public Health.* 2008;29(1):75-90. doi:10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090821
 70. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2010;123(2-3):225-233. doi:10.1016/j.schres.2010.07.012
 71. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull.* 2012;38(1):167-177. doi:10.1093/schbul/sbq042
 72. Gibiansky L, Gibiansky E, Bauer R. Comparison of Nonmem 7.2 estimation methods and parallel processing efficiency on a target-mediated drug disposition model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012;39(1):17-35. doi:10.1007/s10928-011-9228-y
 73. Plan EL, Maloney A, Mentré F, Karlsson MO, Bertrand J. Performance comparison of various maximum likelihood nonlinear mixed-effects estimation methods for dose-response models. *AAPS J.* 2012;14(3):420-432. doi:10.1208/s12248-012-9349-2

74. Pradhan S, Song B, Lee J, et al. Performance comparison of first-order conditional estimation with interaction and Bayesian estimation methods for estimating the population parameters and its distribution from data sets with a low number of subjects. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):1-9. doi:10.1186/s12874-017-0427-0
75. Combes FP, Retout S, Frey N, Mentré F. Powers of the likelihood ratio test and the correlation test using empirical Bayes estimates for various shrinkages in population pharmacokinetics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3(4):1-9. doi:10.1038/psp.2014.5
76. Pilla Reddy V, Kozielska M, Suleiman AA, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia Part I: The use of PANSS total score and clinical utility. *Schizophr Res.* 2013;146(1-3):144-152. doi:10.1016/j.schres.2013.02.011
77. Björnsson MA, Simonsson USH. Modelling of pain intensity and informative dropout in a dental pain model after naproxen, naproxen and placebo administration. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(6):899-906. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03924.x
78. Sun W, Laughren TP, Zhu H, Hochhaus G, Wang Y. Development of a placebo effect model combined with a dropout model for bipolar disorder. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013;40(3):359-368. doi:10.1007/s10928-013-9305-5
79. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(2):393-402. doi:10.1111/bcp.13807
80. Li H, Xu J, Fan X. Target-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model based meta-analysis and dosing regimen optimization of a long-acting release formulation of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Pharmacol Sci.* 2015;127(2):170-180. doi:10.1016/j.jphs.2014.12.004
81. Lau LML de, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-535. doi:10.1016/S1055-7903(02)00246-4
82. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.*

- 2003;348(14):1356-1364. doi:10.1056/NEJM2003ra020003
83. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
84. Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of Levodopa. *Clin Neuropharmacol*. 1984;7(1):35-50. doi:10.1097/00002826-198403000-00002
85. Abrams WB, Coutinho CB, Leon AS, Spiegel HE. Absorption and Metabolism of Levodopa. *JAMA J Am Med Assoc*. 1971;218(13):1912-1914. doi:10.1001/jama.1971.03190260028007
86. Marsden CD, Barry PE, Parkes JD, Zilkha KJ. Treatment of Parkinson's disease with levodopa combined with L-alpha-methyldopahydrazine, an inhibitor of extracerebral DOPA decarboxylase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36(1):10-14. doi:10.1136/jnnp.36.1.10
87. Dinning PG, Di Lorenzo C. Colonic dysmotility in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):89-101. doi:10.1016/j.bpg.2010.12.006
88. Siddhuraju P, Becker K. Rapid reversed-phase high performance liquid chromatographic method for the quantification of L-Dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine), non-methylated and methylated tetrahydroisoquinoline compounds from Mucuna beans. *Food Chem*. 2001;72(3):389-394. doi:10.1016/S0308-8146(00)00281-8
89. Omotani H, Yasuda M, Ishii R, et al. Analysis of l-DOPA-derived melanin and a novel degradation product formed under alkaline conditions. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;125:22-26. doi:10.1016/j.jpba.2016.03.019
90. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;25(3):358-371. doi:10.1002/cpt1979253358
91. Sun W, Klamerus KJ, Yuh LM, et al. Impact of Acid-Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Palbociclib, a Weak Base With pH-Dependent Solubility, With Different Food Intake Conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(6):614-626. doi:10.1002/cpdd.356

92. Lau YY, Gu W, Lin T, et al. Assessment of drug–drug interaction potential between ceritinib and proton pump inhibitors in healthy subjects and in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(6):1119-1128. doi:10.1007/s00280-017-3308-7
93. Iwaki H, Nishikawa N, Nagai M, et al. Pharmacokinetics of levodopa/benserazide versus levodopa/carbidopa in healthy subjects and patients with Parkinson’s disease. *Neurol Clin Neurosci.* 2015;3(2):68-73. doi:10.1111/ncn3.152
94. Jorga K, Fotteler B, Şedek G, Nielsen T, Aitken J. The effect of tolcapone on levodopa pharmacokinetics is independent of levodopa/carbidopa formulation. *J Neurol.* 1998;245(4):223-230. doi:10.1007/s004150050209
95. Heikkinen H, Varhe A, Laine T, et al. Entacapone improves the availability of L-dopa in plasma by decreasing its peripheral metabolism independent of L-dopa/carbidopa dose. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(4):363-371. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01654.x
96. Maekawa H, Takagishi Y, Doi Y, Ohsumi K, Otomune T. Antacid efficacy of synthetic hydrotalcite studies on antacids (1). *Yakuzaijaku.* 1971;31:266-272.
97. Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: The mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985;18(5):537-543. doi:10.1002/ana.410180505
98. Kaakkola S, Männistö PT, Nissinen E, Vuorela A, Mäntylä R. The effect of an increased ratio of carbidopa to levodopa on the pharmacokinetics of levodopa. *Acta Neurol Scand.* 1985;72(4):385-391. doi:10.1111/j.1600-0404.1985.tb00888.x
99. Rajan KS, Manian AA, Davis JM, Dekirmenjian H. Metal chelates of L-DOPA for improved replenishment of dopaminergic pools. *Brain Res.* 1976;107(2):317-331. doi:10.1016/0006-8993(76)90229-8
100. Lin MS, Sun P, Yu HY. Evaluation of buffering capacity and acid neutralizing-pH time profile of antacids. *J Formos Med Assoc.* 1998;97(10):704-710.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9830281>.

101. Jorga K, Banken L, Fotteler B, Snell P, Steimer JL. Population pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease treated with tolcapone. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(6):610-620. doi:10.1067/mcp.2000.106795
102. Triggs EJ, Charles BG, Contin M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral levodopa in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51(1):59-67. doi:10.1007/s002280050161
103. Simon N, Viallet F, Boulamery A, Eusebio A, Gayraud D, Azulay JP. A combined pharmacokinetic/pharmacodynamic model of levodopa motor response and dyskinesia in Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(4):423-430. doi:10.1007/s00228-016-2034-0
104. Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord.* 2006;21(8):1200-1207. doi:10.1002/mds.20914
105. Stern MB, Marek KL, Friedman J, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2004;19(8):916-923. doi:10.1002/mds.20145
106. Parkinson Study Group. Safety and Efficacy of Pramipexole in Early Parkinson Disease. *JAMA.* 1997;278(2):125. doi:10.1001/jama.1997.03550020057038

Appendix

Appendix 1 Summary of design and demographics of studies in the MBMA for schizophrenia.

Author	NCT	Study design	Duration	Analysis method	Drug	Daily dose (mg)	Sample size	Age	Baseline	Year
Shen JH et al.	NCT00265551	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	77	39.6	94.7	2014
Shen JH et al.	NCT00265551	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	15	77	40.1	94.5	2014
Haas M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	54	15.5	93.2	2009
Haas M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Risperidone	2.8	55	15.7	95.4	2009
Haas M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Risperidone	5.6	50	15.7	93.0	2009
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	2 week	OC	Placebo	0	71	36.1	94.3	2006
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	2 week	OC	Risperidone	4.3	152	34.7	95.0	2006
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	2 week	OC	Quetiapine	523.8	156	34.2	97.3	2006
Downing AM et al.	NCT01086748	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	295	39.8	84.3	2014
Downing AM et al.	NCT01086748	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Risperidone	4	142	40.3	84.0	2014
Schmidt ME et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	101	38.0	90.2	2012
Schmidt ME et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Olanzapine	15	93	38.6	91.0	2012
Cutler AJ et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	117	42.5	90.8	2010
Cutler AJ et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	400	114	42.1	91.1	2010
Cutler AJ et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	600	105	41.2	93.1	2010
Kane JM et al.	NCT01393613	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	184	39.3	94.7	2014
Kane JM et al.	NCT01393613	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Brexipiprazole	2	186	36.9	96.3	2014
Kane JM et al.	NCT01393613	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Brexipiprazole	4	184	38.6	95.0	2014
Copolov DL et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	496	221	37.0	97.5	2000
Singh J et al.	NCT00518323	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	51	15.7	90.6	2011
Singh J et al.	NCT00518323	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	10.3	48	15.5	91.5	2011
Lin CH et al.	NCT02704962	Active-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	10	44	39.1	94.9	2017

McEvoy JP et al.	-	Placebo-controlled	3 week	LOCF	Placebo	0	108	41.2	92.3	2007
McEvoy JP et al.	-	Placebo-controlled	3 week	LOCF	Aripiprazole	10	106	40.0	92.7	2007
McEvoy JP et al.	-	Placebo-controlled	3 week	LOCF	Aripiprazole	15	106	40.0	93.2	2007
McEvoy JP et al.	-	Placebo-controlled	3 week	LOCF	Aripiprazole	20	100	40.4	92.5	2007
Durgam S et al.	NCT00694707	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Placebo	0	151	36.0	97.3	2014
Durgam S et al.	NCT00694707	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Cariprazine	1.5	145	36.8	97.1	2014
Durgam S et al.	NCT00694707	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Cariprazine	3	146	37.1	97.2	2014
Durgam S et al.	NCT00694707	Placebo-controlled	6 week	LOCF/, MMRM	Cariprazine	4.5	147	35.8	96.7	2014
Durgam S et al.	NCT00694707	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Risperidone	4	140	36.5	98.1	2014
Blin O et al.	-	Active-controlled	4 week	LOCF, OC	Risperidone	8.6	21	34.8	124.4	1996
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	4 week	LOCF	Placebo	0	103	38.8	95.7	2003
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	4 week	LOCF	Aripiprazole	20	101	38.1	94.4	2003
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	4 week	LOCF	Aripiprazole	30	101	40.2	92.6	2003
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	4 week	LOCF	Risperidone	6	99	38.6	94.9	2003
Landbloom R et al.	NCT0161718	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	101	41.4	93.4	2016
Landbloom R et al.	NCT0161718	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Asenapine	10	113	39.1	95.8	2016
Landbloom R et al.	NCT0161718	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Olanzapine	15	46	40.8	92.7	2016
Durgam S et al.	NCT01104766	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	153	38.2	96.5	2015
Durgam S et al.	NCT01104766	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Cariprazine	3	155	37.9	96.1	2015
Durgam S et al.	NCT01104766	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Cariprazine	6	157	38.6	95.7	2015
Durgam S et al.	NCT01104766	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Aripiprazole	10	152	39.3	95.6	2015
Durgam S et al.	NCT00404573	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Placebo	0	129	41.1	94.1	2016
Durgam S et al.	NCT00404573	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Cariprazine	3.8	127	40.3	95.0	2016
Cantillon M et al.	NCT01490086	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Placebo	0	38	36.0	89.8	2017
Cantillon M et al.	NCT01490086	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Aripiprazole	15	20	35.0	91.7	2017

Kane JM et al.	-	Placebo-controlled	4 week	LOCF	Placebo	0	106	38.5	100.2	2002
Kane JM et al.	-	Placebo-controlled	4 week	LOCF	Aripiprazole	15	102	37.8	98.5	2002
Kane JM et al.	-	Placebo-controlled	4 week	LOCF	Aripiprazole	30	102	39.3	99.0	2002
Chan HY et al.	NCT00283179	Active-controlled	4 week	LOCF	Aripiprazole	15	49	35.2	85.1	2007
Chan HY et al.	NCT00283179	Active-controlled	4 week	LOCF	Risperidone	6	34	35.1	84.6	2007
Kinoshita T et al.	NCT01098110	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Placebo	0	174	41.1	94.5	2016
Kinoshita T et al.	NCT01098110	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Asenapine	10	175	41.4	94.2	2016
Kinoshita T et al.	NCT01098110	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Asenapine	20	181	41.7	92.8	2016
Casey DE et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	119	40.8	92.1	2008
Casey DE et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Risperidone	6	120	41.1	90.9	2008
Correll CU et al.	NCT01396421	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	184	39.7	95.9	2015
Correll CU et al.	NCT01396421	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Brexipiprazole	2	182	39.6	95.9	2015
Correll CU et al.	NCT01396421	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Brexipiprazole	4	180	40.8	94.9	2015
Loebel A et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	122	37.4	96.6	2013
Loebel A et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	80	125	36.2	97.7	2013
Loebel A et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	160	121	37.9	97.5	2013
Loebel A et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Quetiapine	600	120	37.4	97.7	2013
Coppola D et al.	NCT00524043	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	65	36.4	92.6	2011
Coppola D et al.	NCT00524043	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	6	70	40.7	92.6	2011
Savitz AJ et al.	NCT01009047	Active-controlled	8 week	LOCF, MMRM	Paliperidone	6	113	15.3	89.6	2015
Savitz AJ et al.	NCT01009047	Active-controlled	8 week	LOCF, MMRM	Aripiprazole	15	115	15.4	92.0	2015
Marder SR et al.	NCT00077714	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	110	42.3	93.6	2007
Marder SR et al.	NCT00077714	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	6	112	42.1	92.3	2007
Marder SR et al.	NCT00077714	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	12	112	41.4	94.1	2007
Marder SR et al.	NCT00077714	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	10	110	40.5	94.9	2007

Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	62	42.0	92.4	2007
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Asenapine	10	60	38.0	96.5	2007
Potkin SG et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Risperidone	6	60	43.0	92.2	2007
Kahn RS et al.	NCT00206115	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	118	34.1	96.2	2007
Kahn RS et al.	NCT00206115	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	400	113	34.1	95.8	2007
Kahn RS et al.	NCT00206115	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	600	113	34.2	96.8	2007
Kahn RS et al.	NCT00206115	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	400	123	34.4	96.5	2007
Addington DE et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF, OC	Risperidone	7.4	147	33.9	98.2	2004
Riedel M et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Quetiapine	586.9	16	36.7	100.3	2007
Riedel M et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Olanzapine	15.8	17	34.5	90.1	2007
Davidson M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	123	37.3	93.9	2007
Davidson M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	9	125	36.2	93.9	2007
Davidson M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	10	128	36.5	93.3	2007
Haas M et al.	NCT00034749	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	4	125	15.6	96.4	2009
Loebel A et al.	NCT01821378	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	112	40.7	97.8	2016
Loebel A et al.	NCT01821378	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	97	199	40.5	96.7	2016
Nasrallah HA et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	128	38.2	96.8	2013
Nasrallah HA et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	40	125	40.3	96.5	2013
Nasrallah HA et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	80	123	38.6	96.0	2013
Nasrallah HA et al.	-	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	120	124	37.6	96.0	2013
Nakamura M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	90	41.9	96.0	2009
Nakamura M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Lurasidone	80	90	39.7	94.4	2009
Ogasa M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	50	38.1	93.3	2013
Ogasa M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Lurasidone	40	50	39.8	92.8	2013
Ogasa M et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Lurasidone	120	49	41.0	89.6	2013

Meltzer HY et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM, OC	Placebo	0	116	37.0	95.8	2011
Meltzer HY et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM, OC	Lurasidone	40	120	37.7	96.6	2011
Meltzer HY et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM, OC	Lurasidone	120	119	37.9	97.9	2011
Meltzer HY et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM, OC	Olanzapine	15	123	38.3	96.3	2011
Revicki DA et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	12.9	600	38.0	87.7	1999
Beasley CM et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF, OC	Olanzapine	12.5	86	36.0	102.2	1997
Beasley CM et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF, OC	Olanzapine	17.5	89	37.0	105.6	1997
Beasley CM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, OC	Placebo	0	50	36.0	95.6	1996
Beasley CM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, OC	Olanzapine	10	50	39.0	98.3	1996
Canuso CM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, OC	Placebo	0	93	37.6	92.1	2010
Canuso CM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF, OC	Paliperidone	8.6	211	37.6	92.1	2010
Canuso CM et al.	NCT00334126	Placebo-controlled	2 week	OC	Placebo	0	80	36.1	103.8	2009
Canuso CM et al.	NCT00334126	Placebo-controlled	2 week	OC	Paliperidone	10.4	157	35.7	102.8	2009
Canuso CM et al.	NCT00334126	Placebo-controlled	2 week	OC	Quetiapine	690.9	157	36.9	101.3	2009
Findling RL et al.	NCT01190254	Placebo-controlled	8 week	MMRM	Placebo	0	102	15.4	97.5	2015
Findling RL et al.	NCT01190254	Placebo-controlled	8 week	MMRM	Asenapine	10	106	15.4	98.6	2015
Cutler AJ et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	88	42.9	90.9	2006
Cutler AJ et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Aripiprazole	10	94	40.0	90.0	2006
Lindenmayer JP et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	84	38.2	91.1	2008
Lindenmayer JP et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	300	91	38.9	91.5	2008
Lindenmayer JP et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	600	92	39.1	92.4	2008
Lindenmayer JP et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	300	90	39.2	89.5	2008
Lindenmayer JP et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	600	86	40.4	88.6	2008
Nair NP	-	Active-controlled	6 week	OC	Risperidone	8	103	33.0	106.1	1998
Nair NP	-	Active-controlled	6 week	OC	Risperidone	8	108	34.0	103.6	1998

Kane JM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	127	37.9	94.1	2007
Kane JM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	6	123	37	94.3	2007
Kane JM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	9	122	38.5	93.2	2007
Kane JM et al.	-	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	12	130	36	94.6	2007
-	NCT00563706	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Placebo	0	37	42.1	94.7	2007
-	NCT00563706	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Risperidone	4	43	42.7	91.4	2007
-	NCT01911429	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	113	15.3	92.8	2013
-	NCT01911429	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	40	108	15.5	94.5	2013
-	NCT01911429	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Lurasidone	80	106	15.3	94	2013
Kane JM et al.	NCT01104780	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Placebo	0	147	36.7	96.6	2015
Kane JM et al.	NCT01104780	Placebo-controlled	6 week	MMRM	Cariprazine	4.5	151	36.6	96.3	2015
Chouinard G et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Placebo	0	22	37	93.7	1993
Chouinard G et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	2	24	37	93.9	1993
Chouinard G et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	6	22	37	98	1993
Chouinard G et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	10	22	37	89.9	1993
Findling RL et al.	NCT00102063	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	98	15.4	95	2008
Findling RL et al.	NCT00102063	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Aripiprazole	10	99	15.6	93.7	2008
Findling RL et al.	NCT00102063	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Aripiprazole	30	97	15.4	94.9	2008
Canuso CM et al.	NCT00397033	Placebo-controlled	6 week	LOCF, OC	Placebo	0	107	37.1	91.6	2010
Canuso CM et al.	NCT00397033	Placebo-controlled	6 week	LOCF, OC	Paliperidone	11.6	98	36.5	92.7	2010
Findling RL et al.	NCT00090324	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Placebo	0	75	15.3	96.7	2012
Findling RL et al.	NCT00090324	Placebo-controlled	6 week	LOCF, MMRM	Quetiapine	400	73	15.5	96.2	2012
Mosolov SN et al.	-	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Placebo	0	63	41	94.8	2011
Mosolov SN et al.	-	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Olanzapine	15	34	42.3	94.8	2011
Kryzhanovskaya L et al.	NCT00051298	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	35	16.3	95.5	2009

Kryzhanovskaya L et al.	NCT00051298	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	11.1	72	16.1	95.3	2009
Kinon BJ et al.	-	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Placebo	0	122	38.8	98.6	2011
Kinon BJ et al.	-	Placebo-controlled	4 week	MMRM	Olanzapine	15	62	38.8	98.6	2011
Lieberman JA et al.	NCT01499563	Placebo-controlled	4 week	LOCF, MMRM	Placebo	0	85	40.5	91.9	2016
Lieberman JA et al.	NCT01499563	Placebo-controlled	4 week	LOCF, MMRM	Risperidone	4	82	40.7	92.7	2016
Marder SR et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Placebo	0	64	37.1	92.2	1994
Marder SR et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	2	63	39.3	87.4	1994
Marder SR et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	6	63	37.5	93.8	1994
Marder SR et al.	-	Placebo-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	10	63	36.2	92.5	1994
Geffen Y et al.	NCT00567710	Placebo-controlled	6 week	OC	Placebo	0	93	35.2	98.5	2012
Geffen Y et al.	NCT00567710	Placebo-controlled	6 week	OC	Risperidone	6.8	91	34.2	99.5	2012
Chandra R et al.	-	Active-controlled	8 week	OC	Risperidone	6	22	30.7	87.8	2002
Li H et al.	NCT01516424	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	4	133	35	92.3	2015
Zhong KX et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF, OC	Quetiapine	429	338	40.2	92.9	2006
Zhong KX et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF, OC	Risperidone	4.7	335	39.6	92.1	2006
Sikich L et al.	NCT00053703	Active-controlled	8 week	LOCF, OC	Olanzapine	11.4	35	13.6	100.3	2008
Sikich L et al.	NCT00053703	Active-controlled	8 week	LOCF, OC	Risperidone	2.8	41	14.2	103.3	2008
Dossenbach MR et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	11.5	27	35.4	110.5	2004
Jeste DV et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF, OC	Olanzapine	11.1	88	71.4	77.3	2003
Peuskens J.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	4	227	38.1	89.6	1995
Peuskens J.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	8	230	37.6	89.2	1995
Peuskens J.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	12	226	37.9	90.5	1995
Moller HJ et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	4	27	40.9	88.5	1997
Moller HJ et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	8	29	38.7	99.4	1997
Moller HJ et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	12	31	40.8	91.2	1997

Kinon BJ et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF, MMRM	Olanzapine	10	199	41.2	93.5	2008
Kinon BJ et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF, MMRM	Olanzapine	20	200	40.9	93.6	2008
Emsley RA	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Risperidone	6.1	99	26	89.1	1999
Moller HJ et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF	Risperidone	3.8	143	29.5	77.3	2008
-	NCT01810380	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	163	40.9	98.4	2016
-	NCT01810380	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Brexiprazole	3	151	39.7	97.8	2016
-	NCT01810380	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Quetiapine	600	154	41.1	98.8	2016
-	NCT00412373	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	93	37.3	91.7	2009
-	NCT00412373	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	7.5	211	37.7	92.3	2009
-	NCT00396565	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Placebo	0	138	46.2	91	2012
-	NCT00396565	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	6	136	44	92	2012
-	NCT00396565	Placebo-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	10	47	46.2	94.1	2012
Li H et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Aripiprazole	23	139	33.6	87.7	2014
Li H et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Risperidone	4.1	140	31.3	86.5	2014
Hoyberg OJ et al.	-	Active-controlled	8 week	LOCF, OC	Risperidone	8.5	55	38	96	1993
Shah S et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Paliperidone	12	106	33.6	96.1	2011
Shah S et al.	-	Active-controlled	6 week	LOCF	Olanzapine	20	100	34.3	96.4	2011
Grootens KP et al.	NCT00145444	Active-controlled	8 week	LOCF	Olanzapine	14	35	23.1	80.7	2011

Appendix 2 Summary of design and demographics of studies in the MBMA for levodopa.

Author	Patients (n)	Baseline UPDRS III	Hoehn and Yahr stage	Disease duration (year)	Age (year)	Male (%)
Adamiak U et al.	10	31	2.0	11.6	59.4	1.0
Adamiak U et al.	4	48	3.0	16.5	71.3	0.50
Devos D et al.	19	36	2.2	10.0	62.0	0.79
Lyytinen J et al.	13	31	2.5	5.50	65.3	0.54
Yamamoto M et al.	12	35	2.8	9.10	65.3	0.50
Ruottinen H et al.	12	60	2.9	17.0	65.0	0.67
Ruottinen H et al.	23	57	2.7	14.0	61.3	0.50

公表論文

本研究の第3章の内容は以下の学術雑誌に掲載されたものである。

Kashihara Y, Terao Y, Yoda K, Hirota T, Kubota T, Kimura M, Matsuki S, Hirakawa M, Irie S, Ieiri I.

Effects of magnesium oxide on pharmacokinetics of L-dopa/carbidopa and assessment of pharmacodynamic changes by a model-based simulation. *Eur J Clin Pharmacol.* 75(3): 351-361 (2019)

謝辞

本研究に携わる機会を与えて下さり、終始御懇篤なるご指導、ご高配を賜りました九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 家入 一郎 教授 に深く感謝いたします。

本論文を査読して頂き、有益なご助言を頂きました九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野 小柳 悟 教授、九州大学大学院 薬学研究院 グローカルヘルスケア分野 松永 直哉 准教授、九州大学大学院 薬学研究院 薬物動態学分野 廣田 豪 准教授 に厚く御礼申し上げます。

本研究の共同研究者である福岡徳洲会病院 薬剤部 與田 賢作 先生、福岡みらい病院 臨床研究センター 木村 美由紀 先生に謹んで深謝いたします。本研究 第3章の大半は、與田 賢作 先生、木村 美由紀 先生の計画、実施、データ収集の賜物であります。

本研究 第3章の臨床試験は、福岡みらい病院 臨床研究センター で実施したものであり、臨床研究センターのスタッフの皆様のご尽力とご協力なしには成し遂げることはできませんでした。臨床試験に携わられた全ての皆様に感謝いたします。

本研究 第1章のデータ収集をご協力頂き、データ解析について多くの議論を行い、成長させて頂いた九州大学 薬学部 薬物動態学分野 井上 裕之 氏（現 第一三共株式会社）、本研究 第3章の実験、試料測定、論文作成をご協力頂いた九州大学 薬学府 薬物動態学分野 寺尾 唯 修士に心から感謝申し上げます。

学部生時代の先輩であり、ファーマコメトリクスを基礎からご指導頂いた九州大学大学院 薬学府 薬物動態学分野 深江 真登 博士（現 第一三共株式会社）、加唐 誠剛東 博士（現 MSD 株式会社）、五反田 圭介 博士（現 中外製薬株式会社）に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、多くの議論を行い、貴重な意見を頂いた九州大学大学院 薬学府 薬物動態学分野 村木 翔太 氏をはじめとした データ解析チーム の皆様に感謝いたします。また、研究活動に関して多くのご協力を頂いた九州大学大学院 薬学府 薬物動態学分野の皆様にお礼申し上げます。

最後に、22年間の長い学生生活を通して、惜しみない援助を、寛大なる理解を戴きました両親に心から感謝致します。