

Application of model based meta-analysis

ファイザー株式会社 クリニカル・ファーマコロジー部 鈴木 昭之
ファイザー株式会社 臨床統計部 松岡 伸篤

1. はじめに

1994年に発効された「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針 (ICH-E4)」では、「薬物濃度 (PK) と効果 (PD) の関係を定量的に解析することにより臨床試験の予測精度は飛躍的に向上する」と述べられている¹。2004年3月にFDAより提出されたホワイトペーパー (WP) では、新規医薬品の開発において、開発過程の根幹 (Critical Path) に関わる3つの局面 (安全性評価、医学的有用性の評価、製品の工業・製品化) についての改善が提案されており、それぞれの方向性において定量的・統計的な評価手法が必要であることを述べている²。

また、2009年にFDAより、「Guidance for Industry End-of-Phase 2A Meetings」が発効された³。その中で「EOP2a 相談 (End-of-Phase 2A Meetings) の目的は、臨床試験シミュレーションと定量的にモデル化された事前情報 (例えば薬物、プラセボ反応、疾患) の臨床試験デザインへの活用、用量-反応関係をより良く推定し、より良い用量を設定するための試験デザイン、及びこれらに関連する諸問題に対応するためのガイダンスを必要とする治験依頼者とFDAの相互協力の推進するためのものである」と記載されており、モデリングの重要性が強調されている。

これまでのモデル解析は、主に個別の症例を対象とした解析 (Patient Level Analysis) であった。しかしながら、その比較対象となるデータが競合薬であった場合、競合薬の個別症例のデータを入手することは困難である。そのため、公表文献などで報告されている平均値などの代表値を解析対象とする解析 (Study Level Analysis, Model Based Meta-analysis: MBMA) の重要性が高まっている。表1にMBMAの長所および短所を示す。

表1 MBMAの長所・短所

長所	競合薬・既存薬との比較が可能 - 早期開発段階での定量的意志決定に貢献
短所	データの限界 - データに関して十分な情報がない - 個別データを入手することは困難 - 平均値などの代表値を使用しているため共変量の検出は困難 - 平均値などの代表値を使用しているため共変量間の関連の評価も困難

2. Model based meta-analysis の適用

2.1. 目的

本稿では、2型糖尿病の治療薬であるナトリウム/グルコース共輸送体 (SGLT) 2 阻害薬の1つ canagliflozin の日本人2型糖尿病患者における単独投与時の用量と HbA1c 低下作用の関係を MBMA により推定し、実際の日本人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績⁴と比較した。なお、適用結果については、当日報告する。

2.2. 方法

2.2.1. データの概要

Canagliflozin を含む SGLT2 阻害薬およびその他の作用機序（GLP-1 受容体作動薬，DPP-4 阻害薬，スルホニル尿素（SU）薬，チアゾリジン薬およびメトホルミン）の糖尿病治療薬に関する公表データ（23 薬剤，243 試験，>90,000 例）を用いた。そのうち，canagliflozin のデータは 6 試験（約 3,700 例）であり，単独投与試験は 1 試験，他の糖尿病治療薬との併用投与の試験は 5 試験であった。表 2 に MBMA に含めた海外で実施された canagliflozin の 6 試験および比較対象とした日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験の概略を示す。

表 2 Canagliflozin のデータ概要

試験：筆頭著者（年）	地域	被験者数	用量（mg/日）	投与方法
Schwartz (2010) ⁵	海外	29	0, 100, 600	インスリンとの併用
Rosenstock (2010) ⁶	海外	451	0, 50, 100, 200, 300, 600	メトホルミンとの併用
Gross (2012) ⁷	海外	755	0, 300	SU およびメトホルミンとの併用
Stenlöf (2012) ⁸	海外	584	0, 100, 300	単独投与
Wilding (2012) ⁹	海外	469	0, 100, 300	SU およびメトホルミンとの併用
Cefalu (2012) ¹⁰	海外	1450	0, 100, 300	メトホルミンとの併用
Inagaki (2011) ⁴	日本	381	0, 50, 100, 200, 300	単独投与

2.2.2. MBMA で用いたモデル

プラセボ補正後の HbA1c のベースラインからの変化量と用量および経時的推移を以下に示す(1) - (3) 式を用いて定量化した。

A) 糖尿病治療薬の投与量と HbA1c 低下作用の関係

試験 i の群 j の時間 t における HbA1c のベースラインからの平均変化量と用量の関係を(1)式に示す Emax モデルを用いて検討した。

$$\Delta Y_{ijt} = E_{oit} + \frac{E_{\max,c}(t) \cdot d_{ijt}}{d_{ijt} + ED_{50,m}} + \varepsilon_{ijt} \quad (1)$$

ΔY_{ijt} : 試験 i の群 j の時間 t での HbA1c のベースラインからの平均変化量

E_{oit} : 試験 i の時間 t でのプラセボ効果

$E_{\max,c}(t)$: 作用機序 c の時間 t でのプラセボ補正した薬物の最大効果（時間の関数）

d_{ijt} : 試験 i の群 j の時間 t での投与量

$ED_{50,m}$: 薬剤 m における最大効果の 50%を発現する投与量

ε_{ijt} : 残差変動 (σ_{it}^2/N_{ij})

σ_{it}^2 : 試験 i の時間 t でのベースラインからの変化量の分散

N_{ij} : 試験 i の群 j の症例数

B) 最大効果の経時推移

薬剤の作用機序ごとの最大効果と時間の関係を(2)式を用いて検討した。また，図 1 に最大効果の経時推移の模式図を示す。

$$E_{\max,c}(t) = \frac{E_{\max,c} \cdot t^{\tau_{\text{onset},c}}}{t^{\tau_{\text{onset},c}} + ET_{50,c}^{\tau_{\text{onset},c}}} \cdot \left(\frac{t}{24}\right)^{\tau_{\text{loss},c}} \quad (2)$$

- $ET_{50,c}$: 作用機序 c の薬剤における作用発現時間の中央値
 $\tau_{\text{onset},c}$: 作用機序 c の薬剤における作用発現の傾き
 $\tau_{\text{loss},c}$: 作用機序 c の薬剤における作用消失の傾き

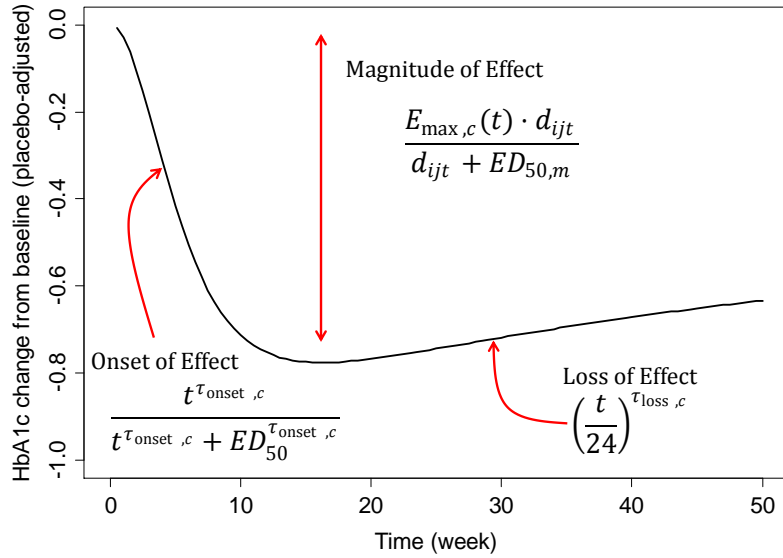


図 1 最大効果の経時推移

C) 変動要因の検討

最大効果に対する HbA1c のベースライン値，併用薬および集団の影響を(3)式～(5)式を用いて検討した。

HbA1c のベースライン値の影響

$$E_{\max,c} = E_{\max,c}(x_i/8)^{\beta_x} \cdot (1 + \beta_{E_0} \cdot E_{0it}) \quad (3)$$

x_i : 試験 i の HbA1c のベースライン値

β_x : 最大効果に対するベースライン値の影響

β_{E_0} : 最大効果に対するプラセボ効果の影響

併用薬の影響

$$E_{\max,c} = \rho_{b,c} \cdot E_{\max,c}^{(\text{mono})} \quad (4)$$

$\rho_{b,c}$: 作用機序 c の薬剤における単独投与時の最大効果に対する併用薬 b の影響

$E_{\max,c}^{(\text{mono})}$: 作用機序 c の薬剤における単独投与時の最大効果

集団の影響

$$E_{\max,c} = \rho_{l,c} \cdot E_{\max,c}^{(\text{other})} \quad (5)$$

$\rho_{l,c}$: 作用機序 c の薬剤における外国人での最大効果に対する日本人での最大効果の比

$E_{\max,c}^{(\text{other})}$: 作用機序 c の薬剤における外国人での最大効果

参考文献

1. 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針. 薬審第 494 号 平成 6 年 7 月 25 日.
2. WHITE PAPER: Innovation and Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, March 2004
(<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/report/file/InnovationorStagnation.pdf>)
3. Guidance for Industry: End-of-Phase 2A Meetings. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Washington, DC, 2009
4. Inagaki N, Kondo K, Iwasaki T, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) improves glycemic control and reduces body weight in Japanese type 2 diabetes mellitus (T2DM) [abstract]. *Diabetes* 60 (Suppl. 1):A274, 2011
5. Schwartz S, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes (T2D) not optimally controlled on stable doses of insulin [abstract]. *Diabetes* 59 (Suppl. 1):564-P, 2010
6. Rosenstock J, Polidori D, Zhao Y, et al, Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, improves glycaemic control, lowers body weight, and improves beta cell function in subjects with type 2 diabetes on background metformin [abstract 873]. Presented at the 46th EASD Meeting, September 20–24, 2010, Stockholm.
7. Gross JL, Scherthaner G, Fu M, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with sitagliptin in patients with type 2 diabetes on metformin plus sulfonylurea [poster session abstract 50-LB]. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 72nd Annual Scientific Sessions, Philadelphia, PA, June 8-12, 2012.
8. Kajsténlöf K, Cefalu WT, Alba M, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise [oral presentation abstract 81-OR]. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 72nd Annual Scientific Sessions, Philadelphia, PA, June 8-12, 2012
9. Wilding JP, Mathieu C, Vercruyse F, et al. Canagliflozin (CANA), a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled with metformin (MET) and sulfonylurea (SU) [poster session abstract 1022-P]. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 72nd Annual Scientific Sessions, Philadelphia, PA, June 8-12, 2012
10. Cefalu WT, Leiter LA, Niskanen L, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes on background metformin [poster session abstract 38-LB]. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 72nd Annual Scientific Sessions, Philadelphia, PA, June 8-12, 2012.