

双極性障害のうつ症状治療薬クエチアピンフマル酸塩
徐放錠の開発における Modeling and Simulation を用いた
薬物動態解析に関する研究

2022 年 1 月

小池（福士）理沙

双極性障害のうつ症状治療薬クエチアピンフマル酸塩
徐放錠の開発における Modeling and Simulation を用いた
薬物動態解析に関する研究

筑波大学大学院
理工情報生命学術院
生命地球科学研究群
生命産業科学学位プログラム
博士（生物工学）学位論文

小池（福士）理沙

目次

序章	1
1 Modeling and Simulation について	1
2 クエチアピソフマル酸塩について	2
2.1 開発の経緯	2
2.2 クエチアピソの薬理作用および薬物動態	4
2.2.1 クエチアピソフマル酸塩徐放錠投与後の薬物動態パラメータ	6
2.3 双極性障害への有効性および安全性について	6
第1章 母集団薬物動態解析による Modeling and Simulation アプローチを利用した共変 量探索	13
1 イントロダクション	13
1.1 母集団薬物動態解析の概要	13
2 背景および目的	14
3 解析対象データ	15
3.1 解析対象試験の概要	15
3.2 薬物濃度測定	16
3.2.1 薬物濃度測定用血漿試料の採取時期	16
3.2.2 薬物濃度の測定	16
3.3 薬物動態解析対象集団	16
4 方法	17
4.1 解析対象データ	17
4.1.1 母集団薬物動態解析データの取り扱い	17
4.1.1.1 欠損値	17
4.1.1.2 定量下限未満の濃度値	17
4.1.1.3 中止時データの取り扱い	18
4.1.1.4 クエチアピソ代謝物	18
4.1.2 曝露反応関係の解析対象集団	18
4.1.2.1 曝露反応関係の解析のデータの取り扱い	18
4.1.2.2 治験薬の用法・用量違反があった症例	19

4.2	母集団薬物動態解析の方法	19
4.2.1	ソフトウェア	19
4.2.2	解析手法	19
4.2.2.1	基本モデル構築	19
4.2.2.2	共変量探索	20
4.2.3	モデルの評価	21
4.3	曝露反応関係の解析	22
5	結果	22
5.1	母集団薬物動態解析	22
5.1.1	外れ値	22
5.2	基本モデルの構築	22
5.2.1	血漿中クエチアピン濃度の外れ値の検討	22
5.2.2	変量効果モデルの検討	23
5.2.3	外れ値がモデルに及ぼす影響	24
5.3	最終モデルの構築	24
5.3.1	共変量候補を組み込んだフルモデルの構築	24
5.3.2	変数減少法による最終モデルの確立	25
5.3.3	母集団薬物動態解析対象データ	26
5.4	最終モデルの評価	26
5.4.1	推定精度	26
5.4.2	予測性能	26
5.4.3	頑健性	26
5.5	シミュレーション	27
5.6	曝露反応関係の解析	27
6	考察	27
7	結論	29
第2章 Modeling and Simulation によるアプローチによる QT 間隔の延長と催不整脈作 用の潜在的可能性に関する臨床的評価		54
1	イントロダクション	54

2	背景および目的	55
3	方法	55
3.1	対象試験	55
3.2	薬物濃度の測定	55
3.3	心電図の測定	56
3.4	データの取り扱い	56
3.5	薬物濃度－QT Model and Simulation	56
3.5.1	薬物濃度－QT モデル	56
3.5.2	予測方法	57
3.5.3	ソフトウェア	57
4	結果	57
4.1	解析データセット	57
4.2	薬物濃度-QT モデル	57
4.3	予測	58
5	考察	58
6	結論	59
第3章 総合考察：Modeling and Simulation の医薬品開発におけるさらなる応用について		
	て	71
1	イントロダクション	71
1.1	臨床試験のデザイン	71
1.2	医薬品開発における薬物動態解析	71
1.3	医薬品における Modeling and Simulation の利点と欠点について	72
1.4	Model Informed Drug Development について	74
2	総括	74
付録		
	79
1	有効性評価項目	79
引用文献		
	80
謝辞		
	86

発表論文目録.....	87
-------------	----

表一覧

表 1	クエチアピン IR 錠およびクエチアピン XR 錠の組成と製剤.....	8
表 2	1-コンパートメントモデルで算出される薬物動態パラメータ.....	30
表 3	血漿中未変化体および代謝物の定量下限値.....	31
表 4	母集団薬物動態解析データの絞り込み.....	32
表 5	曝露反応関係の解析に用いたデータの内訳.....	33
表 6	解析ソフトウェア.....	34
表 7	共変量候補.....	35
表 8	背景情報の要約統計.....	36
表 9	基本モデル構築時に検討したモデルの一覧.....	37
表 10	母集団薬物動態解析に用いた最終解析データ(Data 2)の内訳.....	38
表 11	基本モデルにおける各母集団パラメータの推定値.....	39
表 12	外れ値の影響と母集団推定値.....	40
表 13	変数増加法による共変量探索結果.....	41
表 14	変数減少法による共変量候補の有意性確認.....	42
表 15	最終モデルにおける各母集団パラメータの推定値.....	43
表 16	ブートストラップ解析結果の要約.....	44
表 17	最終モデルより推定した経験ベイズ推定値の要約.....	45
表 18	QT/QTc 評価をした国内臨床試験の概要.....	61
表 19	解析に用いた試験のサンプリングポイント数.....	62
表 20	併合データセットの被験者背景の要約統計量.....	63
表 21	血漿中クエチアピンおよび代謝物 (M1, M2, M4 および M5) 濃度と QTc 間隔との関係.....	64
表 22	臨床用量である本剤 300 mg 投与時の C_{max} における dQTcF への影響.....	65
表 23	臨床試験の種類とその目的.....	76
表 24	臨床薬理試験の一例.....	77
表 25	Model-Informed Drug Development の例.....	78

図一覧

図 1	クエチアピソフマル酸塩の化学構造式	9
図 2	薬物の全身曝露量を特徴づけるパラメータ	10
図 3	クエチアピソの推定代謝経路.....	11
図 4	血漿中クエチアピソおよびその代謝物の平均濃度推移.....	12
図 5	母集団薬物動態モデルから推定した CL/F の個体間変動と共変量候補との相 関図：基本モデル	46
図 6	母集団薬物動態モデルから推定した V/F の個体間変動と共変量候補との相 関図：基本モデル	47
図 7	母集団薬物動態モデルから推定した CL/F の個体間変動と共変量候補との相 関図：最終モデル	48
図 8	母集団薬物動態モデルから推定した V/F の個体間変動と共変量候補との相 関図：最終モデル	49
図 9	母集団薬物動態モデルの診断プロット：最終モデル	50
図 10	母集団薬物動態モデル（最終モデル）による視覚的事後予測性能評価 （prediction-corrected VPC）	51
図 11	ブートストラップ法による母集団パラメータ推定値分布のヒストグラム.....	52
図 12	双極性障害患者における AUC と主要評価項目治療 I 期最終時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量との関係：クエチアピソ XR 錠 300 mg 群	53
図 13	心電図における QT 間隔.....	66
図 14	QT 間隔の延長と torsades de pointes.....	67
図 15	血漿中薬物濃度と QTc 間隔との関係.....	68

略語一覧

略語	略語の説明
AIC	Akaike information criteria : 赤池情報量基準
ALT	Alanine Aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate Aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration -time curve : 血漿中濃度時間曲線下面積
BQL	Below quantifiable limit : 定量下限未満
CL/F	Oral clearance : 経口クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration 最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation : 変動係数
CWRES	Conditional weighted residuals : 条件付重みつき残差
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-text revision : 精神障害の診断と統計マニュアル-IV-テキスト改訂版
DV	Observed dependent variable : 実測値
EBE	Empirical Bayes estimate : 経験ベイズ推定値
ECG	Electrocardiogram : 心電図
FOCEI	First order conditional estimation with interaction : $\eta - \varepsilon$ 相互作用を考慮した条件付一次近似
GOF	Goodness of fit : 当てはまりのよさ
IIV	Inter-individual variability : 個体間変動
IPRED	Individual predicted data : 個別予測値
ISN	International Study Number : 国際試験番号
IWRES	Individual weighted residuals : 個別重みつき残差
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals : 日本医薬品一般名称
M1	7-Hydroxy <i>N</i> -desalkyl quetiapine
M2	7-Hydroxy quetiapine
M4	Quetiapine sulfoxide
M5	<i>N</i> -Desalkyl quetiapine (norquetiapine)
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale : Montgomery-Åsberg うつ病評価スケール尺度
NLME	Nonlinear mixed effects : 非線形混合効果
NONMEM	Nonlinear mixed effects model (非線形混合効果モデル) に使うソフトウェア
OFV	Objective function value : 目的関数
PD	Pharmacodynamic(s) : 薬力学
PK	Pharmacokinetic(s) : 薬物動態
PKAS	Pharmacokinetic analysis set 薬物動態解析対象集団
PRED	Population predicted data (where $\eta = 0$) : 母集団予測値
PsN	Perl-speaks-NONMEM : NONMEM 解析支援ソフトウェア
RSE	Relative standard error : 相対誤差
SD	Standard deviation : 標準偏差
SE	Standard error : 標準誤差
t _{1/2}	Apparent terminal elimination half-life : 消失半減期
t _{max}	Time to attain C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
TdP	Torsade de pointes : トルサードポアント
VPC	Visual predictive check : 視覚的事後予測性能評価
WRES	Weighted residual : 重みつき残差

用語一覧

用語	用語の定義
QT 間隔	心室の脱分極からそれに続く再分極までの時間であり、体表心電図 (ECG) における QRS 波の始めから T 波の終わりまでの間隔として計測される。
アドヒアランス	服薬遵守のことを指し、治療や服薬に対して患者が積極的に関わり、その決定に沿った医師の処方通りに服薬すること。
クエチアピン	2-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethanol hemifumarate 一般名 INN:quetiapine, JAN:(和名)クエチアピソフマル酸塩, (英名) Quetiapine Fumarate
クエチアピン IR 錠	クエチアピソフマル酸塩即放錠のこと。日本では、統合失調症を効能または効果として、販売されている。製品名：セロクエル®
クエチアピン XR 錠	クエチアピソフマル酸塩徐放錠のこと。日本では、双極性障害におけるうつ症状の改善を効能または効果として販売されている。製品名：ビブレッソ®
ファーマコメトリクス	効率的な医薬品開発および／または規制上の意思決定を支援するために、医薬品、疾患および臨床試験の情報を定量的に扱う科学のこと。医薬品の用法用量を決定するために有益な方法である。Modeling and Simulation はファーマコメトリクスを臨床評価等に応用するための方法論である。
曝露－反応関係	用量－反応関係の検討に加えて、薬物動態解析を用いた解析であり、限られた用量で実施された臨床試験結果から適切な用法用量を推定できる手法のこと。

序章

1 Modeling and Simulation について

Modeling and Simulation (M&S) は、工学分野をはじめとした自動運転、半導体製造のエンジニアリング、天気予報や災害予測、農業支援といった様々な産業で広く利活用され、最近では M&S は新型コロナウイルス感染症の感染者数の予測や、ウイルス飛沫拡散予測に使われるなど、その技術は私たちの非常に身近なところで既に広く役立っている。一般的に、モデルは数式によって記述された数理モデルとして表される。Modeling とは、あるモデルを作り出す過程のことを指し、システムの変化の効果を予測する解析を可能とする最適なモデルを構築・選択することである[1]。Simulation とは、物理的・生態的・社会的のシステムの挙動を、別のシステムまたはコンピュータを使用して模擬することであり、システムのパフォーマンスを評価するツールである。このように、M&S はコンピューターサイエンスとともに発達し、特に開発コスト・リスクが高い、宇宙開発や航空産業、経済・金融、気象予測など多くの場面で定量的な意思決定に利用されている[2]。

医薬品開発においても M&S は広く活用され、研究開発すべてのフェーズでの意思決定に利用されるデータを生成する。特に開発期間が 10 年と長くコストの高い医薬費開発にとって、定量的な意思決定を適切に実施することは非常に重要である。

医薬品開発における Modeling とは、血中濃度や薬理効果などの観測データに、その背景となっている薬物曝露、薬物の体内での挙動や、それらと観測データとの間に経験的に導かれた関係性を数式として組み入れ、観測データを表現する上で最適なモデルを構築・選択することである。すべての適切な臨床データを使って作成されたモデルは、未来の臨床試験の結果をシミュレーションし予測するために使われうる。Simulation は、さまざまな試験の要素（デザイン、症例数や用法・用量など）を変化させた場合の試験結果を予測し、最適な試験条件を探索するために用いる。目的は複数の異なる臨床試験デザインや戦略を実際実施するまえに評価することである。すなわち、各臨床試験の目的に応じた (Fit-for purpose) 適切な解析手法やデータの取り扱いに基づき解析を実施し、その結果が臨床試験に反映され、次試験へと繋がって行くことになる。

近年では Model Informed Drug Development (MIDD) アプローチを利用した、開発戦略策定および定量的意思決定が積極的に利用されている。そのため、医薬品の薬物動態、作用メカニズム、有効性または安全性データなどの一連の関係を踏まえた M&S は、試験デザインや至適な用法・用量選択に広く利用され、各当局にも数多く受け入れられてきている。その結果、医薬品開発成功確率の向上、医薬品開発プロセスの質の向上、開発戦略の最適化によるコスト削減・開発期間の短縮が期待できる[2-4]。

そこで、双極性障害のうつ症状治療を適応とするクエチアピソフマル酸塩徐放錠（以下、本剤）の開発を例に、臨床第 I 相から III 相までの大規模臨床試験データを用いた M&S による薬物動態解析の医薬品開発への応用に取り組むこととした。

本研究では、まず、薬物動態と有効性および安全性の関係を確度高く評価することを目的に、第 1 章ではクエチアピソの薬物動態に影響を与える因子を探索するための母集団薬物動態解析による共変量探索、第 2 章では本剤の臨床用量における QT 延長の程度を定量的に評価した。その後、M&S の医薬品開発におけるさらなる応用について検討を行った。

2 クエチアピソフマル酸塩について

2.1 開発の経緯

クエチアピソフマル酸塩は、米国 Zeneca 社（現：AstraZeneca 社）で合成、開発されたジベンゾチアゼピン系誘導体であり、5-HT_{2A} 受容体および D₂ 受容体に作用する非定型抗精神病薬である。クエチアピソフマル酸塩即放錠（以下、クエチアピソ IR 錠、製品名：セロクエル®）は、本邦では統合失調症（承認時には精神分裂病）を適応症として、通常、1 日服用量は 150～600 mg とし、2 または 3 回に分けて経口服用する[5]。

AstraZeneca 社は、1 日 1 回の投与を目的とした徐放性製剤であるクエチアピソフマル酸塩徐放錠（以下、クエチアピソ XR 錠）を開発した。表 1 にはクエチアピソ IR 錠とクエチアピソ XR 錠

の製剤の組成を記載した。クエチアピン XR 錠は、ヒプロメロースを徐放化基材とする楕円形のマトリックス錠であり、クエチアピン IR 錠同一の有効成分を含有している。徐放化によって 1 日 1 回に服用が減ることによるアドヒアランスの向上のメリットが期待されている[6-8]。また、徐放性製剤である本剤は Biopharmaceutics Classification System[9, 10] Class 2 に分類され[11]、海外薬物動態比較試験の結果、本剤とクエチアピン IR 錠との AUC は同程度であったことから[12]、クエチアピン XR 錠はクエチアピン IR 錠と同様の良好な吸収性を示すと考えられる。

海外では、クエチアピン IR 錠およびクエチアピン XR 錠ともに統合失調症、双極性障害の躁状態、双極性障害のうつ状態、双極性障害の維持療法の適応で承認を取得している。加えて、クエチアピン XR 錠は大うつ病性障害および全般性不安障害の適応でも承認を取得している。

本邦における双極性障害の生涯有病率は、2002 年～2006 年の間に 6 県 11 区市町村の地域住民から無作為に抽出された 4,134 名を対象に DSM-IV に従って調査を行った結果が報告されており、双極 I 型障害 0.08%(男性 0.1%, 女性 0.06%) および双極 II 型障害 0.13%(男性 0.11%, 女性 0.16%) であった[13]。双極性障害は再発が多く、およそ 90%の患者が再発する。経過はさまざまで、10～15%の患者は一生のうちに 10 回以上再発すると言われている[14]。双極性障害患者は、自殺行動および自殺念慮が発現するリスクが高いことが知られており、最悪の予後として自殺に至るケースもある[15]。双極性障害患者の自殺既遂の生涯発症率は 15%であり、双極性障害患者の 25～50%は少なくとも 1 回の自殺企図の経験がある[16]。自殺は躁病相ではほとんど生じず、主にうつ病相に生じることから[17]、自殺の危険性が高い大うつ病エピソードは双極性障害で特に問題である。

日本うつ病学会の気分障害の治療ガイドライン作成委員会により作成された双極性障害治療ガイドライン[18]では、双極性障害の大うつ病エピソードの治療薬として推奨される薬剤として、クエチアピン、リチウム、オランザピンおよびラモトリギンによる単独治療が挙げられている。クエチアピンは国内外のガイドラインにて双極性障害のうつ状態の治療薬として推奨される薬剤となっており、なかには第一選択薬として位置づけられているものもあるが、本邦では双極性障害に対する適応は取得していない。そのため、クエチアピソフマル酸塩は 2010 年 11 月 10 日開催の

「第6回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討の結果、「双極性障害におけるうつ状態」に対する医療上の必要性が高いと判断され、2010年12月13日に厚生労働省から開発要請が発出された（平成22年12月13日医政研発1213第1号，薬食審査発1213第1号）。各種治療ガイドラインにて推奨されているクエチアピソールマル酸塩が、双極性障害のうつ状態に奏効する治療薬として医療上の必要性が高い状況において、適応外使用されている実態を解消するために、双極性障害のうつ状態における適応を取得することが望まれている。そのため、クエチアピソール XR錠（以下、本剤，製品名：ビプレッソ®）の双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした開発に着手した。

2.2 クエチアピソールの薬理作用および薬物動態

ビプレッソ徐放錠の申請概要[11]によると、クエチアピソールマル酸塩の薬理作用および薬物動態学的な特徴は以下のとおりである。

クエチアピソールマル酸塩はジベンゾチアゼピン系誘導体であり（図1），5-HT_{2A}受容体およびD₂受容体[19, 20]ならびにその他のセロトニン，ドパミン，ヒスタミンおよびアドレナリン受容体サブタイプに対して高い親和性を有し，とくに5-HT_{2A}受容体に対する親和性はD₂受容体に比して高い[11]。

クエチアピソールマル酸塩を経口投与したときの消化管からの吸収は良好であり，またヒト血漿蛋白結合率は83.0%であり，主な結合蛋白はアルブミンであると示唆された[11]。クエチアピソールは主に肝代謝により消失し[11]，外国人統合失調症患者で実施された単回経口投与したマスバランス試験の結果，尿および糞中への累積放射能排泄率はそれぞれ72.8±1.1%および20.2±1.1%であり，排泄は速やかであった[11]。

ヒトにおけるクエチアピソールの代謝に関与する主なCytochrome P450（CYP）分子種はCYP3A4である[21]。推定代謝経路を図3に示す[11]。本研究では血漿中クエチアピソール濃度の他に，ヒト主要代謝物quetiapine sulfoxide（M4），N-desalkyl quetiapine（M5）および動物での主要代謝物7-hydroxy-

N-desalkyl-quetiapine (M1) および 7-hydroxy-quetiapine (M2) 濃度を対象とした。ヒトでの主な代謝経路は、クエチアピンの *S*-オキシド化による sulfoxide metabolite (M4) への代謝である。過去に実施されたうつ病性障害患者を対象とした第 I 相反復投与試験 [CL-0009] の試験結果では [11], 血漿中未変化体に対する血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比は M4 (約 120%) >M5 (約 60~90%) >M2 (約 7%) >M1 (約 7%) の順に高かった (図 4)。親化合物に対する代謝物の曝露比が最も高い M4 は、親化合物よりも高い曝露量を示した [11]。AUC 比が M4 に次いで高い M5 (ノルケチアピン) への代謝は、CYP3A4 による酸化が関与していることがヒト肝ミクロソームおよび CYP3A4 発現系による *in vitro* 代謝実験の結果、示唆された [11]。

AUC 比が最も高かった M4 はドパミンおよびセロトニン受容体に対して親和性を示さなかった [22]。AUC 比が M4 に次いで高い M5 は、5-HT_{2A} 受容体拮抗作用のみならず、5-HT_{1A} 受容体に対する部分活性化作用およびノルエピネフリン取り込み阻害作用も有する [23]。クエチアピンの *in vivo* での薬理作用として、ラットにおいて 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用および 5-HT_{1A} 受容体活性化作用を介するドパミン遊離促進作用 [24-26] ならびに前頭葉皮質のノルアドレナリン遊離促進作用 [21, 27] などが報告されている。クエチアピンスルホン酸塩による双極性障害におけるうつ症状の改善には、このような作用が寄与しているものと考えられる。前述したように代謝物 M5 はノルエピネフリン取り込み阻害作用を有している。ノルエピネフリン取り込み阻害は抗うつ薬の代表的な作用機序の一つであることから、M5 の薬理学的特徴が、本剤の双極性障害におけるうつ症状の改善に寄与していることが推察される。またイヌの主要代謝物 M2 と、ラットおよびサル の主要代謝物 M1 の平均血漿中濃度は、ヒトではクエチアピンの約 5% と 2% である [22]。これらの代謝物は、投与されたクエチアピンの薬理学的効果に寄与するとは考えられていない [20, 22]。

以上のことから、本剤の双極性障害におけるうつ症状に対する効果には、クエチアピンの 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用に加え、活性代謝物 M5 の 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用、5-HT_{1A} 受容体部分活性化作用およびノルエピネフリン取り込み阻害作用が寄与しているものと考えられた [11]。

2.2.1 クエチアピンフマル酸塩徐放錠投与後の薬物動態パラメータ

主要な薬物動態パラメータの概念図を図 2 に示した[28]。

本剤 50 mg を単回投与したときのクエチアピンの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 4~10 時間程度であった。4 つの代謝物の t_{max} は約 4~8 時間程度であった[11]。また、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 7~9 時間であった[11]。本剤 50 mg を単回投与したときの代謝物 M2 および M4 (図 3) の $t_{1/2}$ は約 7~9 時間ならびに M1 および M5 の $t_{1/2}$ は約 14~16 時間であった[11]。なお、本剤を投与したときのクエチアピンの最高血漿中濃度 (C_{max}) および AUC_{24h} は用量の増加に伴い上昇し、300 mg/日までおおむね用量比例性が認められた。本剤を投与したときの M1, M2, M4 および M5 の C_{max} および AUC_{24h} はいずれも用量の増加に伴い上昇した[11]。

2.3 双極性障害への有効性および安全性について

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験 [CL-0021] で主要評価項目 (付録 1 参照) としての治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-10.1, 本剤 300 mg 群で-12.6 であった。ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差と 95%CI は-2.4 (-4.7, -0.2) であり、本剤 300 mg 群では、プラセボ群と比べて統計的に有意な MADRS 合計スコアの低下が認められた ($P=0.034$, 共分散分析) [29]。

国内臨床試験の結果から、安全性の結論をまとめた[11, 30]。

- 有害事象の発現率は、比較試験ではプラセボ群で 45.8% (81/177 例), 本剤 300 mg 群で 83.2% (149/179 例) であり、長期投与試験併合では 92.3% (252/273 例) であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、比較試験ではプラセボ群で 29.4% (52/177 例), 本剤 300 mg 群で 74.3% (133/179 例) であり、長期投与試験併合では 86.8% (237/273 例) であった。比較試験の本剤 300 mg 群および長期投与試験併合のいずれ

も、最もよくみられた有害事象は傾眠であった。有害事象の発現傾向には長期投与により、大きな変化はみられなかった。

- 比較試験では、重篤な有害事象はプラセボ群で 2 例（アナフィラキシー反応および自殺既遂 [各 1 例]）、本剤 150 mg 群で 1 例（網膜剥離）にみられたが、本剤 300 mg 群には重篤な有害事象はみられなかった。比較試験でみられた重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定された。長期投与試験併合では、11 例 13 件に重篤な有害事象がみられた。長期投与試験併合でみられた重篤な有害事象は自殺企図（2 例）、心房粗動、網膜剥離（比較試験の実薬群でみられた事象と同一）、倦怠感、虫垂炎、脊椎圧迫骨折、各種物質毒性、横紋筋融解症、意識変容状態、うつ病、躁病および喘息（各 1 例）であった。これらのうち、心房粗動、倦怠感、横紋筋融解症、躁病および自殺企図（各 1 例）では治験薬との関連性が否定されなかった。
- 躁症状および軽躁に関連する有害事象は、比較試験ではプラセボ群で 2.3%（4/177 例）、本剤 300 mg 群で 1.1%（2/179 例）、長期投与試験併合では 2.9%（8/273 例）にみられた。
- 錐体外路症状に関連する有害事象は、比較試験ではプラセボ群で 4.0%（7/177 例）、本剤 300 mg 群で 12.3%（22/179 例）、長期投与試験併合では 17.2%（47/273 例）にみられた。
- 自殺に関連する有害事象は、比較試験ではプラセボ群で 2.3%（4/177 例）、本剤 300 mg 群で 2.2%（4/179 例）、長期投与試験併合では 4.4%（12/273 例）にみられた。

表 1 クエチアピン IR 錠およびクエチアピン XR 錠の組成と製剤

	クエチアピン IR 錠	クエチアピン XR 錠
製品名	セロクエル 100mg 錠	ビプレッソ徐放錠 150mg
有効成分	1 錠中 日局 クエチアピッフマル酸塩 115.13mg (クエチアピンとして 100mg)	1 錠中 日局 クエチアピッフマル酸塩 172.69mg (クエチアピンとして 150mg)
添加剤	結晶セルロース 乳糖水和物 リン酸水素カルシウム水和物 ポビドン デンプングリコール酸ナトリウム ステアリン酸マグネシウム ヒプロメロース マクロゴール 酸化チタン 黄色三二酸化鉄	乳糖水和物 結晶セルロース ヒプロメロース クエン酸ナトリウム水和物 ステアリン酸マグネシウム マクロゴール 酸化チタン
剤型	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠 (徐放錠)
色調	うすい黄色	白色

Note: 日本では、クエチアピン IR 錠はその他にもセロクエル 25mg 錠，セロクエル 200mg 錠が承認販売されており，クエチアピン XR 錠はビプレッソ徐放錠 50mg が承認販売されている。

参考：セロクエル添付文書[5]およびビプレッソ徐放錠添付文書[11]

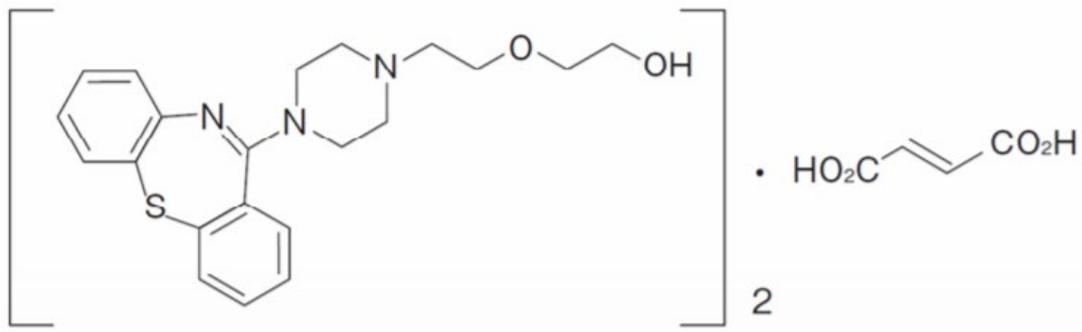


図 1 クエチアピンフマル酸塩の化学構造式

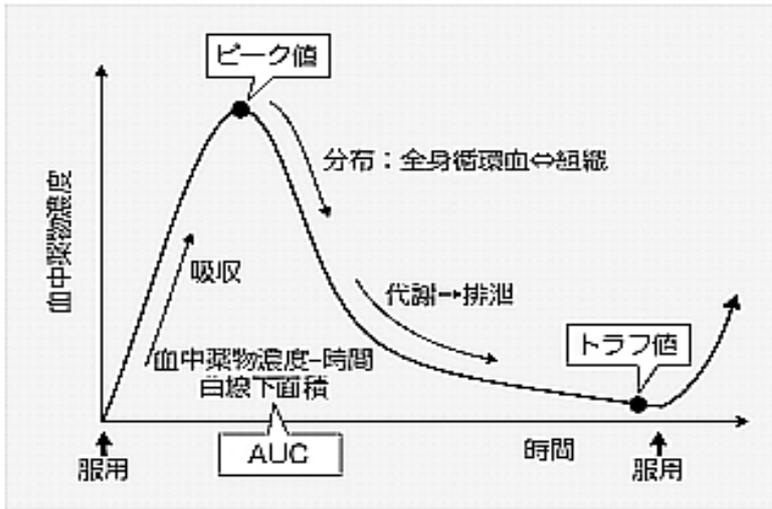


図 2 薬物の全身曝露量を特徴づけるパラメータ
 杉岡ら. 薬物動態解析. Medical Technology 36(3); 2008. 図 1 から引用[28]

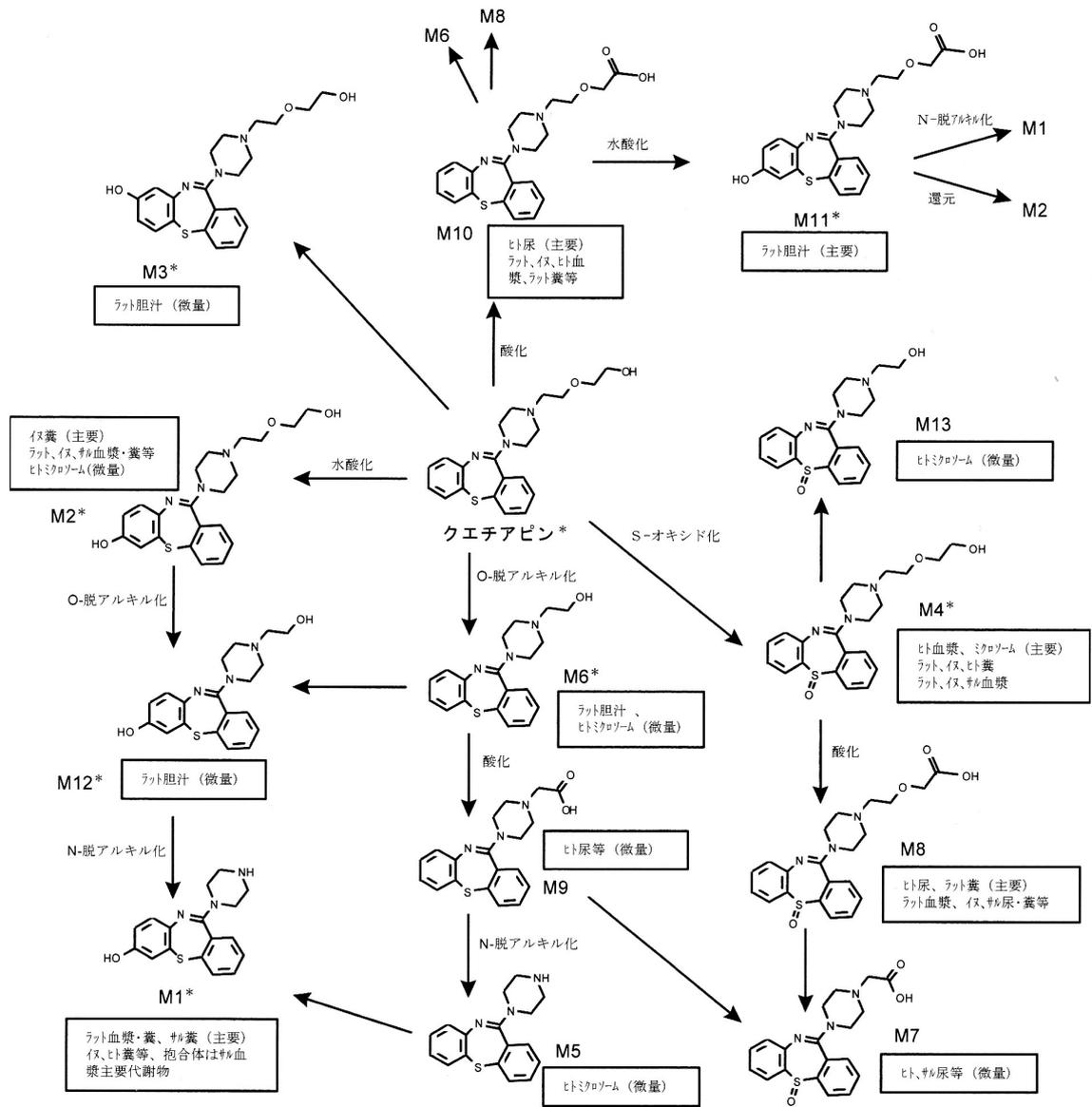
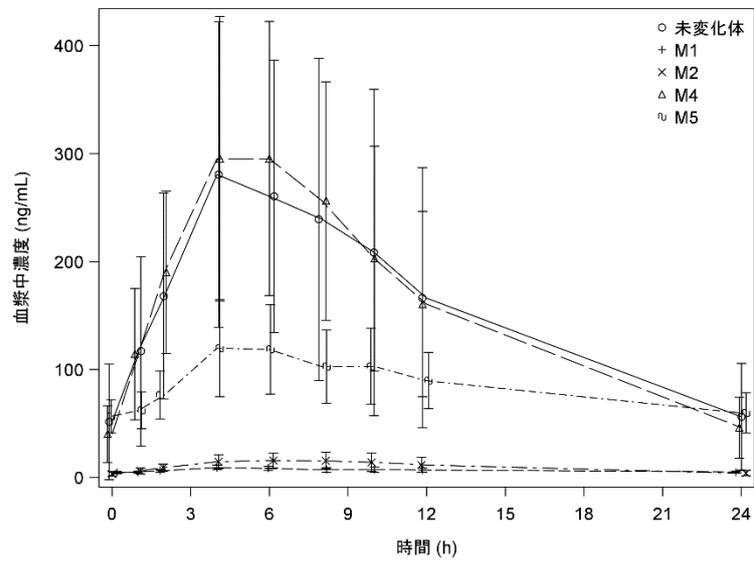


図 3 クエチアピンの推定代謝経路

* : グルクロン酸抱合化を受けると推定される代謝物[11]

a)



b)

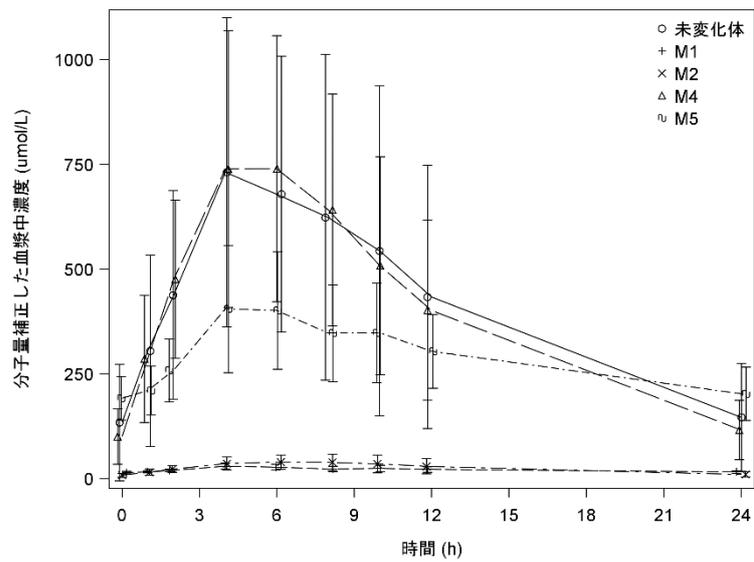


図 4 血漿中クエチアピンおよびその代謝物の平均濃度推移

a) 測定値 (ng/mL), b) モル濃度 (μM)

第 1 章 母集団薬物動態解析による Modeling and Simulation アプローチを利用した共変量探索

1 イントロダクション

1.1 母集団薬物動態解析の概要

母集団薬物動態解析 (Population Pharmacokinetics) は近年、医薬品開発において有用性の高い解析手法となっており、もはや欠かせないものとなっている。日欧米の当局では母集団薬物動態解析のガイドラインがそれぞれ作成されており、母集団薬物動態解析の実施にあたり科学的に妥当である一般的な方法が提示されている[31-33]。

母集団薬物動態解析は、複数の被験者に対し薬物濃度を反応変数として、時間の経過と共に繰り返し測定したデータ (経時データ : Longitudinal Data) について、被験者間の違いを変量効果として考慮する混合効果モデルを用いた解析であり、非線形なコンパートメントモデルを仮定した非線形混合効果モデル (Nonlinear Mixed Effects Model : NONMEM) [34]が標準的に用いられる。非線形混合効果モデルでは、全ての対象者の血中薬物濃度を同時にモデルに当てはめ、対象者ごとではなく、集団としての母集団パラメータ (母平均や分散) を得る。一人一人の採血回数が少なく (スパースサンプリング)、対象者ごとに薬物動態パラメータを算出できないような場合でも母集団パラメータを推定できることは利点の一つである。

経験的・生理学的な数理モデルを仮定した薬物動態で用いられるコンパートメントモデルはメカニスティックなモデルであり、薬物動態モデルで算出された薬物動態パラメータは自然な解釈を持つ。図 2 には経口投与したときの血中薬物濃度の経時推移の概略図を示し、例として表 2 では、1-コンパートメントモデルおよび関連する薬物動態パラメータをそれぞれ示した。1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルによる血中薬物濃度は数理モデルとして次の数式で表すことができる。

$$C_p = \frac{F \cdot D}{V_d} \cdot \frac{ka}{ka - ke} \cdot (e^{-ke \cdot t} - e^{-ka \cdot t})$$

t : 投与からの経過時間, Cp : 時間 t の血中薬物濃度, D : 投与量, Vd/F : みかけの分布容積, Ka : 吸収速度定数
Ke : 消失速度定数

臨床試験で得られた投与からの経過時間 t および血中薬物濃度 Cp を, 構造モデルに当てはめることで, 化合物特有の薬物動態パラメータ Vd/F, Ke, Ka を推定することができる。母集団薬物動態解析では, 患者を対象とした後期臨床試験においてスパースサンプリングだった場合にも, NONMEM を用いて, この数式に実際の測定データが尤もらしく表現できる薬物動態パラメータを推定することができる。

2 背景および目的

クエチアピン IR 錠の母集団薬物動態モデルは, 過去に Kimko らが 1 次吸収を伴う 1 - コンパートメントモデルとして作成している[35]。加えて Zhou らによって, クエチアピン IR 錠およびクエチアピン XR 錠における西洋人および中国人の統合失調症, 統合失調感情障害および双極性障害患者の母集団薬物動態モデルが開発されている [36]。Zhou らの母集団薬物動態モデルでは, 薬物消失速度 (Ke) への年齢の影響が示唆され, 年齢が上がるほどクリアランスが減少することを示した。体重, 人種および性別を含む他の共変量は Ke, 分布容積あるいは吸収速度定数への有意な影響はなく, 肝機能指標である ALT, AST およびビリルビンを含む臨床検査値は, Ke に有意な影響を与えなかった。

そこで, 日本人双極性障害患者における本剤の母集団薬物動態解析によって, 血漿中クエチアピン濃度に影響を与える因子の探索および曝露量と有効性の関係性を検討した。また, 症例別薬物動態パラメータと MADRS 合計スコア等の有効性評価項目との関係を探査的に検討した。日本人における双極性障害患者の大うつ病エピソードにおける濃度データ, 薬物動態に影響を及ぼす共変量の探索, ならびに曝露反応関係の検討は本解析により初めて評価された。

3 解析対象データ

3.1 解析対象試験の概要

第 II/III 相 CL-0021 試験 (ClinicalTrial.gov identifier: NCT01725308) は[29, 30], 大うつ病エピソードを持つ双極性障害患者を対象とした, プラセボ比較二重盲検群間比較試験および非盲検非対象長期投与試験であり, 国内 98 施設で実施した。本試験は治療 I 期と治療 II 期に分かれており, 治療 I 期では双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象に本剤 150 mg, 300 mg またはプラセボを盲検下にて 8 週間経口投与し, MADRS 合計スコアの変化量に基づく本剤のプラセボに対する優越性および 2 用量群の用量反応性, 安全性および薬物動態を検討した。治療 II 期では治療 I 期を完了した患者に対して, 本剤を 44 週の長期投与した場合の安全性, 有効性および薬物動態について検討した。

本剤を 1 回 50 mg あるいはプラセボにて投与開始し, 治療 I 期用量漸増期間 (4 日間) に 1 回 150 mg へ増量あるいはプラセボを投与継続した。その後, 300 mg 群は 2 日以上の間隔をあけて, 推奨用量である 1 回 300 mg に増量した。なお, いずれも 1 日 1 回就寝前とし, 食後 2 時間以上あけて経口投与することとした。

治療 II 期は, 移行期として二重盲検下で治療 I 期と同量の投与量を 4 週間投与し, その後 1 週間の用量調整期を経たのち, 継続投与期として非盲検下で本剤 150 mg を 39 週間継続投与した。移行期は, 治療 I 期データ収集の際の盲検性の確保を行うために設けた。また, 用量調整期は, 継続投与期に全被験者が本剤 150 mg/日の服用を開始するため, プラセボ群では漸増を, 300 mg 群では漸減を (150 mg 群は用量を維持) 行うために設定した。なお, 治療期 14 週若しくは 16 週時点において増量規定を満たす場合は, 本剤 300 mg へ増量を行った。なお, 中等度以上の治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現が見られた場合には, 治験責任医師または治験分担医師の判断により, 本剤 150 mg/日への減量を可能とした。減量後の本剤 300 mg/日への再増量, 再増

量後の本剤 150 mg/日への再減量も増量規定および減量規定に準じて回数を問わず治験責任医師または治験分担医師の判断により可能とした。

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則， Good Clinical Practice guideline（GCP）を遵守して実施された。試験実施計画書は， アステラス製薬株式会社 社内治験審査委員会および倫理委員会であるすべての施設の治験審査委員会によって承認された。すべての患者は， 治験に参加する前に同意・説明文書による同意をした。

3.2 薬物濃度測定

3.2.1 薬物濃度測定用血漿試料の採取時期

薬物濃度測定用血漿試料採取は以下の Visit で実施した。

<前観察期， 治療Ⅰ期>

[測定日] 2 週， 4 週， 8 週， 中止時

<治療Ⅱ期>

[測定日] 12 週， 20 週， 28 週， 52 週， 中止時

3.2.2 薬物濃度の測定

本剤の血漿中未変化体および血漿中代謝物（M1， M2， M4 および M5）濃度は， バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS/MS）法を用い， 株式会社住化分析センター（大阪）にて測定された。血漿 0.04 mL を使用したとき， 血漿中未変化体および代謝物の定量下限値は表 3 に示すとおりであった。

3.3 薬物動態解析対象集団

治療期用治験薬を 1 回以上服用し， 血漿中未変化体または血漿中代謝物濃度が 1 時点以上測定されている（検体が採取されている）症例による集団を薬物動態解析対象集団（PKAS）とした。

なお， 治験実施計画書からの逸脱した症例は， 症例検討会の結果 PKAS 除外とした。

4 方法

4.1 解析対象データ

本母集団薬物動態解析は、本剤 150 mg あるいは 300 mg を 1 日 1 回投与した 322 例の患者から得られた血漿中クエチアピン濃度を用い、治療 II 期 28 週までのカットオフデータ（2016 年 2 月 29 日ハードロック）を解析対象として取り扱った。

4.1.1 母集団薬物動態解析データの取り扱い

本解析では、PKAS から得られた、2 週、4 週、8 週、12 週、20 週、28 週および中止時の血漿中クエチアピン濃度、全 2014 ポイントのうち、a) 直前投与量の情報が得られているもの、b) 定量下限以上の濃度値であるもの、c) 治療 I 期のプラセボ投与後以外のものの濃度データを解析対象とした（初期解析データ、Data 1）。血漿中濃度データの取り扱いおよびポイント数の内訳について表 4 に示した。なお、Data 2 は Data 1 からさらに d) 外れ値（6.1.1.1 参照）を除外した最終解析データである。

4.1.1.1 欠損値

4.1.1.1.1 血漿中濃度値および直前投与量情報の欠損

血漿中濃度の欠損値はなかった。また、採血直前の投与量が欠損である血漿中濃度値は本解析から除外した。なお、治療 I 期のプラセボ投与後の症例では、薬物濃度測定用の採血はしたが、血漿中濃度測定を実施していないため、解析から除外した。

4.1.1.1.2 背景情報の欠損

背景情報の欠損はなかった。

4.1.1.2 定量下限未満の濃度値

定量下限値未満の濃度値を、本解析より除外した。したがって、クエチアピンが投与された PKAS 採用例であっても、すべての時点において血漿中クエチアピン濃度が定量下限未満であった 20 症例を、本解析から除外した。

4.1.1.3 中止時データの取り扱い

中止時検査として得られた濃度値は本解析対象とした。

4.1.1.4 クエチアピン代謝物

本解析対象試験では血漿中クエチアピン濃度の他に、クエチアピン代謝物（M1, M2, M4 および M5）濃度が測定されている。血漿中未変化体に対する代謝物の曝露量比（AUC 比）は過去に実施された大うつ病性障害患者を対象とした第 I 相反復投与試験 [CL-0009] の試験結果より、M4（約 120%）>M5（約 60~90%）>M2（約 7%）>M1（約 7%）の順に高かった[11]。この曝露量比は、本試験においても投与量に依らず同程度であり、試験対象患者に特有の傾向は認められなかった。さらに、クエチアピンと全ての代謝物の合計濃度は、血漿中クエチアピン濃度に良く相関することが確認され、血漿中クエチアピンの曝露量で薬理活性を代替できるものと判断し、本解析の対象とした。

4.1.2 曝露反応関係の解析対象集団

4.1.2.1 曝露反応関係の解析のデータの取り扱い

曝露反応関係の解析には、有効性の主要評価項目（付録 1 参照）である治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量、および母集団薬物動態解析の最終モデルにおける経験ベイズ薬物動態パラメータ推定値より得た血漿中クエチアピン曝露量（ AUC_{tau} ）を用いた。なお、母集団解析では除外した治療 I 期のプラセボ投与後のクエチアピンの曝露量は 0（ゼロ）として、曝露反応関係の解析に用いた。

解析対象集団は、有効性解析対象集団（PPS）のうち、治療 I 期に 150 mg 群または 300 mg 群で最終解析データ（Data 2）に含まれる被験者ないし治療 I 期プラセボ群であり、かつ治療 I 期最終時（8 週時点）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量が得られている症例とした。

4.1.2.2 治験薬の用法・用量違反があった症例

治療 I 期では、本剤 150 mg または 300 mg あるいはプラセボを固定用量として 8 週間投与した (3.1 章参照)。曝露反応関係の解析では、有効性解析対象集団 (PPS) のうち治療 I 期期間中に所定の用法・用量からの逸脱があった症例は除外することとしたが、対象となる症例 3 例は、いずれも母集団薬物動態解析集団の対象ではなかった。

以上より、曝露反応関係の解析対象集団の症例数は、プラセボ群 94 例、本剤 150 mg 群 68 例および 300 mg 群 145 例であった (表 5)。

4.2 母集団薬物動態解析の方法

4.2.1 ソフトウェア

すべてのデータ加工および解析は表 6 に示すソフトウェアを用いた。

4.2.2 解析手法

First order conditional estimation with interaction (FOCE-I) オプションを用いた母集団解析法 (NONMEM) によって解析を実施した。

4.2.2.1 基本モデル構築

薬物動態の構造モデルは、過去の試験に倣い 1 次吸収過程を含む線形 1-コンパートメントモデルを用いた[35]。薬物動態パラメータはクリアランス (CL/F)、分布容積 (V/F) および消失速度定数 (KA) とした。表 4 に示した初期解析データ Data 1 を用いて、誤差モデルおよび個体間変動について検討した。

4.2.2.1.1 誤差モデルの検討

4.2.2.1.1.1 個体間変動

薬物動態パラメータの個体間変動は、指数誤差モデルを仮定した。

$$P_j = \theta \cdot \exp(\eta_j)$$

P_j : 被験者 j の薬物動態パラメータ, C_{ij} : 血漿中濃度の母集団平均推定値 (固定効果), ε_{1i} および ε_{2ij} : 絶対誤差および相対誤差

4.2.2.1.1.2 個体内変動

血漿中濃度の残差変動を表す誤差モデルとして、以下の 3 つの誤差モデルをそれぞれ検討した。

- 絶対誤差モデル : $Y_{ij} = C_{ij} + \varepsilon_{1,ij}$
- 相対誤差モデル : $Y_{ij} = C_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_{2,ij})$
- 混合誤差モデル : $Y_{ij} = C_{ij} \cdot (1 + \varepsilon_{2,ij}) + \varepsilon_{1,ij}$

Y_{ij} : 被験者 j の i 番目の血漿中濃度実測値, C_{ij} : 血漿中濃度の母集団平均予測値, ε_{1i} および ε_{2ij} : 絶対誤差および相対誤差

4.2.2.2 共変量探索

CL/F の共変量候補として、体重、年齢、性別、ALT、AST、ビリルビン、 γ -GTP、血小板、総蛋白およびアルブミン、V/F の共変量候補として体重、年齢、性別およびアルブミンを検討した (表 7)。個体内変動を仮定しない他の PK パラメータに関しては、共変量探索は実施しなかった。共変量候補の値はベースライン値を使用した。共変量候補のベースライン値の要約統計を表 8 に示す。共変量候補同士の相関は散布図にて確認した結果、相関係数 0.3 以上として、体重と性別、体重と AST、体重と ALT、体重と γ -GTP、総蛋白とアルブミン、AST と ALT、AST と γ -GTP、ALT と γ -GTP および ALT と性別に相関が認められた。

共変量探索は以下の変数増減法により実施した。

まず変数増加法により、基本モデルにある共変量候補を追加した際の目的関数 (Objective function value : OFV) を追加前のモデルの OFV と比較し、その低下 (Δ OFV) について事前に定義した有意水準を元に判断した。目的関数の最も大きな低下をもたらした共変量候補が組み込まれたモデルに対し、再度残りの共変量候補を追加し、同様に検討した。上記ステップを有意な共変量候補が無くなるまで繰り返し、フルモデルを作成した。

次に変数減少法により、フルモデルから共変量候補を一つ削除し、事前に定義した有意水準に基づき、 Δ OFV の増加が有意な場合はモデルに残し、有意でない場合はモデルから削除した。上記ステップをモデル中の全ての共変量候補に対して実施し、最終モデルを得た。

変数増加法の際の有意水準は $\alpha=0.05$ (Δ OFV=3.84)、変数減少法の際の有意水準は $\alpha=0.01$ (Δ OFV=6.63) とした。

連続値のモデルは以下のように記述した。

$$P_i = \theta_1 \left(\text{Cov} / \text{Median}(\text{Cov}) \right)^{\theta_2}$$

θ_1 : 共変量が中央値の時の PK パラメータ, θ_2 : 指数, COV: 共変量候補の値

2 値の離散値 (性別) のモデルは以下のように記述した。

$$P_i = \theta_1 \times \theta_2^{\text{Cov}}$$

θ_1 : 共変量が中央値の時の PK パラメータ, θ_2 : 指数, COV: 共変量候補(0 or 1)

4.2.3 モデルの評価

モデルの予測性能を prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) により評価した[37]。200 例分のシミュレーションデータを最終モデルから発生させ、実測値の 5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルの中央値が、予測値の 5 パーセンタイルと 95 パーセンタイルの 95%信頼区間にそれぞれ含まれるかどうかを確認した。

また解析データセットからノンパラメトリックなブートストラップ法による 1,000 回分のリサンプリングデータセットを作成し、各データセットについて最終モデルを用いた回帰を実施し、正常収束した解析の割合を検討することでモデルの頑健性について評価した。母集団パラメータごとの 95%ブートストラップ信頼区間を算出し、最終モデルの母集団パラメータ推定値と比較し、最終モデルの内的妥当性について検討した。

4.3 曝露反応関係の解析

曝露反応関係の解析対象集団について、有効性の主要評価項目である治療 I 期最終時（8 週時点）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量と、最終モデルから得た症例ごとの経験ベイズパラメータ推定値から得られたクエチアピン曝露量（ AUC_{tau} ）との関係をプロットし、両者の関連性について探索的に検討した。

5 結果

5.1 母集団薬物動態解析

5.1.1 外れ値

モデル構築の過程で外れ値と見なした血漿中濃度データは除外した。外れ値の選定と、その除外により得た最終解析データ（Data 2）の詳細については、5.2.1 に示す。

なお、各共変量ごとに分布および要約統計量から、共変量に特に外れ値と認められる値がないことを確認した。

5.2 基本モデルの構築

基本モデル構築時に検討したモデルの一覧を表 9 に示す。

5.2.1 血漿中クエチアピン濃度の外れ値の検討

初期解析データ（Data 1）について濃度の時間推移の散布図を作成したところ、わずか（1188 点中 30 点）ではあるが直前服薬後経過時間が 24 時間を超えて血漿中クエチアピン濃度が検出された。過去に実施した、クエチアピン血漿中濃度推移を評価した第 I 相試験 [CL-0009] より、クエチアピンは 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルで記述するのが適当と考えられたが、24 時間を超えて検出された血漿中クエチアピン濃度は、明らかに一相性の消失では記述できないことが視覚的に判断された。1 日 1 回投与における血漿中濃度の解析であることに鑑み、服薬後

30 時間を超えて観測された血漿中クエチアピン濃度データ 26 点については、外れ値として解析対象から除外することとした。

外れ値 26 点を除外して得られた最終解析データ (Data 2) の内訳を表 10 に示した。

5.2.2 変量効果モデルの検討

初期解析データ (Data 1) を用いて個体間変動 (IIV) のモデル検討を行った。CL/F に個体間変動を設定したところモデルは収束したが、KA に個体間変動を設定したモデルは収束しなかった (A002, A004)。これは吸収相データの不足によるものと考えられた。したがって、KA には個体間変動を含めないこととした (A001)。また、V/F に個体間変動を仮定したモデルでは、shrinkage がやや大きかったものの OFV の有意な低下を確認した (A003)。さらに、本剤 150 mg と本剤 300 mg 投与時の経口吸収性 (F) が異なる可能性を検討するため、本剤 150 mg 投与時に対する本剤 300 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ項 (F300) をモデルに導入したところ、A003 と A017 を比べて OFV の有意な低下がみられた。経口吸収性の個体間変動を考慮したところ、OFV の有意な低下が認められなかった (A007)。以上の個体間変動 (IIV) モデルの検討結果は、外れ値を除外した最終解析データ Data 2 でも再現されることを確認した (G008, G009, G010 および G011)。なお、初期解析データ Data 1 を用いた検討では、CL/F と V/F との個体間変動の共分散成分の追加により OFV の改善を確認したが (A005, A009)、最終解析データセット Data 2 を用いた検討では OFV の改善は小さく且つ収束値が得られなかったため、共分散成分は組み込まないこととした (A018)。

次に、最終解析データ (Data 2) を用いて、誤差モデルの検討を行った。その結果、混合誤差モデルの絶対誤差項の推定値が 0.01 とゼロに近い (G109)、絶対誤差項を削除し、比例誤差モデルを選択することとした (G009)。

以上の検討から、CL/F, V/F, KA および F₃₀₀ の母集団平均、CL/F および V/F の個体間変動、そして比例誤差を仮定したモデルを基本モデル (G009) とした (なお、モデル構築中は、本剤 150 mg

投与時に対する本剤 300 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ項 (F_{300}) をモデルしたが、最終的な基本モデルおよび最終モデルでは、本剤 300 mg 投与時に対する本剤 150 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ項を F_{150} として推定した結果を記載することとした。

確立した基本モデル (G009) の母集団パラメータの推定値を表 11 に示した。CL/F および V/F の RSE は 5.8% および 15.3% と良好であった。また、診断プロット (GOF plot) から、重み付き残差 (CWRES) は、PRED あるいは投与後時間に依存しないことが確認された (図 9)。本剤 300 mg 投与時の CL/F、V/F および KA の母集団平均はそれぞれ 85.8 L/h、270 L および 0.194 h^{-1} と推定された。CL/F および V/F の個体間変動はそれぞれ 32.8% および 92.2% であった。 F_{150} の推定値より、本剤 300 mg 投与時に比べて本剤 150 mg 投与時では 35% 相対的にバイオアベイラビリティが高いことが示唆された。

5.2.3 外れ値がモデルに及ぼす影響

直前服薬後経過時間が 30 時間を超える点がモデルに及ぼす影響を検討するため、対象となる濃度データ 26 点を除外前のデータ (Data 1, 1,188 点) と除外後のデータ (Data 2, 1,162 点) を用いた解析結果について比較検討した。Data 1 で解析した場合 (A017) および Data 2 で解析した場合 (G109) の各母集団パラメータの推定値の一覧を表 12 に示した。外れ値を含めたままとすることで、パラメータ推定精度がおしなべて低下し、また絶対誤差項が大きくなることが判った。

以上の検討より、外直前服薬後経過時間が 30 時間を超える点を外れ値として除外することは妥当と判断した。

5.3 最終モデルの構築

5.3.1 共変量候補を組み込んだフルモデルの構築

基本モデル (G009) において、CL/F および V/F の個体間変動の経験ベイズ推定値 ($ETA_{CL/F}$ および $ETA_{V/F}$) と共変量候補との相関について図 5 および図 6 に示した。

変数増加法による CL/F および V/F に対する共変量探索過程を表 13 に示した。STEP 1 では、V/F に対して体重が最も影響力の大きい共変量として選択された。STEP 2 では CL/F に対して γ -GTP が最も影響力の大きい共変量として選択された。STEP 3 においては、いずれの共変量候補によっても OFV の有意な低下が見られなかったため、変数増加法による共変量探索をここで終了した。変数増加法により、フルモデルには、V/F に対して体重が、CL/F に対して γ -GTP が共変量として選択された (L007)。

5.3.2 変数減少法による最終モデルの確立

フルモデルから出発して、変数減少法により影響力の小さい固定効果の一つずつモデルより除外し、OFV の増加の程度を検討した。その結果、体重、 γ -GTP とも OFV 増加の程度は有意であったため (表 14)、変数減少法によりいずれも共変量と判断した。以上の結果より、最終モデルは、V/F に対して体重を、CL/F に対して γ -GTP を共変量とするモデルを選択した。

最終モデル (L007) の CL/F および V/F の個体間変動の経験ベイズ推定値 (ETA_CL/F および ETA_V/F) と共変量との相関図を図 7 および図 8 に示す。基本モデルの ETA_CL/F および ETA_V/F と比較して、最終モデルの ETA_CL/F および ETA_V/F では共変量との相関がなくなり、最終モデルに組み込まれた共変量による固定効果モデルが、相関特性を過不足なく表すことが示された。また、最終モデルの診断プロットより、CWRES に PRED あるいは投与後時間依存性が無いことが視覚的に確認された (図 9)。

最終モデルの母集団パラメータ推定値を表 15 に示す。固定効果モデルから、共変量が薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価した。まず、体重の V/F に及ぼす影響について、体重が母集団中央値の 62 kg の標準的な患者に対し、解析対象集団での最大値である 107.8 kg の患者では、V/F は約 2.1 倍になると推定されたが、V/F の個体間変動は 75% と大きく、血漿中濃度のばらつきに対して体重の影響は限定的であると考えられた。一方、 γ -GTP の CL/F に及ぼす影響は、 γ -GTP が母集団中央値 19 U/L である標準的な患者に対し、集団最大値である 355 U/L の患者では、CL/F は約

30%低値になると推定され、これは CL/F の個体間変動 32.6%と同程度であることから、 γ -GTP の CL/F に及ぼす影響は大きくないと考えられた。

5.3.3 母集団薬物動態解析対象データ

以上の結果から得られた母集団薬物動態解析に使用するデータセットを初期解析データ (Data 1) として、以下の外れ値の検討に用いた。Data 1 は 328 例、1,188 点であった。

5.4 最終モデルの評価

5.4.1 推定精度

最終モデルにおける CL/F および V/F の RSE は 5.8%および 15.3%と概ね良好であった。本剤 300 mg 投与時の CL/F、V/F および KA の母集団平均はそれぞれ 87.7 L/h, 277 L および 0.192 hr⁻¹ と推定された。CL/F および V/F の個体間変動は 32.6%および 75.0%であった (表 15)。

5.4.2 予測性能

モデルの予測性能を pcVPC により評価した (図 10)。その結果、実測値が時間や濃度に依存せずにシミュレーション結果の中央値の前後に概ね均等にばらつき、概ね実測値の約 90%が予測区間の中に含まれていることから、最終モデルには十分な予測性能があるものと考えられた。

5.4.3 頑健性

最終解析データセット Data 2 から、ノンパラメトリックな復元抽出により 1,000 試験分のデータセットを作成しパラメータ推定を行った。その結果、初期値を変えずにパラメータ推定が成功したデータセットは 1,000 回のうち 974 回であった。パラメータ推定が成功した 974 回分の推定値から、各パラメータのブートストラップ平均およびその SD、95%ブートストラップ信頼区間を算出した (表 16 および図 11)。ブートストラップ平均値ならびに 95%信頼区間は、それぞれ最終モデルの母集団パラメータ推定値ならびにその 95%信頼区間に概ね一致した。

以上の結果より、最終モデルの予測性能ならびに母集団パラメータ推定値の信頼性・頑健性を確認した。

5.5 シミュレーション

最終モデルにおける本剤 300 mg 投与時の経験ベイズ薬物動態パラメータ推定値 (CL/F, V/F および $t_{1/2}$), ならびに個別パラメータより得た本剤 150 mg および本剤 300 mg 投与時の血漿中クエチアピン曝露量 (AUC) を算出し, 要約統計量を算出した (表 17)。算出した AUC は曝露反応関係の解析に用いた (5.6)。

- Area under the curve(AUC) = $\frac{\text{Dose}}{(\text{CL}/\text{F})}$
- Half life($t_{1/2}$) = $\ln(2) \times V/\text{CL}$

5.6 曝露反応関係の解析

AUC と有効性の主要評価項目である MADRS のベースラインからの変化量との関係を図 12 に示した。いずれの検討においても, 曝露量と反応性間に有意な関係性は認められなかった。

6 考察

双極性障害患者が本剤を服用したときの母集団薬物動態モデルは 1 次吸収モデルを含む 1 - コンパートメントモデルにより良く記述された (表 15)。血漿中クエチアピン濃度の共変量を検討したところ, γ -GTP が CL/F に, 体重が V/F に, それぞれ有意な共変量として, クエチアピン曝露量に影響を与えた (表 13 および表 14)。ブートストラップ信頼区間および視覚的事後予測性能評価 (pcVPC) を使ったモデル評価により, 母集団最終モデルが実測の臨床データの代表値として信頼性のあるものであることを示した (表 16 および図 10)。

γ -GTP が CL/F に及ぼす影響は, γ -GTP が母集団中央値 19 U/L である標準的な患者に対し, 集団最大値である 355 U/L の患者では, CL/F は約 30%低値になると推測され, これは CL/F の個体間変動 32.6%と同程度であることから, γ -GTP の CL/F に及ぼす影響は大きくないと考えられた。体重が V/F に及ぼす影響について検討したところ, 体重が母集団中央値の 62 kg の標準的な患者

に対し、107.8 kg（解析対象集団での最大値）の患者では V/F は約 2.1 倍になると推測された。一方で V/F の体重以外の要因による個体間変動は 75.0%と大きく、血漿中濃度のばらつきに対する体重の影響は限定的であると考えられた。

Zhou らによるクエチアピン IR 錠とクエチアピン XR 錠の母集団薬物動態モデルの報告によると[36]、肝機能評価のための ALT、AST およびビリルビン濃度は薬物消失速度（ K_e ）に対して有意な影響を与えなかった。クエチアピン IR 錠とクエチアピン XR 錠の薬物動態特性では、体重、人種や性別ではなく、年齢だけが K_e に影響を与えた。年齢による K_e への影響は、42 歳で標準化された power model として母集団平均の-0.47 乗の指数で表され、年齢が上がるほどクリアランスが減少した。これは、高齢者はクリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することから、高齢者の開始用量は少量からゆっくりと用量漸増し、慎重に投与する必要があることを示している結果である。現在の母集団薬物動態モデルには共変量として年齢は含まれなかった。一般的に、高齢者では生理機能が低下し、肝機能も同様に年齢とともに変化して、肝体積や肝血流量が低下することで薬物の肝代謝能が落ちることが知られている。おそらく本臨床試験では 20~65 歳の双極性障害患者が登録され、高齢者は評価されなかったため、本研究での母集団薬物動態モデルでは、年齢は曝露に影響しなかったと考えられた。さらに、本剤 300 mg 投与後の CL/F の母集団平均は 87.7 L/h（個体間変動 32.6%）であり、過去の報告値（73 L/h、個体間変動 44%）と違いはなく、クエチアピンの排泄は高い個体間変動を占めることから%CV を考慮しても、ほかの臨床試験との差はなく、大きな影響があるとは考えられなかった。以上より、一貫した臨床的に意義のある共変量は見つからなかった。

双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験 [CL-0021] では、本剤 300 mg 群はプラセボ群と比べて統計的に有意な MADRS 合計スコアの低下が認められた（ $P=0.034$ 、共分散分析）[29]。しかしながら、用量-反応解析では本剤の治療用量である 300 mg では AUC と Δ MADRAS との間に明らかな関係は認められなかった（図 12）。本剤 300 mg 投与のみの限られたデータでこの解析が行われたことが原因として考えられた。したがって、一般的な用量漸増あ

るいは用量探索試験と比較して狭い範囲の曝露量しか得られなかったため、用量-反応関係が認められなかった。臨床的に意義のある有効性は、2つの臨床試験で、クエチアピン IR 錠の 300 mg 群と 600 mg 群の2つの治療群で確認されている。これらの試験では、有効用量が1日1回 300~600 mg であり、600 mg 群で追加の有効性がなかったことが報告されている[38,39]。以上より、本剤1日1回 300 mg の用法用量が選択された。

7 結論

第 II/III 相試験 [CL-0021] から得られた本剤 150 mg および本剤 300 mg 投与時の未変化体薬物濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。本解析は大うつ病エピソードを持つ双極性障害患者を対象として実施され、最終解析データ Data 2 に含まれる解析対象例数は 322 例、濃度ポイント数は 1,162 点であった。クエチアピンの血漿中濃度推移は、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより良く記述することができた。最終モデルにおける CL/F、V/F および KA の母集団推定値はそれぞれ 87.7 L/h, 277 L および 0.192 hr⁻¹ であった。CL/F および V/F の個体間変動は 32.6%, 75.0% であった。体重 62 kg, γ -GTP 19 U/L の標準的な患者における本剤 300 mg 投与時の AUC は 3421 ng·h/mL と算出された。

CL/F および V/F について共変量を探索した。CL/F の共変量候補として、体重、年齢、性別、ALT、AST、ビリルビン、 γ -GTP、血小板、総蛋白およびアルブミンを、V/F の共変量候補として体重、年齢、性別およびアルブミンを検討した。その結果、クエチアピンの CL/F には γ -GTP が、V/F には体重が有意な共変量となることが示唆された。

探索的に MADRS スコアの治療 I 期最終観察時に対するベースラインからの変化量と AUC の関係を検討したところ、本剤 300 mg 投与時において得られた AUC の範囲では MADRS スコアの変化量の血漿中クエチアピン曝露量に対する相関関係は認められなかった。

表 2 1-コンパートメントモデルで算出される薬物動態パラメータ

PK パラメータ		単位例	
AUC	血中濃度時間曲線下面積 Area Under the Curve	mg·h/L	血中薬物濃度の時間推移の図の曲線下面積。体内に取り込まれた薬の曝露量を示す。
C _{max}	最高血中濃度 Maximum Drug Concentration	μg/mL	薬物投与後の最大血中濃度。
CL	クリアランス Clearance	L/h	単位時間内に薬物を除去することのできる血漿の理論的な容積。Dose/AUC
V	分布容積 Volume of Distribution	L	薬物の総量が血漿と同じ薬物濃度で存在するとした場合に必要な容積。
KE	消失速度定数 Elimination Rate Constant	h ⁻¹	体内総薬物量に対する単位時間に除去される薬物量の比率。KE-CL/V
KA	吸収速度定数 Absorption Rate Constant	h ⁻¹	まだ吸収されていない薬物量に対する単位時間に吸収される薬物量の比率。
t _{1/2}	半減期 Half-Life	h	血中薬物濃度が半分になるまでの時間。 $t_{1/2} = \log(2)/KE$

計量生物学 Vol. 36, Special Issue, S 33-S 48 (2015) 表 2 から引用[40]

表 3 血漿中未変化体および代謝物の定量下限値

測定対象	定量下限値 (ng/mL)
未変化体	2.50
M1	0.50
M2	0.50
M4	0.50
M5	0.50

M1: 7-hydroxy *N*-desalkyl quetiapine, M2: 7-hydroxy quetiapine, M4: sulfoxide metabolite, M5: *N*-desalkyl quetiapine (norquetiapine)

表 4 母集団薬物動態解析データの絞り込み

項目	治療 I 期投与群	該当	該当せず	合計
a) 直前の投与量情報が欠損のため除外	プラセボ群 ^a	1	819	820
	本剤 150 mg 群	0	346	346
	本剤 300 mg 群	1	847	848
	合計	2	2,012	2,014
b) 定量下限未満の濃度値のため除外	プラセボ群 ^a	47	772	819
	本剤 150 mg 群	47	299	346
	本剤 300 mg 群	133	714	847
	合計	227	1,785	2,012
c) 直前の投与量が 0 mg (プラセボ投与) のため除外	プラセボ群 ^a	597	175	772
	本剤 150 mg 群	0	299	299
	本剤 300 mg 群	0	714	714
	合計	597	1,188 (Data 1)	1,785
d) 上記の理由で除いた濃度データのうち、外れ値 (直前服薬後経過時間が 30 時間以上) として除外	プラセボ群 ^a	4	171	175
	本剤 150 mg 群	5	294	299
	本剤 300 mg 群	17	697	714
	合計	26	1,162 (Data 2)	1,188

a: 治療 II 期の非盲検継続投与試験で実薬投与しているときも含む
 Note : Data 1 の症例数は 328 例, Data 2 の症例数は 322 例であった。

表 5 曝露反応関係の解析に用いたデータの内訳

治療 I 期投与群	PPS 採用 症例数	母集団薬物動態解析 対象集団 (Data 2) の症例 数	曝露反応関係の解析 対象集団の症例数	
			採用	不採用
プラセボ群	160	94	94	66
本剤 150 mg 群	68	68	68	0
本剤 300 mg 群	155	145	145	10
合計	383	307	307	76

Note : 治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は 1 症例につき 1 点得られる。

表 6 解析ソフトウェア

ソフトウェア	目的	Version	ライセンス
NONMEM	Nonlinear mixed-effects modeling	7.3	Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA, 2009
Fortran	Fortran compiler for NONMEM	6.0	GNU Lesser General Public License
R	データ加工, 統計解析, グラフ作成	3.2.3	GNU Lesser General Public License version 3
R studio	解析支援	0.99.896	GNU Lesser General Public License
Pirana	Run 管理	2.9.2	Pirana Software
Peal-speaks-Nonmem	解析支援	4.4.8	GNU General Public License version 2
SAS For Windows	データ加工, 統計解析, グラフ作成	9.4	SAS Institute, Cary NC

表 7 共変量候補

変数名(NONMEM コード)	内容
WEIGHTBL	体重(kg)
AGE	年齢(歳)
SEX	性別
AST	AST(U/L)
ALT	ALT(U/L)
BILI	Bilirubin(mg/dL)
GGT	γ -GTP (U/L)
PLAT	Platelets ($10^4/\mu\text{L}$)
PROT	Protein(g/dL)
ALB	Albumin (g/dL)

表 8 背景情報の要約統計

共変量候補	性別	N	Mean	SD	Min	Median	Max	CV (%)
年齢 (歳)	男性	148	39.1	11.1	21	39	64	28.4
	女性	174	37.5	10.5	21	37	64	27.9
	合計	322	38.3	10.8	21	38	64	28.2
Albumin (g/dL)	男性	148	4.5	0.3	3.8	4.5	5.2	6.2
	女性	174	4.4	0.3	3.8	4.3	5.6	6.3
	合計	322	4.4	0.3	3.8	4.4	5.6	6.5
ALT (U/L)	男性	148	26.1	18.5	6	19.5	94	70.8
	女性	174	16.5	12.4	6	13	105	75.1
	合計	322	20.9	16.2	6	15.5	105	77.4
AST (U/L)	男性	148	21.2	8.1	10	19	70	38
	女性	174	18.2	8.3	10	16.5	73	45.4
	合計	322	19.6	8.3	10	17	73	42.3
Bilirubin (mg/dL)	男性	148	0.6	0.3	0.2	0.6	2	43.2
	女性	174	0.5	0.3	0.2	0.5	2.1	49.5
	合計	322	0.6	0.3	0.2	0.5	2.1	47.2
γ -GTP (U/L)	男性	148	35.5	36.8	8	25	355	103.7
	女性	174	19.9	15.2	5	15	131	76.4
	合計	322	27.1	28.4	5	19	355	104.8
Platelets ($10^4/\mu\text{L}$)	男性	148	25.1	5	16	24.3	41.8	20
	女性	174	28	6.7	7.3	27.6	58.4	24
	合計	322	26.7	6.2	7.3	25.8	58.4	23.1
Protein (g/dL)	男性	148	7.1	0.4	5.8	7.1	8.3	6.1
	女性	174	7.1	0.4	6.1	7	8.7	6
	合計	322	7.1	0.4	5.8	7.1	8.7	6
体重 (kg)	男性	148	69.4	11.5	46.8	68.1	107.8	16.6
	女性	174	57.8	12.8	35.7	54.1	101.6	22.1
	合計	322	63.1	13.5	35.7	61.5	107.8	21.4

表 9 基本モデル構築時に検討したモデルの一覧

Run No.	誤差モデル	データセット	薬物動態パラメータ	IIV	OFV	Note
A001	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA	CL/F	10,608.072	
A002	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA	CL/F, KA	10,612.264	B
A003	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA	CL/F, V/F	10,533.525	
A004	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA	CL/F, V/F, KA	10,533.524	R, B
A005	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA	CL/F, V/F, Cov(CL/F,V/F)	10,518.119	
A007	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, V/F, F	10,545.365	
A009	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, V/F, Cov(CL/F,V/F)	10,422.708	
A017	混合誤差	Data 1	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, V/F	10,429.967	
A018	混合誤差	Data 2	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, V/F, Cov(CL/F,V/F)	10,422.708	B
G001	混合誤差	Data 2	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, V/F	10,258.688	
G008	比例誤差	Data 2	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F	10,243.017	
G009^a	比例誤差	Data 2	CL/F, V/F, KA, F₃₀₀	CL/F, V/F	10,228.820	
G010	比例誤差	Data 2	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, F ₃₀₀	10,242.980	
G011	比例誤差	Data 2	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, V/F, F ₃₀₀	10,223.574	B
G109	混合誤差	Data 2	CL/F, V/F, KA, F ₃₀₀	CL/F, V/F	10,229.043	

R: Rounding error

B: Boundary error

F₃₀₀ : 本剤 150 mg 投与時を基準としたときの, 本剤 300 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ

a:基本モデルとして選択した

表 10 母集団薬物動態解析に用いた最終解析データ(Data 2)の内訳

治療 I 期投与群	被験者数	直前の投与量	ポイント数
プラセボ群	94	本剤 150 mg	78
		本剤 300 mg	93
150 mg 群	71	本剤 150 mg	242
		本剤 300 mg	52
300 mg 群	157	本剤 150 mg	177
		本剤 300 mg	520
合計	322	合計	1,162

表 11 基本モデルにおける各母集団パラメータの推定値

OFV = 10228.82							
Population Mean							
Theta	Description	Estimate	SE	RSE	95%CI		
					(Lower	-	Upper)
1	CL/F	85.8	4.97	5.8%	76.1	-	95.5
2	V/F	270	41.2	15.3%	189	-	351
3	KA	0.194	0.0115	5.9%	0.171	-	0.217
4	F ₁₅₀	1.35	0.0462	3.4%	1.26	-	1.44
5	Proportional error	0.435	0.013	3.0%	0.41	-	0.46
Inter-individual variability							
Omega	Description	Estimate	SE	RSE	CV%	Shrinkage	
1,1	CL/F	0.102	0.0195	19.1%	32.8%	22.1%	
2,2	V/F	0.615	0.258	42.0%	92.2%	52.6%	
Residual error							
Sigma	Description						Shrinkage
1,1	Proportional error						8.6%

OFV : 目的関数

F₁₅₀ : 300 mg 投与時に対する 150 mg 投与時の相対的なバイオアベイラビリティ

$RSE(\%) = SE/Estimate \times 100$

$CV\% = \sqrt{\exp(\Omega^2) - 1} \times 100$

Note: モデル構築中は, 150 mg 投与時に対する 300 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ項 (F₃₀₀) をモデルした (G009) が, 最終モデル (RG009) では, 300 mg 投与時に対する 150 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ項を F₁₅₀ として推定した結果を記載した

表 12 外れ値の影響と母集団推定値

Run No.		A017 : Data 1 (外れ値含む) (OFV = 10429.967)		G109 : Data 2 (外れ値除く) (OFV = 10229.043)	
Theta	パラメータ	Estimate (RSE)	95%CI (Lower, Upper)	Estimate (RSE)	95%CI (Lower, Upper)
1	CL/F	72.1 (8.9%)	(59.5, 84.7)	63.7 (6.8%)	(55.2, 72.3)
2	V/F	232 (21.1%)	(136, 328)	200 (16.3%)	(135, 265)
3	KA	0.159 (21.8%)	(0.091, 0.227)	0.193 (5.9%)	(0.171, 0.215)
4	F	0.74 (3.5%)	(0.69, 0.79)	0.742 (3.4%)	(0.692, 0.792)
5	Prop. RE (sd)	0.436 (3.2%)	(0.409, 0.463)	0.435 (3.0%)	(0.41, 0.46)
6	Add. RE (sd)	1.46 (71.2%)	(-0.578, 3.498)	0.00119 (1.1%)	(-0.003, 0.005)
Omega	パラメータ	Estimate (RSE)	CV% (Shrinkage)	Estimate (RSE)	CV% (Shrinkage)
1,1	CL/F	0.144 (32.1%)	39.4% (19.6%)	0.102 (19.0%)	32.8% (22.2%)
2,2	V/F	1.33 (36.2%)	166.8% (51.4%)	0.619 (41.2%)	92.7% (52.6%)

OFV : 目的関数

$RSE(\%) = SE/Estimate \times 100$

$CV\% = \sqrt{\exp(\Omega^2) - 1} \times 100$

表 13 変数増加法による共変量探索結果

対象パラメータ	共変量変数名	STEP 1		STEP 2		STEP 3	
		Run No.	OFV = 10,228.82 (G009)	Run No.	OFV = 10,202.103 (J011)	Run No.	OFV = 10,192.369 (L007)
CL/F	体重 (kg)	J001	-18.105	L001	-0.004	L101	-1.196
	年齢	J002	-0.466	L002	8.162	L102	-0.004
	性別	J003	-6.506	L003 ^a	-0.481	L103 ^a	-0.058
	AST (U/L)	J004	-3.308	L004	-0.265	L104 ^a	-2.229
	ALT (U/L)	J005	-12.222	L005	-2.713	L105	-0.103
	Bilirubin(mg/dL)	J006	-0.040	L006	-0.037	L106	-0.007
	γ-GTP (U/L)	J007	-22.173	L007	-9.734	-	Included
	Platelets (10 ⁴ /μL)	J008	-1.305	L008 ^a	-0.774	L108	-0.193
	Protein (g/dL)	J009	-0.379	L009	-0.034	L109	-0.191
	Albumin (g/dL)	J010	-0.120	L010	-0.076	L110	-0.820
	体重 (kg)	J011	-26.717	-	-	-	Included
V/F	年齢	J012	-1.630	L012 ^a	-1.28	L112	0.810
	性別	J013	-4.614	L013 ^a	-0.024	L113 ^a	-0.707
	Albumin (g/dL)	J020	-0.502	L020	-0.159	L120	-0.681

a: Covariance step error

OFV : 目的関数

表 14 変数減少法による共変量候補の有意性確認

対象パラメータ	除外した共変量変数名	STEP 1		最終モデルの共変量としての判断
		Run No.	OFV = 10192.369 (L007)	
CL/F	γ -GTP (U/L)	J011	9.734	Included
V/F	体重 (kg)	J007	14.278	Included

OFV : 目的関数

表 15 最終モデルにおける各母集団パラメータの推定値

OFV = 10,192.369							
Population Mean							
Theta	Description	Estimate	SE	RSE	95%CI		
					(Lower	-	Upper)
1	CL/F	87.7	5.05	5.8%	78.0	-	97.6
2	V/F	277	42.5	15.3%	194	-	360
3	KA	0.192	0.0119	6.2%	0.169	-	0.215
4	F ₁₅₀	1.35	0.0466	3.5%	1.26	-	1.44
5	θ _{WGT}	1.36	0.396	29.1%	0.584	-	2.14
6	θ _{GGT}	-0.124	0.0396	30.2%	-0.198	-	-0.051
7	Proportional error (SD)	0.436	0.0129	3.0%	0.411	-	0.461
Inter-individual variability							
Omega	Description	Estimate	SE	RSE	CV%	Shrinkage	
1,1	CL/F (variance)	0.101	0.0186	18.4%	32.6%	20.9%	
2,2	V/F (variance)	0.446	0.233	52.2%	75.0%	55.1%	
Residual error							
Sigma	Description						Shrinkage
1,1	Proportional error						8.6%

OFV : 目的関数

GGT : γ-GTP (U/L), WGT : 体重 (kg)

$RSE(\%) = SE/Estimate \times 100$

$CV\% = \sqrt{\exp(\Omega^2) - 1} \times 100$

Note: モデル構築中は、本剤 150 mg 投与時に対する本剤 300 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ項 (F₃₀₀) をモデルした (L007) が、最終モデル (RL007) では、本剤 300 mg 投与時に対する本剤 150 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ項を F₁₅₀ として推定した結果を記載した

表 16 ブートストラップ解析結果の要約

Population Mean						
Theta	Description	mean	SD	95%ブートストラップ 信頼区間		RSE
				2.5%	97.5%	
1	CL/F	87.1	5.43	76.4	97.7	6.2%
2	V/F	277	47.1	190	386	17.0%
3	KA	0.194	0.0133	0.171	0.224	6.8%
4	F ₁₅₀	1.35	0.0474	1.26	1.45	3.5%
5	θ _{WGT}	1.35	0.432	0.572	2.23	32.0%
6	θ _{GGT}	-0.124	0.0402	-0.206	-0.0435	32.3%
7	Proportional error (SD)	0.435	0.0124	0.411	0.460	2.8%

Inter-individual variability						
Omega	Description	mean	SD	95%ブートストラップ 信頼区間		RSE
				2.5%	97.5%	
1,1	CL/F (variance)	0.0991	0.0196	0.0611	0.137	19.8%
2,2	V/F (variance)	0.459	0.248	0.072	1.03	54.0%

GGT : γ-GTP (U/L), WGT : 体重 (kg)

RSE(%) = SD/mean × 100

表 17 最終モデルより推定した経験ベイズ推定値の要約

Parameter (単位)	N	Mean	SD	Min	Median	Max	CV (%)
CL/F (L/h)	322	72.2	21.1	28.7	70.6	173	29.2
V/F (L)	322	241	106	81	215	760	44.1
AUC _{300mg} ^a (ng·h/mL)	322	3,598	984	1,283	3,420	7,733	27.4
AUC _{150mg} ^b (ng·h/mL)	322	2,429	665	866	2,309	5,220	27.4
t _{1/2} (h)	322	2.62	1.6	0.57	2.35	11.7	61.2

AUC: area under the plasma concentration-time curve, AUC_{tau}: AUC from the time of dosing to the start of the next dosing interval, CL/F: oral clearance, V/F: volume of distribution, t_{1/2}: terminal elimination half-life

a: AUC_{300mg}; クエチアピン XR 錠 300 mg 投与したときの AUC

b: AUC_{150mg}; クエチアピン XR 錠 150 mg 投与したときの AUC

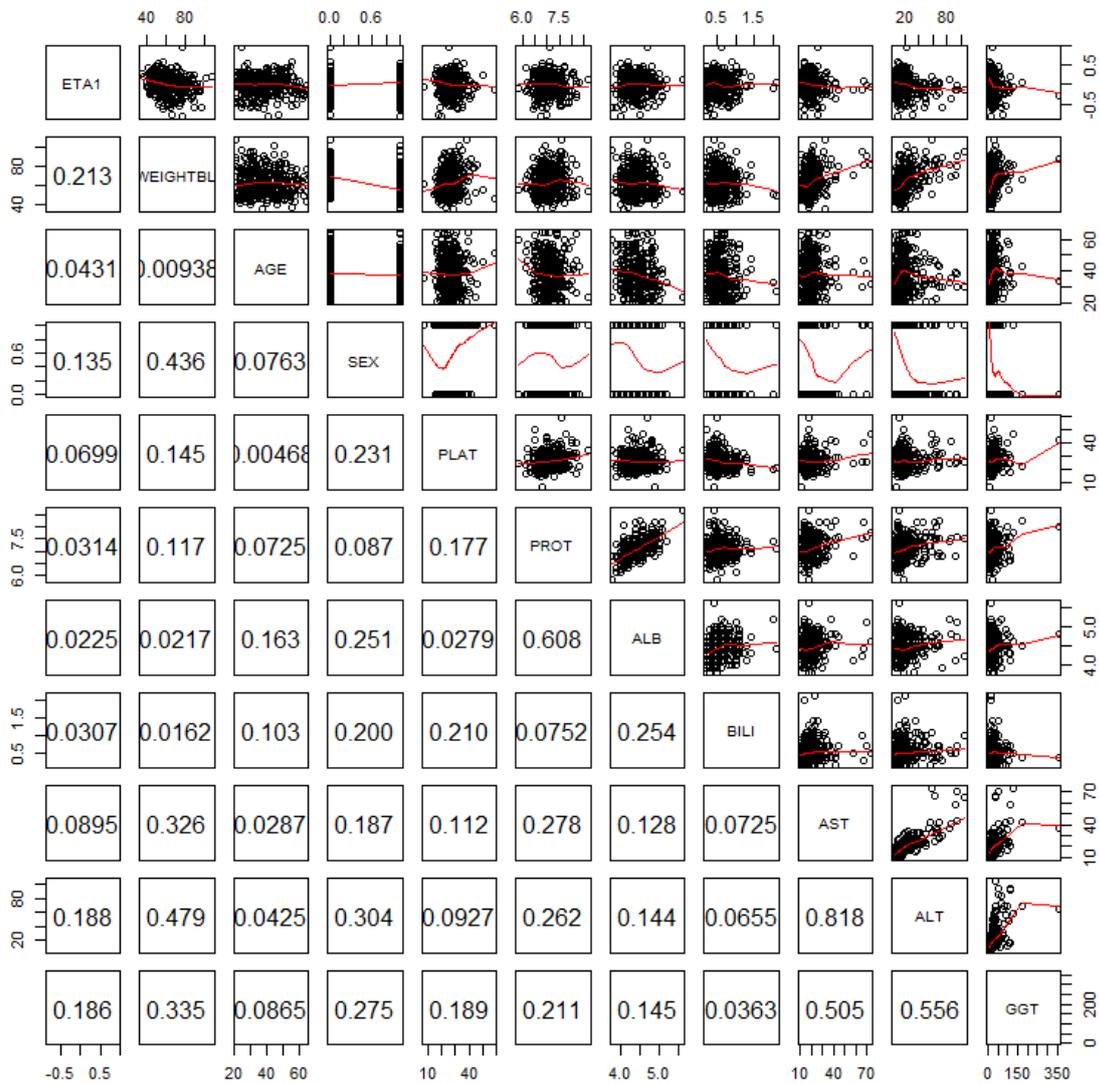


図 5 母集団薬物動態モデルから推定した CL/F の個体間変動と共変量候補との相関図：基本モデル

赤線：loess line, 下側パネルの数値：Pearson's correlation coefficients, ETA1：CL/F の個体間変動, WEIGHTBL：体重 (kg), AGE：年齢 (歳), SEX：性別;0 = 男性, 1 = 女性, PLAT：Platelets ($10^4/\mu\text{L}$), PROT：Protein(g/dL), ALB：Albumin (g/dL), BILI：ビリルビン(mg/dL), GGT： γ -GTP (U/L)

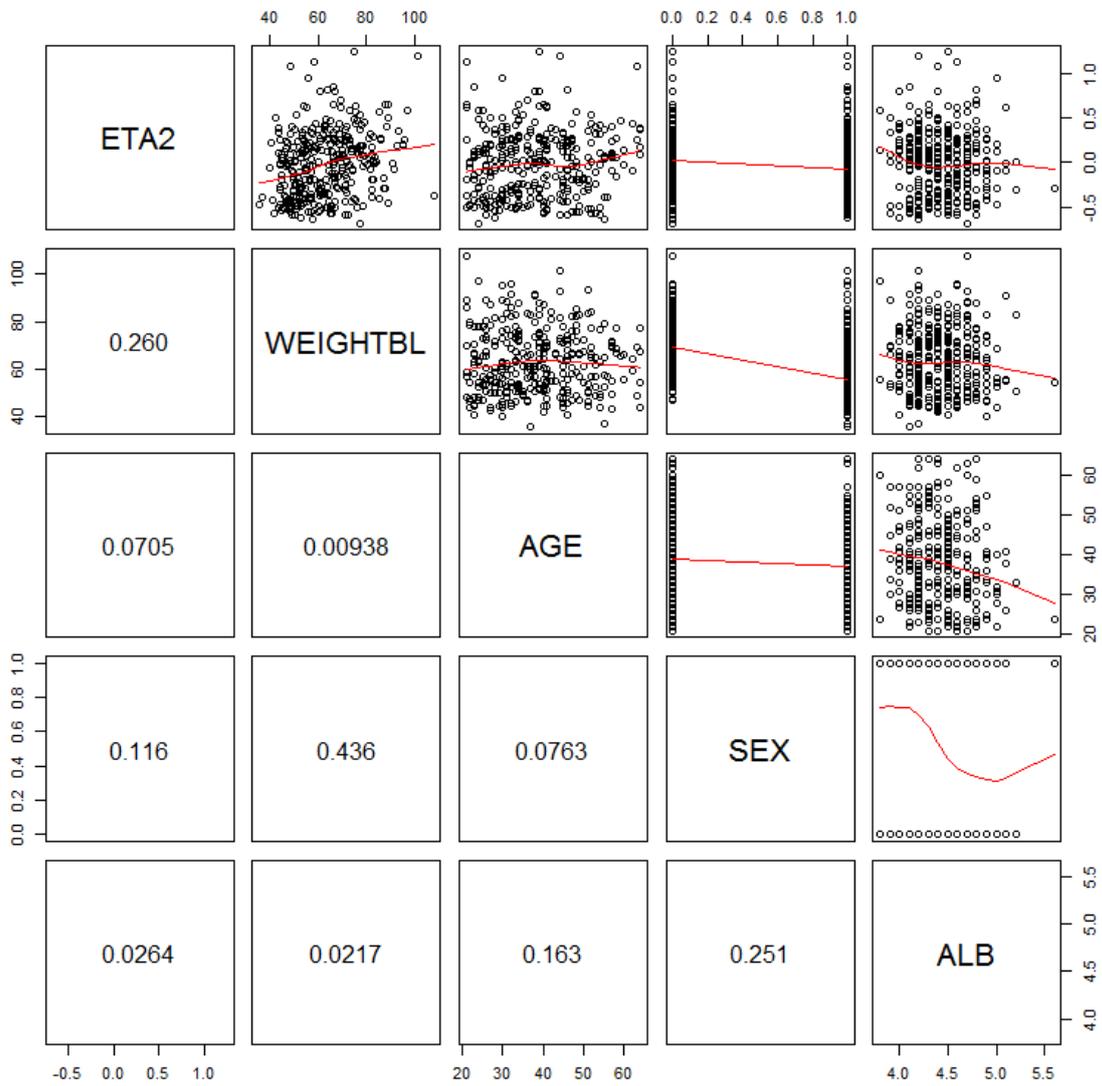


図 6 母集団薬物動態モデルから推定した V/F の個体間変動と共変量候補との相関図：基本モデル

赤線：loess line, 下側パネルの数値：Pearson の相関係数, ETA2：V/F の個体間変動, WEIGHTBL：体重 (kg), SEX;0= 男性, 1= 女性, ALB：アルブミン (g/dL)

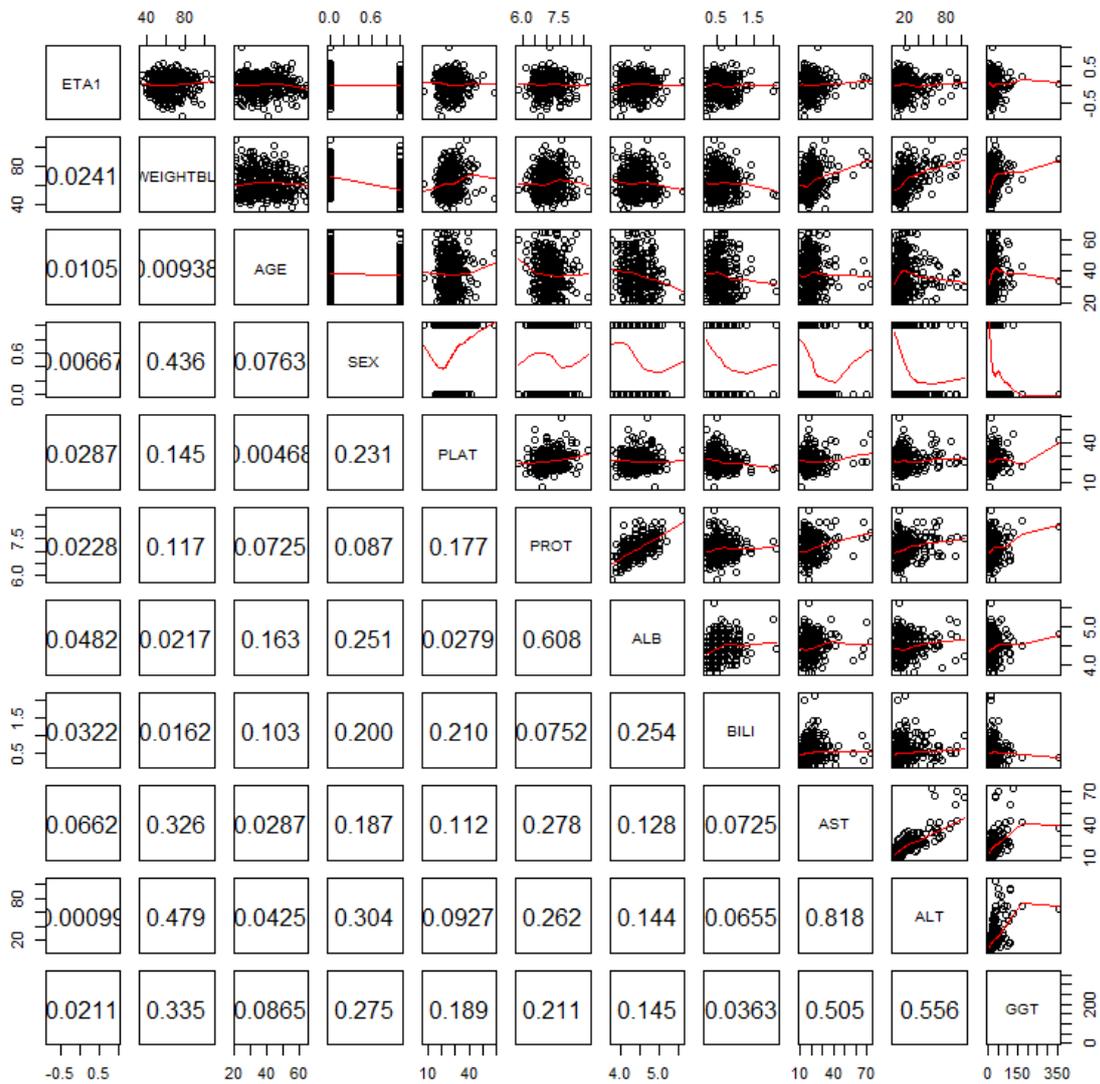


図 7 母集団薬物動態モデルから推定した CL/F の個体間変動と共変量候補との相関図：最終モデル

赤線：loess line, 下側パネルの数値：Pearson's correlation coefficients, ETA1：CL/F の個体間変動, WEIGHTBL：体重 (kg), AGE：年齢 (歳), SEX：性別;0 = 男性, 1 = 女性, PLAT：Platelets ($10^4/\mu\text{L}$), PROT：Protein(g/dL), ALB：アルブミン (g/dL), BILI：ビリルビン(mg/dL), AST：AST (U/L), ALT：ALT (U/L), GGT： γ -GTP (U/L)

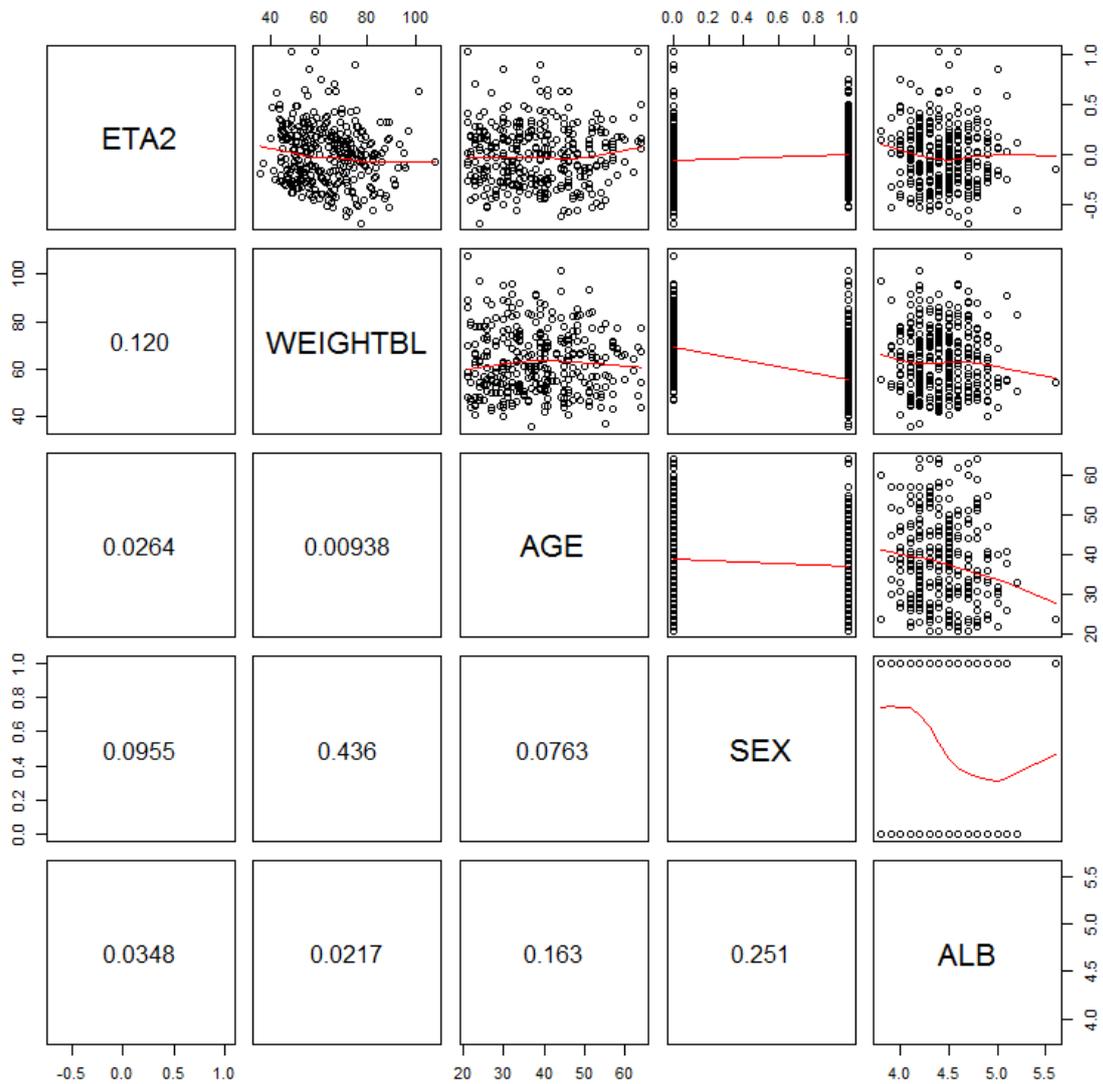


図 8 母集団薬物動態モデルから推定した V/F の個体間変動と共変量候補との相関図：最終モデル

赤線：loess line, 下側パネルの数値：Pearson's correlation coefficients, ETA2：V/F の個体間変動, GGT： γ -GTP (U/L), WEIGHTBL：体重 (kg), SEX;0 = 男性, 1 = 女性, ALB：アルブミン (g/dL)

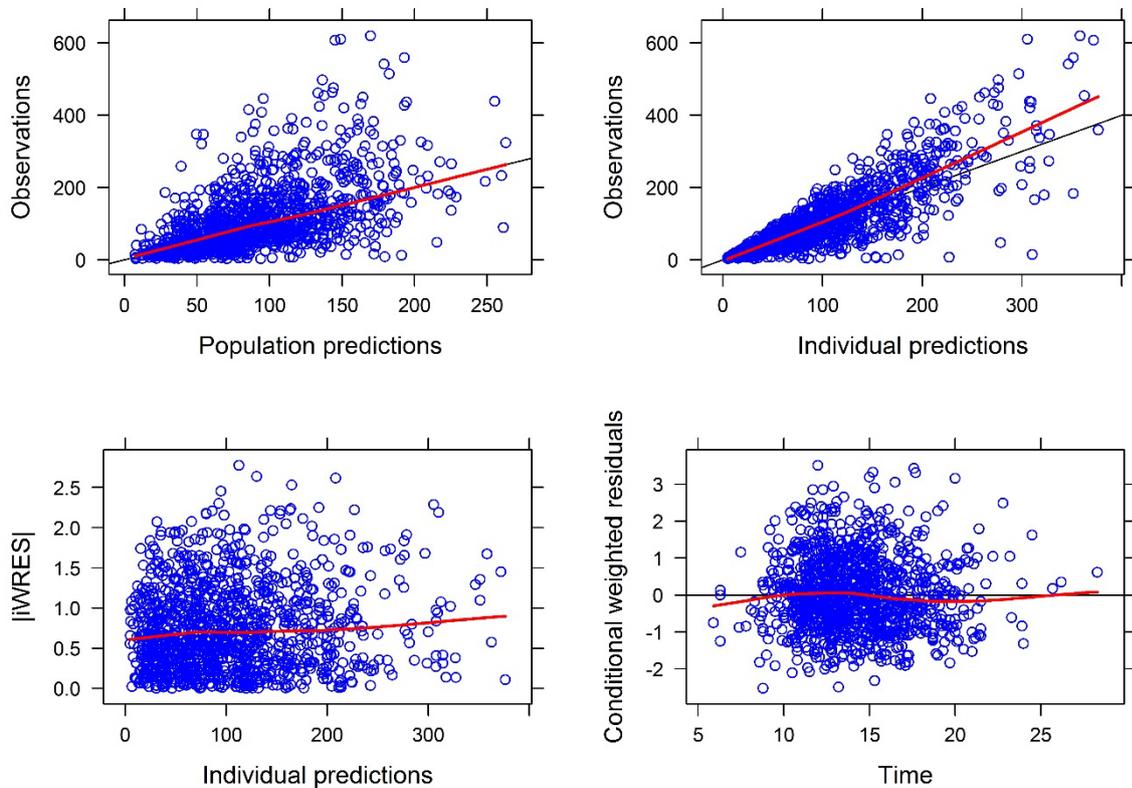


図 9 母集団薬物動態モデルの診断プロット：最終モデル

Population predictions：母平均予測値， Individual predictions：被検者ごとの予測値

IWRES = individual weighted residuals：重み付き残差， Conditional weighted residuals：条件付き残差

1. 実測値 vs. 母平均予測値
2. 実測値 vs. 個別別予測濃度値
3. 残差プロット(|IWRES| vs. 個別別予測濃度値)
4. 残差プロット(CWRES vs. 時間)

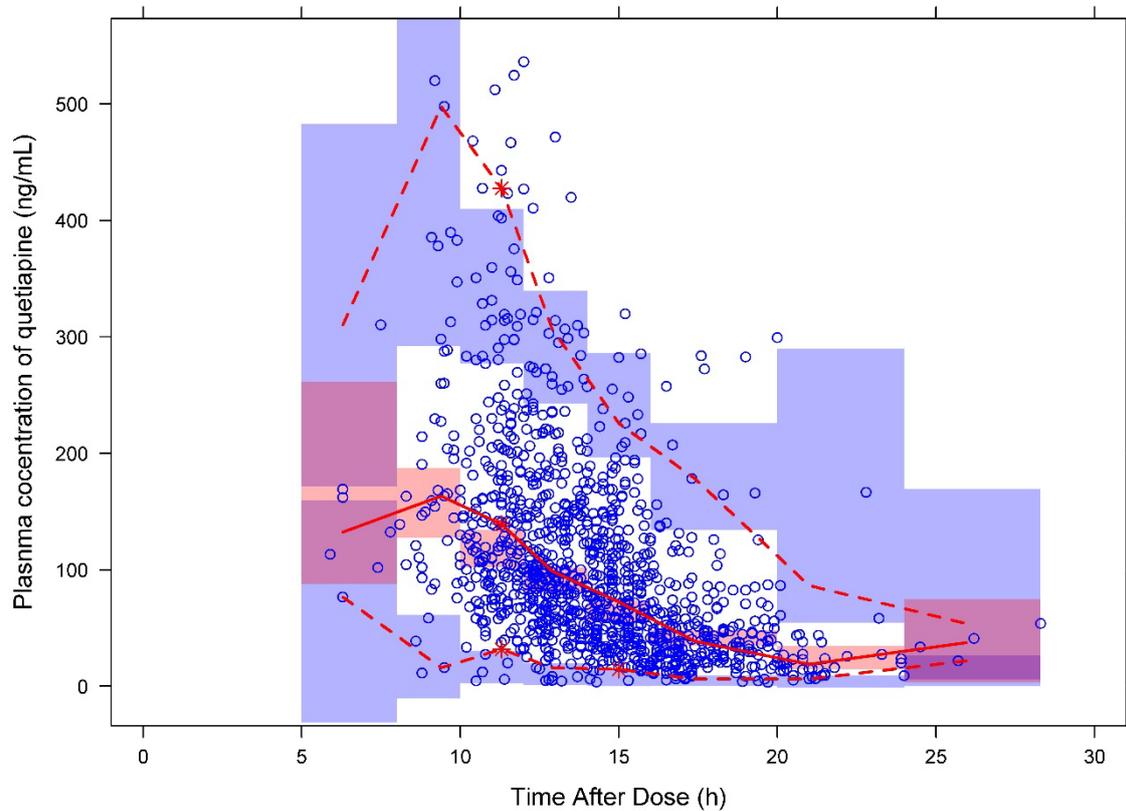


図 10 母集団薬物動態モデル（最終モデル）による視覚的事後予測性能評価（prediction-corrected VPC）

Observations

Red solid line: Median; Red dot lines: 2.5th and 97.5th percentile

Simulations

Red band: 95% intervals of median; Blue bands: 95% intervals of 2.5th and 97.5th percentile, respectively

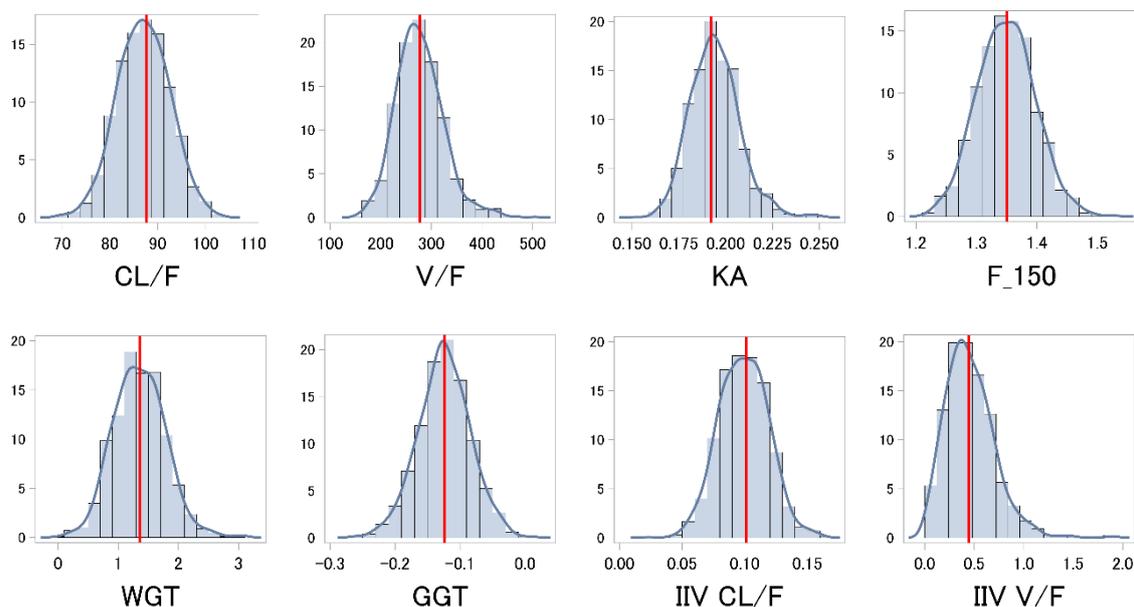


図 11 ブートストラップ法による母集団パラメータ推定値分布のヒストグラム

CL/F：見かけのクリアランス，V/F：分布容積，KA：吸収速度定数，F_150：本剤 300 mg 投与時を基準とした本剤 150 mg 投与時の相対的バイオアベイラビリティ，WGT：体重 (kg)，GGT： γ -GTP (U/L)，IIV CL/F：CL/F の個体間変動，IIV V/F：V/F の個体間変動

赤線：最終モデル (L007) における母集団平均推定値；
 CL/F 87.7 L/h, V/F 277 L, KA 0.192 h⁻¹, F_150 1.35, WGT 1.36, GGT -0.124, IIV CL/F 0.101, IIV V/F 0.446

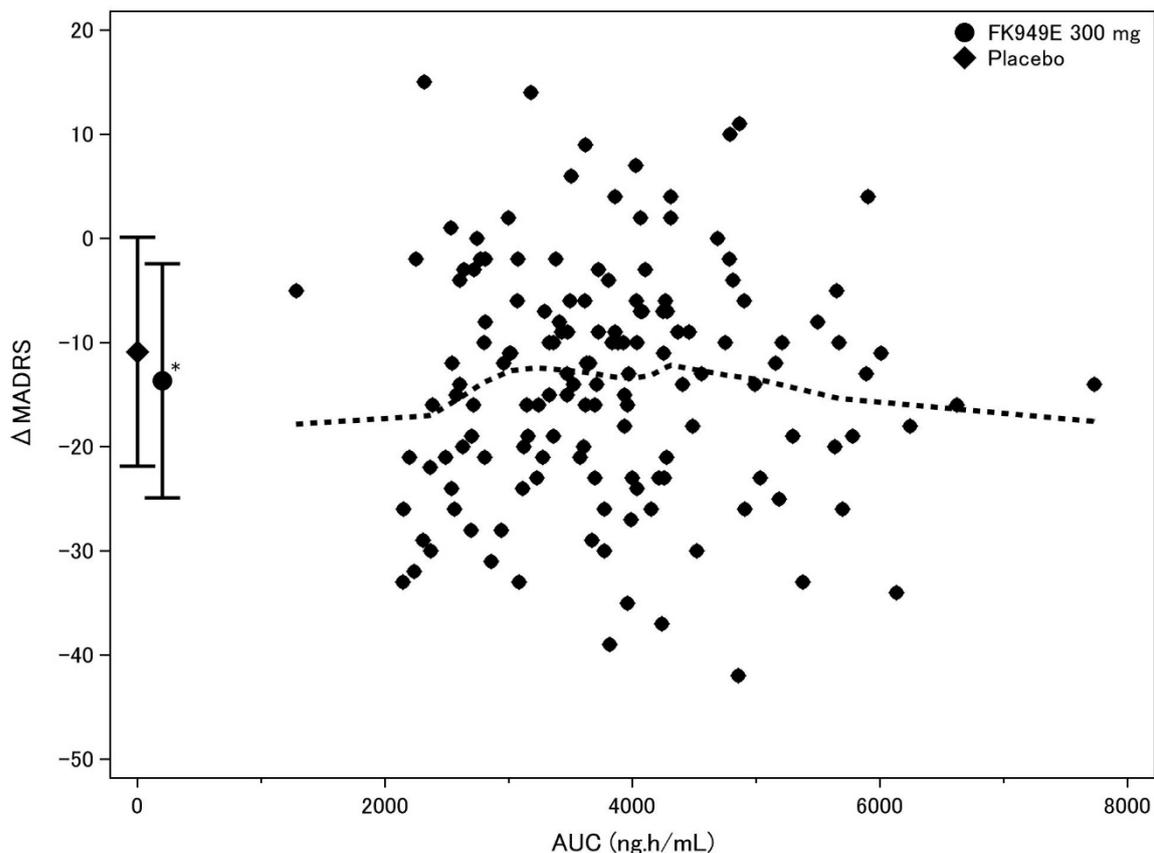


図 12 双極性障害患者における AUC と主要評価項目治療 I 期最終時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量との関係：クエチアピン XR 錠 300 mg 群

FK949E：クエチアピン XR 錠

ΔMADRS：主要な有効性評価項目。うつ病評価スケール尺度（合計スコア）のベースラインからの変化量、

AUC：血中濃度一時間曲線下面積。曝露量の指標。

点線：Loess line

Note: 双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした第 II/III 相試験 [CL-0021] で主要評価項目とした治療 I 期最終時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（ΔMADRS）の平均値は、プラセボ群で -10.1、本剤 300 mg 群で -12.6 であった。本剤 300 mg 群では、プラセボ群と比べて統計的に有意な MADRS 合計スコアの低下が認められた（ $P=0.034$ ，共分散分析）[29]。

第2章 Modeling and Simulation によるアプローチによる QT 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価

1 イントロダクション

薬剤性の心臓突然死は重大な臨床的懸念事項である。心室再分極を遅らせる効果のある薬剤は、トルサード・ド・ポアンツ (torsade de pointes: TdP) を引き起こすことが知られているため、新薬開発中の候補薬剤には TdP の評価が必須となっている[41]。TdP の特徴の一つは、TdP に先行する上室性心拍における QT 間隔[42]が明らかに延長することである[43]。TdP は心室細動に移行し、突然死に至る可能性がある。QT の延長度は催不整脈リスクの不完全なバイオマーカーの一つと認識されているが、とくに QT 間隔の大幅な延長を引き起こす薬物の使用では、QT 延長と TdP のリスクとの間に定性的な関係があることが知られている[44]。薬剤の使用に関連した TdP (致死性および非致死性) の症例が報告された結果として、市場からの撤退を余儀なくされた薬剤もある。

心電図 (electrocardiogram: ECG) での補正 QT (QTc) 間隔の延長は、これらの不整脈の発生し易さの増加と関連した心電図所見であり、承認前に行う適切な新薬の安全性に関する評価において、QT/QTc 間隔への効果についての性質を厳密に明らかにしておくべきである。また曝露量 (C_{max} あるいは AUC) が著しく高くなるような新用量、もしくは新投与経路を開発する場合や、効能を追加する場合、適用患者を追加する場合にも同様に、臨床における心電図のデータを追加で評価するべきである。

医薬品の適切な開発計画においては、QT/QTc 間隔延長に関する用量-反応、および一般的には薬物濃度-反応関係が明らかにされていることを確認する必要がある。この評価には予想臨床用量投与時の血中濃度より高い血中濃度についての調査も含め、心電図を評価した同時点の血中薬物濃度データを、投与間隔の全体において頻回に行うことが望ましい[41]。

薬物濃度-反応関係の解析は、過去にいくつかの方法が報告されているが、科学的に妥当で国際的に標準化した方法は未だ確立されていない。最近では、Bonate や Ganett らによって線形混合効果モデルを用いた M&S が報告されている[45, 46]。

2 背景および目的

クエチアピソフマル酸塩は、QT/QTc 間隔の延長を示す化合物として知られており、クエチアピソ濃度と QTcF 間隔の関係性を検討した臨床試験は数多く実施されている[47, 48]。しかしながら、活性代謝物を含むクエチアピソ代謝物 (M1, M2, M4 または M5) 濃度を含めた QT 間隔の延長を検討した研究は未だ報告がない。また、本剤を臨床用量である 1 日 1 回 300 mg 投与したときの日本人の双極性患者集団でのクエチアピソによる QT/QTc 間隔への影響の評価は報告がなかった。そのため、最高血中濃度 (C_{max}) となる周辺の時点での評価を含む、本剤の QT 延長のリスク評価を適切に実施する必要がある。

そこで、本剤を 1 日 1 回反復投与したときの日本人の双極性障害患者における薬物濃度-QT M&S を利用した QT 延長の定量的評価を実施することとした。

3 方法

3.1 対象試験

血漿中薬物 (クエチアピソ, 代謝物 M1, M2, M4 および M5) と QT/QTc との関係性を探索的に評価した 5 つの国内試験 [CL-0006, CL-0005, CL-0021, CL-0022 および CL-0023] を対象とした。試験の概要を表 18 に示す。

5 つの臨床試験データを併合し血漿中曝露量が QTc 間隔に及ぼす影響について検討した。

3.2 薬物濃度の測定

5 つの臨床試験は全て同じバリデートされた血漿中薬物濃度測定方法で実施された。すなわち、本剤投与後の血漿中未変化体および血漿中代謝物 (M1, M2, M4 および M5) 濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS/MS) 法を用い、株式会社住化分析センター

(大阪)にて測定された。血漿 0.04 mL を使用したとき、血漿中未変化体および代謝物の定量下限値は表 3 のとおりであった。

3.3 心電図の測定

5つの臨床試験は、全て同じバリデートされた12誘導心電図測定方法 (Cardico 1211; Suzuken Co Ltd, Nagoya, Japan) にて QT/QTc 評価を実施した。12誘導心電図は各時点2分間隔にて triplicate で評価され、中央計測施設に心電図データを送信し、心電図パラメータ (QT, PR, RR および QRS 間隔) を計測した。得られた QT 間隔は Friderica 式 ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) を用いて補正し QTcF 間隔を算出した[49]。

3.4 データの取り扱い

各時点 triplicate で評価された QTcF 間隔は、平均値を用い、ベースライン (0 週時) からの変化量を dQTcF と定義した。

プラセボの血漿中濃度は 0 として解析に用いた。定量下限以下の血漿中濃度は 0 として解析に含めた。

心電図評価と血漿中薬物濃度測定が一致した時点について、5つの臨床試験データを併合し、concentration-QT 解析用データセットとした。心電図評価後、血中濃度測定用採血が 30 分以上離れたデータは解析から除外した。

3.5 薬物濃度—QT Model and Simulation

3.5.1 薬物濃度—QT モデル

血漿中クエチアピンおよびその代謝物の濃度と dQTcF の関係について、各個人の切片を変量効果とする以下の線形混合効果モデルにて解析を行った[45, 46]。

$$dQTcF_{i,k} = (\theta_0 + \eta_{i,\theta_0}) + (\theta_1 + \eta_{i,\theta_1}) \cdot C + \varepsilon_i$$

dQTcF_{i,k}: 被験者 i の k 番目の血漿中濃度実測値, θ_0 : 切片, θ_1 : 傾き, η_{i,θ_n} : θ_n における変量効果, c: 血漿中クエチアピンおよびその代謝物のそれぞれ濃度, ε_i : 残差

3.5.2 予測方法

日本人双極性障害患者が本剤 300 mg を 1 日 1 回反復投与したときの平均 C_{max} のときの dQTcF 間隔の値とその推定片側 95%信頼区間の上限を予測した。 C_{max} 値は国内第 I 相試験 [CL-0006] で得られた本剤 150 mg 錠を 1 錠服用したときの C_{max} 値を 2 倍して用いた。

3.5.3 ソフトウェア

ソフトウェアは SAS version 9.4 を用いた。SAS[®]MIXED プロシジャを用いて、以下の SAS code にて統計解析を実施した。

```
proc mixed data=&comp method=REML;
  class SUBJID;
  model CHG=AVAL /solution cl alpha=0.05 ddfm=kr;
  random intercept/subject=SUBJID;
  estimate "Cmax at 300 mg" 279/alpha=0.1;
run;
SUBJID; 被験者番号, AVAL: 血漿中薬物濃度, CHG: dQTcF
```

4 結果

4.1 解析データセット

血漿中薬物（クエチアピン、代謝物 M1, M2, M4 および M5）と QT/QTc との関係性を探索的に評価した試験 [CL-0006（第 9 および 13 日）、CL-0005（6 週時）、CL-0021（8, 28 および 52 週時）、CL-0022（8, 28 および 52 週時）、CL-0023（8, 12, 16 および 20 週時）] のデータを併合し血漿中曝露量が QTc 間隔に及ぼす影響について検討した。

併合したデータセットは 1,182 ポイント、505 例で構成され、その内訳を表 19 に示した。また、その 505 例の背景情報の要約統計量を表 20 に示した。

4.2 薬物濃度-QT モデル

クエチアピンおよびその代謝物の血漿中濃度と dQTcF の関係を表 21 および図 15 にそれぞれ示した。血漿中薬物（クエチアピン、代謝物 M1, M2, M4 および M5）と QT/QTc との関係性を

探索的に評価した 5 つの国内試験について、併合データを用いて QTcF 間隔の投与前からの変化量 (dQTcF) との線形回帰を行ったところ、血中薬物濃度-QT モデルの傾きは、クエチアピン, M1, M2, M4 および M5 がそれぞれ 0.0133 (0.00493 - 0.0216), 0.0102 (-0.240 - 0.260), 0.111 (0.00645e0.216), 0.0112 (0.00416 - 0.0182) および 0.0105 (-0.00478 - 0.0258) msec/ng/mL であった。クエチアピンおよび代謝物 (M2, M4) では統計的に有意な正の効果が検出されたが、代謝物 M1 と M5 では統計的に有意な効果は検出されなかった。

4.3 予測

本剤 300 mg 投与ときの定常状態における C_{max} の平均値はクエチアピンとその代謝物 M1, M2, M4 および M5 がそれぞれ 279, 10.8, 18.2, 344 および 107 ng/mL だった。それら C_{max} 値における dQTcF 値とその 95%片側信頼区間の上限を予測したところ、それぞれ 3.70 (5.66), 0.11 (2.37), 2.03 (3.63), 3.85 (5.87) および 1.12 (2.50) msec であり (表 22), dQTcF は 10 msec 未満と顕著な変化ではなかった。

5 考察

血漿中薬物 (クエチアピン, 代謝物 M1, M2, M4 および M5) 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (dQTcF 間隔) との関係性について、線形混合効果モデルを用いて、濃度-QTcF 解析を実施したところ、M1 および M5 を除き dQTcF 間隔に対する統計的に有意な正の効果が検出された (表 21 および図 15)。しかしながら、本剤 300 mg 投与時の C_{max} における推定 95%片側信頼区間の上限は 10 msec 未満であった (表 22)。The International Conference on Harmonisation (ICH)-E14 では、95%片側信頼区間の上限が 10 msec を超えないときに陰性としている[41]。したがって、観測された血漿中濃度域から推定される QTcF の変化は顕著ではなかった。また、構築したモデルを用いて外挿したところ、クエチアピンが 500 ng/mL のときに 95%片側信頼区間の上限

が 10 msec を超えると予測された。つまり、本剤を 1 日 1 回約 530 mg まで過量投与したときに、規制当局が関心をもつ基準値レベルである 10 msec を超えると予測された。

過去の文献では Chapel らが asenapine の through QT (TQT) 試験に陽性対象として、クエチアピンを用い、用量-反応解析を実施した[47]。また Potkin らは iloperidone の TQT 試験の陽性対象としてクエチアピンを用い、血漿中クエチアピン濃度と dQTcF 間隔の関係性を検討した[48]。両方の TQT 試験ともにクエチアピン IR 錠を 1 日 2 回 375 mg 投与したときのクエチアピン濃度がピークになるときの intensive ECG を測定した。本研究の結果と比較したところ、本研究では本剤を 1 日 1 回 300 mg 投与したときのクエチアピン濃度範囲 (0~500 ng/mL) を用いており、クエチアピン IR 錠を 1 日 2 回 375 mg 投与したときのクエチアピン濃度範囲 (0 ~ 3,000 ng/mL) とはクエチアピン曝露量が大きくことなるが、クエチアピン濃度と dQTcF の関係においては、正の効果が同様に傾向として見られた。

なお、国内臨床試験 [CL-0005, CL-0006, CL-0021, CL-0022 および CL-0023] で観察された QTcF 間隔および dQTcF 間隔の実測値は 450 msec 以下および 30 msec 以下がほとんどであり、480 msec または 60 msec を超えた値は認められなかった。

6 結論

血漿中薬物 (クエチアピン, 代謝物 M1, M2, M4 および M5) と QT/QTc との関係性を探索的に評価した試験 [CL-0006 (第 9 および 13 日), CL-0005 (6 週時), CL-0021 (8, 28 および 52 週時), CL-0022 (8, 28 および 52 週時), および CL-0023 (8, 12, 16 および 20 週時)] のデータを併合し、血漿中薬物 (クエチアピン, 代謝物 M1, M2, M4 および M5) 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (dQTcF 間隔) との関係性を探索的に検討した。その結果、M1 および M5 を除き dQTcF 間隔に対する統計的に有意な正の効果が検出されたが、第 I 相試験で得られた本剤

300 mg 投与時の C_{\max} における推定 95%片側 CI の上限は 10 msec 未満であり、観測された血漿中濃度域から推定される QTcF の変化は顕著ではなかった。

クエチアピン IR 錠の最高用量 (375 mg を 1 日 2 回) の反復投与により QT/QTcF 間隔の延長作用が認められていることから、クエチアピソフマル酸塩は QT/QTc 間隔延長作用を有するものとする。しかしながら、本剤を 1 日 1 回 300 mg 投与したときの dQTcF の変化は顕著ではなく、リスク・ベネフィットを考えた上で、QT/QTc 延長作用を有する他の薬剤との併用や、曝露量に影響を与える薬剤との併用、ハイリスク集団への投与に関する注意喚起を追加することで安全に投与できることが判った。

表 18 QT/QTc 評価をした国内臨床試験の概要

試験番号	試験タイトル	投与例数	用量	QT/QTc 評価時点
CL-0005	第 II 相試験 －大うつ病性障害患者における有効性，安全性および薬物動態の検討－	172 例	プラセボ 50 mg/day 150 mg/day 300 mg/day	6 週時
CL-0006	FK949E 第 I 相試験－大うつ病性障害患者を対象とした FK949E 錠 50 mg と FK949E 錠 150 mg の薬物動態の比較－	16 例	150 mg/day	第 9 および 13 日
CL-0021	FK949E 第 II/III 相試験－双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較および非盲検非対照継続投与試験－	430 例	プラセボ 150 mg/day 300 mg/day	8, 28 および 52 週時
CL-0022	FK949E 高齢者対象長期投与試験－高齢双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした長期投与試験－	20 例	150 mg/day 300 mg/day	8, 28 および 52 週時
CL-0023	FK949E 第 III 相試験－双極性障害患者の大うつ病エピソードを対象とした製剤切り替え時の影響検討試験－	22 例	150 mg/day 300 mg/day	8, 12, 16 および 20 週時

FK949E：本剤（クエチアピン XR 錠）

Note：すべての試験で本剤（クエチアピン XR 錠）を用いた

表 19 解析に用いた試験のサンプリングポイント数

試験番号	用量	例数	VISIT	点数
CL-0005	プラセボ	42	6 週	42
	50 mg/day	36		36
	150 mg/day	32		32
	300 mg/day	35		35
CL-0006	150 mg/day	16	DAY 9 : 投与前, 投与後 4, 6, 10 および 24 時間 DAY 13 : 投与前, 投与後 4, 6, 10 および 24 時間	160
CL-0021	プラセボ	120	8, 20, 28 および 52 週	397
	150 mg/day	58		171
	300 mg/day	142		425
CL-0022	150 mg/day	7	8, 28 および 52 週	16
	300 mg/day	5		13
CL-0023	150 mg/day	2	8, 12, 16 および 20 週	8
	300 mg/day	10		39

Note : すべての試験で本剤 (クエチアピン XR 錠) を用いた

表 20 併合データセットの被験者背景の要約統計量

Demographic parameter at baseline (Unit)	Statistics/Category	Total (N = 505)
Gender	Male/Female	253/252
Age (years old)	Median (Min - Max)	38 (20 - 81)
Body weight (kg)	Median (Min - Max)	22.9 (13.9 - 44.8)
Height (cm)	Median (Min - Max)	164.2 (138.5 - 188.2)
Body Mass Index (kg/m ²)	Median (Min - Max)	61.4 (35.7 - 129.5)

表 21 血漿中クエチアピンおよび代謝物（M1, M2, M4 および M5）濃度と QTc 間隔との関係

Analyte	Parameter	Estimate	P-value	95%Confidence Interval
Quetiapine	Intercept [msec]	0.146	0.791	(-0.935,1.23)
	Slope [msec/(ng/mL)]	0.0133	<0.05	(0.00493,0.0216)
M1	Intercept [msec]	1.02	0.117	(-0.256,2.30)
	Slope [msec/(ng/mL)]	0.0102	0.936	(-0.240,0.260)
M2	Intercept [msec]	0.446	0.419	(-0.637,1.53)
	Slope [msec/(ng/mL)]	0.111	<0.05	(0.00645,0.216)
M4	Intercept [msec]	0.0876	0.876	(-1.01,1.19)
	Slope [msec/(ng/mL)]	0.0112	<0.05	(0.00416,0.0182)
M5	Intercept [msec]	0.533	0.381	(-0.661,1.73)
	Slope [msec/(ng/mL)]	0.0105	0.178	(-0.00478,0.0258)

M1: 7-hydroxy *N*-desalkyl quetiapine, M2: 7-hydroxy quetiapine, M4: sulfoxide metabolite, M5: *N*-desalkyl quetiapine (norquetiapine), QTcF: corrected QT using Fridericia's method

Note: QTc 間隔は Friderica 式を用いて補正した QTcF のベースライン (0 週時) からの変化量を dQTcF と定義した

表 22 臨床用量である本剤 300 mg 投与時の C_{max} における dQTcF への影響

Analyte	C_{max} (ng/mL)	Mean predicted (msec)	Upper limit of 95% one- sided confidence interval (msec)
Quetiapine	279	3.70	5.66
M1	10.8	0.11	2.37
M2	18.2	2.03	3.63
M4	344	3.85	5.87
M5	107	1.12	2.50

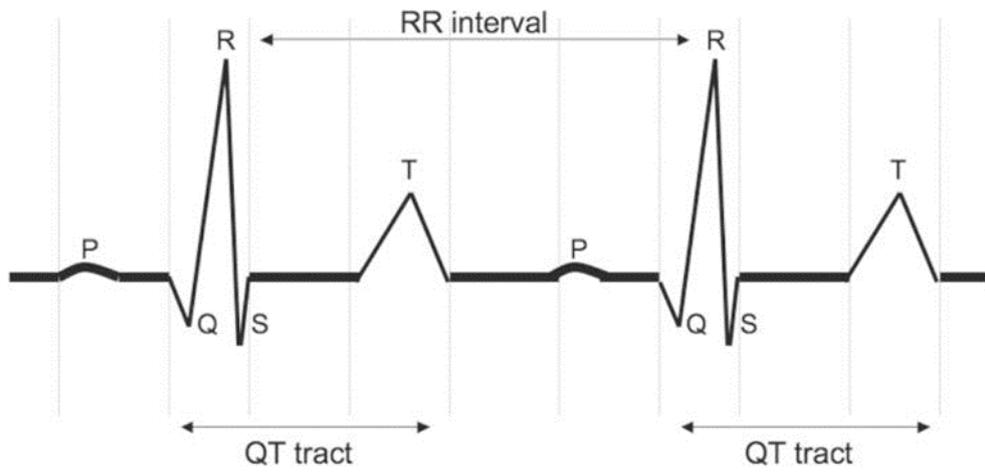


図 13 心電図における QT 間隔

Di Iorio et al. *Clin Kidney J.* 2013; 6(2): 137-143. Fig.1 から引用[42]

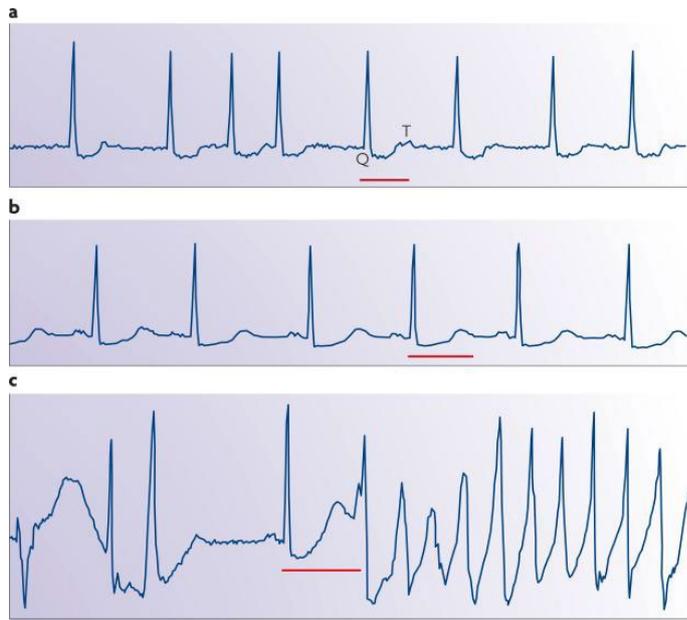


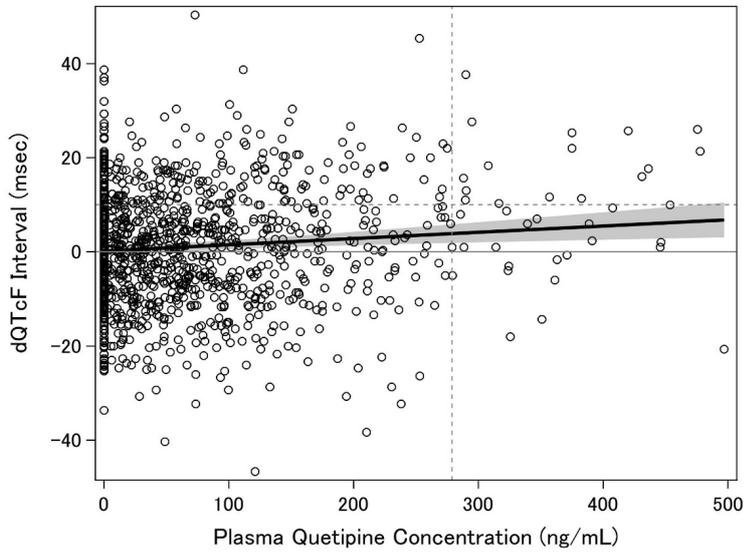
図 14 QT 間隔の延長と torsades de pointes

Wilke et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6(11): 904-916. Figure 3 から引用[43]

不整脈薬 dofetilide を投与したときの心電図

a: dofetilide 投与前の QT 間隔 (420 msec), b: dofetilide 単回投与後 QT 間隔の延長 (560 msec), c: Torsades de pointes エピソード直後の心電図

A



B

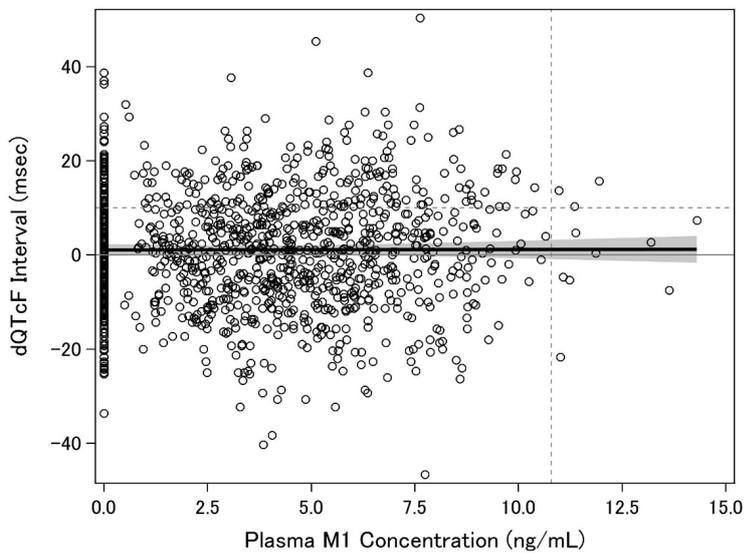
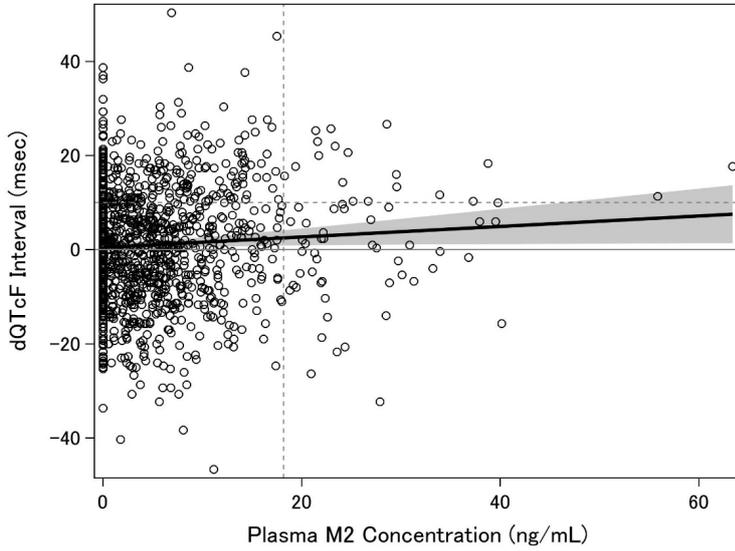


図 15 血漿中薬物濃度と QTc 間隔との関係

A: 図の実線はクエチアピンの薬物濃度-QT モデルから推測された平均値，バンドはその平均の 90%信頼区間，縦の点線は 300 mg/日投与したときの C_{max} の平均値 279 ng/L，横の点線は閾値 10 msec を示す

B: 図の実線は M1 の薬物濃度-QT モデルから推測された平均値，バンドはその平均の 90%信頼区間，縦の点線は 300 mg/日投与したときの C_{max} の平均値 10.8 ng/L，横の点線は閾値 10 msec を示す

C



D

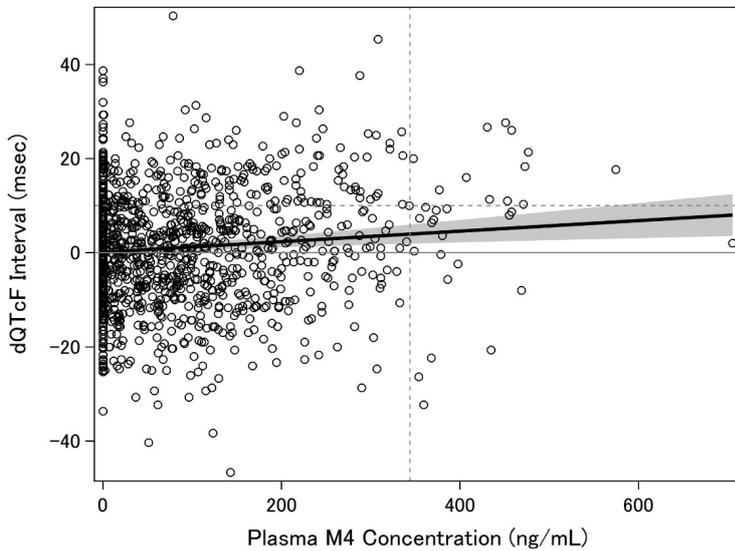


図 15 血漿中薬物濃度と QTc 間隔との関係

C: 図の実線は M2 の薬物濃度-QT モデルから推測された平均値, バンドはその平均の 90%信頼区間, 縦の点線は 300 mg/日投与したときの C_{max} の平均値 18.2 ng/L, 横の点線は閾値 10 msec を示す

D: 図の実線は M4 の薬物濃度-QT モデルから推測された平均値, バンドはその平均の 90%信頼区間, 縦の点線は 300 mg/日投与したときの C_{max} の平均値 344 ng/L, 横の点線は閾値 10 msec を示す

E

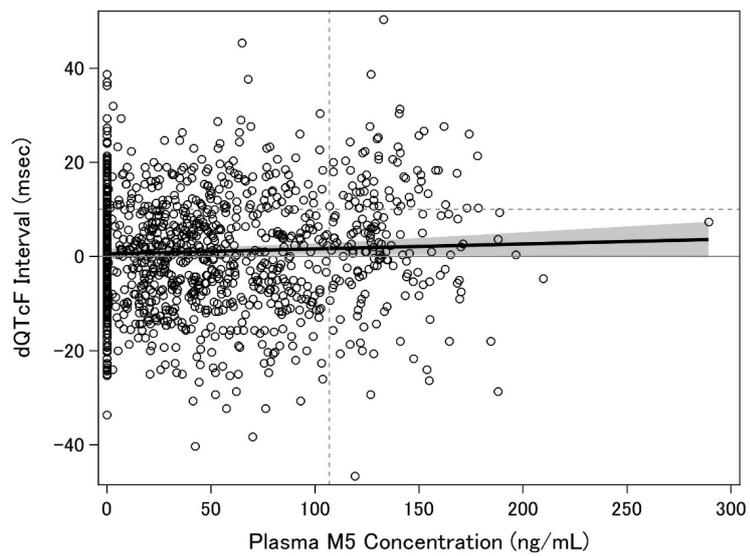


図 15 血漿中薬物濃度と QTc 間隔との関係

E: 図の実線は M5 の薬物濃度-QT モデルから推測された平均値, バンドはその平均の 90%信頼区間, 縦の点線は 300 mg/日投与したときの C_{\max} の平均値 107 ng/L, 横の点線は閾値 10 msec を示す

第3章 総合考察：Modeling and Simulation の医薬品開発におけるさらなる応用について

1 イントロダクション

1.1 臨床試験のデザイン

臨床試験は、その試験の臨床開発期間における実施時期および目的によって薬物動態試験、探索的試験、検証的試験、治療的使用に分類される（表 23）。薬物動態試験ではその目的から、健康な志願者または特定のタイプの患者を対象として実施される。探索的試験では、明確に定義された限られた患者集団、検証的試験では意図した適応および対象患者群、そして治療的使用では一般的な患者や特殊な集団を対象として実施される。したがって、医薬品開発の相が進むにつれ、対象集団の定義も広くなり、より大規模でより長期の試験で、より多様な患者の集団が対象となる。一方で、臨床開発が進むにつれ用法用量が適切になっていくため、必然的に用量幅は初期臨床試験と比べて狭くなる。

1.2 医薬品開発における薬物動態解析

医薬品開発では、ヒトでの初期の第 I 相試験や探索的臨床試験から、安全性・有効性を検証する第 III 相試験にいたるまで様々な場面で薬物動態解析が行われている。PK/PD 解析や用量反応関係に代表されるように、用量、薬物動態および薬力学の関係を把握しておくことは、医薬品の有効性や安全性を予測し、適正な用法および用量を設定する上で有用な情報を与える。

代表的な薬物動態試験に、第 I 相である治験薬を初めてヒトに投与する試験（ヒト初回投与試験：First-in-Human）がある。ヒトの薬物動態に加え、初期のヒトの安全性および忍容性を確認する目的で実施される。その他、医薬品開発における薬物動態解析を利用した臨床薬理試験の例を表 24 に示した。これら臨床試験結果で新たに得られたデータは、次相の試験計画に影響を与えるため、医薬品開発戦略は開発中にしばしば修正され、臨床薬理試験も目的に応じて追加実施される。

また、薬物動態の検討を主目的としない探索的試験および検証的試験では、ほとんどの場合、採血回数が少ないスパスサンプリングでの薬物動態評価となり、モデルを用いた母集団薬物動態解析が必要となる。

近年ではコンピューターサイエンスの進展とともに、大規模臨床試験を併合したデータを用いた M&S アプローチによって、単一の臨床試験結果では見出せなかったような知見や情報が新たに得られるようになった。1.1 で述べたように、薬物動態試験では一般的に健常成人を対象に幅広い用量で、探索的試験では限られた条件ではあるが患者対象で、それぞれ臨床試験を実施するため、複数の臨床試験を併合したデータを用いた M&S を実施することによって、お互いのデータを補った Modeling が可能となり、様々な条件での Simulation が可能となる。

1.3 医薬品における Modeling and Simulation の利点と欠点について

M&S は、現実問題をコンピュータ上で安全かつ効率的に分析ができ、かつ様々な問題をモデル化し、検証・理解を繰り返すことで、複雑なシステムをより良く理解し意思決定を導き出すことができる。M&S の実行は Excel を利用した表計算とは異なり、対話する形で Modeling を進めることでシステムの理解を深め、様々な条件で Simulation することにより、意思決定を迅速に支援することができる。また Simulation は、様々な仮定・仮説をシナリオに取り入れて実験する安全な方法である。正しい意思決定を導き出すために、Simulation でテストを繰り返すことは大変重要である。

医薬品開発における M&S では、実際の臨床試験を実施する前の段階で Clinical Trial Simulation (CTS) を様々な条件で行い、検討することができる。すなわち、M&S によって生体内システムをデジタルで表現した臨床試験を実施しているとも言える。実際にヒトを使った臨床試験を行うのは、莫大なコストと時間がかかり実用的ではない。CTS は、実際の臨床試験を実施するよりも安価で時間がかからず、何よりも被験者の不必要なリスクを被ることなく、様々なシナリオを事前にテストすることが可能である。また M&S は経時データを取り扱うことができることもメリッ

トの一つである。これはある時点と時点を比較した解析とは異なり、時間の経過が **Simulation** に含まれることで詳細なレベルの生体内システムの動作を観察することができ、より多くの情報を取得することができる。

これらを実現するためには、実施したい **Simulation** 条件の情報がモデルに含まれていること、つまり **Modeling** に必要なデータが臨床試験で得られるように、臨床試験を戦略的に計画・実行することが重要である。したがって、臨床試験をすべて **M&S** に置き換えることはできない。なぜなら臨床試験と **M&S** は相補的な関係にあり、片方だけでは信頼できないからである。また、仮説を基に計画された臨床試験結果で **Modeling** ができたのか、モデルの妥当性を確立することも必要である。ファーマコメトリシヤンは実際にモデルの挙動を確認しながら、モデルの構造や仮説部分の動きを理解し検証すること、臨床試験データの実測値を用いて **Simulation** を行い、得られた結果と実測値を比較するモデルバリデーションが大切になる。モデルの妥当性を確認した上で、**Simulation** 結果を適切に図示して、不確実性も加味した意思決定ができるように支援することが重要だろう。モデルには仮説が多く含まれ、数式の置き方、作り方、データ処理の精度で結果が大幅に変わってしまう可能性がある。また、モデルの信頼性や **Simulation** 結果の不確実性を数値化し、リスクを定量化する必要がある。それらを踏まえて計画的に臨床試験データを得て **Modeling** と **Simulation** を実施することで、厳密な精度の高い予測結果を提供することがはじめて可能になるのである。

加えて、**M&S** は臨床試験では実現できない条件で推測できることも利点である。例えば、成人のモデルを外挿することにより、小児試験の **Simulation** が可能になる。しかしながら、先に述べた通り、外挿可能性については十分に検討を行い、モデルが小児に外挿可能である根拠を提示したのちに **Simulation** を実施すべきである[50-52]。

1.4 Model Informed Drug Development について

医薬品開発成功確率の向上，医薬品開発プロセスの質の向上，開発戦略の最適化によるコスト削減・開発期間の短縮を期待して，MIDD アプローチを利用した開発戦略策定および定量的意思決定が積極的に利用されている。MIDD の例の一部を表 25 に示した[53]。MIDD を戦略的に推進することにより，医薬品の適正使用や医薬品開発の加速に貢献でき，ひいては患者への利益および生命科学への貢献に寄与することが期待できる。このような利点から，MIDD 遂行に必須な M&S 手法は，多くの規制当局でも数多く受け入れられている。

2 総括

双極性障害のうつ症状治療を適応とするクエチアピソフマル酸塩徐放錠の開発を例に，臨床第 I 相から III 相までの大規模臨床試験データを用いた M&S による薬物動態解析の医薬品開発への応用に取り組んだ。

第 1 章では，大うつ病エピソードを持つ双極性障害患者を対象として実施された第 II/III 相試験 [CL-0021] から得られた本剤 150 mg および本剤 300 mg 投与時の未変化体薬物濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した。本解析は症例数 322 例，濃度ポイント数 1,162 点を解析対象として実施した。クエチアピソの血漿中濃度推移は，1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより良く記述することができた。CL/F および V/F について共変量を探索した。CL/F の共変量候補として，体重，年齢，性別，ALT，AST，ビリルビン， γ -GTP，血小板，総蛋白およびアルブミンを，V/F の共変量候補として体重，年齢，性別およびアルブミンを検討した。その結果，クエチアピソの CL/F には γ -GTP が，V/F には体重が有意な共変量となることが示唆された。しかしながら， γ -GTP や体重が曝露量に与える影響は限定的であった。

探索的に MADRS スコアの治療 I 期最終観察時に対するベースラインからの変化量と AUC の関係を検討したところ、本剤 300 mg 投与時において得られた AUC の範囲では MADRS スコアの変化量の血漿中クエチアピン曝露量に対する相関関係は認められなかった。

第 2 章では、国内臨床試験で QT/QTc 評価を実施した製剤間の薬物動態比較試験 [CL-0006]、第 II 相試験 [CL-0005]、第 II/III 相試験 [CL-0021]、高齢者試験 [CL-0022] および製剤切替試験 [CL-0023] の 5 つの臨床試験データを併合し、血漿中薬物（クエチアピン、代謝物 M1, M2, M4 および M5）濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ $eQTcF$ 間隔）との関係性を探索的に検討した。その結果、M1 および M5 を除き $dQTcF$ 間隔に対する統計的に有意な正の効果が検出されたが、第 I 相試験 [CL-0009] で得られた本剤 300 mg 投与時の C_{max} における推定 95%片側 CI の上限は 10 msec 未満であり、観測された血漿中濃度域から推定される QTcF の変化は顕著ではなかった。クエチアピソフマル酸塩は QT/QTc 間隔延長作用を有することが過去の報告より明らかであったが、本剤を 1 日 1 回 300 mg 投与したときの $dQTcF$ の変化は顕著ではなく、リスク・ベネフィットを考えた上で、QT/QTc 延長作用を有する他の薬剤との併用や、曝露量に影響を与える薬剤との併用、ハイリスク集団への投与に関する注意喚起を追加することで安全に投与できることが分かった。

以上のことから、双極性障害のうつ症状治療薬クエチアピソフマル酸塩徐放錠の開発における M&S の応用に取り組んだ。本研究では、本剤の母集団薬物動態解析による薬物動態学的変動に影響を与える患者要因の特定、および臨床用量における QT 間隔の延長の程度の定量的な評価を新たに行った。M&S を用いて薬物動態と有効性および安全性の関係を確度高く評価することで、医薬品の適正使用に貢献できたと考えられる。続いて M&S を用いた医薬品開発におけるさらなる応用について考察した。本剤で用いた手法以外にも、M&S を医薬品開発プロセスの中で戦略的に推進することで、定量的意思決定および開発戦略策定に貢献でき、その結果、医薬品開発成功率の向上、医薬品開発プロセスの質の向上、開発戦略の最適化によるコスト削減・開発期間の短縮が期待できると考えられた。

表 23 臨床試験の種類とその目的

試験の種類	試験の目的
臨床薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> • 忍容性評価 • 薬物動態, 薬力学的検討 • 薬物代謝と薬物相互作用の探索 • 薬理活性の推測
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> • 目標効能に対する探索的使用 • 次の試験のための用法用量の推測 • 検証的試験のデザイン, エンドポイント, 方法論の根拠を得ること
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> • 有効性の証明/確認 • 安全性プロファイルの確立 • 承認取得を支持するリスク・ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること • 用量反応関係の確立
治療的使用	<ul style="list-style-type: none"> • 一般的な患者または特殊な患者集団および(または)環境におけるリスク・ベネフィットの関係についての理解をより確実にすること • より出現頻度の低い副作用の検出 • 用法・用量をより確実にすること

ICH-E8 表 1 の一部を抜粋[54]

表 24 臨床薬理試験の一例

内因性要因の検討	外因性要因の検討	医薬品候補化合物が与える影響を調べる試験
高齢者・小児試験	食事の影響試験	Through QT 試験
性差試験	薬物相互作用試験	PK/PD 試験
肝機能障害者試験	生物学的同等性試験	
腎機能障害者試験		
薬物代謝酵素に関する試験		
その他 Special Population		
マスバランス試験		
絶対バイオアベイラビリティ試験		

表 25 Model-Informed Drug Development の例

開発段階	P1 試験前	P1 試験終了後の P2 試験準備段階	P2a 試験終了後の準備	P2b 試験終了後の準備	当局への申請準備	承認後
	薬剤の標的および標的外の作用のメカニスティックな理解	PoC ^{††} 試験の用量選択	薬物動態の変動に影響を与える患者集団の要因の特定	Pivotal P3 試験の動作特性	添付文書をサポートするための薬物動態学的変動に影響を与える患者要因の特定	特殊な集団の用量選択
	臨床有効用量の早期の評価	用量比例性の評価	健常人から患者への外挿	P3 試験の用量選択	添付文書をサポートするための曝露-反応関係の特性評価	未実施の薬物相互作用の評価
	MABEL [†] の決定	潜在的な薬物相互作用の理解の開始	曝露-反応関係の確認	競合品や標準治療との比較のためのメタアナリシス	患者や特殊な患者集団での最適な投与量の特定	製剤変更の評価
	ヒト初回用量設定	P2a 試験デザインの最適化	P2b 試験の用量選択			小児の用法用量の選択
	潜在的な食事の影響や薬物相互作用の最初の理解	QT 間隔の延長を評価するための薬物濃度-QT モデリング	リスク・ベネフィットの早期評価			既存データを適応追加に活用
	薬剤の標的および標的外の作用のメカニスティックな理解					ライフサイクルマネジメントのための新しい製剤/投与経路の可能性の特定

† Minimum Anticipated Biological Effect Level : 推定最小薬理作用量

†† Proof of Concept : 概念実証

付録

1 有効性評価項目

有効性評価項目を設定するにあたり、本剤は抗うつ薬ではないものの、国際的な診断基準である精神障害の診断と統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision : DSM-IV-TR）において、双極性障害と同じ気分障害に分類される大うつ病性障害に対する抗うつ薬の臨床評価方法を概説した「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 1 号）」（以下、抗うつ薬のガイドライン）[18]を参考にした。抗うつ薬のガイドラインでは、主要な有効性評価は、信頼性および妥当性が検討され国際的に普及した症状評価尺度を用いることが必要であり、評点基準が明確に設定されている HAM-D（Hamilton Depression Rating Scale : ハミルトンうつ病評価尺度）[55]または MADRS（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale）[56, 57]の使用が推奨されることが述べられている。また、副次評価項目として Clinical Global Impression（CGI）等を含めることが推奨される旨、述べられている。そのため、本剤のプラセボに対する優越性を検討する第 II/III 相試験 [CL-0021] では、MADRS を主要評価項目に設定し、HAM-D₁₇（17-item HAM-D）、CGI-BP-C（Clinical Global Impression-Bipolar Disorder Change）および CGI-BP-S（Clinical Global Impression-Bipolar Disorder Severity of illness）を副次評価項目に設定した。

引用文献

1. Maria A. Introduction to modeling and simulation. Winter Simulation Conference; 1997.
2. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会（平成 24 年 3 月）『新医薬品開発戦略 新たなナレッジマネジメントの潮流（Model-Based Drug Development 解説）』医薬出版センター
3. Rajman I. PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. Drug Discov Today. 2008;13(7-8):341-6.
4. Burman CF HB, Olsson P. Modelling and simulation to improve decision-making in clinical development. Pharmaceutical Statistics. 2005;4:47-58.
5. アステラス製薬株式会社 セロクエル®25mg 錠 添付文書
6. Medic G, Higashi K, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, Kahn RS. Dosing frequency and adherence in chronic psychiatric disease: systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:119-31.
7. Crisanchos MA, Thase ME. The role of quetiapine extended release in the treatment of bipolar depression. Adv Ther. 2010;27(11):774-84.
8. Eriksson L, Hallerback T, Jorgensen L, Carlborg A. Use of quetiapine XR and quetiapine IR in clinical practice for hospitalized patients with schizophrenia: a retrospective study. Ther Adv Psychopharmacol. 2012;2(6):217-26.
9. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. Pharm Res. 1995;12(3):413-20.

10. Chavda HV PC, Anand IS. Biopharmaceutics classification system. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2010;1(1):62-9.
11. アステラス製薬株式会社. ビプレッソ徐放錠 申請概要.
12. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):199-204.
13. 川上憲人. うつ病の疫学と国際比較. *日本臨床*. 2007;65(9):1578-84.
14. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet*. 2002;359(9302):241-7.
15. 寺尾岳・和田明彦 (2010) 『双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序』東京：新興医学出版社
16. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 9:47-51.
17. Isometsa E. Course, outcome and suicide risk in bipolar disorder: a review. *Psychiatria Fennica*. 1993(24):113-24.
18. 抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 薬食審査発 1116 第 1 号 (平成 22 年 11 月 16 日)
19. Saller CF, Salama AI. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;112(2-3):285-92.
20. Gefvert O, Bergstrom M, Langstrom B, Lundberg T, Lindstrom L, Yates R. Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;135(2):119-26.

21. Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 8:30-40.
22. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical Pharmacokinetics*. 2001;40(7):509-22.
23. Nyberg S, Jucaite A, Takano A, Kagedal M, Cselenyi Z, Halldin C, et al. Norepinephrine transporter occupancy in the human brain after oral administration of quetiapine XR. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(10):2235-44.
24. McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan M, Konarski JZ. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(9):1211-9.
25. Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, et al. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 5:40-8.
26. Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT1A receptor agonism. *Brain Res*. 2002;956(2):349-57.
27. Pira L, Mongeau R, Pani L. The atypical antipsychotic quetiapine increases both noradrenaline and dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 2004;504(1-2):61-4.
28. 杉岡信幸、高田寛治. 薬物動態解析. *Medical Technology*. 2008;36(3):252-6.
29. Murasaki M, Koyama T, Kanba S, Takeuchi M, Shimizu Y, Arita E, et al. Correction to: Multi-center, randomized, double-blind, placebocontrolled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(10):3079-80.
30. Kanba S, Murasaki M, Koyama T, Takeuchi M, Shimizu Y, Arita E, et al. Long-term mood/antidepressant effects of quetiapine extended-release formulation: an open-label, non-

- controlled extension study in Japanese patients with bipolar depression. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):198.
31. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. February 1999.
 32. European Medicines Agency. Draft guideline on reporting the results of pharmacokinetic analyses. 2006.
 33. 母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン. 薬生薬審発 515 第 1 号 (令和元年 5 月 15 日)
 34. Wang Y. Derivation of various NONMEM estimation methods. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2007;34(5):575-93.
 35. Kimko HC, Reece SS, Holford NH, 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):568-77.
 36. Zhou D, Bui KH, Li J, Al-Huniti N. Population pharmacokinetic modeling of quetiapine after administration of seroquel and seroquel XR formulations to Western and Chinese patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(11):1248-55.
 37. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011;13(2):143-51.
 38. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1351-60.
 39. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-9.

40. 船渡川伊久子・船渡川隆. 母集団薬物動態解析の基礎：線形混合効果モデル・非線形混合効果モデルの数理. 計量生物学. 2016;36:S33-S48.
41. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs: E14. Geneva, Switzerland: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
42. Di Iorio B, Bellasi A. QT interval in CKD and haemodialysis patients. Clin Kidney J. 2013;6(2):137-43.
43. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(11):904-16.
44. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. Chest. 1990;98(2):482-4.
45. Bonate PL. The effects of active metabolites on parameter estimation in linear mixed effect models of concentration-QT analyses. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2013;40(1):101-15.
46. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.
47. Chapel S, Hutmacher MM, Haig G, Bockbrader H, de Greef R, Preskorn SH, et al. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. J Clin Pharmacol. 2009;49(11):1297-308.
48. Potkin SG, Preskorn S, Hochfeld M, Meng X. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(1):3-10.

49. Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8(4):343-51.
50. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Final Concept Paper. Pediatric Extrapolation. (ICH-E11A) 2017 Oct.
51. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018 Oct.
52. Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry: General clinical pharmacology considerations for pediatric studies for drugs and biological products. 2014 Dec.
53. EFPIA MID3 Workgroup; Marshall SF, Burghaus R, Cosson V, Cheung SY, Chenel M, et al. Good Practices in Model-Informed Drug Discovery and Development: Practice, Application, and Documentation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016;5(3):93-122.
54. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. 臨床試験の一般指針(ICH-E8). 1998 Apr 21.
55. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-96.
56. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9.
57. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1978(271):5-27.

謝辞

本学位論文の作成にあたり，ご指導ならびにご鞭撻を賜りました国立大学法人筑波大学生命環境系 繁森 英幸教授に謹んで深謝の意を表します。ご審査賜りました国立大学法人筑波大学 生命環境系 内海 真生教授，山田 小須弥准教授，宮前 友策准教授に謹んで深謝の意を表します。

本研究の機会を与えて下さいました，アステラス製薬株式会社・臨床薬理部部長 加山 誠博士，同グループリーダー小松 完爾氏，元アステラス製薬株式会社・同部長 村上 学博士に心から感謝申し上げます。本研究は，元アステラス製薬株式会社・臨床薬理部 片島 正貴博士および貝原 徳紀博士の終始ご懇篤なご指導ご助言のもとに遂行したものであり，厚く御礼申し上げます。本解析の際にご尽力頂きました元アステラス製薬株式会社の高田祥世博士，アステラス製薬株式会社の野村 有希氏に厚く御礼申し上げます。

最後に，日常の議論を通じ，多くの知識や示唆を頂きましたアステラス製薬株式会社の **Clinical Pharmacology and Exploratory Development** の皆様，G6949 プロジェクトの皆様，AstraZeneca 社の皆様，繁森研究室の皆様に深く感謝致します。

発表論文目録

1. Risa Fukushi, Yuki Nomura, Masataka Katashima, Kanji Komatsu, Yuichiro Sato, Akitsugu Takada. Population Pharmacokinetics Analysis of Quetiapine Extended-release Formulation in Japanese Patients with Bipolar Depression. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(6):1067-76 e2.
2. Risa Fukushi, Yuki Nomura, Masataka Katashima, Kanji Komatsu, Yuichiro Sato, Akitsugu Takada. Prolongation of Quetiapine Fumarate in Late Stage of Clinical Development Using Concentration-QTc Modeling and Simulation in Japanese Patients With Bipolar Disorder. *Clinical Therapeutics*. 2020; 42(8):1483-93 e1.