





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1657 号	氏 名	宮 崎 健 太 郎
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	久保田 理恵	
	(副査) 北里大学教授	岡田 信彦	
	(副査) 北里大学教授	鈴木 雄介	
	(副査) 北里大学教授	成川 衛	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Research on the factors associated with placebo response in clinical trials for Vasomotor Symptoms  (血管運動神経症状を対象とした臨床試験におけるプラセボ反応に関連する因子の検討)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>血管運動神経症状（ホットフラッシュ及び夜間の発汗）は更年期に起こる様々な症状の中で生活の質への影響が最も大きい症状である。近年、そのメカニズムの解明が進む中、新たな作用機序を有する薬剤の開発が行われている。しかしながら、本領域の臨床試験ではプラセボ反応が非常に高く表れることが知られており、新規薬剤の臨床試験においてプラセボと比較した十分な有効性を示せないことが多く、現在までホルモン補充療法以外の医薬品の選択肢は非常に限られている。このような背景のもと、宮崎氏は、血管運動神経症状を対象とした臨床試験におけるプラセボ反応に影響を及ぼす因子の検討が臨床試験の成功率の改善及び新規薬剤の開発促進に繋がると考え、臨床試験の主要評価項目として用いられることが多い「ホットフラッシュの頻度の変化量」をプラセボ反応の大きさの指標として用い、これに関連する因子について検討した。また、一般的に血管運動神経症状には個人差があり、臨床試験では可能な限り均一の集団が対象となるものの実臨床では症状や治療効果のばらつきも問題となっているため、臨床試験の質向上への寄与を目指して、プラセボ反応のばらつきに関連する因子の検討も併せ行った。これらの研究結果を踏まえ、今後、血管運動神経症状を対象とする臨床試験を立案する際に考慮すべき事項について考察した。研究の概要を以下に示す。</p> <p>先ず、血管運動神経症状を対象とした薬剤のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験に関する試験結果を MEDLINE 等を用いて検索した。選択基準は、ホットフラッシュを有する女性を対</p>			

象としてホルモン補充療法等の薬剤を用いた臨床試験であり、ホットフラッシュの頻度の変化量が評価されているものとし、45 試験を研究対象として抽出した。プラセボ反応に影響を及ぼす可能性のある要因を検討するため、臨床試験デザインの観点、被験者要因の観点、臨床試験の実施要因の観点等から計 18 種のデータを抽出した。これらを基にプラセボ反応の大きさに関連する因子を検討するため、サンプルサイズで重み付けした各試験におけるプラセボ反応の大きさを応答変数とするメタ回帰分析を行った。単変量メタ回帰分析によりプラセボ反応の大きさとの関連が示唆された因子を用いて多変量メタ回帰分析を実施した結果、関連する要因として「治療期間」、「投与群数」、「BMI 値」、「試験薬の種類（その他の代替療法）」、「乳がん患者（組入れ可）」が示された。

次いで、プラセボ反応のばらつきに関連する因子を検討するため、変動係数 (CV: Coefficient of variation) を応答変数とする重回帰分析を行った。単回帰分析によりプラセボ反応のばらつきとの関連が示唆された因子及びプラセボ群の症例数を用いて重回帰分析を実施した結果、CV に関連する要因として「ベースライン時のホットフラッシュの頻度」「閉経状態（閉経前含む）」が示された。

これらの研究結果を踏まえて、宮崎氏は、血管運動神経症状を対象とした新規薬剤の臨床試験を計画する際には、各国でのガイドラインや治療環境に関する情報を十分に収集・分析した上で、本研究結果を踏まえてプラセボ反応の影響を極力抑えるために、試験デザインの工夫や投与対象となる被験者の選択基準の設定が重要としている。具体的には、被験者への負担となる前治療期間を設定する必要はなく、実薬群とプラセボ群を合わせた投与群数を必要最小限とし、短期及び中期での有効性評価を行うデザインを考慮すること、被験者選定の基準として極端に高い BMI 値を除くこと、血管運動神経症状の原因が内因性のエストロゲン低下由来ではない患者は別試験とすること等である。更に、ホットフラッシュの評価は被験者の主観的評価であり、試験薬の情報が被験者の心理に影響していることから、プラセボ反応に影響する被験者の心理的な要素を可能な限り排除する工夫に関する研究が望まれると結論している。

宮崎氏の研究は、新たな作用機序の薬剤の登場が待たれる血管運動神経症状の領域において、臨床試験の成功率及び質の向上に寄与する重要な知見を提供する有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として投稿受理されている。

以上の研究成果は、今後の血管運動神経症状を対象とした臨床試験の成功及び新規薬剤の開発促進に貢献することが期待され、博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上