

# 学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

氏名：宮崎 健太郎



## 【題目】

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)

## 【背景・目的】

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社会生活を  
含む生活の質への影響が最も大きい症状である。血管運動神経症状を適応症とした薬剤は主にエストロ  
ゲン等を含むホルモン補充療法と呼ばれる薬剤であるが、2002年のWomen's Health Initiative Study  
やその他の研究において冠動脈疾患や発がんリスクの可能性が指摘されたことから、それ以降はホルモ  
ン補充療法を積極的に用いない風潮が継続している。

血管運動神経症状の治療薬を対象とした臨床試験は米国を初め世界中で行われており、FDA(米国食  
品医薬品局)のガイダンスでは、検証的試験においてプラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験に  
より投与開始4週時及び12週時のホットフラッシュの頻度と重症度を主要評価項目として設定するこ  
とが必須とされる。しかしながら、本領域におけるプラセボ反応は最大60%と非常に高く表れることが  
知られており、結果としてプラセボと比較して十分な有効性を示せないことが多く、血管運動神経症状に  
対する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。その結果、非ホルモン薬の適応外  
使用や自己判断でのハーブ等の代替療法が使用されることが多い。

近年、女性の社会進出が世界的に喫緊の課題になっていることと時期を同じくしてホットフラッシュ  
が発生するメカニズムの解明が進んでおり、新たな作用機序を有する非ホルモン薬の開発が開始されて  
いる。このような状況を踏まえ、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  
及ぼす因子を検討することが、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る。

そこで、一定の基準を設けて過去に実施された臨床試験を選択し、主要評価項目として最も用いられる  
ことの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、それに関連する因  
子について検討した。プラセボ反応の大きさについてはこれまでに多くの研究がなされているものの、質  
の高い臨床試験をより多く集めプラセボ群に特化したメタアナリシスを行ったことが本研究の特徴であ  
る。さらに、予備的な解析により試験薬とプラセボの間で統計的有意差が見られた臨床試験では、そうで  
ない試験に比べて、試験薬群、プラセボ群共に変化量のばらつきである変動係数(CV: Coefficient of  
variation)が小さいことが示唆された。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。こ  
のため、プラセボ反応のばらつきに関連する因子の検討も臨床試験の質向上に寄与できるものと考えた。  
なお、プラセボ反応のばらつきに着目した研究はこれまでに実施されていない。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。

## 【方法】

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, Embase, BIOSIS Previews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象とし、ホルモン補充療法、非ホルモン薬又はハーブ等の代替療法を用いてホットフラッシュの頻度の変化量が評価されている2000年1月から2020年8月までに英語で論文が公表された試験とした。収集した論文からプラセボ反応に影響を及ぼす可能性のある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、合計18のデータ〔数値データ：論文発行年、前治療期間、治療期間、参加施設数、全体症例数、プラセボ群の症例数、投与群数、平均年齢、BMI値、ベースライン時のホットフラッシュの頻度、カテゴリカルデータ：試験薬の種類（ホルモン補充療法/非ホルモン薬/その他の代替療法）、投与経路（経口/その他）、試験実施地域（US含む/含まない）、乳がん患者（組入れ可/不可）、ホットフラッシュの重症度（中等度から重度/全て）、試験デザイン（並行群間/クロスオーバー）、前治療期間中のプラセボ投与（有/無）、閉経状態（閉経後/周閉経期含む/閉経前含む）〕を抽出した。

研究1では、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おける説明変数の選択には有意水準  $p < 0.2$  を用い、選択された説明変数のうち多重共線性が見られたものについてはいずれか1つのみを選択した上で、多変量メタ回帰分析によりプラセボ反応の大きさに関連する因子を評価した。

研究2では、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、CVを応答変数とする重回帰分析を行った。単回帰分析における説明変数の選択には研究1と同様の方法を用い、重回帰分析によりプラセボ反応のばらつきに関連する因子を評価した。

## 【結果】

### 研究1：プラセボ反応の大きさに関連する因子の検討

研究対象として45試験を抽出した。単変量メタ回帰分析によりプラセボ反応の大きさと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、プラセボ反応の大きさとして定義したベースラインからのホットフラッシュの頻度の変化量に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（表1）。

表1 多変量メタ回帰分析の結果：プラセボ反応の大きさに関連する因子

説明変数	カテゴリー名 (カテゴリカルデータのみ)	回帰係数の推 定値	標準偏差	p 値
試験薬の種類	ホルモン補充療法	-	-	-
	非ホルモン薬	4.27	3.86	0.270
	その他の代替療法	13.65	4.60	0.003
乳がん患者	組入れ不可	-	-	-
	組入れ可	17.10	5.82	0.003
前治療期間中のプラセボ投与	プラセボ投与なし	-	-	-
	プラセボ投与あり	0.42	1.07	0.698
治療期間 (週)		-2.81	0.94	0.003
前治療期間 (週)		0.42	1.07	0.698
参加施設数		-0.01	0.04	0.794
投与群数		-2.95	1.47	0.045
BMI 値 (kg/m <sup>2</sup> )		-3.91	1.35	0.004

ベースライン時のホットフラッシュの頻度 (回/週)	-0.10	0.09	0.260
---------------------------	-------	------	-------

## 研究 2：プラセボ反応のばらつきに関連する因子の検討

研究 1 で抽出した 45 試験のデータを用い、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、プラセボ反応のばらつきとして定義した 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（表 2）。

表 2 重回帰分析の結果：プラセボ反応のばらつきに関連する因子

説明変数	カテゴリー名 (カテゴリカルデータのみ)	回帰係数の推定値	標準偏差	p 値
試験薬の種類	ホルモン補充療法	-	-	-
	非ホルモン薬	0.06	0.32	0.850
	その他の代替療法	0.70	0.43	0.113
閉経状態	閉経後	-	-	-
	周閉経期含む	0.04	0.36	0.905
	閉経前含む	1.50	0.47	0.004
前治療期間 (週)		-0.03	0.09	0.755
投与群数		-0.08	0.12	0.533
ベースライン時のホットフラッシュの頻度 (回/週)		-0.02	0.01	0.046
プラセボ群の症例数		-0.00	0.00	0.712

## 【考察】

血管運動神経症状を対象とした新規薬剤の開発において、臨床試験の適切なデザインの下にプラセボと比較した有効性を示すことは必須である。個々の試験におけるプラセボ反応の大きさや実薬の効果比較についてはこれまでに多く研究がなされてきたが、本研究では最新の試験を含めて質の高い臨床試験に焦点を絞り、プラセボ反応に関する解析を行った。

プラセボ反応の大きさ、すなわちベースラインからのホットフラッシュの頻度の変化量は、治療期間が長いほど、投与群数が多いほど、組入れ時の BMI 値が増えるほど大きくなることが示唆された。治療期間については、FDA が主要評価項目として 4 週時だけでなく 12 週時におけるプラセボと比較した際の有効性の評価を求めていることを支持する結果と考えられる。投与群数は、被験者がプラセボ群に割り当てられる可能性に影響する大きな要因であり、投与群数が多いことがプラセボ反応を大きくすることは被験者の心理に関係するものと推測できる。BMI 値については、ホットフラッシュの頻度との関連について一定の見解は出ていないものの、一般的に臨床試験を実施する際には極端に高い BMI 値を有する被験者は避けるべきと考える。また、興味深いことに、様々な領域における臨床試験で議論の続く前治療期間の設定や前治療期間中のプラセボ投与の有無は、本研究ではプラセボ反応の大きさに影響を与えないことが示唆された。

プラセボ反応のばらつきの指標である CV については、閉経前女性の組入れを可とした試験が閉経後女性のみ試験と比べて CV を大きくすることが示唆された。通常、ホットフラッシュは閉経に伴いエストロゲン値が減少することで起こるため、閉経前女性の組入れは特殊であることに留意が必要である。例えば、乳がんの既往合併があり、抗がん剤として使用されるタモキシフェン等の副作用として引き起こされたホットフラッシュを有する女性が考えられる。このような背景の違いは他の説明因子へ少なからず影響している可能性があり、症状は同じでも疾患原因を統一することが臨床試験の成功率を上げることが示唆された。

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、まず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、臨床試験の相に合わせた適切な有効性及び安全性確認のための項目を設定する必要がある。その上で、今回の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が重要と考える。具体的な提言としては、被験者への負担となる前治療期間（プラセボ投与の有無は問わない）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（4週）及び中期（12週）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で、プラセボ反応による影響を可能な限り最小化し、臨床試験の成功率を少しでも高めることができると考える。更に本研究から、ホルモン補充療法を用いた臨床試験と比べ、その他の代替療法を用いた場合にプラセボによる変化量は小さいという結果が示唆された。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は明らかである。臨床試験のデザインによりプラセボ反応を最小化する工夫と共に、今後、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。

以上