





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1032号	氏 名	荒 川 明 雄
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学准教授 (副査) 北里大学准教授	伊藤 智夫 田辺 光男 西端 芳彦 成川 衛	   
〔論文題目〕 「神経障害性疼痛の臨床試験におけるプラセボ効果に寄与する因子の検討」			
〔論文審査結果の要旨〕 新規化合物を医薬品として世に出すためには、種々の基礎研究を積み重ねた上で、最終的には人を対象とした臨床試験を実施し、その有効性及び安全性を評価し確認するという過程が不可欠である。この臨床試験にはさまざまな方法（デザイン）があるが、特に中枢神経系疾患においては、プラセボを比較対照とした二重盲検比較試験が標準的かつ最も信頼性の高い方法として世界中で採用されている。しかし、時に予想しないほど高いプラセボ効果が発現し、臨床試験自体が失敗してしまうことがあるため、これらの領域における臨床試験で如何にプラセボ効果を管理するかは重要な課題とされている。近年、「痛み」に関する研究が盛んに行われ、神経障害性疼痛治療薬の開発が世界的に積極的に進められている。本領域においてもプラセボ対照比較試験の実施が必須とされており、プラセボ効果に寄与する因子に関する情報は試験計画の立案時及び結果の解釈時に有益である。このような状況の下、荒川明雄氏は、神経障害性疼痛の臨床試験におけるプラセボ効果の増大に寄与する因子について検討を行った。 荒川氏の研究では、1995年から2014年にかけての神経障害性疼痛に含まれる病態を対象としたプラセボ対照試験に関する情報を、MEDLINE 及び EMBASE データベース、並びに ClinicalTrials.gov 及び米国／日本で承認された薬剤の情報公開資料から収集した。収集された2,803試験のうち、本研究の目的に合致する71試験に関して詳細な情報を入手した。プラセボ効果の指標として2つの Responder Rate (50%RR、30%RR：ベースライン時の			

痛みのスコアが投与後に 50%以上あるいは 30%以上改善した被験者の割合) を従属変数とし、プラセボ効果に寄与する潜在的因子として、投与期間、投与群数、割り付け率、投与方法、施設あたりの症例数、症例組み入れ率、性別、年齢、ベースライン疼痛強度、罹病期間、脱落率、実施地域、試験実施時期（承認前後）を説明変数として用い、それらの関係を回帰分析等により検討した。

その結果、試験デザインや被験者背景が神経障害性疼痛の臨床試験におけるプラセボ効果の増大に寄与している可能性が示された。プラセボ効果は、中枢性より末梢性神経障害性疼痛で高く、末梢性神経障害性疼痛のなかでは帯状疱疹後神経痛や外傷性後神経障害性疼痛に比べて糖尿病性神経障害に伴う疼痛で高かった。帯状疱疹後神経痛ではプラセボ効果の大きさと年齢及びベースライン疼痛強度で強い相関が認められ、糖尿病性神経障害に伴う疼痛では投与期間、投与方法（固定用量か用量漸増法か）及びベースライン疼痛強度で強い相関が認められた。これらの結果から、痛みの強い患者を対象とすること、帯状疱疹後神経痛では年齢の高い患者（罹病期間が長い患者）を対象とすること、糖尿病性神経障害に伴う疼痛では固定用量デザインを用いることがプラセボ効果の抑制につながる可能性がある」と結論された。また、欧州及び米国の臨床開発ガイドラインでは、神経障害性疼痛という広義の適応症に関する承認取得を目指す場合には複数の病態で有効性を検証することが必要とされており、これまでに承認が得られた薬剤では帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対して臨床試験が実施されているが、プラセボ効果の大きさを考慮すると、外傷性後神経障害性疼痛も検討する病態の一つとして妥当と考えられる。

荒川氏の研究成果は、新たな治療薬に対する医療上の必要性が高い「神経障害性疼痛」の領域において、その臨床試験の成功を左右するプラセボ効果を適切に管理し、適正な薬効評価を行っていくための留意点を提供するという点で、実際的かつ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（Clinical Drug Investigation）に投稿され、掲載が受理されている。以上の研究成果は、今後の神経障害性疼痛に対する新たな治療薬の開発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