

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)

荒川 明雄

【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」

【背景・目的】

近年、痛みに関する研究が盛んに行われ、治療薬の開発が積極的に進められている。神経障害性疼痛は、急性疼痛と異なり、原因となった疾患や外傷の治癒とともに消失しない難治性の疼痛であり、神経の損傷部位により末梢性あるいは中枢性に分類され、それぞれに多くの疼痛疾患や病態が含まれる（末梢性：帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、三叉神経痛、外傷後神経障害性疼痛、複合性局所疼痛症候群、幻肢痛、神経根障害など、中枢性：脳卒中後疼痛、脊髄損傷後疼痛、多発性硬化症疼痛など）。神経障害性疼痛治療薬の臨床評価においては、痛みが主観的な感覚であることからプラセボ対照試験が必須である。欧州及び米国の医薬品開発ガイドランスでは、臨床開発後期に実施される検証試験として並行群による試験が推奨されており、さらに慢性の病態であることを考慮し、より長期間の評価が必要とされている。また、神経障害性疼痛には様々な病態が含まれるため、個別の病態ではなく、広義の適応症を目指す場合には複数の病態に対する有効性の検証が必要とされる。一方、神経障害性疼痛を対象とした臨床試験においてはプラセボ効果が臨床評価に大きな影響を与えることが知られており、既に有効性が確認された薬剤であっても次に実施する試験でプラセボに対する優越性が検証できない場合がある。これまでにプラセボ効果に影響を与える要因が検討されてきたが、評価期間が短期である試験あるいはクロスオーバーデザインによる試験等も含まれており、薬剤の有効性の検証能力が高い並行群間比較によるプラセボ対照試験のみを対象とした検討は行われていない。

本研究は、今後の疼痛治療薬の開発における臨床試験の成功確率の向上及び効率的な開発計画立案への方策を提言することを目的として、経口投与の薬剤における投与期間が4週間以上の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を対象とし、有効性の評価指標として **Responder Rate (RR)** を用いて、ロジスティック回帰分析によりプラセボ効果の増大に寄与する因子を検討した。

【方法】

1. データベース検索及び対象試験の選択

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を **MEDLINE** 及び **EMBASE** データベースを用いて抽出し、臨床試験結果が公開されている **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データの補完を行った。なお、有効性の主要評価項目が、**Numerical rating scale (NRS)** あるいは **100mm VAS** ではない試験、有効性の評価期間が4週間未満の試験、経口投与以外（注射剤、貼付剤）の試験、並行群間比較デザインではない試験（クロスオーバー試験、ランダム化治療中止試験）については対象から除外した。

2. プラセボ効果と潜在的因子の関係性の検討

プラセボ効果の指標として、神経障害性疼痛治療薬の臨床試験において有効性評価で汎用されている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)を使用した。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)を検討した。

3. 解析方法

プラセボ群の50%RR及び30%RRの効果の大きさを変量効果モデルにより推定した。また、単変量ロジスティック回帰分析により、プラセボ群のRRと潜在的因子の関係を検討し、統計的に有意差(p<0.05)が認められた因子について、多変量ロジスティック回帰分析を実施した。

【結果】

データベース検索の結果、71試験を特定し、そのうち50%RR及び30%RRの情報が得られた試験はそれぞれ63試験及び52試験であった。末梢性神経障害性疼痛(P-NeP)を対象とした試験が多く、主なものは帯状疱疹後神経痛(PHN)17試験、糖尿病性神経障害に伴う疼痛(pDPN)38試験、外傷後神経障害性疼痛(PT)3試験であり、中枢性神経障害性疼痛(C-NeP)は5試験であった。また、投与期間が12週間以上の臨床試験は35試験であった。

1. プラセボ効果の推定値

神経障害性疼痛(全試験)におけるプラセボ群の50%RR及び30%RRは23%及び37%であった。P-NePとC-NePでは、50%RR及び30%RRのいずれにおいてもP-NePのプラセボ効果が高かった。また、P-NePのなかでは、PHN及びPTよりもpDPNでプラセボ効果が高かった。

| 対象 | プラセボ効果の推定値 (95%信頼区間) [試験数] | |
|----------------------|----------------------------|---------------------|
| | 50% RR | 30% RR |
| 神経障害性疼痛 | 23% (20%, 25%) [63] | 37% (34%, 41%) [52] |
| 末梢性神経障害性疼痛 (P-NeP) | 23% (21%, 26%) [57] | 39% (35%, 42%) [47] |
| 帯状疱疹後神経痛 (PHN) | 19% (15%, 24%) [17] | 29% (21%, 37%) [9] |
| 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 (pDPN) | 26% (23%, 29%) [32] | 42% (39%, 46%) [29] |
| 外傷後神経障害性疼痛 (PT) | 15% (10%, 20%) [3] | 30% (23%, 37%) [3] |
| 中枢性神経障害性疼痛 (C-NeP) | 14% (10%, 19%) [5] | 26% (19%, 33%) [5] |

2. ロジスティック回帰分析

前述のプラセボ効果の推定値で示されたように、単変量ロジスティック回帰分析においても疾患の分類に有意な関連性が示され、C-NePよりP-NePでプラセボ効果が高いことが示唆された(P-NeP vs. C-NeP [50%RR]: OR 0.539, 95% CI 0.409–0.710, P<0.0001)。また、P-NePのなかでは、PHN及びPTよりもpDPNで高いプラセボ効果が示唆された(PHN vs. pDPN: OR 1.446, 95% CI 1.242–1.683, P<0.0001, PT vs. pDPN: OR 1.486, 95% CI 1.234–1.789, P<0.0001)。疾患の分類や病態によってプラセボ効果への影響が異なることから、更なる検討はPHNとpDPNを個別に実施した。

① 帯状疱疹後神経痛 (PHN) [50%RR]

単変量ロジスティック回帰分析では、投与期間、投与群数、施設あたりの症例数、症例組み入れ率、年齢、ベースライン疼痛強度、試験実施時期、割り付け率、罹病期間の9因子にプラセボ効果との有意な関連性が示された。これらのうち、投与群数と特性が類似している割り付け率及び情報が得られた試験数が少ない罹病期間を除き、多変量ロジスティック回帰分析を実施した結果、年齢及びベースライン疼痛強度の2因子に有意な関連性が示された。

| 帯状疱疹後神経痛 潜在的因子 (50%RR) | 単変量ロジスティック回帰分析 | | | 多変量ロジスティック回帰分析 | | |
|---------------------------|----------------|-------|-------------|----------------|-------|-------------|
| | P 値 | オッズ比 | 95% 信頼区間 | P 値 | オッズ比 | 95% 信頼区間 |
| 投与期間 | 0.0075 | 0.635 | 0.455–0.886 | | | |
| 投与群数 | <0.0001 | 0.714 | 0.606–0.841 | | | |
| 施設あたりの症例数 | 0.0021 | 0.932 | 0.891–0.975 | | | |
| 症例組み入れ率 | 0.0001 | 0.551 | 0.408–0.746 | | | |
| 年齢 | <0.0001 | 0.439 | 0.333–0.578 | <0.0001 | 0.433 | 0.321–0.583 |
| ベースライン疼痛強度 | <0.0001 | 0.241 | 0.119–0.487 | <0.0001 | 0.212 | 0.102–0.444 |
| 試験実施時期 | <0.0001 | 1.825 | 1.400–2.378 | | | |
| 割り付け率 | 0.0034 | 0.675 | 0.519–0.878 | —* | | |
| 罹病期間 | <0.0001 | 0.498 | 0.404–0.613 | —* | | |

* 多変量ロジスティック解析には含めていない。

② 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 (pDPN) [50%RR]

単変量ロジスティック回帰分析では、投与期間、投与方法、施設あたりの症例数、性別、ベースライン疼痛強度の 5 因子にプラセボ効果との有意な関連性が示された。これらの因子を含めて多変量ロジスティック回帰分析を実施した結果、投与期間、投与方法 (fixed-dose/flexible-dose) 及びベースライン疼痛強度の 3 因子に有意な関連性が示された。

| 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 潜在的因子 (50%RR) | 単変量ロジスティック回帰分析 | | | 多変量ロジスティック回帰分析 | | |
|--------------------------------|----------------|-------|-------------|----------------|-------|-------------|
| | P 値 | オッズ比 | 95% 信頼区間 | P 値 | オッズ比 | 95% 信頼区間 |
| 投与期間 | <0.0001 | 1.522 | 1.247–1.858 | 0.0469 | 1.266 | 1.003–1.599 |
| 投与方法 | <0.0001 | 1.719 | 1.386–2.132 | <0.0001 | 1.811 | 1.446–2.269 |
| 施設あたりの症例数 | 0.0083 | 1.018 | 1.005–1.032 | | | |
| 性別 (男性の割合) | <0.0001 | 0.578 | 0.472–0.707 | | | |
| ベースライン疼痛強度 | <0.0001 | 0.713 | 0.623–0.816 | <0.0001 | 0.729 | 0.627–0.847 |

【考察】

神経障害性疼痛患者を対象とする投与期間が 4 週間以上の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験において、試験デザインや被験者背景がプラセボ効果の増大に寄与している可能性が示された。プラセボ効果の大きさ (推定値) は病態により異なることが示唆され、中枢性より末梢性神経障害性疼痛でプラセボ効果が高く、末梢性神経障害性疼痛のなかでは帯状疱疹後神経痛及び外傷性後神経障害性疼痛より、糖尿病性神経障害に伴う疼痛で高かった。

ロジスティック回帰分析において、帯状疱疹後神経痛では年齢及びベースライン疼痛強度でより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 (fixed-dose/flexible-dose) 及びベースライン疼痛強度でより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試験デザインを Fixed-dose design にす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考えられる。

欧州及び米国の開発ガイダンスでは、臨床開発後期に実施される検証試験としてはより長期間の評価が必要とされており、糖尿病性神経障害に伴う疼痛では帯状疱疹後神経痛と比較して、投与期間が長い場合にプラセボ効果が高くなることから、臨床試験の計画・実施時にはより留意すべきである。また、新薬開発において、神経障害性疼痛という広義の適応症を目指す場合には、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であると考えられる。