

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）

飯野伸吾

【題目】

Research on Clinical Trial Strategies to Evaluate New Medicinal Treatment for Overactive Bladder
(過活動膀胱治療薬の臨床試験戦略に関する研究)

【背景・目的】

過活動膀胱（Overactive Bladder: OAB）は、本邦において 800 万人以上が罹患している症状症候群である。OAB の治療としては薬物治療が一般的であるが、治療満足度は必ずしも高くなく、また副作用による中止例が存在することから新しい薬剤の開発が積極的に行われている。尿意切迫感（urgency）は OAB 診断の必須症状であるが、妥当性の確認された測定方法が存在しないため、臨床試験ではこれを有効性のプライマリーエンドポイント（主要評価指標）として設定することは推奨されていない。過去に実施された第 III 相試験の多くが排尿日誌による排尿回数又は尿失禁回数をプライマリーエンドポイントとして実施されている。一方、前期第 II 相など開発早期の臨床試験においては、薬剤によって様々なプライマリーエンドポイントが用いられているのが現状である。

新薬の臨床開発においては、早期の小規模の臨床試験からの情報をもとに医薬品候補物質の開発継続の可否を見極めるとともに、そのような試験で得られた情報及び経験に基づいて、後の大規模な検証的臨床試験を計画する。早期臨床試験は、検証的臨床試験に比べ少ない症例数で短期間に低コストで治験を実施することが求められる。そのため、より感度の高いエンドポイントをプライマリーエンドポイントとして用いることが早期臨床試験では特に重要になるが、OAB についてこの先行研究は存在しない。

一方、臨床試験の有効性評価に影響を与える因子が存在する場合、その因子によって同じ薬剤であっても結果が異なる可能性がある。OAB の臨床試験では、複数の評価指標を用いて薬効を評価することから、各評価指標への影響因子を特定することは、OAB 症状全体に対する薬効を評価する上において有用な情報になると考えられるが、評価指標に影響を与える因子を臨床試験の網羅的な解析によって特定した先行研究は存在しない。

本研究では、OAB 治療薬の早期臨床試験のプライマリーエンドポイントとして用いられるのに適した性質を有する評価指標をシステムティック・レビューにより特定した（研究 1）。また、メタアナリシスにより OAB の臨床試験における有効性評価に影響を及ぼす因子を各評価指標で特定しその特徴について検討した（研究 2）。これらを踏まえて、OAB 治療薬の臨床開発計画を立案する際に考慮すべき事項について、主として臨床試験での有効性の評価指標の選定の視点から考察した。

【方法】

7つのデータベース (Ovid MEDLINE(R) in-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE 1946 to Present with Daily Update, Embase Daily Alerts, Embase Classic+Embase, EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials, Japan Medical Abstracts Society databases, and ClinicalTrials.gov) から、OAB患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験を抽出 (キーワード; OAB OR overactive bladder, AND placebo AND randomized) した。

研究1 各試験における OAB 評価指標 (24 時間あたりの平均尿意切迫感回数 (Urg)、24 時間あたりの平均排尿回数 (Mic)、24 時間あたりの平均尿失禁回数 (Inc)、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数 (Urg-Inc)、1 回あたりの平均排尿量 (VV) 及び 24 時間あたりの夜間排尿回数 (Noc) のベースラインからの変化量のプラセボとの差) について、OAB の必須症状である Urg、検証的臨床試験のプライマリーエンドポイントとして汎用されている Mic 及び Inc との相関、並びに各指標のばらつきを相関係数又は変動係数により評価し、早期臨床試験での使用に適した評価指標を同定した。

研究2 各 OAB 評価指標 (Urg、Mic、Inc 及び VV のベースラインからの変化量のプラセボとの差) に対する OAB 臨床試験のデザイン及び被験者の背景因子 (試験期間、群数、症例数、プラセボ導入期間、排尿日誌記載期間、実施地域、Phase、性別、年齢、前治療有無、尿失禁の有無、各評価指標のベースライン値) の影響を評価するため、単変量回帰分析で潜在的な影響因子 ($p < 0.15$) を抽出した後、多変量回帰分析により影響を与える因子 ($p < 0.05$) を客観的に同定した。

【結果】

41 試験が解析対象として抽出された。

研究1 Urg は、Urg-Inc、VV 及び Mic と相関が認められた (各 Spearman's $r = 0.725$ 、 -0.661 及び 0.657)。Mic は、VV と相関が認められた (Spearman's $r = -0.674$)。Inc は、Urg-Inc 及び VV と相関が認められ (各 Spearman's $r = 0.840$ 及び -0.628)、検討した OAB 評価指標の中で他の指標とも相関していたのは VV であった (表 1)。また、変動係数は、VV が全ての評価指標の中で最も小さかった (図 1)。

表 1 各評価指標の相関係数 (Spearman's rank correlation coefficient)

	尿意切迫感回数 (Urg)	排尿回数 (Mic)	尿失禁回数 (Inc)
尿意切迫感回数 (Urg)			
排尿回数 (Mic)	0.657		
尿失禁回数 (Inc)	0.561	0.549	
切迫性尿失禁回数 (Urg-Inc)	0.725	0.408	0.840
排尿量 (VV)	-0.661	-0.674	-0.628
夜間排尿回数 (Noc)	0.118	0.017	0.290

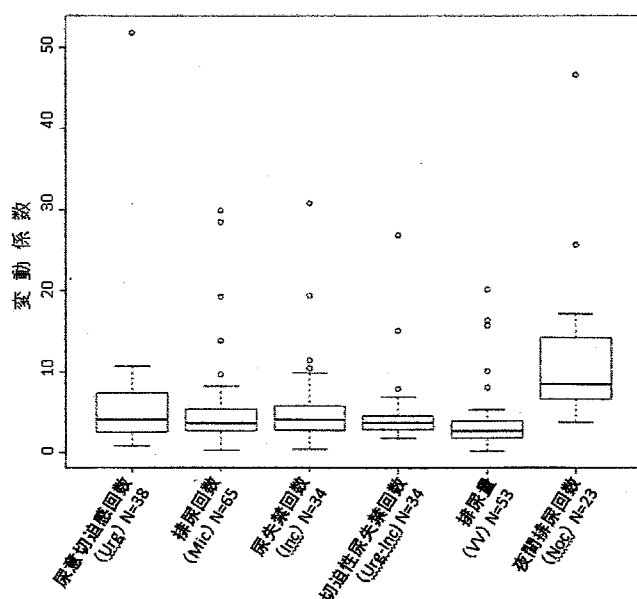


図1 各試験における OAB 評価指標の変動係数

研究2 単変量回帰分析の結果、評価指標に影響を及ぼす可能性が示唆された因子 ($P < 0.15$) は、Urg ではプラセボ導入期間、排尿日誌記載期間、年齢、評価指標のベースライン値であった。一方、Mic に影響を及ぼす可能性が示唆された因子 ($P < 0.15$) は試験期間、プラセボ導入期間、性別及び尿失禁の有無、Inc では実施地域及び尿失禁経験の有無、VV では試験期間、性別、前治療の有無及び尿失禁の有無であった。Mic に影響を及ぼす因子は VV に類似しており、Urg は他の評価指標と傾向が異なった。

単変量回帰分析で抽出された因子を用いて多変量回帰分析を行った結果、Mic、Inc 及び VV に影響を及ぼす因子は同定されなかった。一方、Urg に影響を及ぼす因子として排尿日誌記載期間及び評価指標のベースライン値が同定され ($p < 0.05$)、日誌期間が長いほど、またベースライン値が高いほど Effect size が大きかった。(表 2)。

表 2 OAB 各症状と影響因子の多変量回帰分析

尿意切迫感回数 (Urg)	群数	Estimate	SE	P 値	尿失禁回数 (Inc)	群数	Estimate	SE	P 値
プラセボ導入期間	39	0.181	0.136	0.178	実施地域	11	-0.090	0.116	0.439
排尿日誌記載期間	38	-0.165	0.064	0.010	尿失禁の有無	28	-0.005	0.004	0.203
年齢	39	-0.065	0.037	0.077					
評価指標のベースライン値	33	-0.065	0.030	0.030					
排尿回数 (Mic)	群数	Estimate	SE	P 値	排尿量 (VV)	群数	Estimate	SE	P 値
試験期間	65	-0.036	0.029	0.216	試験期間	53	0.516	0.696	0.458
プラセボ導入期間	65	0.094	0.063	0.134	性別	53	0.210	0.183	0.253
性別	65	-0.007	0.006	0.247	前治療の有無	40	-0.100	0.098	0.310
尿失禁の有無	47	-0.004	0.004	0.274	尿失禁の有無	43	0.097	0.114	0.397

【考察】

OAB 患者を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験のシステマティック・レビューを行い、早期臨床試験のプライマリーエンドポイントとして用いられるのに適した性質を有する評価指標の検討及び臨床試験において有効性評価に影響を及ぼす因子を特定するための検討を行った。

研究 1 の結果、VV は、OAB の必須症状である Urg と相関があり、また検証試験のプライマリーエンドポイントとして汎用される Mic 又は Inc とも相関があった。さらに VV は、評価の変動が試験間で小さく、安定した結果が得られることが示唆されたことから、早期臨床試験において OAB に対する薬効を客観的に評価する上で最も適した評価指標であると考えられた。VV を早期臨床試験のプライマリーエンドポイントに設定することで、他のエンドポイントを用いた場合より少ない症例数で再現性の高い結果を得ることが可能になると考えられ、次相試験の実施判断をより正確に行えることが期待される。

研究 2 において、単変量回帰分析で得られた影響因子を用い多変量回帰分析を行った結果、Mic、Inc 及び VV の評価に影響を与える因子は特定されず、これらの評価指標を用いることで安定した結果が得られることが示唆された。一方、Urg では、排尿日誌記載期間及び評価指標のベースライン値が影響因子として特定された。通常 Urg の評価は、他の評価指標と同様に排尿日誌を用いて行われているが、本研究の結果、Urg は他に比べ相対的に不安定な評価指標であることが示唆され、より適切な評価法の開発が必要であると考えられた。また、本結果は、妥当性の確認された測定方法が存在しないためプライマリーエンドポイントに Urg を推奨しないとするガイドラインをサポートする結果となった。

本研究結果より、今後 OAB 治療薬を開発する際には、早期臨床試験においてプライマリーエンドポイントとして VV を設定することで、より少ない症例数の試験によって医薬品候補物質の効果を的確に評価することができ、開発を次相に進めるか否かの判断が可能になると考えられる。また、Mic、Inc 及び VV は比較的安定した評価指標であることから、排尿日誌を用いた OAB の薬効評価に有用であると考えられ、一方 Urg は相対的に不安定な評価指標であることが示唆されたことから、これを適切に評価するための新たな評価法を確立していくことが求められる。