





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1573 号	氏 名	松 崎 晶 子
論文審査担当者	(主査)	北里大学教授	吉山友二 
	(副査)	北里大学教授	岡田信彦 
	(副査)	北里大学教授	尾鳥勝也 
	(副査)	北里大学教授	成川 衛 
<p>[論文題目]</p> <p>Meta-analysis of placebo response and subject dropout in placebo-controlled randomized clinical trials for antipsychotic drugs (抗精神病薬のプラセボ対照無作為化比較試験におけるプラセボ反応と被験者の脱落のメタアナリシスによる検討)</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>本研究は、新規抗精神病薬（統合失調症治療薬）のプラセボ対照比較試験におけるプラセボ反応の大きさ、プラセボ群被験者の試験からの脱落の起こりやすさに影響を与える因子をメタアナリシスにより検討したものである。統合失調症は、他の疾病分野と比べて、新薬候補物質の臨床試験の成功率が低いことが知られており、その中でも、プラセボ反応及び被験者の脱落のコントロールは、有効な薬とそうでない薬を的確に見分け、試験を成功に導くための鍵となる要因となっている。</p> <p>抗精神病薬の臨床試験については、1990年後半から、疾病の診断基準、有効性評価に用いられる精神症状の評価スケール、欠測データの取り扱い方法が変化してきた。このうち欠測データの取り扱いについては、近年の臨床試験では Last Observation Carried Forward (LOCF) に代わり Mixed-effect Models for Repeated Measures (MMRM) が多く適用されている。このような状況を踏まえた上で、抗精神病薬の臨床試験におけるプラセボ反応及び被験者の脱落に影響を及ぼす因子を検討することが、今後の新規抗精神病薬の臨床試験の成功率の改善及び新規薬剤の開発促進につながると考えられる。研究概要を以下に述べる。</p> <p>研究1は、プラセボ反応に影響を及ぼす因子の検討である。</p> <p>統合失調症を対象とした抗精神病薬のプラセボ対照二重盲検比較試験に関する論文からプラセボ反応に影響を及ぼす可能性のある各種因子のデータを抽出した。解析対象試験に一貫性を持たせるために、精神症状の評価尺度として陽性・陰性症状評価尺度 {Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)} が用いられた統合失調症を対象とした抗精神病薬の</p>			

ラセボ対照試験を対象とし、欠測データの取り扱い方法を考慮した上でプラセボ反応の大きさに影響する要因を分析した。その結果、プラセボ反応の大きさ、すなわちプラセボ群におけるベースラインからの PANSS 平均変化量には、欠測データの取り扱い方法により差がみられたことから ($P = 0.0322$)、解析結果に与える影響を考慮して MMRM、LOCF で得られたデータは分けて解析を行った。欠測データの取り扱い方法に注目して、両手法毎のデータを対象に解析を行った研究は本研究が初めてである。

MMRM が採用された近年の抗精神病薬の臨床試験におけるプラセボ反応は、試験の実施国数が多いほど高く、また、試験期間中に入院から外来への移行が許容されている臨床試験において高いことが示唆された。各国における標準治療や治療環境（入院/入院から外来）の違いがプラセボ反応に影響すると考えられ、臨床試験の実施国数が増え、また治療形態が多様になるほどその影響は大きくなると考えられる。

研究 2 は、被験者の脱落に影響を及ぼす因子の検討である。

PANSS が用いられた統合失調症を対象とした非定型抗精神病薬のプラセボ対照試験を対象とし、プラセボ群の被験者の脱落に影響を及ぼす因子について検討した。その結果、非定型抗精神病薬のプラセボ対照試験における脱落は近年になるほど低くなっていること、また、被験者の年齢が高く、投与期間が長い試験で脱落が起こりやすいことが示唆された。近年の非定型抗精神病薬において脱落が低くなっている理由は、臨床試験に参加する被験者の前治療薬の影響および試験期間中に許容される併用薬の影響が関係していると推測される。被験者の年齢が高いほど脱落が起こりやすい背景として、一般に高年齢の被験者は罹患期間が長く、治療期間も長いことが推測され、このような被験者は長い治療期間で治療薬が何度か変更されている可能性があり、治療への満足度が十分ではないことが考えられる。投与期間が長いほど被験者の脱落が高いという結果は、先行研究と同様であった。

これらの結果を踏まえ、松崎氏は、抗精神病薬の臨床試験を計画する際には、プラセボ反応を抑えるために、各国での標準治療や治療環境に関する情報を事前に十分に収集・分析した上で試験の実施国を選定するとともに、試験期間中の被験者の入院又は外来形態を検討することが重要であるとし、また、試験期間中の被験者の脱落を抑えるためには、治療薬の投与期間は、薬剤の作用機序と薬効評価が適切に行える期間を考慮した上で必要以上に長く設定しない工夫が望まれるとしている。

本研究成果は、未だに医療ニーズが高い本疾患領域での新薬開発の成功確率の向上に向けた大きな意義を有し、また、時機を得た内容である。本研究内容の主要部分は英文雑誌 (Clinical Drug Investigation) に原著論文 (計 2 報) として投稿受理されている。

よって、本研究の論文を提出した松崎晶子氏に、博士 (医薬開発学) の学位を授与することは妥当であると判定した。