

氏名	井田 素子
学位の種類	博 士 (生物工学)
学位記番号	博 甲 第 8 6 1 7 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 2 3 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	生命環境科学研究科

学位論文題目 Evaluation of Efficacy Variables in Clinical Study of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea (下痢型過敏性腸症候群の臨床試験における評価指標の研究)

主査	筑波大学教授	理学博士	繁森 英幸
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	臼井 健郎
副査	筑波大学准教授	博士 (農学)	吉田 滋樹
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	山田 小須弥

論 文 の 要 旨

本論文で著者は、これまでに開発された選択的な 5-HT₃ 受容体拮抗薬ラモセトロン塩酸塩について、これまでは「男性における下痢型過敏性腸症候群 (IBS)」の効能・効果で製造販売承認を受けていたものを、女性に対する追加適応を取得したことを受け、本薬剤の製造販売後臨床試験と女性への臨床試験を行うことを目的とした。本剤は 1991 年より IBS に対する開発が始まったが、IBS は通常の臨床検査や大腸内視鏡検査では異常の認められない機能的疾患でバイオマーカーもなく、有効性の評価が困難であった。1999 年に IBS を含む機能的消化管障害の診断基準等を策定するための国際的なワーキンググループで、治療薬の臨床評価方法についても議論がなされ、IBS は「症候群」であることから、症状個々を評価するのではなく「症候群」として症状全体の改善を評価すること、さらに IBS は自覚症状の改善が临床上重要であることから、被験者自身が治療効果を評価するべきであるとの結論が得られた。そこで著者は、初回承認取得時の臨床試験において被験者が有するすべての自覚症状を総合的に評価する「IBS 症状の全般改善効果」を主要評価項目に設定して調査を行った。さらに、下痢型 IBS 患者の主要な自覚症状である腹痛・腹部不快感および下痢症状 (便形状、排便回数、便意切迫感等) に対する評価を、それぞれ「腹痛・腹部不快感改善効果」および「便秘状態改善効果」として主要な副次評価項目に設定した。

まず著者は、「患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果」を評価する指標を探索研究するため、男性下痢型 IBS 患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施した。試験は、RomeIII 診断基準に準じ下痢型 IBS と診断された男性患者にラモセトロン 5 μg 錠またはプラセボ錠を 1 日 1 回 12 週間経口投与することによる多施設共同群間比較試験として実施した。患者に対して自身の IBS 症

状を毎日あるいは週 1 回患者日誌に記載させ、来院時に各調査票の記入を行わせた。その際に、IBS の重症度に着目した指標として、IBS 症状重症度の尺度の中で唯一妥当性および信頼性が確認されており、日本語で調査票が利用可能な IBS severity index (IBSSI) を用いた。その結果、ラモセトロン投与群でプラセボ投与群に比べ数値上大きな改善が認められたが差は大きくなく、主要評価項目に用いるには感度の面で更なる検討が必要と考えた。一方、これまでに用いた評価指標である全般改善効果では、ラモセトロン投与群でプラセボ投与群に比べ大きな改善が認められ、投与 2 ヶ月目では 2 群間で統計的に有意な差が認められた。IBSSI の変化量と全般改善効果のレスポンスとの間には相関が認められ、全般改善効果の評価に IBS の重症度の改善が加味されていると考えた。投与前の主訴の調査で、腹痛・腹部不快感、便形状および排便回数を主訴に挙げた患者が多かったが、もっとも顕著に改善した症状は便形状であることを見出している。また、IBS 個別症状の変化量でも便形状はラモセトロン投与群でプラセボ投与群に比べ有意な改善を認めている。したがって著者は、便形状がラモセトロンの作用を最もよく表すと考え、便形状正常化という指標を新たに見出した。その後実施した男性 IBS 患者を対象とした製造販売後臨床試験および女性への追加適応を目的とした臨床試験で、便形状正常化を主要評価項目として有効性の評価を行い、ラモセトロン投与群のプラセボ投与群に対する有用性を示した。

審 査 の 要 旨

これまでの医薬品の臨床評価では、医師の評価や検査値等の客観的指標が主流であった。近年、欧米では患者中心医療という概念が浸透し、Patient reported outcome (PRO) が重要視されるようになってきている。著者によって見出されたラモセトロン塩酸塩の臨床試験で用いた全般改善効果は PRO のひとつと考えることができることから、現在の患者中心医療あるいは患者参加型医療において治療上の意義を見出せる指標となり得ていると思われる。時代とともに医薬品に求められている意義や価値が変わり、それを反映できる評価指標の開発が求められる中で、日本では患者による評価はあまり浸透しているとは言えない。本論文で著者が見出したラモセトロン塩酸塩の評価指標の研究で得られた成果は、IBS に限らず日本における患者による直接評価の方法の開発に貢献することが期待される。したがって、本研究成果は医薬品研究に関する生命科学の発展に大いに寄与するものと思われる。

平成30年 1月 19日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。