氏名	幸迫　正憲
学位の種類	博　士（　生物科学　）
学位記番号	博　甲　第　９４８７　号
学位授与年月日	令和２年３月２５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	リナクロチドの臨床開発における実態調査の重要性
主査	筑波大学教授　理学博士　繁森　英幸
副査	筑波大学教授　博士（農学）　臼井　健郎
副査	筑波大学准教授　博士（理学）　内海　真生
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、過敏性腸症候群（IBS）治療薬としてのリナクロチドの臨床開発において、便秘型 IBS 患者を対象とする第 3 相試験を実施する前に実態調査を行うことの重要性について論述している。IBS は、その症状を説明し得る器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常を主体とし、それら消化器症状が長期間持続もしくは再発・改善を繰り返す機能性疾患である。機能性消化管障害の国際的基準である Rome III 基準によると、IBS には特定の時点の便形状に基づいて分類される 4 つの IBS サブタイプ［便秘型 IBS（IBS-C）、下痢型 IBS、混合型 IBS 及び分類不能型 IBS］がある。このうち IBS-C は、硬便または兎糞状便が 25%以上あり、軟便（泥状便）または水様便が 25%未満のものと定義されている。IBS の背景に特異な病態生理学的異常は認められないが、その症状発現には消化管運動性の変調、内臓知覚過敏、脳腸相関の異常、遺伝的・環境的要因、感染の後遺症、心理社会的障害等の様々な要因が関与しており、生物心理社会的観点から疾患を理解することが必要であると考えられている。しかしながら、国内 IBS-C 患者では最も困窮度の高い症状が何か、また IBS-C の症状がどのような影響を及ぼしているか明確ではない。そこで著者は、リナクロチドの臨床開発時において、IBS-C 患者を対象とする第 3 相試験を実施する前にインターネットによる国内 IBS-C の実態調査を実施した。

まず著者は、国内で Rome III 基準に合致する IBS-C 診断者のうち、実態調査で回答が得られた 759 例を対象とした調査で、最も煩わしい症状は「腹部膨満感（27.5%）」で、食後、日中活動時（学校/職場等）及びストレスを感じているときによく自覚するとの結果を得た。同じデータベースを用いて別途解析を行った

結果、最も煩わしく発現割合の高い消化器症状は性別及び年齢を問わず「腹部膨満感」であることを見出した。さらに、Rome IV 基準に準じて仮定した Rome IV の IBS-C 診断者 126 例においても最も煩わしく発現割合の高い消化器症状は同様であることを見出した。なお、IBS-C 患者にとって腹部膨満感があるといっても、日本語の腹部膨満感には「おなかが張る感じ」、「おなかが膨らむ感じ」、「おなかにガスがたまっている感じ」、「おなかがきつい感じ」、「いつも満腹な感じ」といった捉え方・解釈が包含されていると考えられることから、著者がそれらの 5 つの症状それぞれの発現割合について調査した結果、5 つの症状の中で「おなかが張る感じ」が最も割合の高いということを明らかにした。

そこで著者は、上記の IBS-C の実態調査の結果を踏まえて、第 3 相試験では腹部膨満感を新たに副次評価項目として 5 つの症状の中で最も明確な症状であった「おなかが張る感じ」を設定した。これを用いてリナクロチドの国内の臨床試験を実施した結果、IBS-C 患者に対して食前投与におけるリナクロチドの有用性を確認し、腹部膨満感にも改善効果があることを確認した。リナクロチドの開発において、本研究のような疾患の実態調査の結果は臨床試験の副次評価項目の設定や用法の設定根拠に用いられるものと考えられる。また実態調査の結果、著者は新たに設定した臨床試験の副次評価項目についてリナクロチドによる改善効果を確認し、食前投与におけるリナクロチドの有効性も見出した。さらに、その調査の結果については IBS の最新の診断基準（Rome IV）からも確認しており、新たな IBS-C 治療薬の開発時にも参考にできるものと期待される。

審　査　の　要　旨

IBS-C 患者における腹部膨満感の捉え方・解釈の違いについては、たとえ同じ言語であっても患者と医師で認識に相違が発生する可能性があり、異なる文化圏においても視覚的かつ一貫して評価することの重要性が Rome IV で述べられている。したがって、本論文の成果は、今後、腹部膨満感の評価指標についてもそのような評価を行う方向性となることが期待される。以上より、IBS-C の実態調査はリナクロチドの臨床開発に重要な役割を担っており、また今後の Patient Centricity 活動（患者と共に進める医薬品開発）の発展にも寄与するものと考えられる。早期の開発ステージで疾患の実態調査を実施し、取得予定の効能・効果の疾患の特性を十分理解した上で臨床試験を実施することが、薬剤の有用性を適切に評価する上で重要なポイントであることを示した。したがって、本研究成果は IBS に関わる医薬品研究開発の発展に大いに寄与するものと思われる。

令和 2年 1月 21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（生物科学）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。