





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1459 号	氏 名	小 室 真 人
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学准教授	伊藤 智夫 鈴木 幸男 松原 肇 成川 衛	   
<p>〔論文題目〕</p> <p>Investigation of prognostic factors affecting efficacy in standard chemotherapies as first-line and second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer</p> <p>(非小細胞肺癌の臨床試験におけるベース治療レジメンの OS, PFS 及び ORR に影響を与える因子の検討)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>肺癌は全世界における癌の死亡原因の第1位を占め、その85%は非小細胞肺癌(Non Small Cell Lung Cancer: NSCLC)である。近年の NSCLC に対する抗悪性腫瘍薬の開発においては、標準的な化学療法と新規薬剤を組み合わせたデザインによる国際共同治験が多く行われている。ここではベースとなる標準治療(化学療法)に新規薬剤を上乗せした際の有効性が検討されることから、ベース治療の効果に影響を与える因子を事前に把握しておくことは重要であり、臨床試験を成功に導く重要な情報の一つと考えられる。このような状況を踏まえ、小室真人氏は、NSCLC の1次化学療法の代表的なレジメンの一つであるカルボプラチン/パクリタキセルの併用療法(CP療法)、並びに2次化学療法の代表的なレジメンであるドセタキセル(Doc療法)に焦点を当て、全生存期間(Overall Survival: OS)、無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)及び奏効率(Objective Response Rate: ORR)に影響を与える因子の調査・分析を行うとともに、各療法の OS, PFS 及び ORR に影響を与える因子間の比較検討、1次及び2次化学療法における影響因子間の比較検討を行った。</p> <p>小室氏の研究では、最近10年間余りに公表された NSCLC に対する CP 及び Doc 療法に関する臨床試験成績を PubMed を用いて検索した結果、CP療法については333試験、Doc療法については116試験が抽出された。これらのうち本研究の目的に合致するものとして、CP療法53試</p>			

験（61 治療群）、Doc 療法 31 試験（39 治療群）のデータを解析対象とした。

多変量回帰分析の結果、CP 及び Doc 療法間の比較において、OS 延長に影響を与える共通の因子として試験実施地域（アジア地域）が示された。EGFR mutation 陽性の NSCLC の腺癌では、EGFR mutation 陰性に比しチロシンキナーゼ（TK）阻害剤による OS 延長効果が大きく、更にアジア人では非アジア人に比し EGFR mutation の頻度が高いことが報告されており、2 次治療以降に TK 阻害剤を使用した場合、アジア地域では非アジア地域に比べより OS 延長の恩恵を受けていることが推察された。また、アジア及び非アジア地域間での後治療に対するマネジメントの差異が関与している可能性があるが、この点を裏付けるには後治療の情報収集が重要となってくる。CP 療法では、OS 延長及び ORR の高さに影響を与える共通の因子として試験実施地域が示唆されたものの、PFS に対して同因子は関連性がみられず、ORR の高さは直接 OS 延長に結びついていないことが考えられる。この結果からも、CP 療法では、アジア地域における OS 延長に後治療の影響が関与していることが推察された。一方、Doc 療法では、PFS 及び OS 延長に影響を与える共通の因子として全身状態の良好さが示され、PFS の長さに PS が影響し、その延長が OS 延長にも結び付いていることが推察された。これらを踏まえて、試験計画時に地域毎の症例数の割合を調整することや、層別因子として人種・地域の追加を行うことを考慮すべきことなどを提案するとともに、OS 延長に影響を与える因子を考察し、得られた試験結果の解釈を深めるためには、後治療に関する情報収集を積極的に行っていく必要性を指摘している。

現在、NSCLC に対する治療薬の臨床的な真のベネフィットを評価するためには、OS を主要評価項目とした大規模な国際共同試験を行うことが世界的な標準となっている。小室氏の研究成果は、今後このような国際共同試験を企画立案する際の実務的な留意点を提供するという点で有益な研究として高く評価できる。本研究内容の主要部分は英文雑誌（Tumori）に投稿され、掲載が受理されている。以上の研究成果は、非小細胞肺癌を適応とする新たな抗悪性腫瘍薬の国際的な臨床開発において、その成功確率を高め、適正な薬効評価に資することが期待され、博士（医薬開発学）の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。

以上