





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1435号	氏 名	澤 田 崇
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 田辺 光男	
	(副査)	北里大学教授 成川 衛	
	(副査)	北里大学准教授 菅原 充広	
〔論文題目〕 Optimization of toxicity management in drug development in oncology (抗悪性腫瘍薬の開発段階における毒性マネジメントの最適化に関する研究)			
〔論文審査結果の要旨〕 がんは生命に関わる疾患であり、抗悪性腫瘍薬の臨床開発においては、重症度の高い有害事象が認められる場合でも、リスクと比較してベネフィットが上回る場合には当該薬剤は承認される。また、毒性の観点に鑑みて、第I相からがん患者を対象に試験が実施されることが通常である。早期臨床試験では、推奨用量や毒性マネジメントを検討することが主な目的となるが、多くの薬剤において有効血中濃度と毒性を示す閾値が近接していること、複数の薬剤の併用療法による治療開発が進められていることがその検討を複雑にしている。さらには、薬剤の特徴や対象癌腫などにより開発戦略が多岐に渡ることも、検討を複雑化させる要因となっている。このような背景の下、早期開発段階においては、少数例の安全性データに基づく不十分な安全性プロファイル情報の下で開発戦略を組み立てる必要がある。本研究では、抗悪性腫瘍薬の臨床開発における被験者の安全確保という課題に対して、それが特に困難な状況下（少数例の安全性データしか得られていない早期臨床試験の段階）で最善の開発戦略が立てられるよう、リスク低減の方策を探索することを目的とした。研究全体の概要を以下に述べる。  研究 1：第I相試験の安全性データから第III相の大規模試験における重症度の高い有害事象を予測しやすい条件あるいは予測困難となる条件の分析 1999～2018年までに日本で承認された抗がん剤のうち、申請資料概要から登録症例数が100例以上、かつ1%以上で発現した重症度の高い（Grade 3以上）有害事象が取得可能な第III相試験が実施された32剤を特定した。そして、第I相の安全性データから第III相での重症度の高い有害事象の予測可能性を妨げる因子の特定を行った。重回帰分析の結果から、第I相/第III相が単剤療法/併用療法の組合せは、単剤療法/単剤療法あるいは併用療法/併用			

療法の組合せと比較すると、不一致率が統計学的に有意に増加することが示された。また、薬剤の作用機序について、免疫療法は、シグナル伝達阻害剤と比較して、不一致率が有意に増加することが示された。次いで、第 I 相の安全性データから第 III 相での重症度の高い有害事象の予測可能性を高める因子の分析を行い、シグナル伝達阻害剤は、免疫療法と比較すると一致率が有意に増加し、また、第 I 相試験の総被験者数が増えると一致率が増加することが示された。

研究 2：多標的チロシンキナーゼ阻害薬 (multi-TKI) と免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の併用療法による安全性の網羅的な評価

PubMed による論文検索の結果、選択基準に合致する安全性データが取得可能であった試験として、multi-TKI 単剤療法の 48 試験、multi-TKI+ICI 併用療法の 25 試験を特定した。スニチニブ単剤と比較して multi-TKI+ICI 併用療法で統計学的に有意なリスク比の上昇が認められた事象は、下痢、甲状腺機能低下症及び発疹であった。また、研究対象有害事象について、発現率が 10%以上及び 10%未満であった試験数に関して multi-TKI 単剤療法と multi-TKI+ICI 併用療法間で Fisher 直接確率検定を行った。multi-TKI 単剤療法と multi-TKI+ICI 併用療法を比較して発現状況に統計学的な有意差が認められた事象のうち、multi-TKI+ICI 併用療法で有意に発現が多かったものは、甲状腺機能低下症及び発疹であった。

研究 1 の結果から、シグナル伝達阻害剤は免疫療法と比較して、特徴的な有害事象を早期から特定することが可能となりうることを示された。また、併用療法を用いた第 III 相試験を計画する場合、早期に併用療法での安全性評価を実施することでリスクを軽減することが可能となりうる。さらに、被験者数が多いほど毒性マネジメントの精度が高まることも明らかにされた。そのため、第 I 相試験の後に大規模試験を実施する場合、十分な安全性情報を確保するために、第 I 相において拡大試験を計画・実施することも選択肢の一つと考える。

研究 2 の結果から、スニチニブ単剤と比較して multi-TKI+ICI 併用療法で有意にリスク比が上昇した有害事象として、下痢、甲状腺機能低下症及び発疹が特定された。また、試験単位の分析において、multi-TKI+ICI 併用療法では甲状腺機能低下症及び発疹の発現が有意に多いことが示された。これらの有害事象については、併用投与により発現率が高まる可能性を理解し、専門医との早期の協業及び処置が重要である。

本研究の結果、作用機序特有の有害事象が知られている抗悪性腫瘍薬における毒性マネジメントは比較的容易となりうるが、そうでない場合には、施設での管理体制や毒性管理のガイドランスなど、予め試験立案時に対策を講じることがリスク低減になりうると考えられる。他剤との併用療法で開発を検討している場合では、毒性マネジメントがより困難となることを理解し、早期段階で併用療法による安全性評価を実施しておくことが重要である。同種同効薬の試験が先行している場合、その安全性データが参考となる場合もあり、新規の薬剤の組合せであっても、同種同効薬のデータを最大限利用して毒性マネジメントの方法を事前に予測することも有用である。

本研究の主要部分は英文雑誌に原著論文として掲載されている。よって、本研究論文を提出した澤田 崇氏に、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。