





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1656 号	氏 名	大 塚 康 司
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 成川 衛 
	(副査) 北里大学准教授 菅原 充広 		
〔論文題目〕 Research on factors associated with successful phase III trials of new drugs for solid tumors (固形がんに対する新規薬剤の第3相臨床試験の成功に関連する因子の研究)			
〔論文審査結果の要旨〕 固形がんに対する新薬の開発は、他の疾患領域に比べて長い開発期間が必要とされ、薬事承認取得に至る割合や第3相試験の成功割合が低いことが懸念されている。臨床試験の成否には、バイオマーカー戦略や主要評価項目の種類などの試験デザインに関連する因子の他、試験の運営方法に関連する因子も影響を与えると考えられるが、特に被験者登録期間に着目した研究はこれまで行われていない。 大塚氏は、固形がんに対する新薬の第3相試験のデザイン及び運営計画策定時の参考となる新たな知見を提供することを目指し、最近のデータに基づき、臨床試験の成否に関わる試験のデザイン及び運営方法に関連する因子を特定することを目的として研究を開始した。その結果、試験の成否に関連する因子の一つとして被験者登録期間が特定された。被験者の迅速な登録を目指すことは、臨床試験期間を短縮させること、患者に最新の治療を受ける機会を増やすこと、外部環境の変化がもたらす影響をより小さくできることなどにつながると考えられる。このため、さらなる研究として、第3相試験での被験者登録期間の短縮に関連する因子を特定することを目的として研究を実施した。研究全体の概要を以下に述べる。			
研究1：固形がんに対する第3相臨床試験の成功に関連する因子の検討 ClinicalTrials.govにより、血液がんを除く悪性腫瘍領域での介入試験であって、2007年9月から2017年12月に開始された第3相試験を検索した。抽出した試験から、固形がん患者を対象としたランダム化比較試験であって登録被験者数が150名以上の400試験を研究対象とした。 対象試験について、主要評価項目において統計学的に有意な結果が示された試験を”成功”、			

それ以外の試験を”失敗”と定義し、これを目的変数とした。193 試験が成功、207 試験が失敗であった。説明変数としては以下のデータを用いた；バイオマーカー戦略（有、無）、対象がんの種類（消化器がん、非小細胞肺癌、乳がん、その他）、対照群特性（エビデンスレベルが強い標準治療 [SOC]、SOC、その他（ベストサポータティブケア [BSC]、プラセボなど）、試験薬の薬剤クラス（免疫チェックポイント阻害薬 [ICI]、分子標的薬、その他）、薬剤のレジメン（単剤、併用）、主要評価項目（全生存期間 [OS]、OS 以外）、試験依頼者（製薬会社、その他の研究団体）、試験開始年（2007～2011 年、2012～2017 年）及び被験者登録期間。

これらのデータを用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い、各説明変数の調整オッズ比を算出し、第 3 相試験の成否に関連する因子を検討した。試験の成功と統計学的に有意な関連が示された因子は、主要評価項目（OS 以外のイベント発生までの期間）、対照群特性（プラセボなど）、試験開始年（2012～2017 年）及び被験者登録期間（登録期間が短い試験）であった。

研究 2：固形がんに対する第 3 相臨床試験の被験者登録期間に関連する因子の検討

研究 1 の 317 試験論文から被験者登録期間（年）を収集し、目的変数とした。被験者登録期間と各説明変数の関係を多変量線形回帰モデルにて解析し、回帰係数を算出した。

被験者登録期間と統計学的に有意な関連を示した因子のカテゴリーは、試験デザイン特性、試験薬の薬剤クラス、試験依頼者であり、対照群が BSC/無治療/プラセボ単剤の場合と比べて標準療法の場合、殺細胞薬等のその他の薬剤と比べて ICI や分子標的薬の場合、その他の研究団体と比べて製薬会社が試験依頼者の場合に登録期間が短くなる傾向が示唆された。

研究 1 において、より短い被験者登録期間が試験の成功に関連することが示された。より短期間のうちに被験者登録を行うことで、当初の試験仮説の設定時と同じ環境で試験薬の有効性を検証できることから、これが試験の成功につながる一つの要因と考えられる。研究 2 で被験者登録期間に関連する可能性のある因子について検討し、試験デザイン特性（標準療法との比較試験）、試験薬の薬剤クラス（ICI 又は分子標的薬）、試験依頼者（製薬会社）が被験者登録期間の短縮に関連することが示された。

本研究結果は、今後の固形がんに対する新薬の第 3 相試験のデザイン及び運営計画を検討する上で有用な知見になると考えられる。特に、短期間で被験者登録を行うことの重要性が示されたが、新たな治療薬の承認・上市など外部の医療環境が当初の試験仮説に影響を及ぼさないよう、積極的に被験者登録を検討・加速する意義は大きい。また、革新的な薬や新しい適応を患者により早く届けるためにも、登録の促進は有用と考えられる。

今後、第 3 相試験成功の向上に向け、第 3 相開始前の試験計画立案時又は開発全体の問題として、試験計画上の工夫や被験者登録期間を短くするための方策がさらに検討され、議論が深められることが期待される。

本研究内容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、本研究の論文を提出した大塚 康司氏に、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。