





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1494号	氏 名	小 田 喜 博
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) 北里大学講師 (副査) 北里大学教授	平山 武司 大城 太一 毛利 順一 成川 衛	   
<p>[論文題目]</p> <p>Research on single-arm trials for obtaining regulatory approval of new anticancer drugs (新規抗がん剤の承認取得のために実施される単群試験に関する研究)</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>新規抗がん剤の開発は、第1相/第2相での探索的な試験の後に、第3相の無作為化比較試験(RCT)によって標準的治療と比較した臨床的有用性を評価することが一般的であるが、近年は患者数が少ない癌腫等に対する薬剤開発が活発化し、探索的に実施される単群試験(SAT)の結果に基づいて承認される薬剤が増加している。その際の評価には客観的奏効率(ORR)が用いられ、一般的には高いORRを示す必要があるが、ORRの大きさの臨床的意義は癌腫や治療ラインによって異なり、個々の薬剤について対照となる治療と比較してどの程度のORRの上乗せが必要かを示した基準はない。米国では、このような患者数が少ない癌腫に対する薬剤については、ORRを主要評価項目とするSATの結果に基づいて迅速承認(AA)プログラムによる承認が与えられることが多いが、AA後にはRCTによる有用性の検証が求められ、臨床的利益が確認されなければ承認が取り消される。近年、AAプログラムを利用した抗がん剤の承認は増加し、それに伴い承認取り消しの件数も増えている。SATとRCTでは主要評価項目が異なるが、SATで推定された有用性が検証的試験で適切に評価できていたかという点は不明である。これらを背景に、小田氏は、SATを主たるデータとして承認取得を目指す開発計画を進めるにあたり、主に有効性評価の観点から考慮すべき事項を明らかにすることを目的として本研究を実施した。</p> <p>まずは、近年、米国でSATデータに基づいて承認された新規抗がん剤を対象とし、主要評価項目であるORRについて、独自の基準を設けて選定した対照治療法(BCT)と新薬の成績を比較し、承認に必要なORRの大きさを検討した。31の研究対象医薬品のうちBCTが特定できた28品目についてBCTと新薬のORRを比較した結果、23品目(82.1%)で新薬のORRの点推</p>			

定値が BCT の ORR の点推定値を上回り、うち 16 品目（69.6%）では新薬の ORR の 95%信頼区間の下限が BCT の ORR の点推定値を上回った。新薬の ORR の点推定値が BCT の ORR の点推定値を下回った 5 品目に関しては、BCT 以外の標準治療法との比較で ORR の点推定値を新薬の ORR の 95%信頼区間の下限が上回っていたものが 3 品目、治療選択肢が限定的であるとの観点から承認されたと推測されるものが 2 品目であった。この結果から、ORR の絶対的な大きさに関わらず、新薬の ORR の 95%信頼区間の下限が BCT の ORR の点推定値を上回ることが、SAT を主たる試験データとして承認を得る上で重要な要素であることが示唆された。

次いで、SAT の結果に基づく AA 取得後に、検証的試験結果に基づき通常承認に移行した品目と承認取り消しとなった品目の特徴を比較した。承認取消品目は、通常承認移行品目に比べて、AA 時の SAT で著しく低い ORR を示していたが、承認取消品目はすべて免疫チェックポイント阻害剤であったことから、結果の解釈は難しかった。各品目の検証的試験における ORR に着目したところ、対照群に対する ORR の上乘せが全体の中央値を超えた品目はすべて通常承認に移行した一方、中央値以下の品目は 75%が承認取り消しとなった。多くの品目において AA 前後で治療ラインやレジメンが異なるため試験間で結果を比較することが困難であったものの、AA 取得時の主要な SAT における低い ORR 値は、検証的試験の成功の不確実性を高め、また、検証的試験では ORR は副次的評価項目の位置づけであるものの、新薬群が対照群を一定程度上回るような相対的に大きい ORR を得られないと検証的試験における成功の不確実性が高まると考えられた。

これらの結果を踏まえて、小田氏は、SAT を主たる試験データとして承認を目指す開発戦略では、将来の承認時点の治療法を想定した試験を計画することが重要であり、また、AA 後に行われる検証的試験では、新薬の作用機序等の特性に応じた併用レジメンの検討、試験の対象患者の選択等、ORR の臨床的意義を含めて議論すること、ORR は SAT のみならずその後の検証的試験も含めて重要な評価指標であり、全生存期間や無増悪生存期間のみならず、ORR も重要な指標であることを踏まえて開発計画を立案すべきと提案している。

医学・科学技術の進展を背景として、希少な癌に対する薬剤について SAT の結果に基づく承認取得を目指す事例が増えてくることが想定される。小田氏の研究は、今後、患者数の少ない癌腫に対する新規薬剤の開発を適切な形で推進していく上で実務的な留意事項を提示する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に原著論文（2 報）として投稿受理されている。

以上のことから、本論文は博士（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