





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1031</b> 号	氏 名	網 干 正 幸
論文審査担当者	<div> <div>(主査) 北里大学教授</div> <div>伊藤 智夫</div> <div>(副査) 北里大学教授</div> <div>鈴木 幸男</div> <div>(副査) 北里大学教授</div> <div>松原 肇</div> <div>(副査) 北里大学准教授</div> <div>成川 衛</div> </div> <div>     </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>「抗悪性腫瘍薬（非小細胞肺癌）の臨床試験における全生存期間（OS）と無増悪生存期間（PFS）の相関に影響を与える因子についての検討」</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>非小細胞肺癌（NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer）と大腸癌（CRC: Colorectal Cancer）は、ともに日本人の死因の上位を占める癌であり、新たな治療薬の開発が積極的に進められている。進行癌に対する1次治療を目的とした抗悪性腫瘍薬の開発においては、全生存期間（OS: Overall Survival）が最も重要な評価指標とされているが、近年は、従来の化学療法剤に加えて生物製剤を含む多くの分子標的薬を組み合わせ使用されるようになったため2次治療以降のレジメンが多様化し、1次治療に用いられた薬剤のOSによる評価を困難にさせている。一方、無増悪生存期間（PFS: Progression Free Survival）は、より短期間に測定・評価が可能なサロゲートエンドポイント（代替評価指標）としての重要性が増しているが、癌腫や試験条件によってはOSとPFSで評価結果に乖離が生じることもある。これらの状況を踏まえ、網干正幸氏は、NSCLC及びCRCの1次治療におけるOSとPFSの関係を分析するとともに、NSCLCについてOSとPFSの相関に影響を与える因子を調査・分析した。</p> <p>網干氏の研究では、2003年～2012年に公表されたNSCLC及びCRCの1次治療における臨床試験成績をPubMedから検索した結果、NSCLCについては175試験が、CRCについては166試験が抽出された。抽出された試験のうち本研究の目的に合致するものとして、NSCLCについては65論文（解析対象治療群として140群）、CRCについては56論文（同</p>			

123 群) を解析対象とした。NSCLC、CRC の各々について、OS－PFS の回帰直線を基に PFS 実測値から OS 予測値を算出したところ、CRC では OS の予測値と実測値は一定範囲内に収まっていたのに対し、NSCLC では OS の予測値と実測値の間に大きな乖離が認められた治療群が多く存在することが示された。

この結果を踏まえて、NSCLC について、解析対象論文から、試験薬剤、試験 Phase、実施時期、実施地域（アジア参加の有無）、症例数及び患者背景（年齢、性別、民族、PS（Performance Status：患者の一般状態）、病期、腫瘍組織型、喫煙歴）等を調査し、OS と PFS の相関に影響を与える因子を分析した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、症例数、平均年齢、腫瘍組織型が OS と PFS の相関に影響を与える因子として抽出され、OS の成績の評価においては、これらの因子を考慮することが必要と考えられた。一部の患者層（予後が比較的良いと考えられる層）において OS 実測値は OS 予測値に比較し長くなる傾向が認められたことから、Phase 2 で PFS を、Phase 3 で OS をエンドポイントとして用いた場合、両 Phase での患者背景に大きな違いが出ないように参加地域や参加施設を選定することが、Phase 2 の結果を Phase3 に反映させやすくなる可能性が示された。また、Phase 2 と Phase3 の結果に違いが認められた場合、本研究がその違いの解釈の一助になるものと考えられる。

網干氏の研究成果は、今後も新たな治療薬の開発が待たれる悪性腫瘍、特に非小細胞肺癌の領域において、その臨床試験を企画立案する際、並びに試験結果の解釈を行う際の実務的な留意点を提供するという点で極めて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（Journal of Cancer Research and Clinical Oncology）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今後の新たな抗悪性腫瘍薬の適正な薬効評価及びその臨床開発の効率化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