





# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1549号	氏 名	小 原 教 仁
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	本間 浩
	(副査)	北里大学教授	鈴木幸男
	(副査)	北里大学教授	成川 衛

〔論文題目〕

Study characteristics affecting clinical trial quality: investigation using subjects excluded from the efficacy analysis or those deviating from the protocol as indicators  
 (有効性解析除外例およびプロトコル逸脱例を指標とした臨床試験の品質に影響を及ぼす特徴に関する研究)

〔論文審査結果の要旨〕

GCPやプロトコルに従った臨床試験の実施、すなわち臨床試験の品質確保に向けた取り組みは有用である。プロトコルからの逸脱は、被験者に不利益を与え、不正確な試験結果をもたらす可能性があり、重大な逸脱は評価から除外され、被験者の協力によって得られた貴重な情報を生かさないことになる。プロトコル逸脱を発生させないために事前に対策を施し、問題点の早期発見のための方策や発見時の対応も事前に検討することが重要となる。

過去に実施された臨床試験結果を用いて臨床試験の特徴とプロトコル逸脱の関連性を調査することで、臨床試験の特徴に応じた留意すべきプロトコル逸脱の推測が可能となる。

本研究では、新薬承認申請に用いられた臨床試験成績の公開資料および社内資料を用いて過去に実施された臨床試験の特徴と有効性解析除外あるいはプロトコル逸脱との関連性を分析し、臨床試験の品質に影響を及ぼす試験の特徴を検討された。研究概要を以下に述べる。

まず、新薬承認申請に用いられた臨床試験成績の公開資料に基づく研究である。

日本において2014年度および2015年度に承認された各々119および115の新薬を研究対象とし、承認審査において有効性の評価対象となった患者対象の臨床試験のうち、申請資料概要中にPPS (Per Protocol Set : プロトコル適合集団) 解析からの除外理由が記載されていた102試験を対象に検討を行った。

102試験全体の除外率の中央値は8.3%であった。解析除外率の中央値が15%以上であった試験の特徴は、吸入剤、全身用抗感染薬、呼吸器系、皮膚科用薬、2005年以前、2006-2010年に開始された試験であった。解析除外率の中央値が高かった逸脱の分類は、治験薬に関する

る逸脱、次いで手順・方法に関する逸脱であった。

多変量回帰分析において主に吸入剤の試験で解析除外例における全逸脱、被験者の選択基準の逸脱、治験薬の逸脱が、皮膚科用薬、呼吸器系の試験で手順・方法の逸脱が高い除外率となることが示唆された。また、長期間投与、施設数の多い試験において不適切事例が高い除外率となることが示唆された。この結果から、特に吸入剤の試験では、プロトコルの遵守について、他の領域の試験よりも注意深いモニタリング計画および実施が必要であると考えられた。治験依頼者は、逸脱を予防するために試験開始前に被験者の選択基準を明確に設定し、医療機関側が被験者の選択基準を正しく理解できるための説明、医療機関を通じた被験者への用法・用量の遵守に関する指導の徹底、服薬の遵守状況をモニタリング時の重点項目に設定するなどの対応を考慮すべきである。また、皮膚科用薬、呼吸器系の試験では、手順・方法の逸脱を防ぐために医療機関への検査・評価日の日程遵守の要請、検査項目および手順の徹底、医療機関を通じた被験者への来院日の指導の徹底などの対応を考慮すべきである。

次に、過去に実施された臨床試験に関する社内資料に基づく研究である。

2007年度から2016年度に承認されたファイザー株式会社の61の新薬を調査対象とした。臨床試験の総括報告書に解析除外の理由が記載されていた84試験、プロトコル逸脱の情報が得られた105試験を対象に検討を行った。





対象とした84試験全体の除外率の中央値は8.1%であり、公開資料に基づく研究での除外率の中央値8.3%と類似していた。全逸脱の除外率において単群試験で無作為化比較試験より高い除外率が示唆された。単群試験であってもプロトコルに従って実施することを注意喚起していくべきである。被験者の選択基準の逸脱は、2001年以降に開始された試験で増加しており、以前よりも被験者の選択基準の取扱いがより厳格になっていると考えられる。治験薬の逸脱では、神経系で高い除外率が示唆されたことから、神経系の試験実施に際して患者の服薬コンプライアンスの向上のための取り組みがより必要であると考えられた。併用療法に関する逸脱では、投与期間が短いことが当該試験の薬効評価に及ぼす影響が高いことに起因していると考えられ、投与期間の短い試験ほど併用療法への注意が必要と考えられた。

臨床試験の特徴に応じて対応の重みづけをしていくことが重要である。特にモニタリング業務においては、安全性、有効性評価に重要な項目、逸脱が起こりやすい項目などにリソースを集中したメリハリのある体制構築が必要となる。本検討結果で得られたプロトコル逸脱や解析除外が起こりやすい条件に合致する試験では、他の試験よりも一層の逸脱予防のための手段が講じられることが重要である。

本研究成果は、有効性解析の採否に影響するようなプロトコル逸脱が発生しやすい条件を推測でき、プロトコルやモニタリング計画時における事前の注意喚起あるいは重点的な観察などのリスク軽減策に活用することにより、質の高い臨床試験の実施と被験者の安全性を確保する大変有用なものである。本研究内容の主要部分は英文雑誌(Therapeutic Innovation & Regulatory Science)に原著論文として投稿受理されている。

よって、本研究の論文を提出した小原教仁氏に、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。

# 最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1549号	氏 名	小 原 教 仁	
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	本間 浩	
	(副査)	北里大学教授	鈴木幸男	
	(副査)	北里大学教授	成川 衛	
<div>成 績</div> <div>合 格</div> <div>〔試験結果の要旨〕</div> <p>論文審査担当者は、2018年6月27日に審査委員会を開催し、小原 教仁氏に対し、学位論文内容及び関連事項に関し試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <div>以 上</div>				