





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1300 号	氏 名	小 林 剛 士
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) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	鈴木 幸男 岡田 信彦 吉山 友二 成川 衛	   
〔論文題目〕 Investigation of the influencing factors on the efficacy evaluation of osteoporosis drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials (骨粗鬆症治療薬のランダム化比較試験のメタ解析による薬効評価影響を及ぼす因子の検討)			
〔論文審査結果の要旨〕 新規の骨粗鬆症治療薬の開発においては、日米欧ともに、第Ⅲ相試験で骨折抑制効果を検証することが求められている。しかしながら、一般に骨折の発生頻度は低く、骨折抑制効果の検証には大規模で長期間の臨床試験が必要となる。このことから、これまで種々の場で骨折抑制効果の代替指標について議論されてきた。また、骨折の有病率や骨密度には人種差や地域差があることが疫学研究で報告されているにも関わらず、国際共同臨床試験では白人での骨密度データを参照値とした診断基準が被験者選択基準として用いられている。このような背景のもと、小林剛士氏は、骨粗鬆症治療薬の臨床試験の主要評価項目である新規椎体骨折発生率に及ぼす種々の因子の影響を、被験者の人種や試験実施地域を含めて評価するとともに、特定された因子が骨密度変化率と新規椎体骨折発生率の相関関係に及ぼす影響について検討した。 小林氏の研究では、先ず、一定の条件の下で検索・特定した閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験の論文から、プラセボ群において3年間で新規椎体骨折を発生した被験者数及び評価例数、並びに骨折発生頻度に影響を及ぼす可能性がある種々の因子（白人の割合、アジアの国の参加有無、年齢、ベースライン腰椎骨密度、既存椎体骨折を有する患者の割合、Body Mass Index (BMI)、閉経後年数、ビタミンD サプリメントの有無）のデータを抽出した。そして、3年間で新規椎体骨折発生率を従属変数、骨折発生頻度に影響を及ぼす可能性			

のある因子を説明変数として、メタ回帰分析を行った。その結果、単変量分析において、白人の割合、アジアの国の有無、既存椎体骨折を有する患者の割合、年齢が新規椎体骨折発生率への影響因子として示唆され、多変量分析では、既存椎体骨折を有する患者の割合が影響因子として特定された。

次いで、3年時点でのベースラインからの腰椎骨密度変化率のデータを用いて、新規椎体骨折発生率と腰椎骨密度変化率の相関関係をメタ回帰分析で検討した。共変量に既存椎体骨折を有する患者の割合の大小を含めた解析と含めない解析を実施し、赤池情報量規準（AIC）を算出するとともに、既存椎体骨折を有する患者の割合の大小と腰椎骨密度変化率の交互作用を評価した。その結果、新規椎体骨折発生率と腰椎骨密度変化率は有意な相関関係を示し、共変量に既存椎体骨折を有する患者の割合を含めた解析においてより低いAICを示した。また、既存椎体骨折を有する患者の割合の大小と腰椎骨密度変化率は有意な交互作用を示した。

これらの結果を踏まえて、小林氏は、既存椎体骨折を有する患者の割合が他の骨折のリスク因子よりも強く新規椎体骨折の発生率に影響を及ぼし、腰椎骨密度の変化率による新規椎体骨折の発生率の予測は、既存骨折を有する患者の割合を含めることで向上すると考察している。また、単変量メタ回帰分析において白人の割合が有意な関連因子として示されたことから、人種差は考慮すべき因子であるとしている。さらに、骨折の発生率と腰椎骨密度の変化率の相関関係を検討する際には既存椎体骨折の割合を考慮すべきこと、既存骨折を有する患者の割合が高い集団において骨密度増加による骨折抑制効果が大きいことを指摘している。

今後ますます高齢化が進む社会において、骨粗鬆症は依然医療ニーズが高い疾患であり、新たな治療薬の開発が求められている。小林氏の研究成果は、今後、骨粗鬆症治療薬の臨床試験において、骨密度変化率に加えて既存骨折等の因子を考慮に入れた骨折発生リスク予測モデルを構築することで、骨折の検証を必要としない薬効評価ができるようになる可能性を示唆するものであり、将来の新規骨粗鬆症治療薬の開発を後押しする上で重要な知見を提供する、実際的かつ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。

以上より、本研究成果は博士（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