













学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1357 号	氏 名	玉 井 俊 行																
論文審査担当者	<table border="0"> <tr> <td>(主査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>鈴木 幸男</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>伊藤 智夫</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>松原 肇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(副査)</td> <td>北里大学教授</td> <td>成川 衛</td> <td></td> </tr> </table>			(主査)	北里大学教授	鈴木 幸男		(副査)	北里大学教授	伊藤 智夫		(副査)	北里大学教授	松原 肇		(副査)	北里大学教授	成川 衛	
(主査)	北里大学教授	鈴木 幸男																	
(副査)	北里大学教授	伊藤 智夫																	
(副査)	北里大学教授	松原 肇																	
(副査)	北里大学教授	成川 衛																	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Comparison of efficacy and safety outcomes of anticancer drugs between Japanese patients and the overall population in multi-regional clinical trials</p> <p>(抗がん剤の国際共同臨床試験における日本人集団と全体集団の有効性及び安全性プロファイルの比較)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>国際共同臨床試験は新薬の世界同時開発において有用な手段であり、近年、特に抗がん剤の開発において実施が増えている。しかし、抗がん剤の治療効果や安全性プロファイルに人種差や地域差が認められたことが報告されており、限られた国・地域で実施した第Ⅱ相試験の結果に基づいて計画された国際共同第Ⅲ相試験が前相と同様の結果を示すか、あるいは国際共同第Ⅲ相試験で得られた全体集団での結果と当該試験に参加した各々の国や地域での結果が整合すると解釈できるかは不透明であった。これまで、抗がん剤の有効性や安全性に関する日本人集団と他の集団との差について、癌腫や薬剤を横断的に評価した研究結果は報告されていない。このような背景を踏まえ、玉井氏は、今後の国際共同試験による抗がん剤の薬効評価がより精緻に、適正に実施されること目指し、抗がん剤の国際共同臨床試験における日本人集団の有効性及び安全性の結果を全体集団と比較し、その特徴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>有効性に関する研究では、日本で 2009 年から 2018 年の間に承認された抗がん剤の国際共同第Ⅲ相試験を主要な研究対象とし、計 70 の試験結果を分析した。その結果、抗がん剤やがんの種類によらず、全生存期間 (OS) のハザード比に日本人集団及び全体集団で中程度の相関が認められ、OS の中央値は日本人集団の方が 1.3 倍長い傾向にあった。無増悪生存期間及び客観的奏効率では、日本人集団と全体集団での結果に高い類似性が示された。OS の</p>																			

ハザード比が中程度の相関しか示せなかった要因の一つとして、日本は国民皆保険制度のもとで抗がん剤にアクセスしやすいこと等から、日本人の集団は他の集団に比べて後治療を受ける割合が高く、この影響により OS が他の集団よりも長くなる可能性が考えられた。また、死亡のイベント数が少ない集団では OS のハザード比のバラツキが大きくなり、相関が弱まった可能性が考えられ、これらを改善するために、日本が国際共同試験に参画する際には、できる限り早期に日本で被験者の登録ができるように準備し、十分なイベント数を集積できるよう OS のフォローアップ期間を長くすることが重要であると考察している。

安全性に関する研究では、計 66 の国際共同第Ⅲ相試験を対象に、日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルを比較した。その結果、日本人集団は非日本人集団に比較して、Grade 3 以上の有害事象、減量や休薬に至った有害事象の発現頻度が高かった一方、重篤な有害事象及び死亡に至る有害事象の発現頻度は低かった。日本人集団では、薬剤の休薬や減量により適切な管理が行われることで、死亡や重篤な有害事象を低減させていることが示唆された。また、体重又は体表面積別に用量を決めているレジメンの試験に比べ、固定用量を用いているレジメンの試験において、日本人集団で有意に中止に至る有害事象が多く認められた。血液毒性、消化器毒性、皮膚毒性、肝機能酵素上昇など、多くの有害事象が日本人集団において高頻度で発現していた。これらの結果より、日本が国際共同試験において海外と同一の用量を使用する場合は、有害事象の発現に留意し、適切な休薬、減量及び支持療法によって副作用を管理することが求められる。副作用の対策を適切に講じることにより、日本人集団でも治療を中断せずに投与継続を可能とすることが重要であるとした。

これらの研究結果を踏まえて、玉井氏は、本研究で示された日本人集団の特徴を事前に把握し、日本人がどのように国際共同試験に参画していくことが望ましいかを検討していくことで、今後、日本が新薬の世界同時開発により積極的に関与し、貢献していくことができると考察している。

現在、新規抗がん剤の研究開発が世界的に非常に活発に行われており、大規模な国際共同臨床試験も数多く実施されている。このような中、玉井氏の研究は、今後、新たな抗がん剤の世界同時開発を目指した国際共同臨床試験への日本のより積極的な参加を後押しし、また、当該試験において効果と安全性を適切に評価しようとする際の重要かつ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として投稿受理されている。

以上の研究成果は、今後の新規抗がん剤の適正な国際共同開発の推進に貢献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