





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1 6 3 3 号	氏 名	野 口 泰
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 岡田 信彦 (副査) 北里大学教授 久保田理恵 (副査) 北里大学教授 成川 衛	   	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Scientific influence of drug-intervention clinical trials: a bibliometric analysis based on the Relative Citation Ratio</p> <p>(薬剤介入臨床試験の科学的影響度に関する研究：相対引用率を指標とした計量書誌学的分析)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>医療における EBM (evidence based medicine) の進展には臨床試験が不可欠であり、科学的影響度が高いものを計画・実施することが求められる。臨床試験のデザインはエビデンスレベルを定義する要素であり、その試験結果の解釈や有用性に影響を与える。しかし、臨床試験のデザインと試験結果の科学的影響度との関係を検討した研究はない。</p> <p>そこで、公表された研究論文の情報を定量的に分析する計量書誌学に着目した。これまで、研究者や研究機関の生産性を推定するために、様々な指標が開発されてきたが、これらの指標は個々の論文に対する評価ではない。米国 National Institutes of Health (NIH) は、論文毎の科学的影響度を計る指標として、相対引用率 (Relative Citation Ratio: RCR) を開発した。RCR は、論文の 1 年あたりの被引用数を、期待被引用数で除して求めることができ、NIH 以外にも文献分析に活用されつつある。</p> <p>本研究では、臨床試験結果の科学的影響度に影響を及ぼす因子を特定するため、臨床試験が盛んに実施され、近年革新的な新薬が登場している非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) 患者を対象とした薬剤介入試験の論文について、試験デザインと RCR の関係を検討された。また、NSCLC 治療を変革した 3 薬剤 (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬、ALK/ROS1 阻害薬、抗 PD-1 抗体) の臨床試験論文を対象とし、試験デザイン及び薬剤の開発経緯と RCR の関係も検討された。研究概要を以下に述べる。</p> <p>研究 1：全ての薬剤介入試験を対象とした研究</p> <p>2007 年～2016 年の NSCLC 患者を対象とした薬剤介入試験の論文を対象とし、試験デザイン</p>			

と RCR の関係を検討した。臨床試験デザインについては、第 3 相試験、無作為化、盲検化、複数施設／複数国での試験、営利企業スポンサー／サポート試験、及び被験者数の多い試験の結果は、より高い科学的影響度を有することが示された。また、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬、ALK 阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬など、新たに開発された分子標的薬の臨床試験の論文が、従来の化学療法よりも高い科学的影響度を有することが示唆された。

研究 2：ランダム化比較試験を対象とした研究

ランダム化比較試験は、研究 1 の結果からも科学的影響度を高める因子の一つと示唆されたため、研究 1 で収集した前向き薬剤介入試験論文から、ランダム化比較試験を固定因子とし RCR に影響する因子を調査した。ランダム化比較試験のうち、対照群との差の検出力が設定された試験結果が高い科学的影響度を有する傾向が示された。これは、高いエビデンスレベルを有するようにデザインされ、統計学的に結論付けられる試験が、結果の科学的影響度を向上させることを意味するものである。さらに、新たに開発された分子標的薬などの臨床試験の結果は従来の化学療法よりも科学的影響が大きく、これらの結果は、論文掲載誌を固定因子とした分析においても同様であった。

研究 3：NSCLC の代表的治療薬に着目した事例調査

NSCLC の治療を変革した 3 薬剤（Erlotinib、Crizotinib、Nivolumab）の臨床試験論文を対象とし、試験デザイン及び薬剤の開発経緯と RCR の関係を検討した。研究 1 及び 2 の結果が支持されたことに加え、適応症取得の根拠となる検証的試験の科学的影響度が高いことが確認された。また、Crizotinib 及び Nivolumab において、薬剤の高い有効性と安全性を示す第 1 相試験の結果が高い RCR を有することが確認され、画期的新薬であれば探索的試験でも高い科学的影響度を有することが裏付けられた。

規模が大きく統計学的によくデザインされ、新規薬剤の介入を含む試験を実施することが結果の科学的影響度を高める。そのために、科学的影響度の低くなる小規模で探索的な臨床試験は最小限に留め、より大規模で検証的な臨床試験に研究資金や人的資源を振り分け、科学的影響度の高い試験結果を効率的に創出することが重要となる。製薬企業による新規薬剤の開発と大規模な臨床試験の主導やアカデミアのリソース（資金、薬剤等）面のサポート、及び癌臨床試験グループの活用等、臨床試験の実施環境の整備もその一助になると考える。

本研究では、これまで、臨床試験のデザインと試験結果の科学的影響度の関係を検討した研究が行われていない中、非小細胞肺癌に対する医薬品を用いた介入試験に焦点を当て、試験の科学的影響度を高める因子について分析し、その価値の最大化を目指した関係者間の協力やリソース配分のあり方等について考察されており、今後も数多く実施される種々の臨床研究の意義を高めていく上で大きな意義を有する内容である。

本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として掲載されている。よって、本研究の論文を提出した野口 泰氏に、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。

以 上