

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	抗がん剤臨床試験公開データからの新規知見探索法の研究
Title(English)	
著者(和文)	浅見俊
Author(English)	Shun Asami
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11006号, 授与年月日:2018年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小長谷 明彦,木賀 大介,山村 雅幸,本間 光貴,関嶋 政和,瀧ノ上 正 浩,石井 秀明
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11006号, Conferred date:2018/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻:	知能システム科学	専攻	申請学位 (専攻分野):	博士	(学術)
Department of			Academic Degree Requested	Doctor of	
学生氏名:	浅見 俊		指導教員 (主):	小長谷 明彦	
Student's Name			Academic Supervisor(main)		
			指導教員 (副):	木賀 大介	
			Academic Supervisor (sub)		

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「抗がん剤臨床試験公開データからの新規知見探索法の研究」と題し、4章から構成される。第1章の「序章」では、研究目的、研究背景について述べている。本研究では公開されている限られた治験又は治験相当の臨床試験データから抗がん剤の創薬や適正使用に有用な新たな知見を探索することを目的とし、そのために、2つの接近法を用いている。一つは第2相および第3相試験の治験公開データを対象とした複数の微小管阻害剤の日本人固有の安全性の相違の解析であり、統計解析を用いた解析手法を提案している。もう一つは第1相試験の臨床試験（治験相当）公開データを対象としたイリノテカンの生理学的条件の個体差による相違の解析であり、生理学的薬物動態モデルとCluster Newton Method(CNM)による未知パラメータ推定法を用いた解析手法を提案している。また、本研究の背景知識として、臨床研究・臨床試験・治験の違い、公開される治験データにおける第1相試験と第2相および第3相試験における母集団や試験項目の違い、および抗がん剤における治験データ活用の重要性について述べている。

第2章の「第2相および第3相試験の治験公開データを用いた微小管阻害剤の日本人と非日本人の安全性データにおける新規知見の探索」では、複数の微小管阻害剤の第2相および第3相試験の試験公開データを用いることにより、ある1つの薬剤に注目しているだけでは見出せなかった日本人と非日本人の抗がん剤に対する安全性の相違を見出すことができることを示している。具体的には、審査報告書が公開されている151薬剤のうち、1997(GCP 発行)年以降に実施され、単剤投与データで、同一治験内又は同内容（がん腫、治験目的、同投与量）の複数の治験で日本人と非日本人の安全性データがあるパクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、エリブリンについて公開されている26~42の副作用情報に関する日本人と非日本人の発現率の差を統計解析した。その結果、好中球減少症と鼻咽頭炎について4剤とも日本人の発現率が有意に高くなることを見出した。また、本研究で見出された好中球減少症の発現率が日本人で高い原因の考察を行うことにより新たな仮説を見出した。今後、仮説検証を臨床試験で行うことにより新たな知見となることから、医学・薬学の進展に貢献する成果である。

第3章の「第1相試験の臨床試験（治験相当）公開データを用いたイリノテカンの薬物代謝における生理学的条件の個体差に対する新規知見の探索」では、イリノテカンの公開されている患者毎の生理学的、薬物排泄の個体差の情報と、生理学的薬物動態モデルのパラメータをCNMによって推定することにより、臨床試験では見出すことが困難であったイリノテカンの生理学的個体差による影響を見出すことができることを示している。具体的には、生理学的薬物動態モデルにおいて公開されている体重、体表面積、投与量、薬物排泄量に関する患者の個別データから患者毎の生理学的パラメータを算出し、患者毎の臓器特異的な組織血液間分配係数を共通化するという制約を加えてCNMを適用することで、直接観測することが困難な速度論的パラメータを推定した。その結果、イリノテカンの腎クリアランスが年齢と反比例する傾向にあること、ならびにイリノテカンの肝クリアランスおよびAPCへの肝代謝が70歳以上で低下傾向にあることを見出した。本研究手法を用いることにより、医薬品開発の初期段階で当該薬剤と個体差の影響を推定できることになり、個体差を考慮した新薬開発のために有用な手法になる。

第4章の「総合討論」では、研究結果をまとめ、今後の展望や課題等について考察している。今後の展望として、欧州では詳細な治験データの公開が始まりつつあり、今後第2相および第3相試験の大規模試験における個々人のデータが公開されれば、本研究の手法を応用して様々な背景因子の薬剤反応性の違いを解析することが可能となり、薬剤反応メカニズムの特定ならびに個体差の影響をより精度高く予測できるようになる。すなわち、個別化医療の実現に貢献することが期待される。また、人種的な区分だけでなく遺伝的な区分を用いて日本人固有の副作用をより詳細に解析することで効率的な新薬開発に貢献できる。

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻:	知能システム科学	専攻
Department of		
学生氏名:	浅見 俊	
Student's Name		

申請学位 (専攻分野):	博士	(学術)
Academic Degree Requested	Doctor of	
指導教員 (主):	小長谷 明彦	
Academic Supervisor(main)		
指導教員 (副):	木賀 大介	
Academic Supervisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Data of clinical trials for new drug development is generally accurate and reliable, since the trials must be complied with the related regulations such as Good Clinical Practice. Utilization of the clinical trial data is very important to use drugs safely, especially for anti cancer drugs. However, the published clinical trial data are limited, since the data are significantly valuable assets for the pharmaceutical companies that conducted the trials. Therefore, any methods that find new findings or hypotheses from pieces of clinical trial data are required. In this thesis, new findings are explored from the limited clinical data in phase 1, and phase 2 and 3.

Statistical analysis methods turn out to be useful to find the safety difference of Japanese and non-Japanese when considering adverse effects of plural microtubule inhibitors in published clinical data of phase 2 and 3. In this research, the incidence rates of neutropenia and nasopharyngitis are higher in Japanese than in non-Japanese. The findings cannot be found by conventional methods that do not care the incidences of other drugs as in clinical trial data.

Physiologically based pharmacokinetic model and the parameter estimation with cluster newton methods enable us to find relevance of irinotecan clearance and individual differences in published data of phase 1. In the investigation, renal clearance of irinotecan is inverse proportion to age of patients. Furthermore, liver clearance and metabolism are lower in patients with over 70 years old than in patients with under 70 years old. It is difficult to find these findings by traditional parameter estimation methods. The method in this thesis will contribute to personalized medicine, since it can give appropriate treatment for individual varieties.