

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		浅見 俊	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名	
	主査	小長谷 明彦	教授	審査員	瀧ノ上 正浩	准教授	
	審査員	山村 雅幸	教授		木賀 大介	特定教授	
		関嶋 政和	准教授		本間 光貴	特定准教授	
		石井 秀明	准教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

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ている。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としている。

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ている。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としている。

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と述べている。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と述べている。

以上を要するに、本研究は、抗がん剤臨床試験公開データからの新規知見探索法として、統計解析およびモデル&シミュレーションを用いた解析によって、その本質を解明したものであり、薬学と情報学をまたぐ領域横断的な研究活動として学術上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（学術）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。（1716 文字）

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。