

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

小室 真人

【題目】

非小細胞肺癌の臨床試験におけるベース治療レジメンの OS, PFS/TTP 及び ORR に影響を与える因子の検討

【目的】

肺癌は、全世界における癌の死亡原因の第 1 位を占め、患者数が最も多い癌である。肺癌のうちの 85%は非小細胞肺癌（Non Small Cell Lung Cancer: NSCLC）が占めている。近年の NSCLC に対する抗悪性腫瘍薬の開発においては、分子標的薬の単剤使用又は標準的な化学療法への分子標的薬の上乗せによる国際共同試験が実施され、既存治療からの更なる全生存期間（Overall Survival: OS）の延長が試みられている。世界的な治療ガイドライン（National Comprehensive Cancer Network: NCCN）によれば、NSCLC の 1 次治療として、チロシンキナーゼ（Tyrosine Kinase: TK）阻害剤（Gefitinib, Afatinib 及び Erlotinib）又は未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic Lymphoma Kinase inhibitor: ALK）阻害剤（Crizotinib）の適応とならない場合には、シスプラチン又はカルボプラチンに他の化学療法 1 剤を組み合わせた 2 剤併用の化学療法が推奨されている。また、これらの 1 次治療の後に行われる 2 次治療では、ドセタキセルが推奨されている。現在、NSCLC の治療薬として、TK 及び ALK 阻害剤の分子標的薬が注目を浴びているものの、化学療法は現在も引き続き重要な位置づけとなっている。

現在進行中又はこれまでに実施された標準的な化学療法と新規薬剤を組み合わせた NSCLC の国際共同試験では、ベースとなる 1 次治療としては、主にカルボプラチン/パクリタキセル、シスプラチン/ゲムシタビン又はシスプラチン/ペメトレキセドが、2 次治療ではドセタキセルが選択されている。これらの試験では、これらのベースとなる標準治療に新規薬剤を上乗せした際の有効性が検討されることから、ベース治療の効果に影響を与える因子を事前に把握しておくことは重要であり、臨床試験を成功に導く重要な情報の一つと考えられる。近年の NSCLC に対する 1 次化学療法全体に着目した先行研究のメタアナリシスでは、OS 及び奏効率（Overall Response Rate: ORR）に影響を与える因子として人種（アジア人）が報告されている。しかしながら、個々の代表的な 1 次及び 2 次化学療法のレジメンに対する詳細な報告はなされていない。

そこで、本研究では、NSCLC の標準的な化学療法との組み合わせによる新規薬剤の臨床効果を検討する臨床試験の留意事項の提言を目的として、1 次化学療法に使用される代表的なレジメンの 1 つであるカルボプラチン/パクリタキセルの併用（CP）療法並びに 2 次化学療法の代表的なレジメンであるドセタキセル（Doc）の臨床試験に着目し、OS、無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）/無増悪期間（Time To Progression: TTP）及び ORR に影響を与える因子の詳細な調査・分析を行った。また、各化学療法の OS, PFS/TTP 及び ORR に影響を与える背景因子間の比較検討、更に 1 次及び 2 次化学療法（2 次治療又は 3 次治療の両方をターゲットとした試験を含む）間の背景因子の比較検討を行った。

【方法】

1. 解析データベースの構築のための対象試験の選択

PubMedを用いて、解析対象とする臨床試験の検索を行った(CP療法: NSCLC, Carboplatin, Paclitaxel, Phase II, Phase III, randomized controlled trial 及び2000年1月～2013年12月までに公表された臨床試験成績; Doc(2次又は3次治療の両方をターゲットとした試験も含む): NSCLC, second line, Docetaxel, Phase II, Phase III, randomized controlled trial 及び2000年1月～2014年12月までに公表された臨床試験成績)。1次治療, 2次治療, 比較試験又はCP及びDocの治療レジメンではない試験, 試験結果の探索的な解析やメタアナリシスに関する論文, OS及びORRの両方の情報を有さない試験は解析対象から除外した。

2. NSCLCにおけるOS, PFS/TTP及びORRに影響を与える因子の検討

OS, PFS/TTP及びORRに影響を及ぼすことが想定される因子として, 症例数, Phase, 試験開始時期, 試験実施地域, パクリタキセルの用法(CP群), ドセタキセルの用法用量及び治療ライン(Doc群), 患者背景(年齢, 性別, Performance Status(PS), Stage, 腫瘍組織型)を検討した。

3. 解析方法

OS, PFS/TTP及びORRと潜在的因子との関連性について, 単変量解析により関連性のみられた因子について多変量解析を実施し, ステップワイズ法によるモデル選択を行った($\alpha=0.05$)。

【結果】

データベース検索の結果, CP療法については, 論文333報のうち53報の各CP治療群(61治療群), Doc療法については, 論文116報のうち31報の各Doc治療群(39治療群: 2次又は3次治療の両方をターゲットとした治療群9群を含む)のデータを解析対象とした。

1. OSに対する影響因子

多変量解析の結果, OS(延長)に関して, CP療法では試験実施地域(アジア地域)との関連性が, Doc療法では試験実施地域(アジア地域)及びPS2の比率(15%未満)との関連性が示された。

(Table 1)

Characteristics	OS					
	1次化学療法(CP)			2次化学療法(Doc)		
	多変量解析			多変量解析		
	回帰係数	標準誤差	P値	回帰係数	標準誤差	P値
Year of trial initiation	Excluded	-	-	Excluded	-	-
Phase	-	-	-	-	-	-
Trial Region	-5.895	0.684	<0.0001	-3.598	0.902	0.0003
Number of randomized patients	-	-	-	-	-	-
Treatment line of Docetaxel	NA	NA	NA	-	-	-
Administration schedule of Paclitaxel	-	-	-	NA	NA	NA
Administration schedule of Docetaxel	NA	NA	NA	-	-	-
Median Age	Excluded	-	-	-	-	-
Percentage of male patients	-	-	-	Excluded	-	-
Percentage of PS2 patients	-	-	-	-2.725	0.85	0.0041
Percentage of patients with Stage IV disease	-	-	-	-	-	-
Percentage of patients with Adenocarcinoma	Excluded	-	-	Excluded	-	-

NA: Not applicable

2.PFS/TTP に対する影響因子

多変量解析の結果，CP 療法において PFS/TTP に影響を与える因子はみられなかった。一方，Doc 療法では PS2 の比率（15%未満）との関連性がみられた。（Table 2）

Characteristics	PFS/TTP					
	1 次化学療法（CP）			2 次化学療法（Doc）		
	多変量解析			多変量解析		
	回帰係数	標準誤差	P 値	回帰係数	標準誤差	P 値
Year of trial initiation	Excluded	-	-	Excluded	-	-
Phase	-	-	-	-	-	-
Trial Region	-	-	-	Excluded	-	-
Number of randomized patients	-	-	-	-	-	-
Treatment line of Docetaxel	NA	NA	NA	-	-	-
Administration schedule of Paclitaxel	-	-	-	NA	NA	NA
Administration schedule of Docetaxel	NA	NA	NA	-	-	-
Median Age	-	-	-	Excluded	-	-
Percentage of male patients	Excluded	-	-	Excluded	-	-
Percentage of PS2 patients	-	-	-	-1.163	0.375	0.0113
Percentage of patients with Stage IV disease	Excluded	-	-	Excluded	-	-
Percentage of patients with Adenocarcinoma	Excluded	-	-	Excluded	-	-

NA: Not applicable

3.ORR に対する影響因子

多変量解析の結果，ORR（高）に関して、CP 療法においては試験実施地域（アジア地域）、パクリタキセルの用法（週 1 回投与）並びに腫瘍組織型（腺癌患者の比率）（55%未満）との関連性がみられた。一方，Doc 療法では，Doc の治療ライン（2 次治療以降），男性の比率（75%未満），Stage IV の比率（80%未満）との関連性がみられた。（Table 3）

Characteristics	ORR					
	1 次化学療法（CP）			2 次化学療法（Doc）		
	多変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%信頼区間	P 値	オッズ比	95%信頼区間	P 値
Year of trial initiation	-	-	-	-	-	-
Phase	-	-	-	-	-	-
Trial Region	0.580	0.508-0.662	< 0.0001	Excluded	-	-
Number of randomized patients	-	-	-	-	-	-
Treatment line of Docetaxel	NA	NA	NA	1.467	1.027-2.096	0.0353
Administration schedule of Paclitaxel	0.815	0.716—0.929	0.0021	NA	NA	NA
Administration schedule of Docetaxel	NA	NA	NA	-	-	-
Median Age	-	-	-	-	-	-
Percentage of male patients	Excluded	-	-	0.435	0.305-0.620	<0.0001
Percentage of PS2 patients	Excluded	-	-	-	-	-
Percentage of patients with Stage IV disease	Excluded	-	-	0.563	0.368-0.860	0.0079
Percentage of patients with Adenocarcinoma	0.661	0.595—0.735	< 0.0001	-	-	-

NA: Not applicable

【考察】

OS, PFS/TTP 及び ORR に影響を与える背景因子の CP 及び Doc 群間の比較において、OS 延長に影響を与える共通の因子として、試験実施地域（アジア地域）が示唆された。一般に、1 次又は 2 次以降の次の治療選択肢（後治療）として、主に TK 阻害剤による治療、化学療法（TK 阻害剤が対象とならない患者）又は最善の対症療法のいずれかが想定される。EGFR mutation 陽性の NSCLC の腺癌では EGFR mutation 陰性に比し TK 阻害剤による OS 延長効果が大きく、更に、アジア人では非アジア人に比し EGFR mutation の頻度が高いことが報告されている。このため 2 次治療以降に TK 阻害剤を使用した場合、アジア地域では非アジア地域に比し、より OS 延長の恩恵を受けていることが推察された。また、3 つの後治療の選択肢に対する共通の事項として、アジア及び非アジア地域間での後治療に対するマネジメントの差異が関与している可能性がある。具体的には、国毎の医療保険制度や医療提供体制の違いに基づく医療機関並びに次治療へのアクセスのし易さの違いが推察されるが、この点を裏付けるには後治療の情報収集が重要となってくる。また、Doc 療法では、OS 延長に、試験実施地域だけでなく PS2 の比率（15%未満）が影響していることが示されたことから、2 次以降の治療ラインでは、全身状態の良さが OS 延長に寄与していることが推察された。

各治療群の OS, PFS/TTP 及び ORR に影響を与える背景因子間の比較において、CP 療法では OS 延長及び ORR の高さに影響を与える共通の因子として試験実施地域が示唆されたものの、PFS/TTP に対して同因子は関連性がみられず、ORR の高さは直接 OS 延長に結びついていないことが考えられた。この結果からも、CP 療法では、アジア地域における OS 延長に後治療の影響が関与していることが推察された。一方、Doc 療法では、PFS/TTP 及び OS 延長に影響を与える共通の因子として PS2 の比率（15%未満）が示唆された。Doc 療法では、PFS/TTP の長さに全身状態（PS）が影響し、その延長が OS 延長にも結び付いていることが推察された。

現在、NSCLC に対する治療薬の臨床的な真のベネフィットを評価する上で、第 III 相試験の主要評価項目として OS を用いることが世界的なゴールドスタンダードとなっており、OS を用いた検証試験は 1000 例規模に及ぶものが多くなりつつある。このような大規模臨床試験を実施するには国際共同試験に頼らざるを得ず、繰り返し試験を実施することは困難である。そのため、試験の成功確率をより高める事前の対策が極めて重要である。特に、本研究で導かれた OS 延長に影響を与える因子である試験実施地域（アジア地域）及び PS2 の低比率（Doc 療法）は、標準的な化学療法への上乗せによる新規薬剤の有効性を検証する国際共同第 III 相試験の計画立案の際に重要な情報である。試験計画時に地域毎の症例数の割合を調整することや、層別因子として人種又は地域の追加を行うこと、並びに 2 次治療 Doc 療法との組み合わせを行う試験は、PS2 の患者数の割合の調整を考慮すべきである。また、NSCLC のような比較的 OS が長い疾患は、OS が後治療の影響を強く受ける可能性があり、その要因としては後治療の薬剤に対する人種間の反応性の差異だけでなく、国毎の次治療に対する医療環境の差異が考えられた。NSCLC の臨床試験において、OS の延長に影響を与える因子を考慮し、得られた臨床試験結果の解釈を深めるためには、後治療に関する情報収集は非常に重要であろう。