

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）

氏名： 大塚 康司 印

【題目】

Research on factors associated with successful phase III trials of new drugs for solid tumors

（固形がんに対する新規薬剤の第3相臨床試験の成功に関連する因子の研究）

【背景・目的】

悪性腫瘍領域、特に固形がんに対する新薬の開発では、他の疾患領域に比べて長い開発期間が必要とされ、薬事承認取得に至る割合や第3相試験の成功割合が低いことが知られている。このため開発費用の増大に加え、開発効率の低さが懸念されている。先行研究において、第3相試験の成功や薬剤の承認に関連する因子として、バイオマーカーにより対象集団を特定して有効性や安全性をより高める戦略（バイオマーカー戦略）の有無、全生存（OS）や無増悪生存期間（PFS）などの主要評価項目の種類が報告されている。臨床試験の成否には、このような試験デザインに関連する因子の他、試験の運営方法に関連する因子も影響を与えと考えられるが、特に被験者登録期間の因子に着目した研究はこれまで行われていない。さらに、最近では免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が数多く承認されるなど、抗がん剤開発を取り巻く環境は、これまで先行研究が行われてきた背景とは異なる状況となっている。

そこで、将来の固形がんに対する新薬の第3相試験のデザイン及び運営計画策定時の参考となる新たな知見を提供することを目指し、最近のデータに基づき、臨床試験の成否に関わる試験のデザイン及び運営方法に関連する因子を特定することを目的として研究を実施した。その結果、試験の成否に関連する因子の一つとして被験者登録期間が特定された。被験者の迅速な登録を目指すことは、臨床試験期間を短縮させること、患者に最新の治療を受ける機会を増やすこと、外部環境の変化がもたらす影響をより小さくできることなどにつながると考えられる。このため、さらなる研究として、第3相試験での被験者登録期間の短縮に関連する因子を特定することを目的として2つ目の研究を実施した。

【方法】

（研究1） ClinicalTrials.govにより、血液がんを除く悪性腫瘍領域での介入試験であって、2007年9月から2017年12月に開始された第3相試験を検索した。次に、PubMed、Google Scholarにて当該試験の論文を検索し、ClinicalTrials.govに掲載されている情報も相補的に使用して網羅的なデータ収集を行った。抽出した試験から、固形がん患者を対象としたランダム化比較試験（RCT）であって登録被験者数が150名以上の試験を選択し、試験結果が入手できない試験やOSなどのイベント発生までの期間を主要な有効性評価項目としていない試験等を除外して研究対象試験とした。対象試験について、主要評価項目において統計学的に有意な結果が示された試験を”成功”、それ以外の試験を”失敗”と定義し、これを目的変数とした。説明変数としては以下のデータを用いた；バイオマーカー戦略（有、無）、対象がんの種類（消化器がん、非小細胞肺癌 [NSCLC]、乳がん、その他）、対照群特性（エビデンスレベルが強い標準治療

[SOC]、SOC、その他（ベストサポーターケア [BSC]、プラセボなど）、治験薬の薬剤クラス（ICI、分子標的薬、その他）、薬剤のレジメン（単剤、併用）、主要評価項目（OS、OS 以外）、試験依頼者（製薬会社、その他の研究団体）、試験開始年（2007~2011 年、2012~2017 年）及び被験者登録期間。これらのデータを用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い各説明変数の調整オッズ比を算出し、第 3 相試験の成否に関連する因子を検討した。有意水準が 0.05 未満の場合に統計学的に有意とみなした。

（研究 2）研究 1 の対象試験から、試験結果の論文が未公表、被験者登録期間のデータが確認できない試験等を除外して研究対象試験とした。対象試験の論文から被験者登録期間（年）を収集し、目的変数とした。説明変数としては、薬剤の有効性の強さの指標として、当該試験に先立つ前相の有効性結果（期待値が特に高い [RCT が成功かつ奏効率 60%以上、または RCT がない場合で単群試験の奏効率 60%以上]、期待値が高い [RCT が成功又は単群試験で奏効率 41%~59%]、期待値が低い [RCT が失敗、単群試験の奏効率 40%以下など]）を収集したほか、以下の因子を説明変数として収集した；1 施設あたりの被験者数、試験デザイン特性（BSC/無治療/プラセボ単剤との比較、SOC との比較、SOC との比較 [上乗せ効果の検証]）、試験参加国数（1 カ国、2 カ国以上）、二重盲検化（有、無）、治験薬の薬剤クラス（ICI、分子標的薬、その他）、対象癌腫の罹患数特性（希少がん、主要ながん）、試験依頼者（製薬会社、その他の研究団体）。被験者登録期間と各説明変数の関係を多変量線形回帰モデルにて解析し、回帰係数を算出した。有意水準が 0.05 未満の場合に統計学的に有意とみなした。なお、線形回帰モデルに使用した連続変数である被験者登録期間及び 1 施設あたりの被験者数は、常用対数に変換して解析した。

【結果】

（研究 1）ClinicalTrials.gov で抽出した試験から、選択除外基準により 400 試験が研究対象として特定された。これらのうち、193 試験が成功、207 試験が失敗であった。多変量ロジスティック回帰分析により、各因子に対する調整オッズ比を算出した（表 1）。

表 1: 多変量ロジスティック回帰分析による調整オッズ比

| 因子のカテゴリー | リファレンス | 検討因子 | オッズ比 (95% CI) | P 値 |
|-----------|-----------|-----------------|-------------------|---------|
| バイオマーカー戦略 | 無 | 有 | 1.19 (0.62, 2.26) | 0.60 |
| 対象がんの種類 | 消化器がん | NSCLC | 1.58 (0.73, 3.46) | 0.25 |
| | | 乳がん | 1.43 (0.58, 3.54) | 0.44 |
| | | その他 | 1.34 (0.69, 2.61) | 0.38 |
| 対照群特性 | 強い SOC | SOC | 1.63 (0.85, 3.15) | 0.14 |
| | | その他 (BSC、プラセボ等) | 3.06 (1.39, 6.73) | 0.0053* |
| 治験薬の薬剤クラス | ICI | 分子標的薬 | 0.67 (0.28, 1.63) | 0.38 |
| | | その他 | 0.90 (0.36, 2.28) | 0.83 |
| 薬剤のレジメン | 単剤 | 併用 | 0.96 (0.52, 1.79) | 0.91 |
| 主要評価項目 | OS | OS 以外 | 2.79 (1.59, 4.89) | <0.001* |
| 試験依頼者 | その他の研究団体 | 製薬会社 | 1.28 (0.63, 2.62) | 0.50 |
| 試験開始年 | 2007-2011 | 2012-2017 | 3.28 (1.87, 5.77) | <0.001* |
| 被験者登録期間 | - | 被験者登録期間 (連続変数) | 0.77 (0.60, 0.99) | 0.040* |

*P<0.05

試験の成功と統計学的に有意な関連が示された因子は、主要評価項目（OS 以外のイベント発生までの期間）、対照群特性（プラセボなど）、試験開始年（2012-2017 年）及び被験者登録期間（登録期間が短い試験）であった。

(研究 2) 研究 1 で選択された試験から、除外基準により 317 試験が研究対象として特定された。多変量線形回帰分析により、各因子に対する回帰係数を算出した (表 2)。

表 2: 多変量線形回帰分析による回帰係数

| 因子のカテゴリ | リファレンス | 検討因子 | 回帰係数 (95% CI) | P 値 |
|--------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------|
| 前相の有効性結果: | 期待値が低い | 期待値が特に高い | 0.01 (-0.03, 0.06) | 0.64 |
| | | 期待値が高い | -0.02 (-0.08, 0.04) | 0.50 |
| 1 施設あたりの被験者数 | - | 1 施設あたりの被験者数 (連続変数) | -0.03 (-0.12, 0.05) | 0.46 |
| 試験デザイン特性 | BSC/無治療/プラセボ単剤との比較 | SOC との比較 | -0.09 (-0.16, -0.01) | 0.022* |
| | | SOC との比較 (上乗せ効果の検証) | -0.01 (-0.07, 0.05) | 0.75 |
| 試験参加国数 | 1 カ国 | 2 カ国以上 | 0.01 (-0.06, 0.09) | 0.72 |
| 二重盲検化 | 有 | 無 | 0.04 (-0.02, 0.09) | 0.21 |
| 治験薬の薬剤クラス | その他 (殺細胞薬等) | ICI | -0.24 (-0.31, -0.17) | <0.001* |
| | | 分子標的薬 | -0.10 (-0.15, -0.05) | <0.001* |
| 対象癌腫の罹患数特性 | 希少がん | 主要ながん | -0.03 (-0.08, 0.02) | 0.28 |
| 試験依頼者 | その他の研究団体 | 製薬会社 | -0.22 (-0.28, -0.15) | <0.001* |

*P<0.05

被験者登録期間と統計学的に有意な関連を示した因子のカテゴリは、試験デザイン特性、治験薬の薬剤クラス、試験依頼者であり、対照群が BSC/無治療/プラセボ単剤の場合と比べて標準療法の場合、殺細胞薬等のその他の薬剤と比べて ICI や分子標的薬の場合、その他の研究団体と比べて製薬会社が試験依頼者の場合に登録期間が短くなる傾向が示唆された。なお、前相の有効性結果については、別の分類法 (期待値が低い vs 期待値が特に強い又は期待値が強い) でも検討したが、被験者登録期間との間で統計学的に有意な関連は示されなかった。

【考察】

研究 1 において、OS 以外の time-to-event エンドポイントは OS に比べて第 3 相試験の成功に関連することが示唆された。しかし、OS はより確立された重要な評価項目であり、OS と time-to-event エンドポイントとの相関性も同時に十分説明できるような試験デザイン上の配慮や工夫は必要である。強い SOC の対照群を用いた試験と比較して、プラセボ、BSC 又はエビデンスレベルの低い薬剤の対照群を用いた試験が試験の成功に関連する点については、妥当な結果である。確立された標準治療がない疾患領域や既存の薬剤のエビデンスレベルが低い疾患領域 (特に希少がんなど) ではアンメットメディカルニーズは高いと予想され、この結果は、これら領域での新しい薬剤の開発をさらに促進させる可能性がある。また、より短い被験者登録期間が試験の成功に関連することが示された。より短期間のうちに被験者登録を行うことで、当初の試験仮説の設定時と同じ環境で治験薬の有効性を検証できることから、これが試験の成功につながる一つの要因と考えられる。

第 3 相試験の成功に関連することが示唆された「被験者登録期間を短くすること」は意義があると考えられ、また、これは開発研究者側で対応可能な事項であることから、研究 2 では被験者登録期間に関連する可能性のある因子について検討し、試験デザイン特性 (標準療法との比較試験)、治験薬の薬剤クラス (ICI 又は分子標的薬)、試験依頼者 (製薬会社) が被験者登録期間の短縮に関連することが示された。標準療法との比較試験では試験群の双方に実薬が使用され標準療法に勝ることを前提とした試験デザイ

ンへの期待、薬剤クラスでは ICI や分子標的薬の新規作用機序に寄せる医師や患者の期待の高さが想定され、それが被験者登録期間の短縮に寄与した可能性が考えられる。また、Academia のようなその他の研究団体と比べて、製薬会社の方が経済的にも人的リソースでも十分な資源を有していることが被験者登録期間の短縮に影響を与えていると考えられる。製薬会社以外の団体が臨床試験を運営する場合の被験者登録期間の短縮は大きな課題といえる。国からの補助や製薬会社との連携などの従来型の資金調達以外に、例えば、クラウドファンディングなどを通じた新たな枠組みでの可能性を模索することが必要と考えられる。また、リソース面では、国ごとの研究団体間での連携強化を図り、より国際的で大規模な試験運営が可能な枠組みを作ること、人的リソースの大幅な軽減を見据えた人の介入を最小限にするデータマネジメントなどの工夫が必要と考えられる。

一方、当該試験に先立つ前相での試験において、より高い奏効率などの臨床的に意義が高い有効性データが得られれば登録促進の大きな動機付けになるとも考えられることから、前相の有効性結果を検討因子としたが、これは被験者登録期間との関連は示されなかった。大きな資源を必要とする第3相試験は、通常、薬剤の良好なベネフィット・リスクバランスが期待できる状態で開始され、多くの医師や患者が一定の動機のもとで試験に参加していることを考えると、前相の有効性結果が被験者登録期間に影響を与えないとしても矛盾はないと考えられる。

本研究には、未知の交絡因子の影響、あるいは成功した試験の結果は失敗した試験に比べてより速やかに公表されるなどの公表バイアスの影響は考えられるが、最新の情報を含む網羅的なデータに基づき様々な因子を考慮した多変量解析の結果であり、これらの結果は、今後の固形がんに対する新薬の第3相試験のデザイン及び運営計画を検討する上で有用な知見になると考えられる。特に、短期間で被験者登録を行うことの重要性が示されたが、新たな治療薬の承認・上市など外部の医療環境が当初の試験仮説に影響を及ぼさないよう、積極的に被験者登録を検討・加速する意義は大きい。また、革新的な薬や新しい適応を患者により早く届けるためにも、登録の促進は有用と考えられる。本試験で得られた結果を参考に、第3相試験成功の向上に向けて、第3相開始前の試験計画立案時又は開発全体の問題として、試験計画上の工夫や被験者登録期間を短くするための方策がさらに検討され、議論が深められることが期待される。

以上