

# 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：西山 早紀

## 【題目】

Impact of the Economic Status of the Patient's Country of Residence on the Outcome of Oncology Clinical Trials

(抗悪性腫瘍薬の臨床試験において被験者居住地域の経済状況がアウトカムへ与える影響に関する検討)

## 【背景・目的】

抗悪性腫瘍薬の臨床試験において、生存期間 (overall survival ; OS) は最も頑健で信頼できるエンドポイントであるとされている。抗悪性腫瘍薬の一般的な臨床試験では、治験薬の投与は癌の増悪または有害事象等による投与中止基準に該当するまで継続され、癌増悪後は実臨床下における治療に移行した上で生存調査が行われる。OS の延長は臨床的ベネフィットを示す上で有用である一方で、癌増悪後生存期間 (post-progression survival ; PPS) は OS と強く関連することが報告されており、OS 評価における実臨床下での治療の影響が示唆されている。

近年、治験薬の OS にベネフィットが示されなかった国際共同治験の事後解析において、後治療が実施された被験者における OS 延長の影響が指摘されている。特に免疫チェックポイント阻害剤を対象とした試験では、一次治療において化学療法に割り当てられた対照群の被験者が、二次治療以降に既承認の免疫チェックポイント阻害剤を使用した結果、対照群の OS が類似薬剤からの想定よりも延長する事例が複数報告された。この影響は免疫チェックポイント阻害剤の承認国の増加とともに、年々大きくなっている。また、OS の延長については地域差があることが報告されており、その要因として大規模スクリーニング等による早期診断の機会の差や、治験終了後の様々な治療へのアクセスの差が指摘されている。

実臨床下では、経済医療環境と癌死亡率が関連することが報告されている。欧州では、一人当たりの抗癌剤売上高と癌死亡率に相関が認められ、西欧諸国に対して中東欧諸国において抗癌剤への低支出と高い癌死亡率が見られた。格差の重要な要因の一つとして、革新的かつ高価な新薬へのアクセスが挙げられている。

国際共同治験は新薬創出のための有用な手段であり、現在行われている抗悪性腫瘍薬の検証的試験の多くは国際共同治験である。医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) が発出するガイドラインにおいては、国際共同治験において考慮すべき事項が挙げられている。ICH E5 では、薬効や安全性評価に影響する民族的要因として、人種や遺伝多型といった内因性要因、文化や気候といった外因性要因を挙げており、医療環境は外因性要因の一つとして指摘されている。また、ICH E17 では、国際共同治験計画時に地域差を考慮することの重要性が強調されている。

このような背景を踏まえ、本研究は、国際共同治験がより効果的に適切に計画されることを目指し、医療環境が抗悪性腫瘍薬の臨床試験の生存アウトカムに与える影響及びその因子について明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

(研究 1) 過去の抗癌剤に係る臨床試験データを提供するプラットフォームである Project Data Sphere (PDS) より、以下の選択基準に合致する試験を選定し、研究対象とした：複数国から被験者が登録されている試験、企業がスポンサーである試験、第三相試験、被験者の人種及び参加国／無増悪生存期間 (progression free survival ; PFS) / OS のデータが入手可能な試験。

研究対象とした試験から、以下の情報を抽出した：PDS 登録番号、ClinicalTrials.gov 登録番号、スポンサー企業、試験開始年、対象癌腫及びステージ、設置された群 (試験群／対照群)、主要評価項目、被験者数、治療ライン、薬剤。また、研究対象とした試験から、個別被験者の以下のデータを抽出した：被

験者番号、被験者の参加国、人種、年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) または World Health Organization (WHO) Performance Status (PS)、PFS、OS、打ち切り有無。

次いで、研究対象とした試験の被験者を、人種 (Caucasian/Asian/Black/Others) または参加国 (the Organisation for Economic Co-operation and Development 加盟国 (OECD) /非加盟国 (non-OECD)) のサブグループに分割した。なお、人種は Black と Others の被験者数が限られていたことから、解析には Caucasian と Asian を用いた。OECD 加盟状況は 2006 年時点のものとした。

背景因子の比較として、人種 (Caucasian/Asian) 及び参加国 (OECD/non-OECD) の群毎に年齢、性別、ECOG/WHO PS を集計した。そして、人種 (Caucasian/Asian)、参加国 (OECD/non-OECD)、PS (0/1 以上)、年齢 (65 歳未満/65 歳以上) を説明変数として、試験毎に Cox 比例ハザードモデルにより群間の PFS 及び OS のハザード比と 95%信頼区間を算出し、ランダム効果モデルにより全試験の PFS 及び OS ハザード比の各統合値を算出した。

(研究 2) 研究 1 と同一の研究対象試験から、以下のデータを追加で抽出した：重篤な有害事象 (serious adverse event ; SAE) 発生有無、Grade 3 以上の有害事象 (adverse event ; AE) 発生有無、後治療の実施有無。

試験毎に人種または被験者参加国群間の PS 及び年齢のオッズ比を算出し、ランダム効果モデルにより全試験の統合値を算出した。また、人種または参加国群毎に SAE 及び Grade 3 以上の AE 発生率を集計し、群間で 10%以上異なる場合に差があると判断した。さらに、これらが発生した症例における PFS、OS の中央値をカプランマイヤー法にて推定し、比較した。95%信頼区間を含めて重複しない場合に差があると判断し、差があった試験数を集計した。後治療実施率を集計し、群間で 10%以上異なる場合に差があると判断した。

## 【結果】

(研究 1) 10 試験 11 群を研究対象試験/群として選定した。9 試験は対照群のみ、1 試験では試験群も含めたデータが提供された。試験は 2006 年から 2010 年の間に開始されたものであり、主要評価項目は 8 試験で OS が設定され、治療ラインは全て一次治療を対象としていた。人種 (Caucasian/Asian)、PS (0/1 以上)、年齢 (65 歳未満/65 歳以上)、被験者参加国 (OECD/non-OECD) を説明変数に用いた Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、PS 0 群において良好な PFS 及び OS、65 歳未満群において良好な OS が認められた (図 1A、1B)。人種間で PFS 及び OS のハザード比に統計学的な差は認められなかった (図 1C)。一方、被験者参加国群間の比較では、PFS では差が認められなかったが、OS では OECD 群において良好な結果が認められた (図 1D)。

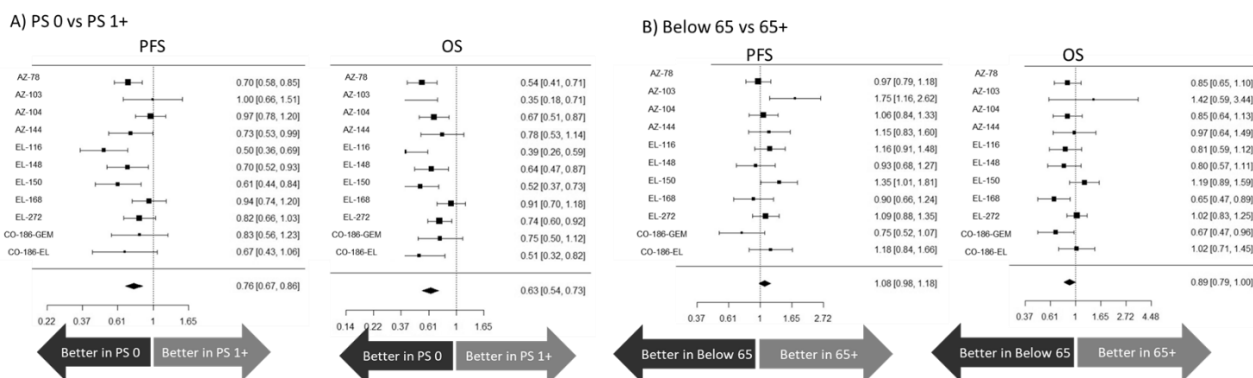


図 1 (a)：サブグループ別のハザード比

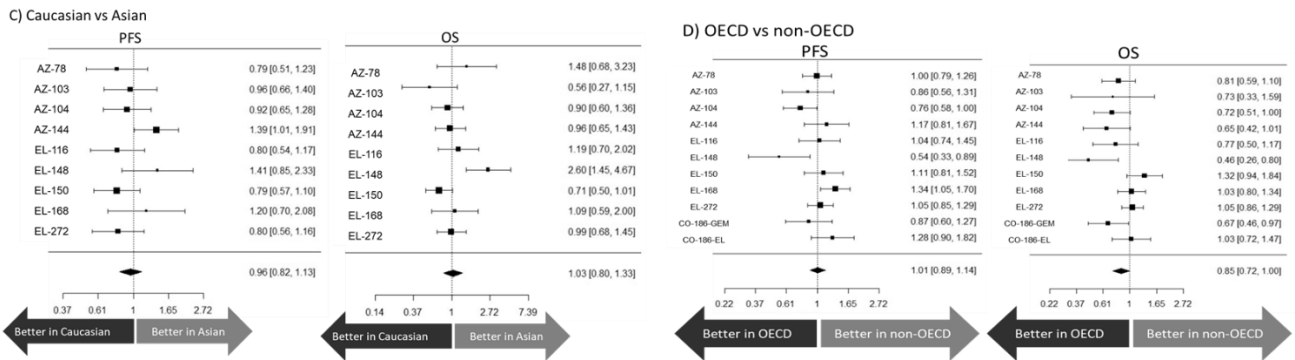
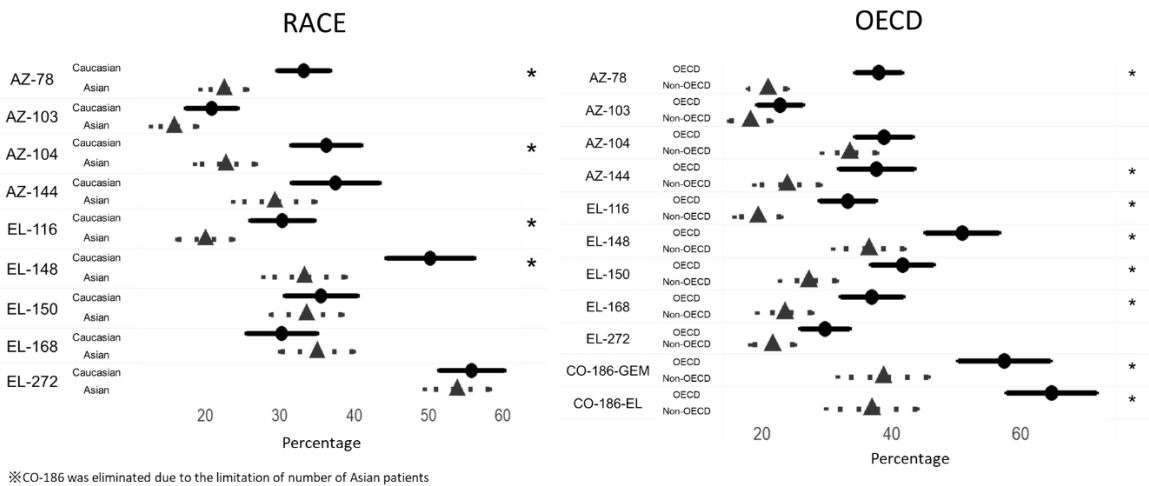


図 1 (b)：サブグループ別のハザード比

(研究 2) 背景因子のオッズ比では、人種間では PS または年齢に偏りは認められなかったが、被験者参加国群間では、OECD 群において良好な PS 及び高齢層への偏りが認められた (表 1)。AE 発生率の比較において 10%以上高い発生率が認められたのは、SAE において Caucasian 群 (4 試験)、OECD 群 (7 試験 8 群) (図 2)、Grade 3 以上 AE において Caucasian 群 (1 試験) 及び Asian 群 (2 試験)、OECD 群 (6 試験) であった。SAE または Grade 3 以上 AE が発生した症例において、被験者参加国群間の PFS、OS の中央値を比較したところ、SAE 発生症例では PFS、OS とともに OECD 群 (8 試験 9 群) において、Grade 3 以上 AE 発生症例の PFS では OECD 群 (4 試験 4 群)、non-OECD 群 (2 試験 2 群)、OS では OECD 群 (6 試験 7 群) において、より長い PFS、OS が認められた (表 2)。後治療実施率は、後治療情報が得られた 4 試験のうち 1 試験で Caucasian 群が Asian 群を 10%以上、上回ったのに対し、OECD 群では 4 試験全てにおいて non-OECD 群よりも高い後治療実施率が認められた。

表 1：背景因子のオッズ比

	Caucasian/Asian	OECD/non-OECD
PS (1 以上/0)	1.20 [0.80, 1.82]	0.61 [0.40, 0.93]
年齢 (65 歳以上/65 歳未満)	1.35 [0.92, 1.97]	1.81 [1.26, 2.59]



※CO-186 was eliminated due to the limitation of number of Asian patients

図 2：SAE 発生率 (\*群間に 10%以上の差がある試験)

表 2：各イベント有無別の生存期間中央値の差が認められた群数（カッコ内は試験数）

			SAE		Grade 3 以上 AE	
			有	無	有	無
RACE	PFS	Caucasian 群 > Asian 群	3 (3)	3 (3)	3 (3)	2 (2)
		Asian 群 > Caucasian 群	3 (3)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
	OS	Caucasian 群 > Asian 群	6 (6)	4 (4)	4 (4)	2 (2)
		Asian 群 > Caucasian 群	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
OECD	PFS	OECD 群 > non-OECD 群	9 (8)	2 (2)	4 (4)	2 (2)
		Non-OECD 群 > OECD 群	0 (0)	8 (7)	2 (2)	5 (5)
	OS	OECD 群 > non-OECD 群	9 (8)	5 (4)	7 (6)	7 (6)
		Non-OECD 群 > OECD 群	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)

### 【考察】

本研究において、OECD 群は non-OECD 群と比較して良好な OS を示した。人種間の比較では PFS、OS とともに差が認められなかったことから、薬剤効果に ICH-E5 で挙げられている内因性民族的要因は影響しなかったと考えられる。研究対象とした臨床試験で投与された薬剤の多くが化学療法やプラセボであり、一般的に内因性要因による効果の差が指摘される薬剤ではないこともこの考えを支持するものである。また、OECD 群と non-OECD 群の比較において PFS では差が認められなかったことから、投与薬剤や検査頻度がプロトコルのもとで管理されている期間においては、医療経済環境の影響は限定的であると考えられる。

本研究では OECD 加盟／非加盟を経済医療環境の基準として定義した。一般に OECD 加盟国は先進国と言われているものの、近年では政治的な背景から加盟国の環境は多様化している。しかしながら、OECD 加盟国における以下の状況から、本定義には一定の妥当性があると判断した：平均寿命の高さ、一人当たりの医療費支出の高さ、医療費自己負担割合の低さ。

PS 0 及び若年層では良好な PFS 及び／または OS が認められ、PS 及び年齢は PFS、OS に影響を与える因子であることが示された。OECD 群では良好な PS の被験者が組み入れられたことが OS 延長に寄与した可能性がある。OECD 群では SAE、Grade 3 以上 AE とともに高い発生率が認められた。一方で、それらの安全性イベント発症例の PFS、OS は、OECD 群において non-OECD 群に比べて良好であった。OECD 群では高い医療水準により AE の早期発見、入院等医療資源へのアクセスを含めた適切な AE 管理が行われていると考えられる。後治療については OECD 群において高い実施率が認められ、OS 延長に寄与する因子であると考えられる。

本研究で得られた結果より、プロトコルにより選択基準や評価項目が規定されている治験環境下であっても、経済／医療環境の多様性が生存アウトカムに影響する可能性が示された。PS 等、予後に寄与する背景因子を事前に特定しておくとともに、必要に応じて層別因子への組み込みを検討する必要がある。また、AE 管理について、類薬の承認状況等から各国間で AE マネジメントの経験値に差がある場合には、investigator's meeting やトレーニング、AE ガイドラインの提供等を通じてフォローアップを行うことが効果的であると考えられる。後治療については、治験終了後も情報収集可能な体制を整備するとともに、解析計画への組み込みやエンドポイントの適切性を含めた検討を開始時から実施することが重要である。

国際共同治験における治験実施国の選択は、癌腫や各企業の経験など個別の状況に依存するものの、各国の経済／医療環境がアウトカムに影響することを考慮した上で治験を計画、デザインすることで、本来の薬剤効果を適切に評価できる効果的な国際共同治験の実施につながるものとする。

以上