

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）

網干 正幸

【題目】

抗悪性腫瘍薬（非小細胞肺癌）の臨床試験における全生存期間（OS）と無増悪生存期間（PFS）の相関に影響を与える因子についての検討

【目的】

非小細胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC）と大腸癌（Colorectal Cancer; CRC）は、2012年の癌死亡者数において男性でNSCLCが1位、CRCが3位、女性でNSCLCが2位、CRCが1位（がんの統計 '13）と、ともに日本人で多い癌であり、数多くの治療薬の開発が進められている。進行癌（advanced NSCLC及びadvanced CRC）の1st line治療に対する抗悪性腫瘍薬の開発においては、「全生存期間」（OS : Overall Survival）が最も重要な評価指標とされている。NSCLC及びCRCともに、近年、従来の化学療法剤に加え、生物製剤を含む多くの分子標的薬が組み合わせて使用されるようになるに伴いOSが延長してきており、NSCLCの1st lineではOSが2年近くに、CRCの1st lineではOSが2年を超えるものも出てきた。ところが、CRCでは現在「無増悪生存期間」（PFS : Progression Free Survival）がサロゲートエンドポイント（代替評価指標）として認知されている一方で、NSCLCではPFSがサロゲートエンドポイントとして妥当であるという論調はみられない。NSCLCにおいては、近年の先行研究では、OSはPFSより「増悪後の生存期間」（PPS : Post Progression Survival）とより相関していることが示されており、その原因については有効な2nd line以降の治療薬の登場によるなどと推察されているが、明確には分析されていない。

これらの状況を踏まえ、本研究では、NSCLC及びCRCの1st line 治療におけるOSとPFSの関係を分析するとともに、NSCLCについてOSとPFSの相関に影響を与える因子を調査・分析した。

1. NSCLC及びCRCの1st line 治療におけるOSとPFSの関係

【方法-1】

1) Selection of trials

PubMedから、最近10年間に公表された臨床試験成績を検索した。検索条件は、NSCLC又はCRC, 1st line, Controlled Clinical Trialで、英語で記載された文献とした。OS及びPFSの両方のデータが揃っている論文を、解析対象とした。

2) Data collection & analysis

文献から、NSCLC、CRCともにOS及びPFSのデータを調査した。PPSはOSからPFSを引いた値とした。NSCLC、CRCともにOS-PFSの散布図を作成し、OS-PFSの回帰直線を基に、PFS実測値からOS予測値を算出した。

【結果-1】

1) Study characteristics

NSCLC では、調査論文数 175 報のうち解析対象論文数は 65 報（解析対象 treatment 数 140 群）であった。CRC では、調査論文数 166 報のうち解析対象論文数は 56 報（解析対象 treatment 数 123 群）であった。解析対象からの主な除外理由は、2nd line 治療、比較試験でない Ph1/2 試験、サブ解析、メタ解析、OS 又は PFS のどちらかのデータがないなどであった。

2) OS と PFS の関係

NSCLC では、OS と PFS の相関係数(Pearson)は 0.6624、CRC では 0.7086 であった（Figure 1）。回帰直線を求めた結果、NSCLC では、 $OS = 1.8011 + 1.7493 \times PFS$ 、CRC では、 $OS = 5.9086 + 1.6456 \times PFS$ であった。OS 実測値との大きな乖離が認められた（OS 実測値が OS 予測値に比較し 50%以上長い）治療群の数は、NSCLC では 7(5.0%)、CRC では 0 (0.0%)であった。

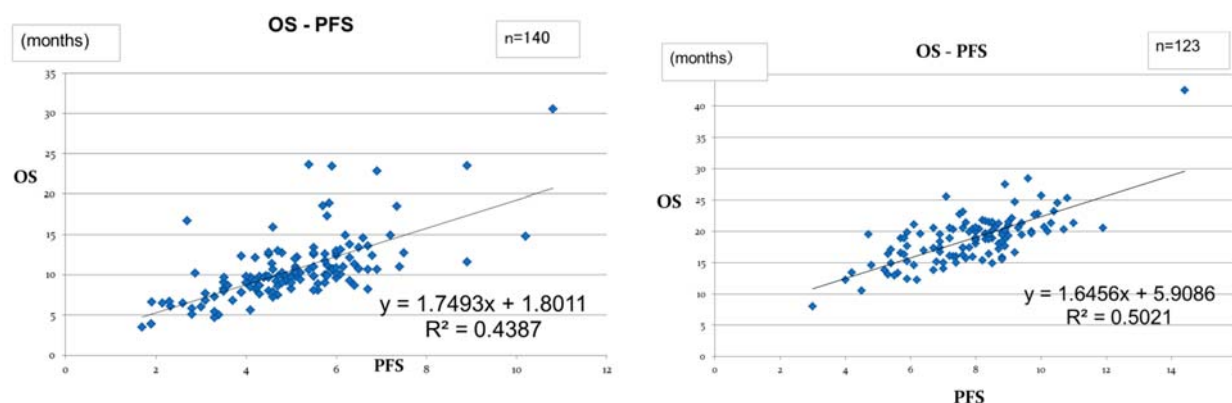


Figure 1. Correlation between OS and PFS for NSCLC (left figure) and CRC (right figure)

2. NSCLCにおけるOSとPFSの相関に影響を与える因子

【方法-2】

1) Data collection

結果-1において、NSCLCではOSとPFSに比較的大きな乖離が認められたことから、NSCLCについて、OSとPFSの相関に影響を与える因子を調査・分析した。結果-1に示したNSCLCの文献から、試験薬剤、Phase、試験実施時期、試験実施地域（アジア参加の有無）、参加国数、参加医療機関数、症例数、及び患者背景（年齢、性別、人種、PS、Disease stage、腫瘍組織型、喫煙歴）を調査した。

2) Data analysis

分析対象とした試験群を、OS実測値/OS予測値の比率で0.8未満の群、0.8-1.2の群、1.2超の群に分類した。潜在的因子については、明確に2層に区別できるもの以外は、数値指標は平均値又は中央値前後の数パターンで2層に分けた。1.2超の群と0.8-1.2の群の間で、OSとPFSの相関の程度と潜在的因子との関係を単変量ロジスティック回帰により分析し、有意水準5%未満を相関ありとした。次に、多変量ロジスティック回帰分析を実施し、Stepwise法によるモデル選択を行い（ $\alpha = 0.1$ ）、影響因子としてモデルに残ったパラメータのみp値とOdds比を算出した。有

意水準5%未満をOSとPFSの相関に影響を与える因子として同定した。なお、ロジスティック回帰分析においては、同分類の因子は1つにし、またnの数が全体の60%未満のものは除外した。

【結果-2】

1) OS、PFS、PPS の関係

OS と PPS の相関係数は 0.9352 であった。OS 実測値が OS 予測値に比較し 20%以上長い(OS 実測値/OS 予測値の比率で 1.2 超の) 治療群 (OS extended group) の数は 20 (14.3%)であり、この 20 例の OS 実測値/OS 予測値の比は 1.22~2.57 であった。一方、OS 実測値が OS 予測値に比較し 20%以上短い治療群の数は 26 (18.6%)であり、この 26 例の OS 実測値/OS 予測値の比は 0.61~0.79 であった。なお、OS extended group の 20 例を除いた集団 (すなわち OS 実測値/OS 予測値の比が 1.2 以下の集団) では、OS と PFS の相関係数(Pearson)は 0.7946 であった。

2) 影響因子の検討

NSCLC において、単変量ロジスティック回帰分析の結果、症例数 (1 群 150 例未満)、平均年齢 (63 歳未満)、男性比率 (70%未満)、腫瘍組織型 (扁平上皮癌の比率 30%未満) の各層において、OS 実測値は OS 予測値に比較し長くなる傾向が認められた。多変量ロジスティック回帰分析の結果、症例数、平均年齢、腫瘍組織型が、OS と PFS の相関に影響を与える因子として推察された (Table 1)。

Table 1. Influencing factors identified by univariate and multivariate analysis for the OS extended group

Characteristics	Category	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Treatments	Chemo only Others	1.444	0.544 - 3.833	0.461	--	--	--
Study period	1998 -2003 2004-2008	1.567	0.541 - 4.538	0.408	--	--	--
Number of patients	<150 ≥150	0.209	0.063 - 0.904	0.018	0.045	0.007 - 0.308	0.002
Average of Age (year)	<63, ≥63	0.176	0.038 - 0.811	0.026	0.087	0.010 - 0.770	0.028
Percentage of male patients (%)	<70 ≥70	0.198	0.066 - 0.591	0.004	0.218	0.038 - 1.237	0.086
Percentage of patients with PS 1 (%)	<60 ≥60	1.486	0.539 - 4.100	0.444	--	--	--
Percentage of patients with stage IV disease (%)	<80 ≥80	0.431	0.157 - 1.184	0.103	0.243	0.051 - 1.166	0.077
Percentage of patients with squamous cell carcinoma (%)	<30 ≥30	0.072	0.009 - 0.566	0.012	0.074	0.007 - 0.799	0.032

【考察】

NSCLC 及び CRC の 1st line 治療に対し、解析調査対象とした 65 試験（140 治療群）及び 56 試験（123 治療群）において、OS と PFS の相関係数(Pearson)はそれぞれ、0.6624、0.7086 であり、CRC の相関係数がやや高いものの、いずれの疾患においても OS と PFS の間に緩やかな相関が認められた。しかし、OS 実測値が PFS に基づく OS 予測値から大きな乖離が認められた (OS 実測値が OS 予測値に比較し 50%以上長い) 治療群の数は、NSCLC では 7 (5.0%)、CRC では 0(0.0%)であり、NSCLC において予測を大きく上回る OS が認められるケースが多く見られた。この結果は、CRC では PFS がサロゲートエンドポイントとして認知されている一方で、NSCLC では PFS がサロゲートエンドポイントとして妥当であるという論調はみられないことを支持するものと考えられた。

NSCLC では、OS と PFS に比べて OS と PPS の間に高い相関が認められ、先行研究の結果が再現された。抗悪性腫瘍薬の治療効果を正に評価するうえで PPS が重要な要素となっているが、PPS が長くなる（すなわち OS が延長する）につれ OS と PFS の相関は弱くなることが示されている。また、単変量ロジスティック回帰分析の結果、症例数（1 群 150 例未満）、平均年齢（63 歳未満）、男性比率（70%未満）、腫瘍組織型（扁平上皮癌の比率 30%未満）の各層において、OS 実測値は OS 予測値に比較し長くなる傾向が認められた。年齢、男性、扁平上皮癌は、NSCLC の予後因子として広く知られており、今回の結果は、これを裏付ける結果となった。さらに、多変量ロジスティック回帰分析の結果、症例数、平均年齢、腫瘍組織型が OS と PFS の相関に影響を与える因子として推察され、OS の成績の評価においては、これらの因子を考慮して行うことが必要と考えられる。

したがって、NSCLC において PFS をサロゲートエンドポイントとして設定する場合に、施設数を増やすことや症例数を増やすことなどを工夫することにより、OS と PFS の相関に対する影響を軽減できる可能性が示唆された。また、一部の患者層（予後が比較的良いと考えられる層）において OS 実測値は OS 予測値に比較し長くなる傾向が認められたことから、Phase 2 で PFS を、Phase 3 で OS をエンドポイントとして用いた場合、両 phase での患者背景に大きな違いが出ないように参加地域や参加施設を選定することが、Phase 2 の結果を Phase3 に反映させやすくなるのではないかと推察された。Phase 2 と Phase3 の結果に違いが認められた場合、本研究がその違いの解釈の一助になるものと考えられる。

NSCLC におけるプライマリーエンドポイントは OS が妥当であると考えられるが、最近 OS が非常に延長してきている現状においては、OS の成績を正しく評価するためには、増悪後の後治療などのデータも取った方が良いと思われる。また、NSCLC は非常に heterogeneous な癌であるので、今後、遺伝子発現状況などのデータも OS の成績を正しく評価するために必要となろう。

以上