

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：玉井 俊行

【題目】

Comparison of efficacy and safety outcomes of anticancer drugs between Japanese patients and the overall population in multi-regional clinical trials

（抗がん剤の国際共同臨床試験における日本人集団と全体集団の有効性及び安全性プロファイルの比較）

【背景・目的】

国際共同試験は新薬の世界同時開発において最も有用な手段の一つであり、新薬承認申請のために実施される近年の多くの検証的試験は国際共同試験である。特に抗がん剤の開発では、他の疾患領域に比べて国際共同試験の割合が高くなっている。しかし、例えば、非小細胞肺癌患者に対する化学療法の試験においてアジア人は非アジア人に比べて全生存期間が有意に長く、また血液毒性の発現頻度が高かったことや、programmed cell death protein-1 (PD-1) 抗体などの免疫療法に関して欧州の患者よりも北米の患者で治療効果が高かったことなど、抗がん剤の治療効果や安全性プロファイルに人種差や地域差が認められたことが報告されている。そのため、限られた国や地域で実施した第 2 相試験の結果に基づいて計画された国際共同第 3 相試験が前相と同様の結果を示すか、あるいは国際共同第 3 相試験で得られた全体集団での結果と当該試験に参加した各々の国や地域での結果が整合すると解釈できるかは不透明であった。

国際共同試験に参加する国の数が増えるにつれ、薬効の地域差又は人種差を認識することが重要になってきている。これらの背景から、規制当局は承認のために自国からも患者を登録すること、また、国際共同試験の結果が自国に外挿できるよう説明を求めている。医薬品医療機器総合機構（PMDA）もまた、日本人集団と全体集団の試験結果を比較・考察し、日本人集団での有効性及び安全性を適切に評価するために、できる限り多くの日本人を国際共同試験に登録するように求めている。

これまで、個別の癌腫や薬剤の有効性や安全性に関する日本人集団と他の集団での差についてはいくつかの研究報告があるが、癌腫や薬剤を横断的に評価したものは存在しない。国際共同試験の計画及びデザインに関する指針を示す ICH E17 ガイドラインには、遺伝的な要因のみならず、環境要因、社会経済的要因や医療へのアクセスの差異が試験結果に与える影響を評価することも重要であると記載されている。そのため、抗がん剤の国際共同試験において、日本人集団が有効性及び安全性の評価項目に対してどのような特徴を示すかを癌や薬剤の種類を問わず広く評価し、事前にその特徴を把握しておくことは有用であると考えられる。そこで本研究では、今後の国際共同試験による抗がん剤の薬効評価がより精緻に、適正に実施されること目指し、抗がん剤の国際共同臨床試験における日本人集団の有効性及び安全性の結果を全体集団と比較し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】

研究 1：有効性に関する研究

日本で 2009 年 1 月から 2018 年 12 月の間に承認された抗がん剤の臨床試験を主要な研究対象とし、PMDA のウェブサイト公開されている審査報告書及び CTD から日本を含む国際共同第 3 相試験の結果を入手した。また、補足的に、ClinicalTrials.gov のデータベースを用いて 2009 年 1 月から 2018 年 12 月までに完了した抗がん剤の臨床試験を検索し、PubMed 及び Google scholar を用いて特定した論文から国際共同第 3 相試験の結果を収集し、重複している試験は除外した。解析対象試験は、日本人集団及び全体集団の被験者数並びに有効性評価項目（全生存期間 [OS]、無増悪生存期間 [PFS]）又は客観的

奏効率[ORR])の結果が得られる試験とした。日本人集団と全体集団の有効性の相関を確認するために、OS、PFSのハザード比(HR)及び中央値並びにORRについて重みづけ最小二乗法を用いて相関係数及びp値を算出した。重み付けには全体集団の被験者数に対する日本人の被験者数の割合を用いた。試験の背景情報を用いてOS及びPFSのHRの相関係数に対する部分集団解析を実施した。

研究2：安全性に関する研究

日本で2009年1月から2018年12月の間に承認された抗がん剤に係る国際共同第3相試験を、研究1と同様にPMDAウェブサイトの公開情報より同定し、審査報告書及びCTDから日本を含む国際共同第3相試験の結果を収集した。対象試験は、日本人及び非日本人の被験者数並びに全有害事象、Common Terminology Criteria for Adverse Eventsによって評価されたGrade 3以上(重度)の有害事象、重篤な有害事象(SAE)、死亡に至った有害事象、中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、または休薬に至った有害事象の情報が収集できる試験とした。抗がん剤を投与した際に発現する主な個別の有害事象の情報も収集した。日本人集団と非日本人集団の安全性プロファイルを比較するため、各有害事象に対してランダム効果モデルを用いたメタ分析を実施し、非日本人集団に対する日本人集団のオッズ比を算出した。

【結果】

研究1：有効性に関する研究

計70の国際共同第3相試験が解析対象となり、日本人集団は計5,933例、全体集団は計49,352例の被験者が登録されていた。日本人の登録割合の中央値は9.1%(範囲：1.6-66.9%)であった。OSのHRは、日本人集団と全体集団の間に中程度の相関が確認された($r=0.45$) (図1A)。OSの中央値の相関は強く($r=0.91$)、日本人集団の生存期間は全体集団に比べて1.31倍長かった (図1B)。PFSのHRは、日本人集団と全体集団の間に中程度の相関が確認され($r=0.70$) (図2A)、PFSの中央値は全体集団と同様の結果が確認された($r=0.90$) (図2B)。ORRの相関は大変高かった($r=0.96$)。

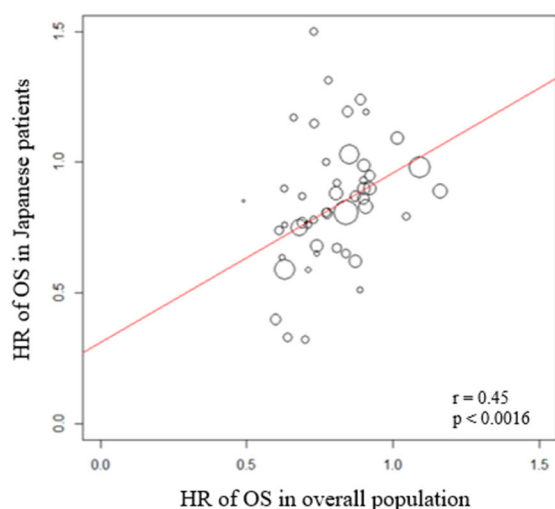


図1A：OSの相関（日本人集団 vs 全体集団）

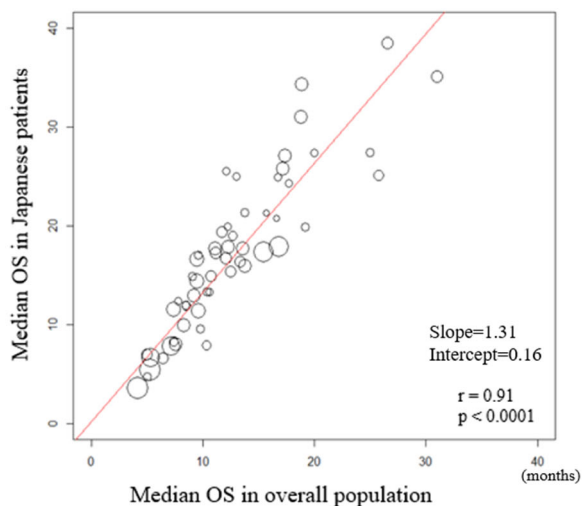


図1B：OSの中央値の相関（日本人集団 vs 全体集団）

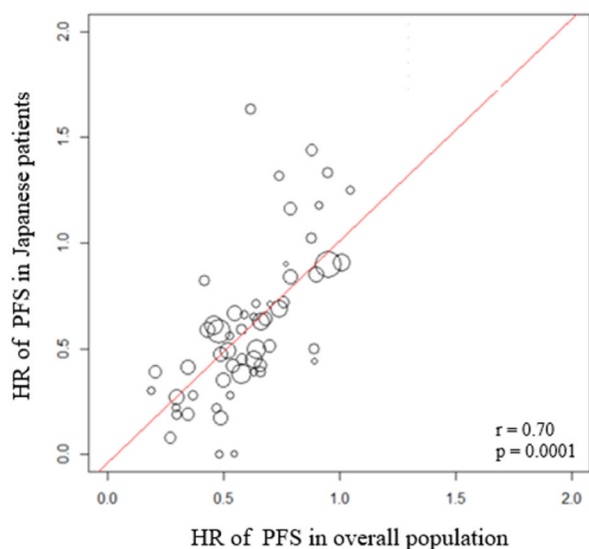


図 2A : PFS の相関 (日本人集団 vs 全体集団)

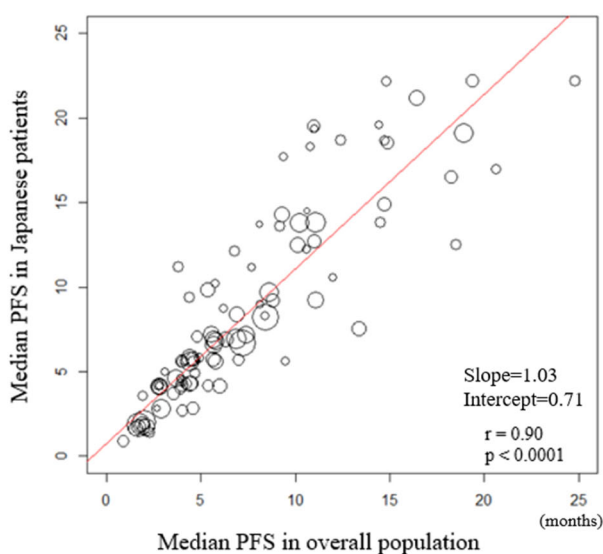
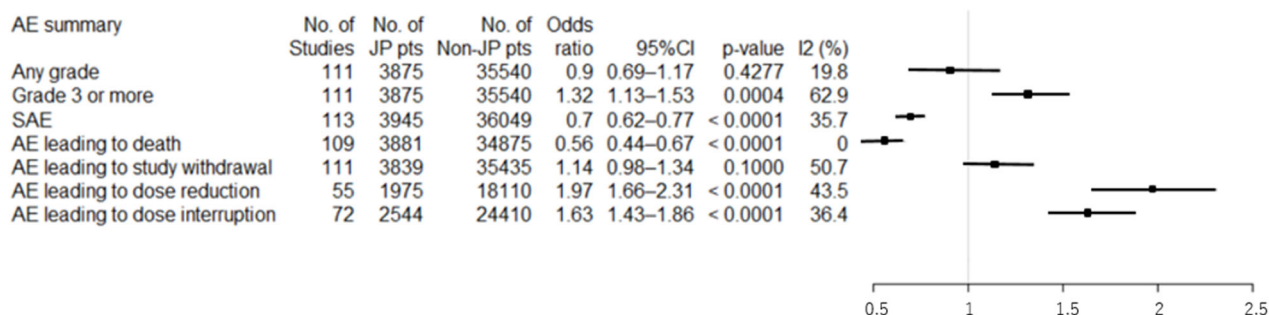


図 2B : PFS の中央値の相関 (日本人集団 vs 全体集団)

研究 2 : 安全性に関する研究

計 66 の国際共同第 3 相試験における 123 の投与群が解析対象となり、日本人集団は計 4,124 例、非日本人集団は計 39,588 例の被験者が登録されていた。日本人の登録割合の中央値は 8.0% (範囲: 1.5-46.1%) であった。主な治療レジメンとして、化学療法を含むレジメンが 39 群 (31.7%)、化学療法を含まない経口 Kinase 阻害剤が 35 群 (28.5%)、PD-1 抗体などのがん免疫療法が 14 群 (11.4%) であった。有害事象の概要を図 3 に示す。日本人集団は非日本人集団に比較して、重度の有害事象の発現頻度が高く、減量や休薬に至った有害事象の発現頻度が高かった。一方で、日本人集団において重篤な有害事象及び死亡に至る有害事象の発現頻度は低く、中止に至った有害事象の頻度に違いは認められなかった。治療レジメンを用いて分類した部分集団解析の結果、細胞障害性の薬剤をベースとした化学療法や経口投与可能な Kinase 阻害剤においても同様な傾向が認められた。一方で、免疫療法ではそのような傾向は認められなかった。体重別または体表面積別に用量を決めているレジメンと固定用量を用いているレジメンの違いを解析したところ、固定用量を用いているレジメンでは日本人集団で有意に中止に至る有害事象が多く認められた。抗がん剤投与に時に発現する主な有害事象の発現頻度は、日本人集団において、主な血液毒性、消化器毒性、皮膚毒性、肝機能酵素上昇など、多くの有害事象が高頻度で発現していた。

図 3 : 有害事象発現の概要 (日本人集団 v.s. 非日本人集団)



【考察】

本研究において、抗がん剤やがんの種類によらず、抗がん剤の開発で最も重要な有効性評価項目である OS のハザード比に日本人集団及び全体集団で中程度の相関が認められ、OS の中央値は日本人集団の方が 1.3 倍長い傾向にあったことが示された。PFS のハザード比では、日本人集団と全体集団に OS よりも高い相関が認められ、PFS の中央値は同等であり、ORR においては日本人集団と全体集団で大変高い相関が認められた。これらの結果は、近年の同一なプロトコルで適切に管理されている国際共同試験において、日本人集団は全体集団と比較して薬剤やがんの種類によらず同様の抗腫瘍効果を示す傾向を有することを示唆するものである。OS のハザード比が中程度の相関しか示せなかった要因の一つとして、試験後に実施される後治療が OS に影響を与えている可能性が考えられる。最近、いくつかの研究で、OS は PFS よりも治療増悪後の生存期間との相関がより強いと報告されており、これは試験治療後の後治療が原因とされている。日本は国民皆保険制度のもとで患者が抗がん剤にアクセスしやすいこと、抗がん剤を使用する順番に制限が少ないことにより、日本人の集団は他の集団に比べて後治療を受ける割合が高いことも報告されている。この後治療の影響により OS が他の集団よりも長くなる可能性が考えられた。また、もう一つの要因として、全体集団に対する死亡のイベント数の影響が考えられる。OS は時間に依存した評価項目であるため、生存期間が長くなればなるほど地域間でのイベントの集積にバラツキが多くなることが想定される。そのためイベント数が少ない集団では、全体集団に比較して HR の点推定値のばらつきが認められやすくなると考えられる。実際に、日本人集団と全体集団では、PFS のイベント数に大きな違いは認められなかったが、OS ではイベントの割合が中央値で 10% 程度異なっていた。そのため、OS の HR のバラツキが大きくなり、相関が他の評価項目に比較して弱まった可能性が考えられた。これらを改善するために、日本が国際共同試験に参画する際には、できる限り早期に日本で被験者の登録ができるように準備し、十分なイベント数を集積できるよう OS のフォローアップ期間を長くすることが重要であると考えられる。

抗がん剤の開発では、有効性評価とともに安全性評価も重要な指標であり、薬剤の承認申請において、PMDA は対照群との安全性情報の比較のみならず、日本人集団と全体集団での安全性プロファイルに違いを確認することを求めている。安全性に関する研究において、抗がん剤やがんの種類によらず、重度な有害事象が日本人で多く確認された一方で、死亡や重篤に至るケースは非日本人集団と比較して頻度が低いとの結果が得られた。この結果は、日本人集団では重度な有害事象の発現頻度は高いものの、薬剤の休薬や減量により適切に管理することで、死亡や重篤な有害事象を低減させていることを示唆するものであった。以前より、アジア人においては、細胞障害性の薬剤を投与した際の血液毒性が高頻度で発現することが報告されてきた。これに対する明確な理由がわかっていないものの、本研究において、日本人でも、癌や抗がん剤の種類によらず血液毒性の発現頻度が高いことが認められた。一方で、体重や体表面積で投与量を調整されていない抗がん剤においては、欧米人に比べて体重が軽く、小柄である日本人では有害事象の発現頻度が上がっているかもしれない。実際に、体重や体表面積で調整していないレジメンでは、日本人において中止につながる有害事象の発現が高頻度で認められた。これらの結果より、日本が国際共同試験において、海外と同一の用量を使用する場合は、有害事象の発現に留意し、適切な休薬、減量及び支持療法によって副作用を管理することが求められる。副作用の対策を適切に講じることによって、日本人集団でも治療を中断せずに投与を継続できることが重要であると考えられる。有効性に関する研究において、抗腫瘍効果は日本人集団と全体集団で同様であることが示唆されており、休薬や減量の頻度が高くても、日本人の有効性が全体集団と比較して大きな違いを示すリスクは低いと考えられた。

従来、国際共同試験の結果が得られた後に、日本人集団と全体集団の有効性及び安全性の一貫性や違いを検討・考察することが多かった。本研究で示された日本人集団の特徴を事前に把握し、日本人がどのように国際共同試験に参画していくことが望ましいかを検討していくことで、今後、日本が新薬の世界同時開発により積極的に関与し、貢献していくことが望まれる。