


学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第1359号	氏 名	吉 田 洋 介
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	吉山友二 田辺光男 鈴木幸男 成川 衛	
<p>〔論文題目〕</p> <p>Correlation between overall survival and surrogate endpoint in clinical trials for anticancer drugs considering tumor shrinkage (抗悪性腫瘍薬の臨床試験における腫瘍縮小効果を考慮した全生存期間と代替エンドポイントの相関性の検討)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>悪性腫瘍は致死性の疾患であり、罹患数および死亡数は今後も増加が見込まれる。進行期の悪性腫瘍患者の5年生存率は特に低く、これらの患者では大きな医療ニーズが存在する。抗悪性腫瘍薬の検証的臨床試験は、他の疾患領域と比較して長い試験期間を要し、開発の成功確率も低いことが報告されている。抗悪性腫瘍薬の臨床試験において、全生存期間(Overall Survival: OS)は、がん患者の臨床的ベネフィットを示す代表的かつ最も信頼されるエンドポイントである。OSの比較検証には多くの被験者数、長期の追跡を必要とすることなどの問題点もある。より早期に薬効を評価できるエンドポイントとして、無作為化から疾患進行又は死亡までの期間と定義される無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)や、一定以上の腫瘍縮小を示した患者の割合で定義される客観的奏効率(Objective response rate: ORR)が伝統的に広く用いられているものの、それらがOSの代替エンドポイントとしての相関は立証されていない。</p> <p>さらに、患者の腫瘍縮小の動的变化を早期に又は定量的に評価するエンドポイントとOSの関連性が報告されている。腫瘍縮小効果それぞれ単体での評価と比べて、PFSを組み合わせたエンドポイントが、OSとのより強い相関を示すことが報告されている。これらの結果は、OS予測において、腫瘍縮小効果とPFSの両者を考慮することの重要性を提起するものである。これまでの研究は、伝統的なPFSやORRとOSの間の関連を評価するなど、1対1での相関性評価が主に行われており、PFS及び腫瘍縮小効果の両者を考慮してOSとの相関性を探索した研究はない。そこで、抗悪性腫瘍薬の臨床試験における腫瘍縮小効果を考慮した全生存期間と代替エンドポイントの相関性が検討された。研究概要を以下に述べる。</p>			

研究1は、PubMedを用いて、転移性大腸癌（CRC）患者を対象とした一次治療でOS、PFS及びORRを報告している47報の論文（総被験者数は24,018例）を研究対象とした。相関性を評価する指標には、それぞれのエンドポイントにおける対照群との有効性の差を用いた。相関性の強さは、スピアマンの順位相関係数を用いて評価した。

PFSはOSと中等度の相関を示し、OSとPFSの相関性に対して奏効の大きさがどのように影響するかを探索するため、試験群をORRの治療群間差（Absolute difference in ORR : AD_{ORR} ）の中央値（ mAD_{ORR} ）で層別し、それぞれの試験群の中でOSとPFSの相関性を評価した。 AD_{ORR} がmedian未満の群と比較してmedian以上の群で、OSとPFSにより強い相関を示した。これは、治療群間で腫瘍縮小効果に比較的大きな差が認められる場合には、試験治療によってもたらされたPFSベネフィットが、比較的強くOSベネフィットに反映されていることを示唆する。

腫瘍縮小効果に明確な差がある場合には、疾患進行と判定された時点での担腫瘍量は治療群間で異なっている可能性が高く、その後致命的な状態まで癌が進行するのに要する時間（post-progression survival : PPS）にも差が生じることが予想される。このことから、腫瘍縮小効果にある一定の差が認められ、その効果がPPSベネフィットに転換される場合においては、得られたPFSベネフィットが後治療等の影響により薄まりきることなく、OSベネフィットにも反映され得ることが考えられる。反対に AD_{ORR} がmedian未満であった臨床試験、つまり腫瘍縮小効果の治療群間差が小さい事例では、次治療に移る時点（すなわち疾患進行と判定された時点）での担腫瘍量に治療群間であまり差が無い状況が予想され、それにより後治療等のOSへの影響がより反映されやすい状態となっている可能性が考えられる。つまりそのようなケースにおいては、試験治療で得られたPFSベネフィットが後治療などの影響により薄められ、OSベネフィットへ反映されにくい状態にある可能性が考えられる。このことは、PFSベネフィットが示されたもののORRにあまり差が見られなかった試験結果に基づきOSを推定する際は、慎重に評価する必要があることを示唆している。

研究2は、研究1の転移性大腸癌と同様に腫瘍縮小効果とOSとの関連性が報告されている非小細胞肺癌（NSCLC）においても検討を行い、同様の結果が得られた。

以上、本研究の成果は、臨床試験においてPFSに加えてORRを考慮することでOS予測性が向上する可能性を示しており、医薬品開発の観点からは、今後、早期の相での試験結果に基づいて検証的試験を計画するにあたり、必要症例数などのデザイン設計の精度の向上に寄与し得る。また、臨床的観点では、個別の患者管理において、同じPFSが得られたとしても、腫瘍縮小の度合いによってOSが異なる可能性があることを示している。転移性CRC患者及び転移性NSCLC患者の真の臨床的ベネフィットとしては、依然としてOSが評価されることが理想であるものの、今後臨床試験の中でより積極的に腫瘍縮小ダイナミクスが収集され、薬剤別、対象患者別にOSとの関係性を検証することで、OSの予測精度が向上することが期待される。本研究内容の主要部分は英文雑誌に原著論文として掲載されている。

よって、本研究の論文を提出した吉田洋介氏に、博士（医薬開発学）の学位を授与することは妥当であると判定した。