

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：吉田 洋介

【題目】

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）

【背景・目的】

抗悪性腫瘍薬の臨床試験において、全生存期間（OS）は、がん患者の臨床的ベネフィットを示すための代表的かつ最も信頼されるエンドポイントである。一方で、OSの比較検証には多くの被験者数、長期の追跡を必要とし、また、試験治療終了後に行われる治療（後治療）等の影響を受けるなどの問題点もある。後治療の影響を受けることなく、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（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（ORR）が伝統的に広く用いられているものの、それらのOSに対する代替性は多くの癌腫で立証されていない。

近年、early tumor shrinkage（ETS：無作為化から早期の時点での10~30%の腫瘍縮小）やdepth of response（DpR：治療期間中に腫瘍が最も縮小した時点のベースラインに対する縮小率）など、患者の担腫瘍量の変化を早期に又は定量的に評価するエンドポイントとOSとの関連性を示唆する研究結果が、特に転移性大腸癌（CRC）患者を対象とした一次治療の臨床試験で複数報告されている。これらの報告は、治療介入によってもたらされる生存ベネフィットを推定するうえで、腫瘍縮小の動的変化（ダイナミクス）を考慮することの重要性を示唆するものである。しかしながら、現時点でETS又はDpRを評価・報告している臨床試験の数は限られており、これらのOSに対する代替性は明らかでない。

臨床試験に参加した転移性CRC患者の個別データを用いた後解析で、ETS、DpR及びPFSを組み合わせたエンドポイントが、ETS又はDpRそれぞれ単体での評価と比べて、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。しかしながら、これまでの多くの研究では、PFSとOS又はORRとOSの間の関連性を評価するなど、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。

そこで本研究では、PFS と腫瘍縮小効果の両者を考慮することで OS の予測性が向上することを仮説として、転移性 CRC 患者を対象とした一次治療の無作為化比較試験 (RCT) の結果を試験レベルで併合し、メタアナリシスを実施した (研究 1)。研究 1 の結果を確認した後、CRC と同様に ETS 又は DpR と OS との関連性が報告されている非小細胞肺癌 (NSCLC) においても同様の検討を行った (研究 2)。これらに基づいて、OS 延長効果の推定には PFS に加えて腫瘍縮小効果を考慮することの重要性を提起し、今後計画される臨床試験で腫瘍縮小ダイナミクスが前向きに評価される事例の増加を促すこと、並びに腫瘍縮小ダイナミクスと OS の関連性及び相関性を探索する研究を様々な固形癌領域で活発化させ OS 予測精度の更なる向上を図ることを目的として、本研究を実施した。

【方法】

(研究 1) PubMed を用いて、"colorectal cancer" AND "randomized controlled trial" AND "overall survival" AND "progression free survival" の検索語で該当した論文のうち、以下の選択除外基準に合致する臨床試験の英語論文を研究対象とした (選択基準: 転移性 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 RCT; 除外基準: 術前/術後薬物療法の比較試験、外科的治療法や放射線療法を含む比較試験、症例数が 100 例未満の試験、sequential 又は maintenance 療法を検証する試験、meta-analysis、subgroup analysis 及び protocol 内で cross-over を許容している試験)。

研究対象として特定した論文の中から、以下のデータを抽出した; 試験の相、治療レジメン、試験実施期間、症例数、主要評価項目、有効性評価項目 (OS、PFS、ORR) の結果。なお、以下の理由に基づき、公表データ量が最も多く腫瘍縮小ダイナミクスを反映しうるエンドポイントとして ORR を選択した; 1) ORR は最も汎用・報告される腫瘍縮小効果の評価指標である。2) ORR は ETS と関連し、ETS は DpR と関連することが報告されている。

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 [OS 及び PFS についてはハザード比 (HR)、ORR については治療群間差 (Absolute difference in ORR : AD_{ORR})] を用いた。相関性の強さは、スピアマンの順位相関係数 (r_s) を用いて評価した。加えて、症例数で重み付けした線形回帰分析を用いてプロット上に傾きを図示し、決定係数 (R_2) を算出した。

(研究 2) PubMed を用いて、"NSCLC" AND "randomized controlled trial" AND "overall survival" AND "progression free survival" の検索語で該当した論文のうち、以下の選択除外基準に合致する臨床試験の英語論文を研究対象とした (選択基準: 転移性 NSCLC 癌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 RCT; 除外基準: 術前/術後薬物療法の比較試験、外科的治療法や放射線療法を含む比較試験、症例数が 100 例未満の試験、sequential 又は maintenance 療法を検証する試験、meta-analysis、subgroup analysis 及び protocol 内で cross-over を許容している試験)。

研究 1 と同様のデータを抽出し、同様の手法を用いて解析を行った。

【結果】

(研究 1) 2018 年 12 月 31 日時点で、47 報の論文を研究対象として特定した。1 試験内で 3 群を設定している試験が 4 試験あったため、合計で 51 の比較検証 (群間比較結果) を解析対象とした。研究対象となった試験の総被験者数は 24,018 例であった。

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 AD_{ORR} の中央値 (mAD_{ORR}) で層別し、それぞれの試験群の中で OS の HR (HR_{OS}) と PFS の HR (HR_{PFS}) の相関性を評価した。 mAD_{ORR} 未満及び mAD_{ORR} 以上の試験群における相関係数は、それぞれ $r_s = 0.32$ ($p\text{-value} = 0.124$) 及び $r_s = 0.63$ ($p\text{-value} < 0.001$) と、 mAD_{ORR} 以上の試験群でより強い相関を示した (図 1a, 1b)。

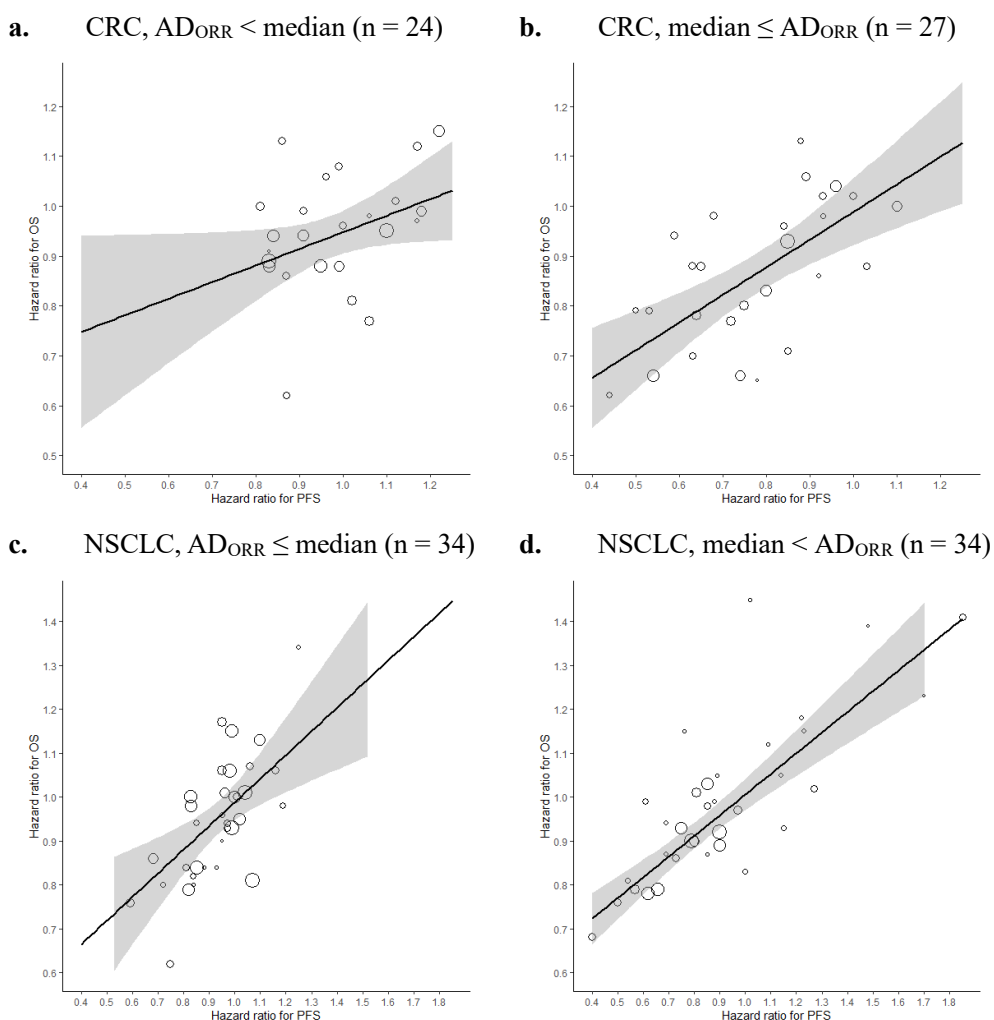


図 1. 転移性 CRC (a, b) 又は転移性 NSCLC (c, d) を対象とした一次治療の臨床試験における HR_{PFS} 及び HR_{OS} の相関図; HR_{PFS} に対する HR_{OS} の回帰直線; 灰色のエリアは回帰直線の 95% 信頼区間を表す; プロットされた各円の大きさは各試験の症例数に比例する

(研究 2) 2020 年 1 月 31 日時点で、60 報の論文を研究対象として特定した。これらのうち、1 試験内で 3 群を設定している試験が 8 試験あったため、合計で 68 の比較検証を解析対象とした。研究対象となっ

た試験の総被験者数は 29,134 例であった。

研究 1 と同様に試験群を mAD_{ORR} で層別し、それぞれの試験群の中で HR_{OS} と HR_{PFS} の相関性を評価した。 mAD_{ORR} 以下及び mAD_{ORR} 超の試験群における相関係数は、それぞれ $r_s = 0.66$ ($p\text{-value} < 0.001$) 及び $r_s = 0.75$ ($p\text{-value} < 0.001$) と、 mAD_{ORR} 超の試験群でより強い相関を示した (図 1c, 1d)。

【考察】

研究 1 の結果から、転移性 CRC を対象とした一次治療の RCT における HR_{OS} と HR_{PFS} は、 AD_{ORR} が median 未満の群と比較して median 以上の群でより強い相関を示した。また、研究 2 で探索した転移性 NSCLC においても同様の結果が得られた。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している。昨今の ETS や DpR と OS の関係性を示唆する研究の中で考察されているように、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た。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た。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た。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。

本研究で得られた結果は、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、早期の相での試験で得られた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。

以上