

脳腫瘍治療薬の早期臨床試験における有効性評価基準設定の困難さを解明

脳腫瘍を対象とした治療薬の臨床試験では、他の固形がんと異なり、特に早期の試験では複雑な評価が必要で、適切な有効性評価の基準に関してコンセンサスが得られていません。本研究では、その現状を分析するとともに、腫瘍の種類に応じた画像評価基準の利用も不可欠であることを明らかにしました。

がん治療薬の臨床試験（治験）には、製造販売の前に、第Ⅰ～Ⅲ相の3段階があり、それぞれ評価項目が異なります。しかしながら、特に脳腫瘍では、特有のバイオマーカーや複雑な評価が必要であることから、他の固形がんと比べて早期臨床試験の評価基準の適切性が不明確で、コンセンサスは得られていません。

本研究では、近年の脳腫瘍を対象とした第Ⅰ相試験に用いられている評価指標を分析しました。その結果、ORR（奏功割合）、PFS（無増悪生存期間）、OS（全生存期間）など複数の有効性エンドポイント（評価指標）が探索的に評価されていることが分かりました。また、脳腫瘍だけでなく他の固形がんを含む第Ⅰ相試験コホートでは、RECIST（固形がんの治療効果判定基準）の使用頻度が高いことが統計的に示されました。これらのことから、脳腫瘍の早期試験における有効性評価は、他の固形がんとは異なる困難さがあり、多面的な評価基準を用いる必要があることと、詳細な予後データの蓄積が重要であることが明らかになりました。今後さらに、さまざまなデータベース情報を使用して、早期試験における有効性エンドポイントに関する情報を分析し、WHO 脳腫瘍ガイドラインに基づく証拠を蓄積する必要があると考えられます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

渡邊 真哉 講師

研究の背景

医薬品の製造販売に先立って実施される臨床試験（治験）^{注1)}には、第Ⅰ相から第Ⅲ相までの3段階があり、各段階で有効性エンドポイント（評価指標）^{注2)}が異なります。特に、脳腫瘍の治療薬に対する治験の場合、脳腫瘍に特有のバイオマーカーや複雑な評価方法が確立されていないために、最初の第Ⅰ相試験における適切な有効性エンドポイントについてのコンセンサスがありません。また、脳腫瘍の臨床試験における画像評価の課題として、評価対象となる病変が不規則であることが多く、RECIST^{注3)}のような標準的な評価方法の適用が困難であることなどが挙げられています。

本研究グループはこれまでに、膠芽腫（脳腫瘍の一種）を対象とした第Ⅱ相試験において、適切な有効性エンドポイントについてコンセンサスがないことを報告しており、PFS（無増悪生存期間）^{注4)}、OS（全生存期間）^{注5)}などのイベント発生までの時間に関連する有効性エンドポイントが使用された場合には、対照群がないなど、試験結果の解釈が困難なケースが散見されることを指摘しています（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2021）。また、髄膜腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験においては、さまざまなイベント発生までの時間に関する有効性エンドポイントに対するコンセンサスがなく、時間に関する効果指標の標準化のためには、詳細な予後データを蓄積することが重要であることを明らかにしています（Ther Innov Regul Sci., 2023）。

そこで、本研究では、脳腫瘍を対象とした第Ⅰ相試験で次相に先駆けて探索的に用いられている有効性エンドポイントについて分析を行いました。

研究内容と成果

近年の脳腫瘍を対象とした第Ⅰ相試験において探索的に使用された有効性評価方法を検討するために、まず、Clarivate社の検索ツールCortellis Clinical Trial IntelligenceTMを用いてデータベース検索を行い、検討対象とする試験を特定しました。次に、これらの試験に関して、第Ⅰ相試験における探索的有効性評価に焦点を当てて主要評価項目と副次評価項目の設定を調査し、全体集団と2つのサブグループ集団（脳腫瘍のみを対象疾患とした試験と、脳腫瘍だけでなく他の固形がんも対象疾患とした試験）の解析を行いました。その結果、近年の脳腫瘍を対象とした第Ⅰ相試験では、ORR（奏効割合）^{注6)}、PFS、OSなど複数の有効性エンドポイントが探索的に用いられているものの、DOR（奏効持続期間）^{注7)}やDCR（疾患制御率）^{注8)}も使われる場合があることが分かりました（参考図）。これは、第Ⅱ相試験にはみられない特徴です。また、脳腫瘍以外の固形がんも対象に含む第Ⅰ相試験コホートにおいては、脳腫瘍のみを対象としたコホートと比べて、RECISTの使用頻度が統計学的に優位に高いことを明らかにしました。これらのことは、とりわけ脳腫瘍と他の固形がんが同時に組み入れられた第Ⅰ相試験の場合、脳腫瘍に対する有効性評価が困難で、多次元な評価基準を用いる必要があることを示唆しています。さらに、臨床試験で行われる画像評価についても、脳腫瘍に関しては、その種類に応じた評価基準の利用が不可欠であると考えられます。

今回の結果と上述の先行研究を合わせると、脳腫瘍の治験における有効性評価は、第Ⅱ相試験だけではなく、より早期の第Ⅰ相試験においても大きな困難さがあり、他の固形がんに対する治験とは全く異なる状況であることが明らかになりました。

今後の展開

本研究は脳腫瘍を対象とした第Ⅰ相試験における有効性エンドポイントを評価する初めての研究です。今後、早期治験における有効性エンドポイントに応じて、試験期間、コスト、次の段階への進行率、および第Ⅲ相臨床試験の成功率を比較するために、さまざまなデータベース情報を使用して、長期的な予後

情報の分析を実施します。また、近年、WHO（世界保健機関）より発行された新しい脳腫瘍ガイドラインの分類に基づくエビデンスの蓄積を進めます。さらに、遺伝子変異などの新しい分類に基づいた有効性評価方法などについても検討を行う予定です。

参考図

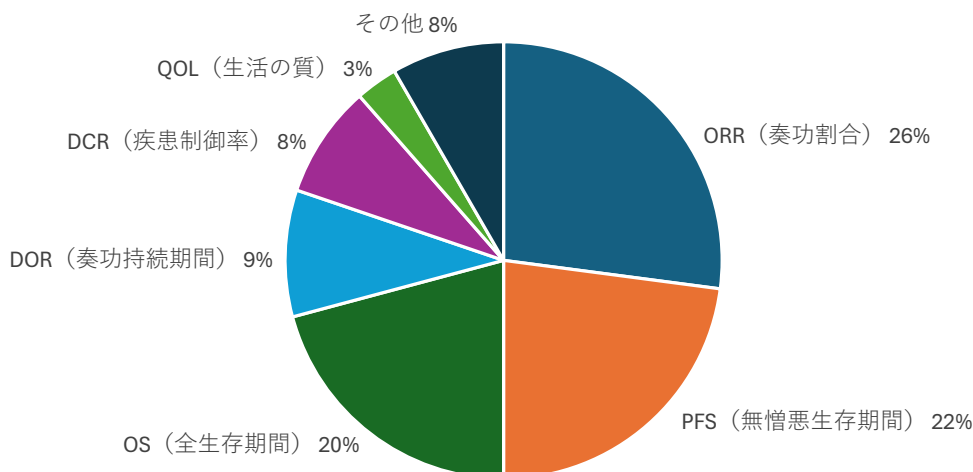


図 脳腫瘍を対象とした第Ⅰ相試験で設定された評価項目

用語解説

注1) 臨床試験（治験）

主に治験薬の有効性や安全性を確認することを目的に行われる。第Ⅰ相試験は治験薬の安全性を検討するもので、近年では、この早期臨床試験においても次相に先駆けて探索的に有効性が評価されることも多い。第Ⅱ相試験では、第Ⅰ相の結果をもとに設計された用量などに対して、有効性が実証される。第Ⅲ相試験では、対照群との比較に基づいて、有効性の検証、安全性の確認が行われる。

注2) 有効性エンドポイント

臨床試験において、有効性を評価するために用いられる指標や評価項目のこと。

注3) RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

固形がんに対する治療効果判定に用いる国際的評価基準。

注4) 無増悪生存期間 (Progression Free Survival; PFS)

臨床試験において、治療開始や治療割付等の基準日から、事前に規定された奏効の定義に合致する状態であり、治療の効果が得られた患者の症状改善やがんが縮小した状態が続いている期間のこと。

注5) 全生存期間 (Overall Survival; OS)

臨床試験において、治療開始や治療割付等の基準日から患者が生存した期間のこと。

注6) 奏効割合 (Overall Response Rate; ORR)

臨床試験において、事前に規定された評価尺度を用いて、治療後のがんが縮小した患者の割合を示すもの。主に、放射線や抗がん剤治療などの効果を評価する際に使われる。

注7) 奏効持続期間 (Duration Of Response; DOR)

上述の奏効の状態が持続した期間のこと。

注8) 疾患制御率 (Disease Control Rate; DCR)

臨床試験において、治療開始や治療割付等の基準日から、事前に規定された「進行」の定義に合致する状態ではなく、がんが進行せず安定した状態である期間のこと。

研究資金

本研究は、AMED による研究プロジェクト（JP23mk0101235）の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Recent status of Phase I clinical trials for brain tumors: a regulatory science study of exploratory efficacy endpoints.

（近年の脳腫瘍を対象にした第 I 相臨床試験における探索的有効性エンドポイントに関するレギュラトリーサイエンス研究）

【著者名】 S. Watanabe, T. Nonaka, Makoto M., M. Yamada, N.i Sugii, K. Hashimoto, S. Takano, T. Koyanagi, Y. Arakawa, E. Ishikawa

【掲載誌】 *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*

【掲載日】 2024 年 3 月 26 日

【DOI】 10.1007/s43441-024-00644-3

問合わせ先

【研究に関すること】

渡邊 真哉（わたなべ しんや）

筑波大学 医学医療系 講師

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004720>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp