

進行非小細胞肺癌症例における 全生存期間の予測因子としての無増悪生存期間の検討： 7つの比較試験 2,838 症例の pooled analysis

非小細胞肺癌

Prediction of Survival Benefits from Progression-Free Survival in
Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer:
Evidence from a Pooled Analysis of 2,838 Patients Randomized in 7 Trials.



Marc E. Buyse (International Drug Development Institute, Brussels, Belgium)

進行非小細胞肺癌(NSCLC)における PFS の サロゲートマーカーとしての意義

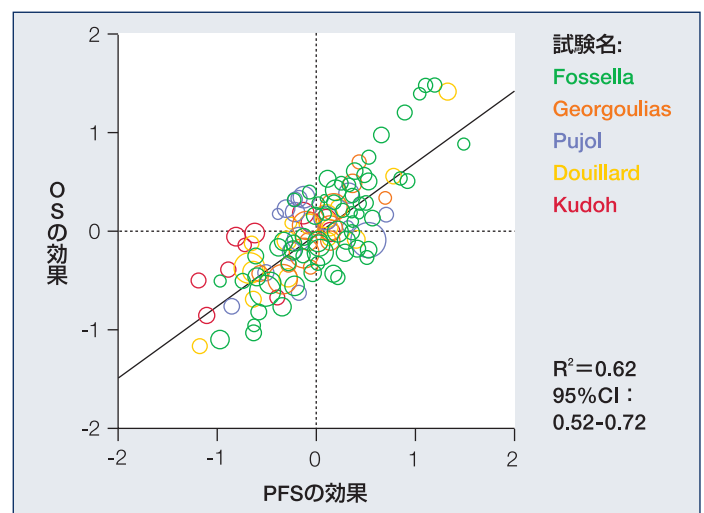
近年、進行 NSCLC に有効な薬剤の開発が進み、そのいくつかが実地臨床で実際に使えるようになってきている。さらに、今後、より早くかつ効率的な新規薬剤の開発のために、有効性を評価できるサロゲートマーカー(代用マーカー)の確立が急務である。進行大腸癌では既に無増悪生存期間(PFS)と全生存期間(OS)との関連について広く検討され、その相関性の強さから、PFSのサロゲートマーカーとしての有用性が報告されている。また、進行乳癌の領域では、いくつか同様の検討が行われているが未だに結論が得られていない。一方、進行 NSCLC においては検討自体がほぼ皆無の状態であり、未だ有用性が確実に証明されたサロゲートマーカーは存在しない。今回 Dr. Marc E. Buyse らは、進行 NSCLC における PFS のサロゲートマーカーとしての意義について検討を加え、その結果を報告した。

5 試験の試験背景を表に記す。各試験の対象症例数は、182 例～1,220 例であり、Ⅲ B またはⅣ 期症例のみで、ドセタキセル群は単剤、あるいはシスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビンのいずれかとの併用のレジメンが用いられていた。ビンカルカロイド群は全群でビノレルビンが使用され、単剤、あるいはシスプラチンとの併用レジメンが用いられていた。5 つの臨床試験のうち、1 報は本邦で、1 報は北米/カナダで、残り 3 報はヨーロッパで実施されたものであった。全症例の追跡期間中央値は 23.4 カ月、OS 中央値は 10.0 カ月、PFS 中央値は 5.5 カ月であった。PFS は OS と相関を示しており、 R^2 (proportion of variation) = 0.62、95% CI : 0.52-0.72 であった。すなわち、PFS データをサロゲートマーカーとして用いることで OS データのばらつきの約 2/3 が説明可能であった。一方、OS の有意な延長効果を見出せる閾値 PFS ハザード比(Surrogate threshold effect)は 0.70 であった。すなわち PFS をサロゲートマーカーとした場合、病勢増悪のイベント発生のリスクを少なくとも 30% 以上

PFS を進行 NSCLC 症例に対する OS のサロゲートマーカーとして用いるには さらなる検討が必要

対象は、ドセタキセルとビンカルカロイドの 7 つの比較試験のメタ解析(Douillard J. Y. et al., *J Thoracic Oncol* 2007; 2: 939-946)に用いられた未治療進行 NSCLC の 2,838 例で、それぞれの症例毎の個人データを抽出した(図)。ただし、PFS 解析上、必要な情報を入手できるのは 5 試験のみと判断された(合計 2,334 例)。各施設の症例データ毎にログハザード比を算出し、PFS の延長効果と OS の延長効果との関連を linear regression 法を用いて検討した。

■ 図 施設内での効果の相関性



改善する設定でなければ OS の有意な延長を同サロゲートマーカーで予測することは困難であるという結果が得られた。

上記の結果から Dr. Buyse は、「PFS は今後進行 NSCLC 症例に対する臨床試験で OS のサロゲートマーカーとして相応しくないとと思われる。」と結論づけた。

■ 表 解析に用いた 5 試験

First author	試験名	N	追跡期間	Stage	ドセタキセル群	ビンカルカロイド群
Fossella	Tax 326	1,220	21	Ⅲb、Ⅳ	DC または DCb	VC
Georgoulis	HTOG	408	20	Ⅲb、Ⅳ	DG	VC
Pujol	French	311	25	Ⅲb、Ⅳ	DG	VC
Douillard	Taxobel 303	239	43	Ⅲb	DC	VC
Kudoh	WJTOG 9904	182	26	Ⅲ b、Ⅳ	D	V

D = ドセタキセル、C = シスプラチン、Cb = カルボプラチン、G = ゲムシタビン、V = ビノレルビン、Vd = ビンデシン

埼玉県立がんセンター呼吸器科 酒井 洋

進行 NSCLC の臨床試験において、無増悪生存期間 (Progression Free Survival : PFS) が全生存期間 (Overall Survival : OS) の代用になりうるか、7 臨床試験に参加した 2,838 例の実データを用いて検討した報告である。演者は PFS が 30% 以上改善しないと OS の優位性を予測できず、PFS は進行 NSCLC では OS の代用にならないだろうと結論づけている。最近行われた進行 NSCLC に対するファーストライン治療の大規模比較試験 (AVAIL、FLEX) でも PFS と OS の結果に解離が認められている。米国食品医薬品局 (FDA) は、OS が最も信頼性の高い癌治療のエンドポイントであるとしていたが、最近になって PFS の改善に基づいて腎癌のソラフェニブ、卵巣癌のゲムシタビン、乳癌の ixabepilone やベバシズマブを承認している。患者の生存を長らえることができない場合、病気の進行を遅らせることに意義を認めた訳である。一方病勢進行は X 線や CT スキャンによって測定されるが、PFS の判定はどのくらい頻回に評価が行われたかによって異なりうる懸念される。

(1) Legal Notice

TTMed-Oncology 日本語版における、第44回米国臨床腫瘍学会年次学術集会 (44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A.U. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみの利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてではありますが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第44回米国臨床腫瘍学会年次学術集会において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国臨床腫瘍学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。© Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ("2008 ASCO Annual Meeting") Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ("Express Reports") is governed by the following terms and conditions ("Terms and Conditions"):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A.U. ("Prous Science"), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of 2008 ASCO Annual Meeting. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American Society of Clinical Oncology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. © Copyright 2008 Prous Science S.A.U. or its licensors. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.