

総説 (2016年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

進行/局所進行/再発非小細胞肺癌の一次化学療法の 第Ⅲ相ランダム化試験において 無増悪生存期間/奏効率/病勢制御率は全生存期間の代用となるか

堀田 信之

横浜市立大学大学院医学研究科 呼吸器病学
National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health

要 旨: 近年, 化学療法未施行の進行/局所進行/再発非小細胞肺癌患者を対象としたRCTにおいて全生存期間 (overall survival, OS) の代用として無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS), 奏効率 (response rate, RR), 病勢制御率 (disease control ratio, DCR) がしばしば使われている. しかし, これらの指標がOSと相関しているかどうかは十分に検証されていない. 私たちは2005年1月1日以降に発表された22709人のNSCLC患者を対象とした44の randomized controlled trialのデータを用いて systematic review を行い, これを検証した. 二群間の hazard ratio (HR), 中央値の差 (Δ), odds ratio (OR) 等の相関係数・決定係数を評価した. HR_{pfs}, Δ PFS, OR_{rr}, およびOR_{der}はすべて, HR_{os}との中等度の trial-level の関係を有していた. 私たちのデータは, OR_{rr}が最善のHR_{os}の代用評価項目であり, HR_{pfs}がそれに次ぐと判断された. PFSとRRが以前の研究から予想されたよりも正確にOSを反映していることを示唆されたが, 同時にPFSおよびRRは十分な精度にてOSを予測できないと判断された. 今後OSの延長に伴い, PFSはさらにOSを反映しなくなるだろう.

Key words: 無増悪生存期間 (Postprogression survival), 代理エンドポイント (Surrogate marker), 殺細胞性抗癌剤 (Cytotoxic agent), 分子標的治療 (Molecular targeted therapy)

緒 言

原発性肺癌は, 現在, 世界で最も罹患者の多い悪性新生物のひとつであり, 世界の癌死の主要な要因である¹⁾. 既報のランダム化臨床試験 (randomized controlled trial, RCT) により, 現在標準治療とされている化学療法が, 非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者の全生存期間 (overall survival, OS) を延長することが明らかにされている. OSは, 肺癌のRCTにおいて最も広く受け入れられている評価項目である²⁻⁴⁾. これは, OSは評価者によるバイアスを受けず, 測定が簡単で, 解釈が容易で, 患者にとって明らかな利点を示すためである. 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA)

および欧州医薬品庁 (European Medicines Agency, EMA) は, OSはNSCLC化学療法の評価において最も信頼できる評価項目であると考えている^{2, 5)}. しかし, OSの評価には長期間のフォローアップと多数の患者を必要とすること, 後治療や非癌死亡の影響を受けやすいこと, などの欠点がある⁶⁻⁸⁾. OSを, 無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS), 奏効率 (response rate, RR), 病勢制御率 (disease control ratio, DCR) などの代用評価項目に置き換えることにより, これらの欠点を克服できる可能性がある⁴⁾.

2000年から2012年までのデータによると, 腫瘍評価項目としてRRは第Ⅱ相進行NSCLC試験の21%に使用され, PFSは第Ⅱ相試験の32%と第Ⅲ相試験の27%に使用

されている²⁾。出版された複数の論文で、PFSおよびRRが進行NSCLCに対する化学療法の効果を評価するための良い代用評価項目となりうるかどうかを調べられている⁹⁻¹⁴⁾。しかしながら、これらの研究のいずれも、第III相RCTにおける第一選択化学療法を中心に評価したものではない⁹⁻¹¹⁾。近年の化学療法薬は副作用が低下し、第二次および第三次以降の化学療法は、多くの進行/局所進行/再発NSCLC患者に投与可能となっている。その結果、増悪後生存期間 (post-progression survival, PPS) がOSに占める割合は増大しつつある^{6, 8, 11)}。したがって、PFS, RR, およびDCRがOSを正確に反映しているかどうか再評価する必要がある。仮にPFS, RR, およびDCRがOSを反映していないとすると、これらの代用評価項目を用いたRCTが誤った結論を招く可能性がある⁴⁾。

本systematic reviewは化学療法未施行の進行/局所進行/再発NSCLC患者を対象としたRCTにおいてPFS, RR, およびDCRがOSと関連しているか否かを評価するために行われた。

事前登録

私たちの行った解析のプロトコルはthe international prospective register of systematic reviews (PROSPERO) に登録され (CRD42015029449)¹⁵⁾、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) に従って行われた。

評価研究組み込み基準

化学療法未施行の進行/局所進行/再発NSCLC患者に対する第一次化学療法を投与した2つの群を比較する第III相RCTを対象とした。主要評価項目は問わないが、full articleのみを対象とし、学会抄録等は除外した。2005年1月1日以降に発表された研究のみを対象とした。これは、標準レジメンが変更になっていること、PET-CTを中心とする画像評価機器の進歩により病勢進行の検出が容易になったこと、OSおよびPPSが延長していること等により2005年以前の研究で現在の治療評価技術を議論することが困難なためである⁹⁾。

治療内容は、細胞傷害性薬剤および分子標的療法を含む第一次化学療法とした。免疫療法および免疫調節薬は対象から外した。術前化学療法、術後化学療法、放射線療法、放射線化学療法は除外した。酵素療法、非ステロイド抗炎症薬および抗生物質による治療等の非抗腫瘍内科的治療も対象としなかった。組み込まれた研究の多くは2つの異なる薬剤あるいは2つの異なる薬剤の組み合わせの比較であったが、同一薬剤の異なる投与方法すなわち固定容量レジメン対漸増容量レジメン等の形式の比較

も可能とした。

化学療法の数サイクル後または維持療法の直前にランダム化が行われた場合は除外とした。

評価研究の検索方法

2015年11月16日に、Medline, PubMed, Cochrane Database, EMBASE, Web of Scienceを検索した。さらに組み込まれた論文の参考文献を検索した。2人の研究者がタイトルと抄録を独立してスクリーニングし、その後全文を精査した。同じ研究の重複使用は適宜除外された。研究者間の意見の相違は話し合いにて解決された。

評価研究のバイアスリスクの評価

個々のRCTにおけるバイアスリスクは、Cochrane Risk of Biasにて評価された¹⁶⁾。

評価項目の評価

ハザード比 (Hazard ratio, HR) は、イベント発生までの時間データを含むOSやPFSを評価するための最良の方法であると考え、OSのハザード比 (HRos) を真のアウトカムと仮定した¹⁶⁾。PFSのHR (HRpfs)、試験治療群のPFS中央値から対照群のPFSの中央値を引いた差 (Δ PFS)、RRのオッズ比 (ORrr)、DCRのオッズ比 (ORdcr) の4つの代用評価項目のうち少なくとも1つを評価している論文を組み込み対象とした。RR, DCR, およびPFS評価のための病勢評価は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 2000ガイドラインおよびRECIST 2009改訂ガイドラインのResponse Evaluation Criteria (反応評価基準) に従った¹⁷⁾。無増悪期間 (Time to progression, TTP) はPFSとみなさなかつた。

データ抽出

データは2人の研究者によって独立して抽出され、ダブルチェックされた。

ひとつの評価対象から2つ以上タイミングのOS/PFSが得られる場合、プロトコルにて事前に宣言された方法に基づいて得られた生存データを選択した。観察期間が短く生存データが初回報告の論文に記載されていない場合、二次報告等のデータで代用した。治療が中間解析により早期終了した場合は、終了時に入手可能な生存データを使用した。多変量解析により調整された評価項目ではなく、調整されていない評価項目を用いた。サブグループ分析と探索的分析のデータは使用しなかった。

試験治療群と対照群は、HR評価時の比較に基づいて決

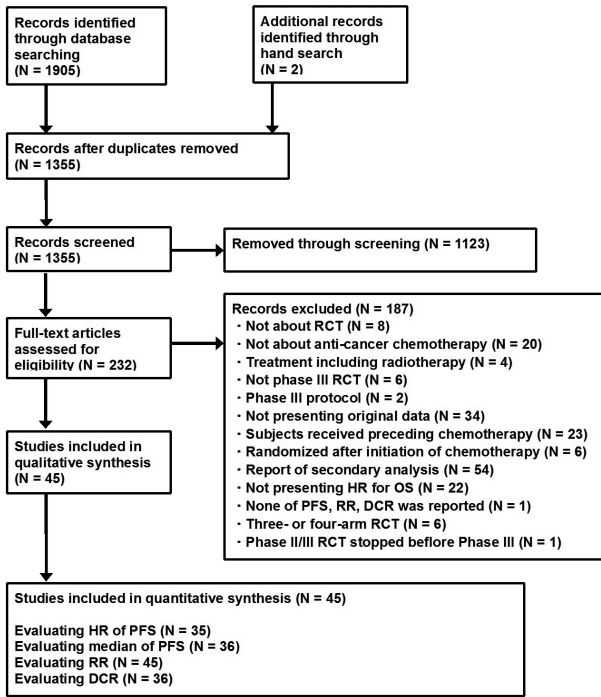


図1 評価研究の検索経過

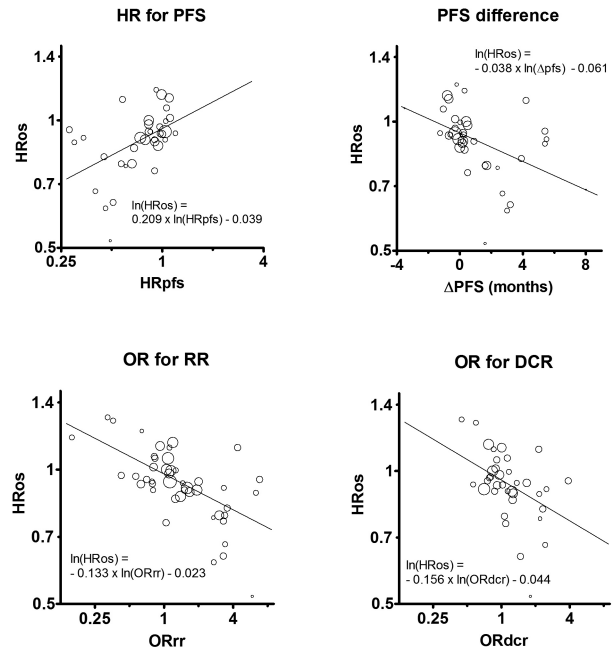


図2 全生存期間と代用評価項目の散布図

OS: overall survival. PFS: progression-free survival. RR: response rate. DCR: disease control rate. HR: hazard ratio. OR: odds ratio. ln: natural logarithm.

定された。すなわち、 $HRos < 1$ 、 $HRpfs < 1$ 、 $\Delta PFS > 0$ 、 $ORrr > 1$ 、および $ORdcr > 1$ は、試験治療群で治療成績が良いことを示している。

Intention-to-treat, full-analysis-set および per-protocol-population analyses はいずれも許容し、各研究が主要評価項目と定義した解析法に基づくデータを優先した。

データ統合と解釈

真のアウトカムと仮定された HRos を代用評価項目が正確に評価できているかどうかを下記の3項目で評価した。(i) 重み付きスピアマン順位相関係数、(ii) 重み付け最小二乗線形回帰にて求めた標準化重み付き回帰係数、および (iii) 調整重み付き決定係数^{4, 9, 18, 19}。各試験の重みは、OS について評価された患者の数に基づいて決定された。標準化重み付き回帰係数と、調整重み付き決定係数の計算には HR と OR の自然対数 (ln) を使用した⁹。

重み付きスピアマン順位相関係数は、ソフトウェア「R」の「boot」パッケージ内の「corr」コマンドを使用して推定された²⁰。ソフトウェア「R」の「lm」コマンドを使用して、標準化された重み付き回帰係数および調節された重み付け係数の係数を推定した²¹。

サブグループ感度解析は、サンプルサイズ500人を基準に各研究をグループ分けした⁹。

出版バイアスは、funnel plot を用いて評価した¹⁶。

評価研究の検索方法と研究の特徴

基準を満たした1907件の報告のうち、重複削除にて552件、タイトル/抄録のスクリーニングにて1123件、全文評価にて188本が除外された。私たちは最終的に44の論文を評価対象とした(表1, 図1)。このうち8本が非扁平上皮癌、4本が腺癌、5本が上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 変異陽性患者、および1本が echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 転座患者に特化した研究であった。他の研究は NSCLC 病理型亜分類に関わらず患者集積していた。OS および PFS は、それぞれ30および11の RCT における主要評価項目とされていた。OS を評価された患者の数は56から1725の範囲で、中央値は387であり、合計患者数は22709人であった。HRpfs, ΔPFS , ORrr, および ORdcr は、それぞれ34, 35, 44, および35の RCT で評価された。個々の RCT のバイアス評価の結果、36本の RCT は非盲検化治療デザインのために高いリスクを有し、34は画像評価時に盲検化がされていないために検出バイアスのリスクが高いと判断された。

HRos と代用評価項目の関連

HRpfs, ΔPFS , ORrr, および ORdcr は、HRos に対する重み付きスピアマン順位相関係数値は順に、0.496, 0.477, 0.570 および 0.470 であり、中程度の相関と

表 1 評価対象論文一覧

Study name	Year	Pathological type	EGFR/ALK status	Experimental arm		Control arm	Primary endpoint	Independent radiologic review	Premature stop	n for OS evaluation	Analysis method (ITT/FAS)	Outcomes				
				Experimental arm	Control arm							HRpfs	HRpfs	ΔPFS	ORrr	ORdcr
BEYOND ¹	2015	Non-sq	NS	Car + Pac + Bev	Car + Pac + Pla	Car + Pac + Pla	PFS	No	No	276	ITT	0.68	0.40	2.70	3.40	2.43
BMS099 ²	2010	NSCLC	NS	Car + (Dtx/Ptx) + Cetuximab	Car + (Dtx/Ptx)	Car + (Dtx/Ptx)	PFS	Yes	No	676	ITT	0.89	0.90	0.16	1.67	1.27
CAPPA-2 ³	2013	NSCLC	NS	Cis + Gem	Gem	Gem	OS	No	Yes	56	ITT	0.52	0.49	1.60	5.87	1.80
CATS trial ⁴	2015	NSCLC	NS	Cis + S-1	Cis + Doc	Cis + Doc	OS	No	No	596	FAS	1.01	1.11	-0.30	0.81	0.89
Cobo ⁵	2007	NSCLC	NS	Cis + Doc/Gem after genotyping	Cis + Doc	Cis + Doc	ORR	No	No	366	ITT	0.90	0.90	0.90	1.51	0.87
ECOG4599 ⁶	2006	Non-sq	NS	Car + Ptx + Bev	Car + Ptx	Car + Ptx	OS	No	Yes	850	ITT	0.79	0.66	1.70	3.03	NA
ENSURE study ⁷	2015	NSCLC	EGFR+	Erl	Cis + Gem	Cis + Gem	PFS	Yes	Yes	217	ITT	0.91	0.34	5.50	3.32	2.49
FASTACT-2 ⁸	2013	NSCLC	NS	(Cis/Car) + Gem + Erl	(Cis/Car) + Gem + Pla	(Cis/Car) + Gem + Pla	PFS	Yes	No	451	ITT	0.79	0.57	1.60	3.37	1.06
First-SIGNAL ⁹	2015	Ad	NS	Gef	Cis + Gem	Cis + Gem	OS	Yes	No	309	ITT	0.93	1.20	-0.60	1.45	0.56
FLEX ¹⁰	2009	NSCLC	EGFR+	Cis + Vin + Cetuximab	Cis + Vin	Cis + Vin	OS	No	No	1125	ITT	0.87	0.94	0.00	1.39	NA
G.O.I.M. ¹¹	2008	NSCLC	NS	Cis + weekly-Vin	Cis + day 1 / 8 -Vin	Cis + day 1 / 8 -Vin	OS, toxicity	No	No	278	ITT	1.12	NA	NA	1.11	0.85
Gatzemeier ¹²	2007	NSCLC	NS	Cis + Gem + Erl	Cis + Gem + Pla	Cis + Gem + Pla	OS	No	No	1159	ITT	1.06	NA	NA	1.08	NA
GECO ¹³	2007	NSCLC	NS	Cis + Gem (120 mins)	Cis + Gem (30 mins)	Cis + Gem (30 mins)	OS	No	No	400	ITT	0.93	0.97	0.23	0.79	1.02
Georgoulas ¹⁴	2008	NSCLC	NS	Dtx	Dtx + Gem	Dtx + Gem	OS	Yes	Yes	312	ITT	1.29	NA	NA	0.36	0.60
IFCT-0501 ¹⁵	2011	NSCLC	NS	Car + Ptx	Car + Ptx	Car + Ptx	OS	No	Yes	451	ITT	0.64	0.51	3.20	3.28	1.47
JCOG0803 ¹⁶	2015	NSCLC	NS	Cis + Dtx	Cis + Dtx	Gem/Vin	OS	No	Yes	272	ITT	1.18	0.92	0.30	0.16	NA
JMIL ¹⁷	2014	Non-sq	NS	Cis + Pem	Cis + Gem	Cis + Gem	OS	No	No	256	ITT	1.00	1.05	0.03	1.26	1.16
Kosmidis ¹⁸	2008	NSCLC	NS	Car + Gem	Gem + Ptx	Gem + Ptx	OS	No	No	452	ITT	1.06	NA	NA	0.83	0.91
Kubota ¹⁹	2008	NSCLC	NS	Vin + Gem f/b Dtx	Car + Ptx	Car + Ptx	OS	No	No	393	ITT	0.97	0.97	-0.30	0.57	0.79
Langer ²⁰	2009	NSCLC	NS	Car + Gem + thalidomide	Car + Ptx	Car + Ptx	OS	No	No	400	ITT	0.97	NA	NA	0.42	0.80
Lee ²¹	2009	NSCLC	NS	Car + Gem + S-1	Car + Gem + Pla	Car + Gem + Pla	OS	No	No	722	ITT	1.13	1.10	-0.70	0.92	1.01
LETS ²²	2010	NSCLC	NS	Car + S-1	Car + Ptx	Car + Ptx	OS	No	Yes	563	ITT	0.93	1.00	-0.70	0.63	0.91
LUX-Lung3 ²³	2013	Ad	EGFR+	Afa	Cis + Pem	Cis + Pem	PFS	Yes	No	345	ITT	1.12	0.58	4.20	4.37	2.13
LUX-Lung6 ²⁴	2014	Ad	EGFR+	Afa	Cis + Gem	Cis + Gem	PFS	Yes	No	364	ITT	0.95	0.28	5.40	6.80	3.88
Mok ²⁵	2009	Ad	NS	Gef	Car + Ptx	Car + Ptx	PFS	No	No	1217	ITT	0.91	0.74	-0.10	1.59	0.70
NEJ002 ²⁶	2010	NSCLC	EGFR+	Gef	Cis + Gem + Sorafenib	Car + Ptx	PFS	Yes	Yes	224	ITT	0.89	0.30	5.40	6.32	2.15
NEXUS ²⁷	2012	Non-sq	NS	Cis + Gem + Sorafenib	Cis + Gem + Pla	Cis + Gem + Pla	OS	No	No	772	FAS	0.98	0.83	0.50	1.10	0.96
NVALT-3 ²⁸	2011	NSCLC	NS	Car + Ptx	Car + Gem	Car + Gem	QOL	No	No	181	ITT	1.22	NA	-0.20	0.64	NA
O'Brien ²⁹	2008	NSCLC	NS	Ppx	Gem/Vin	Gem/Vin	OS	No	No	381	ITT	0.95	NA	NA	0.70	0.75
Paccagnella ³⁰	2006	NSCLC	NS	Car + Ptx	Car + Ptx + Gem	Car + Ptx + Gem	OS, ORR	No	No	319	ITT	1.31	NA	NA	0.32	0.44
PointBreak ³¹	2013	Non-sq	NS	Car + Pem + Bev f/b Pem + Bev	Car + Pem + Bev f/b Bev	Car + Pem + Bev f/b Bev	OS	No	No	939	ITT	1.00	0.83	0.40	1.05	0.84
PROFILE ³²	2014	Non-sq	ALK+	Crz	Pem + (Cis/Car)	Pem + (Cis/Car)	PFS	Yes	No	343	ITT	0.82	0.45	3.90	3.55	2.32
PRONOUNCE ³³	2015	Non-sq	NS	Car + Pem f/b Pem	Car + Pem f/b Bev	Car + Pem f/b Bev	G4PFS	No	No	361	ITT	1.07	1.06	-1.05	0.82	1.13
Pujol ³⁴	2005	NSCLC	NS	Gem + Dtx	Cis + Vin	Cis + Vin	PFS	No	No	311	ITT	0.90	1.04	0.20	0.80	1.14
Rudd ³⁵	2005	NSCLC	NS	Car + Gem	Cis + Ifo + Mtc	Cis + Ifo + Mtc	OS	No	No	422	ITT	0.76	0.90	0.50	1.04	1.09
Scaglioti_2008 ³⁶	2008	NSCLC	NS	Cis + Pem	Cis + Gem	Cis + Gem	OS	No	No	1725	ITT	0.94	1.04	-0.30	1.13	NA
Scaglioti_2010 ³⁷	2010	NSCLC	NS	Car + Ptx + Sor	Car + Ptx + Pla	Car + Ptx + Pla	OS	No	Yes	926	ITT	1.15	0.99	-0.80	1.19	0.77
Sederholm ³⁸	2005	NSCLC	NS	Gem + Car	Gem	Gem	OS	No	No	334	ITT	0.77	NA	NA	3.29	NA
TOPICAL ³⁹	2012	NSCLC	NS	Erl	Pla	Pla	OS	No	No	670	ITT	0.94	0.83	0.20	2.00	1.67
TRIBUTE ⁴⁰	2005	NSCLC	NS	Car + Ptx + Erl	Car + Ptx + Pla	Car + Ptx + Pla	OS	No	No	1079	ITT	1.00	NA	NA	1.15	NA
WJTOG0203 ⁴¹	2010	NSCLC	NS	3 cycles of Pt-D f/b Gef	Pt-D	Pt-D	OS	No	No	595	FAS	0.86	0.68	0.30	1.26	1.26
WJTOG9904 ⁴²	2006	NSCLC	NS	Dtx	Vin	Vin	OS	No	No	180	ITT	0.78	0.61	2.40	2.68	2.19
Yang ⁴³	2014	Non-sq	NS	Cis + Pem f/b Gef	Gef	Gef	PFS	No	No	236	ITT	0.94	0.85	-1.25	0.79	1.37
Zukin ⁴⁴	2013	NSCLC	NS	Car + Pem	Pem	Pem	OS	No	No	205	ITT	0.62	0.46	3.00	2.71	NA

Reference numbers are corresponding to numbers in Supplementary Text 1.

<Pathological type> NSCLC: non-small cell lung cancer; Ad: adenocarcinoma. Non-sp: non-squamous cell carcinoma.

<EGFR/ALK status> EGFR+: Epidermal growth factor receptor mutation positive; ALK+: echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase positive; NS: not specified.

<Experimental arm/Control arm> Car: Carbolplatin. Cis: Cisplatin. Pr-D: Platinum doublet. Gef: Gefitinib. Erl: Erlotinib. Af: Afatinib. Crz: Crizotinib. Bev: Bevacizumab. Doc: Docetaxel. Ppx: Paclitaxel. Ppy: Paclitaxel Poliglumex. Gem: Gemetablin. Vm: Vinorelbine. Pem: Pemterexede. Ifl: Ifofosfamid. Vbi: bimbilastine. Mtc: mitomycin C. Pta: Placebo. Irb: followed by maintenance therapy of 1 or.

<Primary endpoint> OS: overall survival. PFS: progression-free survival. ORR: objective response rate. OOL: quality of life. G 4 PFS: PFS without grade 4 toxicity.

<Analysis method (ITT/FAS)> ITT: intention-to-treat analysis. FAS: full-analysis-set analysis. No study used per-protocol analysis.

<Outcome> HRs: hazard ratio for overall survival. HRpfs: hazard ratio for progression-free survival. Δ PFS: median PFS in experimental arm minus median PFS in control arm. ORRr: odds ratio for response rate. ORdr: odds ratio for disease control rate. NA: not available

- Zhou C, Wu LY, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, Feng J, He J, Han B, Wang J, et al: BEYOND: A Randomized, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33:2197-2204.
- Lynch TJ, Patel T, Dresbach L, McCleod M, Herrmann RC, Paschold E, Janotti ND, Dakhlil S, et al: Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS999. *J Clin Oncol* 2010, 28:911-917.
- Morabito A, Gebbia V, Di Maio M, Cintini S, Vignano MG, Bianco R, Barbesi S, Cavanna L, De Marnis F, Montesarchio V, et al: Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin vs. gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: The CAPPA-2 study. *Lung Cancer* 2013, 81:77-83.
- Kubota K, Sakai H, Kanakami N, Nishio M, Inoue A, Okamoto H, Isohe H, Kunitoh H, Takiguchi Y, Kobayashi K, et al: A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TOC0701 CATS trial. *Ann Oncol* 2015, 26:1401-1408.
- Cobo M, Isla D, Mausuñu B, Montes A, Miguel Sanchez J, Provencio M, Puz-Ates L, Lopez-Vivanco G, Angel Munoz M, et al: Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: A phase III trial in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25:2747-2754.
- Sundera A, Gray R, Perry MC, Brahmner J, Schiller JH, Dowlati A, Littenbaum R, Johnson DH: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006, 355:2542-2550.
- Wu LY, Zhou C, Lian CK, Wu G, Liu X, Zhang Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, et al: First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015, 26:1883-1889.
- Wu LY, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ludera G, Srirumrattit V, Sunpawong V, Srinunpong S, Sandovk J, Zhu Y, et al: Interleaved combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (PASTACT-2): a randomized, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2013, 14:777-786.
- Han YJ, Park K, Kim SW, Lee KH, Kim HY, Kim HT, Ahn MJ, Yun T, Ahn JS, Suh C, et al: First-SIGNAL: first-line single-agent naveloxin versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012, 30:1122-1128.
- 10 Piker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramilar R, Wymyslenko I, Park K, Yu C-T, Gamal V, et al: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009, 373:1525-1531.
- Gebbia V, Galteri D, Lorusso V, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, Borsellino N, Durini E, Valenza R, Agostana B, et al: Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *Lung Cancer* 2008, 61:369-377.
- Gazmeniger U, Pitkanzka A, Szczesna A, Kankel E, Roubec J, De Rosa F, Milanowski J, Karmicka-Mlodkowska H, Pesek M, Serwatowski P, et al: Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007, 25:1515-1532.
- Gridelli C, Gallo C, Cerbelli A, Gebbia V, Ganucci T, Ciardiello F, Carozza F, Favaretto A, Daniele B, Galetta D, et al: Factorial phase III randomized trial of rofecoxib and prolonged constant infusion of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the GEMcitabine-COXib in NSCLC (GECO) study. *Lancet Oncology* 2007, 8:500-512.
- Georgoulas V, Andreoukatis N, Kotsakis A, Hatzidakis D, Strygos K, Polyzos A, Agefidou A, Varchalitis I, Ziras N, Agefidou M, et al: Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer* 2008, 59:57-63.
- 15 Quiox F, Zalcman G, Oster JP, Westel V, Pelton E, Lavigne A, Dauba J, Debieuvre D, Souquet PJ, Biqay-Gamie L, et al: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase 3 trial. *Lancet* 2011, 378:1079-1088.
- 16 Abe T, Taketa K, Ohe Y, Kudo S, Ichinose Y, Okamoto H, Yamamoto N, Yoshikawa H, Murota K, Sawa T, et al: Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Intergroup Trial COG0803/WHO03R7L. *Journal of Clinical Oncology* 2015, 33:575-5865.
- 17 Wu LY, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Wang M, Qin S, Lu Y, Zhang Y, Zhu Y, Song X, et al: Efficacy and safety of pemterexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin as first-line treatment in Chinese patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014, 85:401-407.
- 18 Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, Strygos K, Makrisotis T, Skarlos D, Bakogiannis C, Nicolaidis C, Balafoutos D, Bamias A, et al: Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2008, 9:1115-1122.
- 19 Kubota K, Kawahara M, Ogawara M, Nishiwaki Y, Komuta K, Minato K, Fujita Y, Teramukai S, Fukushima M, Furuse K, Organisation JM-NT: Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2008, 9:1135-1142.
- 20 Langer CI, O'Byrne KJ, Socinski MA, Mikhalov SM, Lesniowski-Kmak K, Smakal M, Ciuleanu TE, Orlov SV, Dediu M, Heigener D, et al: Phase III trial comparing paclitaxel/pioglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin versus standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008, 3:623-630.
- 21 Lee SM, Radd R, Wolf PJ, Orensmeier C, Gilligan D, Price A, Spira S, Gower N, Jital M, Haackshaw A. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thalidomide in combination with gemcitabine and Carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27:5248-5254.
- 22 Okamoto J, Yoshikawa H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, Yamamoto N, Saka H, Hishinuma K, Hatake T, Asami K, Hirashima H, et al: Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol* 2010, 28:5240-5246.
- 23 Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Olov S, Tsai CM, Boyer M, et al: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013, 31:3327-3334.
- 24 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpawaravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, et al: Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009, 10:2485-2494.
- 25 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isohe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita T, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010, 362:2380-2388.
- 27 Puz-Ates LG, Biesma B, Heigener D, von Pawel J, Eisen T, Benmouna J, Zhang L, Luo M, Sun Y, Gans S, et al: Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30:3084-3092.
- 28 Biesma B, Wynemga ANM, Vincent A, Dalesio O, Smit HJM, Stig JA, Smit EF, van Putten JWG, Sliets JPI, et al: Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALI-3 a phase III study. *Annals of Oncology* 2011, 22:1520-1527.
- 29 O'Brien ME, Socinski MA, Popovich AY, Bondarenko IN, Tomova A, Bilynsky BT, Hoeko YS, Gamal YL, Kostinsky YV, Eisenfeld AJ, et al: Randomized phase III trial comparing single-agent paclitaxel Poliglumex (CT-2103, PPX) with single-agent gemcitabine or vinorelbine for the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008, 3:728-734.
- 30 Pacagnella A, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F, Riccardi A, Chella A, Trelli U, Ceresoli G, et al: Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006, 24:681-687.
- 31 Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olson MR, Herrmann RC, Jotte RM, Beck T, Richards DA, et al: PointBreak: a randomized phase III study of pemterexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemterexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31:4310-4357.
- 32 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, et al: First-line erlotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014, 371:2167-2177.
- 33 Zhmer EK, Oshack CK, Spigel DR, Weaver RW, Beck JT, Waichouse DM, Modiano MR, Himezkeno B, Nikitichenko PG, Liu J, et al: PROSOUND: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed Versus Carboplatin Followed by Maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel plus Carboplatin plus Bevacizumab in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2015, 10:1341-42.
- 34 Popel JI, Breton JG, Gervais R, Depierre A, Moreire JF, Milleron B, Debieuvre D, Casadei D, Souquet PJ, et al: Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005, 16:602-610.
- 35 Radd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Happer PG, Litter JA, Hatton M, Johnson PW, Martin WM, Rankin EM, et al: Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005, 23:142-153.
- 36 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Garzemer P, Zureanu M, Dugumari R, Zakim M, et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26:3543-3551.
- 37 Scagliotti G, Novello S, van Pawel J, Beck M, Posera JR, Thomas M, Abajo Mzirira JE, Balini B, De Marinis F, Keller A, et al: Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer: the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2005, 23:8380-8388.
- 38 Selenikhin A, Hillebrand G, Lamberg K, Kolbeck K, Dufinats M, Westberg B, Gawonka JR, Bielecki M, Kocot J, et al: First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012, 13:1161-1170.
- 40 Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tan HT, Li X, et al: TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:5892-5899.
- 41 Taketa K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satochi M, Ichinose Y, Kanakami N, Yamamoto N, Kudo S, et al: Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010, 28:753-760.
- 42 Kudo S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Kanakami N, Matsui K, Shinkai T, Sawa T, Goto J, Samba H, et al: Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006, 24:3657-3663.
- 43 Yang JC, Mok T, Ahn MJ, Srirumrattit V, Lin CC, Kim DW, Tsai CM, Barncroft H, Aug S, et al: First-line pemterexed plus cisplatin followed by gefitinib maintenance therapy versus gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: a randomized, phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2014, 50:2219-2230.
- 44 Zukim M, Barros CH, Pereira JR, Ribeiro KeA, Beato CA, do Nascimento YN, Mirad A, Franke FA, Previcale M, Anajou LH, et al: Randomized phase III trial of single-agent pemterexed versus carboplatin and pemterexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013, 31:2849-2853.

表2 結果要約

	Studies	Patients	R	src	R ²
ln HRpfs	34	17814	0.496	0.439	0.224
Δ PFS	35	17995	0.477	-0.376	0.161
ln ORrr	44	22709	0.570	-0.605	0.350
ln ORdcr	35	15779	0.470	-0.381	0.176

R: the weighted Spearman's rank correlation coefficient

src: the standard weighted correlation coefficient

R²: the adjusted weighted coefficient of determinant

判断された(表2)。4つの代用評価項目は、HRosに対して標準化重み付き回帰係数が順に0.439, -0.376, -0.605, -0.381であった(表2, 図2)。同様に調整重み付き決定係数はそれぞれ0.224, 0.161, 0.350, および0.176であった(表2)。これらの結果から、4項目間の比較ではORrrならびにHRpfsがHRosの良い代用評価項目であると判断された。

サンプルサイズに基づくサブグループ分析では、これらの傾向が再び確認された。サンプルサイズが500未満の研究のサブグループでは、HRpfs, Δ PFS, ORrr, およびORdcrの重み付きスピアマン順位相関係数は、それぞれ0.461, 0.423, 0.589および0.495であった。サンプルサイズ≥500の研究のサブグループでは、重み付きスピアマン順位相関係数の値は、HRpfs, Δ PFS, ORrr, およびORdcrにおいて0.472, 0.450, 0.592および0.361であった。これは、サンプルサイズに関係なく、私たちの分析が頑強であることを示している。

プロトコルに計画されていない解析であるが、主要評価項目としてPFSを使用した11の試験において、サブグループ分析を実施した。11のRCTのうち9つがEGFR-チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)またはBevacizumabを評価していた。HRosとHRpfsの関連は、重み付きスピアマン順位相関係数が-0.032, 標準化重み付き回帰係数が0.073, 調整重み付き決定係数が-0.105であった(図3)。これらの値は、主要評価項目としてのPFSがこのサブグループ内のOSをまったく予測できないことを意味している。

Funnel plot

Funnel plotからはHRpfsおよびΔ PFSの出版バイアスが否定できなかった(図4)。

本解析の意義

本解析は、PFS/RR/DCRとOSと間の関連性を、第III相試験における化学的未治療の進行/局所進行/再発NSCLC患者の第一次化学療法に焦点を当てて調べた初め

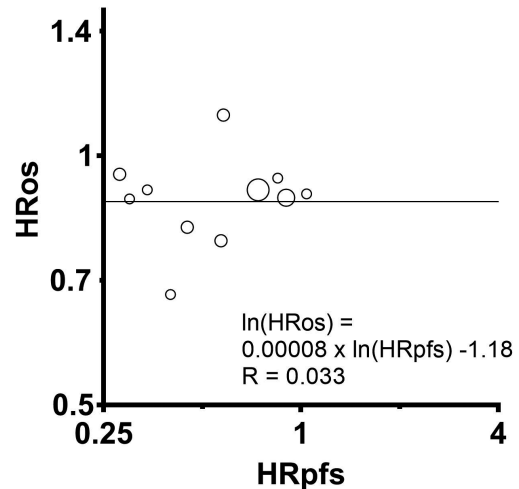


図3 無増悪生存を主要評価項目とするtrialによるサブ解析

でのsystematic reviewである。今回の結果は、PFSとRRが以前の研究から予想されたよりも正確にOSを反映していることを示唆した。RRは第III相試験の設定で主要評価項目として使用されることは稀であるが、RRはPFSと同様OSの容認できる代用評価項目となり得る(表2)。一方、PFSが主要評価項目として使用された場合、HRpfsとHRosとの間に関連は見られなかった。研究者が「OSで有意差なしPFS有意差あり」の結果が予見されるBevacizumab等の薬剤の研究にて、PFSを主要評価項目として選択したためと思われる。PPSの延長に伴いPFSはOSを反映しにくくなるが、OSを主要評価項目とした研究デザインの実施が困難になるためPFSが主要評価項目として使われる傾向になる。同様の問題はすでに乳がんでも顕著である²²⁾。PFSとOSの関連は中等度であり、PFSにおいてP<0.05を用いた統計的有意性を確認することで、新レジメンの有用性を証明したとは判断することは困難である²³⁾。

無増悪生存期間 (PFS)

PFSは、治療開始から癌進行または全死亡までの経過時間として定義される。2003年に米国FDAのOncologic Drugs Advisory Committeeが、進行NSCLC臨床試験の評価項目としてPFSの使用を推奨した後、PFSを主要評価項目として使用する治験が増えている^{2, 11, 24)}。しかし、PFSがOSを正確に予測するかどうかは十分に評価されていない。

2015年に、Blumenthalらは、第二次あるいはそれ以後次の治療を除外せず、FDAに登録されている14の進行NSCLCを対象とした試験のデータを用いて、PFS/RRとOSと関連を探るために、trial-levelおよびindividual-levelの分析を行った⁹⁾。HRosに対するHRpfsおよびORrrの係

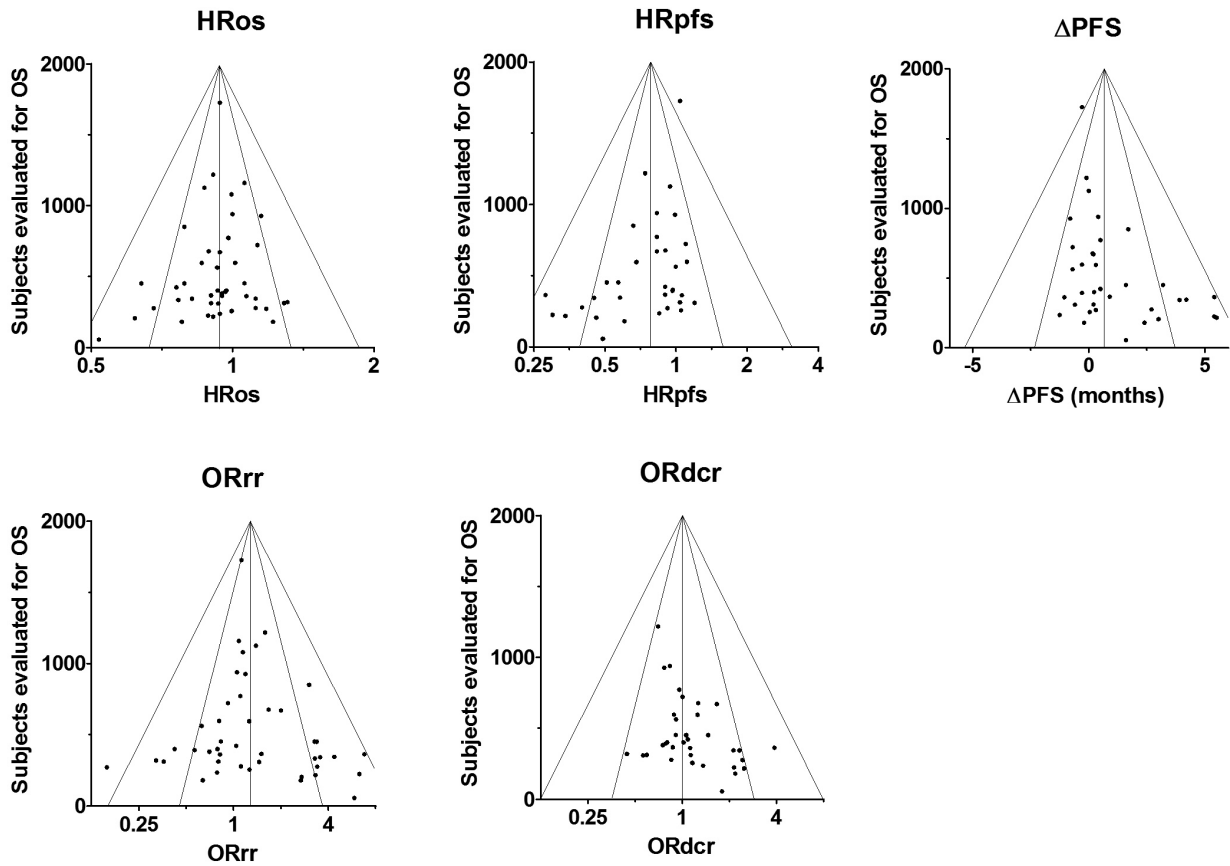


図4 Funnel plot

OS: overall survival
 HRos: hazard ratio for overall survival
 HRpfs: hazard ratio for progression-free survival
 Δ PFS: median PFS in experimental arm minus median PFS in control arm
 ORrr: odds ratio for response rate
 ORdcr: odds ratio for disease control rate

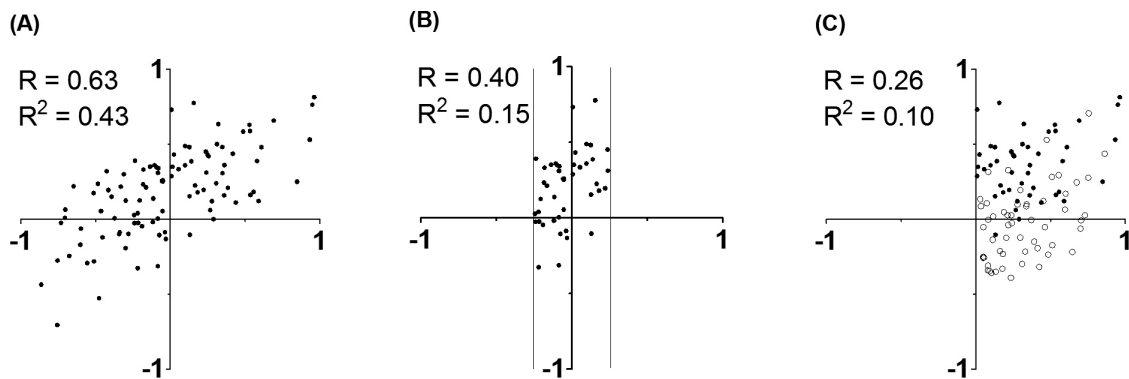


図5 Spearmanの順位相関係数に関する考察

R: The weighted Spearman's rank correlation coefficient.
 R^2 : the adjusted weighted coefficient of determinant.
 (A) : Dots are plotted from the left-lower area to the right-upper area.
 (B) : When $|X|$ is limited to < 0.25 , R and R^2 decrease.
 (C) : When the left half dots are 180 degree rotated around the origin, R and R^2 decrease. Open circles indicate rotated data.

数は、それぞれ0.08および0.09であり、私たちの解析で算出された調整重み付き決定係数よりもはるかに低かった(表2)。変数が広く分布している場合(図5-A)、一般的に強い相関係数と強い決定係数が算出される。Blumenthalらの研究はFDAに登録された「無難な」研究のみを対象としていたため、観察されたHRosは0.80~1.04の狭い範囲にあった。変数の範囲が限られているので、相関係数と決定係数は0に近くなった(図5-B)²⁵⁾。私たちはFDA登録以外の「挑戦的な」研究も対象としたため結果としてHRosが0.5-1.4の範囲で広く分布した。私たちの結果とBlumenthalらの結果の乖離は治療効果アウトカムの分布に起因している。

Hottaらは二次治療以降の化学療法を除外せずにEGFR-TKIで治療されたNSCLC患者のPFSとOSとの関連性を調べるために、35本のRCTのデータを用いてtrial-levelの分析を行った¹⁰⁾。HRosに対するHRpfsによる決定係数は0.14であった。Hottaらは、クロスオーバーが存在する場合、PFSはOSとほとんど関連しないと結論付した¹⁰⁾。私たちの研究の結果とHottaらの研究の結果との間の相違は、組織型、EGFR変異の有無、およびEML4-ALK変異の有無の相違によって説明することができる。EGFR-TKIとEML4-ALK阻害剤とのクロスオーバーが許容されている場合、PFSはOSの代用評価項目とはなり得ないというHottaらの見解に賛成である¹⁰⁾。

OSと比較して、PFSはRCTのデザイン上で魅力的な選択肢である。なぜなら、OSよりも早く入手できるPFSは、時間的経済的費用が少ないのみでなく、後治療ならびに非癌死の影響を受けにくく、薬剤の生物学的活動をより正確に評価できると考えられるからである^{6, 7)}。そのため、化学療法の有効性を発見するのにPFSがより適していると考えられる^{6, 7)}。現実的に、倫理的に許容せざるを得ない分子標的療法等の有効な治療のクロスオーバー、および近年のOSの延長は、腺癌患者のRCTにおけるOS差異検出することを非常に困難にしている⁸⁾。FDAは、薬剤の認可のためにPFSを主要評価項目として利用することを推奨している^{10, 11)}。

しかし、私たちはPFSには多くの欠点があることを忘れてはならない。試験中の真の進行と画像評価との間には常にタイムラグがあるため、測定された疾患の進行は、常に真の進行と誤差がある。OSおよびQOL (quality of life)とは対照的に、PFSは患者のメリットを直接反映していない。分子標的剤、すなわちペバシズマブまたはエルロチニブを細胞傷害性抗癌剤に添加することは、OSの大きな改善なしにPFSを延長することが知られている^{26, 27)}。しかし、これらの設定では、分子標的薬の上乗せは副作用のリスクを増加させQOLを低下させやすいと想定される。薬価は当然上昇する。OSが伸びず、副作用のリスクが上がり、QOLが下がり、薬価が上がる場合、

PFSの延長が患者にとってどれだけのメリットになるのだろうか? OSの改善を伴わないPFSの改善は慎重に評価すべきである。さらに、画像評価を必要とするPFS評価は、画像評価が盲検化されていない限りバイアスの影響を受けやすい。しかし、主治医と独立した盲検化画像評価を臨床試験で利用することはかなり困難である²⁸⁾。私たちの解析において、PFSのfunnel plotは明らかに非対称である(図4)。通常非対称なfunnel plotは出版バイアスの存在を示唆するが、ここでは別の解釈も可能である。つまり、より小さなサンプルサイズのRCTは質が悪く、盲検化のされていない画像評価で新治療が有利になるようなバイアスの影響を強く受けている可能性が示唆される。

PFSが主要評価項目として使用される場合、PFSはOS(図3)とは相関がみられない。この驚くべき事実からは2つの相反する解釈が可能である。一つ目の解釈はPFSはOSの代用にならないため、PFSを主要評価項目として使用すべきでないという考え方である。二つ目の解釈は、PFSは、クロスオーバーや長期フォローの困難のためにOSが検出できない場合にさえ生物学的活性を検出できる可能性があり、PFSを積極的に使用すべきという考え方である。

HRは、イベント発生までの時間データを含むOSやPFSを評価するための最良の方法であることが知られている¹⁶⁾。実際、私たちの結果からは、 Δ PFSと比較して、HRpfsがHRosをより正確に予測することが確認された(表2, 図2)。

奏効率 (RR)

客観的奏効率は、1981年に世界保健機関 (WHO) によって最初に提案された。現在使用されているRRは2009年のRECISTver1.1に記載されている¹⁷⁾。RRはOSよりもPFSに近い性質を持っている。RRは通常、治療開始後に6~8週目に評価され、非癌死亡および後治療の影響を受けにくい¹⁷⁾。私たちの解析によれば、RRはPFSより優れたOSの代用評価項目となる可能性がある。

RRの長い歴史にもかかわらず、最近の研究者はNSCLC患者を対象とする第III相RCTの主要評価項目としてRRよりもPFSを使用することが多い(表1)^{2, 11, 24)}。現在、RRは主に第II相試験で十分な治療効果と生物学的活性をも薬剤を確認するために使用されており、第III相で評価される薬剤のスクリーニングに使われる。しかし、第II相試験での良好なRRは、しばしばPFSやOSを主要評価項目とした第III相試験で再現されない^{29, 30)}。これはRRの性質に起因するものではなく、「中心への回帰」と呼ばれる統計学的現象である。新たな治療法は、第II相試験で一定の基準を満たした後にのみ、第III相試験で評価さ

れる機会に恵まれる。第II相試験の良好な結果試行は本当に良い治療効果かランダムエラーの影響の双方が考えられる^{29, 30)}。初回の六面サイコロ試行を第II相とし、4以上の目が出た場合のみ第III相に相当する2回目の施行を行うとする。この筋書きでは、第III相に相当する2回目の施行でのサイコロの目の平均値 (=3.5) が、第II相に相当する1回目の施行でのサイコロの目の平均値 (=5) より小さくなるのは当然である。

RRがOSを予測するかどうかを評価したsystematic reviewは少ない。Tsuji noらの分析によれば、エルロチニブまたはゲフィチニブに関する28の研究のデータを用いた解析を行い、arm-levelのRRはarm-levelのOSに有意に関連していることを示した¹⁴⁾。Johnsonらは相を問わずにsystematic reviewを行い、trial-levelのRR差 (%) とOS差との間の決定係数が0.16であることを明らかにした¹²⁾。この決定係数は、私たちの分析において、 $\ln(\text{ORrr})$ と $\ln(\text{HRos})$ との間の調節重み付け決定係数0.350よりもはるかに低かった。Johnsonらは「素のRR差」すなわち実験群のRRから対照群のRRを差し引いた値の代わりに「RR差の絶対値」を用いたため決定係数を過小評価している。素のRR差の代わりに絶対値を使用すると、相関係数と決定係数は0に近づく(図5-C)。Blumenthalらによる別のレビューではORrrとHRosとの間の決定係数はtrial-levelで0.09であり、私たちの解析で観察された調整重み付け決定係数よりもはるかに低かった²⁵⁾。これは、PFS(図5-B)の項で説明したように、変数の幅が狭いことにより起因している²⁵⁾。

最近承認された免疫調整薬は、RRの解釈を困難にすると思われる。

病勢制御率 (DCR)

いくつかの研究は、DCRがOSの優れた代用評価項目であることを示している^{31, 32)}。しかし、Tsuji noらのsystematic reviewはOSを予測する際にDCRよりRRが良い代用評価項目であることを示している¹⁴⁾。私たちのデータは、DCRと比較してRRがOSの良い代用評価項目であることを再確認した(表2, 図2)。OSの代用評価項目としてRRの代わりにDCRを選択する積極的理由はないと思われる。

本解析の限界

私たちは本研究の限界についてコメントしなければならない。代用評価項目を検証するためには、individual-levelとtrial-levelの両方の解析がなされることが理想であるとされていたが私たちはtrial-levelの解析しか行っていない。もっとも、最近の理解では、trial-levelの検証は

individual-levelの検証よりも重要であるとされている^{4, 6, 33)}。

結 語

私たちは化学療法未施行の進行/局所進行/転移性非小細胞肺癌患者に対して抗癌剤を投与した第III相RCTにおけるPFS/RR/DCRとOSとの間のtrial-levelの関連性を評価するため22709人のNSCLC患者を含む44のRCTのデータを用いてsystematic reviewを実施した。HRpfs, Δ PFS, ORrr, およびORdcrはすべて、HRosとの中等度のtrial-levelの関係を有していた。私たちのデータは、ORrrが最善のHRosの代用評価項目であり、HRpfsがそれに次々と判断された。しかしながら、これらの値からは、PFSおよびRRは十分な精度にてOSを予測できないと判断される。今後PPSが長くなるにつれて、PFSはさらにOSを反映しなくなるだろう³⁴⁾。

謝 辞

長年にわたるご指導を賜った呼吸器病学教室金子猛主任教授、ならびに、下記の論文の一部転載許諾を頂いたELSEVIERに感謝する。

Nakashima K, Horita N, Nagai K, Manabe S, Murakami S, Ota E, Kaneko T. Progression-Free Survival, Response Rate, and Disease Control Rate as Predictors of Overall Survival in Phase III Randomized Controlled Trials Evaluating the First-Line Chemotherapy for Advanced, Locally Advanced, and Recurrent Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2016;11:1574-85.

文 献

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011; **61** (2) : 69–90.
- 2) Ghimire S, Kyung E, Kim E: Reporting trends of outcome measures in phase II and phase III trials conducted in advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Lung*, 2013;**191** (4) : 313–319.
- 3) Fleming TR: Objective response rate as a surrogate endpoint: a commentary. *J Clin Oncol*, 2005; **23** (22) : 4845–4846.
- 4) Shi Q, Sargent DJ. Meta-analysis for the evaluation of surrogate endpoints in cancer clinical trials. *Int J Clin Oncol*, 2009; **14** (2) : 102–111.
- 5) George SL: Response rate as an endpoint in clinical trials. *J Natl Cancer Inst*, 2007; **99** (2) : 98–99.

- 6) Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M: Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol*, 2010; **21** (1) : 7 – 12.
- 7) Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D: Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist*, 2010; **15** (5) : 492 – 495.
- 8) Broglio KR, Berry DA: Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*, 2009; **101** (23) : 1642 – 1649.
- 9) Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al: Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol*, 2015; **33** (9) : 1008 – 1014.
- 10) Hotta K, Suzuki E, Di Maio M, et al: Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2013; **79** (1) : 20 – 26.
- 11) Hotta K, Kiura K, Fujiwara Y, et al: Role of survival post-progression in phase III trials of systemic chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *PLoS One*, 2011; **6** (11) : e26646.
- 12) Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, et al: Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2006; **7** (9) : 741 – 746.
- 13) Yamamoto N, Nambu Y, Fujimoto T, Koshiji M: A landmark point analysis with cytotoxic agents for advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2009; **4** (6) : 697 – 701.
- 14) Tsujino K, Kawaguchi T, Kubo A, et al: Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. *J Thorac Oncol*. 2009; **4** (8) : 994 – 1001.
- 15) Booth A, Clarke M, Dooley G, et al: The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev*. 2012; **1** : 2 .
- 16) Higgins PJ, Green S: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0) . (2011) . Available from: http://handbook.cochrane.org/front_page.htm. (Accessed on 25th July 2015) .
- 17) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) . *Eur J Cancer*, 2009; **45** (2) : 228 – 247.
- 18) Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol*, 2007; **25** (29) : 4569 – 4574.
- 19) Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al: Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*, 2005; **23** (34) : 8664 – 8670.
- 20) Ripley B. Package 'boot'. 2015. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/boot/boot.pdf#search=corr+boot+r>. Accessed on Oct. 15th, 2015.
- 21) R documentation: Fitting Linear Models. Available from: <https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/lm.html>. Accessed on Oct. 1 st, 2015.
- 22) Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al: Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008; **26** (12) : 1987 – 1992.
- 23) Fleming TR, Rothmann MD, Lu HL: Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products. *J Clin Oncol*, 2009; **27** (17) : 2874 – 2880.
- 24) Garon EB: Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2012; **77** (3) : 475 – 481.
- 25) Renfro LA, Shi Q, Xue Y, Li J, Shang H, Sargent DJ: Center-Within-Trial Versus Trial-Level Evaluation of Surrogate Endpoints. *Comput Stat Data Anal*, 2014; **78**: 1 – 20.
- 26) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al: Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL) . *Ann Oncol*, 2010; **21** (9) : 1804 – 1809.
- 27) Xu JL, Jin B, Ren ZH, et al: Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015; **10** (7) : e0131278.
- 28) Bhattacharya S, Fyfe G, Gray RJ, Sargent DJ: Role of sensitivity analyses in assessing progression-free survival in late-stage oncology trials. *J Clin Oncol*, 2009; **27** (35) : 5958 – 5964.
- 29) Chen TT, Chute JP, Feigal E, Johnson BE, Simon R: A model to select chemotherapy regimens for phase III

- trials for extensive-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000; **92** (19) : 1601 – 1607.
- 30) Zia MI, Siu LL, Pond GR, Chen EX: Comparison of outcomes of phase II studies and subsequent randomized control studies using identical chemotherapeutic regimens. *J Clin Oncol*. 2005; **23** (28) : 6982 – 6991.
- 31) Lara PN Jr, Redman MW, Kelly K, Edelman MJ, Williamson SK, Crowley JJ, Gandara DR; Southwest Oncology Group: Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung cancer: results from Southwest Oncology Group randomized trials. *J Clin Oncol*, 2008; **26**: 463 – 467.
- 32) Claret L, Gupta M, Han K, et al: Prediction of overall survival or progression free survival by disease control rate at week 8 is independent of ethnicity: Western versus Chinese patients with first-line non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab. *J Clin Pharmacol*, 2014; **54** (3) : 253 – 257.
- 33) Molenberghs G, Buyse M, Geys H, Renard D, Burzykowski T, Alonso A: Statistical challenges in the evaluation of surrogate endpoints in randomized trials. *Control Clin Trials*, 2002; **23** (6) : 607 – 625.
- 34) Nakashima K, Horita N, Nagai K, et al: Progression-Free Survival, Response Rate, and Disease Control Rate as Predictors of Overall Survival in Phase III Randomized Controlled Trials Evaluating the First-Line Chemotherapy for Advanced, Locally Advanced, and Recurrent Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2016; **11** (9) : 1574 – 1585.

Abstract

PROGRESSION-FREE SURVIVAL, RESPONSE RATE, AND DISEASE CONTROL RATE AS
PREDICTORS OF OVERALL SURVIVAL IN PHASE III RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
EVALUATING THE FIRST-LINE CHEMOTHERAPY FOR NON-CURABLE NON-SMALL CELL LUNG
CARCINOMA.

Nobuyuki HORITA

*Yokohama City University Graduate School of Medicine, Department of Pulmonology
National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health*

An increasing number of recent randomized controlled trials for chemo naive advanced/locally-advanced/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) adopts progression-free survival (PFS), response rate (RR), and disease control rate (DCR) as primary endpoint instead of overall survival (OS). However, whether PFS, RR, and DCR accurately reflect OS is still not clear. We conducted the first systematic review to evaluate the trial-level association between PFS/RR/DCR and OS in phase III RCTs for advanced/locally-advanced/metastatic NSCLC subjects treated with first-line chemotherapy using data from 44 RCTs involving 22709 NSCLC patients. Hazard ratio (HR), odds ratio (OR), and difference of median values (Δ) were used as summary estimates. All of HR_{pfs}, Δ PFS, OR_{rr}, and OR_{dcr} demonstrated moderate trial-level correlation coefficient, regression coefficient, and coefficient of determinant. Based on our analysis, OR_{rr} is the best surrogate endpoint for HR_{os} followed by HR_{pfs}. Although our results are favorable for PFS and RR compared to previous studies, PFS and RR cannot be sufficiently reliable surrogate of OS. As OS prolongs, PFS is going to less reflect OS.

