

令和 3 年 5 月 23 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18416

研究課題名（和文）抗がん剤の治療効果の再評価：RMSTを指標としたメタアナリシス

研究課題名（英文）Reevaluation of anticancer drug efficacy: a systematic review and meta-analysis using restricted mean survival time (RMST) as an efficacy parameter

研究代表者

金子 真之 (Kaneko, Masayuki)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：90725326

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：あるイベントが発生するまでの時間（time-to-event）をアウトカムとした臨床試験における指標として、臨床的解釈がしやすく、モデルに依存しないという有用性を持つrestricted mean survival time (RMST) が近年注目されている。これまでに従来の指標（ハザード比等）を用いたメタアナリシスにより導き出された抗がん剤の治療効果を、RMSTを指標として再評価すること、また、新たな臨床的知見を生み出すことを目的として本研究を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究でハザード比を用いたメタアナリシスにより報告された抗がん剤の治療効果に関して、新たにシステムティックレビューを行い、RMSTを指標としたメタアナリシスを実施した。その結果、抗がん剤の治療効果に関する新たな臨床的知見が示された。本研究の成果は、臨床現場における治療方針の選択の一助になるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The restricted mean survival time (RMST) has received attention in recent years as a measure for a time-to-event outcome because of its robustness and clinical interpretability. The aims of this study were to reevaluate the efficacy of anticancer drugs derived from a meta-analysis based on hazard ratio (HR) and generate new clinically meaningful information by using the difference in RMST as an alternative approach to the HR for measuring the efficacy.

研究分野：薬学

キーワード：メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

あるイベント（死亡、再発等）が発生するまでの時間（time-to-event）をアウトカムとする臨床試験では、ハザード比が治療効果の指標として多く用いられてきた。そのため、time-to-eventをアウトカムとした臨床試験を対象としたメタアナリシスでは、公表されているハザード比やイベント数から算出したリスク比、オッズ比等を各試験における治療効果の指標とし、それらを統合する方法が従来から用いられてきた。しかしながら、ハザード比は推定する際に群間のハザードの比が時間によらず一定であることを仮定しており、その仮定が成り立たない場合は解釈が困難となる点、また、ハザード比はその大きさを臨床的に解釈するために参照となる対照群の値（ベースライン値）が存在しない点、等が問題点として指摘されている。また、イベント数から算出したリスク比やオッズ比等の問題点として、time-to-event のデータにはほぼ確実に含まれている、試験の途中で打ち切りとなった患者のデータを適切に取り扱っていない点が指摘されている。従来の指標（ハザード比、リスク比等）に存在するこのような問題点は、メタアナリシスによってそれらの指標を統合した結果にも反映されるため、従来の指標を用いたメタアナリシスの中には真の治療効果とは大きく異なる結果を発信しているものが存在する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、これまでに従来の指標を用いたメタアナリシスにより導き出された抗がん剤の治療効果を、臨床的解釈がしやすく、モデルに依存しないという有用性を持つ restricted mean survival time (RMST) を指標として再評価すること、また、新たな臨床的知見を生み出すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) がん領域において、従来の指標を用いたメタアナリシスによって抗がん剤の治療効果を評価している文献の選定

従来の指標を用いたメタアナリシスによって抗がん剤の治療効果を評価している文献の中で、結果が臨床現場に与える影響が比較的大きいと想定される文献を選定し、研究対象論文とした。

(2) 選定したメタアナリシスの論文が研究目的としていた治療効果に関する、新たなシステムティックレビューの実施

研究対象論文が研究目的としていた治療効果に関して、本研究実施時点までのより最新の臨床試験を含めたメタアナリシスを実施することを目的として、電子データベース（MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials）を用いたシステムティックレビューを新たに実施し、対象となる文献を抽出した。

(3) 抽出した各臨床試験における RMST の群間差を治療効果の指標としたメタアナリシスの実施

以下の手順で、抽出した各文献中の公表情報を用いて RMST の群間差を算出し、メタアナリシスを実施した。

- ① 抽出した各文献中の公表情報を用いた、time-to-event に関する患者データの再構築
- ② 再構築した患者データを用いた、各試験における各群の RMST とその群間差の算出
- ③ メタアナリシスによる統合値の算出

(4) RMST の群間差を治療効果の指標として実施した本研究のメタアナリシスの結果と、従来の指標により報告された結果との比較考察

本研究による、RMST を治療効果の指標として用いたメタアナリシスにより得られた結果をもとに、過去に従来の指標を用いたメタアナリシスによって報告された抗がん剤の治療効果が、過大評価・過小評価されたものであった可能性がないか等について比較考察した。

4. 研究成果

(1) がん領域において、従来の指標を用いたメタアナリシスによって抗がん剤の治療効果を評価している文献の選定

卵巣がんに対する poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor の治療効果を評価することを目的とし、治療効果の指標としてハザード比を用いたメタアナリシスの論文¹を、研究対象論文として選定した。

(2) 選定したメタアナリシスの論文が研究目的としていた治療効果に関する、新たなシステムティックレビューの実施

卵巣がんに対する PARP inhibitor の治療効果を評価したプラセボ対照無作為化比較試験に関す

る論文を対象として、2020 年 7 月 31 日に電子データベースを用いたシステマティックレビューを実施した。その結果、本研究で実施するメタアナリシスの対象試験として、4 試験（6 論文）が抽出された（図 1）。総被験者数は、PARP inhibitor 群 1079 例、プラセボ群 598 例であった。

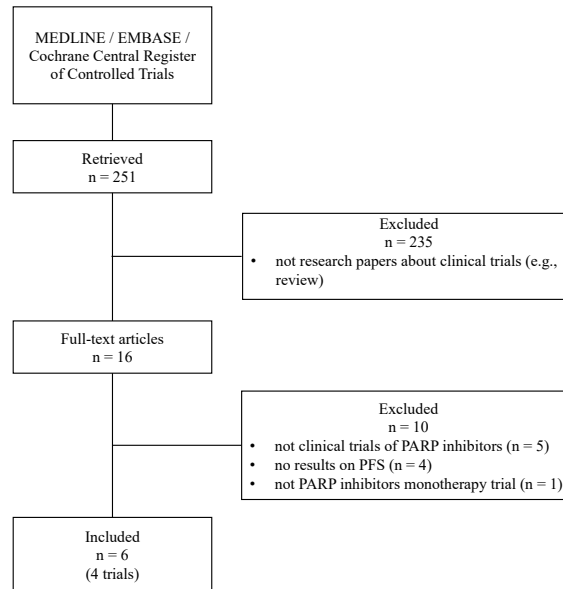


図 1 対象試験の抽出

(3) 抽出した各臨床試験における RMST の群間差を治療効果の指標としたメタアナリシスの実施

抽出した 4 試験（6 論文）の公表情報を用いて、progression-free survival (PFS) に関する time-to-event データの再構築を行った。再構築したデータを用いて各試験における PARP inhibitor 群とプラセボ群の RMST およびその群間差を算出し、メタアナリシスを実施した。360 日時点までの RMST の群間差のメタアナリシスの結果、いずれのサブグループにおいても PARP inhibitor 群のプラセボ群に対する有効性が示された（図 2）。PARP inhibitor の有効性は、660 日時点までの RMST の群間差および 720 日時点までの RMST の群間差のメタアナリシスの結果においても確認された（図 3、図 4）。

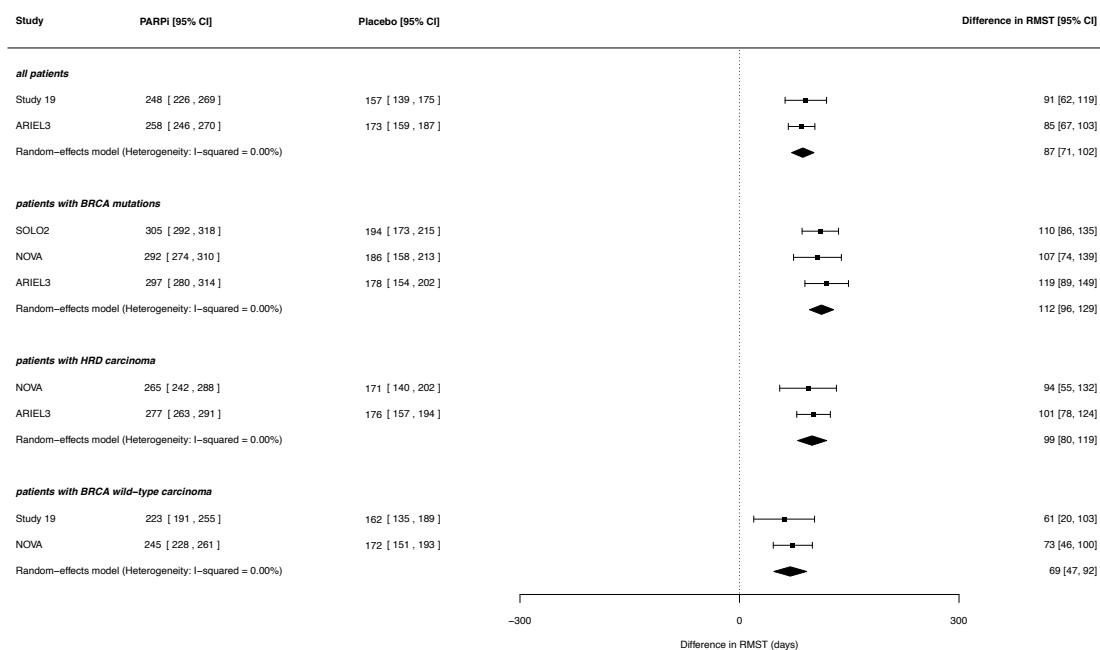


図 2 360 日時点までの RMST の群間差のフォレストプロット

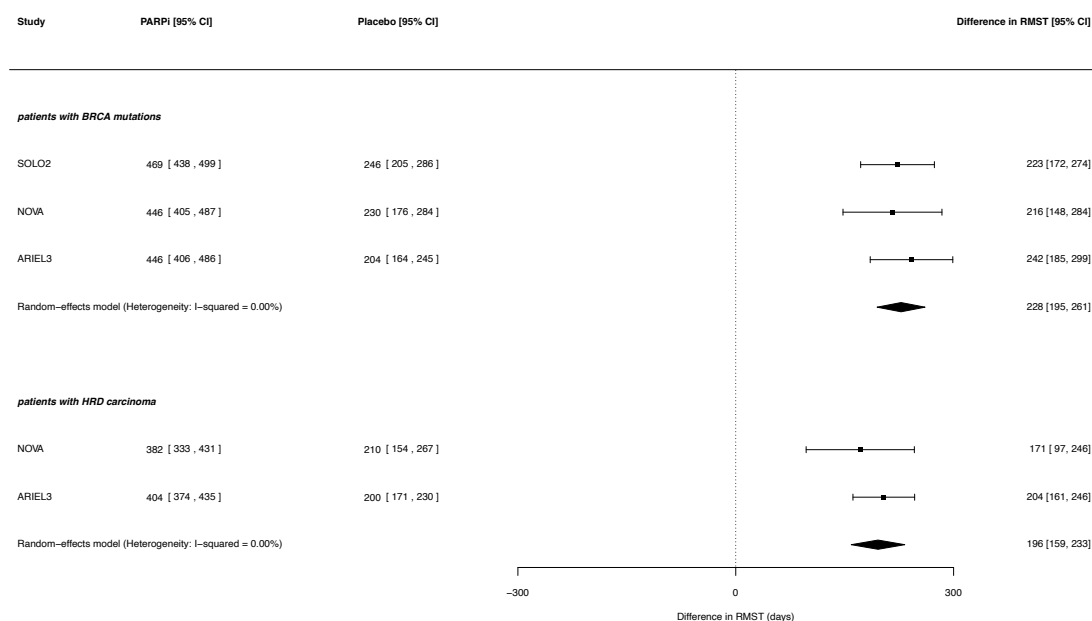


図 3 660 日時点までの RMST の群間差のフォレストプロット

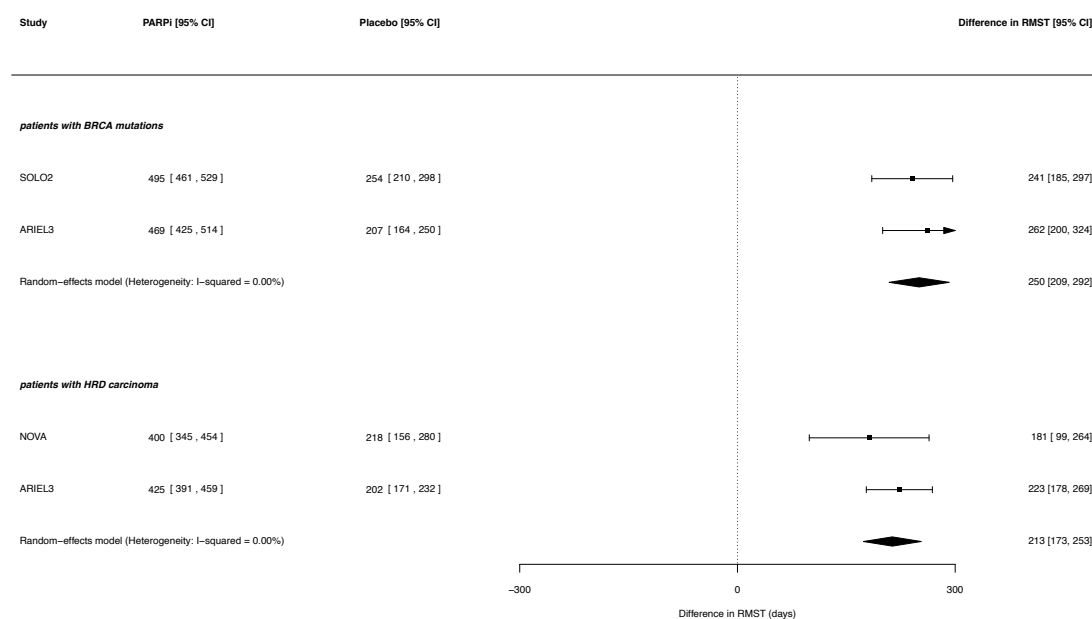


図 4 720 日時点までの RMST の群間差のフォレストプロット

(4) RMST の群間差を治療効果の指標として実施した本研究のメタアナリシスの結果と、従来の指標により報告された結果との比較考察

卵巣がんに対する PARP inhibitor の治療効果に関して、ハザード比を有効性の指標として用いた先行研究のメタアナリシスの結果と、臨床的解釈がしやすく、モデルに依存しないという有用性を持つ RMST の群間差を有効性の指標として用いた本研究のメタアナリシスの結果の比較を行った。その結果、先行研究で報告された PARP inhibitor の治療効果は、本研究で異なる指標を用いて再評価した場合においても確認された。本研究において、先行研究とは異なる指標を用いた解析で同様の結果が得られたことから、卵巣がんに対する PARP inhibitor の治療効果は頑健なものであると考える。また、本研究で示した PARP inhibitor 群とプラセボ群の RMST およびその群間差は、PARP inhibitor の治療効果に関する新たな臨床的知見の一つとなることが期待される。本研究の成果をまとめた研究論文は、国際学術誌に採択された²⁾。

<引用文献>

1. Tomao F, Bardhi E, Di Pinto A, et al. Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: an updated meta-analysis of randomized clinical trials according to BRCA mutational status. *Cancer Treat Rev.* 2019;80:101909.
2. Kaneko M. Effect of PARP inhibitors as maintenance treatment on restricted mean survival time in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2021 (in press).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaneko M	4. 巻 —
2. 論文標題 Effect of PARP inhibitors as maintenance treatment on restricted mean survival time in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Pharmacother	6. 最初と最後の頁 —
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/10600280211013489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------