

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：33916
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：平成23年度～平成24年度
 課題番号：23791092
 研究課題名（和文） 未治療多発性骨髄腫の初回治療における比較効果研究に関するメタアナリシス
 研究課題名（英文） Comparative effectiveness research in first-line therapies for untreated multiple myeloma
 研究代表者
 寺澤 晃彦 (Teruhiko Terasawa)
 藤田保健衛生大学・医学部・准教授
 研究者番号：30399597

研究成果の概要（和文）：未治療多発性骨髄腫は年齢や予後予想因子（染色体、分子およびその他のバイオマーカー）に基づき、従来からの化学療法、自家移植併用大量化学療法、これらの治療に新規治療薬を組み合わせた化学療法が実施されている。今回のプロジェクトではシステマティックレビューとメタ分析の手法を用い、これらの治療法の比較効果および予後予想因子に関する臨床エビデンスを評価した。

研究成果の概要（英文）：Currently available first-line therapies for untreated multiple myeloma consist of conventional chemotherapies, high-dose chemotherapies followed by autologous stem-cell transplantation, and novel agents-based therapies, which are selected on the basis of important clinical factors such as age, and biochemical, cytogenetic, and molecular markers. We performed systematic reviews and meta-analyses to evaluate comparative efficacy of these therapeutic strategies, and critically appraised the evidence on the prognostic factors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：血液腫瘍学、多発性骨髄腫、比較効果研究、メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

(1) 多発性骨髄腫は難治性造血器悪性腫瘍である。診断・治療戦略の発展により、生存期間の延長が得られてきているが新たな治療戦略の開発が急務である。

(2) 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の導入で予後の改善が認められ、さらに免疫調整剤、プロテアソーム阻害剤という新規薬剤が登場し、これらを組み込むことによってさらなる予後の改善が期待されている。しかし、これらの治療レジメンは系統的にランダム化比較試験が実施されておらず、どの治療

レジメンを第一選択とすべきかは明らかではない。

(3) 骨髄腫では染色体異常や治療反応性など重要な予後予想マーカーが報告されているが、これらのマーカーの予後予測能は系統的には検討されていない。

2. 研究の目的

(1) システマティックレビューとメタアナリシスの方法を用いて未治療多発性骨髄腫に関する初回治療と予後予想因子に関する臨床エビデンスを統合する。

(2) 未治療多発性骨髄腫における初回治療のランダム化比較試験に関するネットワークメタアナリシスを実施する。

①治療レジメン間で実施されている直接比較研究に基づいて全体の治療ネットワークを検討する。

②各治療レジメン間の直接的、間接的、および両者に基づく比較効果に関するエビデンスを定量的に検討する。

③既存の治療レジメンを有望な順に順位付けする。

(2) 遺伝子マーカーの予後予測能に関するシステムティックレビュー・メタアナリシスを実施する。

①ネットワークメタアナリシスで検討した各治療レジメンにおいて遺伝子マーカーの予後予測能を検討する。

②予測能を研究の質や他の臨床因子との関連から検討しデータの信頼性を評価する。

3. 研究の方法

(1) PubMedを使用し、1996年から2011年に出版された未治療多発性骨髄腫の初回治療に関するランダム化比較試験を検索した。従来からの化学療法、大量化学療法1回法、大量化学療法2回法、新規薬剤を含む治療法、新規薬剤治療を寛解導入療法に含む大量化学療法に関して治療ネットワークを設定し、個々のランダム化比較試験の患者特性、治療特性、直接比較のハザード比のデータを抽出した。すべての治療ネットワーク間の比較に関してWINBUGSを使用してネットワークメタアナリシスを実施した。

(2) PubMedを使用し、1996年から2012年6月までに出版された英語で出版された全生存あるいは全生存の中間アウトカムについて検査結果と治療結果を評価した予後因子研究を検索した。研究特性、臨床状況、評価されたバイオマーカーや遺伝子マーカーなどの検査あるいは複数の検査に基づくモデル、結果の報告形式を抽出し、実証的・批判的に評価した。

4. 研究成果

(1) 11,762人を含む40件のランダム化比較試験が採用された。MP療法を含む従来からの化学療法と比較し、大量化学療法1回法(ハ

ザード比(HR) 0.75, 95%CrI: 0.66-0.84)、大量化学療法2回法(HR 0.55, 95% CrI: 0.42-0.70)、新規薬剤を含む治療法(HR 0.72, 95% CrI: 0.64-0.82)、新規薬剤治療を寛解導入療法に含む大量化学療法(HR 0.67, 95% CrI: 0.58-0.78)の全生存が有意に改善された(図1)。大量化学療法1回と比し大量化学療法2回の方が有意な全生存の改善が示唆された(HR 0.74, 95% CrI: 0.59-0.93)が、新規薬剤を寛解導入療法に含めてもさらなる生存の改善は示されなかった(図1)。複合エンドポイントである無進行生存でも同様の傾向が示された(図2)。治療関連死のデータは限られていたため十分な評価が不可能であった。専門家主導の臨床ガイドラインでは積極的な新規薬剤の寛解導入療法への導入が推奨されているが、今回の解析結果からは、従来の大量化学療法と比較して新規薬剤追加によってさらに生存が改善される証拠は得られなかった。ただし、採用した研究の大多数は従来療法との比較で、とりわけ新規薬剤を用いた治療レジメンと他治療を比較した試験は観察期間が比較的短く、トライアル数自体も少ない。故に本研究で採用した治療ネットワークは今後報告される結果を含めて再現性を確認する必要があると考えられた。

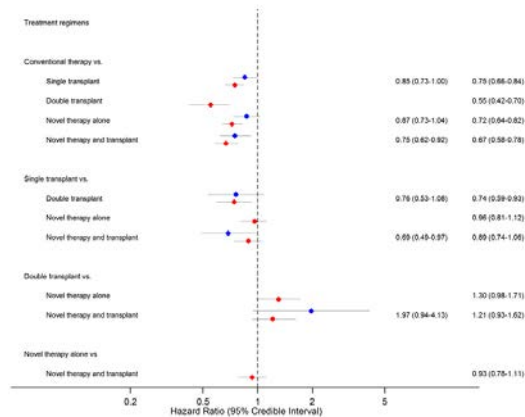


図1: ネットワークメタアナリシス (全生存)

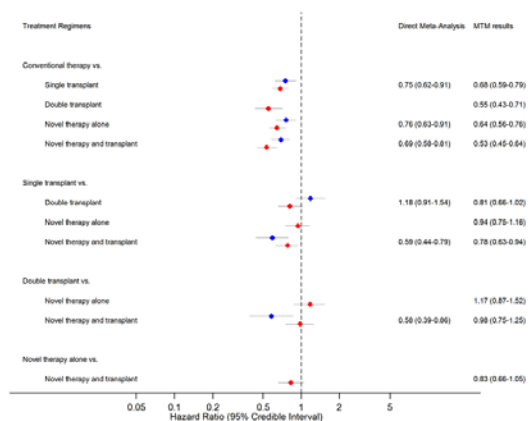


図 2: ネットワークメタアナリシス (無進行生存)

(図 1・2の説明: ハザード比 <1 は第1レジメン(対照レジメン)より第2レジメン(比較レジメン)の方が優れていることを示す。ハザード比 >1 は第1レジメン(対照レジメン)より第2レジメン(比較レジメン)の方が劣っていることを示す。青色ダイヤモンドは直接比較(ランダム効果モデルによる従来型メタアナリシス)の要約推定値と95%信頼区間、赤色ダイヤモンドはネットワークメタアナリシス(直接比較と間接比較に基づく)事後要約推定値と95%信用区間を示す。)

(2) 合計 185 件の予後因子研究が採用された。評価された検査の選択法に関して十分な記載がしてあった研究は稀であった($n=2, 1\%$)。多くは後方視的研究デザインで($n=172, 93\%$)、患者を連続的に評価していないものが大多数であった($n=147, 79\%$)。1 研究あたりの患者数中央値は 200 人で、経過観察期間中央値は 40 か月であった。移植患者のみ、移植不適応患者のみを評価した研究はそれぞれ 86 件(46%)、13 件(7%)であり、残りの研究は異なる治療状況の患者を同時に評価していた。全生存をアウトカムとして評価した研究が最多であった($n=169, 91\%$)。178 件(96%)の研究が少なくともひとつの検査に関して予後予想力を評価していたが、その半数は別の検査結果との関連を多変量解析で評価していた。国際病期システム(ISS)を検討していたものは 64 件(35%)のみであった。多くの研究($n=169, 91\%$)が統計学的に有意な予後予想因子を報告していたが、同じ研究のなかで結果の再現性を検討していたものは限られていた(同じコホート内で別セットを設定し評価した研究は 6 件、独立した別のコホートを使用して評価した研究は 15 件であった)。前向きに検討したコホート全体の 80%以上の参加者において評価を目的とした検査を実際に検討していた研究は 26 件(14%)のみであった。大多数が不十分な研究デザインであること、さらには種々の出版バイアスの懸念から特定のマーカーの予後予測能に関してメタアナリシスは実施しなかった。総括として、未治療多発性骨髄腫の初回治療において多くの統計学的に優位な予後予想因子が報告されているが、これらを検討した研究の大多数は不十分なデザインで予後予測能を検討していた。ただし、件数としては限られているが、厳格で信頼おけるデザインで特定の予後予測能を評価している研究も確認された。今後はこれまでに報告された有用と考えられる予後予想因子を厳格で信頼おけるデザインにて確認する研究、さらにはこれ

らの因子に基づいて治療選択を行った場合に患者に重要なアウトカムがいかに改善されるかを検討する臨床研究が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, Trikalinos TA. Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: a multiple-treatment meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2013;39(4):340-9. [査読有]
[http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(12\)00130-2/abstract](http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(12)00130-2/abstract)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺澤 晃彦 (Teruhiko Terasawa)
藤田保健衛生大学・医学部・准教授
研究者番号: 3 0 3 9 9 5 9 7

(2)研究分担者
該当者なし

(3)連携研究者
該当者なし

(4)研究協力者
永井 宏和 (Hirokazu Nagai)
国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究
センター・部長
研究者番号：30360811