

膠芽腫の第Ⅱ相臨床試験における有効性評価項目の変化とその要因を解明

脳腫瘍の膠芽腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験の主要評価項目の変化を調べました。近年は、項目が多様化し、生存期間など時間的な指標が多く採用される一方、がんが縮小した患者の割合を示す奏効割合の採用は減っていました。試験の設計がより包括的で臨床現場に即したものに变化していると考えられます。

臨床試験は主に薬の有効性や安全性の確認を目的に行われます。がんの早期臨床試験の場合、一般的に固形腫瘍の効果判定基準に基づいた奏効割合（ORR）が、標準的な有効性の評価項目（エンドポイント）として使われています。しかし、悪性度が高い脳腫瘍の膠芽腫（GBM）については、周囲の脳に浸み込むように広がるなど特殊な生物学的特性から、固形腫瘍の効果判定基準による評価が不適切な場合が多く、異なる指標が採用されてきました。

本研究では、2020-2022年度に世界で実施された膠芽腫（GBM）の第Ⅱ相臨床試験で設定された有効性エンドポイントの傾向を分析し、過去のデータ（2017-2019年度）と比較しました。その結果、2020～2022年度は計88件の試験で延べ101件の主要評価項目（PE）が設定されており、がんの進行抑制や患者の生存期間を測定する時間的な指標が以前よりも多く採用されるようになったことが判明しました。特に、被験者の無増悪生存期間（PFS）は22%、全生存期間（OS）は20%、PFS率は17%の試験でPEとして用いられており、最も一般的に選択されていました。一方で、ORRがPEとなっていたのはわずか8%で、2017-2019年度の20%と比較して有意に減少していました。これらの結果から、有効性エンドポイントの設定がORRからPFSやOSへと移行する傾向が明らかになりました。さらに、試験全体におけるPEの種類が多様化しており、特定の評価基準に偏らず、複数のエンドポイントを組み合わせた試験デザインへと変化していることも確認できました。

本研究が明らかにしたこれらの傾向は、膠芽腫の治療評価の複雑さを反映するとともに、臨床試験の設計がより包括的で実際の臨床に即したものと進化していることを示すと考えられます。

本研究の結果が臨床試験デザインの指針として活用されることで、GBMの治療評価における課題を克服し、より臨床的に有用な指標を確立するための重要なステップになることが期待されます。

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。がんの第Ⅰ相および第Ⅱ相臨床試験においては、一般的に固形腫瘍の効果判定基準である RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）^{注3)}に基づいた奏効割合（ORR）^{注4)}が、標準的な有効性評価指標として用いられています。

しかし、膠芽腫（GBM）^{注5)}は RECIST による評価が適切でない場合が多く、これに代わる異なる有効性エンドポイントが採用されてきました。周囲の脳に浸み込むように広がるため、評価病変が不整形でかつ真の増大ではない偽増大があるなど特殊な生物学的特性があるからです。本研究チームの先行研究では、2017～2019 年度（FY2017-2019）に各国で実施された第Ⅱ相 GBM 臨床試験では、主要評価項目（Primary Endpoint, PE）として、全生存期間（OS）^{注6)}が29%、奏効割合（ORR）が20%、無増悪生存期間（PFS）^{注7)}が17%、OS 率が10%の割合で設定されていました（渡邊ら：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2021）。しかし、近年の臨床試験の方法論は進化を遂げており、有効性エンドポイントの設定にも変化が生じている可能性があります。

そのため本研究では、2020～2022 年度（FY2020-2022）に実施された第Ⅱ相 GBM 臨床試験の有効性エンドポイントの最新の傾向を分析し、2017～2019 年度の試験と比較することで、その変遷を明らかにすることを目的としました。

研究内容と成果

本研究では、FY2020-2022 に実施された膠芽腫（GBM）の第Ⅱ相臨床試験における有効性エンドポイントの傾向を分析し、FY2017-2019 の試験と比較しました。その結果、計88件の試験で述べ101件の主要評価項目（Primary Endpoint, PE）が設定されており、進行抑制や生存期間を測定する時間的指標がより多く採用されていることが明らかとなりました。

特に、PFS は22件（22%）、OS は20件（20%）、PFS 率は17件（17%）の試験で PE として用いられており、これらの時間的な指標が最も一般的に選択されていました。一方で、奏効割合（ORR）が PE として設定されていたのはわずか8件（8%）であり、FY2017-2019 の20%と比較して有意に減少していました（ $p = 0.022$ ）。この結果から、ORR への依存度が低下し、より生存期間や疾患進行を反映するエンドポイントが重視される傾向が強まっていることが示唆されました。

さらに、試験全体における PE の種類が多様化しており、特定の評価基準に偏らず、複数のエンドポイントを組み合わせた試験デザインが増加していることも確認されました。この傾向は、膠芽腫の治療評価の複雑さを反映するとともに、臨床試験の設計がより包括的かつ実臨床に即したものと進化していることを示すと考えられます。

本研究の結果は、近年の GBM 臨床試験において、免疫治療など治験薬の変化に伴い有効性エンドポイントの設定が変化しつつあり、従来の ORR から、生存期間や疾患進行をよりの確に評価できる PFS や OS へとシフトしていることを明確に示したものです。特に、ORR の減少やエンドポイントの多様化など試験デザインの変化を定量的に示した点は本研究の重要な貢献と言えます。この変化は、膠芽腫の治療戦略や評価基準の発展を反映し、今後の臨床試験デザインに重要な示唆を与えると考えられます。

今後の展開

今回の研究では第Ⅲ相試験への移行を追跡できていません。今後は第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験に進んだ臨床試験を追跡調査し、第Ⅱ相試験における有効性エンドポイントの妥当性をさらに評価する予定です。また、新しい WHO 分類の改訂や RANO 2.0^{注8)}、免疫療法や新規治療法に対応した新たな評価指

標のコンセンサス確立が求められています。臨床試験デザインの最適化に向けた研究を進め、GBM 治療の有効性評価手法の標準化の促進に貢献していきます。

参考図

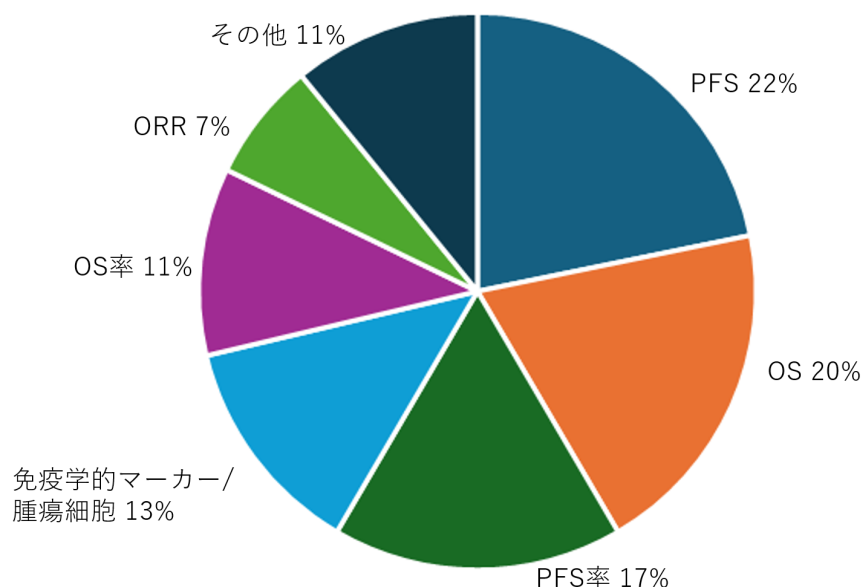


図 膠芽腫を対象とした第II相試験で設定された有効性の主要エンドポイントの延べ数の割合

用語解説

注1) 臨床試験 (治験)

臨床試験は、人を対象に新しい治療法や診断法の有効性や安全性を調べる研究のこと。その中でも、未承認の薬や医療機器を用い、国の承認を得るために行われるものを治験と呼ぶ。臨床試験は第I相から第III相の3段階で実施される。薬の場合、第I相ではその安全性を検討するが、近年では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相では、第I相の結果を基に設計された用量などに対して、有効性が確認される。第III相では対照群との比較に基づき、有効性の検証や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) 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、治療後に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5) 膠芽腫

星細胞系腫瘍の中で最も悪性度の高い腫瘍 (WHO grade IV)。そのため、有効な治療法の開発はもちろん、それに加えて適切な治療効果の評価方法の開発も必要とされている。

注6) 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などの基準日から患者が生存した期間のこと。また、OS率とは、特定の期間内に生存している患者の割合を示す。

注7) 無増悪生存期間 (Progression Free Survival; PFS)

臨床試験において、治療の効果（症状の改善やがんの縮小など事前に規定された奏効の定義に基づく）が得られた患者の状態が治療開始や治療割付などの基準日から続いている期間のこと。また、PFS率とは、特定の期間内に病状が進行せず、安定した状態を維持している患者の割合を示す。

注8) RANO2.0

米国脳腫瘍学会に設置された Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) ワーキンググループが2023年に改訂した脳腫瘍の奏効割合を評価するための評価基準の最新版。

研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) による研究プロジェクト (JP24mk0101235) の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Trends in Efficacy Endpoints in Phase II Glioblastoma Trials: A Regulatory Science Analysis (FY2020–FY2022)

(膠芽腫の第II相試験における有効性エンドポイントの傾向: 規制科学的分析 (2020年度 - 2022年度))

【著者名】 S. Watanabe, M. Maeda, N. Sugii, M. Yamada, Y. Arakawa, K. Nakamura, K. Hashimoto, E. Ishikawa

【掲載誌】 *Cancers*

【掲載日】 2025年3月1日

【DOI】 <https://doi.org/10.3390/cancers17050855>

問い合わせ先

【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