

個別化治療時代の臨床研究 デザイン - 予後因子と予測因子 -

ICR中級編(2007.01.25)

国立がんセンターがん対策情報センター

山本精一郎

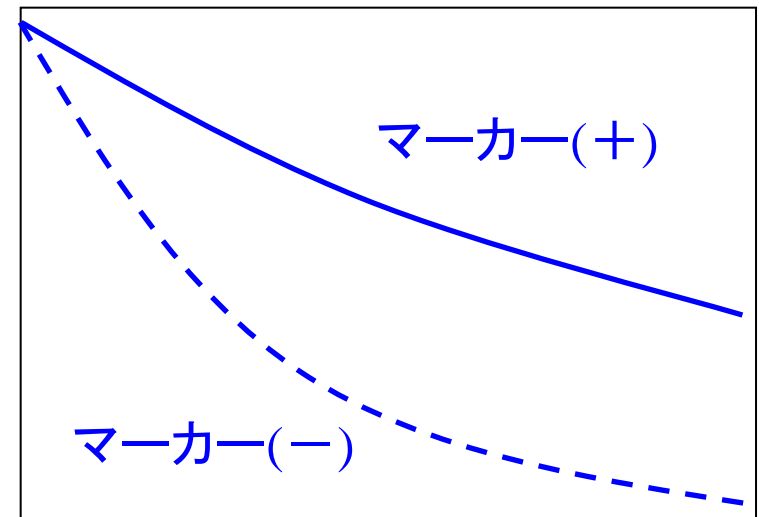
個別化治療の証明としてよく行われる 議論

- 化学療法をやった対象者のうち、化学療法に対する“感受性の高い群”のほうが“感受性の低い群”より予後がよかった
- 分子標的薬治療Aを行った患者に対し、腫瘍の Gene Expression Profileを比較してみたところ、ある遺伝子群のmRNAが過剰発現していたグループはしていなかったグループに比べて予後がよかった

学会などでよく聞く例

- 分子標的薬治療Aを行った患者に対し、腫瘍のGene Expression Profileを比較してみたところ、ある遺伝子群のmRNAが過剰発現していたグループはしていなかったグループに比べて予後がよかった

分子標的薬治療をやった患者の予後



何がおかしい?

予後因子と予測因子

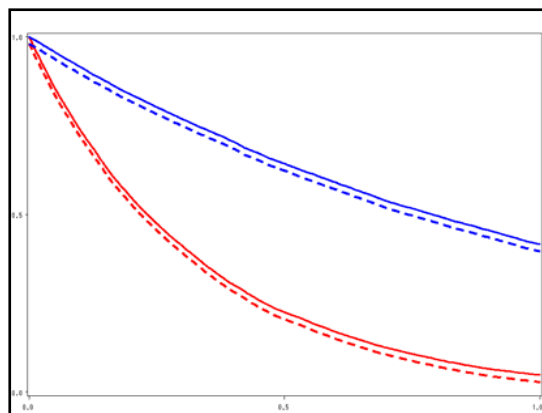
■ 予後因子

- マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、治療の有無に関わらず予後が変わる
 - 統計的には「主効果main effect」という

■ 予測因子

- マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、治療効果が変わる
 - 統計的には、因子と治療の「交互作用interaction」という
 - 予後予測因子って言葉もあるけど???
 - 治療効果予測因子と呼ぶほうが正確

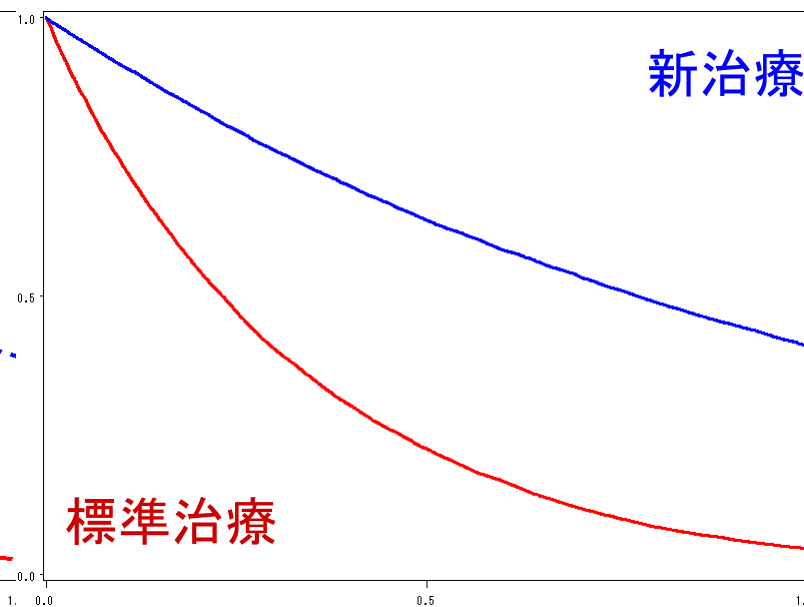
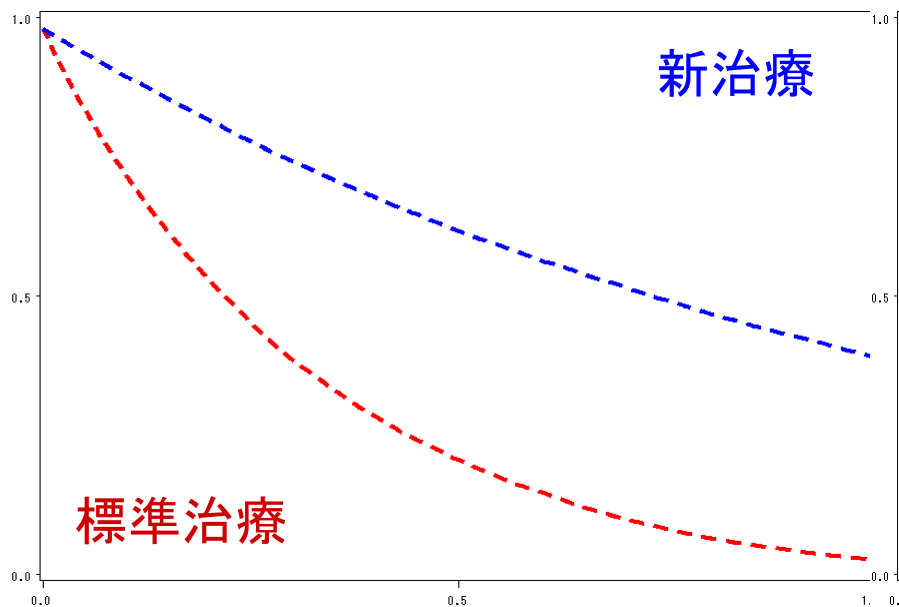
赤:標準治療、青:新治療
点線:マーカー(-)、実線:(+)



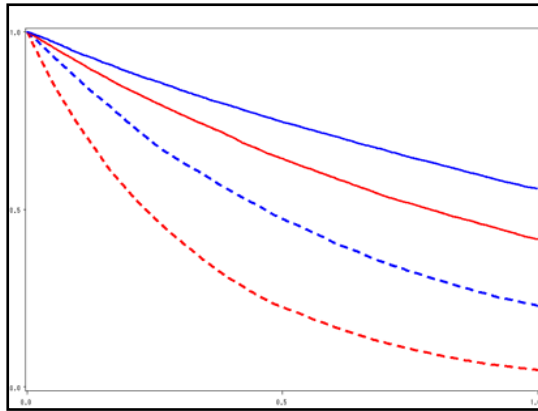
予後因子 × : 予後変わらず
予測因子 × : 治療効果変わらず

マーカー(-)

マーカー(+)



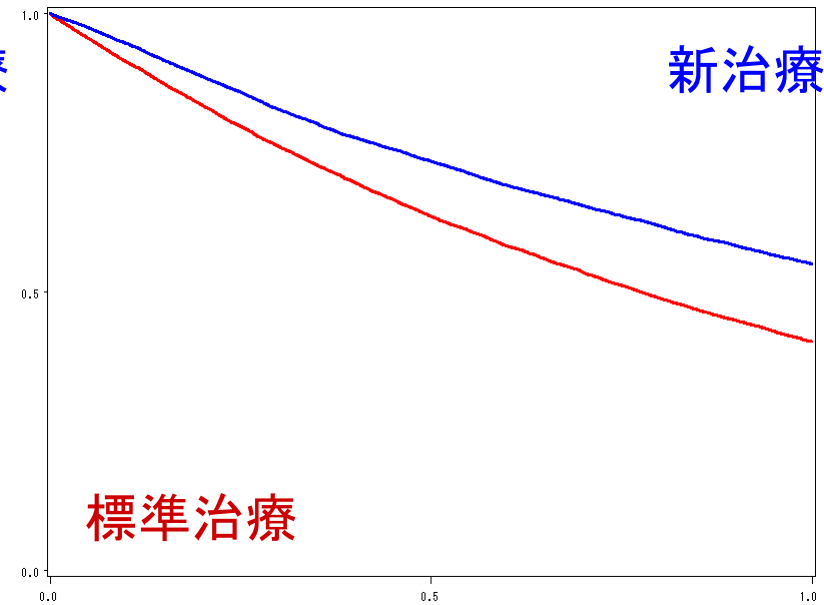
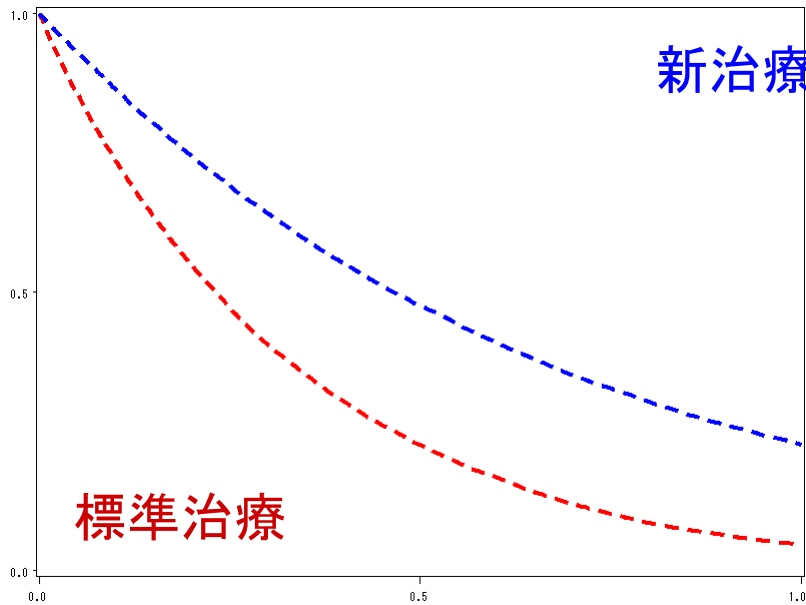
赤:標準治療、青:新治療
点線:マーカー(-)、実線:(+)



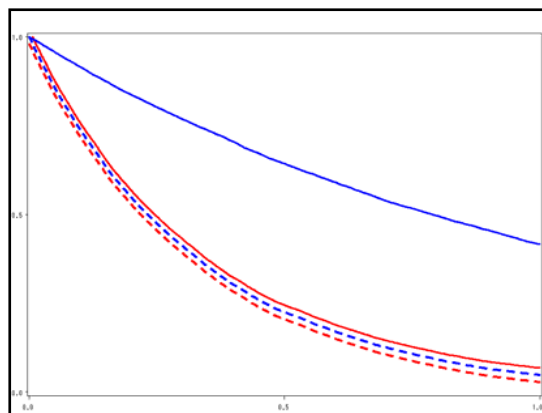
マーカー(-)

予後因子 ○:(+)で予後良好
予測因子 ×:治療効果変わらず

マーカー(+)



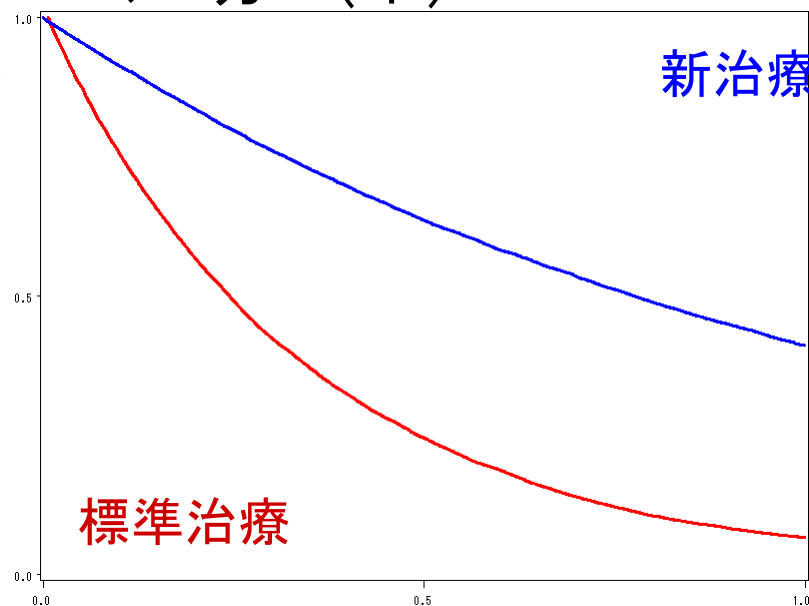
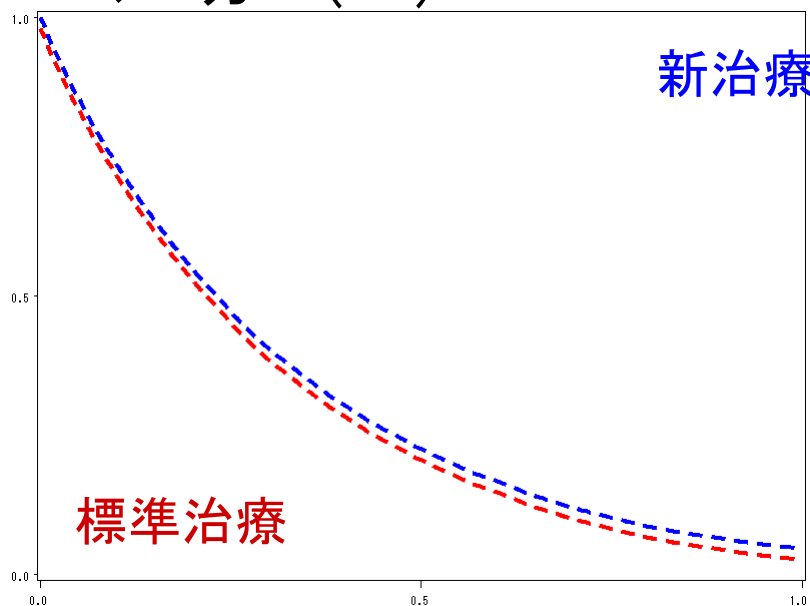
赤: 標準治療、青: 新治療
点線: マーカー(-)、実線: (+)



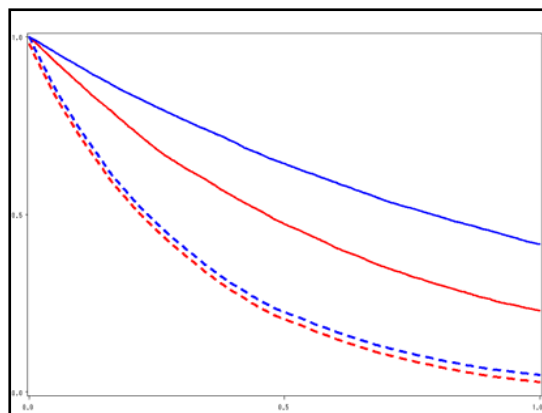
予後因子 ×: 予後変わらず
予測因子 ○: (+)で治療効果良好
因子と治療の交互作用あり

マーカー(-)

マーカー(+)

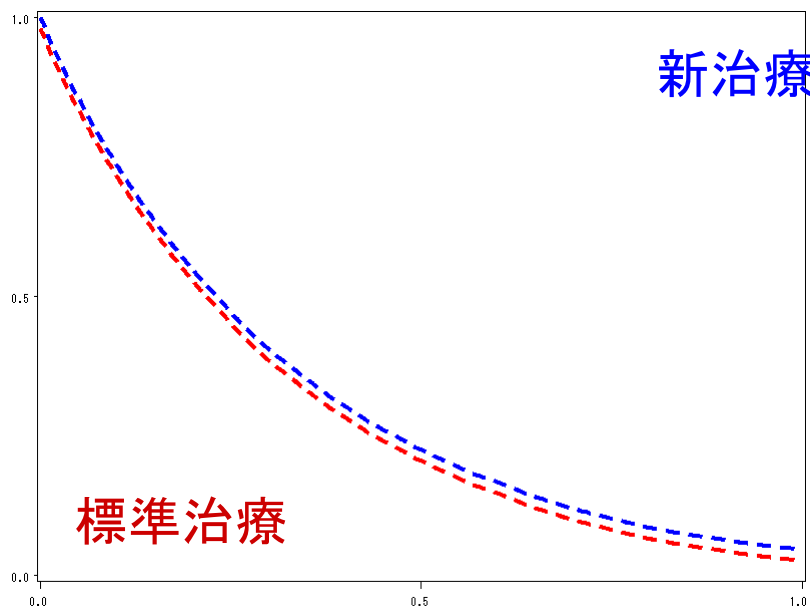


赤:標準治療、青:新治療
点線:マーカー(-)、実線:(+)



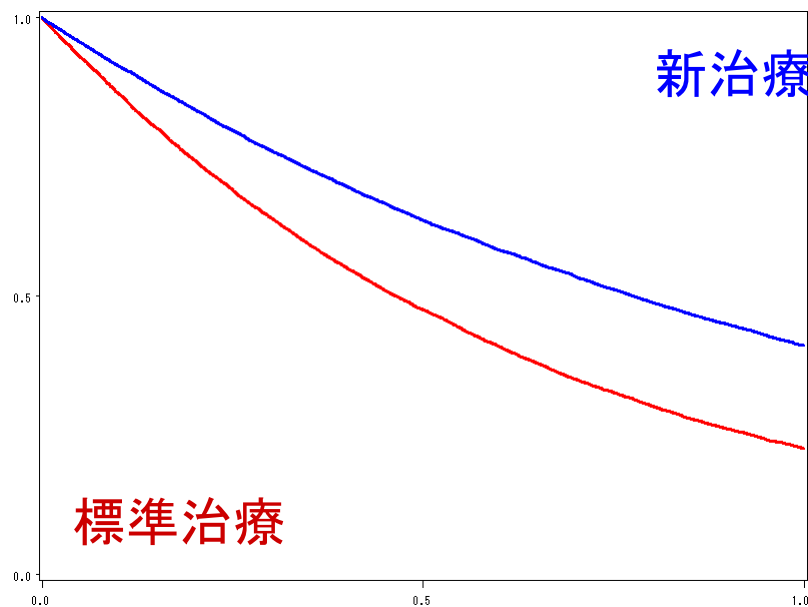
マーカー(-)

予後因子 ○:(+)で予後良好
予測因子 ○:(+)で治療効果良好
因子と治療の交互作用あり
マーカー(+)



標準治療

新治療



標準治療

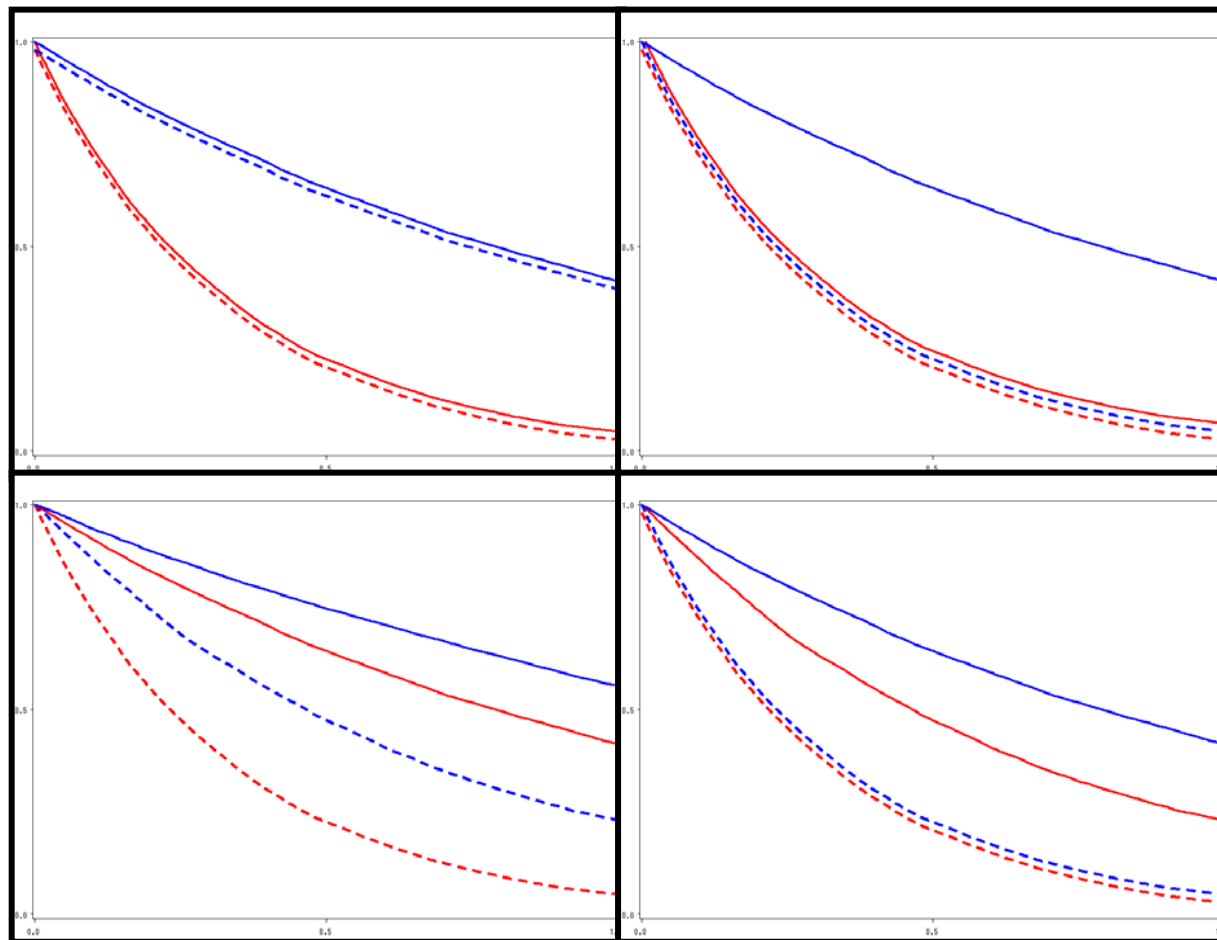
新治療

予測因子 ×

予測因子 ○

予後因子 ×

予後因子 ○

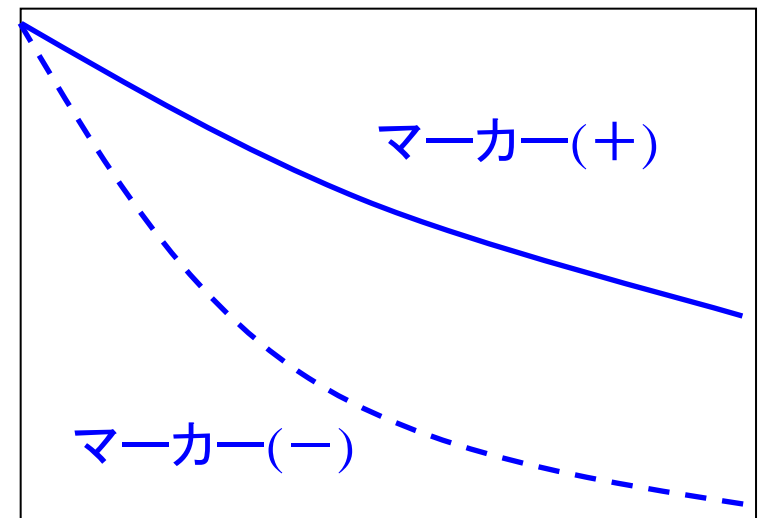


赤:標準治療、青:新治療
点線:マーカー(-)、実線:(+)

再掲: 学会などでよく聞く例

- 分子標的薬治療Aを行った患者に対し、腫瘍のGene Expression Profileを比較してみたところ、ある遺伝子群のmRNAが過剰発現していたグループはしていなかったグループに比べて予後がよかった

分子標的薬治療をやった患者の予後



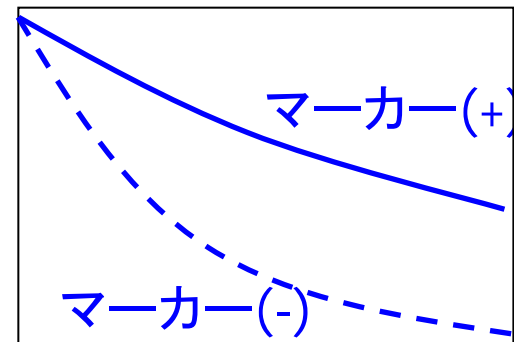
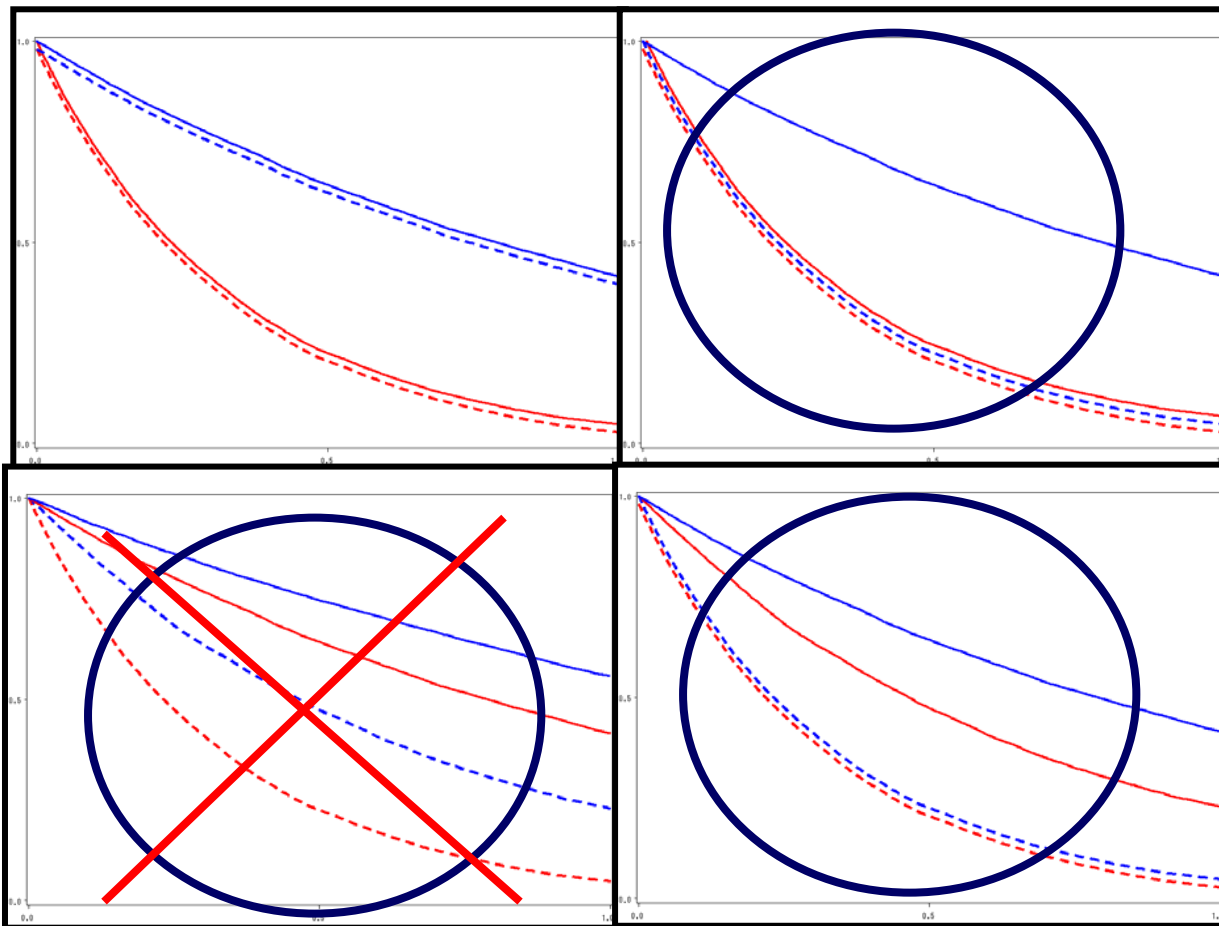
予後因子と予測因子

予測因子 ×

予測因子 ○

予後因子 ×

予後因子 ○



新治療を行った対象者のデータだけでは予測因子か予後因子かどうかはわからない!

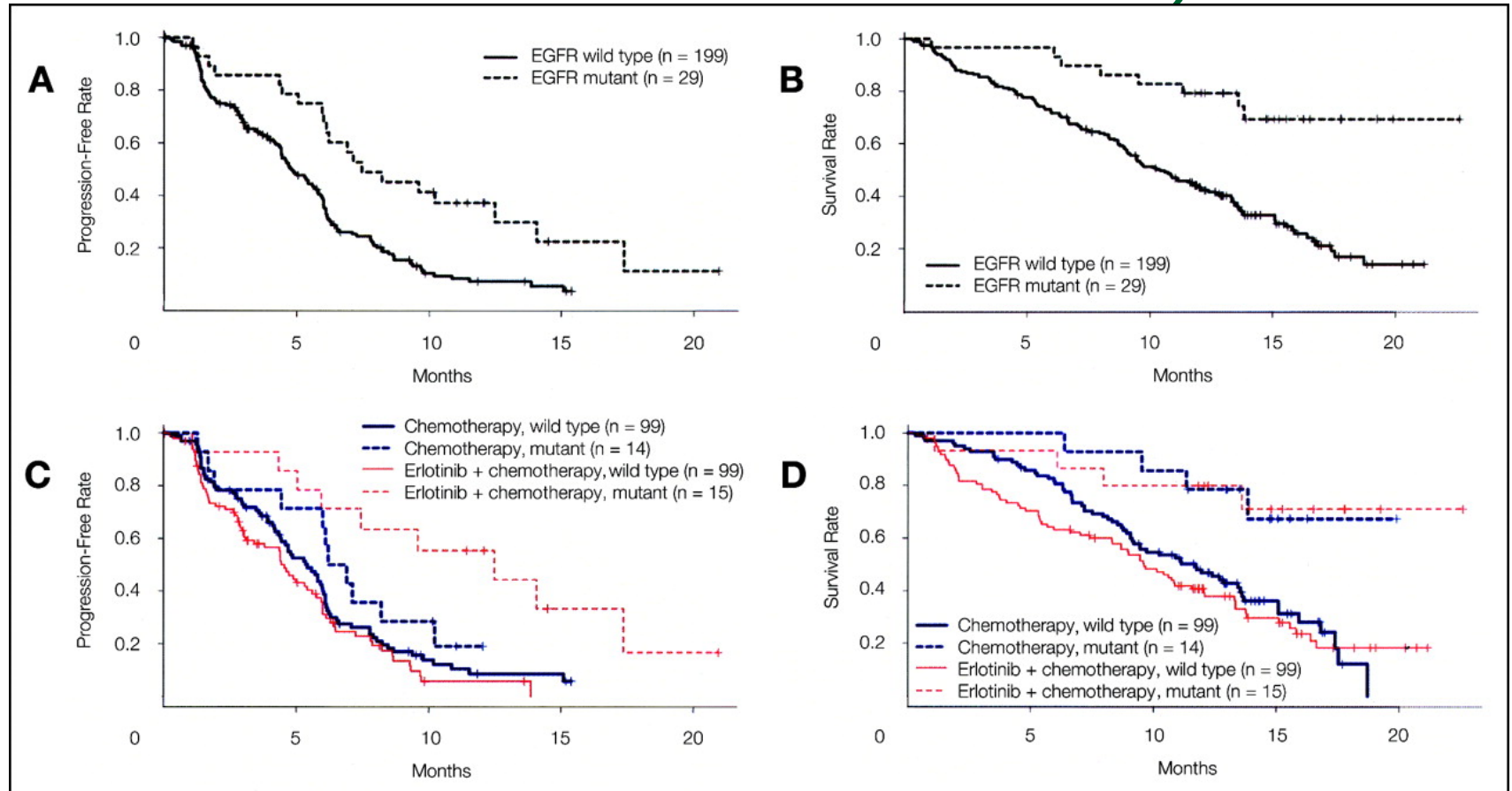
赤: 標準治療、青: 新治療

点線: マーカー(-)、実線: (+)

新治療群の結果のみでは予後因子か予測因子か区別できない

- 感受性や過剰発現は単なる予後因子かも
 - 予後因子である場合でも予測因子である場合でも同じ結果が生じる
 - 予後因子
 - マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、新治療の有無に関わらず予後が変わる
 - 新治療をやってない患者の情報がなければわからない
 - 予測因子
 - マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、治療効果が変わる
 - 治療効果の差はランダム化しないとわからない

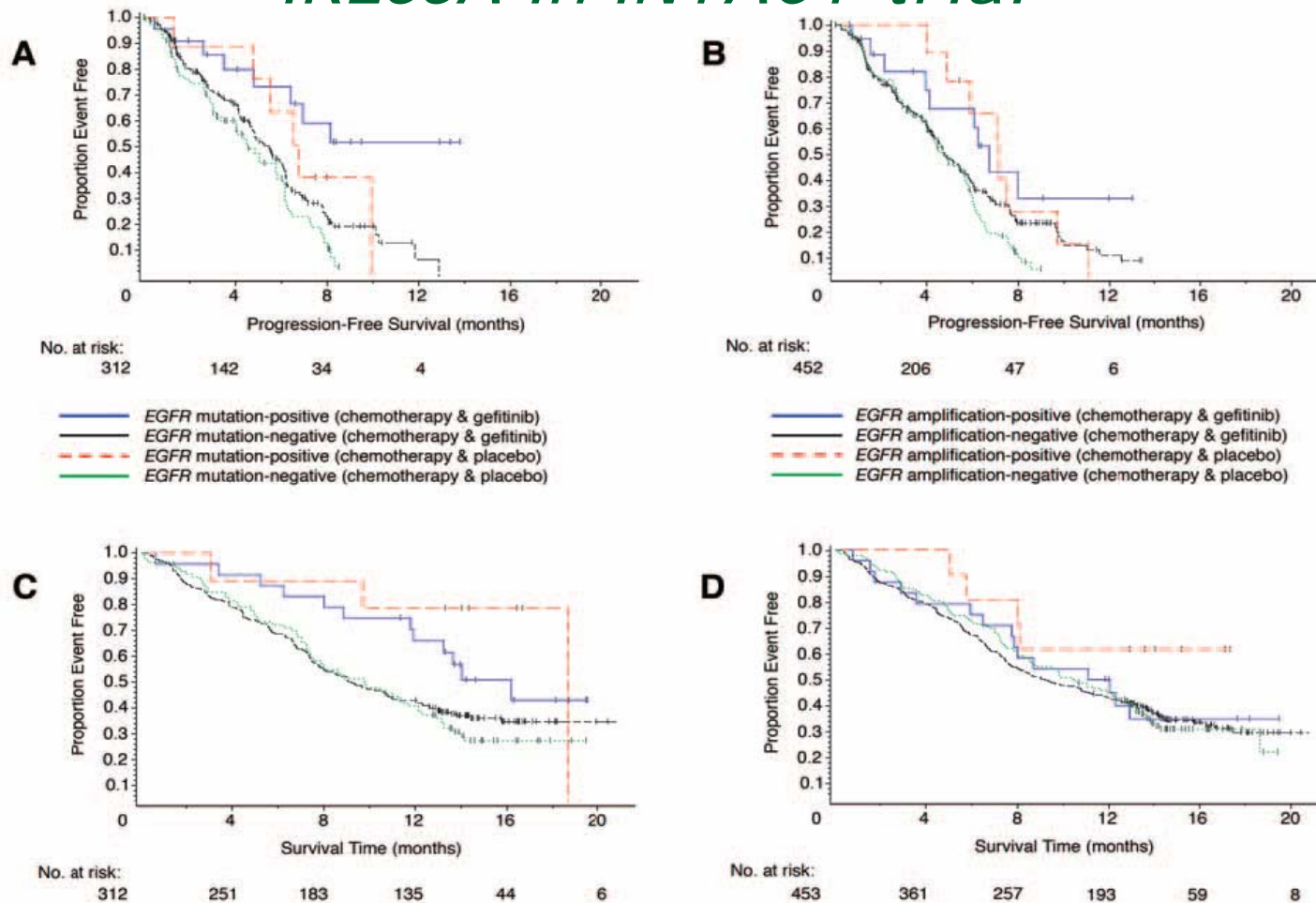
EGFR変異は予測因子? 予後因子? *TARCEVA in TRIBUTE study*



Eberhard DA et al. JCO 2005

EGFRタイプは予測因子? 予後因子?

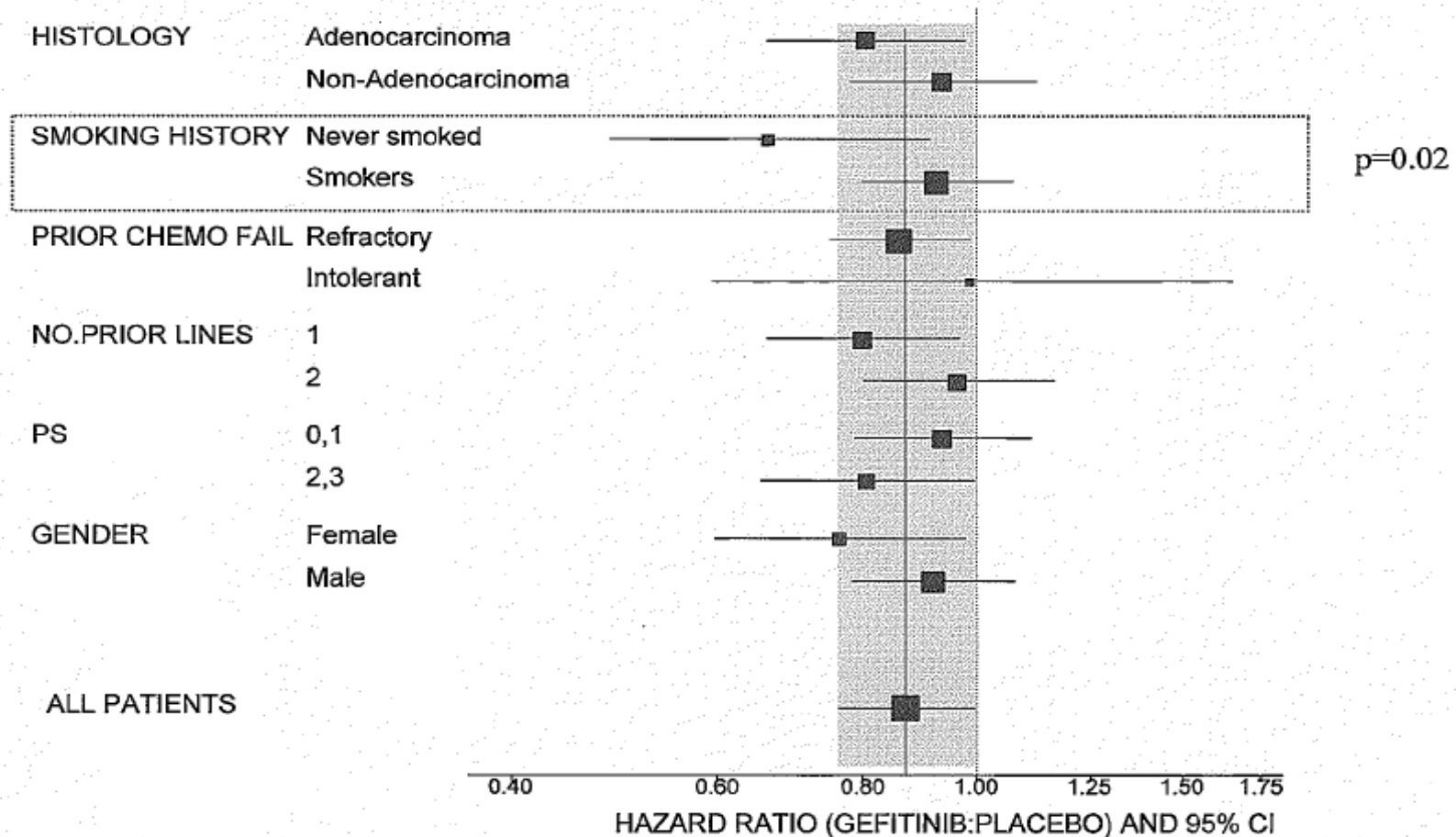
IRESSA in INTACT trial



Bell DW et al. JCO 2005

Survival Effects in Subgroups

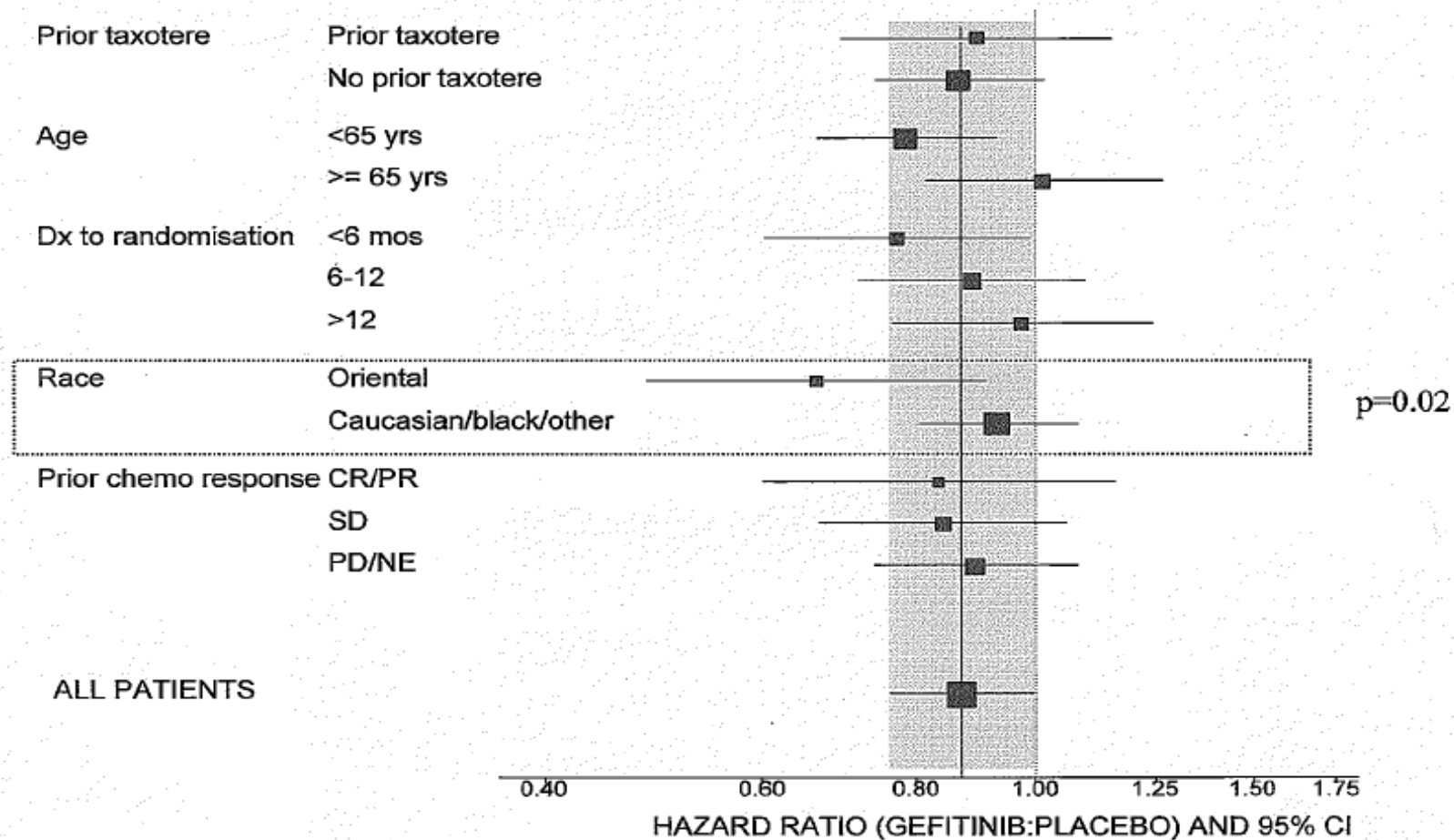
IRESSA in the ISEL study



厚労省の検討会でのアストラゼネカ社の資料より

Survival Effects in Subgroups

IRESSA in the ISEL study



厚労省の検討会でのアストラゼネカ社の資料より

個別化治療とは、予測因子に沿って治療をすることである

予後因子の違いのみで治療(開発)戦略を変更するのはおかしい

× . Prognostic Indexに従って治療法を決定

より詳しい議論

これまでの治療開発戦略(臨床開発)

- 治療開発戦略の中での「予後因子」と「予測因子」の位置づけは本来的に、遺伝子解析以前から問題となっている
 - 正しく理解して議論していたかどうか不明
- 予後因子をベースにした治療戦略の例
 - stage IIIとstage IVで治療開発戦略を変える
- 予測因子をベースにした治療戦略の例
 - SCLCとNSCLCで治療開発戦略を変える
 - ホジキンとノンホジキンで治療開発戦略を変える
 - chemoの効きやすさをベースとした治療戦略

予後因子、予測因子ははっきり区別されていたわけではないが、実際上考慮されてきた

予後因子に基づいて治療を決定するのは間違いか

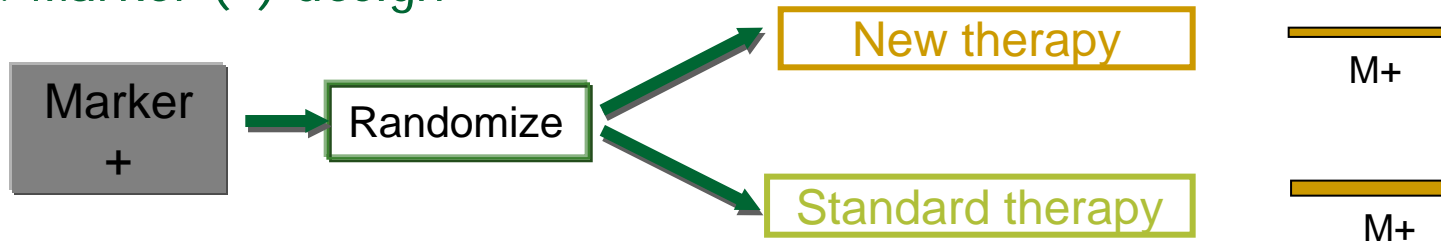
- 予後によってrisk-benefit balanceが異なるので治療を変えることは正当
 - 予後が短いと強く予想される場合
 - 副作用が強い薬はもう避けたい
 - 予測因子であるかどうかは問わず、ミニ移植に賭けたい
- あくまで、治療効果と副作用とのリスク・ベネフィットバランスから、長い予後の場合と異なる論理で治療を決定していることを意識することが重要

では、予測因子かどうかを調べるにはどうすればよいか

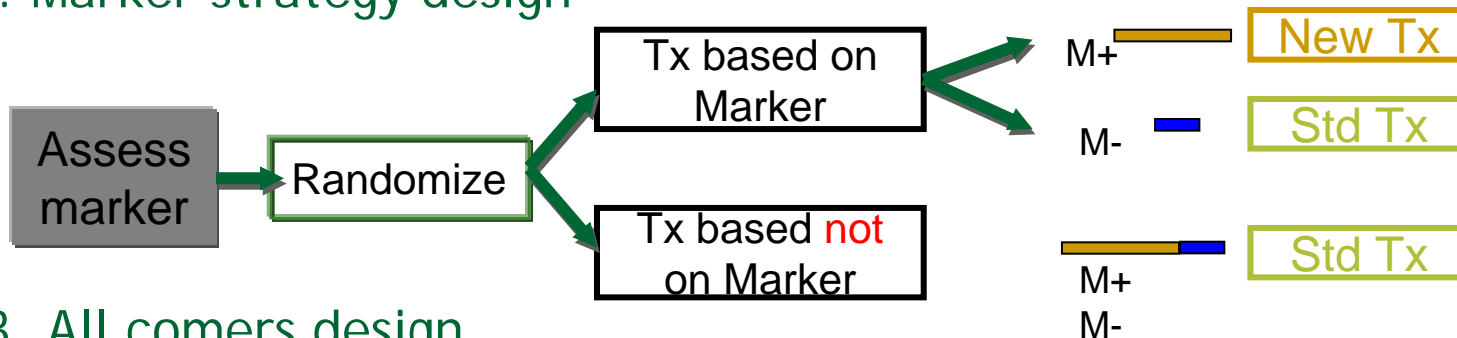
これまでに個別化治療開発のデザインとして整理されているものを紹介
(Sargent, JCO 2005によくまとまっている)

Design of Clinical Trials for Targeted Therapy (Sargent et al.)

1. Marker (+) design



2. Marker strategy design

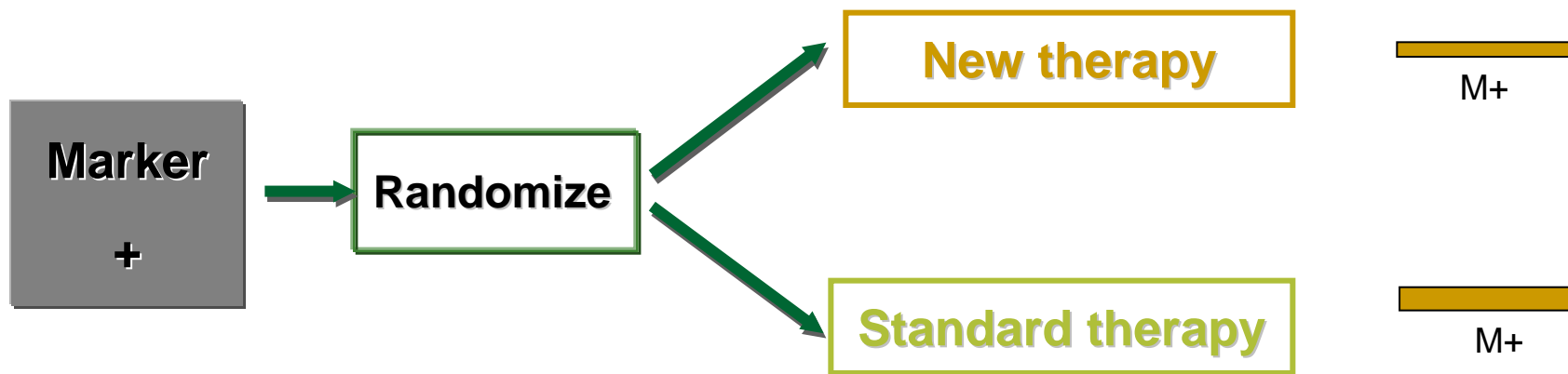


3. All comers design



Design for individualized medicine

1. Marker (+)

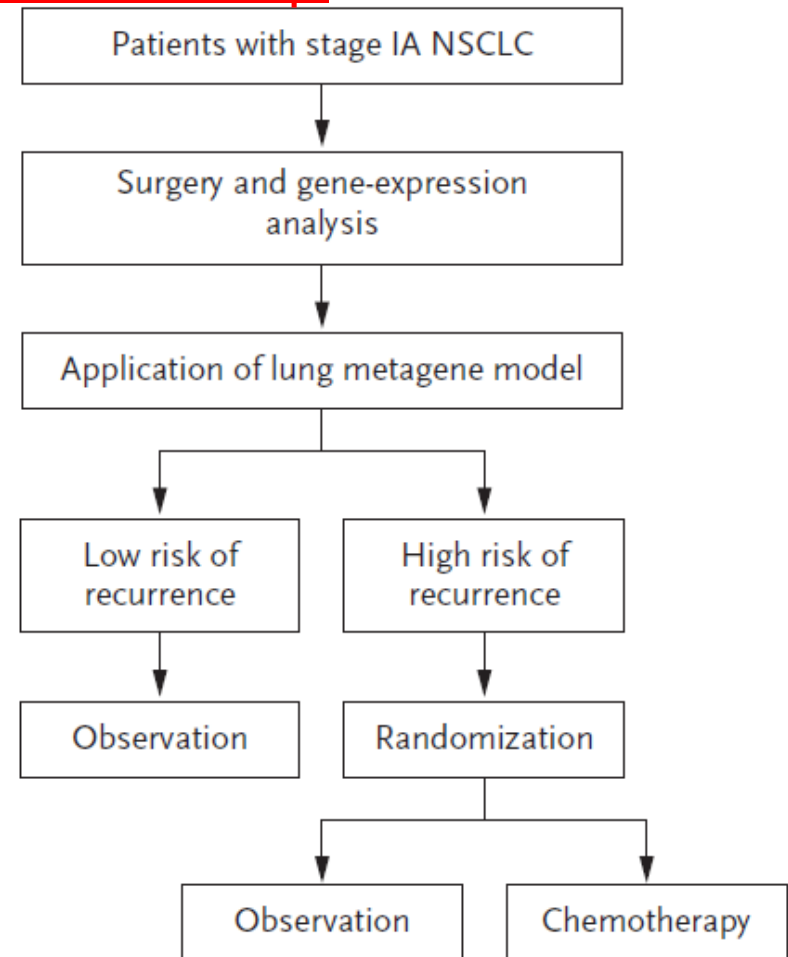
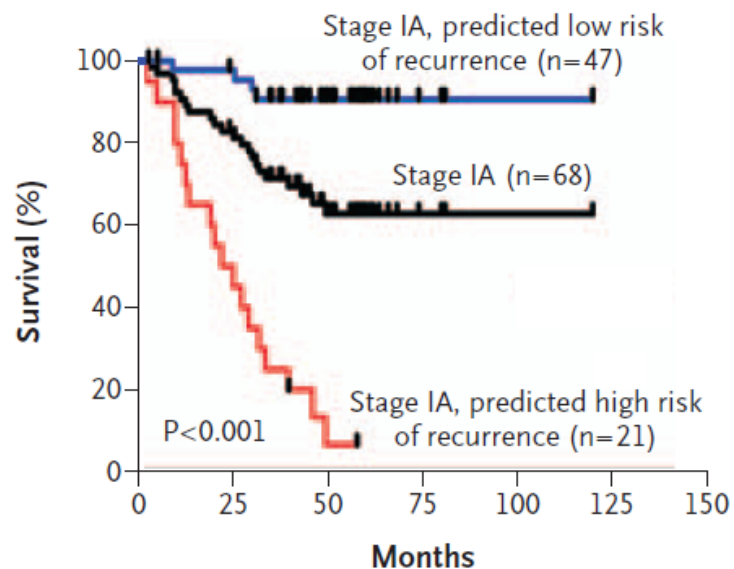


Marker (+) design

- マーカー(+のみ比較)
 - マーカー(-)には効かないことを暗に想定
 - 試験を行う賛同を得られやすい
- 欠点
 - マーカー(-)に対して何の情報も得られない
 - 予測因子かどうか不明
 - ほんとの意味で個別化治療かどうかわからない

Potti A *et al.* A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *NEJM* 355: 570-80. 2006

next step



EORTC Microarray In Node(-) Disease may Avoid Chemotherapy Trial

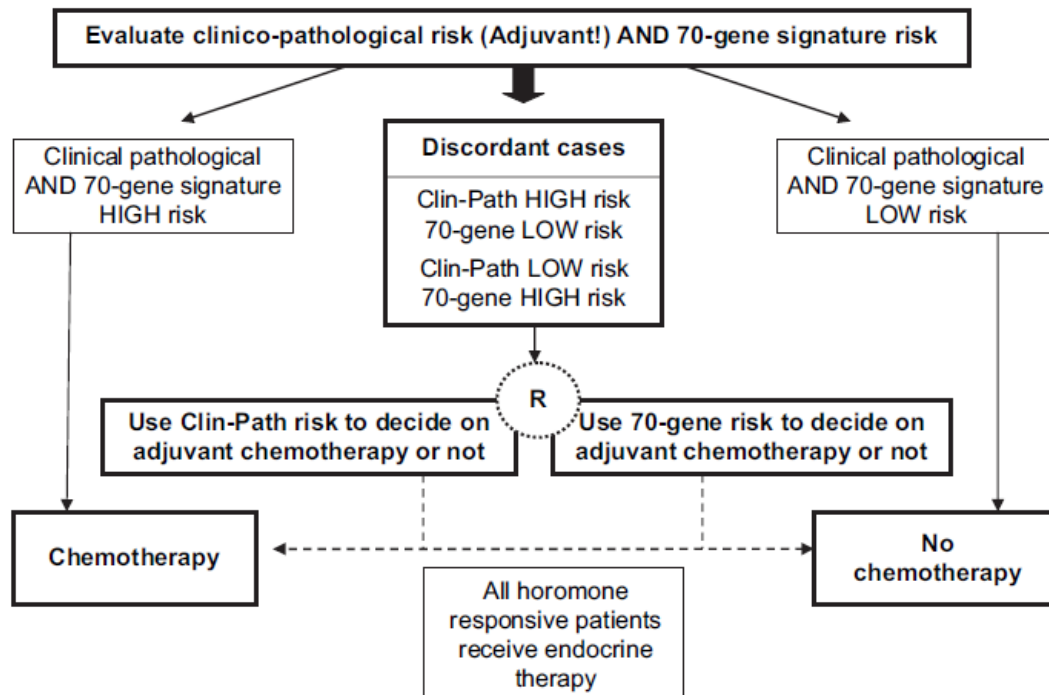
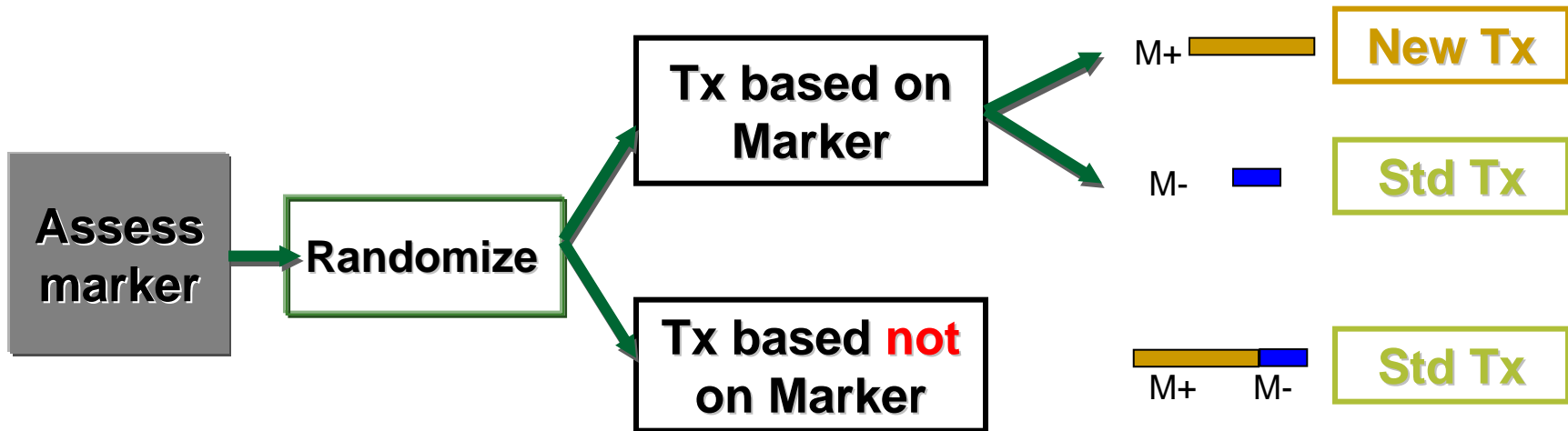


Fig. 6. Design of MINDACT, which aims to spare 10%–15% of women with node-negative early-stage breast cancer adjuvant chemotherapy without compromising long-term disease outcome. Randomization will be between gene signature and Adjuvant! for adjuvant chemotherapy prescription for those cases discordant for risk classification by the two methods.

Design for individualized medicine

2. Marker strategy



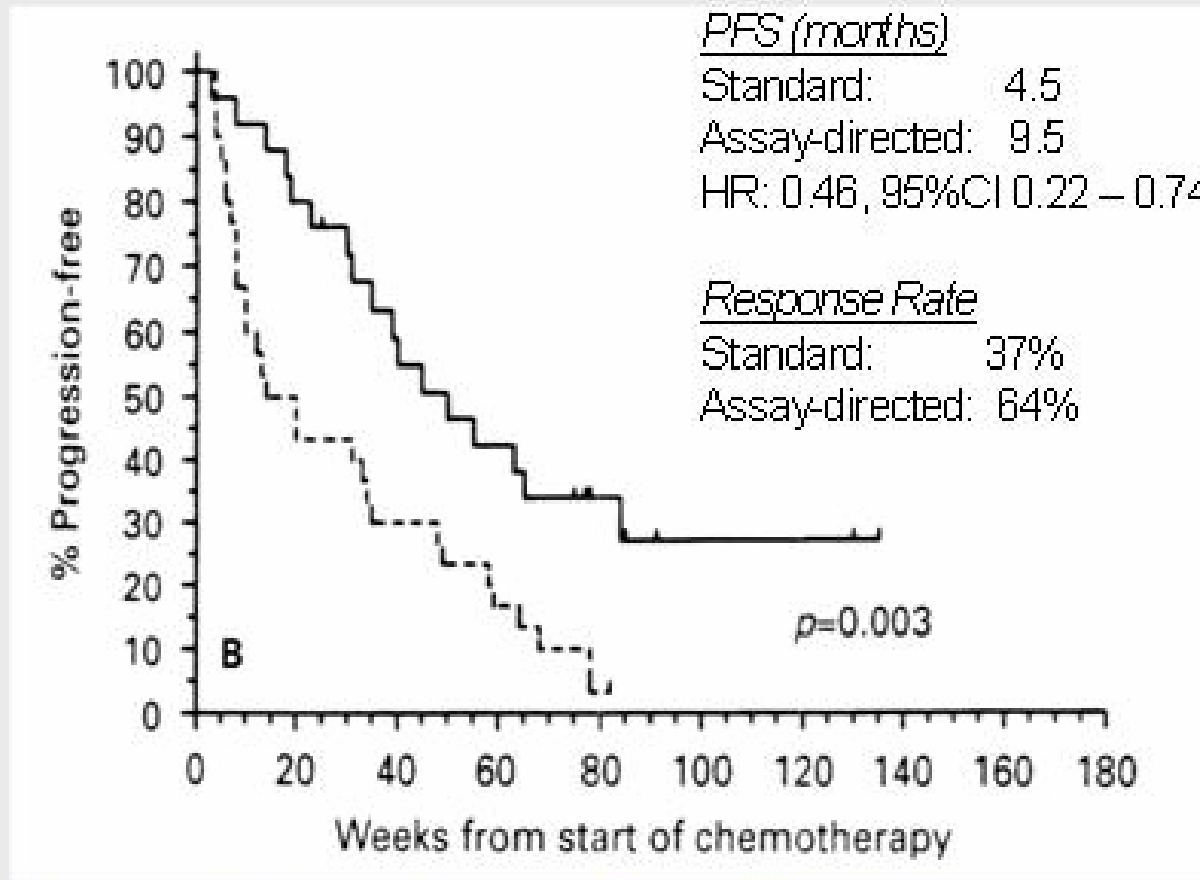
Marker strategy

- Primary analysis
 - Marker-based or not のStrategyを比較
 - 複数薬剤の組み合わせstrategyを評価できる
- Primary analysisで有意差あり
 - マーカー(-)に対する効果がわからない
 - 予測因子かどうかは不明
- Primary analysisで有意差なし
 - マーカー(+)での効果も不明
 - 予測因子の場合でも結果がマーカーの割合に依存する

~~Case-control study:~~

Retrospective cohort/
Historical cohort study

Progression-free Survival in Ovarian Cancer



Kurbacher CM *et al.*, Anticancer Drugs 1998; 9: 51-7.

A RCT of ATP-based tumor chemosensitivity assay (ATP-TCA) directed chemotherapy versus physician's choice in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer

Drugs tested

- cisplatin
- gemcitabine
- cisplatin + gemcitabine
- doxorubicin (Doxil/Caelyx)
- paclitaxel
- mitoxantrone
- mitoxantrone + paclitaxel
- topotecan
- treosulfan
- treosulfan + gemcitabine
- treosulfan + epirubicin
- cisplatin (x2) + etoposide
- etoposide

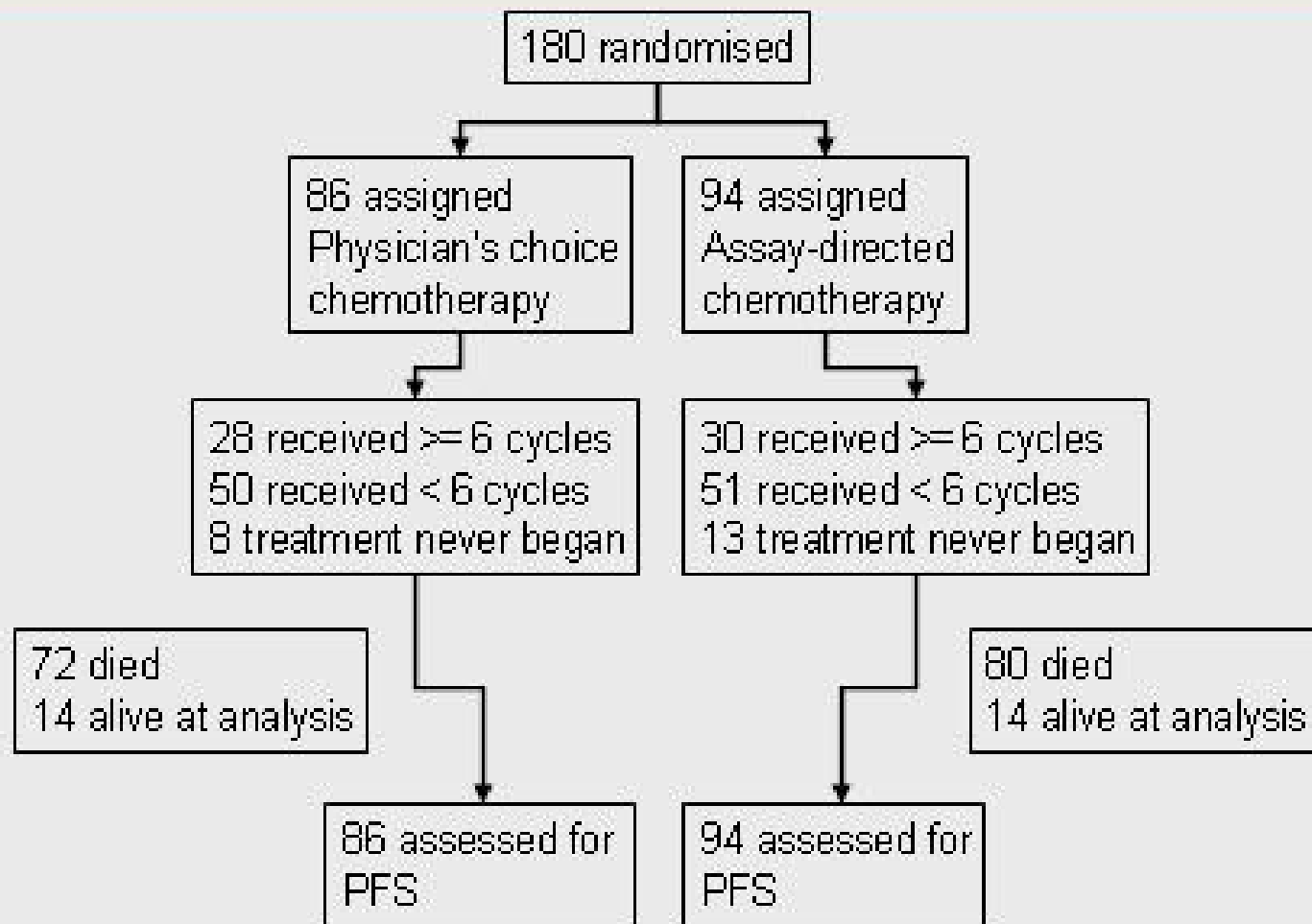
In the physician's choice arm, patients were treated with the oncologist's choice from this list.

In the assay-directed arm, patients were treated with the option showing the most activity in the assay

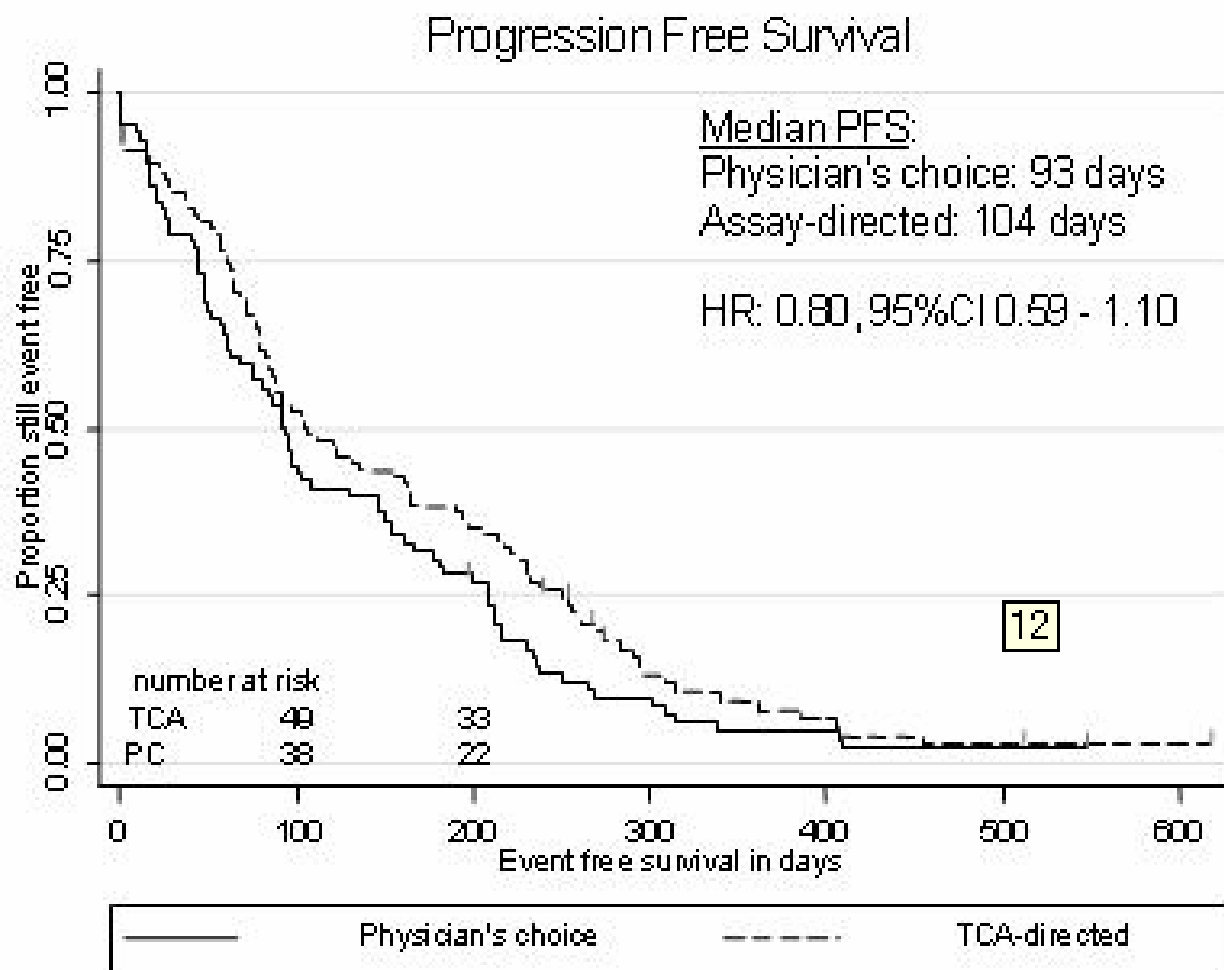
ASCO websiteより

Cree et al. Proc ASCO Vol 23, No. 16S, Part I, 2005: 5008

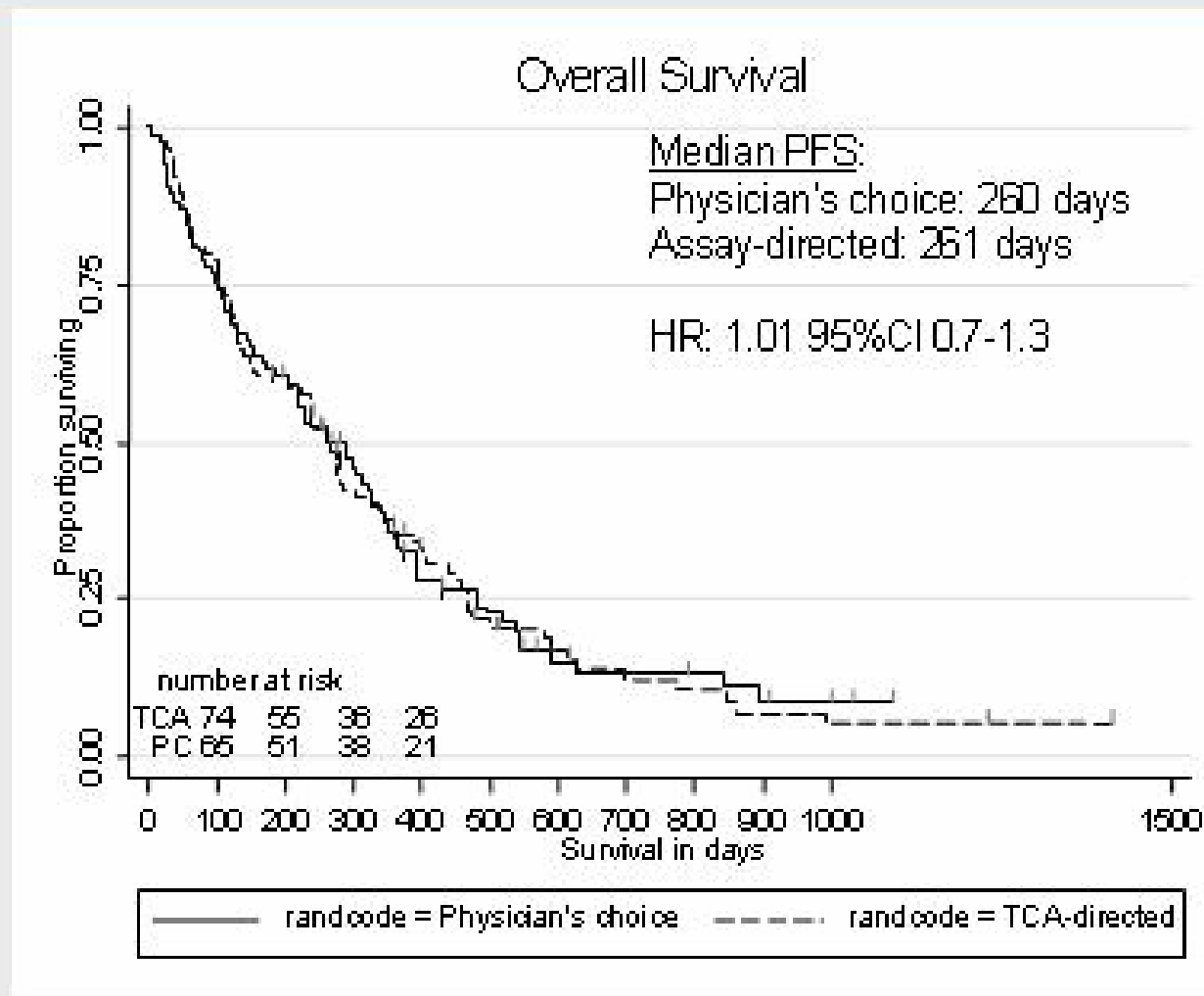
Patients



Results (2) - Survival

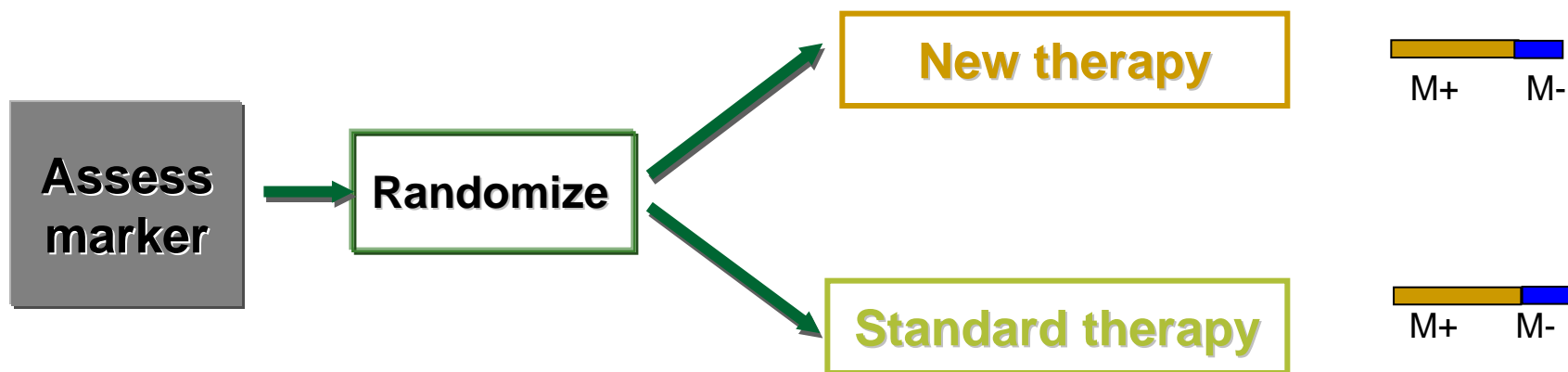


Results (3) – Overall Survival



Design for individualized medicine

3. All Comers



All comers design

交互作用を見るデザイン！

- Primary analysis
 - 全員を比較
- Secondary analysis
 - マーカー(+)/(−)それぞれで治療効果を比較
 - 治療効果が異なれば交互作用あり「予測因子」
- 後からmarkerを測るのと同じでは？
 - 基本的には同じ
 - 前向きの方がバイアスが入りにくい
 - 多重性、 α エラーが調整できない

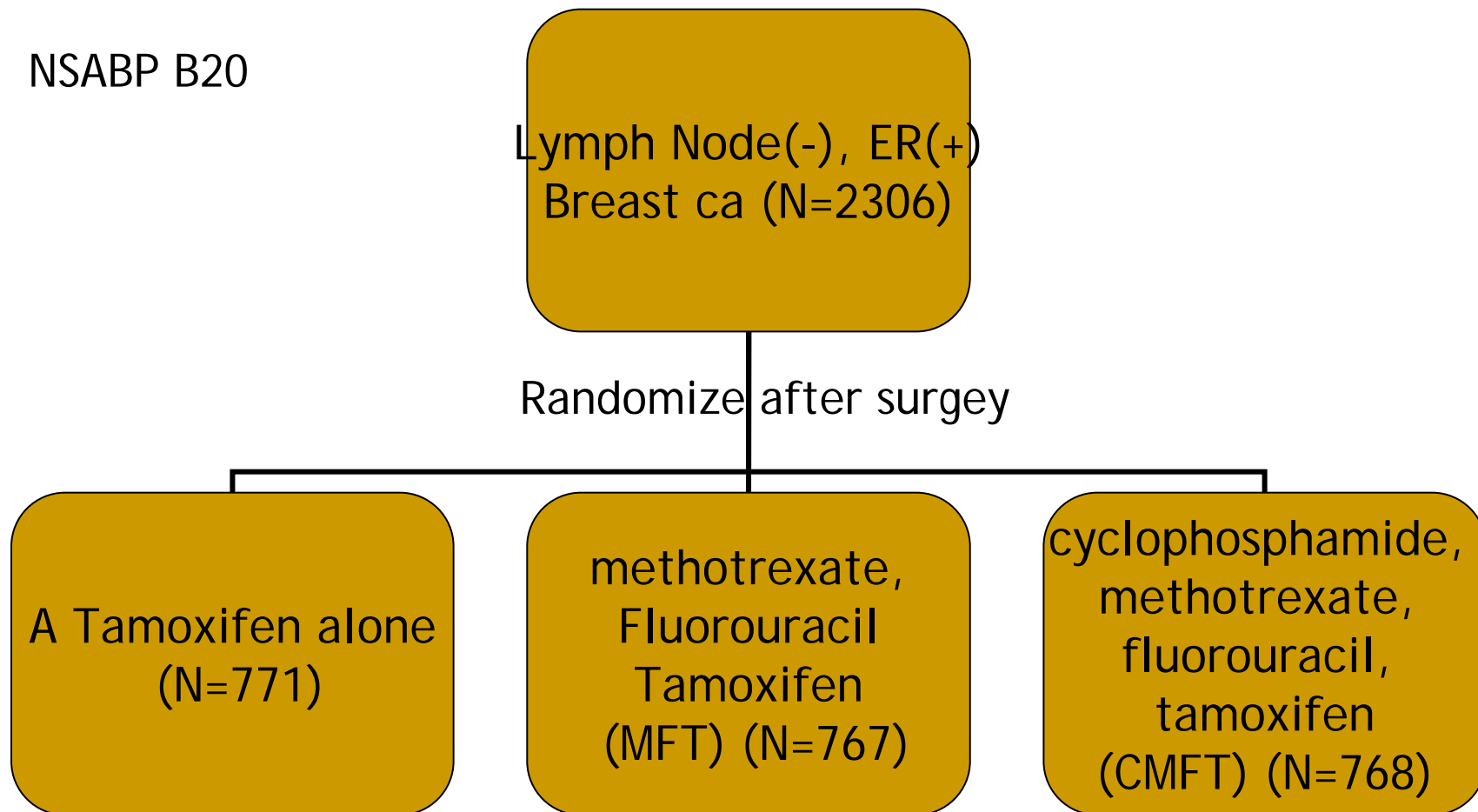


臨床的意味は?

- Primary analysis(全体)で有意
 - 全員に対して新治療
- Primary analysisで有意でない
 - Secondary analysisで
 - マーカー(+)のみ有意→臨床的な意義は?
 - 交互作用あり→臨床的な意義は?
 - 通常の子グループ解析の結果の解釈とどう違うの?
- 検証的な意味合いとするには最初からprimary analysisに組み込む
 - サンプルサイズが増大
 - サブグループごとに結果を調べる
 - 2つのRCTをやるのと同じ
 - 交互作用を調べる
 - 1つの試験以上2つの試験以下が目安
 - 統計的に複雑
 - α エラーの調整

Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node(-), ER(+) Breast Cancer

NSABP B20



Paik S et al. JCO 24(23),2006

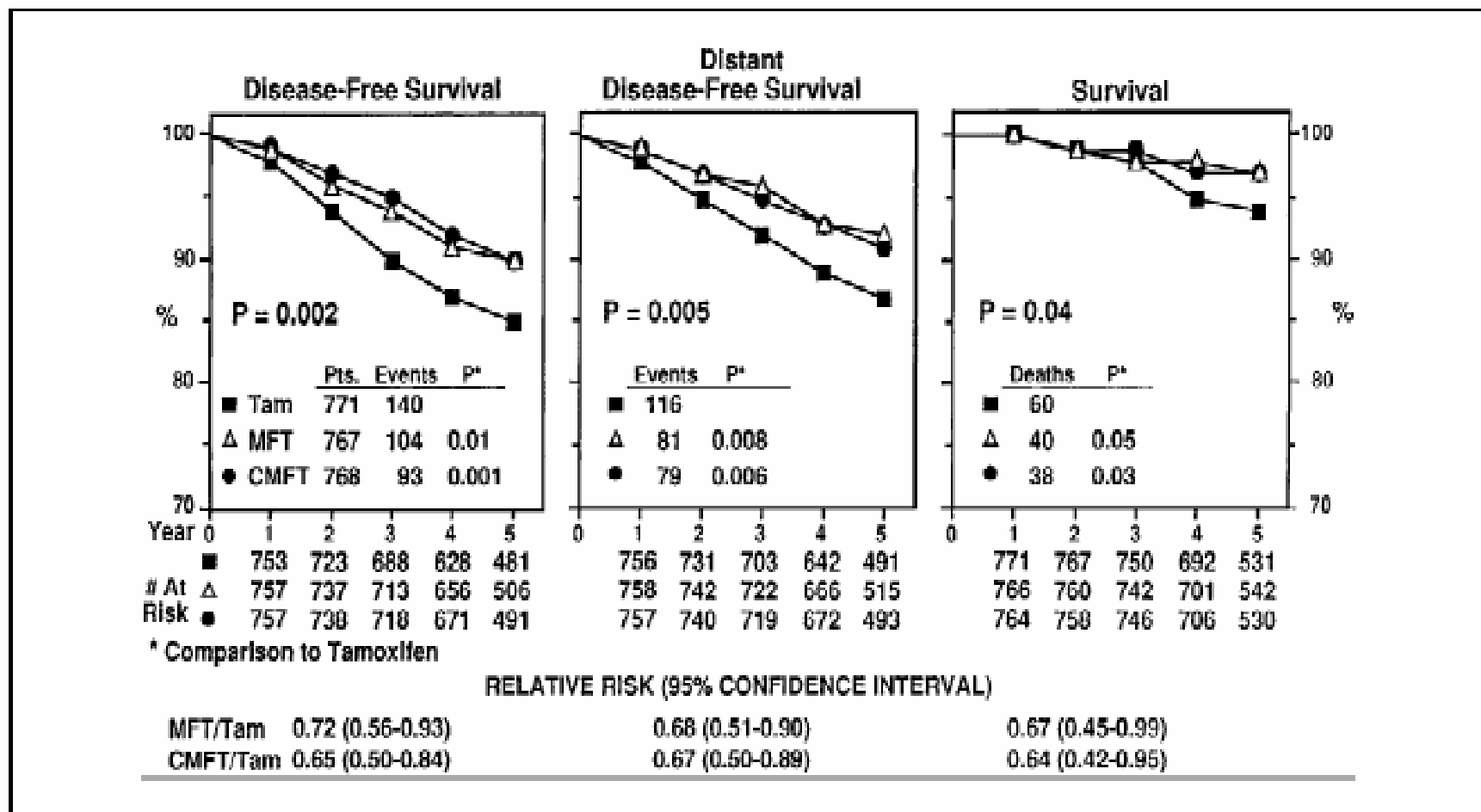


Fig. 1. Disease-free survival, distant disease-free survival, and survival according to treatment group. Benefit from MFT (methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen) or CMFT (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen) is further indicated by the relative risk (95% confidence interval) of the occurrence of events related to those outcomes. Pts. = patients; Tam = tamoxifen alone; # = number. The P values are two-sided.

Oncotype DXによるRecurrence Score (RS)による治療法選択の妥当性

- 16のがんに関連する遺伝子の発現から再発スコア(RS)を計算
 - 計算式自体は確立済み
 - Low($RS < 18$), intermediate($18 \leq RS < 31$), high risk($RS \geq 31$)の3つに対象者を分割して比較
- B20の適格患者2299名のうち、ブロックが利用できたのが670名、測定できたのが651名
 - 測定のできたTamoxifen群227/770と化学療法群を合わせて424/1529を比較

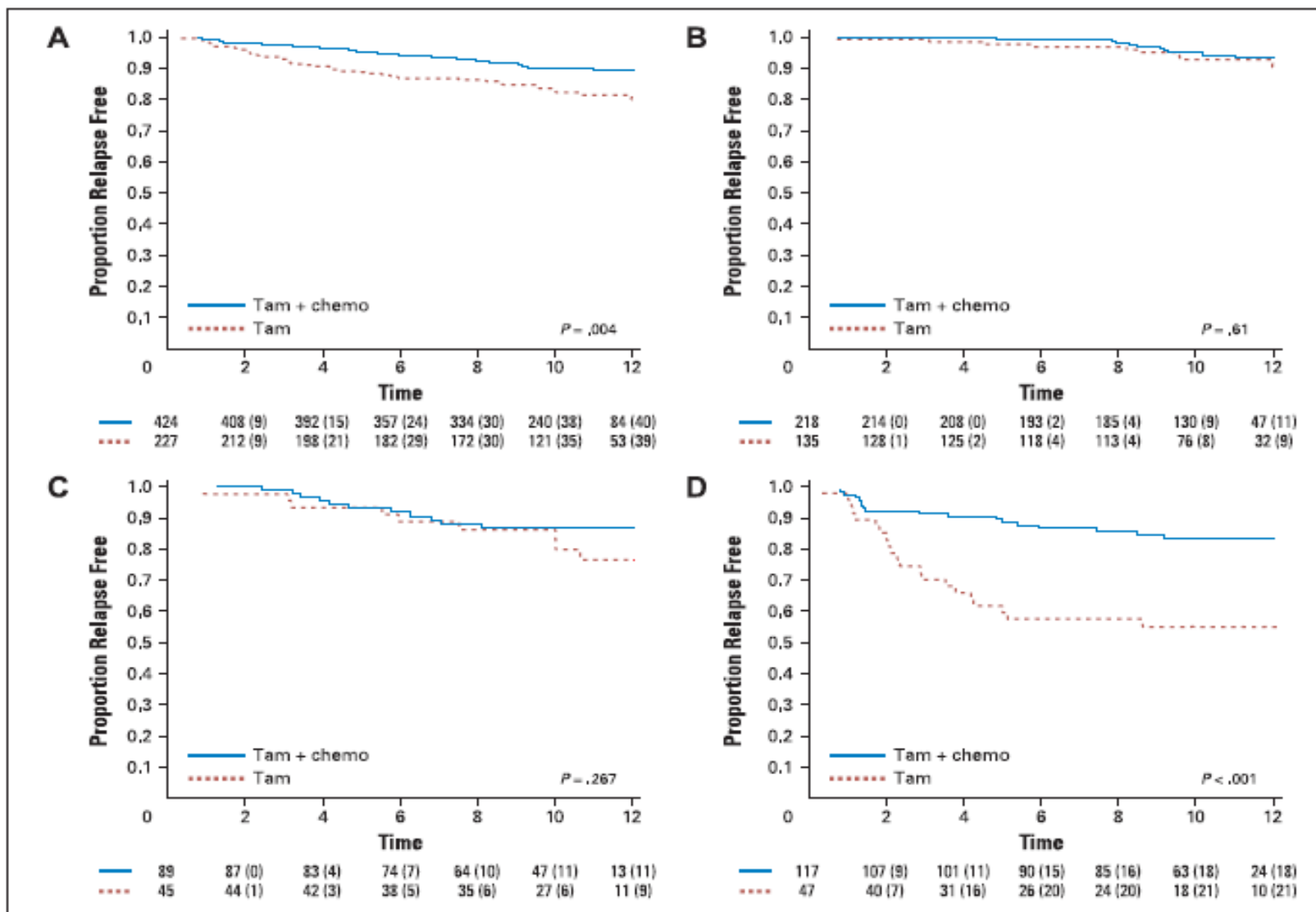


Fig A1. Kaplan-Meier plots for proportion relapse free comparing treatment with tamoxifen (Tam) alone versus treatment with tamoxifen plus chemotherapy (Tam + chemo). (A) All patients; (B) low risk (recurrence score [RS] < 18); (C) intermediate risk (RS, 18-30); (D) high risk (RS ≥ 31). The number of patients at risk and the number of relapses (in parentheses) are provided below each part of the figure.

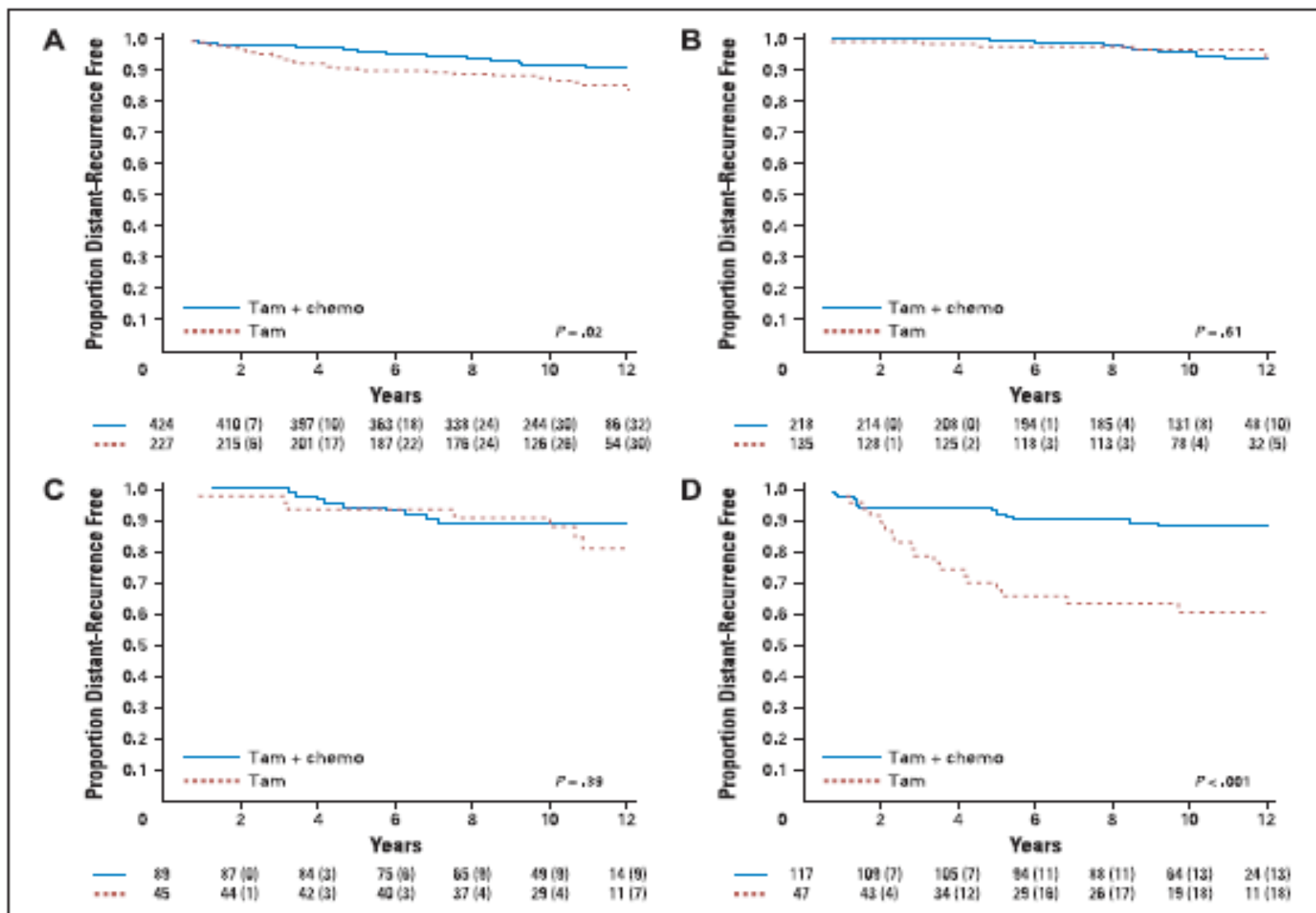


Fig 2. Kaplan-Meier plots for distant recurrence comparing treatment with tamoxifen (Tam) alone versus treatment with tamoxifen plus chemotherapy (Tam + chemo). (A) All patients; (B) low risk (recurrence score [RS] < 18); (C) intermediate risk (RS 18-30); (D) high risk (RS ≥ 31). The number of patients at risk and the number of distant recurrences (in parentheses) are provided below each part of the figure.

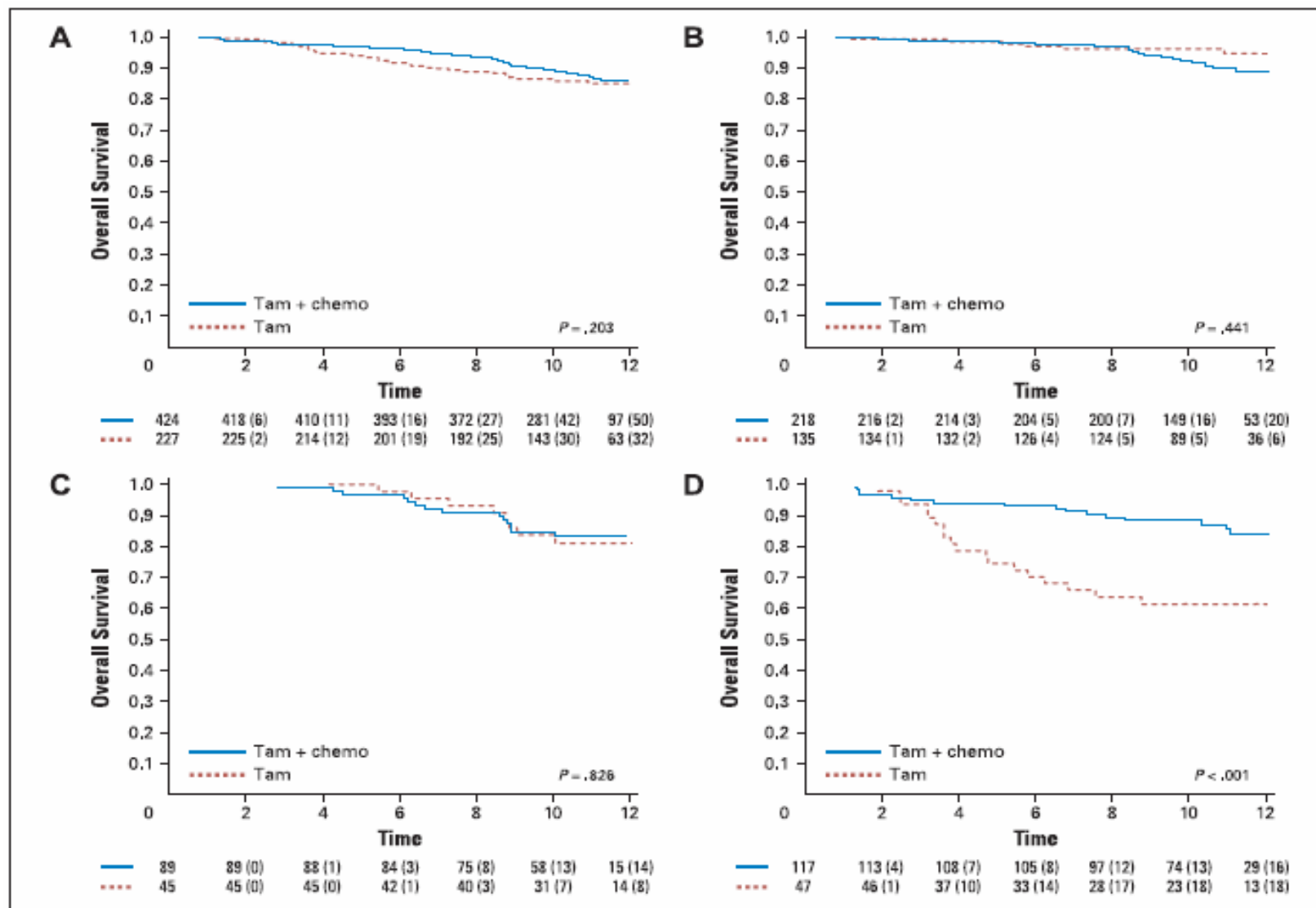


Fig A2. Kaplan-Meier plots for overall survival comparing treatment with tamoxifen (Tam) alone versus treatment with tamoxifen plus chemotherapy (Tam + chemo). (A) All patients; (B) low risk (recurrence score [RS] < 18); (C) intermediate risk (RS, 18-30); (D) high risk (RS ≥ 31). The number of patients at risk and the number of deaths (in parentheses) are provided below each part of the figure.

Phase III Trialsでどのデザインを選ぶか

- Marker(s) Known?
 - No – All Comers, Measure Something
- Marker(s) not Measured Well – All Comers, Measure Marker(s)
- Else – Marker+ Design
- Marker Strategy Design only if “Strategy” Makes Sense

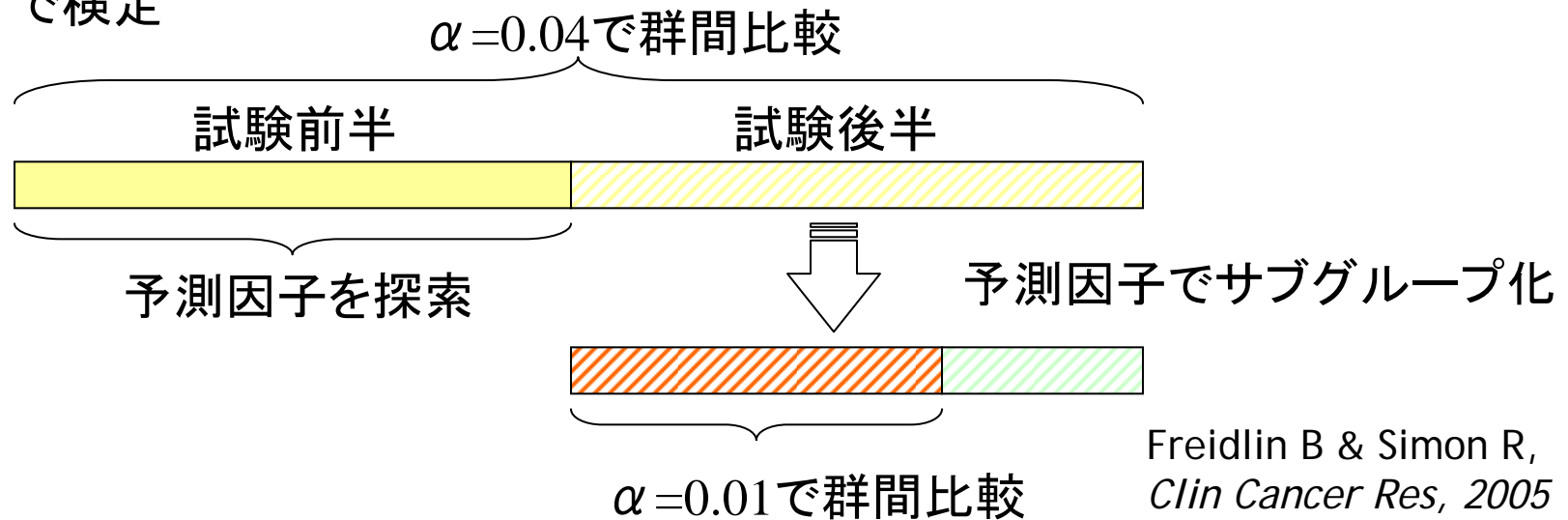
By John Crowley

Translational researchによる個別化治療開発

- mRNAの発現量などにより治療効果を予測したい
 - ランダム化が必要
- 予測因子、マーカーの同定
 - ランダム化した集団を用いて、治療効果が期待できるサブグループを同定(=マーカーの同定)
- サブグループでの差はたまたまかもしれない
 - 同じ結果が再現されるかのValidation studyが必要
- Sample sizeの問題
 - 個別化治療と謳うなら、大きな差が必要なのでsample sizeはあまり問題にならないはず

Freidlin & Simonの提案

- “Adaptive Signature Design”
- マーカーを試験開始前に特定できない場合
- 全被験者を対象に $\alpha = 0.04$ で群間比較して有意差なしの時
 - 試験前半で登録された被験者を対象として、予測因子を探索
 - 試験後半で登録された(予測因子の探索とは独立な)被験者を対象に、予測因子に基づくサブグループにおける群間差を有意水準0.01で検定



Freidlin B & Simon R,
Clin Cancer Res, 2005

本日のまとめ

- 個別化治療とは予測因子に従って治療すること
 - 予後因子とは、その(+)と(-)のサブグループ間で、治療の有無に関わらず予後が変わるもの
 - 予測因子とは、その(+)と(-)のサブグループ間で、治療効果が変わるもの
- 予測因子を探して検証するにはRCTが必須
 - できるだけ早く検証に繋げられるようデザインを工夫