

抗がん剤の第III相試験 における生存時間解析に 関する統計的課題

当日のディスカッション結果

Bチーム

全生存期間に対する後治療の影響について

デザインによる後治療の考慮

【デザイン時に後治療を考慮した事例】

- プラセボ比較の場合で、クロスオーバー治療を禁止
 - 同意取得が難化したが、地域の広さでカバーできた
- デザインの段階で後治療の考慮を積極的に行った経験はないという意見が大半であった

【考慮されてこなかった理由についても議論された】

- 治療ガイドラインに従った後治療を設定したケース
 - 後治療の種類・薬剤・用量が多く、考慮することが困難であったため
- 後治療を推奨しないと記載したケース
 - 後治療をコントロールしようとしても現場では実施される

デザインによる後治療の考慮

【考慮されてこなかった理由についても議論された・続き】

- 後治療を制限しないと記載したケース
 - セカンド, サードラインのエビデンスがなかったため

【以下の懸念事項も挙げた】

- エンドポイントの違い（OS, PFS）で後治療の考慮がかわるか
 - プライマリによって対象集団が変わることがあり, 後治療に与える潜在的な影響があり得る
- 日本と海外の違い
 - 海外はガイダンスに従い後治療も均一化されているが、日本はガイダンスがあるものの施設オリジナルが多い
 - 各国の承認状況の違いもあり, 難しい

後治療の影響を補正した解析の経験

【後治療を考慮した解析の経験】

- IPCW法
 - 後治療の効果が治療群間で異なりそうだったケース
- 試験治療中止時点での打ち切り
 - プライマリPFSの試験; 増悪前に試験治療を中止して次治療に移行; 打ち切りは独立でないが感度分析として実施
- 後治療の有無別での解析
 - 国際共同試験; PFSは差がしたがOSが重なった
 - 背景因子の違いが後治療の実施の有無にも影響を与えていた可能性があった
 - 後治療実施時の因子も重要と考えられる, 後治療実施時の因子は時間依存性共変量になる

後治療の影響を補正した解析の経験

【後治療を考慮した解析の経験・続き】

- 時間依存性共変量
 - オープンスタディで後治療の制限はかけにくかった, 治療中止時のデータをかなりしっかり取得して, バイアスが入る可能性もあるが検討できるようにした

【以下の意見も挙げた】

- 後治療の影響を考慮するためのデータ取得の検討も大事, 治療中止時のデータ取得は大幅に増えなければ臨床側もあまり負担はないはず
- 医療経済評価への活用も考えられる

後治療の影響を補正した解析の経験

【後治療を考慮した解析はプライマリになりえるのか？】

- 後治療の解析は感度解析になり, プライマリにはならないのではないか
 - スライド14の図では曲線は変化するがP値は変わらない, 過大評価にならないか？
- 後治療を調整した方が真実の治療効果か？
 - 臨床の現場だと結局上の図が大切, 後治療を考慮しても仕方ない場合もある
 - 試験治療以外の有効な治療がないケースでは, スイッチするしかないとか倫理的に許されない状況がある, このような場合は後治療を考慮した解析を検討する価値がある
 - 中間解析と最終解析の結果が違うケースでは, 後治療の状況が異なると, 後治療の影響が大きいのではないかと思う

後治療の影響を補正した解析の経験

【以下の意見も挙げた】

- 後治療について検討はされていてもなかなか表にでない
 - 検討結果がオープンになるとより議論が進むだろう
- 後治療の解析に関する他の懸念事項
 - 後治療を考慮した解析では何を推定しているのかも考える必要がある, estimandともつながる
 - 結果がよくないときに後治療を見たり, 直感的におかしい結果が得られたときに後治療の解析を検討しているように思える
 - 都合がよいときだけ後治療効果を調べるのではなく, 過大評価していないかのチェックにも活用できるのではないか
- RPSFT法の使用経験はなかった
 - Common treatment effectの仮定は確認できるのか？

競合リスクを考慮した解析

競合リスクの解析

【使用した経験談】

- CIFの推定値を図示し, ログランク検定を行った
 - 部位別の再発までの時間をみて, どこに違いがあるかを議論したかった
- CIF, Gray's test, CSPHモデル, Fine-Grayモデル
 - 死亡を競合リスクとし, 手術後のせん妄の発生率を評価
 - 再発だけの評価や原因別の解析に使用
 - がん第3相試験, プライマリPFS, 脳転移への病勢をおさえるPDとそれ以外PDで競合リスクにして解析した
 - 死亡が競合していて, QOLやADLが低下するイベントの発症率を評価したい場合などもある

競合リスクの解析

【各手法の使い分けについて】

- CIFを推定するのであればGray's testを使った方がよい？
 - CIFとGray's testは対応しているので揃えたほうがよい
- 競合リスクモデルでは, 原因別ハザード関数, 生存関数, CIFが
一対一対応していない
 - CIFの図とHRがリンクしない
- 他の人も納得する解析方法, 解析の使い分けが明確でないの
で難しい
 - CIFの図示が一番重要ではないか

競合リスクの解析

【以下の意見も挙げた】

- SASが正式対応していない点が大変だった (SAS/STAT 13.1でFine-Grayモデル, SAS/STAT 14.1でCIFとGray's testに対応)
- 分野によっては競合リスク解析がスタンダードになっていることもある
- がん臨床のモチベーションから問題になったことがないという意見も出た

比例ハザード性が成立しないタイプの生存時間データ

比例ハザード性が成立しない場合

【比例ハザード性が成立しない場合に実際に用いた方法】

- Fleming-Harringtonの重み付きlog-rank検定
- 一般化Wilcoxon検定
- ある時点での生存率

比例ハザード性が成立しない場合

【比例ハザード性が成立しない場合, どうしたらよいか?】

- サブグループ解析
- Cox比例ハザードモデルで平均ハザード比を推定
 - 打ち切りの影響で推定されるハザード比が変わってしまう
- RMST
 - 比例ハザード性が成り立っても成り立っていなくても使えて臨床的に解釈しやすい
 - 参照値が提示できる

比例ハザード性が成立しない場合

【以下の意見も挙げた】

- クロスしていて、最終時点は勝ってもRMSTでは負けたとき、臨床的判断はどうなるのか
- 比例ハザード性が成り立っているかどうかは査読でも聞かれるほどよくある疑問点
 - 作用機序の面から比例ハザード性が成立しにくい場合もある（がんワクチン）
 - 生存曲線が交差している場合には明らかになり立たない
 - 通常は二重対数プロットや検定等で成り立っている、として対応することが多い、それでよいのか？
- ハザード比か中央値どっちで臨床的に解釈されていることが多いと思われる
 - 単位が時間の方が結局は使いやすいそう

RMSTの経験と利用可能性

【RMSTの経験と利用可能性】

- 副次として含めた試験を計画
 - ある時点の継続率が主要評価項目

【RMSTと利用可能性】

- プライマリエンドポイントになり得るか
 - τ に意味があると共通見解があれば可能では
 - ある時点の生存率を設定可能であれば, その時点をも τ とすることは可能だろう
- 中間解析
 - 中間解析時点では τ まで追跡されていない可能性があるのものでその点は注意が必要