

Follow-up study における後治療の影響の補正と外部対照の利用についての検討

抗がん剤の臨床試験において、全生存期間 (Overall Survival; OS) は最も信頼性の高いがんのエンドポイントと考えられている。しかし、大規模な試験において長い追跡期間が必要であることや、割付治療後の後治療の実施及び治療のクロスオーバーによる影響が指摘されていることから、無増悪生存時間 (Progression-free Survival; PFS) をはじめとする代替エンドポイントが用いられることもあり、多くの場合は引き続き追跡調査を実施し、OS などにおいて臨床的有用性が認められるかが確認されている。

ただし、PFS の改善が OS の改善に繋がらない事例などが報告されている。その原因として、試験治療へのクロスオーバーもしくは二次治療以降の実施、または、複数の有効な薬剤が開発されるにともない、後治療が増悪後の生存に大きな影響を与えていることが効果の希釈につながっていることも示唆されている (Brogolio and Berry, 2009)。後治療もしくはクロスオーバーの実施を試験内で制限することは倫理的に好ましくない以上、後治療の影響を考慮した解析により、試験治療の有益性を評価するアプローチが取られていたりする (Demetri et al., 2012; Sternberg et al., 2013)。Inverse probability of censoring weighting (IPCW) 法は、割付治療後のクロスオーバーによる影響を補正するための統計手法の一つとして利用されている。しかしながら、打ち切り割合が多い場合には推定精度の悪さが指摘されており、全体のサンプルサイズが小さい場合にも打ち切りに関するモデルの推定精度が悪化することが指摘されている (Willems et al., 2018)。

ここで、長期の追跡が必要となるエンドポイントについて、疾患レジストリや日常診療の下で得られるリアルワールドデータ (real world data; RWD) を利活用する方法について検討した報告もある (Zhu et al., 2020)。例えば、Zhu et al.(2020)はワクチン開発の臨床試験を例に、バイオマーカーなどの代替エンドポイントに基づく早期の条件付き承認を得た後、長期のエンドポイントに関しては臨床試験と RWD の結果を利用するハイブリッドなデザインにより、本承認を得ることについて言及している。このアプローチは、近年、増悪後の生存期間に大きな改善が見られるがんにおいても、臨床開発を促進する目的で利用できないかと考える。

本抄読会では、長期の追跡を要する OS に対するプラセボから試験治療へのクロスオーバーによる影響を補正し、長期の追跡を要する OS の情報を過去の臨床試験や RWD などの外部データにより補完するアプローチについて検討した内容を紹介する。具体的には、IPCW 法を用いた Cox 周辺構造モデルの重み付き部分尤度から興味あるパラメータに関する事後分布を推定できるのかについて言及し、ベイズの枠組みの中で提案されている外部対照データを事前情報として利用するための動的利用法と合わせたアプローチを紹介する。

参考文献

- Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:1642-1649
- Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin Cancer Res.* 2012;18(11):3170-3179. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3005
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1287-1296.
- Willems SJW, Schat A, van Noorden MS, Fiocco M. Correcting for dependent censoring in routine outcome monitoring data by applying the inverse probability censoring weighted estimator. *Stat Methods Med Res.* 2018;27(2):323–35.
- Zhu M, Sridhar S, Hollingsworth R, Chit A, Kimball T, Mummolo K, et al. Hybrid clinical trials to generate real-world evidence: design considerations from a sponsor's perspective. *Contemp Clin Trials.* 2020;94:105856