

代替エンドポイントの評価における制限付き平均生存時間の利用

代替エンドポイントの真のエンドポイントに対する代替性評価のための統計学的基準は、Prentice 基準をはじめとして、いくつか提案されてきた。中でも、複数の試験の個人データに基づく代替性の評価基準を用いた方法（メタアナリシスアプローチ）は癌領域を中心に適用事例も多い¹。メタアナリシスアプローチでは、エンドポイント間の関連性（個人レベルの関連性）と各エンドポイントに対する治療効果の関連性（試験レベルの関連性）の主に2つの基準に基づいて、代替エンドポイントとしての妥当性評価が行われる²。

一方で、メタアナリシスアプローチでは、個人データの収集に時間がかかる等の実務的問題以外にも、特に真のエンドポイントが生存時間変数であり、代替エンドポイントも生存時間変数の場合に、代替エンドポイントに対して治療効果が存在し、治療終了後の後治療の影響が存在しない（もしくは、群間で等しい）状況であっても、代替エンドポイント後の真のエンドポイントまでの期間（SPP: survival post-progression）が長くなるほど、代替性評価が統計的に困難となることが指摘されている³。理由として Broglio らは、SPP が長くなることで真のエンドポイントのバラつきが大きくなる点をあげているが³、代替性評価の際の治療効果の指標としてハザード比を利用していることの影響が大きいのではないかと考える。

本抄読会では、近年、適用事例も増えてきている、制限付き平均生存時間⁴をメタアナリシスアプローチの枠組みで利用することを考える。併せて、メタアナリシスアプローチにおける SPP による影響が、ハザード比を用いた場合と比べてどのように変化するかをシミュレーションにより評価する。また、実際に代替性の評価を行った実データ⁵に対しても適用を試みる。

【文献】

1. Shi Q, Sargent DJ. Meta-analysis for the evaluation of surrogate endpoints in cancer clinical trials. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 102–11.
2. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000; 1: 49–67
3. Broglio KR, Berry D. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1642–9.
4. Uno H, Claggett B, Tian L, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2380–5.
5. Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 105: 1600–7.