

がん免疫療法の特性を活かした生存時間解析手法に関する近年の議論

ヒトのリンパ球細胞に含まれる T 細胞は、病原体等の異物を認識・記憶して活性化することで異物を攻撃するが、それと同時に正常細胞に対する過剰な免疫反応を抑制する機能を持っている。活性した T 細胞の表面には PD-1 (programmed death receptor-1) という分子があり、これが過剰免疫反応を抑制する。がん細胞は自身で PD-L1 等の PD-1 と結合する分子を発現して T 細胞の働きを弱め、免疫による攻撃から逃避している。こういったヒトの免疫機構に由来するシグナル伝達を抑制する免疫チェックポイント阻害剤

(immune-checkpoint inhibitors; ICI) は 2010 年頃より数多くのがん種で非常に高い有効性を示しており、近年では化学療法や分子標的薬との併用療法へ開発がシフトしている。

がん臨床試験の主解析・サンプルサイズ設定では、ほぼ盲目的に比例ハザード性を仮定することが多い。しかし、ICI は投与開始から免疫機構を獲得するまで時間がかかるため延命効果が遅発する、がん細胞の増殖がそもそも免疫環境に強く依存しないこともあり全集団で一様に効果が認められない場面がある。すなわち、比例ハザード性が崩れる (non-proportionality of hazards ; NPH) 結果が予期される中でログランク検定・ハザード比を利用している実情がある。2 群の生存曲線が等しくないという制約の中で、NPH が表現する生存曲線の形状は様々であり、すべてにおいて汎用的な手法が不適切という訳ではない。ただし、試験統計家としては、NPH の程度次第で生じる検出力不足の問題や結果解釈上の課題に対処する責任があるだろう。

本抄読会では、ICI の臨床試験を想定して近年議論されてきた代替手法やデザインに関する議論について概説する。また、発表者が統計解析責任者を務めている ICI の臨床試験を事例として取り上げ、これら代替手法の適用可能性についても触れる。

参考文献

- Roychoudhury, S., et al. (2021). Robust Design and Analysis of Clinical Trials With Nonproportional Hazards: A Straw Man Guidance From a Cross-Pharma Working Group. *Statistics in Biopharmaceutical Research*, 1-15.
- Freidlin B. and Korn EL. (2021). A Problematic Biomarker Trial Design. *Journal of the National Cancer Institute*. (available online)
- Matsui, S., Choai, Y., & Nonaka, T. (2014). Comparison of Statistical Analysis Plans in Randomize-all Phase III Trials with a Predictive Biomarker. *Clinical Cancer Research*, 20(11), 2820-2830.