

## PFS と OS を同時検証する被験者数算定法の適用事例を JCOG9802 のデータから検討するための研究

### 研究対象:

「転移性乳がん症例を対象とした CA(シクロフォスファミド・アドリアマイシン)と Docetaxel の投与順位に関する無作為化比較臨床試験(JCOG9802)」に参加された患者さんの治療成績等の記録を対象とします(患者さん個人を直接特定できる情報は本研究には用いません)。

### 研究の意義・概要:

がんの新しい標準治療を決める臨床試験(第 III 相試験といいます)では、すでにある標準治療と新しい標準治療の候補である試験治療(例えば新薬や新しい手術手技など)とを比べて、有効性や安全性を評価します。有効性を評価するために、試験の参加に同意された患者さんが標準治療群と試験治療群にランダムに割付け、「比較する治療法の効果に差がある」という仮説が正しいかどうかを統計学的手法を用いて調べます。がんに対する治療の主たる目的は延命および QOL の改善です。先に述べた「治療法の効果」も延命効果、つまり、「あらゆる原因による死亡が発生するまでの期間(全生存期間(overall survival; 以下、OS))が延長するか否か」で評価されることが一般的です。現在でも多くの第 III 相試験で、試験の一番大切な評価項目(主要評価項目、primary endpoint といいます)が OS に設定されています。

しかし、OS の延長を調べるだけは試験治療の効果を十分評価できない場合があります。通常、がんが進行した場合や、治療の継続が困難であるほどの強い毒性が発生した場合に、割付けられた治療は中止され、その後、別の治療(後治療といいます)が実施されます。近年は後治療として多くの有効な薬剤が薬事承認されており、場合によっては標準治療群に割付けられた患者さんに後治療として試験治療で用いられた薬剤が施される場合もあります。したがって、割付けられた試験治療が有効であった場合、もちろん試験治療群の生存期間も延びるのですが、標準治療群に割り付けられた場合にも後治療として用いられた試験治療によって生存期間が延長し、結果として延命効果を統計学的に確かめることが難しくなります。

一方、あらゆる原因による死亡か腫瘍の増大が発生するまでの期間(無増悪生存期間(progression-free survival; 以下、PFS))は後治療による影響を受けにくいという、腫瘍への作用をより直接的に評価できることから、最近の臨床試験では primary endpoint として頻用されるようになってきました。しかしながら、PFS は腫瘍が増大したかどうかの評価が客観的に難しいことがあるため、OS に比べ評価の信頼性が劣ります。また、PFS が延長しても OS が変わらなければ、患者さんの利益につながらないとする意見もあります。

以上より、OS・PFS のいずれもデメリットがあるため、どちらか一方の endpoint を調べるだけでは薬効評価の観点で限界があります。この問題点を踏まえ、近年では PFS によって優れた薬効を確認すると同時に、OS においても一定の効果を認めることで試験治療の有効性を確認すべきとの考え方が実際の臨床試験に適用されることが増えていきます。しかし、臨床試験を始める

前に事前に決める参加して頂く患者さんの数は、通常一方の endpoint に基づき設定されています。そのため、OS・PFS の延長を両方とも統計学的に証明するための精度を確保するには不十分な数のまま、試験が実施されていることもあります。

そこで我々は PFS と OS を同時に primary endpoint に設定する場合の予定登録数の算定方法(以下、提案法)を考案しました。提案法の詳細は、生物統計の学術雑誌に報告する予定です。提案法は実際の臨床試験で得られたデータを必要とするのですが、一般的な予定登録数の算定法と比較して算定手順が複雑です。学術雑誌に報告する際、読者の理解を促すため、そして提案法がどのように適用されるのかを例示するためには、具体的な臨床試験のデータを用いて算定手順を示すことが重要と考えています。そのため、本研究は、JCOG9802 に登録された患者さんのデータを二次利用し、我々の提案法に基づく必要登録数の算定手順を示すことを目的とします。

#### **研究方法：**

JCOG データセンターより JCOG9802 に登録された患者さんのデータを受領し、提案法の適用に必要な数値を計算します。この数値の計算が終了した後、JCOG9802 のデータは JCOG データセンターに返却します。

研究成果は生物統計学の専門誌にて報告することを考えており、①「JCOG9802 で PFS と OS を同時に primary endpoint に設定する場合」、②「JCOG9802 を基に計画される試験で PFS と OS を同時に primary endpoint に設定する場合」という 2 通りの想定で、提案する統計学的手法を適用した場合の情報を示す予定です。

#### **個人情報保護に関する配慮：**

研究実施計画書に記載した範囲を超えてデータ解析が行われることはありません。なお、本研究で用いるデータには連結可能匿名化された研究登録番号以外、個人を特定できる可能性のある情報は含まれません。したがって患者さんの個人情報が外部施設および外部の研究者に知られることはありません。また、公表される情報は統計学的にまとめた数値のみであり、患者さん個人の治療成績等の情報が公表されることは一切ありません。患者さん等からのご希望があれば、その方のデータは本研究に利用しません。データの利用を希望されない場合や、その他のお問い合わせの際は、下記にご連絡下さい。

照会先および研究での利用を拒否する場合の連絡先：

野村 尚吾

(国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター 臨床試験支援室)

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-6956 FAX: 04-7134-6860

E-mail: shnomura@east.ncc.go.jp