

2018/11/15
第60回日本小児血液・がん学会学術集会
小児がん臨床研究の統計的デザイン

生存時間型アウトカム に対する 単群試験のデザイン



北海道大学 医学統計学
横田 勲

本発表演題に関連して開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

内容

2

- ▶ ヒストリカルコントロールの利用
- ▶ 2通りのアプローチと長所・短所
 - ▶ パラメトリック法
 - ▶ マイルストーン法

生存時間アウトカム

3

- ▶ 途中脱落のような打ち切りを含む、特定のイベント発生までの期間

COGのARST0431 trialの
 Kaplan-Meier曲線

Weigel et al. *J Clin Oncol*. 2015

小児がん領域での単群試験

4

- ▶ そもそも患者数が少ない
 - ▶ これだけでは理由になりません
 - ▶ 2群比較では実施可能性がないことを訴える
- ▶ ランダム化試験では同意がとりづらい
- ▶ 治療手順を揃えた場合の結果を知りたい
 - ▶ 比較というより、記述的な要素が強い

エビデンスレベルをあげたい

5

- ▶ ランダム化比較試験がベスト
 - ▶ 治療以外の結果に影響を与える要因を比較群間で揃えることができる
- ▶ 記述目的の単群試験
 - ▶ 3年生存率の95%信頼区間幅を20%以下とするサンプルサイズを設計
 - ▶ 標準的治療に対して新治療が良いか否かを判断しない
 - ▶ Pilot 試験として、次に大規模試験を行うなら・・・

ヒストリカルコントロールを利用

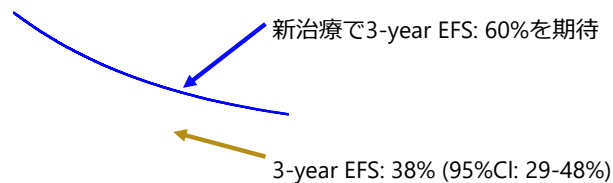
6

- ▶ 閾値を設定する
- ▶ 新治療が優れる結果であったことを閾値に対する仮説検定で示す
- ▶ 生存時間アウトカムの場合
 - ▶ パラメトリック法
 - ▶ マイルストーン法（生存率アプローチ）

仮想例：高リスク横紋筋肉腫

7

- ▶ ARST0431をヒストリカルコントロールとして新治療法の効果を検討
 - ▶ 主要評価項目はEvent Free Survival



パラメトリック法

8

- ▶ 生存時間に指数分布を仮定
- ▶ ヒストリカルコントロールデータから、ハザード値を求め、閾値として設定
 - ▶ イベントの起こりやすさを表し、小さな値ほど予後がよい

パラメトリック法で症例数設計

9

- ▶ 3年EFS 38%に対応するハザード値は0.3225(/年)
 - ▶ 閾値ハザードとする
- ▶ 新治療で3年EFS 60%に対応するハザード値は0.1703(/年)
- ▶ サンプルサイズ：31例
 - ▶ 有意水準片側0.025、検出力0.8
 - ▶ 登録期間3年、最低追跡期間3年

マイルストーン法

10

- ▶ ヒストリカルコントロールの○年生存率をそのまま閾値として設定
- ▶ 新治療での○年生存率が閾値を上回るかを検定

マイルストーン法で症例数設計

11

- ▶ 3年EFS 38%を閾値生存率
- ▶ 新治療で3年EFS 60%を期待する生存率
- ▶ サンプルサイズ：35例
 - ▶ 有意水準片側0.025、検出力0.8
 - ▶ 登録期間3年、最低追跡期間3年

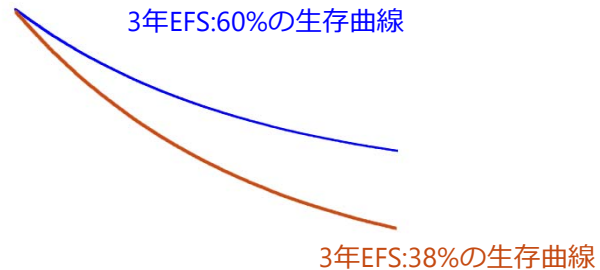
分布を仮定する？しない？

12

- ▶ 分布が合っている場合、パラメトリック法のほうが症例数小
 - ▶ マイルストーン法でも1割程度増えるくらい
- ▶ 分布が外れた場合、パラメトリック法は様々な問題が・・・
 - ▶ 有意水準を守れない
 - ▶ そもそも解釈ができない

指数分布として本当によい？

13



〇年生存率を使う場合

14

- ▶ 1時点の生存率のみに注目
 - ▶ その時点に定めるしっかりとした理由
 - ▶ 他の時点の生存率も鑑みてもよいが、意思決定手順は事前に定めておくべき
- ▶ 〇年以降追跡を続ける大義名分がない
 - ▶ 〇年以降の情報を使わないことは、なんだかもったいない気がする
- ▶ 〇年直後でイベントが起きた場合
 - ▶ 無視してもよい？

まとめ

15

- ▶ 記述目的 or 意思決定を伴う
 - ▶ ヒストリカルコントロールを利用すべき
- ▶ パラメトリック or マイルストーン
 - ▶ マイルストーン法でも、サンプルサイズはそこまで大きくならない
 - ▶ 分布が外れた場合のリスクが大きい
 - ▶ いつの生存率を用いるかの議論が重要