

Subgroup 解析を伴う臨床試験の結果の解釈について

【背景】

テーラーメイド医療、個別化医療が注目され、臨床試験においても subgroup での治療効果の評価に注目が集められてきた。当初、subgroup 解析は探索的な目的でのみ実施され、その臨床試験は全集団における治療効果を推定することを主要目的としたものがほとんどであった。近年、いわゆる enrichment design と呼ばれる 1 つの subpopulation を対象を絞って実施する臨床試験が一般的となってきた。このような試験は事前に全集団を対象として臨床試験が実施され、その中での探索な subgroup 解析の結果、効果が期待される集団が決められている。

今日、全集団と subpopulation の治療効果を同時に評価する臨床試験が行われるようになっている。このような臨床試験は、1 つの試験で複数の集団の治療効果を評価できるため 1 つの集団を対象とした試験を複数の集団に対して実施するよりも効率的であり、さらに多くの情報が得られるという利点がある。そのため、複数の集団での治療効果を同時に評価することを目的とした臨床試験は、今後多く実施されることが考えられる。

【目的】

本抄読会では、全集団と事前に定めた subpopulation 両集団の治療効果を評価することを主要目的とした検証的試験における解析方法と結果の解釈方法について、Dmitrienko A らが提案した方法を紹介する。

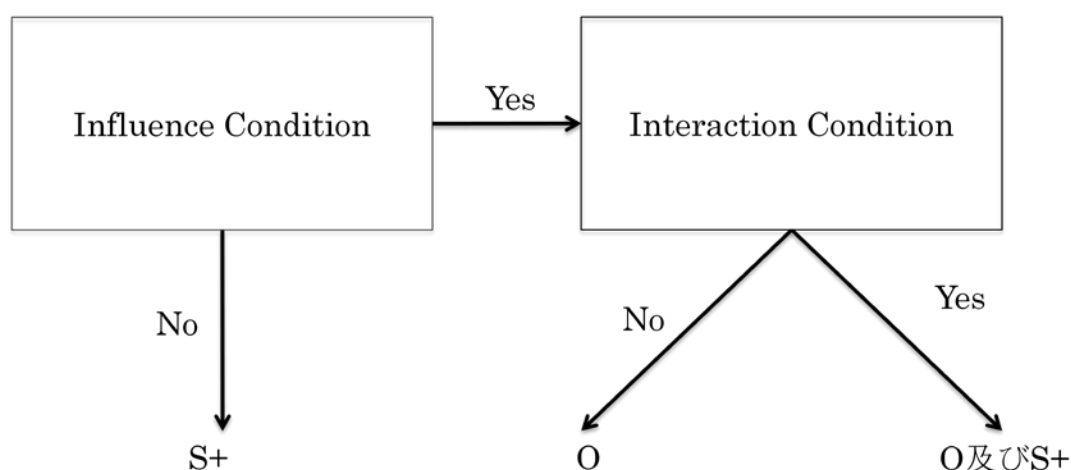
【方法】

バイオマーカーの発現の有無により 3 つの集団を考える。バイオマーカーの発現のある集団を S_+ 、バイオマーカーの発現のない集団を S_- 、全集団を O とする。 S_+ 及び O の 2 集団に対する治療の有効性を検証する試験を考える。

解析方法としては、多重性の調整のために、Fixed-sequence procedure、Bonferroni-based chain procedure、Parametric chain procedure、Parametric fallback procedure を拡張したアダプティブな方法である Feedback procedure が提案されている。

開発計画としては、治療の適応対象を全集団 O とするか、 S_+ のみとするか、適応対象としては全集団 O とするが S_+ でより大きな効果が期待できることを示すかを検討する。その

際、Influence condition と Interaction condition の 2 種類の条件を結果の解釈に用いることが提案された。Influence condition は、O の効果が S_+ の効果だけに由来するものではないという条件である。Interaction condition は、 S_+ における効果が S_- での効果よりずっと大きいという条件であり、この条件が満たされなかった場合、バイオマーカーは Non-informative であるといえる。これらの条件が満たされるかどうかを検討し、最終的に取得可能な効能・効果は以下に示すフローのように決定する。



【参考文献】

- Millen BA, Dmitrienko A, et al. A statistical framework for confirmatory multipopulation tailoring clinical trials. *Drug inf J*. 2012
- Zhao YD, Dmitrienko A, Tamura R. Design and analysis considerations in clinical trials with a sensitive subpopulation. *Stat Biopharm Res*. 2010; 2: 72-83.
- Dmitrienko A, Millen BA. Multiple testing methodology in the context of subgroup analysis. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500118099.pdf> (2012/10/17 アクセス)
- Millen BA, Dmitrienko A. Multiplicity problems arising in subgroup analysis. <<http://www.multipert.com/doc/icsa2011a.pdf>> (2012/10/17 アクセス)