

代替エンドポイントに基づく外挿の統計的問題

昨今のがん領域における臨床試験では、真のエンドポイントである生存期間（OS）に代わり、無増悪生存期間（PFS）などの代替エンドポイントを用いることは珍しくない。新薬開発の場に目を向けても代替エンドポイントによって承認される事例が国内外ともに増えている。臨床試験で代替エンドポイントを用いることの意義は、より早く治療効果に関する結論を導き試験期間を短縮することにある。一方で本来知りたいのは真のエンドポイントに対する治療効果であるため、代替エンドポイントを用いた試験では、観測された代替エンドポイントの結果を未観測の真のエンドポイントの結果へ外挿（extrapolation）するというプロセスが本質的に要求される。

本抄読会では、外挿という観点から代替エンドポイントの評価方法を検討した Baker らの一連の論文¹⁻³に基づき、代替エンドポイントと真のエンドポイントの両方のデータが得られている過去の試験の情報を用いて、新たに実施する試験で得られる代替エンドポイントに対する治療効果から真のエンドポイントに対する治療効果を予測するモデルを構築・評価する方法を紹介する。紹介する方法は、結果の外挿にともなう誤差を考慮した信頼区間を計算し、予測モデルの不確実性をクロスバリデーションに基づく要約指標で定量化するというものである。実例として、過去にメタアナリシスアプローチにより進行大腸がんにおける PFS の OS に対する代替性の評価がなされた研究⁴に対して本手法が適用された結果を紹介する。

当日は、外挿という目的に焦点を当てて代替エンドポイントの利用に関する統計的問題を考察してみたい。

【文献】

1. Baker SG, Sargent DJ, Buyse M, et al. Predicting treatment effect from surrogate endpoints and historical trials: an extrapolation involving probabilities of a binary outcome or survival to a specific time. *Biometrics*, 2012; 68:248-57.
2. Baker SG and Kramer BS. Surrogate endpoint analysis: an exercise in extrapolation. *J Natl Cancer Inst*, 2013; 105:316-20.
3. Baker SG and Kramer BS. Evaluating surrogate endpoints, prognostic markers, and predictive markers: some simple themes. *Clin Trials*, 2015; 12:299-308.
4. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K., et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2007; 25:5218-24.