

生存時間変数に対する代替エンドポイント評価：  
メタアナリシスアプローチで試験レベル基準の過度に広い信頼区間に関する検討

医薬品効果の低コストまたは短期間での評価を目的として、真のエンドポイントの代わりに代替エンドポイントが多く使用されている。代替エンドポイントの統計学的評価が重要であり、実践的アプローチの一つに、個人レベルと試験レベルの代替性を評価するメタアナリシスアプローチがある。特に、がん分野でよく使われる生存時間変数に対して、2段階法モデル、情報論的モデルなど複数のメタアナリシスアプローチを枠組みとする統計手法が提案されている。

これらの手法の多くは、生存時間データの個人レベル代替性評価と収束問題の解決のために開発されてきた。しかし、推定を最尤法に基づくこれらの方法で、試験・クラスターのサイズが小さい場合や、試験・クラスターの数もしくは効果の変動が少ない場合、試験レベル基準  $R^2$  の信頼区間が過度に広がる**[1][2]**。これは、新たな医薬品開発において代替エンドポイントを評価する際によく見られる状況である。実際には、少イベント数の試験・クラスターの場合、推定誤差による過度に広い信頼区間だけでなく、尤度に基づくパラメータ推定に漸近バイアスや単調尤度という問題もある**[3]**。

今回の抄読会では、生存時間変数に対する代替エンドポイント評価のメタアナリシスアプローチとして、2段階法モデルと情報論的モデルを紹介し、進行性・再発胃癌を対象とする GASTRIC メタアナリシス研究のデータを利用してこれらのモデルの適用を示す。そして今後最尤法のバイアスを調整できる Firth のペナルティ付き尤度による効果推定で、試験レベル基準の不安定さを弱める試みについて説明する。

## 参考文献

- [1]Paoletti X, Oba K, Bang YJ, et al. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in advanced/recurrent gastric cancer trials: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(21):1667-1670. doi:10.1093/jnci/djt269
- [2]Yuanfang Li, Shuqiang Yuan, Yingbo Chen, Man Nie, Jibin Li, Guoming Chen, Xiaojiang Chen, Ruopeng Zhang, Ziqi Zheng, Chengzhi Wei, Zhiwei Zhou, Runcong Nie, Yun Wang, Evaluating relapse-free survival as an endpoint for overall survival in adjuvant immunotherapy trials, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 115, Issue 9, September 2023, Pages 1085–1091
- [3] Heinze, G., & Schemper, M. (2002). A solution to the problem of separation in logistic regression. *Statistics in medicine*, 21(16), 2409-2419.