

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収束問題に関する検討

医薬品効果を低コストまたは短期間で評価するなどを目的で、真のエンドポイントの代わりに代替エンドポイントが主要評価項目として多く使われている。代替エンドポイントの統計学的評価が重要であり、そのために確立された実践的アプローチの一つに、多試験データを用いたメタアナリシスアプローチがある。このアプローチでは、2つのレベルでの代替エンドポイントの評価が行われる。試験レベルの代替エンドポイント評価は、各試験の代替エンドポイントと真のエンドポイントに対する治療効果推定値の関連性  $R_{\text{trial}}^2$  を定量化する。一方、個人レベルの代替エンドポイント評価は、治療の影響を調整した後の個々の患者レベルでの相関  $R_{\text{indiv}}^2$  を測定する。

メタアナリシスアプローチの枠組みでは、臨床エンドポイント、代替エンドポイントの変数の尺度に応じた提案が多く見られる。がん分野でよく使われる生存時間変数に対して、2段階法モデルという統計手法が提案されている[1]：第一段階では、コピュラモデルを用いて、個人レベルの代替性をケンドールの  $\tau$  で測定し、各試験ごとに各エンドポイントに対する治療効果を推定する。第二段階では、第一段階で推定された治療効果を用いて、真の値が不明であるために発生する測定誤差を考慮しながら、治療効果の線形回帰から  $R_{\text{trial}}^2$  を計算する。このモデルは、がん研究のいくつかの応用で成功裏に用いられており、標準的な方法と見なされている[2]。しかし、試験の数やサイズ、および試験ごとのベースラインリスクに関して行われる仮定により、推定を尤度法に基づくこの方法は収束問題が起こりやすいことがある[3,4]。

今回の抄読会では、まず代替エンドポイントのメタアナリシスアプローチを紹介し、生存時間変数に対する2段階法モデルを述べる。そして、シミュレーション研究でこのモデルの収束問題を示す。最後にこの問題を緩和するために非反復法に基づく第二段階の推定方法に関する検討を行い、今後の予定を報告する。

## 参考文献

- [1] Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, et al. Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points. *J Roy Stat Soc Appl Stat* 2001; 50: 405–422.
- [2] Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US food and drug administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1008–1014.
- [3] Renfro LA, Shi Q, Sargent DJ, et al. Bayesian adjusted  $R^2$  for the meta-analytic evaluation of surrogate time-to-event endpoints in clinical trials. *Stat Med* 2012; 31: 743–761.
- [4] Rotolo F, Paoletti X, Burzykowski T, Buyse M, Michiels S. A poisson approach to the validation of failure time surrogate endpoints in individual patient data meta-analyses. *Stat Methods Med Res*. 2017; 28(1): 170–183.