

## メタアナリシスアプローチを用いた代替エンドポイント妥当性評価における 試験レベル基準の収束問題に関する検討

2024/11/06(水)

SPH 2 年 YAO XIN

医薬品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。しかし、妥当ではない代替エンドポイントの使用は、薬剤開発プロセスに悪影響を及ぼすだけでなく、患者の安全性にも重大な影響を与える可能性があり、臨床試験で代替エンドポイントを主要評価項目として使用するためには、事前の妥当性評価が重要となる。代替エンドポイントの妥当性評価のために確立された実践的アプローチの一つに、真のエンドポイントと代替エンドポイントの両方を測定した複数試験を用いるメタアナリシスアプローチがある。このアプローチは、試験レベル基準と個人レベル基準の 2 つの基準を用いて代替エンドポイントの妥当性評価を行う。試験レベル基準は、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  $R^2_{\text{trial}}$  を定量化する。一方、個人レベル基準は、治療の影響を調整した後の個々の患者レベルでの相関  $R^2_{\text{indiv}}$  を測定する。

メタアナリシスアプローチの枠組みでは、エンドポイントの変数の尺度に応じた統計モデルの提案が多く見られる。がん分野では両エンドポイントが生存時間変数のことが多く、この場合、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、個人レベル基準をケンドールの  $\tau$  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、各試験の推定誤差を考慮しながら、治療効果の線形回帰から試験レベル基準  $R^2_{\text{trial}}$  を計算する。このモデルは、進行大腸がんにおいて、無増悪生存期間と全生存期間との関係の分析や[2]、胃がんの補助療法試験における無病生存期間の全生存期間に対する代替性評価などがん研究[3]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[4]。しかし、推定誤差を考慮した尤度法に基づくこの方法は  $R^2_{\text{trial}}$  の推定の際、収束問題がしばしば起こる。そのため、一般的には、第一段階で治療効果の推定誤差がないと仮定して第二段階の  $R^2_{\text{trial}}$  推定が行われるが、この仮定は現実的でない場合が多く、大きなバイアスにつながる可能性がある。

そこで本研究では、尤度にペナルティをつけることで第二段階モデルの  $R^2_{\text{trial}}$  推定を確実に収束させる新しい推定法を提案する。今回の抄読会では  $R^2_{\text{trial}}$  の収束問題を解決するためのペナルティ付き調整された制限付き最尤法（Penalized Adjusted Restricted Maximized Likelihood Estimation(PAREML)）を説明し、シミュレーション研究でその性能を評価する。最後に代替エンドポイント妥当性評価を行った GASTRIC メタアナリシス[5]のデータを用いて、提案した方法の実データへの適用結果を報告する。

### 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. 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: 5218–5224.
3. Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. J Natl Canc Inst 2013; 105: 1600–1607.
4. 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.
5. <https://gastricproject.org/>