

予測マーカを用いたランダム化臨床試験での治療効果の推定

新しい治療法の臨床試験において有力な治療効果の予測マーカー (predictive marker) がある場合、個別化医療推進の観点から、そのマーカーに基づいて治療効果の検証を行うことがあります。第三相試験では、例えば、最初に全被験者で治療効果を検定し、それが有意でないときにマーカーが陽性 (M+) のサブ集団で治療効果を検定する fallback 法があります。ここで、二つの検定の有意水準は、試験全体の第一種の過誤が 5% 以下となるように設定します。

M+サブ集団での治療効果 (例えば、治療群間のハザード比) の推定は、デザイン上、全被験者で治療効果が有意でないときに行われることとなります。しかし、これを無視して Cox 回帰などの標準的な推定法を用いるとバイアスが生じます。全被験者での検定と M+サブ集団での検定は別々のパラメータを検定しているのですが、互いに相関していることからこの問題は生じます。そこで、Choai & Matsui [1] は検定間の相関を考慮した推定法を検討しました。この推定問題は、二つの検定統計量の切断同時分布を考えることで簡単に解決するように思われます。しかし、全被験者での検定統計量が有意水準に近づくにつれて M+サブ集団の推定量が発散するという問題があります。そこで、全被験者の未知の治療効果パラメータ μ (対数ハザード比) に対して推定値のバイアス関数を導出し、これを M+サブ集団の検定統計量の多項式で近似する方法を提案しました。提案法は現実的な μ の範囲において大きくバイアスを低減すること示されました (図 1, Polynomial a_2, a_3)。併せて、提案する点推定に基づく信頼区間の方法も開発しました。有限サンプルサイズでの妥当性はモンテカルロシミュレーションによって示されました。提案法のアイデアは、fallback デザインのみならず、他の adaptive な解析にも適用できます (例えば、治療マーカーの交互作用検定が有意の場合に行われるマーカーサブ集団での治療効果推定 [2])。治療効果の偏りのない推定は第三相試験では特に重要であることから本研究の意義は大きいと考えられます。

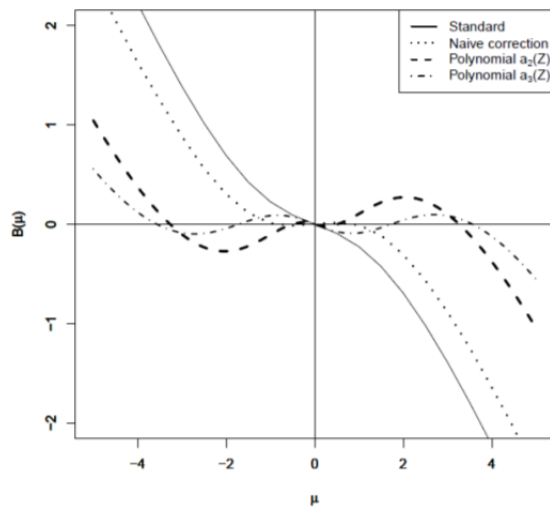


図 1. 全被験者集団の治療効果 μ に対する M+集団の治療効果の推定量のバイアス。

文献：

1. Choai Y and Matsui S. Estimation of treatment effects in all-comers randomized clinical trials with a predictive marker. *Biometrics* 2015; 71: 25-32.
2. Toyozumi K and Matsui S. Correcting estimation bias in randomized clinical trials with a test of treatment-by-biomarker interaction. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2017 (In press).