

予測マーカーと治療の交互作用検定を用いるランダム化臨床試験における 治療効果のバイアス補正

塩野義製薬株式会社 解析センター 豊泉 樹一郎
名古屋大学医学系研究科 生物統計学分野 松井 茂之

治療法開発の臨床試験において、どの患者で治療が有効かを判定する予測マーカーが存在する場合には、そのマーカーで規定される患者サブグループに絞って治療法の評価を行うことが望ましい。しかし、第三相試験の段階で、予測マーカーの臨床的妥当性(治療効果の予測能力)に関して十分な生物学的・統計的なエビデンスが存在しないとき、その検証のために治療とマーカーの交互作用検定が行われることがある。ここで有意となればマーカー陽性サブグループにおける治療効果を推定することになるが、交互作用検定とサブグループ解析には相関があるため、通常の治療効果の推定法を用いると推定値にバイアスがかかってしまう。

具体的には、生存時間を評価項目とする並行群間試験を想定した場合、マーカー陽性サブグループでのlog-rank検定での検定統計量を Z_+ と、治療とマーカーの交互作用の検定統計量 Z_{int} は漸近的に以下の二変量正規分布に従う。

$$(Z_{\text{int}}, Z_+) \sim N\left(\begin{pmatrix} \mu \\ \mu_+ \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & r \\ r & 1 \end{pmatrix}\right) \quad \text{ただし, } \mu = (\theta_+ - \theta_-) / \sqrt{V_+ + V_-}, \quad \mu_+ = \theta_+ / \sqrt{V_+}$$

ここで θ_+ (θ_-) はマーカー陽性集団(陰性集団)での対数ハザード比, V_+ (V_-) はその分散である。 r は Z_+ と Z_{int} の相関係数を表し、マーカー陽性集団(陰性集団)でのイベント発現数を E_+ (E_-) とすると $r = \sqrt{E_- / (E_+ + E_-)}$ で与えられる。 Z_+ と Z_{int} には相関があるため、交互作用検定の有意水準を片側 α , その棄却限界値を q_α とすると Z_+ は以下のようにバイアスがかかった推定量となる。

$$E[Z_+] = \mu_+ + rk(\mu), \quad k(\mu) = -\frac{\phi(q_\alpha - \mu)}{\Phi(q_\alpha - \mu)}$$

ここで、 ϕ と Φ はそれぞれ標準正規分布の確率密度及び累積分布関数を表す。Choai and Matsui (2015)ではFallback法を用いた解析プランを採用した際に、多項式を用いてバイアスを補正する方法を開発した。そこで本発表では交互作用検定を行った際のバイアス関数を評価した上で、Choai and Matsui のバイアス補正のアプローチを適用する。シミュレーションによる性能評価、実データへの適用結果も併せて報告する。

Reference:

1. Matsui S, Choai Y, Nonaka T. Comparison of statistical analysis plans in randomize-all phase III trials with a predictive biomarker. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(11):2820-30.
2. Choai Y, Matsui S. Estimation of treatment effects in all-comers randomized clinical trials with a predictive marker. *Biometrics*. 2015;71(1):25-32.