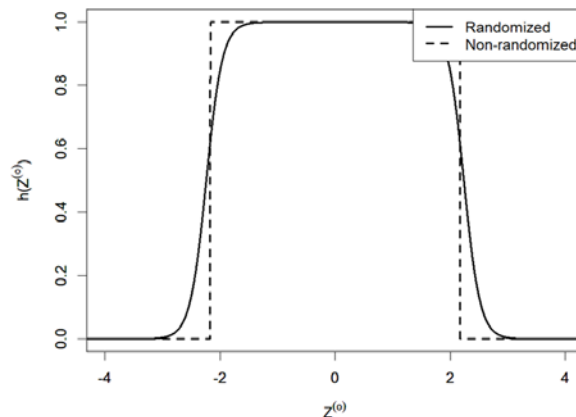


複数の患者集団を対象とした検証的臨床試験における治療効果の推定：確率化の導入

臨床試験では複数の患者集団に対して治療効果の検証解析が行われることが多い。例えば、がんの免疫チェックポイント阻害薬の第三相試験では、患者の全体集団と腫瘍内の PD-L1 発現強度（予測マーカー）に基づく患者サブ集団（以下、サブ集団）の二つの集団が評価されることがよくみられる。このような予測マーカーで層別した all-comers 試験のデザインは、予測マーカーの治療効果予測性に関して無視できない不確実性が存在する場合に採用されることが多い。当然ながら、このことは集団間での多重検定手順の設定にも反映される。例えば、全体集団での治療効果の検出をより重要とみなし、全体集団での検定が有意でない場合にサブ集団での検定を実施する fallback 検定手順などがある（例えば Simon, 2010）。

本研究は、fallback 手順のような全体集団で治療効果が有意でない場合にサブ集団での治療効果を推定する問題を考える。上で述べたような all-comers 試験の性質を踏まえると、サブ集団での治療効果の推定は、全体集団での治療効果が有意でないという事象のもとで特に重要となり、この事象で条件付けたサブ集団での治療効果の推定が意味をもつであろう。Choai & Matsui (2015) は、サブ集団における治療効果推定のバイアス関数を導出し、バイアス補正の点推定量、さらに、やや特殊なアプローチによる区間推定の方法を提案している。

本研究では、以上の事象の生起に関して確率化を導入するという別の切り口でこの問題にアプローチした (Toyoizumi & Matsui, 2022)。より具体的には、事象の生起確率が全体集団での治療効果の検定統計量 ($Z^{(0)}$ で表す) に依存して変化するものとする (図の実線、縦軸 $h(z^{(0)})$ は全体集団の検定が棄却されない (サブ集団の条件付き推定が行われる) 確率)。すなわち、全体集団の検定に対して、確率 $1 - h(z^{(0)})$



を検定関数に用いたランダム化検定 (randomized test) の実施を考える。

もちろん、実際の臨床試験では、全体集団の治療効果に対して通常の (確率化なしの) 検定 (図の点線に基づく検定) が実施される。これに対して、本研究のアイデアは、試験終了後のデータ解析において仮想的にランダム化検定を導入してサブ集団での治療効果の推定を行うというものである。Choai & Matsui (2015) は、通常確率化なしのもとでの条件付き推測を最尤法により行う際、 $Z^{(0)}$ の取り得る値が棄却域によって制限されることに起因して、 $Z^{(0)}$ の実現値が棄却限界値に近づくとき推定解が収束しないことを証明している。本研究のアイデアは、確率化を導入することで条件付き推測における $Z^{(0)}$ の取り得る範囲の制限を取

り払い、推定の不安定性を解消しようという試みである。

確率化の導入によって最尤法による推定の安定化（さらには推定の一致性）を見込めることで、区間推定を標準的な漸近近似に基づく最尤法を用いて得ることができると期待される。この種の条件的推定の議論は、逐次デザインや適応的デザインを実施後の治療効果の条件付き推定の議論と類似するが、そこでの主な焦点は点推定でのバイアス補正であり、区間推定はブートストラップなどの標本再抽出法を使って求めるという扱いである。確率化の導入により、点推定と区間推定を切り離して別々のアプローチを適用するのではなく、尤度ベースに両者を求めることができるというのが一つの利点である（併せて計算時間も大きく短縮される）。

Toyoizumi & Matsui (2022)では、確率化に基づく提案法は先行研究と比較して良好な性能を持つことが示されている。なお、確率化の導入は、条件付き推測としての選択的推論 (selective inference) においても議論されており (Tian & Taylor, 2018)、Toyoizumi & Matsui (2022)ではそれとの類似性についても議論している。

確率化のアイデア自体は、逐次デザインや適応的デザインを実施後の治療効果の条件付き推定にも広く適用できるものであり、その意味で汎用性をもった提案とすることができる（この方向での検討は現在進行中）。また、確率化の導入をどう解釈するのか、という点においても検討が進んでおり、例えば、事象の生起に関する不確実性を踏まえた推論という捉え方が可能である。

文献：

1. Choai Y, Matsui S. Estimation of treatment effects in all-comers randomized clinical trials with a predictive marker. *Biometrics* 2015; 71: 25-32.
2. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Personalized Medicine* 2010; 7: 33-47.
3. Tian X, Taylor J. Selective inference with a randomized response. *Annals of Statistics* 2018; 46: 679-710.
4. Toyoizumi K, Matsui S. Bias correction based on weighted likelihood for conditional estimation of subgroup effects in randomized clinical trials. *Statistics in Medicine* 2022; 41: 5276-5289.