

効果予測マーカーを用いたFallback解析の推定バイアス

長愛 有規 総合研究大学院大学 統計科学専攻 5年一貫制博士課程4年

1 はじめに

1.1 がん領域の特徴

分子生物学とバイオテクノロジーの発展により、疾患の進行と関連のある分子レベルの因子に対してその働きを抑制・阻害する分子標的薬の開発が進められている。治療効果には顕著な個人差があると考えられ、その差を捉えるためのマーカーが存在すると報告されている。

1.2 効果予測マーカーとは

治療に対する効果や副作用を予測する指標のこと。統計学的には、治療・対照群とマーカーの交互作用項として表現される。例として、血液検査値、骨密度、SNPsなどが挙げられる。

1.3 Fallback解析とは

マーカーに基づいて治療効果の検定を行なう2段階試験デザインのこと。第1段階目では全体集団で検定を実施し、有意差が見られたら試験を終了する。有意差が見られなかった場合、第2段階目に移行し、既定されたマーカーに対応する部分集団で検定を実施する。

本稿では、Fallback解析における第2段階目での治療効果の推定バイアスについて検討する。

2 シミュレーション

2.1 設定

ここでは2群（治療群・対照群）の無作為化比較試験を考え、2群の差を生存時間で評価する。検定はログランク検定を行なう。また、治療効果を測る指標はハザード比とする。マーカーによって分類される部分集団は2つの集団に分けて考える。治療効果の大きい陽性集団（以下M+集団と書く）と治療効果がほとんど無い陰性集団（以下M-集団と書く）に分けて考える。

シナリオとして、M+集団のハザード比を0.5、M-集団のハザード比を0.8とし、M+集団の全体集団に対する割合を0.5とする（すなわち集団の半分はよく効くという設定）。生存時間は、追跡期間を考慮した右側打ち切りの生存時間データを考える。

Fallback解析では、検定の多重性を考慮し、全体の第1種の過誤を0.05を超えないように調整済みの有意水準を使う必要がある。ここでは第1段階目の全体集団の検定の有意水準を0.03、第2段階目のM+集団の検定の有意水準を0.02として検定を実施した。

2.2 結果

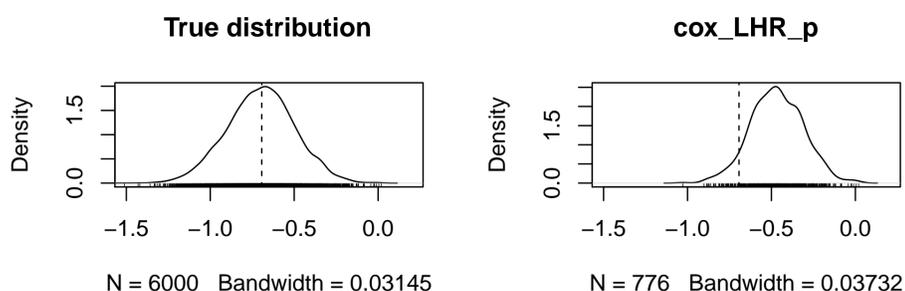


Figure 1: M+集団の対数ハザード比の推定値の分布

Figure 1より、M+集団の対数ハザード比の推定値の分布が正の方向にバイアスがあるのが分かる。これは治療効果を過小評価していることを意味する。

2.3 考察

Fallback解析における第1段階目の全体集団の対数ハザード比の統計量を Z_1 とし、第2段階目のM+集団の対数ハザード比の統計量を Z_2 とする。 Z_1, Z_2 ともに漸近正規性が成り立ち(Collet(2003))、また Z_1 と Z_2 に相関があるので、漸近分布として2変量正規分布の枠組みで捉えることが出来る。今、2変量正規分布の密度関数を $f(z_1, z_2)$ とし、第1段階目での全体集団を検定する有意水準に対応する $1 - \alpha_1/2$ 確率点を c （シミュレーションの設定では $P(Z_1 \leq z_1) = 0.985$ となる点 z_1 が c となる。）とすると、 Z_2 の確率密度関数は

$$tf_{z_2}(z_1, z_2) = \frac{\int_{|z_1| \leq c} f(z_1, z_2) dz_1}{\int_{|z_1| \leq c} \int_{-\infty}^{\infty} f(z_1, z_2) dz_2 dz_1}, \quad -c < z_1 < c, \quad -\infty < z_2 < \infty$$

となる。

2.4 修正切断正規分布

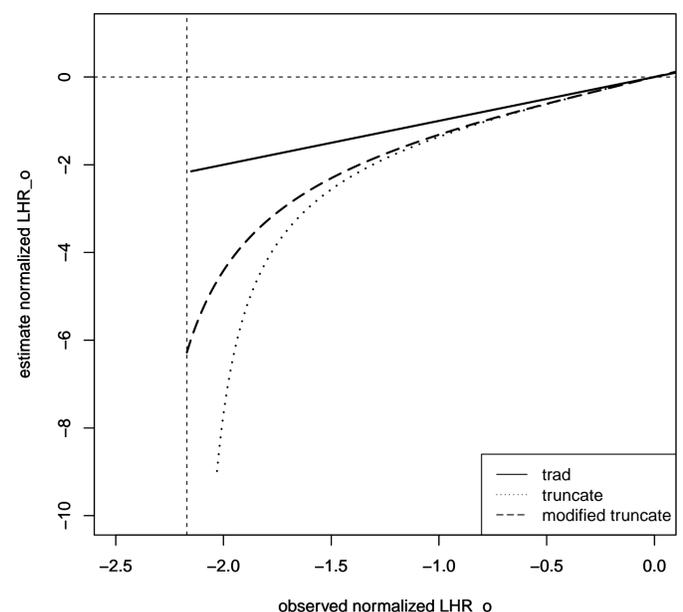


Figure 2: 従来法、切断正規分布、修正切断正規分布による推定の変化

実は、切断正規分布を使って Z_1 と Z_2 のパラメータを最尤推定をすると、特に Z_1 の観察された値 z_1^{obs} が切断点 c に近い時に、無限大へ発散することが示される。これを防ぐために、提案手法として、観察された値と切断点との距離に応じた補正をかけた修正切断正規分布を考えた。この補正によって、観察された値が切断点に近くても、推定値が無限大に発散することなく、かつ現実的な仮定のもとでの真値を捉えることが出来る。現在は、アルファエラーをインフレさせることなく、被覆確率を保ち、検出力を上げるような補正方法を模索中である。

参考文献

- Collet, D.(2003). *Modelling Survival Data in Medical Research*, 2nd ed., Chapman and Hall/CRC.
- Mok, T. S. et al.(2009). Gefitinib or Carboplatin Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma, *The New England Journal of Medicine*, **361**, 947-957.
- Simon, R. and Wang, S. J.(2006). Use of genomic signatures in therapeutics development in oncology and other diseases, *The Pharmacogenomics Journal*, **6**, 166-173.