

# 動機

- より短期的な評価は、倫理的な観点でも経済的な観点でも望ましい
  - 倫理的: 試験期間の短縮により患者さんの負担減
  - 経済的: 試験にかかる様々な費用・リソースの抑制
- 一方で、必ずしも短期的な評価が、長期的な有効性を代替するとは限らない
  - そもそも代替するって？
- まず、「単一試験における代替性の評価及びエンドポイント間の推測」について議論する
  - Alonso et al. (2017)の事例をベースに

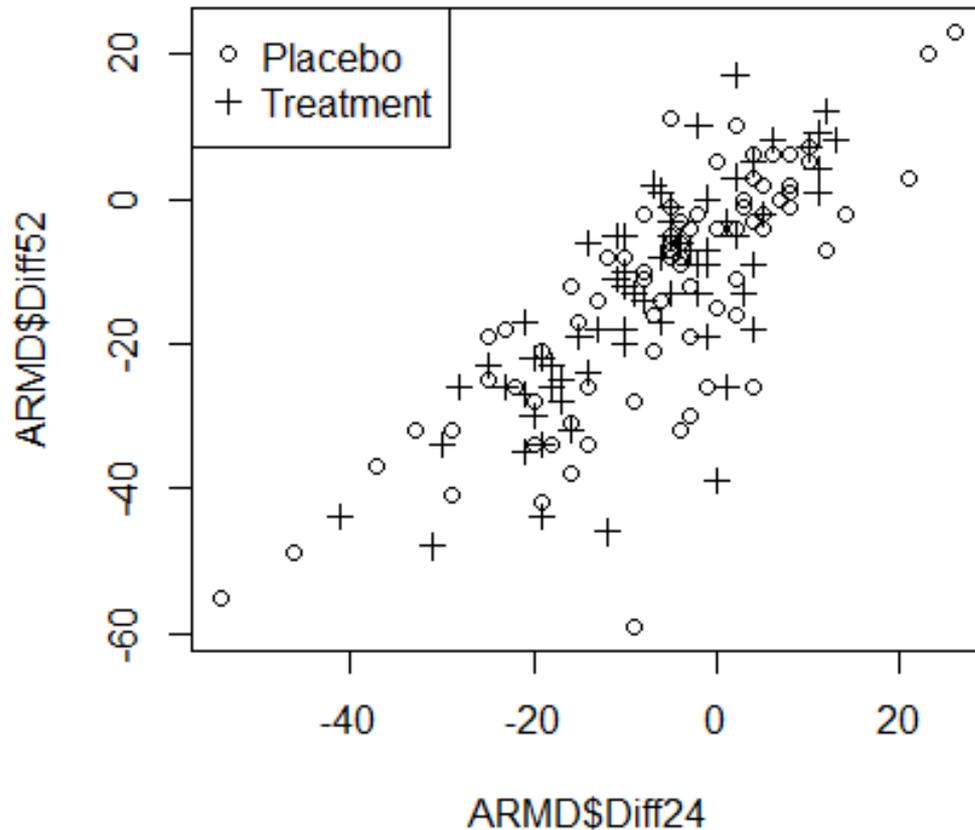
# 代替性の評価及びエンドポイント間の 推測における手法

- Prentice criteria
- Relative effect (RE)
- Adjusted association (AA)
- Meta-analysis approach

# 仮想試験概要

- 目的: Treatmentの有効性を検証
- 群数 (Z): 2群 (Placebo, Treatment)
- 施設数 (i): 29
- 例数 (j): 154 (Placebo: 81, Treatment: 73)
- 評価項目: Visual acuity (視力) (連続量) (大きいほど良い)
- 主要エンドポイント (T): 52週のVisual acuityの変化量
- 代替エンドポイント (S): 24週のVisual acuityの変化量

# 仮想試験概要



全体の相関係数=0.7815

Placeboの相関係数=0.7909

Treatmentの相関係数=0.7700

# Prentice criteria

以下のPrentice criteriaが全て満たされた場合にSをTの良いSurrogate endpointと定義する。

$$f(S|Z) \neq f(S) - \textcircled{1}$$

$$f(T|Z) \neq f(T) - \textcircled{2}$$

$$f(T|S) \neq f(T) - \textcircled{3}$$

$$f(T|S, Z) = f(T|S) - \textcircled{4}$$

$f$ : 確率(密度)関数

# Prentice criteria

$$S_j = \mu_S + \alpha Z_j + \varepsilon_{S_j} - \textcircled{1}$$

$$T_j = \mu_T + \beta Z_j + \varepsilon_{T_j} - \textcircled{2}$$

$$\begin{pmatrix} \varepsilon_{S_j}, \varepsilon_{T_j} \end{pmatrix} \sim N \begin{pmatrix} \sigma_{SS} & \sigma_{ST} \\ \sigma_{ST} & \sigma_{TT} \end{pmatrix}$$

$$T_j = \mu + \gamma S_j + \varepsilon_j - \textcircled{3}$$

$$T_j = \tilde{\mu}_T + \beta_S Z_j + \gamma_Z S_j + \tilde{\varepsilon}_{T_j} - \textcircled{4}$$

以下の基準が満たされた場合にPrentice criteriaが全て満たされたと判定する。

1.  $H_0: \alpha = 0, H_0: \beta = 0, H_0: \gamma = 0$ が棄却される
2.  $H_0: \beta_S = 0$ が棄却されない

# Relative effect (RE)

## Adjusted association (AA)

Relative effect (RE)は、Tに対する治療効果とSに対する治療効果の比で定義される。

$$RE(T, S, Z) = \frac{\beta}{\alpha}$$

Adjusted association (AA)は、治療効果で条件付けた上でのSとTの個人レベルの相関係数で定義される。

$$\rho_Z = r(S, T | Z) = \frac{\sigma_{ST}}{\sqrt{\sigma_{SS}\sigma_{TT}}}$$

# 仮想試験の解析結果

	Estimate	95%CI	P-value
$\hat{\alpha}$	-0.6767		0.5162
$\hat{\beta}$	-0.2714		0.8302
$\hat{\gamma}$	0.9486		<0.0001
$\widehat{\beta}_S$	0.3715		0.6395
RE	0.4011	[-2.4176, 3.2198]	
AA	0.7818	[0.7116, 0.8365]	

• Prentice criteria :

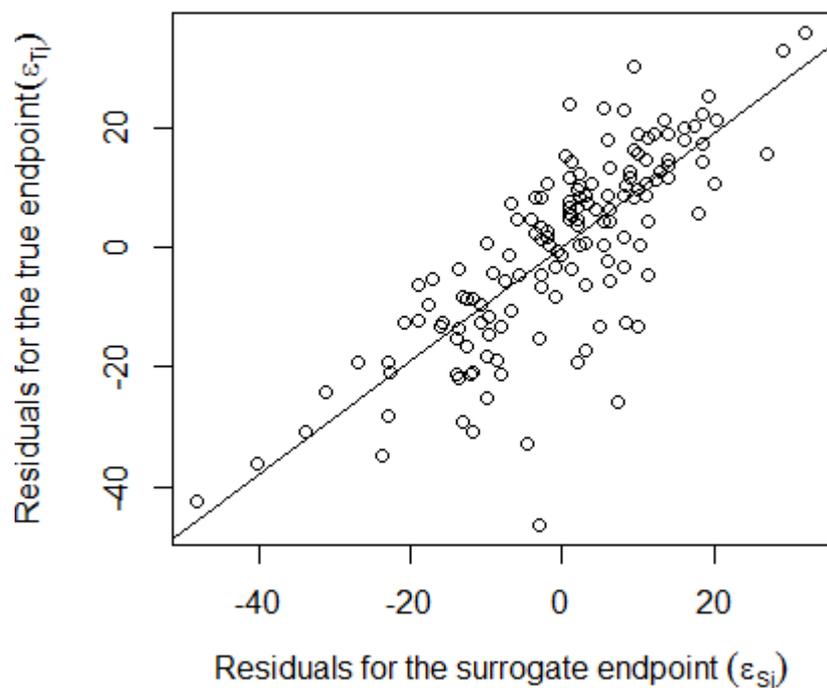
$\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\beta}$  の p-value の結果から prentice criteria の ①, ② は満たされない。  
従って、S は T の良い代替エンドポイントとは言えない。

• RE/AA:

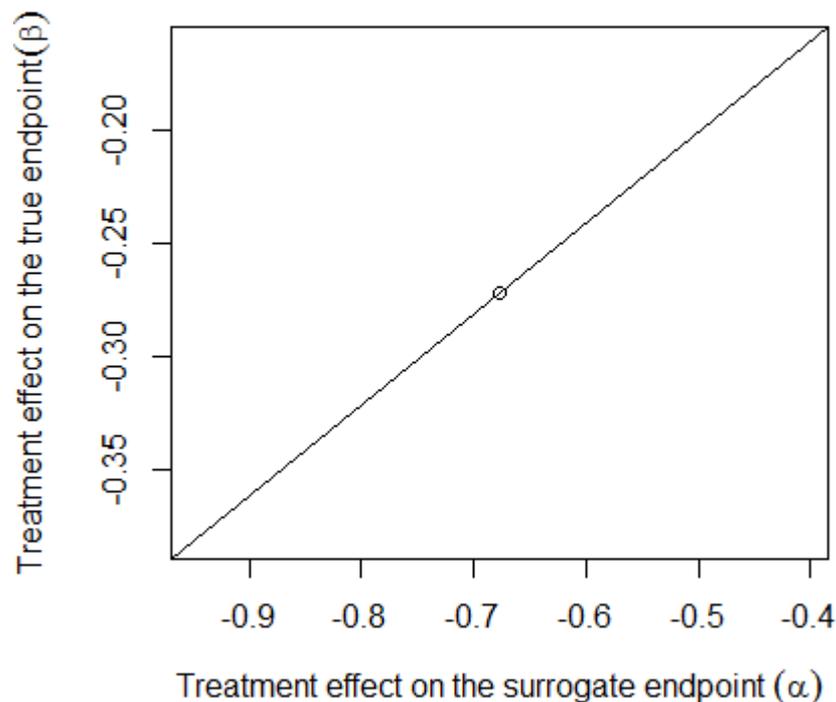
RE の結果から T の治療効果は S の治療効果の 0.4 倍であったが、95%CI が大きかった。  
AA の結果から個人の S の結果が得られた場合に控えめな精度で T の結果を予測できると考えられる。

# Relative effect (RE) Adjusted association (AA)

Adjusted Association ( $\rho_Z$ )



Relative Effect (RE)



# Meta-analysis

- 1施設を1試験と考慮してMeta-analysis approachを適用する。
- 考えられるモデル
  - Mixed effect vs Fixed effect
  - Full vs Reduced
  - Bivariate vs Univariate
  - Weighted vs Unweighted

# Meta-analysis

- Weighted reduced bivariate fixed-effects model
- Stage 1

$$\begin{aligned}S_{ij} &= \mu_S + \alpha_i Z_{ij} + \varepsilon_{S_{ij}} \\T_{ij} &= \mu_T + \beta_i Z_{ij} + \varepsilon_{T_{ij}} \\ \left( \varepsilon_{S_{ij}}, \varepsilon_{T_{ij}} \right) &\sim N \begin{pmatrix} \sigma_{SS} & \sigma_{ST} \\ \sigma_{ST} & \sigma_{TT} \end{pmatrix}\end{aligned}$$

- Stage 2

$$\beta_i = \lambda_0 + \lambda_1 \alpha_i + \varepsilon_i$$

各施設の症例数を重みとする。

# Meta-analysis

- Trial-level surrogacy

$R_{trial}^2$  = Stage 2のモデルの決定係数

$$95\%CI: R_{trial}^2 \pm 1.96 \sqrt{\frac{4R_{trial}^2(1 - R_{trial}^2)^2}{N_{trial} - 3}}$$

- Individual-level surrogacy

$$R_{indiv}^2 = \frac{\sigma_{ST}^2}{\sigma_{SS}\sigma_{TT}}$$

$$95\%CI: R_{indiv}^2 \pm 1.96 \sqrt{\frac{4R_{indiv}^2(1 - R_{indiv}^2)^2}{N_{total} - 3}}$$

- $R_{trial}^2$  ( $R_{indiv}^2$ ) が1に近ければ試験(個人)レベルで代替性が高いと考えられる。

# Meta-analysis

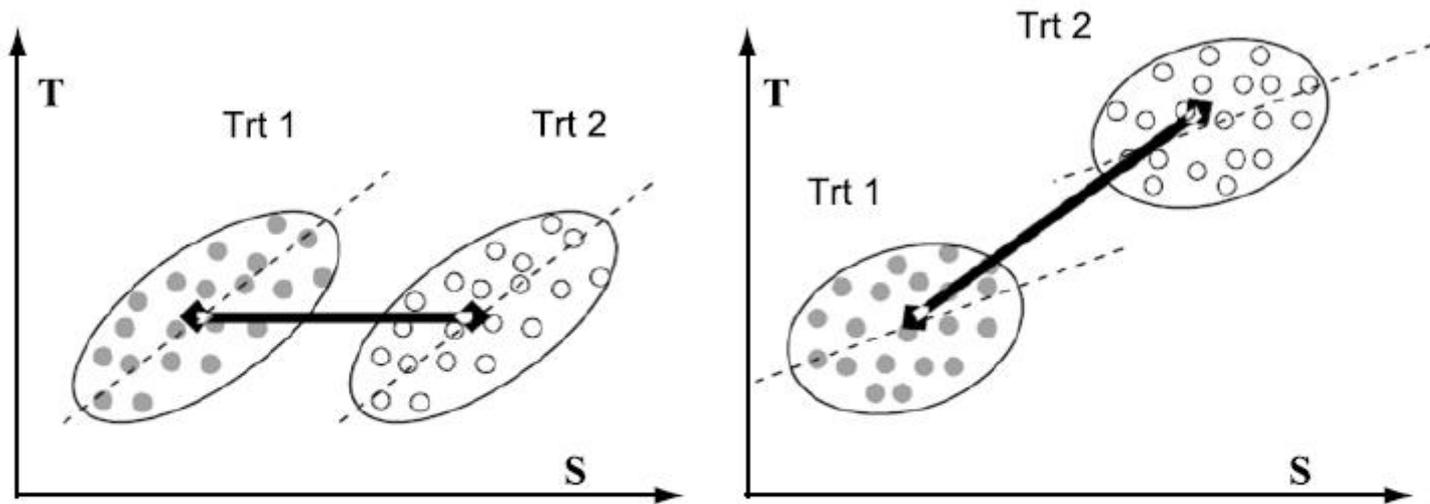


図 4. 個人レベルの代替性と試験レベルの代替性の概念図 (Collette et al. 2006, Figure 1 より引用). 縦軸に真のエンドポイント, 横軸に代替エンドポイントをとった個人データの散布図. 円で囲んだ部分が一つの治療群を表す.

個人レベルの代替性 (点線): 高い  
試験レベルの代替性 (太線): 低い

個人レベルの代替性 (点線): 低い  
試験レベルの代替性 (太線): 高い

田中ら (2010)より引用

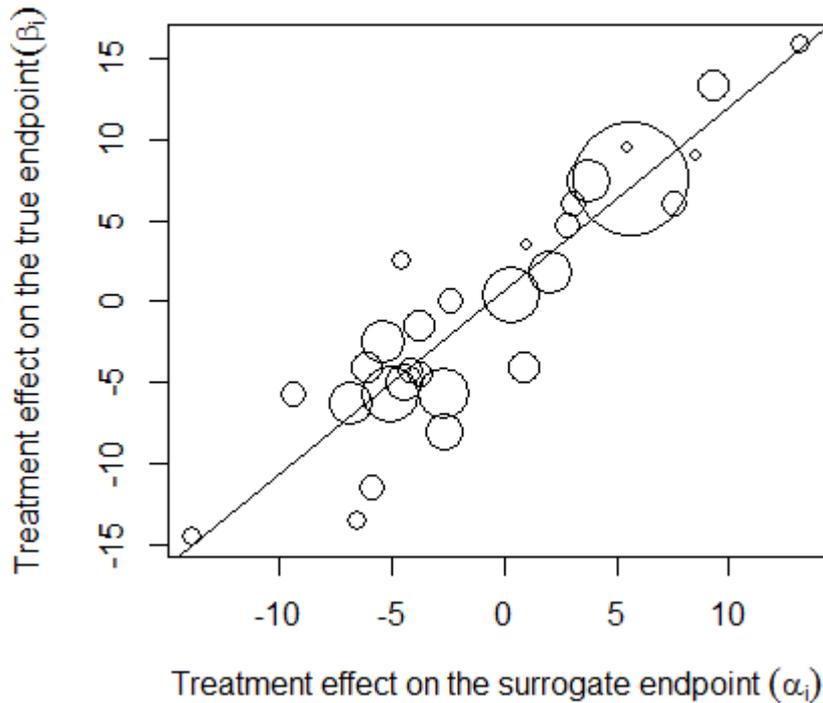
# Meta-analysis

	Estimate	95%CI
$\widehat{R}_{trial}^2$	0.8364	[0.7214, 0.9514]
$\widehat{R}_{indiv}^2$	0.5627	[0.4581, 0.6674]

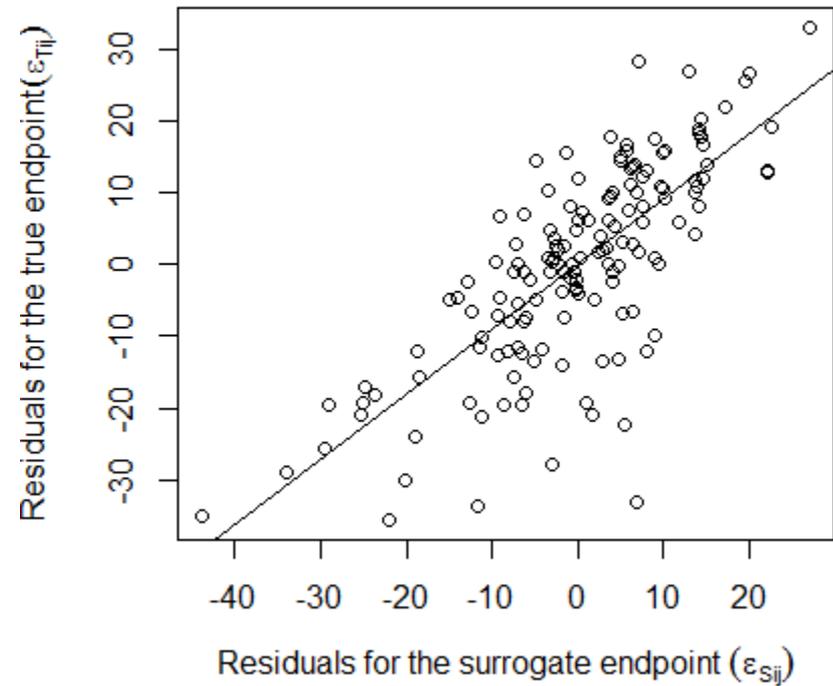
- Trial level:  
代替性は高め
- Individual level:  
代替性は控えめ

# Meta-analysis

**Trial-level surrogacy**



**Individual-level surrogacy**



# 結果まとめ

	Estimate	95%CI	P-value
$\hat{\alpha}$	-0.6767		0.5162
$\hat{\beta}$	-0.2714		0.8302
$\hat{\gamma}$	0.9486		<0.0001
$\widehat{\beta}_S$	0.3715		0.6395
RE	0.4011	[-2.4176 , 3.2198]	
AA	0.7818	[0.7116, 0.8365]	
$\widehat{R}_{trial}^2$	0.8364	[0.7214, 0.9514]	
$\widehat{R}_{indiv}^2$	0.5627	[0.4581, 0.6674]	

# ディスカッション1: 手法の比較

- 下記の手法のメリット・デメリット・利用可能性
  - Prentice criteria
  - RE/AA
  - Meta-analysis

# ディスカッション2:代替エンドポイントとしての利用可能性

- Sを次試験(検証試験)のエンドポイントとして設定できるか
  - 事例の結果では設定できるか
  - 設定するために必要な条件とは
    - 各指標の必要な結果は？
    - 予測精度は？
    - その他に必要な条件は？

# 参考文献

- Alonso et al. (2017) Applied Surrogate Endpoint Evaluation Methods with SAS and R, CRC Press.
- 田中ら (2010) 代替エンドポイントの評価のための統計的基準とその適用事例, 「計量生物学」, 31 (1), 23-48.