

# 抗悪性腫瘍薬の開発における 臨床試験エンドポイント

- 一般的には, 全生存期間 (OS) が真のエンドポイントとして考えられている.
  - OSの定義: ランダム化からあらゆる原因による死亡までの期間
- OS を主要評価項目とした臨床試験を実施する場合, がん腫によっては, 非常に試験期間が長くなってしまふ.
- 無増悪生存期間 (PFS) や無病生存期間 (DFS), 客観的奏効率など, OSよりも短期間で評価可能なエンドポイントを主要評価項目とした臨床試験の実施が検討されることが多い.

# 代替性評価の一例

- Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) グループが early stage の大腸癌患者のデータセットを作成している。
  - 患者背景情報, 疾患特性, 治療, バイオマーカー, 有害事象, 再発及び死亡に関する情報などが記録されている.
- 過去15年間にわたって, early stage の大腸癌に関する様々な科学的な問題に対して, ACCENT データセットを利用した議論が行われてきた。
  - その一つが, OS に対するDFS の代替性評価である.

# 事例で取り扱う 代替性評価指標の紹介

# Freedman et al. 1992 の方法

$$T = \mu_T + \beta_R R + \varepsilon_T$$

$$T = \mu_T^* + \beta_R^* R + \beta_S^* S + \varepsilon_T^*$$

- $T$  は真のエンドポイント,  $R$  は治療,  $S$  は代替エンドポイント
- $\beta_R$  は真のエンドポイントへの治療効果,  $\beta_R^*$  は代替エンドポイントを調整したもとの真のエンドポイントへの治療効果
- 代替性の程度を定量化する指標として, proportion of treatment effect explained (PTE) を提案した.

$$\text{PTE} = 1 - \frac{\beta_R^*}{\beta_R}$$

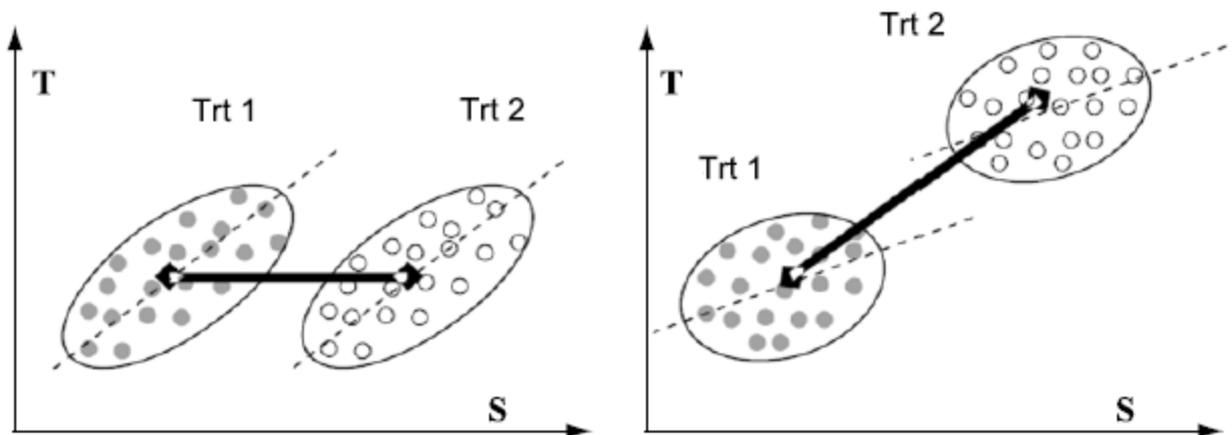
# Burzykowski et al. (2001) の方法

- Buyse et al. (2000) は, 真のエンドポイント及び代替エンドポイントがいずれも正規分布に従う場合に, 階層モデルの枠組みを用いて, エンドポイント間の試験レベル及び個人レベルでの相関の観点から, 代替エンドポイントの妥当性を定義した (後述).
- Burzykowski et al. は, Buyse et al. の階層モデルについて, 真のエンドポイント及び代替エンドポイントが time-to-event 型のエンドポイントである場合に拡張した.

# 個人レベルの代替性と 試験レベルの代替性

- 個人レベルの代替性とは、治療群内で、 $S$  がどれだけ  $T$  を予測するものかを表すものである。
  - 治療群内で、 $S$  と  $T$  の間に強い関連があれば、個人レベルの代替性は高いといえる。
- 試験レベルの代替性とは、ある試験での  $S$  での (平均) 治療効果が  $T$  での (平均) 治療効果をどれだけ予測するものかを表すものである。
  - 試験内で、 $S$  での治療効果と  $T$  での治療効果の間に強い関連があれば、試験レベルでの代替性は高いといえる。

左は  
個人レベル高  
試験レベル低



右は  
個人レベル低  
試験レベル高

Sargent DJ, et al. J Clin Oncol 2005  
Sargent DJ, et al. J Clin Oncol 2007  
de Gramont A, et al. J Clin Oncol 2010  
の研究報告

# 研究対象データ

**Table 1. Trials Included**

| Trial                      | Accrual Period | Treatment Arm(s)                      | No. of Patients |
|----------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------|
| NSABP C01 <sup>14</sup>    | 1977-1983      | Control v MOF                         | 724             |
| NCCTG 784852 <sup>15</sup> | 1978-1984      | Control v FU/LEV                      | 247             |
| FFCD <sup>16</sup>         | 1982-1990      | Control v FU/LV                       | 239             |
| NSABP C02 <sup>17</sup>    | 1984-1988      | Control v PVI/FU                      | 896             |
| INT 0035 <sup>18</sup>     | 1984-1987      | Control v FU/LEV                      | 926             |
| Siena <sup>19</sup>        | 1985-1990      | Control v FU/LV                       | 256             |
| NCIC <sup>16</sup>         | 1987-1992      | Control v FU/LV                       | 359             |
| NSABP C03 <sup>20</sup>    | 1987-1989      | MOF v FU/LV                           | 1,042           |
| NCCTG 874651 <sup>21</sup> | 1988-1989      | Control v FU/LV                       | 408             |
| GIVIO <sup>16</sup>        | 1989-1992      | Control v FU/LV                       | 867             |
| NCCTG 894651 <sup>22</sup> | 1989-1991      | FU/LV ± LEV for 6 or 12 months        | 915             |
| NSABP C04 <sup>23</sup>    | 1989-1990      | FU/LEV v FU/LV v FU/LV/LEV            | 2,083           |
| INT 0089 <sup>24</sup>     | 1990-1992      | FU/LEV v FU/LV (HD or LD) v FU/LV/LEV | 3,561           |
| NSABP C05 <sup>25</sup>    | 1991-1994      | FU/LV v FU/LV + IFN                   | 2,136           |
| NCCTG 914653 <sup>26</sup> | 1993-1998      | FU/LV + high-dose or standard LEV     | 878             |
| SWOG 9415 <sup>27</sup>    | 1994-1999      | Bolus v infusional FU/LEV/LV          | 939             |
| QUASAR <sup>29</sup>       | 1994-1997      | FU/LV (HD or LD) ± LEV                | 3,517           |
| GERCOR <sup>23</sup>       | 1996-1999      | Bolus v infusional FU/LV              | 905             |
| <b>Total</b>               |                |                                       | <b>20,898</b>   |

Phase III  
18試験

1977-1999

Abbreviations: NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; FFCD, Fondation Française de Cancerologie Digestive; INT, Intergroup; NCIC, National Cancer Institute of Canada; GIVIO, Grupo Interdisciplinare Valutazione Interventi Oncologia; SWOG, Southwest Oncology Group; QUASAR, Quick and Simple and Reliable; GERCOR, Groupe d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie et Radiothérapie; MOF, semustine, vincristine, and fluorouracil; FU, fluorouracil; LEV, levamisole; PVI, portal vein infusion; LV, leucovorin; HD, high dose; LD, low dose; IFN, interferon alfa-2a.

# 患者背景情報

| Characteristic            | %  |
|---------------------------|----|
| Age, years                |    |
| < 50                      | 16 |
| 50-59                     | 26 |
| 60-69                     | 39 |
| ≥ 70                      | 19 |
| Sex                       |    |
| Male                      | 55 |
| Female                    | 45 |
| Stage                     |    |
| I                         | 1  |
| II                        | 33 |
| III                       | 66 |
| Treatment                 |    |
| Surgery alone             | 12 |
| Surgery plus chemotherapy | 88 |

# 群ごとの評価

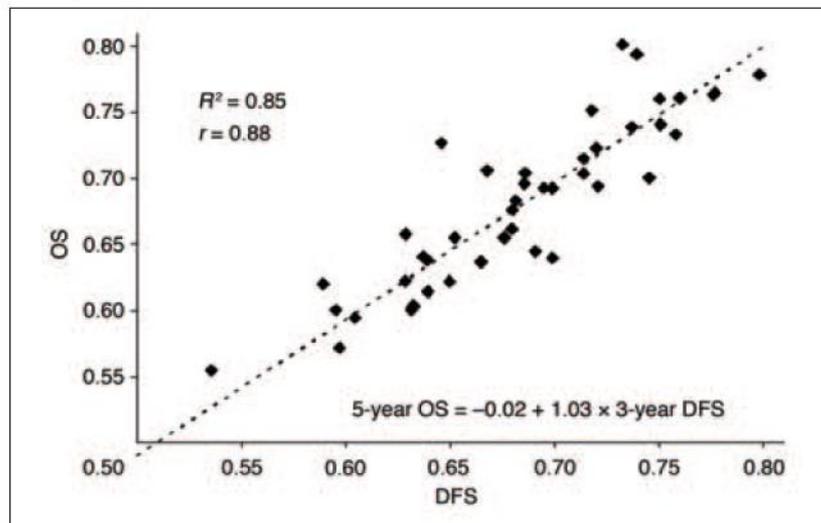


Fig 1. Three-year disease-free survival (DFS) versus 5-year overall survival (OS) by study arm.

- $R^2$ : 寄与率 (重み付き線形回帰) = 0.85
  - 重みは, データ発生元の試験のサンプルサイズ
- $r$ : Spearman 順位相関係数 = 0.88
- 33/43群において, 3年DFS率と5年OS率の差が3%以下であり, 全群における差の最大値は8%

# 試験ごとの評価

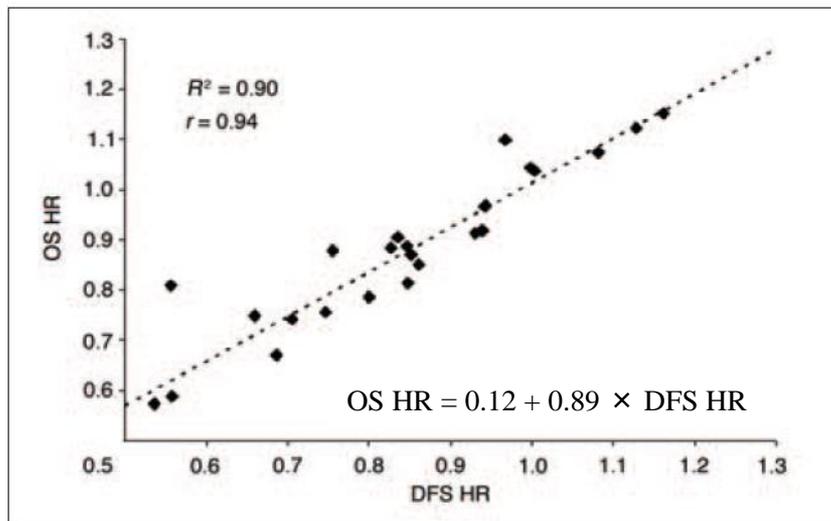


Fig 2. Disease-free survival (DFS) versus overall survival (OS) hazard ratios (HR) by trial.

- $R^2 = 0.90$
- $r = 0.94$
- 重み付き線形回帰における切片のSEは0.056, 傾きのSEは0.061であり, いずれの係数も統計学的に有意であった (0 及び1 に対して).
  - 重みは, データ発生元の試験のサンプルサイズ
- 表3は, DFSのハザード比より予測したOSのハザード比と95%信頼区間を示している.

Table 3. Predicted OS Hazard Ratios Based on DFS Hazard Ratios

| Observed DFS Hazard Ratio | Predicted OS |              |
|---------------------------|--------------|--------------|
|                           | Hazard Ratio | 95% PI*      |
| 0.50                      | 0.57         | 0.49 to 0.65 |
| 0.60                      | 0.65         | 0.58 to 0.73 |
| 0.70                      | 0.74         | 0.68 to 0.81 |
| 0.80                      | 0.83         | 0.77 to 0.90 |
| 0.90                      | 0.92         | 0.86 to 0.99 |
| 1.0                       | 1.01         | 0.95 to 1.08 |

Abbreviations: OS, overall survival; DFS, disease-free survival.

\*95% prediction intervals (PIs) based on a trial of 2,000 patients.

# モデルバリデーション結果

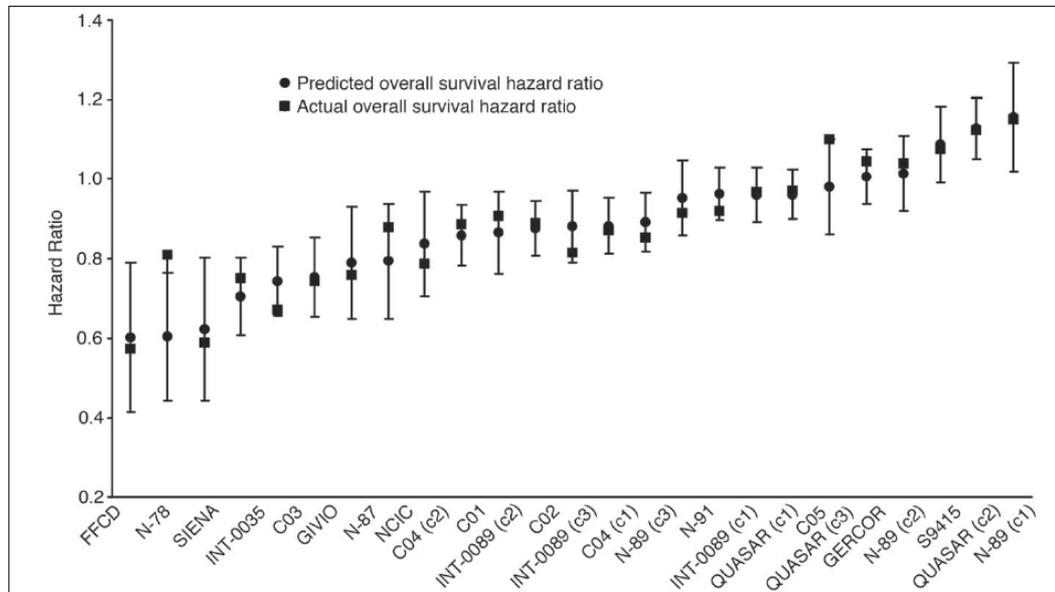


Fig 3. Predicted (with 95% prediction intervals) versus actual hazard ratios by trial. FFCD, Fondation Française de Cancérologie Digestive.

- 重み付き線形回帰に対するleave-one-out cross-validationの結果, 24/25試験において, OSのハザード比の実測値は95%予測区間に含まれた.

# ステージ2 とステージ3 の比較

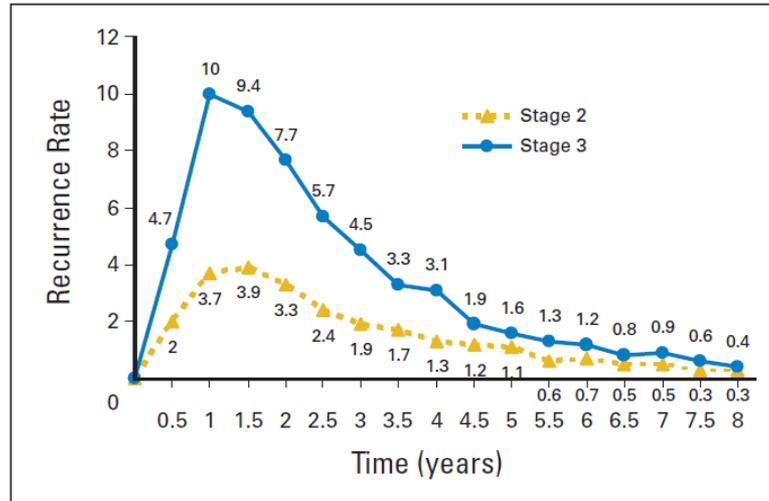
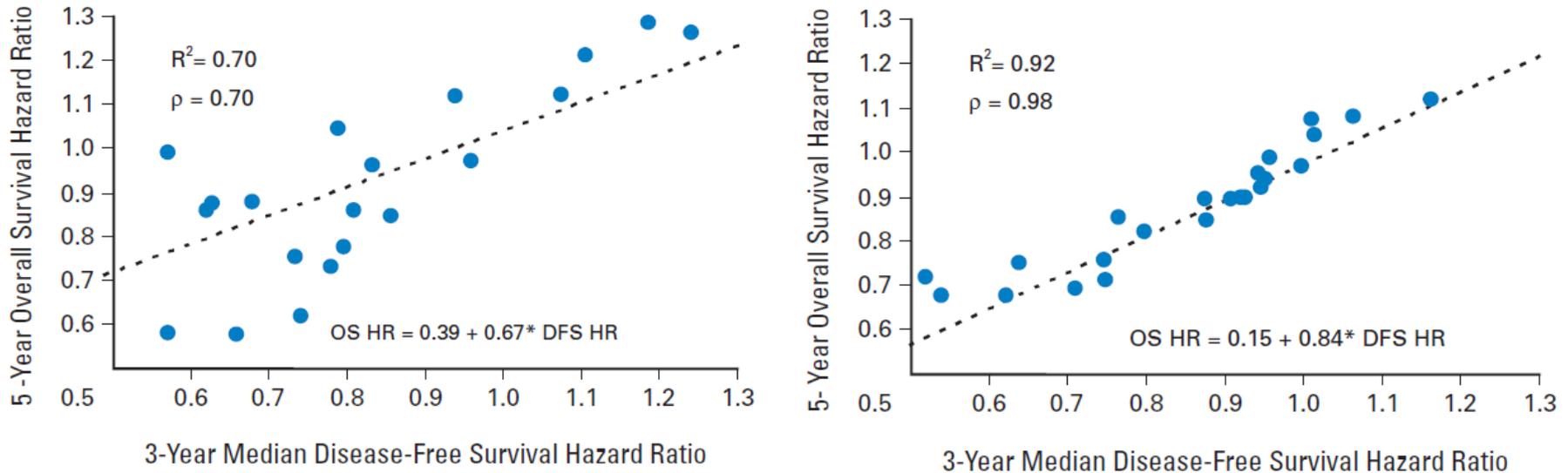


Fig 1. Recurrence rate by stage and time from random assignment. Risk of recurrence in each 6-month interval after random assignment among those remaining recurrence free at the start of each interval, by time and stage.

- 最初の3年間における再発割合は、ステージ2 の患者で74%、ステージ3 の患者で82%
- 再発せずに死亡した患者の割合は、ステージ2 の患者で32%、ステージ3 の患者で16%

# ステージ2 とステージ3 の比較



**Fig 2.** Hazard ratios (HRs) for 3-year disease-free survival (DFS) v 5-year overall survival (OS) by stage for 25 within-trial comparisons. (A) Stage II patients; (B) stage III patients.

- $R^2 = 0.70$  (ステージ2),  $0.92$  (ステージ3)
- $r = 0.70$  (ステージ2),  $0.98$  (ステージ3)

# 代替性評価指標に基づく評価

- Freedman et al. (1992) が提案した proportion of treatment effect explained (PTE)

- 全体 > 100%\*, ステージごとの結果は不明

- ※: 治療効果の推定値がマイナスとなったため.

代替性があるなら100%,  
代替性がないなら0%

- Burzykowski et al. (2001) が提案した相関係数

- 個別レベル

- 全体: 0.873 [0.869, 0.877], ステージごとの結果は不明

- 試験レベル

- 全体: 0.78 [0.60, 0.96], ステージ2: 0.70 [0.47, 0.93],  
ステージ3: 0.88 [0.78, 0.98]

- DFS 及び OS に対する検定結果の一致試験数

- 全体: 23/25 試験, ステージ2: 22/25 試験, ステージ3: 20/25 試験

# フォローアップ期間の変更

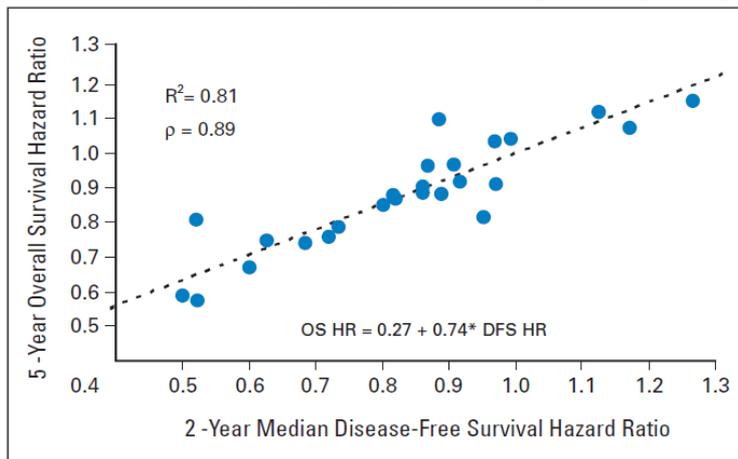


Fig 3. Hazard ratios (HRs) for 2-year median disease-free survival (DFS) v 5-year overall survival (OS) for 25 within-trial comparisons.

Table 3. Association Measures for Other Time Points and Outcome Measures

| Measure                           | DFS 3-Year Minimum |              | DFS 3-Year Median |              | DFS 2-Year Median |              | DFS 1-Year Minimum |              | OS 3-Year Minimum |              | OS 3-Year Median |              | OS 2-Year Minimum |              |
|-----------------------------------|--------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                                   | Estimate           | 95% CI       | Estimate          | 95% CI       | Estimate          | 95% CI       | Estimate           | 95% CI       | Estimate          | 95% CI       | Estimate         | 95% CI       | Estimate          | 95% CI       |
| 5-year OS rate* ( $R^2$ ; n = 43) | 0.85               | 0.75 to 0.90 | 0.85              | 0.75 to 0.89 | 0.74              | 0.58 to 0.82 | 0.62               | 0.41 to 0.73 | 0.96              | 0.94 to 0.97 | 0.93             | 0.88 to 0.95 | 0.85              | 0.75 to 0.89 |
| 5-year OS:† HR ( $R^2$ ; n = 25)  | 0.92               | 0.82 to 0.94 | 0.90              | 0.80 to 0.94 | 0.81              | 0.63 to 0.88 | 0.86               | 0.72 to 0.91 | 0.93              | 0.85 to 0.95 | 0.69             | 0.43 to 0.80 | 0.78              | 0.57 to 0.86 |
| Trial level concordance‡          | 23/25              |              | 23/25             |              | 23/25             |              | 22/25              |              | 22/25             |              | 21/25            |              | 19/25             |              |
| Trial level association§          | 0.81               | 0.66 to 0.97 | 0.78              | 0.60 to 0.96 | 0.72              | 0.51 to 0.94 | 0.68               | 0.43 to 0.92 | NA                |              | NA               |              | NA                |              |
| Positive predictive value,   %    | 71.4               |              | 71.4              |              | 71.4              |              | 62.5               |              | 62.5              |              | 60.0             |              | 40.0              |              |
| Negative predictive value,¶ %     | 100                |              | 100               |              | 100               |              | 100                |              | 100               |              | 90               |              | 85                |              |

Abbreviations: DFS, disease-free survival; OS, overall survival; HR, hazard ratio; NA, not applicable (formal surrogacy model cannot assess the association of an end point with itself at an earlier time).

\*Correlation between absolute rate for each end point and the 5-year median OS, by arm; based on 43 individual treatment arms.

†Correlation between the within-trial HR for each end point and the within-trial HR for OS after 5-year median follow-up; based on 25 within-trial comparisons.

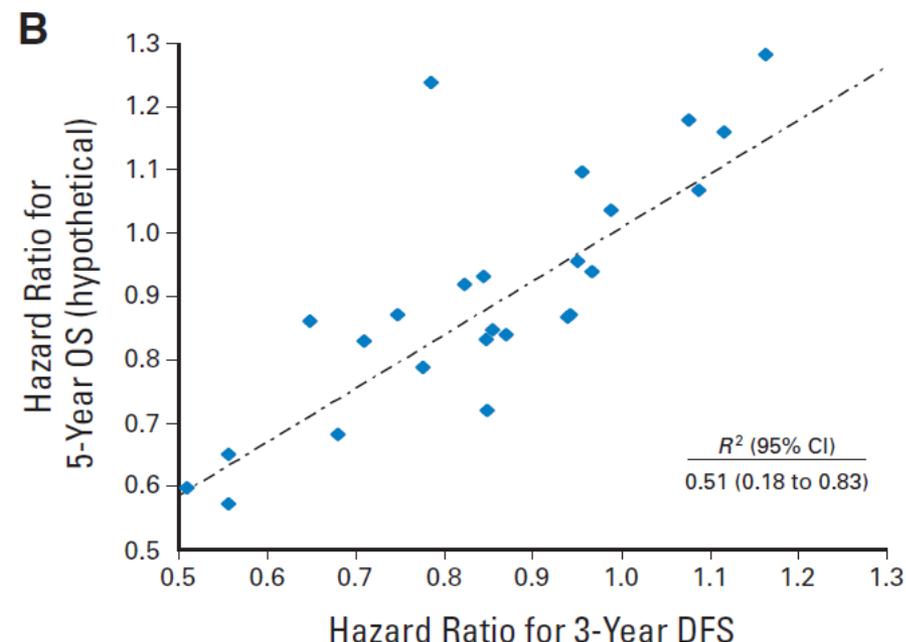
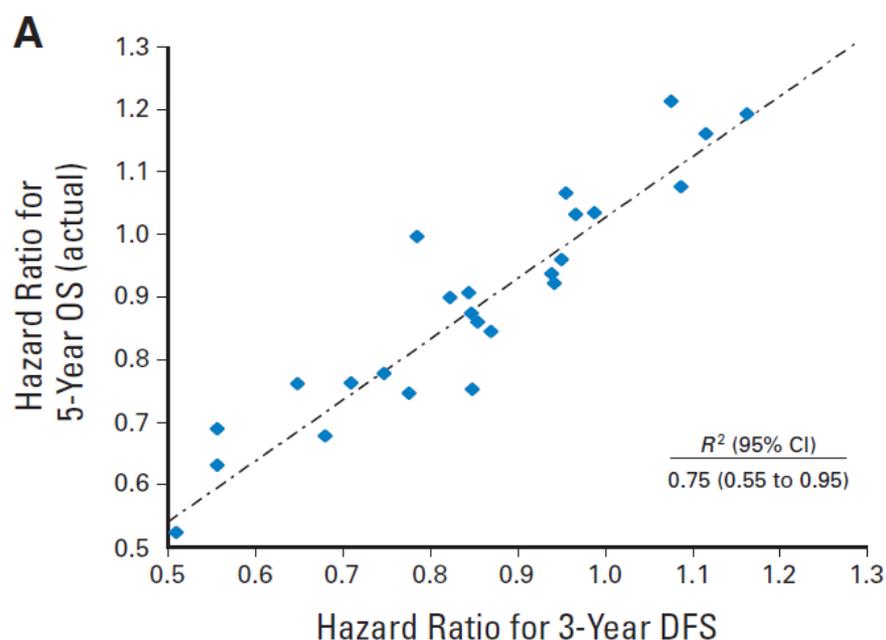
‡Proportion of times a log-rank test for OS after 5-year median follow-up and a log-rank test for that end point reached the same conclusion.

§Association (from 0 to 1) from a bivariate surrogate end point model.<sup>17</sup>

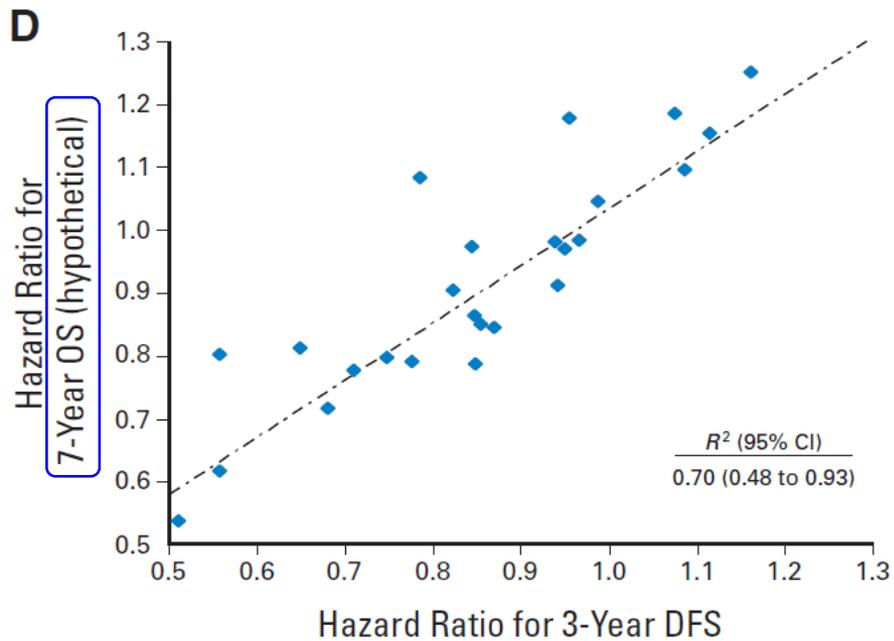
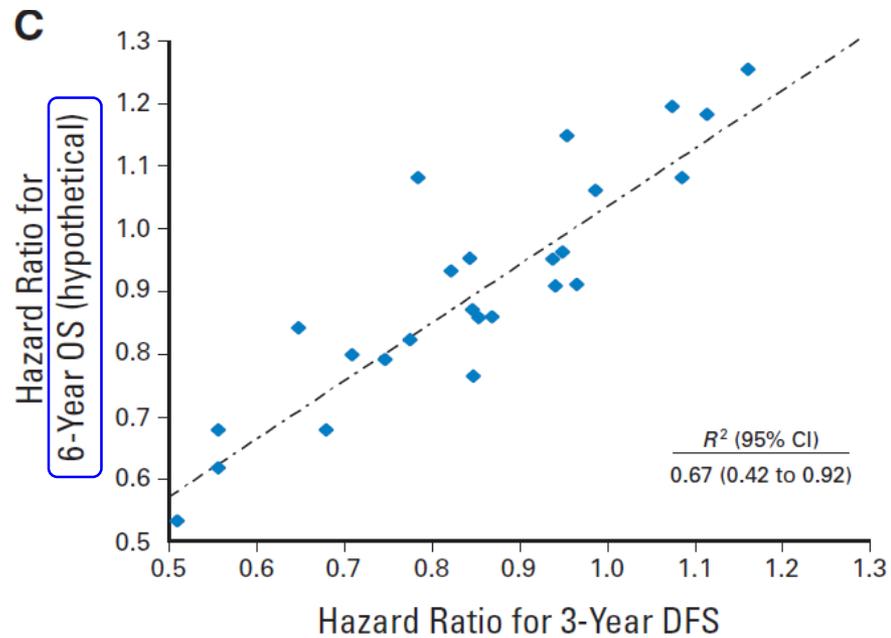
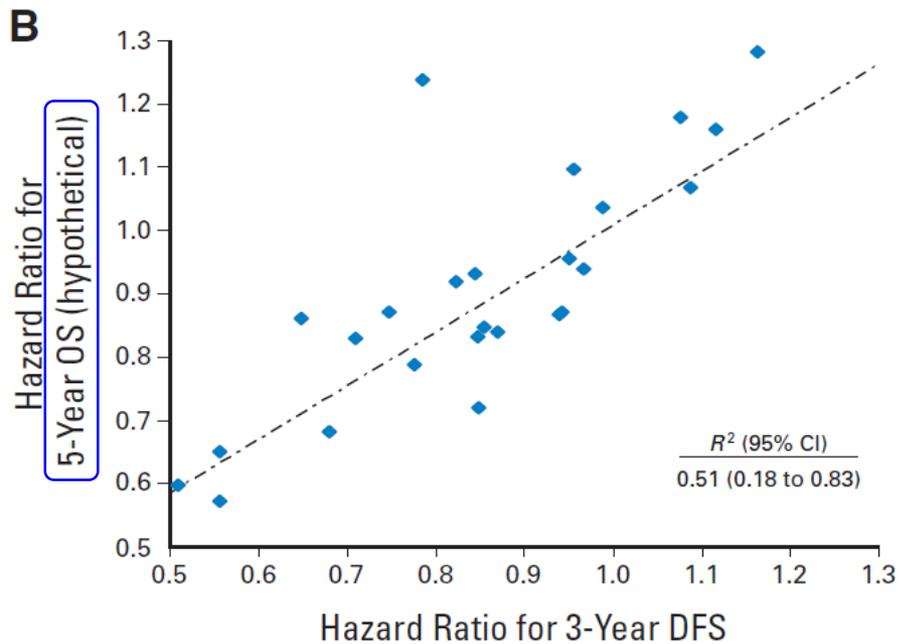
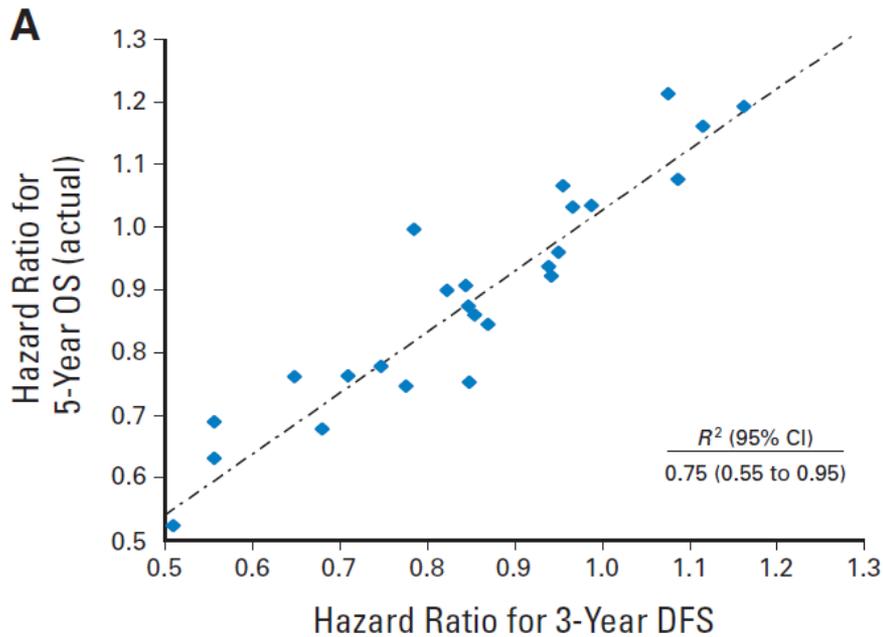
||Proportion of times a trial was positive ( $P \leq .05$ ) for 5-year OS when positive at a given time point and outcome measure.

¶Proportion of times a trial was negative ( $P > .05$ ) for 5-year OS when negative at a given time point and outcome measure.

# 再発後の生存期間の影響



- Bの結果は, Aのデータに対して, 再発から死亡までの期間を2倍した仮想的なデータの解析結果
- 図中の $R^2$ はBurzykowski et al. (2001)が提案した試験レベルの相関係数



# 再発後の生存期間の影響(感度分析)

Table 1. Copula  $R^2$  Values and Corresponding 95% CIs

| Factor  | 5-Year Median OS |              | 6-Year Median OS |              | 7-Year Median OS |              |
|---|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
|   | $R^2$            | 95% CI       | $R^2$            | 95% CI       | $R^2$            | 95% CI       |
| Association with 3-year DFS (median)              |                  |              |                  |              |                  |              |
| Actual data                                       | 0.75             | 0.55 to 0.95 | 0.78             | 0.60 to 0.96 | 0.82             | 0.67 to 0.97 |
| Double TRD  | 0.51             | 0.18 to 0.83 | 0.67             | 0.42 to 0.92 | 0.70             | 0.48 to 0.93 |
| Recurrence dependent                              | 0.54             | 0.23 to 0.85 | 0.64             | 0.37 to 0.91 | 0.76             | 0.56 to 0.95 |
| Stage dependent                                   | 0.44             | 0.10 to 0.78 | 0.61             | 0.32 to 0.89 | 0.68             | 0.43 to 0.92 |
| Treatment dependent (surgery only v chemotherapy) | 0.29             | 0.0 to 0.64  | 0.41             | 0.06 to 0.76 | 0.49             | 0.16 to 0.82 |
| Association with 2-year DFS (median)              |                  |              |                  |              |                  |              |
| Actual data                                       | 0.73             | 0.51 to 0.94 | 0.77             | 0.58 to 0.96 | 0.80             | 0.63 to 0.96 |
| Double TRD  | 0.51             | 0.18 to 0.83 | 0.67             | 0.41 to 0.92 | 0.70             | 0.46 to 0.93 |

Abbreviations: OS, overall survival; DFS, disease-free survival; TRD, time from recurrence to death.

- 再発から死亡までの期間を患者の背景に応じて調整
  - Recurrence dependent: 再発までの時間に応じて
  - Stage dependent: ステージに応じて
  - Treatment dependent: 補助化学療法の実施の有無に応じて
- 調整の程度はACCENTデータセットを用いた先行研究の結果を参考に設定された。

Sargent DJ, et al. Eur J Cancer 2011  
の研究報告

# 研究対象データ

| Trial                     | Accrual Period | # patients | Experimental treatment arm | % stage III |
|---------------------------|----------------|------------|----------------------------|-------------|
| MOSAIC <sup>14</sup>      | 1998-01        | 2246       | FOLFOX4                    | 60          |
| X-ACT <sup>15</sup>       | 1998-01        | 1987       | Capecitabine               | 100         |
| NSABP C-06 <sup>16</sup>  | 1997-99        | 1557       | Uracil/tegafur             | 53          |
| NSABP C-07 <sup>17</sup>  | 2000-02        | 2434       | FLOX                       | 71          |
| CALGB 89803 <sup>18</sup> | 1999-01        | 1264       | IFL                        | 100         |
| PETACC-3 <sup>19</sup>    | 2000-02        | 3188       | FOLFIRI                    | 71          |

Key:

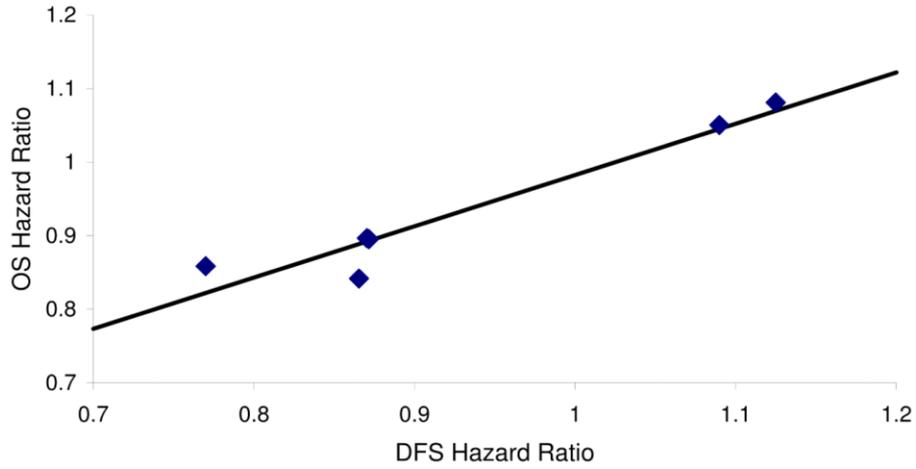
FOLFOX = Oxaliplatin, bolus and infusional 5-FU, Leucovorin

FLOX = Oxaliplatin, bolus 5-FU, Leucovorin

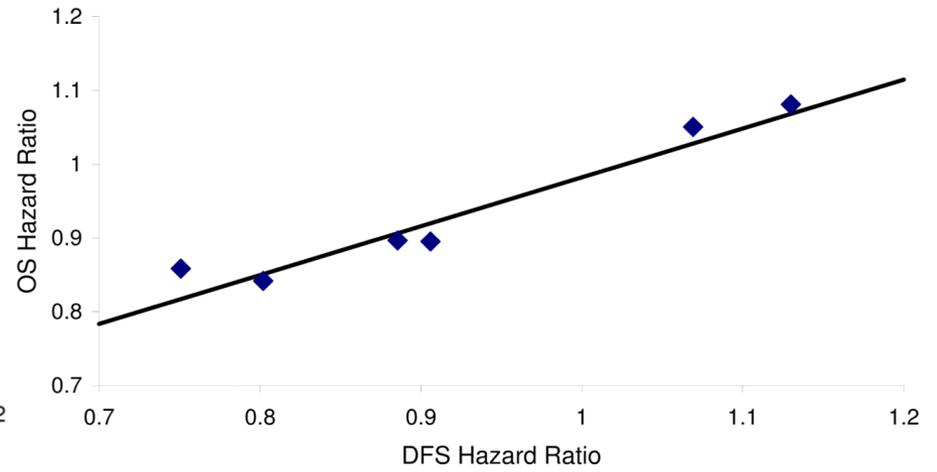
IFL = Irinotecan, bolus 5-FU, Leucovorin

FOLFIRI = Irinotecan, infusional 5-FU, Leucovorin

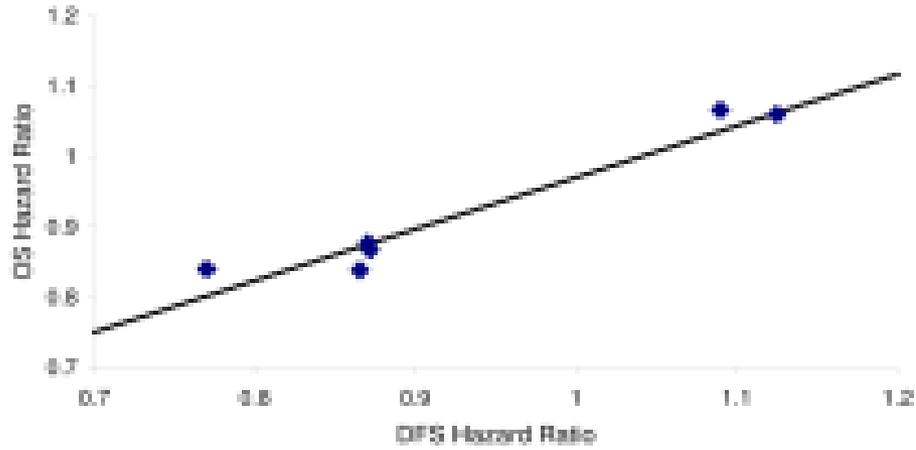
Stage III only - 2yr DFS v. 5yr OS



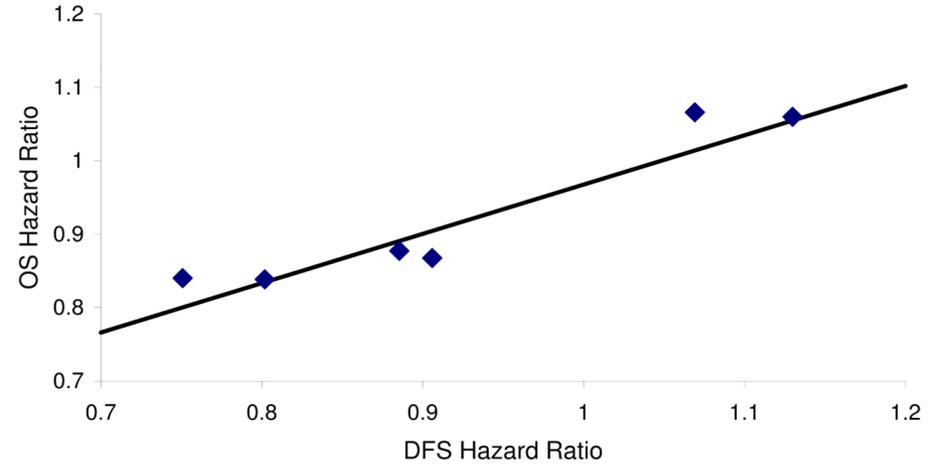
Stage III only - 3yr DFS v. 5yr OS



Stage III only - 2yr DFS v. 6yr OS



Stage III only - 3yr DFS v. 6yr OS



# 代替性評価指標に基づく評価

Association between 2 and 3yr DFS with 5 and 6yr OS, for all patients and stage III patients only

|           |          | All Patients                                |                                   | Stage III Patients                          |                                   |
|-----------|----------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| DFS Years | OS Years | WLS R <sup>2</sup><br>(95% CI) <sup>†</sup> | Copula R <sup>2</sup><br>(95% CI) | WLS R <sup>2</sup><br>(95% CI) <sup>†</sup> | Copula R <sup>2</sup><br>(95% CI) |
| 2         | 5        | 0.58<br>(0.02-1.00)                         | 0.37<br>(0.00-0.98)               | 0.91<br>(0.54-1.00)                         | 0.86<br>(0.64-1.00)               |
| 2         | 6        | 0.76<br>(0.37-1.00)                         | 0.49<br>(0.00-1.00)               | 0.93<br>(0.60-1.00)                         | 0.88<br>(0.70-1.00)               |
| 3         | 5        | 0.60<br>(0.04-1.00)                         | 0.20<br>(0.00-0.78)               | 0.93<br>(0.78-1.00)                         | 0.81<br>(0.54-1.00)               |
| 3         | 6        | 0.75<br>(0.33-1.00)                         | 0.17<br>(0.00-0.72)               | 0.89<br>(0.74-1.00)                         | 0.79<br>(0.50-1.00)               |

<sup>†</sup>The confidence intervals of WLS R<sup>2</sup> were calculated based on 1,000 bootstrap samples.

# OS の予測結果

**Table 3**

95% Prediction Intervals for Hazard ratios for 5 and 6yr OS based on observed 2yr DFS hazard ratio, Stage III Patients

| Trial | Observed 2 Year DFS HR | Predicted 5 Year OS HR (95% CI) | Observed 5 Year OS HR | Predicted 6 Year OS HR (95% CI) | Observed 6 Year OS HR |
|-------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 1     | 0.77                   | 0.82 (0.73-0.92)                | 0.86                  | 0.82 (0.75-0.90)                | 0.84                  |
| 2     | 0.87                   | 0.91 (0.83-0.99)                | 0.90                  | 0.90 (0.84-0.96)                | 0.88                  |
| 3     | 1.09                   | 1.09 (0.96-1.22)                | 1.05                  | 1.08 (0.98-1.17)                | 1.07                  |
| 4     | 0.87                   | 0.90 (0.82-0.99)                | 0.84                  | 0.90 (0.83-0.96)                | 0.84                  |
| 5     | 1.13                   | 1.12 (1.01-1.23)                | 1.08                  | 1.10 (1.02-1.19)                | 1.06                  |
| 6     | 0.87                   | 0.91 (0.83-0.99)                | 0.90                  | 0.90 (0.84-0.96)                | 0.87                  |

# ディスカッションポイント案

- 議論の目的
  - 事例検討をつうじて、代替エンドポイントを検討する際に重要と思われる点を抽出すること
- もし今皆さんが臨床試験を計画するとして、今回提示した検討結果と同様の結果が提示された場合に、(3年) DFS の (5年) OS に対する代替性評価として、検討内容及び検討結果が充足しているかどうか議論したい。
  - データセットは適切でしょうか？
  - 評価方法の過不足は？(他の方法を用いた方が良いか？)
  - 評価期間はこれで良いでしょうか？(2年DFSではダメか？)
  - 全ての集団に対して、DFS を代替エンドポイントとして認めて良いでしょうか？(ステージ2の患者にも適用できる？)

# 参考文献

- Renfro LA and Sargent DJ. Findings from the adjuvant colon cancer end points (ACCENT) collaborative group: the power of pooled individual patient data from multiple clinical trials. *Chinese Clinical Oncology* 2016; 5: 80.
- 田中司朗ら. 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* 2010;31: 23-48.
- Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-70.
- Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4569-74.
- de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010;28:460-5.
- O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, et al. Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: Findings from the ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2008;26:2336-2341.
- Sargent DJ, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer* 2011;47:990-6.

補足資料

# Buyse et al. (2000) の階層モデル

- Two-stage modelを用いている.
- First stage は固定効果モデルに基づく

$$S_{ij}|R_{ij} = \mu_{S_i} + \alpha_i R_{ij} + \varepsilon_{S_{ij}}$$

$$T_{ij}|R_{ij} = \mu_{T_i} + \beta_i R_{ij} + \varepsilon_{T_{ij}}$$

- $i$  は試験 ( $i = 1, \dots, N$ ),  $j$  は被験者 ( $j = 1, \dots, n_i$ )
- $\mu_{S_i}, \mu_{T_i}$  は試験固有の切片を表す変量効果,  $\alpha_i, \beta_i$  は, 試験  $i$  における各エンドポイントでの治療効果を表す変量効果
- $\varepsilon_{S_{ij}}$  及び  $\varepsilon_{T_{ij}}$  は誤差項であり, 平均0, 分散共分散行列  $\Sigma$  の2変量正規分布に従う.

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{SS} & \sigma_{ST} \\ \sigma_{ST} & \sigma_{TT} \end{pmatrix}$$

# Buyse et al. (2000) の階層モデル

- Second stage

$$\begin{pmatrix} \mu_{S_i} \\ \mu_{T_i} \\ \alpha_i \\ \beta_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_S \\ \mu_T \\ \alpha \\ \beta \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} m_{S_i} \\ m_{T_i} \\ a_i \\ b_i \end{pmatrix}$$

- $\mu_S, \mu_T, \alpha, \beta$  は固定効果,  $m_{S_i}, m_{T_i}, a_i, b_i$  は, 誤差項であり, 平均0, 分散共分散行列  $D$  の多変量正規分布を従う.

$$D = \begin{pmatrix} d_{SS} & d_{ST} & d_{Sa} & d_{Sb} \\ d_{TS} & d_{TT} & d_{Ta} & d_{Tb} \\ d_{aS} & d_{aT} & d_{aa} & d_{ab} \\ d_{bS} & d_{bT} & d_{ba} & d_{bb} \end{pmatrix}$$

# 試験レベル (Trial level) surrogacy

- 新しい試験  $i = 0$  を行い, 代替エンドポイント  $S_{0j}$  のみを得たとする. このとき, 代替エンドポイントについて, 線型モデル

$$S_{0j} = \mu_{S_0} + \alpha_0 R_{0j} + \varepsilon_{S_{0j}}$$

を当てはめることで,  $\mu_{S_0}, \alpha_0$  が得られる.

- $(\beta + b_0 | m_{S_0}, a_0)$  の期待値と分散は以下の式で与えられる.

$$E(\beta + b_0 | m_{S_0}, a_0) = \beta + \begin{pmatrix} d_{sb} \\ d_{ab} \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} d_{ss} & d_{sa} \\ d_{sa} & d_{aa} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{S_0} - \mu_S \\ \alpha_0 - \alpha \end{pmatrix}$$

$$V(\beta + b_0 | m_{S_0}, a_0) = d_{bb} - \begin{pmatrix} d_{sb} \\ d_{ab} \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} d_{ss} & d_{sa} \\ d_{sa} & d_{aa} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} d_{sb} \\ d_{ab} \end{pmatrix}$$

- $V(\beta + b_0 | m_{S_0}, a_0) = 0$  である場合, 真のエンドポイントに対する治療効果を誤差なく予測することができることになる.

$$R_{trial}^2 = \frac{\begin{pmatrix} d_{sb} \\ d_{ab} \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} d_{ss} & d_{sa} \\ d_{sa} & d_{aa} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} d_{sb} \\ d_{ab} \end{pmatrix}}{d_{bb}}$$

# 個人レベル (Individual level) surrogacy

- 個人レベルの代替性は、治療 $R_{ij}$  と代替エンドポイント $S_{ij}$  を与えた下での真のエンドポイント $T_{ij}$  の予測性である.
- $T_{ij}$  の条件付き分布は、階層モデルに基づき以下のものとなる.

$$N\left[\mu_T + m_{T_i} - \sigma_{ST}\sigma_{SS}^{-1}(\mu_S + m_{S_i}) + \{\beta + b_i - \sigma_{ST}\sigma_{SS}^{-1}(\alpha + a_i)\}R_{ij} + \sigma_{ST}\sigma_{SS}^{-1}S_{ij}; \sigma_{TT} - \sigma_{ST}^2\sigma_{SS}^{-1}\right]$$

- この条件付き分布の分散が0である理想的な状況では、真のエンドポイントは代替エンドポイントによって完全に予測できることになる.

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