

論文要旨

がん第Ⅱ相臨床試験における 2変量の相関構造を考慮した ベイズ流試験デザイン

東京大学大学院 学際情報学府
学際情報学専攻 生物統計情報学コース
49-196605
佐々木 誠治

がん第Ⅱ相臨床試験では、第Ⅰ相で得られた治験薬の安全性に関する結果に基づいて有効性を探索し、その結果をもとに第Ⅲ相の続行意義を是非する。一般的な第Ⅱ相試験では、主要評価項目を奏効率、副次評価項目を Time-to-event とし、単群で実施される。試験デザインの構築方法の1つにベイズ流のアプローチがある。Zhouら (*Stat. Med.* 2017;**36**(21):3302-14) は、複数の2値変数または1つの順序カテゴリカル変数を1つの枠組みでモニタリングすることが可能な BOP2 (Bayesian optimal design for phase II) デザインを提案している。これは、主要評価項目が確立されていない疾患や1つの主要評価項目では有効性を十分に評価することが難しい場合においても、治験薬の有効性を評価することが可能である。BOP2 デザインは他のベイズ流試験デザインに比べて、検出力が優れていることをシミュレーション実験で明らかにした。BOP2は変数ごとに試験を早期中止する基準を設けているが、変数間の相関構造を考慮せずに中止基準を設定している。さらに、BOP2は検出力は十分に高いが、平均集積患者数が多い特性がある。本研究では2変数間の相関構造を考慮したベイズ流試験デザインを提案し、シミュレーション実験により BOP2 と性能を比較した。提案法として、2つのエンドポイントに関する反応数が二変量二項分布に従い、それを変換した二変量正規分布の平均・分散パラメータが正規逆ウィシャート分布に従う手法を提案した。実験結果では、提案法は BOP2 に比べて、平均集積

患者が少ない特性が得られた。一方で、第1種の過誤確率を過剰に制御し、検出力が低い特性も得られた。これは、各エンドポイントの周辺分布ではなく同時分布を対象に中止基準を設定したためだと考えられる。他方、提案法の治療効果推定は超パラメータの初期値に影響を受けやすい。初期値として低い治療効果を与えたため、効果が高いデータが観測された場合に、治療効果を過小推定し、検出力が低下したと考えられる。