

論文要旨  
少量経口免疫療法の探索的臨床試験における  
ベイズ流試験デザインの検討

生物統計情報学コース

49-206606

内藤 あかり

食物アレルギーの新規治療法の1つとして経口免疫療法 (Oral Immuno Therapy: OIT) が有効であるという報告が複数なされている。しかし、ガイドラインでは有効性および安全性の検証が不十分であるとして OIT は標準治療として推奨されていない。重症牛乳アレルギー児に対する OIT の有効性を評価する非盲検ランダム化比較試験では OIT 群の観察群に対する優越性が示されたが、OIT の安全性に問題があった。そこで、重症牛乳アレルギー児に適用可能なより安全性の高い手法として少量 OIT が検討されている。少量 OIT の有効性を評価するため、先行研究の観察群および OIT 群をヒストリカルコントロールとして、少量 OIT 群の観察群に対する優越性および OIT 群に対する非劣性を評価する探索的試験が計画されている。しかしながら、一般的な試験デザインでは現段階で実施可能な症例数で OIT に対する非劣性を十分な検出力で示すことが困難であった。計画中の少量 OIT 試験は薬事申請を目的としない探索的な試験であること、これまでの牛乳アレルギー患者に対する OIT の臨床試験は、小規模で厳密な適格基準・試験デザインが少ないことから、統計的な基準を緩めた柔軟な試験デザインでも試験を実施してエビデンスを創出する価値があるのではないかと考えた。

そこで本研究では、実施可能な症例数で一定の有効性を評価できる柔軟なベイズ流試験デザインの検討およびシミュレーションによる性能評価、少量 OIT 試験への適用を行った。本研究では通常非劣性マージンと閾値有効割合とは別に中間解析時点である程度の検出力がえられる非劣性マージンと閾値有効割合を設定することで Family-wise error rate (FWER) が強制御されることをシミュレーションにより確認した。また、FWER を大幅に上昇させることなく中間解析時点でも一定の検出力が得られた。さらに、少量 OIT 試験を想定してヒストリカルコントロールの観察群に対する優越性の評価を行ったうえで OIT 群に対する少量 OIT 群の非劣性を評価する試験デザインも同様の性能を示した。この試験デザインの適用場面には十分な検討が必要であるが、限られた症例数でも一定の有効性を示すことができると期待される。