

論文要旨

生存時間に基づき有効中止を検討する 中間解析の実施時期の統計学的考察

生物統計情報学コース

49-206610

山川 茜

検証的な臨床試験では、試験のモニタリングや試験の早期中止を目的として、中間解析が実施されることがある。いずれの中間試験においても有効中止または無効中止、もしくはその両方が計画され、事前に定められた中間解析実施時期に中間解析を行って、試験の継続または中止の判断がなされる。

生存時間変数を主要評価項目とする中間解析の実施時期は、慣例的には次の2種類のいずれかの方法で決められる。1つは目標イベント数に対して等間隔な割合（例えば目標イベント数の50%・75%）の数のイベントが発生したときとして実施時期を決めるもの、1つは予定していた被験者数の半数が登録される・予定していた被験者数まで登録される時期をめやすに実施時期を決めるものである。

一方、これらはいくまで慣例的なものであって、これらの決め方に基づいて決定された中間解析実施時期がもつ統計的性質は明らかではない。本研究では、統計的性質のうち期待試験期間に特に着目し、期待試験期間を最小にする中間解析実施時期と、慣例的な決め方で決められる中間解析実施時期との間で、統計的性質にどのような差があるのかについて検討を行った。検討の結果、中間解析が1回のみ場合は情報時間が0.6~0.7頃に中間解析を実施した際に期待試験期間が最小となることがわかった。また、中間解析が2回の場合は第1回中間解析を情報時間0.5~0.6の時点、第2回中間解析を情報時間0.7~0.8の時点で行えばよいことがわかった。中間解析が2回の場合の検討結果より、目標イベント数の50%・75%に中間解析を実施するという慣例的な決め方は、期待試験期間を最小化するという観点から最適な中間解析実施時期に近いことがわかった。

また、近年、免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験において、delayed effect と呼ばれるような、比例ハザード性が成り立たない生存時間データが観測されている。したがって、本研究では、比例ハザード性が成り立つシナリオと、比例ハザード性が成り立たず、delayed effect が存在しているシナリオについて検討を与えた。その結果、期待試験期間を最小にする中間解析時期は比例ハザード性が成り立っているときよりも試験後半にずれ、期待試験期間そのものもさほど小さくならないことがわかった。