

論 文 要 旨

生存時間変数を主要変数とする

ランダム化比較試験における無効中止則の検討

生物統計情報学コース

49-216603

浮田 翔子

がんや循環器などの疾患領域では、研究期間が長い、致死性が高い一方で治療の選択肢が少ないといった理由により、検証的なランダム化比較試験の途中で有効性または無益性にに基づき試験中止の是非を評価する中間解析が計画されることが多い。試験中止は有効中止と無効中止に大別され、有効中止は主要変数の検定結果だけに基づくのが大原則である。無効中止も主要変数の治療効果に関する指標（条件付き検出力等）に基づき「このまま試験を継続しても期待した有効性が得られない」として判断される場合もあるが、有効性は乏しくないが試験計画時より重篤な有害反応が多い、登録ペースが著しく悪い、副次変数の効果が乏しい等、当該試験で観測された主要変数以外の情報で判断される場面もある。加えて、競合試験の結果や新たな医学的知見に伴い試験継続の価値が薄れるような場合も無益性の判断が下されるため、無効中止の判断は総合的評価に基づくことが多い。

ただし、試験計画時点で第2相試験が行われておらず、主要変数に関する有効性のデータが乏しい場面では、主要変数の治療効果に関する指標に基づく無益性評価に重点がおかれる場合がある。例えば、「目標イベント数の40%が集積されたタイミングで計算された条件付き検出力が閾値20%より低い場合には原則として無効中止する」といった中止則が採用される。無益性評価の目的は試験によって様々だが、例えば毒性が非常に強い試験治療に対しては治療効果が期待したほどでなければ積極的に無効中止したい場面が考えられる。ここで問題となるのは、実際の臨床試験では、無益性評価の目的に合致した積極性・消極性を有しているか十分に吟味されないまま中止則が適用されることが多い点である。

以上を鑑み、本研究は無益性評価の目的に合致した中止則を新たに提案することを目的とした。主要変数を生存期間とするがん領域のランダム化比較試験の状況を想定した。中間解析時点のハザード比推定値に応じて「必ず試験を継続したい区間」、「無効中止を検討する区間」、「必ず無効中止する区間」に分け、無効中止を検討する区間については、研究者

側が最も積極的・最も消極的と考える中止則を事前に定めた後、それらを 0-1 スケールに変換することで中止則を決定する手法を考案した。中間解析を 1 回だけ実施する状況を想定し、数値計算とシミュレーションで提案法の統計的特性を評価した。その結果、提案法は無益性評価の目的に合致した無効中止割合・期待被験者数・期待試験期間となることが確認された。

以上の提案法はハザード比がある定数に固定して中止則の積極性・消極性を区別したが、実際の臨床試験では、ハザード比がある区間内の場合で積極性・消極性を区別したい状況もある。この状況にも対応できるよう、積極性・消極性を区別する統計量について当該区間内で期待値を取る手法についても考案した。限られたシナリオで数値計算・シミュレーションを行ったところ、対数ハザード比が真値付近で一様分布する状況で、ハザード比を定数として取り扱う場合と比較して、指定した分布の区間全体を通して指定した積極さを取る無効中止ルールとなる場合があることが確認された。