

論文要旨

短期二値アウトカムに基づく治療群選択を考慮した Adaptive Seamless Phase II/III Permutation Test の提案

生物統計情報学コース

49-226608

佐藤船斗

近年、医薬品開発の効率化の観点から、Adaptive Seamless Phase II/III Design (以下、ASD) に注目が集まっている。ASD は、用量反応関係の探索、至適用法用量や第III相試験へ移行すべき治療の選択を行う第II相試験と、選択された治療群の有効性と安全性の検証を行う第III相試験を1つの試験に併合した研究デザインである。従来の開発戦略に比べて、第II相試験終了と第III相試験開始の間の期間を削減することによる開発期間の短縮や、第II相試験部分のデータも併せて最終解析を実施することによる必要被験者数の削減、長期間の追跡データの獲得といった利点がある。本研究では、試験早期に観察可能な短期アウトカムの情報に基づき治療群を選択し、第III相試験部分の主要評価項目である長期アウトカムに基づき治療群を比較する ASD に着目する。短期アウトカムに基づく治療群選択を考慮した ASD の解析方法として、各相試験部分で得られた独立な p 値を統合して検定する方法が提案されている。しかし、第II相試験部分と第III相試験部分のアウトカム間の相関が低い場合には過度に保守的な制御方法となっており、検出力の損失や必要被験者数の増大が課題となっている。この保守性の緩和について、第III相部分のアウトカムが生存時間変数の場合には、明示的に相関を考慮することが難しく未だ解決法は提案されていない。そこで本研究では、がんの治療法開発において一般的な第II相部分が二値アウトカム、第III相部分が全生存期間の状況で、ランダム化に基づく並べ替え分布を基にアウトカム間の相関を適切に考慮することが可能な、短期二値アウトカムに基づく治療群選択を考慮した Adaptive

Seamless Phase II/III Permutation Test を提案する。シミュレーション実験を通じて提案法の性能評価と既存手法との比較を行った結果、提案法は第1種の過誤確率を名目有意水準の周辺で保ちつつ、アウトカム間の相関に依る検定手法の保守性を改善し、検出力は既存手法に比べて一貫して高い傾向が示された。また、提案法による ASD は、従来の第III相試験デザインに比べて、試験の成功確率を上昇させられる可能性が示唆されたことから、医薬品開発を効率的に実施する上で革新的な臨床試験デザイン方法論の1つとして有用な選択肢になると考えられる。