

Simon の two-stage design における奏効割合の点推定、区間推定の方法

がん領域での治験の第 II 相試験では、数十例の患者が対象になり全員が治療を受けるシングルアーム試験が行われることが多い。また、通常は奏効割合がエンドポイントとされる。このような試験の目的は、短期の腫瘍縮小効果を評価することで、薬剤に期待される治療効果があり後期の開発過程に進めるべきかどうかを検討することである。また、効果のない薬剤の開発を途中で中止できるよう、通常は中間解析が行われる。実施可能性から、中間解析を 1 回だけ行う 2 段階デザインがよく用いられる。2 段階デザインでは、試験の第 1 ステージに参加した患者の奏効割合に依存して、試験途中で第 2 ステージを行うかどうかを決定される。Simon の two-stage design は、第一ステージでの奏効例数が一定の基準よりも少ない場合に試験の無効中止を可能にする 2 段階デザインであり、がん領域のシングルアーム第 II 相試験で最もよく使われるデザインの一つである。

第 II 相試験の主目的は薬剤の開発をやめるか進めるかの意思決定、すなわち奏効割合が期待される水準にあるかどうかの検定である。ただし、第 III 相試験のデザインはそれまでの開発プロセスで得られた知見をもとに決められるため、第 II 相試験での奏効割合の点推定値、信頼区間を与えることは有用である。しかし、Simon の two-stage design のように中間解析を伴うデザインの試験で得られた結果を、通常の single-stage design のように解析することは一般的には不適當であることがよく知られている。例えば、(治療が奏功した患者数)/(全対象患者数)は不偏推定量ではない。本抄読会では、Simon の two-stage design を用いた試験結果からの点推定、区間推定方法の開発、比較検討を行った論文を紹介する。

参考文献

- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1989;10:1–10.
- Koyama T, Chen H. Proper inference from Simon's two-stage designs. *Statistics in Medicine* 2008; 27(16):3145–3154.
- Porcher R, Desseaux K. What inference for two-stage phase II trials? *BMC medical research methodology*. 2012;12(1):117.
- Chang MN, Wieand HS, Chang VT. The bias of the sample proportion following a group sequential phase II clinical trial. *Statistics in medicine*. 1989;8(5):563–70.

- Jung S-H, Kim KM. On the estimation of the binomial probability in multistage clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2004;23(6):881–96.
- Guo HY, Liu A. A Simple and Efficient Bias-Reduced Estimator of Response Probability Following a Group Sequential Phase II Trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2005;15(5):773–81.
- Tsai W-Y, Chi Y, Chen C-M. Interval estimation of binomial proportion in clinical trials with a two-stage design. *Statistics in Medicine*. 2008;27(1):15–35.