

## 2段階デザインに対する期待奏効割合誤特定の影響

前回の抄読会では Simon の 2 段階デザインと、その拡張である適応的 2 段階デザインを紹介した。Simon のデザインは被験者の全員が試験治療を受ける単群試験であり、エンドポイントには腫瘍が一定以上縮小した被験者の割合である奏効割合（奏効率）が用いられる。また、効果のない薬剤の開発を途中で中止できるよう、中間解析が実施される。試験が第 1 ステージと第 2 ステージに分かれ、第 1 ステージでの奏効例数が一定の値を超えれば第 2 ステージが実施され、超えなければ試験は無効中止となる。検定では、奏効割合  $p$  が  $p_0$  以下ならば薬剤に十分な効果がないと見なす閾値奏効割合  $p_0$  と、 $p_1$  以上ならば薬剤の開発を第 III 相試験など後期の開発プロセスに進めるべきと判断する期待奏効割合  $p_1$  を定め、 $p \leq p_0$  を帰無仮説、 $p \geq p_1$  を対立仮説とする。一般的に、試験デザインの時点において期待奏効割合  $p_1$  の決定は閾値奏効割合  $p_0$  の決定に比べて困難である。そのため、期待奏効割合と真の奏効割合との乖離による、検定の過誤確率や期待サンプルサイズへの影響が問題となる。

提案されている適応的デザインの中には、このような期待奏効割合の不確実性を考慮したデザインがある。Lin と Shih が提案した適応的 2 段階デザインでは、期待奏効割合について  $p_1, p_2$  ( $p_1 \leq p_2$ ) の 2 つを用意して、第一ステージでの奏効例数が一定以上の場合には帰無仮説を  $p \geq p_2$  として検定を行い、一定以下の場合には対立仮説を  $p \geq p_1$  として検定を行う。このようなデザインでは、対立仮説で使う期待奏効割合に柔軟性を持たせ、期待奏効率の誤特定に対処していると言える。本抄読会では、期待奏効割合を誤特定した場合の Simon の 2 段階デザイン及び適応的 2 段階デザインの性能評価について検討したことを述べる。

### 参考文献

- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1989; 10: 1–10.
- Lin Y, Shih, WJ. Adaptive Two-Stage Designs for Single-Arm Phase II-A Cancer Clinical Trials. *Biometrics*. 2004; 60(2): 482-490.
- Banerjee A, Tsiatis AA. Adaptive two-stage designs in phase II clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2006; 25(19): 3382–95.