

中間変数による無効中止則を組み込んだ群逐次デザイン

がんや循環器疾患では、生存時間型の主要変数に対する中間解析を組み込んだ検証的試験が実施されることが多い。これまで、この種の臨床試験では、単一の主要変数に対する厳格な有効中止則を盛り込んだ群逐次デザインの方法論（ α 消費関数等）が主として適用され、無効中止を検討するための統計量（予測確率等）は試験中止を総合的に判断するための参考値として適用される場面が多かった。しかし、特に抗悪性腫瘍薬を用いる臨床試験では開発競争が激化・開発が急速にグローバル化しており、有効性の探索を十分に行わないまま第3相試験に進む場面が少なくない。こういった第3相試験の中には試験早期の無効中止基準をより厳格に定め、無効な試験治療をより早期に中止宣言できるよう工夫することがある。ただし、多くのがん種においてがん患者の生命予後（PFSやOS）は年々良好となっているため、主要変数に基づく無効中止則では十分な確度をもって無効中止が判断できない問題に留意しなければならない。

発表者は非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験を計画する機会に恵まれ、上述の状況に直面した。この試験では、研究者側の要望で主要変数であるOS以外の中間変数による厳格な早期無効中止基準を組み込むことになった。問題は、この基準を厳しくすればするほどOSに対する検定の検出力が低下してしまう点である。特に中間変数とOSの相関が高い場面では、この影響は無視できないほど大きい。この問題に対処するため、中間変数による無効中止則を盛り込む場合の試験の早期中止・継続に至るパターンを数値計算する方法を考案し、OSに対する検定の検出力を名義水準に保持するための方法論を考案した。

抄読会では、生存時間型の単一の主要変数に対して無効中止を検討する方法論を概説し、発表者が考案した提案法の概要ならびに性能について紹介する。

参考文献

- Freidlin B, Korn EL. A comment on futility monitoring. *Controlled clinical trials* 2002; 23(4): 355-66.
- Zhang Q, Freidlin B, Korn EL, et al. Comparison of futility monitoring guidelines using completed phase III oncology trials. *Clinical Trials* 2017; 14(1): 48-58.
- Nomura S. Sample size determination in group-sequential trials assessing interim futility by intermediate composite endpoints. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2020: 1-12.