

## 探索的臨床試験における標本サイズ再設定デザイン

2014年6月25日

京都府立医科大学 手良向 聡

大学等の研究機関で実施するトランスレーショナルリサーチおよび臨床試験には、対象疾患が難治性かつ重篤であり、しかも患者数が限られているという特徴がある。このような状況においては、基礎研究で認められたコンセプトを実証するための POC 試験 (proof of concept study) と呼ばれる探索的な性格の強い試験が主であり、疾患の重篤性などを考えるとプラセボ対照は当然のこと同時対照を設定すること自体が困難な場合が多い。また、被験者のリスクを最小にするために臨床試験の途中で結果をモニタリングしながら意思決定を行うというような柔軟な対応も必要である。さらに、試験の被験者数を最小にするために、存在する証拠や情報 (事前情報) を十分に生かすことも重要となる。これらの目的を達成するためには、従来の頻度流アプローチに基づく推論は試験デザインに完全に依存するため、予期しない事態が発生して試験途中でのデザイン (標本サイズあるいは中間解析の時期や方法など) の変更を行った場合などに、柔軟性などの観点からやや不十分であり、新規臨床試験デザインの開発が不可欠となる。Bayes 流アプローチは、柔軟性と効率性の面から有望である。臨床試験における Bayes 流アプローチの主な特長は以下の通りである。

- ・ 解釈が容易な「確率」だけを用いて整合性のある推測と意思決定を行うことができる
- ・ 標本サイズの大小によらず事前分布を事後分布に更新して推測ができる
- ・ 予測分布を用いて試験結果を予測することができる

Bayes流臨床試験デザインを用いる際には、臨床研究者と試験統計家の真の協同が重要である。臨床研究者は、既存あるいは外部情報の確かさ、成功確率閾値の見積もり、試験治療の臨床試験を継続するかどうかを決定する確率などについて、専門家としての見解を有している。試験統計家は情報の確かさを含めた事前情報の内容について臨床研究者と議論し、実施可能な標本サイズや被験者の集積率について議論しなければならない。結果を報告する際には、事後確率が試験開始時から終了時までどのように推移したかを示す必要がある。中止規則の詳細や事後確率の精度 (信用区間) のような他の重要な情報も報告すべきである。今後、このようなBayes臨床試験デザインの適用とさらなる開発は、医薬品や医療機器の承認申請にインパクトを与える可能性がある。特に、資源を有効に活用するという観点から効率よく臨床試験を行うことが今後ますます重要になるであろう。

### 文献

1. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A Bayesian predictive sample size selection design for single-arm exploratory clinical trials. *Statistics in Medicine* 2012;31:4243-4254.
2. 手良向聡、大門貴志訳. 産業界および FDA スタッフのためのガイダンス「医療機器の臨床試験における Bayes 統計学の利用に関するガイダンス」. *臨床評価* 2010;38:291-326.