

がん臨床試験における
決定論的最小化法を用いた場合の最適な主解析手法

【背景】 がんの臨床試験など患者数が少なく、重大な予後因子が確認されている抗がん剤の比較試験などにおいては、ランダム化の一種である動的割り付けなどにより群間で予後因子の調整を行うことが重要である。動的割り付けの使用の一例として、日本膵癌補助療法研究班(JSAP)は第Ⅲ相臨床試験である JSAP-02 で割り付けに決定論的最小化法を用いていた。

しかし動的割り付けの使用については論争がある。その一例として、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会は 2003 年に最小化法を含む動的割り付けは強く非推奨される手法であるとする文書を発表した。これに対し、現在に至るまで最小化法を用いた場合の検定法に関する研究が数多く行われ、その妥当性の検証が行われてきた。

【目的】 がん臨床試験における決定論的最小化法を用いた場合の最適な主解析手法を、ログランク検定、層別ログランク検定、並び替え検定の 3 つから検討する。

【方法】 JSAP-02 の DFS のデータに対しログランク検定、層別ログランク検定を行ったのち、割り付けパターンの網羅を行い、並び替え検定を行う。さらに割り付けに決定論的最小化法を用いた、生存時間において治療法による群間差がない場合のシミュレーションを行うことで、それら 3 つの検定法における α エラーの保守性の検討を行う。

【結果】 JSAP-02 のデータを解析した結果、p 値は大きいものから順に並び替え検定、層別ログランク検定、ログランク検定となった。シミュレーションの結果はシミュレーション誤差を求められていないため明確に論ずることができないが、一般に p 値は並び替え検定、層別ログランク検定で同程度になり、ログランク検定が最も小さくなった。

【結論】 α エラーの発生確率に関してはログランク検定と並び替え検定はおそらく問題がないと言えるが、層別ログランク検定に関しては発生確率が 0.05 を上回った場合が存在し、シミュレーション誤差の値によっては問題がある結果となった。今後はシミュレーション誤差の算出を行なったのち、時間があれば他のシナリオのシミュレーションを行うことを検討している。

H Ueno, T Kosuge, Y Matsuyama, et.al (2009) A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer, *British Journal of Cancer*, 101: 908-915