

## 適応的 Simon の 2 段階デザイン: 合理的制約の導入

【背景】 第 II 相臨床試験の目的の 1 つは患者集団に対する試験治療の有効性の程度の瀬踏みである。がんの治療開発では腫瘍縮小(奏功)の有無などの短期的な治療成績をエンドポイントとした単群試験がよく行われてきた。単群試験では組み入れられた患者全員が試験治療を受け、その成績が既知の、標準治療下における治療成績(帰無仮説)と比較される(有意水準  $\alpha$  の片側検定)。その代表である Simon の 2 段階デザイン<sup>1</sup>は、1 回の間解解析において無効中止のみを検討し、それを通過すれば規定の総症例数に至るまで症例を集積し最終解析を行うデザインである。ここで総症例数は試験計画時に定めた対立仮説において一定の検出力を有するように一意に決定される。Lin と Shih は、総症例数を一意に定めることが難しい場合に、試験計画時には総症例数の候補を 2 通り用意し、中間解析の成績に応じてそのいずれかを選択できる適応的 Simon の 2 段階デザインを提案した(ここで選択の基準も試験計画時に規定しなければならない)<sup>2</sup>。しかし、この方法を提案通りに適用すると、例えば中間解析の成績が良い方がより多くの総症例数を必要とするなど非合理的なデザインが導かれることがある(この問題は帰無仮説下における期待症例数を最小化する場合に特に生じやすい)。そこで、それを解消するために合理的制約条件を導入し、その制約内でデザインを構築することを提案する。

【方法】 大雑把な言い方をすれば、試験デザインが(i)中間解析時の治療成績がよい場合の方が少ない方の総症例数を選択する、(ii)2 通りの総症例数にそれぞれ対応する 2 通りの検定方式について検定方式間に整合性がある、の 2 つの条件を満たすことを「合理的」と定義する。この合理性の条件下で、Lin と Shih と同様のシナリオについて Lin と Shih の 4 通りの最適化規準を満たすデザインをそれぞれ構築し、Lin と Shih らが提示しているデザインと動作性能を比較する。

【結果】 総症例数の最大値(最大総症例数)を最小化する最適化規準では、その値を全く増やすことなくあるいは多くても 1 例増やせば合理的なデザインを構築できた。帰無仮説下における期待症例数を最小化する規準においても、その値を 1 も増やすことなく合理的なデザインを構成することができた。なお、後者において最大症例数が全く変わらない(1 つのシナリオのみ)または少なくなる(その他 29 シナリオ; その一部では顕著な減少を認めた)ことが示された。

【考察】 古典的な Simon の 2 段階デザインでも同様であるが、エンドポイントも時間軸(ここでは症例数)も離散的である場合には、統計的規準のみに基づいて最適化されたデザインが必ずしも「よい」デザインであるとは限らない。本研究の結果もそれを示した一例といえる。最適なデザインを構

成する過程で、考えられ得る膨大な数のデザインをコンピュータにより検査している。ここで、総症例数に関しては固定症例数デザイン(中間解析を行わず総症例数も一意な最も古典的なデザイン)の 1.6 倍の制約下で探索しているが、特に帰無仮説下における期待症例数を最小化する場合にはこれが探索範囲として不十分な可能性があり<sup>3</sup>、さらに広い範囲の探索も検討する。なお、今回提案した合理性の定義は尤度原理を尊重したものであると言える。

#### 【参考文献】

1. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989; **10**: 1-10.
2. Lin Y, Shih WJ. Adaptive two-stage designs for single-arm phase IIA cancer clinical trials. *Biometrics* 2004; **60**: 482-90.
3. Jennison C, Turnbull BW. Adaptive and nonadaptive group sequential tests. *Biometrika* 2006; **93**: 1-21.