

生存時間型エンドポイントをおいた単群試験の計画

希少疾患に対する臨床試験では対象者数が限られるため、比較可能性は損なわれるものの、単群試験が採用されることがしばしばある。恒常的臨床試験グループのような組織であれば、過去に実施した試験をヒストリカルコントロールとして用いることが可能である。生存時間型エンドポイントを採用し、頻度流アプローチを用いるならば、①ノンパラメトリックに推定した生存曲線を既知として与えた1標本 log-rank 検定、②生存時間に指数分布を仮定しパラメトリックに推定したハザード値を閾値とした（発生率比の）検定、または、③ある固定時点における生存割合を閾値とした打ち切りを考慮した割合の差の検定を主たる解析として採用できるだろう。特に、③のアプローチは最近では「マイルストーン生存時間解析」と呼ばれる。本発表では標題の試験計画に関して、2つの話題を提示したい。

新たに計画する試験では、ヒストリカルコントロールとする試験と選択基準や評価方法が完全に合致しないことがしばしばあるため、ヒストリカルコントロールとする試験を1つに絞ることは難しい場合がある。実際には臨床的にある時点での生存割合に注目するにすぎず、②もしくは③のアプローチが有用であろう。そこで、これらアプローチの type-I エラー率や検出力をシミュレーション実験で比較したい。特に、③については、近年、生存割合の正確な信頼区間が提案されたため、これらを交えて性能評価を行う。

③は、ある1時点の生存割合だけをヒストリカルコントロールとする試験から引用すればよい。そのため、生存時間に確率分布を仮定する必要がない仮説検定上のメリットがある一方、時点数は1点という制約がある。臨床的には短期予後と長期予後のように、いくつかの時点におけるそれぞれの生存割合に興味があったとしても、検定の多重性を避けたいがために、主たる解析を1時点に絞り、試験を計画することがある。そこで、各時点での生存割合の差を併せた「複合マイルストーン生存時間解析」を提案したい。複数時点を併せる発想は log-rank 検定と同様であるため、解釈の点からも主たる解析の検定として受け入れられやすい方法だと考える。

【文献】

- Fay MP, Brittain EH, Proschan MA. Pointwise confidence intervals for a survival distribution with small samples or heavy censoring. *Biostatistics*. 2013;14:723–736.
- Fay MP, Brittain EH. Finite sample pointwise confidence intervals for a survival distribution with right-censored data. *Stat Med*. 2016;35:2726–2740.
- Klein JP, Logan B, Harhoff M, Andersen PK. Analyzing survival curves at a fixed point in time. *Stat Med*. 2007; 26: 4505–4519.
- Wu J. Single-arm phase II cancer survival trial designs. *J Biopharm Stat*. 2016; 26:644–656.