

## 効率的な適応的デザインにおける治療効果の推定：正確な推定法との比較

【背景】 希少疾患において試験治療の有効性を検証する場面であっても、有意水準を遵守した「検証的試験」の実施を第一に考えるべきである。しかし、その計画において症例数設計が大きな障害になる。利用可能な既存のエビデンスが極めて限られるためである。そのような場面において、症例数再設計法は有用な選択肢である。筆者は過去に盲検の解除を伴いながら、中間解析の結果を参照して症例数を柔軟に決定可能であり、有意水準を規定水準以下に制御しながら統計的効率的を可能な限り高めた適応的症例数再設計法を提案した(以下、提案デザイン) [1]。このような方法を適用することで、臨床試験の検出力の問題は解決できる。しかし、一方で症例数を柔軟に決定できることから、検出力をいくらでも高められ臨床的に有意でない差まで検出される懸念が高まる。したがって、症例数の再設計がなされる検証的試験の解析において、治療効果の大きさの推定は従来にも増して重要である。そこで、本研究では提案デザインに基づき実施した臨床試験に対する治療効果の推定法を提案し(以下、提案法)、その性能をシミュレーションにより正確な推定法(以下、正確法) [2] と比較する。

【方法】 提案デザインでは、作業逐次デザインを試験の実施に合わせて群逐次デザインに変換し、検定の棄却域を構成する。この作業デザインは、統計的決定理論に基づき累積検出力の解析時点および治療効果の大きさに関する平均値を最大化して導かれる許容的なものである。群逐次デザインへの変換は **conditional error function** を介して行う。提案する推定方法では、P値をこの作業逐次デザインに基づいて定義し、点推定値(中央不偏推定量)と両側95%信頼区間を、このP値に基づきそれぞれ  $P = 0.5, 0.025, 0.975$  になる治療効果の大きさとして定義した。一方で、Gaoらが提案した正確法は、提案デザインに対して、観察されたデータを提案デザインの作業逐次デザイン上に条件付き検出力を保存しながら射影することで適用した。本研究では、点推定値のバイアスならびに95%信頼区間の被覆確率および区間長をシミュレーションにより比較した。さらに、大腸がんの肝転移切除後の術後補助化学療法を比較したランダム化試験に各推定法を適用し比較を行った。

【結果】 シミュレーションにより (i) 点推定値はいずれの方法も不偏だが、提案法の推定値は適応的デザインを考慮しないナイーブな推定値により近い傾向を示した、(ii) 被覆確率はいずれの方法も正確であった、(iii) 信頼区間の区間長は提案法の方が長く、保守的な傾向を示した。大腸がん肝転移試験の解析では、両推定法の違いはほぼ見られなかった。

【考察と結論】 提案法の信頼区間は保守的な傾向を示した。一方で、提案法には正確法と比較して、点推定値が中間解析の結果に振り回されにくく頑健であること、および正確法の欠点である非

単調性の問題 ( $P$  値の裏返しとして定義される信頼域が区間にならない可能性がある) を回避していることの2つの利点がある。提案法の限界は、提案デザインへの適用に限定されることである。以上から、提案デザインを用いた検証的臨床試験における治療効果の大きさの推定方法として、提案法の適用を推奨する。

【参考文献】

1. Kashiwabara K, Matsuyama Y. An efficient adaptive design approximating fixed sample size designs. Submitted to *Stat Med*.
2. Gao P, Liu L, Mehta C. Exact inference for adaptive group sequential designs. *Stat Med*. 2013; **32**: 3991–4005.