

**厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書**

「小児がんの臨床評価法に関する生物統計学的考察」

研究分担者 手良向 聡 金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授

研究要旨：小児がんなどの希少疾病に対する多くの臨床試験は2値エンドポイントを用いた単群試験である。この設定において、私たちはベイズ流適応的デザイン（予測標本サイズ選択デザイン、PSSD: predictive sample size selection design）およびその拡張版を提案した。このデザインは、無益性または安全性による試験の早期中止のための中間解析、標本サイズ選択を許容し、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして特に探索的臨床試験において有用である。

A．研究目的

本研究の目的は、2値エンドポイントを伴う探索的単群臨床試験において、効率的かつ柔軟性の高い臨床試験デザインを提供することである。

B．研究方法

2種類の事前分布（デザイン事前分布、解析事前分布）を用いるベイズ流の方法により、試験開始前に標本サイズを決定する。その際、臨床的デザイン事前分布に加えて、懐疑的デザイン事前分布を用いて、2つの標本サイズ（NおよびNmax）を決定する。試験開始後、中間モニタリングを行い、効果発現確率が低い場合は早期中止を行い、必要に応じて標本サイズの選択（NまたはNmax）を行う。中間モニタリングおよび標本サイズの選択には、解析事前分布に基づくベイズ流予測確率を用いる。また、有効性に加えて安全性を同時に（より頻回に）モニタリングすることも可能である。

C．研究結果

シミュレーション研究により、頻度論的な動作特性を確認したところ、多くの状況において、第I種、第II種の過誤確率をそれほど増大させることなく、期待標本サイズを減少させることが示された。また、安全性モニタリングを加えた拡張版デザインでは、検出力を大きく低下させることなく、有効性の劣る、または安全性に問題のある治療を早期に中止させることが可能であった。

D．考察

提案したデザインは、標本サイズ決定における不確実性を考慮して、試験途中で標本サイズを見直すという適応型デザインである。今まで提案されたデザインにはない特長を有しており、効率的かつ柔軟性の高いデザインとして有用と考える。

E . 結論

今後、本デザインを実際の臨床試験に適用し、その有用性について実地で検証していく必要がある。

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. A new design for phase II single-arm clinical trials: Bayesian predictive sample size selection design. Journal of Clinical Oncology 2013;31 (suppl; abstr 6576).
2. Teramukai S, Daimon T, Zohar S. An extension of Bayesian predictive sample size selection design for monitoring efficacy and safety in single-arm clinical trials. 34th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (C28.2). 2013.8.28. Munich, German.
3. 手良向聡 . 探索的臨床試験における標本サイズ再設定デザイン . 東京大学データ管理学講座シンポジウム(東京) . 2013.5.10.
4. 手良向聡 . 探索的臨床試験における臨床家との協同 . 臨床薬理 2013;44(Suppl.):S165.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし