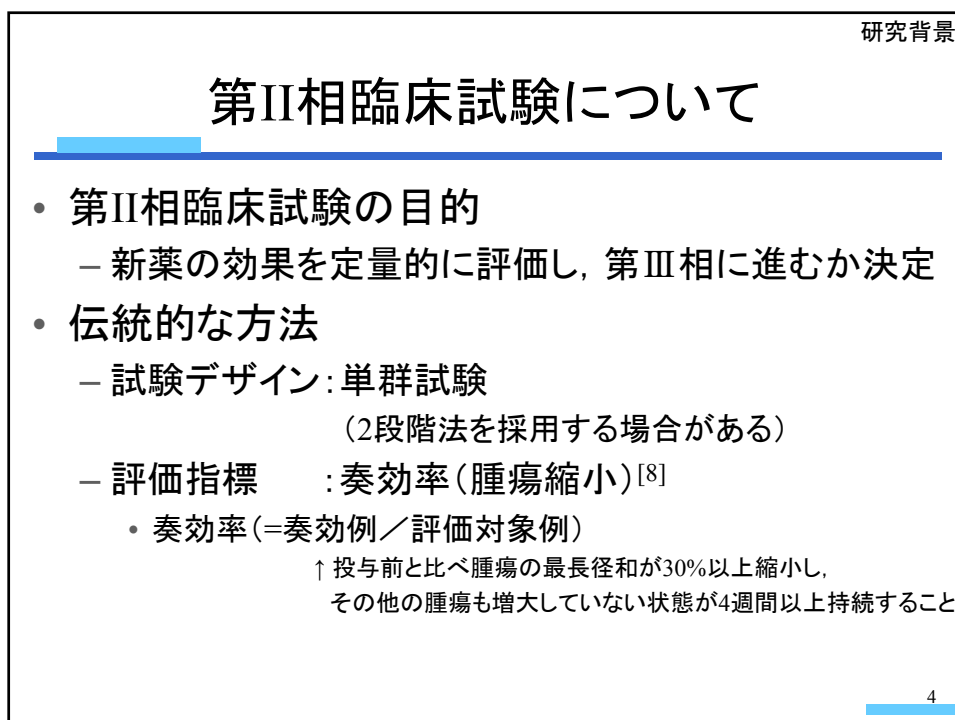
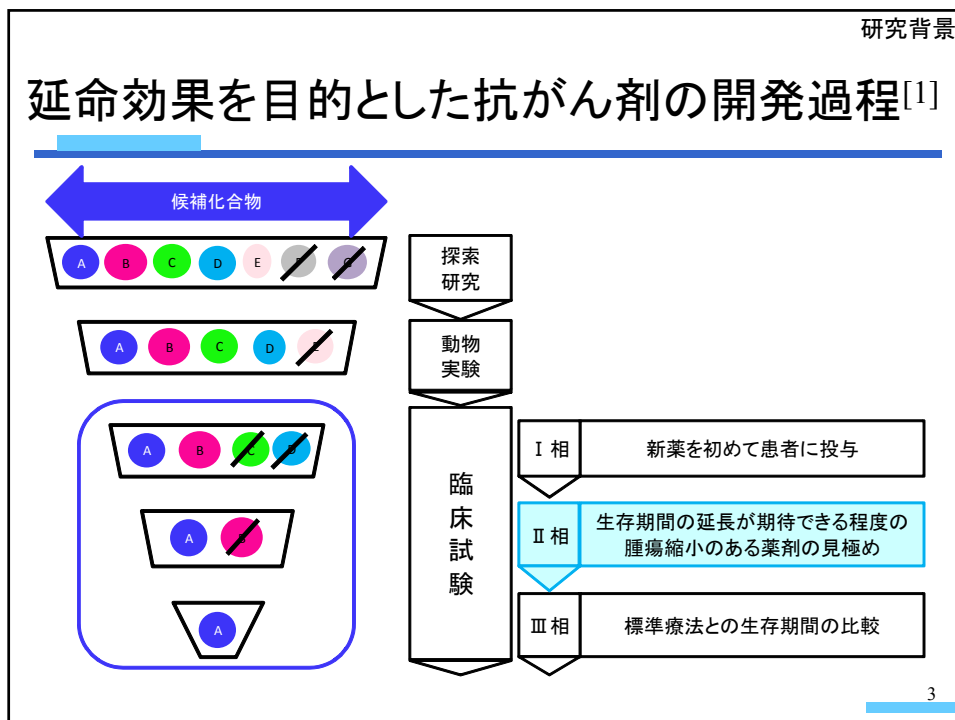


無増悪生存期間(PFS)を 評価指標とした単群2段階試験の 症例数設定方法

中外製薬株式会社 臨床企画推進部
上田 正倫
東京理科大学 工学部 経営工学科
浜田知久馬

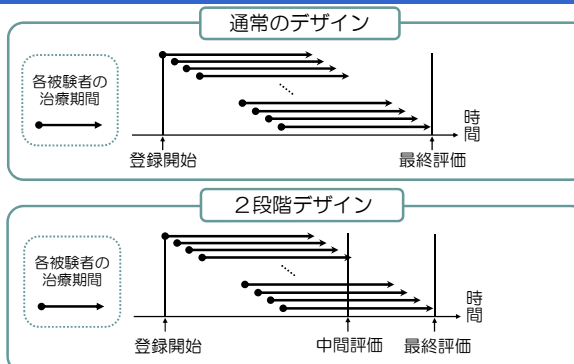
発表構成

- 研究背景
 - 延命効果を目的とした抗がん剤の開発過程
 - 第II相臨床試験の試験デザインと評価指標
- 研究目的
- 研究内容
 - 症例数設定方法の提案
 - シミュレーションによる性能評価
- 結果とまとめ



第II相臨床試験の試験デザイン

• 2段階法^{[2][3][4]}



– 1つの試験を2回(中間と最終)に分けて評価する

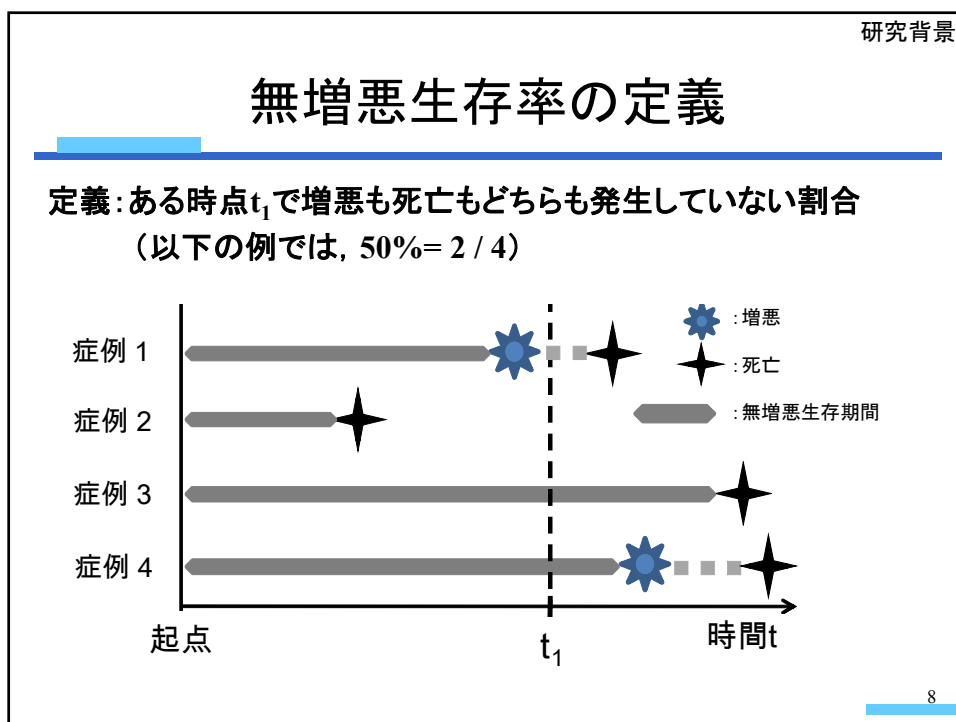
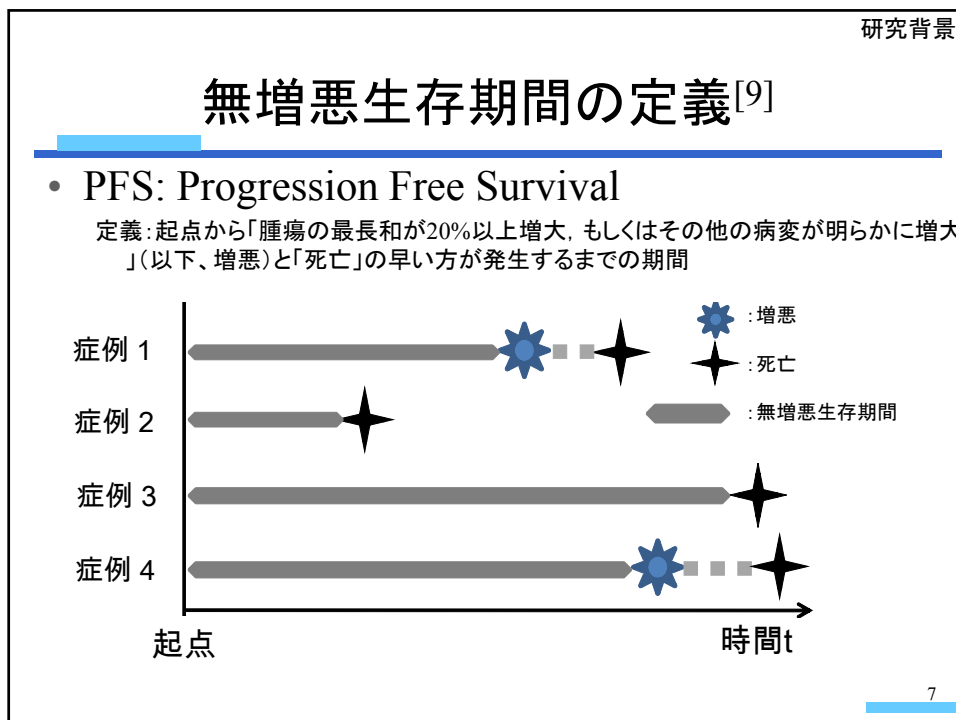
- 中間評価で,
 - 無効な場合に試験を終了(早期無効中止)
 - 有効な場合に試験を終了(早期有効中止)

第II相臨床試験の評価指標

高い奏効率を示しても延命効果が認められない薬剤が存在



無増悪生存期間・無増悪生存率を評価指標とした試験デザインが増加^{[5][10]}



第II相臨床試験の評価指標

奏効率を評価指標とした試験デザイン



無増悪生存期間・無増悪生存率を評価指標とした試験デザインが増加^{[5][10]}

利点

- 真の評価指標である生存期間との代替性が高い

問題点

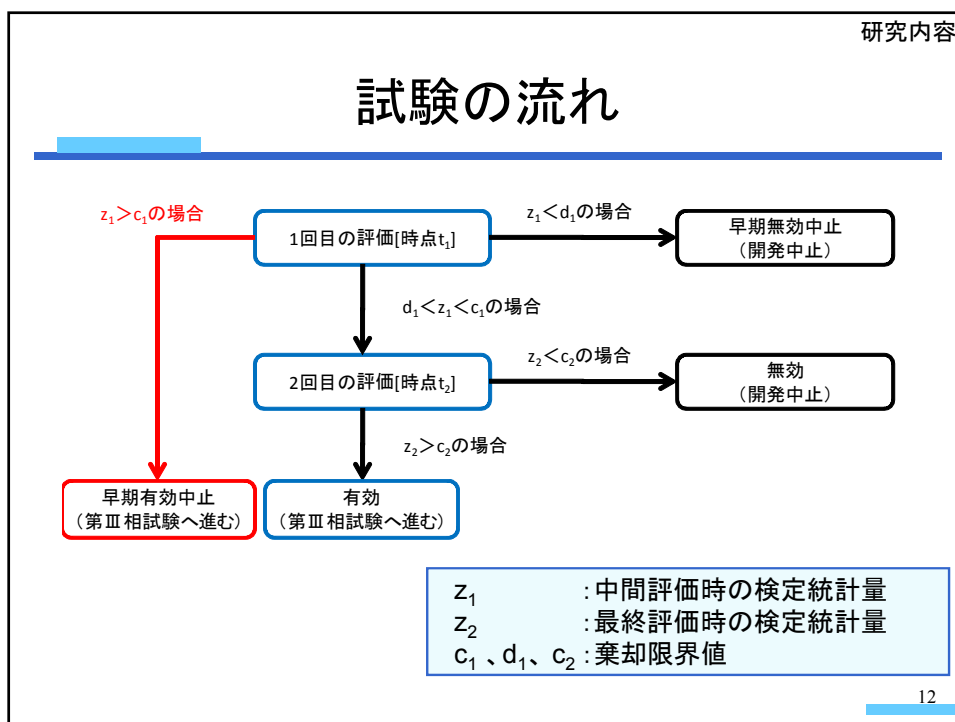
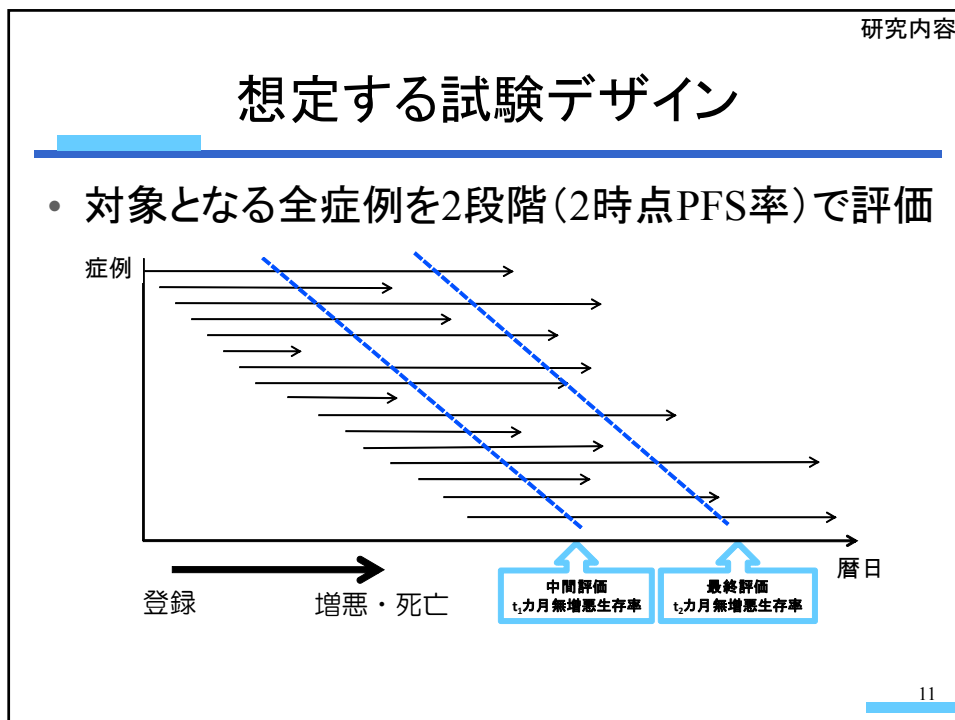
- 奏効率を検討するより試験期間が長くなる
- 単群試験では症例数設定方法や中間解析の方法論が確立していない

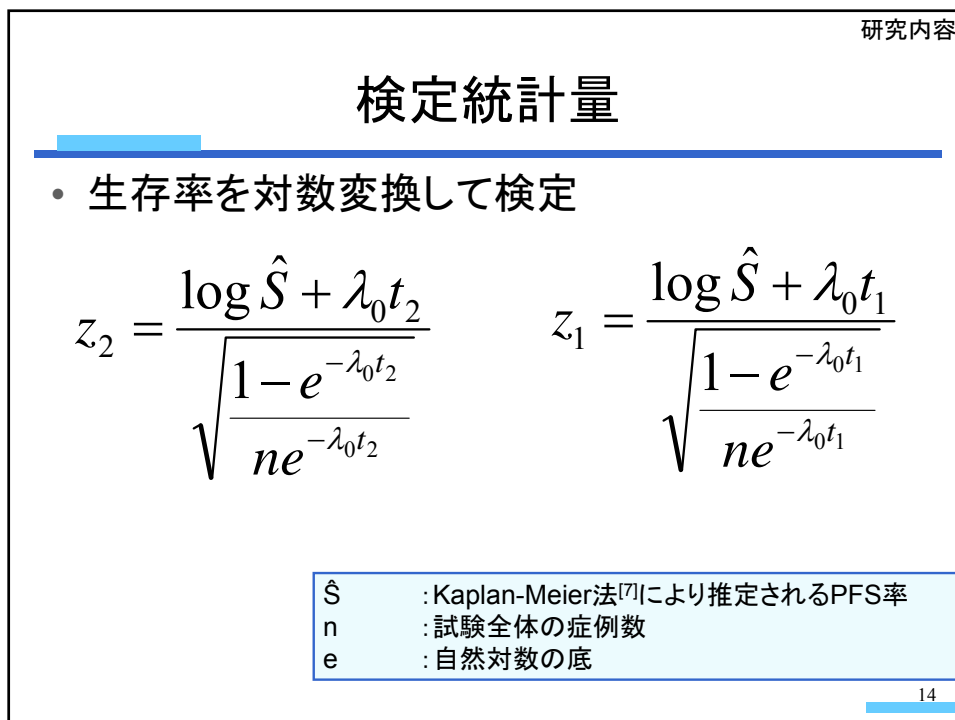
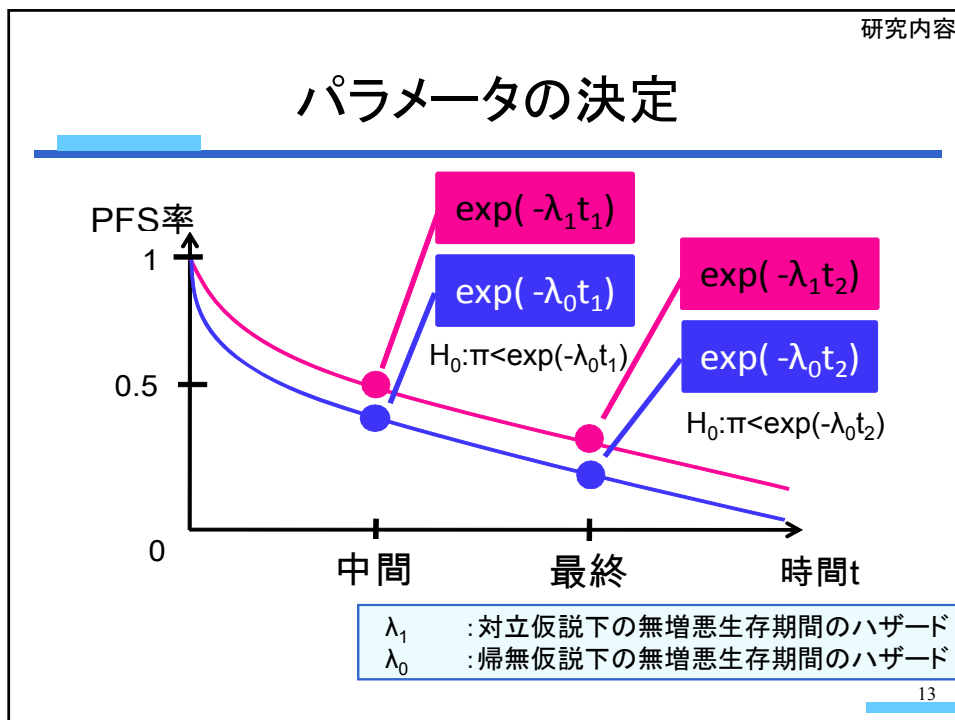
研究目的

- 無増悪生存率を評価指標とし、指数分布*を前提に、中間解析を考慮した単群の症例数設定方法及びそのSASプログラムを提案する

*: 指数分布の生存関数: $S(t) = \exp(-\lambda t)$

S(t)	: 生存率
t	: 時間
λ	: ハザード(瞬間死亡率)





設定する条件

• 設定条件

- λ_1, λ_0
 - t_1 (例 5カ月)
 - t_2 (例 10カ月)
 - 試験全体の α エラー (例 2.5%以下)
 - 中間評価時点の α エラー (例 0.16%以下)
 - 試験全体の β エラー (例 80%以上)
- (中間時のエラーをOBF^[11], Pocock^[12]型等自由に設定可能)

t_1 : 中間評価の時点
 t_2 : 最終評価の時点
 α エラー: 第I種の過誤(誤って H_0 を棄却)確率
 β エラー: 第II種の過誤(誤って H_0 を受容)確率

必要症例数 n 算出の準備

$$n'' = \frac{\left(z_{1-\alpha} \sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_0 t_2}}{e^{-\lambda_0 t_2}}} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_1 t_2}}{e^{-\lambda_1 t_2}}} \right)^2}{[t_2 (\lambda_0 - \lambda_1)]^2}$$



試験デザインに早期無効中止／早期有効中止を含めるかを事前に決定し、必要症例数 n と棄却限界値を算出

帰無仮説下での検定統計量の分布

- H_0 下では、以下の2変量正規分布

(指数分布を仮定)

$$E[z_1] = E[z_2] = 0$$

$$V[z_1] = V[z_2] = 1$$

$$\text{相関係数 } r(z_1, z_2) = \sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_0 t_1}}{e^{-\lambda_0 t_1}} \times \frac{e^{-\lambda_0 t_2}}{1 - e^{-\lambda_0 t_2}}}$$

対立仮説下での検定統計量の分布

H_1 下では、以下の2変量正規分布(指数分布を仮定)

$$E[z_1] = \frac{t_1(\lambda_1 - \lambda_0)}{\sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_0 t_1}}{ne^{-\lambda_0 t_1}}}} \quad E[z_2] = \frac{t_2(\lambda_1 - \lambda_0)}{\sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_0 t_2}}{ne^{-\lambda_0 t_2}}}}$$

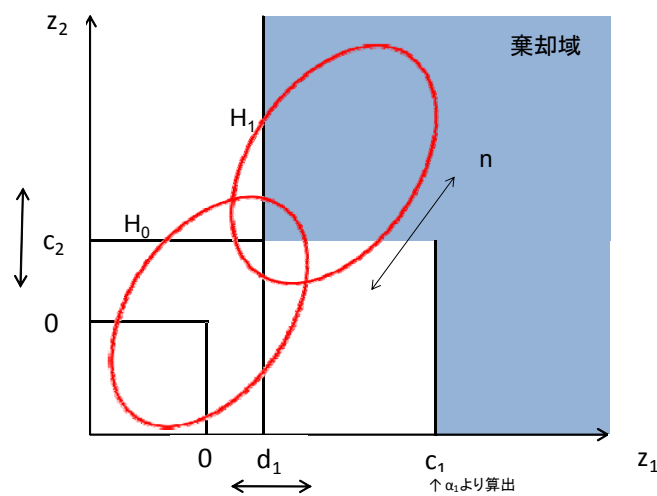
$$V[z_1] = \sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_1 t_1}}{e^{-\lambda_1 t_1}} \times \frac{e^{-\lambda_0 t_1}}{1 - e^{-\lambda_0 t_1}}} \quad V[z_2] = \sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_1 t_2}}{e^{-\lambda_1 t_2}} \times \frac{e^{-\lambda_0 t_2}}{1 - e^{-\lambda_0 t_2}}}$$

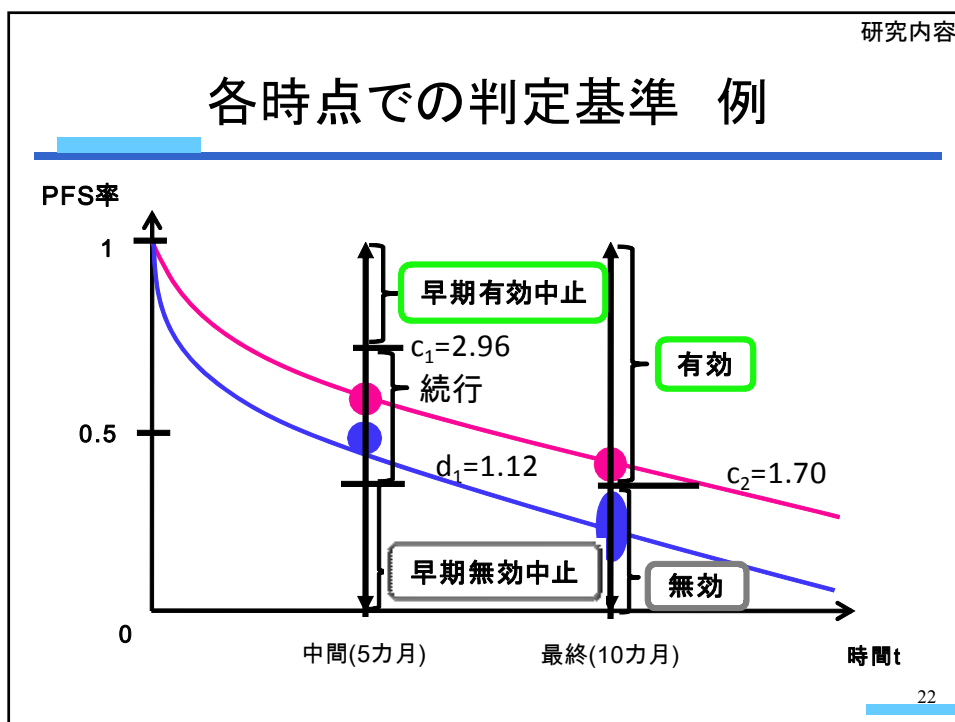
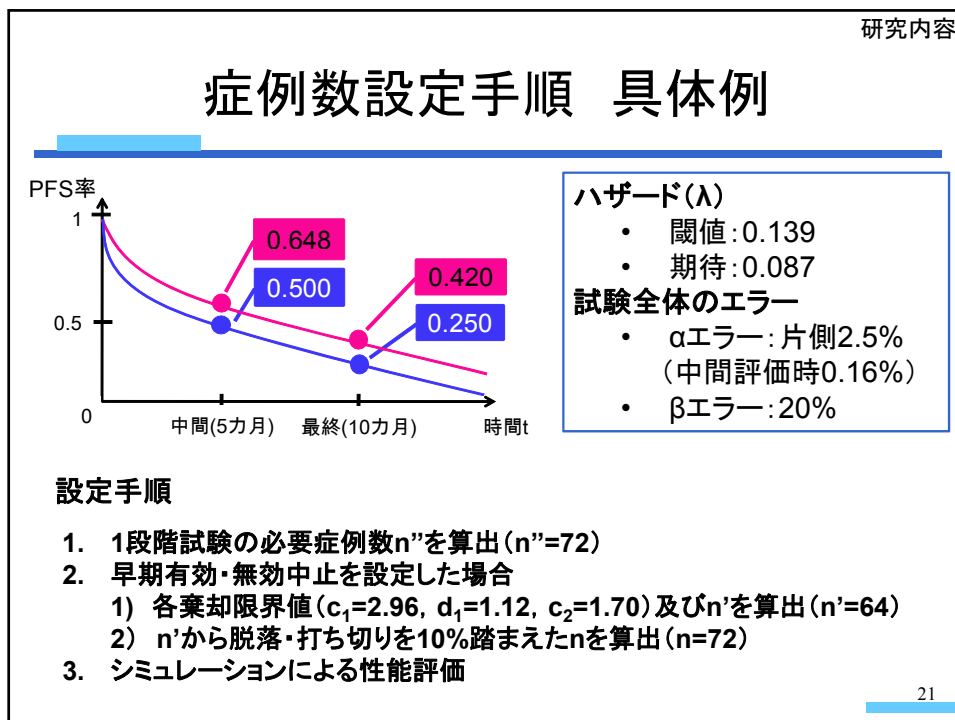
$$\text{相関係数 } r(z_1, z_2) = \sqrt{\frac{1 - e^{-\lambda_1 t_1}}{e^{-\lambda_1 t_1}} \times \frac{e^{-\lambda_1 t_2}}{1 - e^{-\lambda_1 t_2}}}$$

必要症例数 n の算出

- ある n で、 c_2 及び d_1 を動かし、設定した α エラー・ β エラーを満たすか確認する
- 満たす場合、 n で決定
- 満たさない場合、 $n+1$ とし、同様のことを行う

各時点の検定統計量の分布





シミュレーション方法

- 指数分布に従う乱数を発生
 - 症例数
 - 修正先行研究(2項分布) : 57例
 - 提案法 : 72例
 - 回数: 10000回
- 打ち切りの発生割合
 - 0%, 10%, 20%
- 評価指標
 - 中間評価時点, 最終評価時点での α エラー, β エラー
 - 対立仮説下での早期有効中止割合
 - 帰無仮説下での早期無効中止割合

シミュレーション方法

- 対数ロジスティック分布に従う乱数を発生
 - 対数ロジスティック分布(2時点のPFS率を用いて母数 $\lambda \cdot \gamma$ を算出)

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma}$$

- 逆関数法を用いて乱数を発生
- 分布以外のシミュレーション条件は同様

研究内容

対数ロジスティック分布に変更した場合 シミュレーション結果

評価項目	指数分布			対数ロジスティック分布		
	打ち切りなし	打ち切り10%	打ち切り20%	打ち切りなし	打ち切り10%	打ち切り20%
対立仮説下での早期有効中止確率	11.64%	14.33%	15.07%	11.32%	16.03%	16.98%
帰無仮説下での早期無効中止確率	90.41%	87.78%	86.93%	90.07%	87.85%	87.24%
中間評価時の α エラー	0.01%	0.03%	0.02%	0.02%	0.02%	0.03%
中間評価時の β エラー	9.82%	8.69%	9.03%	10.12%	9.08%	9.46%
試験全体の α エラー(目標2.5%)	1.14%	1.56%	2.10%	1.33%	1.70%	2.05%
試験全体の β エラー(目標20%)	17.41%	16.96%	18.01%	17.98%	17.59%	18.43%

まとめ

まとめ

- 提案法では
 - 症例数設定方法が簡便
 - 早期無効・有効中止に対応
 - 中間解析時の α エラーを明示的に制御可能
 - 打ち切りの影響が比較的少なく、設定した α エラー及び β エラーを保つ

26

主要参考文献1

- [1] Kola et al. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Rev Drug Discov* 2004; 3: 711-715.
- [2] Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1989; 10(1): 1-10.
- [3] Fleming, T.R. One sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 1982; 38: 143-151.
- [4] Green JS, et al. Planned versus attained design in phase II clinical trials. *Statistics In Medicine*. 1992; 11: 853-862.
- [5] Korn EL. et al. Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(1): 265-272.
- [6] Samuel LI. et al. Early stopping designs based on progression-free survival at an early time point in the initial cohort *Statist. Med* 2007; 26: 4400-4415.
- [7] Kaplan, E.L. and Meier, P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958; 53: 457-481.
- [8] 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(RECISTガイドライン) 日本語訳 JCOG版; New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.
- [9] JCOGプロトコルマニュアル http://www.jcog.jp/basicpolicyA_020_0010_014.pdf 最終閲覧日:2010/02/07
- [10] Hui K, et al. Randomized phase II trials: inevitable or inadvisable? *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15): 2641-2647

主要参考文献2

- [11] O'Brien, P.C. and Fleming, T.R. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979; 35: 549-556.
- [12] Pocock, S.J. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*. 1977; 64: 191-199.