

プラセボ効果を抑制し試験薬の効果を 効率的に検出するためのエンリッチメント デザインに関する研究

○舩田優、浜田知久馬、安藤宗司
(東京理科大学)

要旨：

以下に要旨を記載(100文字以内)

Sequential Parallel Comparison Design (SPCD) 等のエンリッチメントデザインに関して、中間解析を設けた場合について、シミュレーションを行い性能評価を行った。

キーワード: SPCD, 中間解析, プラセボ効果

プラセボ効果が臨床試験に与える影響

- ◆ プラセボ(偽薬)には有効成分は含まれないが、服用に伴う心理的効果等により、病気の症状が改善することがある



プラセボ効果

- ◆ 精神・神経系領域(うつ病、統合失調症等)、疼痛等の疾患領域では特にプラセボ効果が大きく現れる
- ◆ プラセボ効果が大きい場合、治療効果の差が希釈される形となり試験薬の優越性が示し難くなる

従来の試験デザインによる対処

◆ Placebo lead-in design

- ランダム化の前段階で全被験者にプラセボを一定期間投与
- 期間中に一定以上の症状の改善が確認されたプラセボ効果の大きい被験者を試験から取り除く

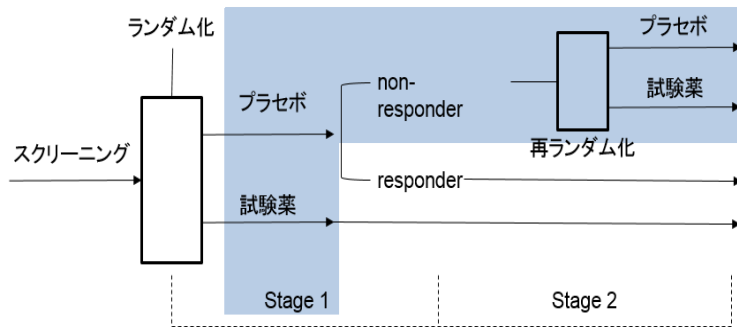
(問題点)

- ✓ 単盲検の場合、プラセボ応答者の判定にバイアスが生じる可能性
- ✓ ランダム化後のプラセボ反応率を低下させず、試験薬とプラセボの効果の差にも影響しないことを示唆するメタアナリシスの報告も存在

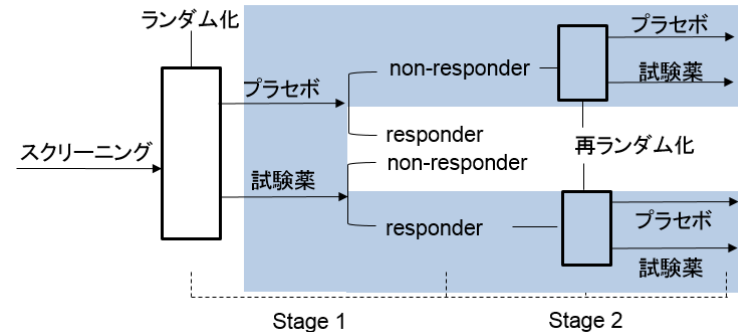


Sequential Parallel Comparison Design (SPCD)等^[1,3,6]、試験中の実際の応答に基づきレスポnderを判定するような二段階のエンリッチメントデザインが提案されている

二段階のエンリッチメントデザインの例



(a) Sequential Parallel Comparison Design (SPCD)



(b) Two-way Enriched Design (TED)

- ◆ 各図の青色の部分 (Stage1における全被験者及びStage1での応答に基づいて選択された被験者) のデータを用いて有効性の解析を行う

検定統計量の構成

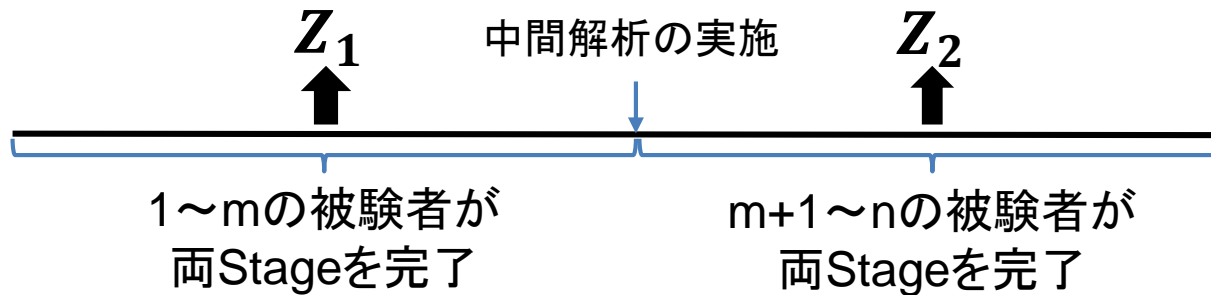
- ◆ Stage1における薬剤効果： D_1
 - ◆ Stage2のPlacebo-non responderにおける薬剤効果： D_2
 - ◆ Stage2のDrug responderにおける薬剤効果： D_3
- とすると各デザインの場合の検定統計量は以下の通り

$$Z_{SPCD} = \frac{w_1 D_1 + (1 - w_1) D_2}{\sqrt{w_1^2 \text{Var}(D_1) + (1 - w_1)^2 \text{Var}(D_2)}}$$

$$Z_{TED} = \frac{w_1 D_1 + w_2 D_2 + (1 - w_1 - w_2) D_3}{\sqrt{w_1^2 \text{Var}(D_1) + w_2^2 \text{Var}(D_2) + (1 - w_1 - w_2)^2 \text{Var}(D_3)}}$$

中間解析の実施

- ◆ 中間解析以前をPeriod1, 以降をPeriod2とする
 - m : Period1 までに組み入れられた被験者数
 - n : 元々計画されていた総被験者数
 - Z_i : Period i のデータに基づいて計算された検定統計量



- ◆ 最終的な統合検定統計量は以下の通り ($v = m/n$)

$$Z = \sqrt{v}Z_1 + \sqrt{1-v}Z_2 \sim N(0,1)$$

- 最終的な有効性が認められるのは $Z > 1.977$ の場合

症例数再設計 (Sample Size Re-estimation)

- ◆ 中間解析時にPeriod1において推定された薬効に基づいて算出された $Z_1 = z_1$ の下での条件付検出力は以下の通り

$$(\sqrt{v}Z_1 + \sqrt{1-v}Z_2) \mid z_1 = \sqrt{v}z_1 + \sqrt{1-v}Z_2$$

$$Z_2 \sim N\left(z_1 \sqrt{(n^* - m)/(n - m)}, 1\right) \text{ より、}$$

$$CP(z_1, n^*) = P(X > 1.96)$$

$$\text{ただし、} X \sim N\left(\sqrt{v}z_1 + \sqrt{1-v}z_1 \sqrt{(n^* - m)/(n - m)}, 1\right)$$

- ◆ このとき、以下の目的関数を最大化するような n^* を新たな総被験者数とする^[2]

$$CP(z_1, n^*) - \gamma(n^* - n)$$

(γ : 被験者を追加することに対するペナルティパラメータ)

研究目的

- ◆ エフェクトサイズやプラセボ応答率は前相や類似薬の結果等を参考に見積もり症例数設計を行うが、見積もりが不正確な可能性もある
- ◆ 中間解析を設けることで対処することが提案されている^[4]が検討が十分でない。また、他のエンリッチメントデザインにおける中間解析を用いた場合の検討は行われていない

SPCDにおいて中間解析を導入した場合のより詳細な検討及び他のエンリッチメントデザインにおける中間解析を導入した場合の性能評価を目的とする

シミュレーション設定(1)

- ◆ シミュレーション回数: 10000回
- ◆ 検討した試験デザイン: Two-way Enriched Design (TED)
- ◆ 計画時の総症例数 (n): 200人
- ◆ 重み: $w_1 = 0.7, w_2 = 0.15, w_3 = 0.15$
- ◆ 中間解析の実施時点
 - 計画時の総症例数の50%(100人)が両Stageを完了した時点
- ◆ レスポンダー判定の閾値
 - プラセボかつベースラインから10%以上減少: Placebo responder
 - 実薬かつベースラインからの減少が10%未満: Drug non-responder
- ◆ 評価指標: 検出力

シミュレーション設定(2)

◆ 部分集団の設定

- 各被験者の実薬及びプラセボに対する応答の平均を次のように定義

試験薬 への応答	Drug responder	Drug non-responder	プラセボ への応答	Drug responder	Drug non-responder
Placebo responder	μ_R^d	μ_{NR}^d	Placebo responder	μ_R^P	
Placebo non- responder			Placebo non- responder	μ_{NR}^P	

- 各部分集団ごとの平均的な薬剤効果を次のように定義

薬剤効果	Drug responder	Drug non-responder
Placebo responder	$\mu_1 = \mu_R^d - \mu_R^P (:p_1)$	$\mu_2 = \mu_{NR}^d - \mu_R^P (:p_2)$
Placebo non-responder	$\mu_3 = \mu_R^d - \mu_{NR}^P (:p_3)$	$\mu_4 = \mu_{NR}^d - \mu_{NR}^P (:p_4)$

各部分集団はそれぞれ割合
 p_1, p_2, p_3, p_4 で存在すると仮定

シミュレーション結果

- ◆ 各部分集団ごとのベースラインからエンドポイントまでのスコア変化量の平均 μ_R^d , μ_{NR}^d , μ_R^P , μ_{NR}^P を以下のように設定

$$\mu_R^d = -3.5 \quad \mu_{NR}^d = -3.0 \quad \mu_R^P = -3.0 \quad \mu_{NR}^P = -2.0$$

- ◆ 結果(検出力)

Scenario	n	γ	p_1	p_2	p_3	p_4	検出力	
							SSRなし	SSRあり
1	200	0.001	0.0	0.0	0.9	0.1	0.863	0.879
2	200	0.001	0.1	0.0	0.8	0.1	0.812	0.845
3	200	0.001	0.1	0.1	0.7	0.1	0.718	0.772
4	200	0.001	0.1	0.1	0.6	0.2	0.681	0.748
5	200	0.001	0.2	0.1	0.5	0.2	0.600	0.678
6	200	0.001	0.2	0.1	0.4	0.3	0.560	0.634

まとめと今後の課題

◆ まとめ

- TEDの場合もサンプルサイズの再推定を行うことにより、いずれのシナリオにおいても検出力の向上が確認できた

◆ 今後の課題

- 脱落等を考慮した場合の性能評価
- Sequential Enriched Design (SED)を想定した場合の検討

参考文献

- [1] Anastasia Ivanova, Roy N. Tamura. A two-way enriched clinical trial design: combining advantages of placebo lead-in and randomized withdrawal. *Statistical Methods in Medical Research*. 2011; **24**(6):871–890.
- [2] Christopher Jennison, Bruce W. Turnbull . Adaptive sample size modification clinical trials: start small then ask for more?. *Statistics in Medicine*. 2015; **34**:3793-3810
- [3] Maurizio Fava et al . The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2003; **72**:115-127
- [4] Rachel K. Silverman, Anastasia Ivanova . Sample size re-estimation and other midcourse adjustments with sequential parallel comparison design. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2017; **27**(3):416-425
- [5] Yeh-Fong Chen et al . Evaluation of performance of some enrichment designs dealing with high placebo response in psychiatric clinical trials. *Contemporary Clinical Trials*. 2011; **32**(4):592-604
- [6] Yeh-Fong Chen et al . A sequential enriched design for target patient population in psychiatric clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2014; **33**:2953-2967