

医学統計における逐次実験法の研究

2003MM082 野村真功

指導教員: 松田真一

1 研究の背景

医学や薬学の進歩により、私たちはいまや沢山の良い薬を使うことができる。しかし、「有効性」と「安全性」の問題から、さらに良い薬の開発が求められているのも現実である。

開発された新薬候補となる化合物は、「臨床試験」によって、安全に投与できるのか、期待された通りの効果を発揮するのかを、多くの患者の協力を得て調べられる。本研究では、この臨床試験に着目し、その実施にあたり統計手法が用いられるものの中から、試験デザインについて研究する。試験デザインの方法には様々な手法が提案されているが、本研究ではひとつの応答が得られる毎に解析を実施し、試験の中止・継続を判定する「逐次実験法」を取り上げる。(Armitage[1]参照)

そのなかでも主に、抗がん剤の第II相試験でよく用いられる2段階デザインの手法の一つである「Simon法」について研究する。本研究は、Simon法の理論的理解から、統計解析ソフト“R”上で、Simonが作成した最適デザインの表を再現するプログラムの作成を行う。

2 抗がん剤の開発

抗がん剤の開発は、他の薬剤とは開発過程が異なる。

最初に、研究所において候補となる化合物を探し出す研究がされ、動物実験などが行われる。腫瘍に対して縮小効果があり、人への効果が期待できる候補薬は、3相から成る臨床試験へと進む。以下、それぞれの過程について説明する。(がんセンターHP[5]参照)

2.1 第I相試験

ここで初めて薬を人に投与し、毒性の評価を行う。他の薬剤とは異なり、健康な志願者を用いるのではなく、実際のがん患者で試験を行う。この試験は、薬剤の毒性が現れる用量(最大耐用量: MTD)の推定を目的とする。

2.2 第II相試験

この試験では、ある特定のがんに抗がん剤が縮小効果を示すか否かを見極め、さらに開発を進めるか否かを決定することを目的とする。抗がん剤の場合、この段階で効果が認められれば承認・市販される。判断し兼ねる場合は、新薬と標準治療法との比較試験を行うことがある。これを「後期第II相試験」と呼んだりもする。

3 Simon法とは

Simon[4]を参照し、以下にその理論をまとめる。

3.1 記号法

p : 奏効率

p_0 : 失望奏効率

p_1 : 有望奏効率

α : 第I種の過誤確率

β : 第II種の過誤確率

n_1 : 第1段階の症例数

n_2 : 第2段階の症例数

n : 最大の症例数 ($n = n_1 + n_2$)

r_1 : 第2段階へ進むか否かの境界例数

r : 次相へ開発を進めるか否かの境界例数

X_1 : 第1段階の奏効例数 ($X_1 \sim B(n_1, p)$)

X_2 : 第2段階の奏効例数 ($X_2 \sim B(n_2, p)$)

また、関数 b, B はそれぞれ以下の式で表される二項分布の確率関数と累積分布関数である。

$$\begin{cases} b(x; p, n) = {}_n C_x p^x (1-p)^{n-x} \\ B(y; p, n) = \sum_{x=0}^y b(x; p, n) \end{cases}$$

3.2 Simon法

真の奏効率 p に対する試験継続確率 $A(p)$ は、

$$A(p) = 1 - [B(r_1; p, n_1) + \sum_{x=r_1+1}^{\min(n_1, r)} b(x; p, n_1) B(r-x; p, n_2)]$$

で与えられる。ここで、右辺第2項は第1段階での中止確率 $a_1(p)$ 、第3項は第2段階での中止確率 $a_2(p)$ を表す。

また総被験者数の期待値は、

$$EN(p) = n_1 + (1 - B(r_1; p, n_1))n_2$$

で与えられる。

$A(p_0)$ は実際の第I種の過誤確率、 $A(p_1)$ は実際の検出力 $1 - \beta$ に対応する。

Simonが提案するデザイン法は、 $(p_0, p_1; \alpha, \beta)$ 制約、つまり

$$\begin{cases} A(p_0) \leq \alpha \\ A(p_1) \geq 1 - \beta \end{cases}$$

を満たすデザインの中から最適なものを選ぶことである。これについてSimonは次の2つの最適化規準を提案している。

3.3 期待値最小化規準

真の奏効率が p_0 であるときの期待総被験者数 $EN(p_0)$ を最小にする。

3.4 ミニマックス規準

目標被験者数 N_0 が最小という条件の下で、 $EN(p_0)$ を最小にする。

4 その他の方法

2段階デザインではSimon法の他にFleming法がある。Fleming法は二項分布の正規近似を利用して、条件を満たす2段階デザインから試験デザインを一意に決定する方法で、中間解析において有効の早期中止と無効の早期中止を共に考慮した2段階デザインである。その他にも、Gehan法、Chang法などのデザインが提案されている。

5 Rによるシミュレーション

5.1 数値例による評価

5.1.1 プログラム概要

プログラム作成には、統計解析ソフト“R”を用いた。関数名は「Simon1」と定め、引数は $p_0, p_1, \alpha, \beta, r_1, n_1, r, n$ とした。3節で示したSimonが提案する式を下に、症例数 (n_1, n) 、境界例数 (r_1, r) を入力することで、試験継続確率 $A(p)$ を求め、その値が (α, β) 制約を満たすなら、総被験者数の期待値 $EN(p_0)$ を算出するという流れで作成した。

5.1.2 プログラム実行例

$p_0 = 0.05, p_1 = 0.25, \alpha = 0.05, \beta = 0.10$ という条件の下で、Simon表[4]に従い、 $r_1 = 0, n_1 = 9, r = 3, n = 30$ としたときの $EN(p_0), PET(p_0)$ を求めてみる。すると、 $EN(p_0) = 16.8, PET(p_0) = 0.63$ という値を得る。

5.2 最適デザイン計画の作図

5.2.1 プログラム概要

本プログラムは、 $(p_0, p_1; \alpha, \beta)$ 制約を満たすデザイン $(r_1, n_1), (r, n)$ の組合せの中から、期待値最小化規準またはミニマックス規準を満たすデザインを探索し、その結果をグラフィックス表示した。

5.2.2 プログラム実行例

$p_0 = 0.10, p_1 = 0.30, \alpha = 0.05, \beta = 0.10$ という条件の下で、最大被験者数 $N = 40$ と指定したときの期待値最小化規準 (Optimal) とミニマックス規準 (Minimax) による最適デザインを求め、その結果をグラフィックスに表示する。

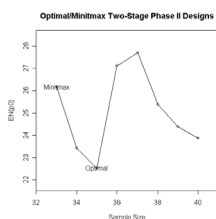


図 1: Rによる自作図

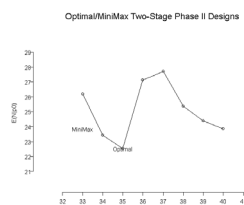


図 2: Webによる図

5.3 出力結果との比較

プログラムの出力結果とSimon[4]の表、およびJungらの研究[2][3]とを比較したところ、出力結果の値 $(EN(p_0), PET(p_0))$ にわずかなズレが生じた箇所が発見された

($p_1 - p_0 = 0.20$ の場合: 5箇所/48項目)。また、最適デザインの探索、グラフィックス化による検討結果から、一部Simonの提案する Minimax Point が飛び値となるデザインが見つかった。このようなデザインは今後、真の Minimax Point を定義しなおす必要がある。

5.4 試験中に症例数が変化した場合

多施設で同時に試験を実施するなどにより、試験途中で症例数が当初の計画より増えた場合、Simon表が利用できなくなる。そこで、第1段階の症例数 (n_1) を与えることにより、新たな試験デザインをグラフィックス表示するプログラムを作成した。

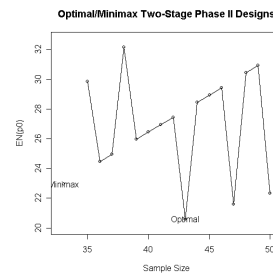


図 3: n_1 を与えた場合の出力例

6 まとめ

本研究では、Simon法を用い、以下の3つのプログラムを作成した。

試験デザインを指定し、そのときの期待値を算出
条件を満たす最適デザイン計画をグラフィックス表示
第1段階の症例数を指定した場合のデザイン計画表示
“R”によるシミュレーションにより、期待値などの数値的な誤差のほか、Simonの提案デザインにも一部最適でないものがあることが判明した。

7 おわりに

Simon法が使用できない場合の改善デザインについては、今後の研究課題としたい。

参考文献

- [1] Armitage P. 著; 佐久間昭訳: 医学における逐次実験法, 東京大学出版会, 1967.
- [2] Sin-Ho Jung, Mark Carey, KyungMann Kim: Graphical Search for Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials, Controlled Clinical Trials, 22, 367-372, 2001.
- [3] Sin-Ho Jung: Biostatistics Resource Page, Two-Stage Designs, <http://biostat.hitchcock.org/>.
- [4] Richard Simon: Optimal two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials, Controlled Clinical Trials, 10, 1-10, 1989.
- [5] 国立がんセンター: <http://ganjoho.ncc.go.jp/>, 最終アクセス Jun-5, 2007.