

第5回 DSRT
医薬品の臨床試験および製造販売後調査における
ベイズ統計学の活用について

**議題 3 : 臨床試験における
意思決定の方法の検討
【ディスカッションテーマ】**

本ディスカッションのテーマ

- テーマ

- 稀な疾患や緊急性の高い状況などで、検証試験の意思決定の基準の設定方法に、どのような可能性があるかを検討する
 - 切り口として、ベイズ統計学を利用する方法の1つの例を用いる

※数式等の詳細は appendix に記載

有意水準について： 臨床試験のための統計的原則 Q&A

- Q2. 片側検定又は両側検定のどちらを用いるか、またそこでの有意水準をいくらにすべきかを、優越性試験と非劣性試験のそれぞれで説明願いたい。
- (答)
(前略)
- そこで、今後は、検証的試験においては、仮説の検定においてどちらの方法を用いる場合であっても、効果の推定には95%信頼係数の両側信頼区間を用い、検定の際の有意水準は、これによる判断との整合性を図るため、**優越性試験、非劣性試験のいずれにおいても、片側2.5%又は両側5%とすることを原則とする。**
- (中略)
- ただし、**適切な説明ができるのであれば**、より強固な有効性の根拠を示すために有意水準を厳しくする、**稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。**

【論点1】

- これまでに、（多重性の調整等は適切に行った上で）有意水準両側5%もしくは片側2.5%以外の基準で検証試験を行ったことがありますか？ある場合、どのような状況でしたか？

論点2・3の導入

- **稀な疾患や緊急性の高い状況などで**、「有意水準2.5%」と一律に決定するのではなく、試験ごとに「**有意水準を一定のルールに従って決める**」という方針を検討する

【参考論文】

JAMA Oncology | Original Investigation

Use of Bayesian Decision Analysis to Minimize Harm in Patient-Centered Randomized Clinical Trials in Oncology

Vahid Montazerhodjat, PhD; Shomesh E. Chaudhuri, MS; Daniel J. Sargent, PhD; Andrew W. Lo, PhD

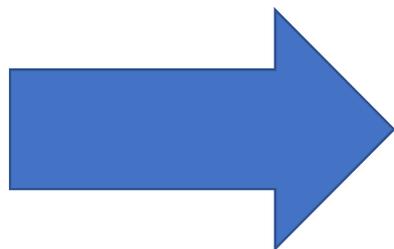
詳細はこれから説明

※現在の患者と将来の患者の“**harm**”を**最小化**するように、**Bayesian Decision Analysis (BDA)**を用いて有意水準とサンプルサイズを設定する

Montazerhodjat et al. (2017) の考え方・設定

- (一般論) 有意水準片側2.5%を用いることは、**有効な治療法のない致死性疾患など**に対しては倫理的ではないかもしれない
 - 患者も「通常より大きな false positive な結果」を許容するかもしれない
- **(今回のテーマ) がんに対する架空の薬剤**の検証的試験
 - 2-arm fixed sample RCT (中間解析のない試験)
 - 主要評価項目は Overall Survival (OS)
 - ハザード比を評価 (**頻度論の検定で判断**)

標準治療は
存在する状況



- ① 1群当たりの症例数： n
- ② 有意水準： α

の2つを Bayesian Decision Analysis
を用いて「最適化」したい

Montazerhodjat et al. (2017)の Bayesian Decision Analysis の目的と方針

「コスト」は金銭以外も含む。
"harm"のもたらす負の影響を数値化したもの

• BDA の目的

- 試験の期待「コスト」を最小化するような①②を計算
 - ① サンプルサイズ (1群当たり n 例)
 - ② 有意水準 (α)

• 方針

- (1)試験に組み入れられた患者, (2)世の中一般の患者の両方に対する, 平均コストを最小化する試験を行う
 - コストの計算に, 「有効な治療の場合」と「無効な治療の場合」を両方考慮

※「患者」という表現で, 「試験に組み入れられていない患者」まで考える

Montazerhodjat et al. (2017)の Bayesian Decision Analysis の目的と方法

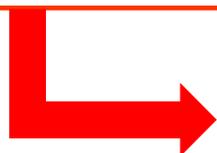
- BDAによる最適な試験は患者の”harm”の期待値が最小化される試験。 ”harm”として、以下の2つを考える

- **Type 1 harm**

- 偽陽性な試験結果からもたらされる、有害もしくはは無効な治療の有害な事象によって引き起こされる患者の負担

- **Type 2 harm**

- 「（仮に承認されたとしても）RCTの長さ」 and/or 「偽陰性な試験結果から有効な薬剤のRCTが失敗すること」によって失われた患者の「負担軽減」の機会



これまでほとんど議論されていない
→ 定量化が難しい

Montazerhodjat et al. (2017)の Bayesian Decision Analysis の目的と方法

- RCT の potential harm or cost を定義し, 最適な n, α を決定する

Type 1 harm

- 治療が有害(harmful) もしくは無効(ineffective)な場合のコスト
 1. 試験期間中に試験治療群に割り付けられた被験者が受ける不利益 (有害事象など)
 2. 誤って承認された場合(Type I error)に, 使用したすべての患者が受ける有害な事象

Type 2 harm

- 治療が有効(effective)な場合のコスト
 1. 試験期間
 - 治療群に割り付けられた患者以外は, 承認までは当該治療を受けられない
 2. 誤って試験が失敗に終わった場合(Type II error)に, (成功していれば) すべての患者が得られた利益

【注意事項】

- Montazerhodjat et al. (2017)では、以下のようにやや大まかな設定がされているようです。
 - 主要な解析で、統計的有意差があれば承認
 - 承認直後に、全国の方がが一斉に使用開始
 - 標準治療は全て切り替え
 - 試験薬が無効だが承認されてしまった場合(type I error) , 別の有効な薬が承認されると、全員即座に「別の有効な薬」に切り替える
- 記号の使い方
 - 本資料では、Montazerhodjat et al. (2017) では省略されている式の導出を補っています (Appendix 1). 結果として、記号使いがMontazerhodjat et al. (2017) と少し異なっています.
- 用語の注意
 - 「**Type I error** と **Type 1 harm**」 「**Type II error** と **Type 2 harm**」 はそれぞれ別物.

【注意事項：大まかなイメージ】

- 検定は頻度論の方法
- 薬剤の種類
 - 標準治療
 - 試験薬
 - Toxic : 標準治療より悪い
 - Effective : 標準治療より良い

• パラメータ

- μ : 平均生存時間
- y : (大まかに分類すると)平均QOL
→ (0~1の連続値. 0 : 健康, 1 : 死)

(注) 大きい方が悪い

標準治療 (添え字なし)

$$\begin{aligned} \mu_{tox} &\leq \mu \leq \mu_{eff} \\ y_{eff} &\leq y \leq y_{tox} \end{aligned}$$

{ $_{tox}$: 帰無仮説下 (の1点)
 $_{eff}$: 対立仮説下 (の1点)

Montazerhodjat et al. (2017) で定義されたコスト

C : 1群 n 例の固定サンプルサイズ試験で, **棄却限界 λ_n** の場合の **コスト**
 α に依存して変わる

“Bayes Risk”

$$E[C] = p_0 \cdot E[C | H_0] + (1 - p_0) \cdot E[C | H_1] \quad (1)$$

両方合わせて考える

{	H_0 : toxic drug	← 一般に「標準治療と同じ」 ではない想定	$P(H_0) = p_0$
	H_1 : effective drug		$P(H_1) = p_1 (:= 1 - p_0)$

(1)の各条件付期待値 $E[C | H_0], E[C | H_1]$ をそれぞれ以下の2つに分解する

- ➡ ①劣った治療を受けた場合の 患者1人あたりのコストの期待値
- ➡ ②劣った治療を受けた 患者数の期待値

Montazerhodjat et al. (2017) のコスト c の期待値に関するまとめ

$$E[C] = p_0 \cdot E[C | H_0] + (1 - p_0) \cdot E[C | H_1]$$

これを最小化する α, n を求める

$$E[C | H_0] = \underset{\text{人数}}{c_1} \cdot \underset{\text{コスト}}{n_1}$$

$$E[C | H_1] = \underset{\text{人数}}{c_2} \cdot \underset{\text{コスト}}{n_2}$$

H_0 : toxic drug
 $P(H_0) = p_0$
 H_1 : effective drug
 $P(H_1) = p_1$

①劣った治療を受けた場合の患者ごとのコストの期待値

$$\begin{cases} c_1 = \mu_{tox}(y_{tox} - y) + (\mu - \mu_{tox})(1 - y) \\ c_2 = \mu(y - y_{eff}) + (\mu_{eff} - \mu)(1 - y_{eff}) \end{cases}$$

②劣った治療を受けた患者数の期待値

$$\begin{cases} n_1 = \Phi(-\lambda_n)(a_1 + a_2 + a_3) + n \\ n_2 = \Phi(\lambda_n - \delta_n) \cdot b_1 + \{1 - \Phi(\lambda_n - \delta_n)\} (b_2 + b_3) \end{cases}$$

「劣った治療」とは

- ・ 帰無仮説が正しいとき：試験薬
- ・ 対立仮説が正しいとき：標準治療

→ $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3$ などの詳細は appendix 参照

Montazerhodjat et al. (2017) の 劣った治療を受けた場合の 患者ごとのコストの期待値の説明

1人の患者の1年あたりの burden を0~1で表示.
0 : no loss of health
1 : complete loss of health or death

μ : 標準治療下の期待生存時間

μ_{tox} : toxic drug 投与時の期待生存時間

μ_{eff} : effective drug 投与時の期待生存時間

y : 標準治療下での burden of disease

y_{tox} : toxic drug 投与時の burden of disease

y_{eff} : effective drug 投与時の burden of disease

$$c_1 = \mu_{tox}(y_{tox} - y) + (\mu - \mu_{tox})(1 - y) \quad (2)$$

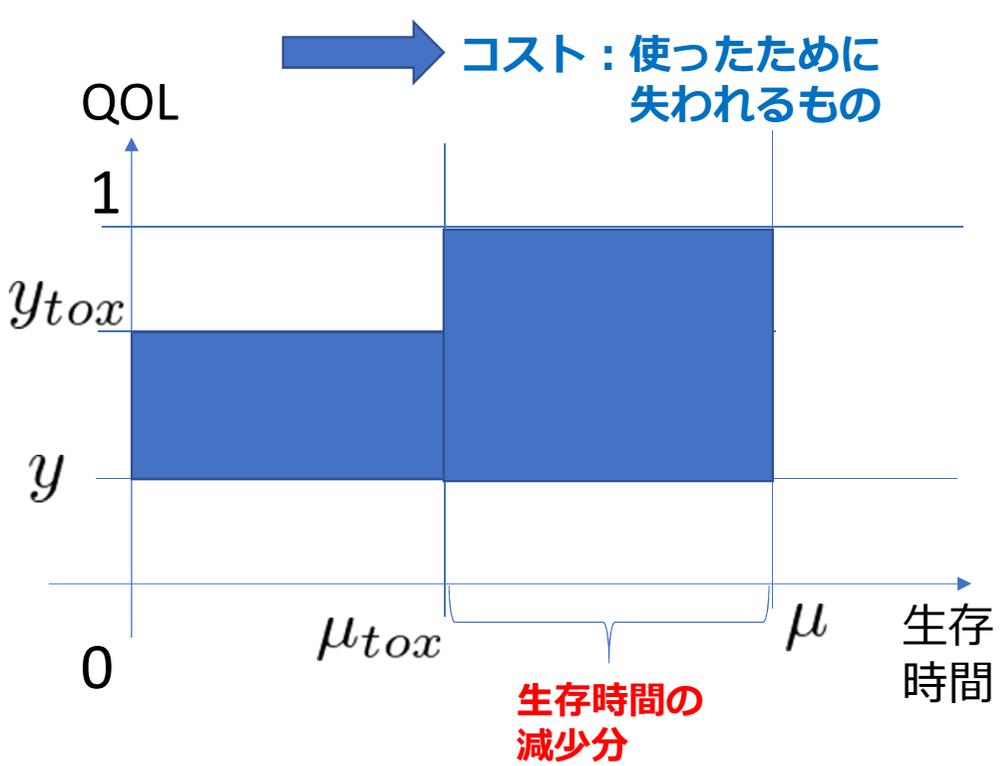
$$c_2 = \mu(y - y_{eff}) + (\mu_{eff} - \mu)(1 - y_{eff}) \quad (3)$$

※次スライドで解説

◎コストの計算には、これらの設定が必要
→ 疫学データや臨床試験データを利用

Montazerhodjat et al. (2017) の劣った治療を受けた場合の患者ごとのコストの期待値の説明

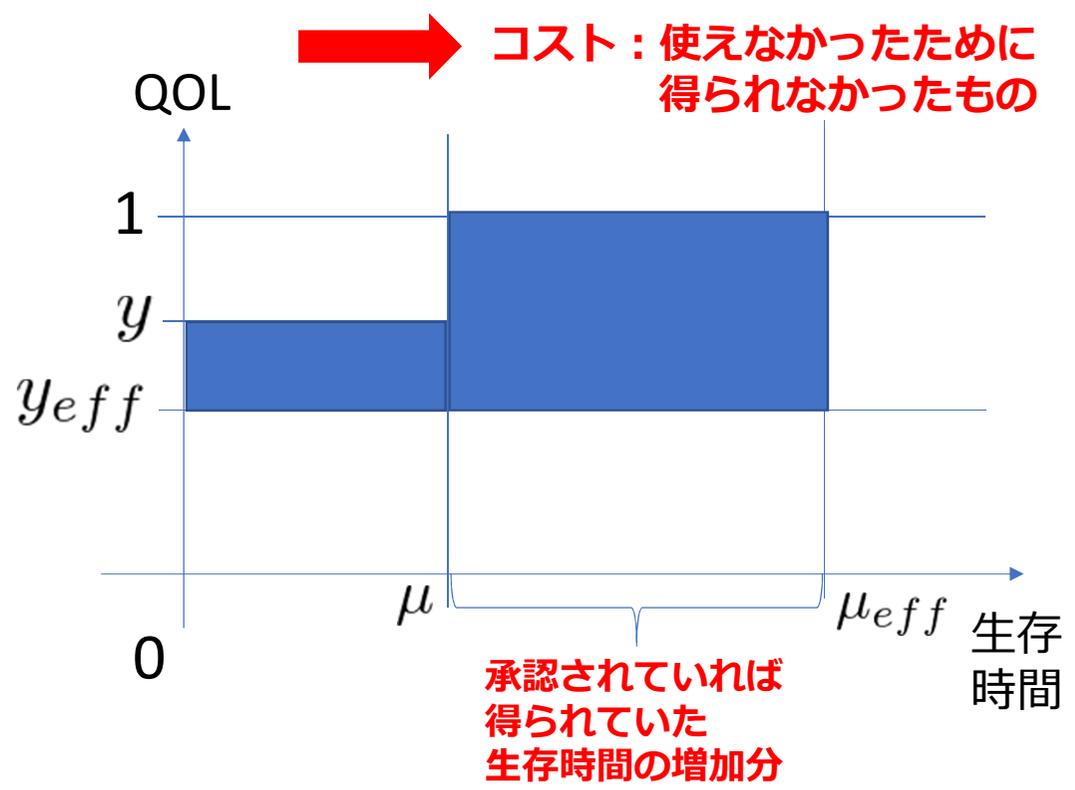
H_0 : toxic drug Better : 標準治療
Worse : 試験薬



$$c_1 = \mu_{tox}(y_{tox} - y) + (\mu - \mu_{tox})(1 - y)$$

μ : 平均生存時間
 y : 平均QOL (0~1の連続量. 0: 健康, 1: 死亡)

H_1 : effective drug Better : 試験薬
Worse : 標準治療



$$c_2 = \mu(y - y_{eff}) + (\mu_{eff} - \mu)(1 - y_{eff})$$

【注意事項】

• 用語の注意

- 帰無仮説、対立仮説は「有効性（生存時間）」の観点のみですが、“harm”や「コスト」を計算する際には、それ以外のパラメータも決める必要があります
 - 帰無仮説が棄却された場合に採択される仮説は有効性のみ

• 帰無仮説

- “toxic”（有害）と記載
 - コスト計算時は「標準治療と同じ」ではなく、一般に「標準治療より悪い」状況を想定
- 「標準治療と全く同じ」状況では、 $y = y_{tox}$ かつ $\mu = \mu_{tox}$
 - ただし、このとき $c_1 = 0$ となり、 $E[C] = n_2 \cdot c_2$

• 対立仮説

- 以下「 H_1 が正しい場合」という表現で、「作業対立仮説が正しい場合」を意味することがあります。Montazerhodjat et al. (2017) の記載に合わせて、修正せずに用いていますので、ご注意ください。

帰無仮説が正しいとき： Montazerhodjat et al. (2017) の設定

- 薬剤は無益 or 有害
- 承認されることはデメリット
 - ① **Type I エラーが起きる場合（誤って承認される）**
 - 誤って承認され, 一般の患者集団に使用される
 - ② **Type I エラーが起きない場合（承認はされない）**
 - 試験に組み入れられた被験者はAEによる害を受けることがある

$$E[C | H_0] = c_1 \cdot [\underbrace{\Phi(-\lambda_n)}_{\text{Type I error rate}} \underbrace{(a_1 + a_2 + a_3)}_{\text{① 誤って承認されてしまった薬剤を使用してしまう患者数の期待値 (詳細は appendix)}}] + \underbrace{n}_{\text{①② 治験で試験薬群に割り付けられる被験者数}}$$

① 誤って承認されてしまった薬剤を使用してしまう患者数の期待値 (詳細は appendix)

①② 治験で試験薬群に割り付けられる被験者数

対立仮説が正しいとき： Montazerhodjat et al. (2017) の設定

- 薬剤は有効

- ① **Type II エラーが起きる場合（有効な薬剤が有意差なし）**

- 試験終了後，有効な薬剤が使えない

- ② **Type II エラーが起きない場合（有効な薬剤が有意差あり）**

- 試験終了後，有効な薬剤が使える

対立仮説が正しいときのリスク： Montazerhodjat et al. (2017) の設定

- 有効な治療を受けられず，他の治療が承認される前に死亡する患者数の期待値

① **Type II エラーが起こる場合** : b_1

← 承認されない

② **Type II エラー起こらない場合**

← 承認が間に合わない

• b_2 : 現在の患者に対する期待値 (現在 : 治験開始時点)

• b_3 : 未来に発症する患者に対する期待値 (未来 : 治験開始後)

$$E[C | H_1] = c_2 \cdot \left[\underbrace{\Phi(\lambda_n - \delta_n)}_{\text{Type II エラーが
起こる確率}} \cdot b_1 + \underbrace{\{1 - \Phi(\lambda_n - \delta_n)\}}_{\text{Type II エラーが
起こらない確率}} (b_2 + b_3) \right]$$

δ_n : 対立仮説下でのCoxの比例ハザードモデルを用いた検定の検定統計量の平均

Montazerhodjat et al. (2017) のコスト c の期待値に関するまとめ (再掲)

$$E[C] = p_0 \cdot E[C | H_0] + (1 - p_0) \cdot E[C | H_1]$$

これを最小化する α, n を求める

$$E[C | H_0] = \overset{\text{コスト}}{c_1} \cdot \underset{\text{人数}}{n_1}$$

$$E[C | H_1] = \overset{\text{コスト}}{c_2} \cdot \underset{\text{人数}}{n_2}$$

H_0 : toxic drug
 $P(H_0) = p_0$
 H_1 : effective drug
 $P(H_1) = p_1$

①劣った治療を受けた場合の患者ごとのコストの期待値

$$\begin{cases} c_1 = \mu_{tox}(y_{tox} - y) + (\mu - \mu_{tox})(1 - y) \\ c_2 = \mu(y - y_{eff}) + (\mu_{eff} - \mu)(1 - y_{eff}) \end{cases}$$

②劣った治療を受けた患者数の期待値

$$\begin{cases} n_1 = \Phi(-\lambda_n)(a_1 + a_2 + a_3) + n \\ n_2 = \Phi(\lambda_n - \delta_n) \cdot b_1 + \{1 - \Phi(\lambda_n - \delta_n)\} (b_2 + b_3) \end{cases}$$

→ $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3$ などの詳細は appendix 参照

Montazerhodjat et al. (2017) の仮定・設定①

◎ 仮想的なランダム化比較試験を想定

- **対照群**：Late stage of the specific cancer の標準治療
- **割付**：1:1
- **組み入れ**：
 - 組み入れ期間中，一定の間隔で患者が組み入れられる
 - 組み入れ期間はがんの種類ごとの被験者組み入れ率により決定
 - 全てのがんに対して，組み入れ期間が1年間に100～800被験者となるように設定
- **試験のセットアップに必要な期間**：1年
- **最後の患者が組み入れられた時点から最終解析までの期間**：
 - 対照群の被験者の期待生存時間と3年の短い方
 - 早く組み入れられた被験者は，遅く組み入れられた被験者よりフォローアップ期間が長い

Montazerhodjat et al. (2017) の仮定・設定②

- **解析モデル**：Coxの比例ハザードモデル
 - 共変量は書いていない（ため、薬剤以外の因子はないか？）
- **各仮説が正しい事前確率**：
 - $P(H_0) = 0.65, P(H_1) = 0.35$
 - historical average に基づいて設定
 - がんの種類や治療ごとの、ベースラインや事前情報に基づき、値は適宜調整可能
 - 感度分析も実施 (3. Sensitivity analysis)
- $E_X[X] = \tau = 10 \text{ years}$

※詳細は appendix 参照

Montazerhodjat et al. (2017)の仮定・設定③

• H₁が正しいとき :

- **ハザード比** : $10/13 = 76.9$
 - 指数分布の場合, 平均生存時間の比 : $\mu/\mu_{eff} = 0.769$
 - ただし, 生存時間が「伸びすぎる」ことを防ぐため, 最大2.5年(30か月)の増加までとする
- **Effective drug 投与時の期待 burden of disease** : 標準治療と同じ ($y_{eff} = y$)

• H₀が正しいとき :

- **ハザード比** : 平均生存時間を2か月短縮
 - (指数分布の場合) μ が2か月減少  「標準治療と同じ」ではない
- **Excess burden** : 6.3%/年 $\rightarrow y_{tox} - y$: 6.3%/人年
- **誤って承認されたとき** : 承認後10年で発見され市場から撤退(T_1 : 10年)

 Appendixで説明

※各パラメータ・確率分布の単位は明確に記載されていないため,
「年」「月」等が混在した表記となっている

Montazerhodjat et al. (2017)の結果1 (抜粋)

• 片側有意水準は、たとえば以下の通り

• **脳腫瘍 : 47.9%**
• **膵臓がん : 26.6%** } 予後が悪い → α エラーの増大が大きい

• **肺がん : 17.6%**
• **直腸がん : 13.1%**
• **ホジキンリンパ腫 : 12.8%**
• **非ホジキンリンパ腫 : 12.2%** } 上2つよりは予後がよい
→ 上2つよりは α エラーの増大が
少ない (ただし, 2.5%よりは
だいぶ大きい)



他のがんも含め、検討した全て(23種類)のがんで、
片側有意水準は頻度論の2.5%より大きくなった (9.7~47.9%)

Montazerhodjat et al. (2017)の感度分析（設定）

• 感度分析を実施

• 変化させるパラメータ

- 患者の組み入れ率
- 試験薬が有効である事前確率： $p_1 = P(H_1)$
- 有効ではない薬剤の副作用の burden： $\Delta y_{tox} = y_{tox} - y$
- 有効でない薬剤の有害事象による生存時間の期待値の減少：

$$\Delta \mu_{tox} = \mu - \mu_{tox}$$

• 変動を見るパラメータ

- 片側有意水準
- サンプルサイズ

※感度分析の詳細は、Montazerhodjat et al. (2017) の supplementary online content 参照

Montazerhodjat et al. (2017)の感度分析（結果）（抜粋）

結果

	設定			片側 α			n		
	減らす	基準	増やす	減らす	基準	増やす	減らす	基準	増やす
患者の組み入れ率	50%	100%	150%	73%	48%	38%	40	150	240
H_1 が正しい事前確率	20%	35%	50%	19%	48%	74%	280	150	40
Δy_{tox}	0.0%	6.3%	12.6%	74%	48%	27%	40	150	240
$\Delta \mu_{tox}$	0	2	4	74%	48%	30%	40	150	220

◎ 数値は設定に強く依存する

→ 設定を慎重に検討することが重要

Montazerhodjat et al. (2017)の結果2 (抜粋)

- 実際の臨床試験を, BDAで計画し直してみた結果

	頻度論			BDA		
	n	片側 α	power	n	片側 α	power
① 神経膠芽腫	400	5.0	90	104	47.5	90
② 去勢抵抗性転移性前立腺がん	1224	2.5	90	676	20.4	90
③ ステージIIIの結腸がん	2500	2.5	91	2232	2.3	90
④ Early-stageの前立腺がん	464	2.5	80	418	0.9	90

$$E[C] = p_0 \cdot E[C | H_0] + (1 - p_0) \cdot E[C | H_1] \quad (\text{再掲}) \quad \text{コスト}$$

$$E[C | H_0] = c_1 \cdot n_1$$

$$E[C | H_1] = c_2 \cdot n_2$$

$$c_1 = \mu_{tox}(y_{tox} - y) + (\mu - \mu_{tox})(1 - y)$$

$$c_2 = \mu(y - y_{eff}) + (\mu_{eff} - \mu)(1 - y_{eff})$$

$$n_1 = \Phi(-\lambda_n)(a_1 + a_2 + a_3) + n$$

$$n_2 = \Phi(\lambda_n - \delta_n) \cdot b_1 + \{1 - \Phi(\lambda_n - \delta_n)\} (b_2 + b_3)$$

Montazerhodjat et al. (2017)の Limitation

- ① Fixed sample RCT のみを対象
- ② Primary endpoint は OS のみ
- ③ 最近の研究で、がんは（1つの部位に生じたものであっても）異なる分子および遺伝的プロファイルを持つ、異なる病気の集合であることが分かりつつある
- ④ Type I error rate が高くなることにより、有効性の高くない薬剤を開発することを支援してしまうかもしれない
- ⑤ 患者自身や患者の家族、製薬企業および社会のコストは考慮に入れず、患者の医学的なアウトカムのみ注目した

【論点2】

以下の内容について議論してください。なお、手法に関する詳細は appendix に記載しています。適宜ご参照ください。

- Montazerhodjat et al. (2017)で提案された方法について。
 1. よくわからないところはどこですか？
 2. 今回のように、**Type 2 harm を考慮して、試験ごとに有意水準やサンプルサイズ計算に用いる**方法について、賛成ですか、反対ですか？

【論点3】

以下の内容について議論してください。なお、これまでの説明ではがんの例を用いましたが、必ずしもがんに限定せず、様々な状況における「同様の方法・考え方」について議論してください。

1. Montazerhodjat et al. (2017)で提案された方法の**メリット・デメリット**はどのようなものが考えられますか？頻度論の方法との比較も行いつつ、議論してください。

参考文献

- Montazerhodjat, V., Chaudhuri, S. E., Sargent, D. J., & Lo, A. W. (2017). Use of Bayesian Decision Analysis to Minimize Harm in Patient-Centered Randomized Clinical Trials in Oncology. *JAMA oncology*.

Appendix

Appendix 1 : 理論の詳細

【注意事項】

- Montazerhodjat et al. (2017)の数式は簡略化して記載されているため、導出部分も補いました。一部、論文とは導出方法が異なっていると想定されるものもありますが、結論は基本的に一致しました。

- **BDAの目的**

- **試験のコストの期待値を最小化**するような最適な
 - ①サンプルサイズ (1群当たり n 例)
 - ②Type I error rate
- **を計算すること**

- **(1)試験に組み入れられた患者, (2)より一般の患者の両方に対する, 平均コストを最小化する試験を行うことを考える**
 - 平均の計算に, 「有効な治療の場合」と「無効な治療の場合」を両方考慮する

用語の注意

- 「試験終了直後に承認される」イメージ
 - フォローアップ期間に申請の期間まで入っているイメージ
- 他の薬剤が「開発される (discovered)」という用語があるが、これは「承認される」という意味で使われているように見える
 - 開発期間等は指さず、「一般の患者が使用可能な状態」ということ
- 「診断された」時点を、生存に関する確率変数 T の起点とする.
 - 「診断された時点」を「発症」と記載することがある

Supplementary online content of Montazerhodjat et al. (2017)

C : 1群 n 例の固定サンプルサイズ試験で, critical value λ_n の場合の
コスト

$$E[C] = p_0 \cdot E[C | H_0] + (1 - p_0) \cdot E[C | H_1] \quad (1)$$

$$\left\{ \begin{array}{ll} H_0 : \text{toxic drug} & P(H_0) = p_0 \\ H_1 : \text{effective drug} & P(H_1) = p_1 \end{array} \right.$$

(1)の各条件付期待値はそれぞれ以下の2つに分解される

- ➡ ①劣った治療を受けた場合の患者ごとのコストの期待値
②劣った治療を受けた患者数の期待値

生存時間および他の新薬開発までの時間の分布

生存時間

$$T \sim Ex(1/\mu) \quad E[T] = \mu$$

$$f_T(t) = \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right) \quad (t \geq 0)$$

確率密度関数

$$S_T(t) = Pr(T \geq t) = \int_0^t f_T(t) dt = \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right)$$

生存関数

t 年以上生存する確率

$$F_T(t) = 1 - S_T(t) = 1 - \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right)$$

累積分布関数

他の新薬開発までの時間

$$X \sim Ex(1/\tau) \quad E[X] = \tau$$

$$f_X(x) = \frac{1}{\tau} \exp\left(-\frac{x}{\tau}\right)$$

$$S_X(x) = Pr(X \geq x) = \exp\left(-\frac{x}{\tau}\right)$$

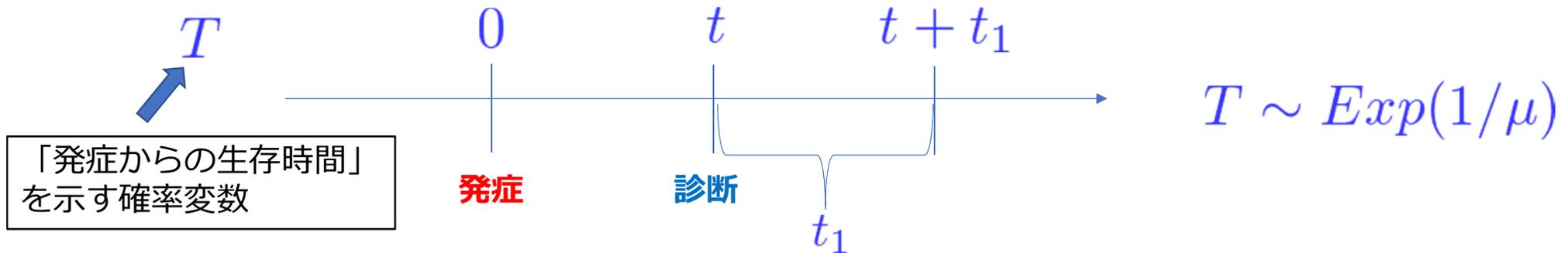
x 年新しい薬剤(equally effective therapy)が開発されない確率

$$F_X(x) = 1 - S_X(x) = 1 - \exp\left(-\frac{x}{\tau}\right)$$

- ◎ T と X は独立と仮定
- ◎ 特に断らなければ,
 $X = 0$ は試験開始時点

「発症時点」からの生存時間？ 「診断時点」からの生存時間？ (指数分布の無記憶性に基づく性質)

- 「発症時点」ではなく、「診断時点」を起点として生存時間の確率変数を考えることは妥当か？
 - つまり、「発症場合」と「診断時点」で分布（パラメータ含む）は変わるか？



$$Pr(T \geq t + t_1 | T \geq t) = Pr(T \geq t_1)$$

※「指数分布」が重要

診断時点 + t_1 まで生存する確率 ← 診断時点で生きている人

※「診断時点 t 」はいくつでもよい

◎ 「診断時点で生きている人がさらに + t_1 生存する確率」
 = 「発症から t_1 生存する確率」
 → 「診断から」を調べれば、「発症から」の分布も分かる
 (指数分布の場合)

Supplementary online content of Montazerhodjat et al. (2017)

◎ **帰無仮説**のもとで, toxic drugを受ける患者数の期待値を検討する

a_1 : 悪影響を受ける「現在の患者」の期待値

a_2 : 「悪影響を受ける」試験期間中に診断された患者数の期待値

a_3 : 悪影響を受ける「試験終了後に新規に診断された患者数」の期待値

s : 被験者組み入れ開始前までのスタートアップの時間

f : 最後の患者が組み入れられた後のフォローアップ期間

η : 1被験者を組み入れるのに必要な時間 (組み入れ率の逆数)

τ : 他の有効な治療が発見される(discovered)までの時間の期待値

仮定

◎ 以下を仮定

- uniform (evenly spaced) patient enrollment
- **試験期間** は以下のように計算できる： $l = s + 2\eta n + f$



- Type I error が起きている(H_0 が正しい) 場合に,

- 患者が**試験終了時まで生存している確率** : $S_T(l) = \exp(-l/\mu)$
- **試験終了まで新しい薬剤が開発されない確率** : $S_X(l) = \exp(-l/\tau)$

とき, 患者は toxic drug を受け取る

状況設定

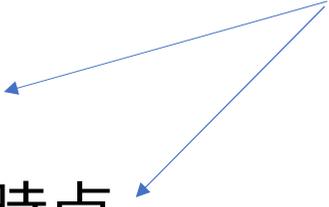
- 試験薬が承認された場合、全ての患者が一斉に使用すると想定
 - 標準治療から一斉に切り替えられる想定

式の見方

- τ の入った式：別の薬剤の開発関係
- μ の入った式：患者の死亡時間関係

- 確率変数 X の起点：試験開始時点
- 確率変数 T の起点：疾患と診断された時点

起点が一致しないことがあるため注意



帰無仮説のもとでの検討

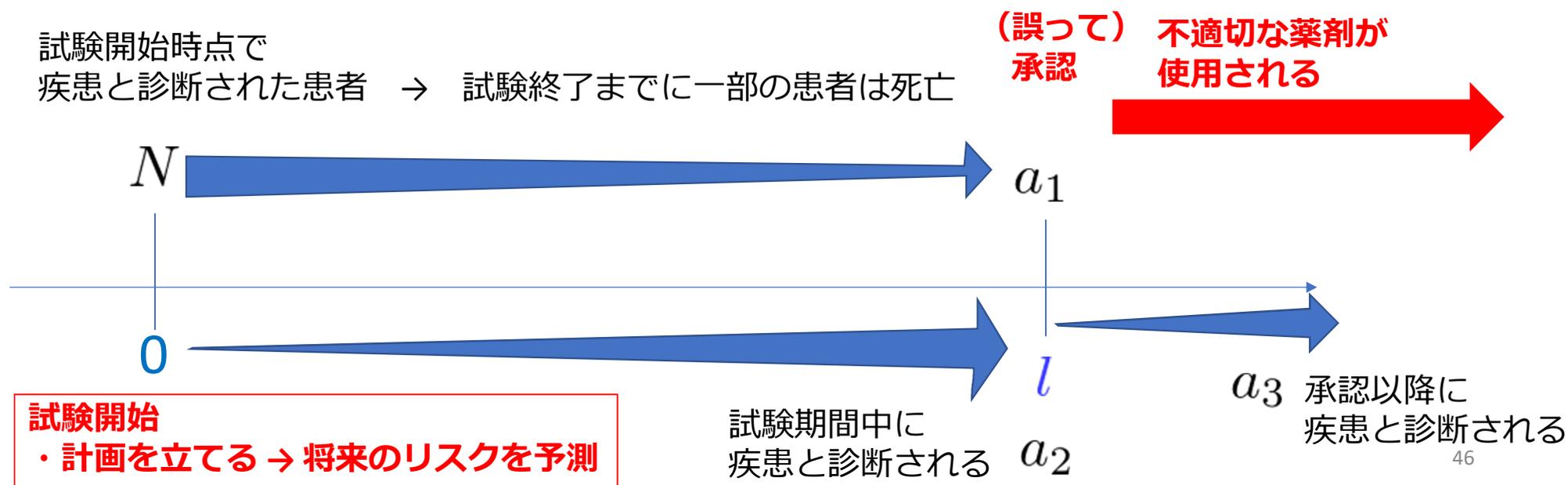
帰無仮説が正しいとき

- 薬剤は無益 or 有害
- 承認されることはデメリット
 - **Type I エラーが起きる場合**
 - 誤って承認され, 一般の患者集団に使用される
 - **Type I エラーが起きない場合**
 - 試験に組み入れられた被験者はAEによる害を受ける

帰無仮説が正しいときに、 「悪い影響を受ける」患者数（イメージ）

- 試験内： n
- 試験外：疾患と診断された時期別に考える（ a_1, a_2, a_3 ）

※詳細は次スライド以降



帰無仮説が正しい場合のリスク

治験で被検薬群に割り付けられる
被験者数

$$E[C | H_0] = c_1 \cdot [\Phi(-\lambda_n)] (a_1 + a_2 + a_3) + n$$

Type I error rate

誤って承認されてしまった
薬剤を使用してしまう
患者数の期待値

a_1 : 現在患者である人 (のうち, 悪い影響を受ける人)

a_2 : 試験中に新たに診断される患者 (のうち, 悪い影響を受ける人)

a_3 : 試験終了後に, 新たに診断される患者 (のうち, 悪い影響を受ける人)

※試験に参加していない患者も考える

H_0 が正しいとき

①悪影響を受ける「現在の患者」の期待値： a_1

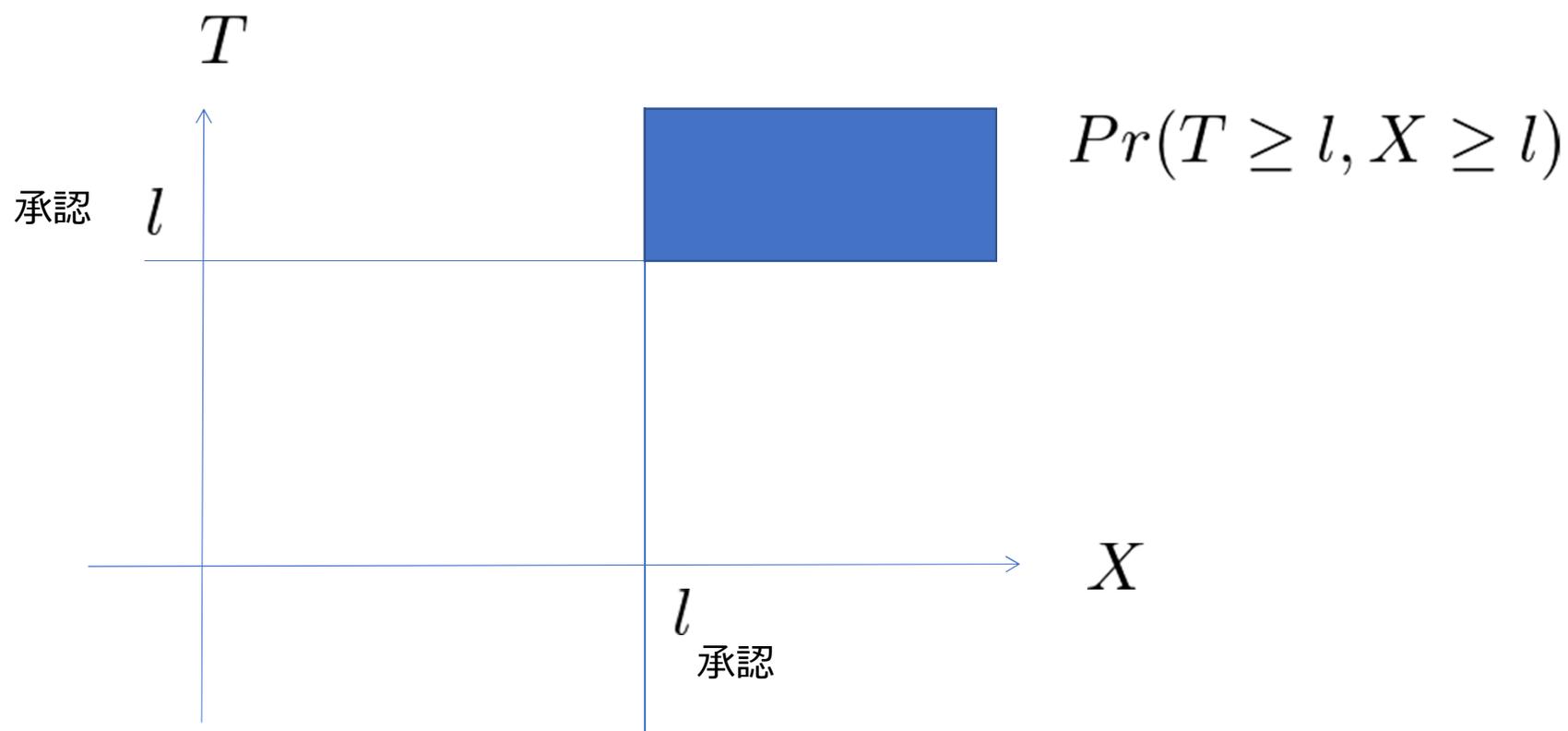
$$\begin{aligned} a_1 &= N \cdot Pr(T \geq l, X \geq l) \\ &= N \cdot Pr(T \geq l) \cdot Pr(X \geq l) \\ &= N \cdot S_T(l) \cdot S_X(l) \\ &= N \exp\left(-\frac{l}{\mu}\right) \cdot \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \quad (4) \end{aligned}$$

試験開始時点での患者のうち、
試験終了まで生存する患者数の期待値

N : disease stage-specific prevalence (おそらく試験開始時点)

H_0 が正しいとき

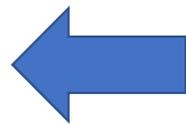
①悪影響を受ける「現在の患者」の期待値： a_1



準備：Incidence rate

- I : incidence rate (一定)

$$\int_0^u I \cdot dt = I \cdot u$$



時点 0 から u までの間に新規発症する患者数の期待値

→ 母集団が十分に大きく,
「途中で発症し at risk set から除外される」
人数は無視できると仮定

H_0 が正しいとき

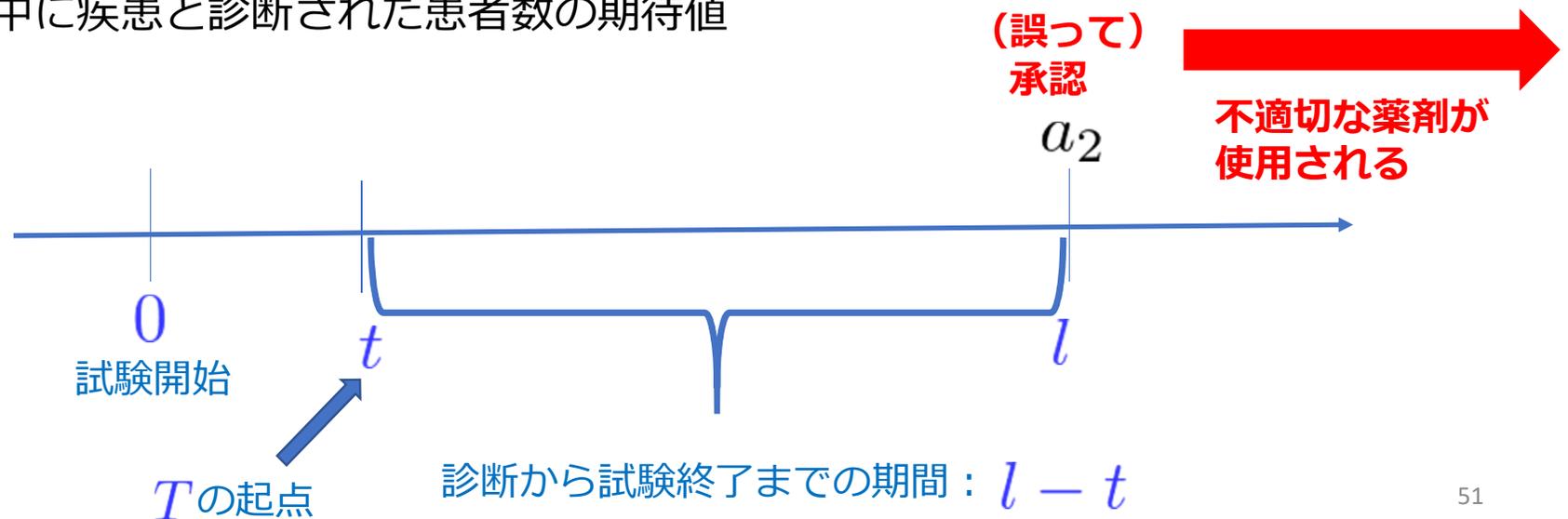
②「悪影響を受ける」試験期間中に診断された患者数の期待値： a_2

◎試験期間中の時点 t に疾患と診断された患者は、「試験終了まで生存し、他の新規薬剤が承認時点で存在しない」場合、toxic drug を受け取る

(1)試験が終了するまで生存する確率： $Pr(T \geq l - t)$

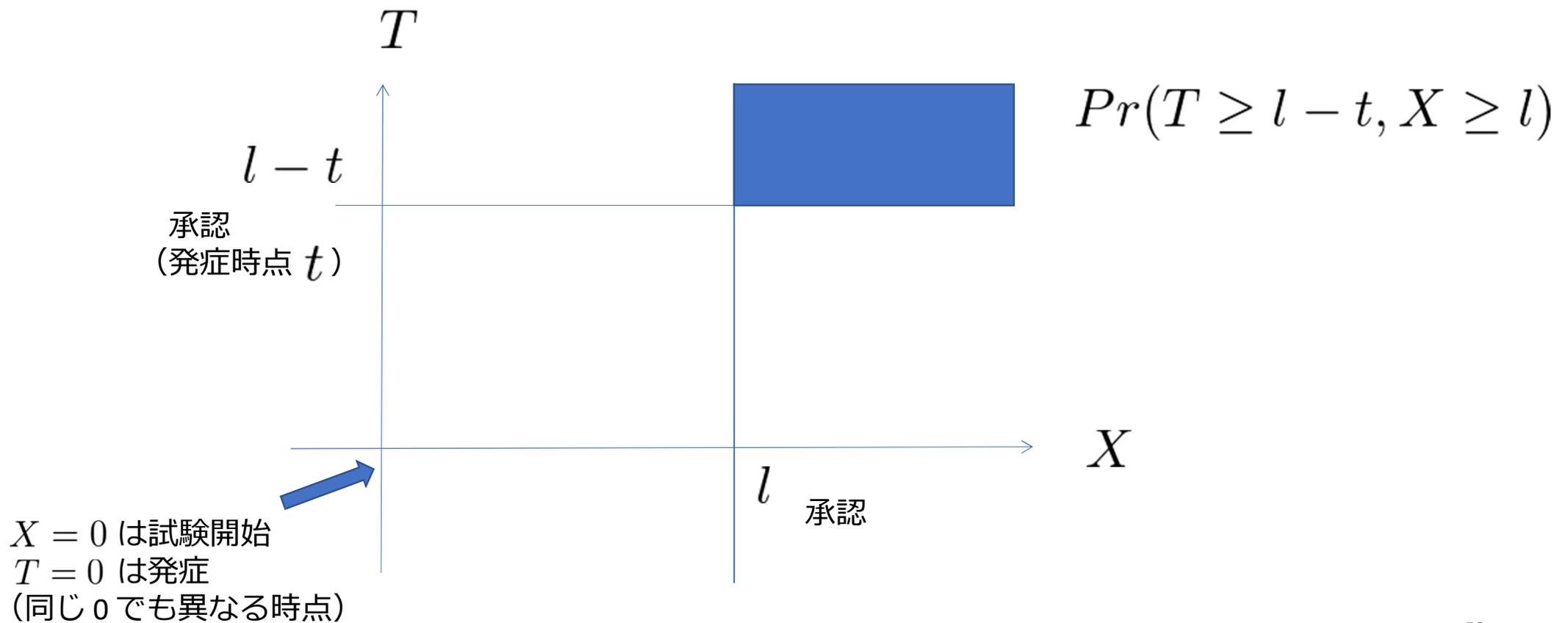
(2)他の新規薬剤が承認時点で存在しない確率： $Pr(X \geq l)$ → 承認されていれば、toxic drugは使われない

a_2 : 試験期間中に疾患と診断された患者数の期待値



H_0 が正しいとき

②「悪影響を受ける」試験期間中に診断された患者数の期待値： a_2



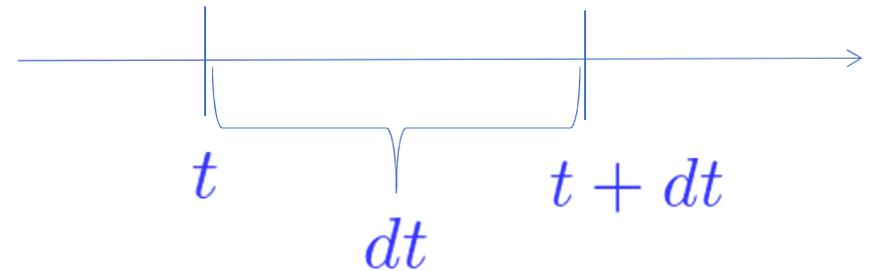
H_0 が正しいとき

②「悪影響を受ける」試験期間中に診断された患者数の期待値： a_2

I : Incidence rate

$$\begin{aligned} a_2 &= \int_0^l Pr(T \geq l - t, X \geq l) \cdot I \cdot dt \\ &= \int_0^l S_T(l - t) \cdot S_X(l) \cdot I \cdot dt \\ &= \left(\int_0^l S_T(l - t) \cdot I \cdot dt \right) \cdot S_X(l) \\ &= \left(\int_0^l I \cdot \exp\left(-\frac{l-t}{\mu}\right) dt \right) \cdot \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \quad (5) \end{aligned}$$

$$= I \cdot \mu \left(1 - \exp\left(-\frac{l}{\mu}\right) \right) \cdot \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \quad (6)$$



※ $I \cdot dt$: 微小時間 dt 内で
新規発症した患者数

式のイメージ

時間についての足し算
+ 時間間隔を小さく

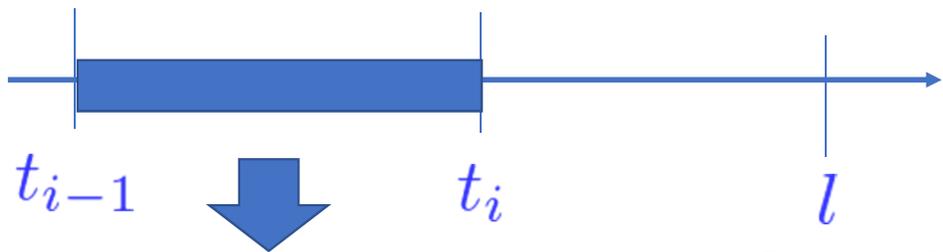
$$0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n = l$$

$t_i - t_{i-1}$: 十分小さい, と仮定

$$\int_0^l S_T(l-t) \cdot I \cdot dt = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n S_T(l-t_i) \cdot I \cdot (t_i - t_{i-1})$$

時点 t_i に発現した
患者が試験終了
(時点 l) まで
生存する確率

時間 $t_{i-1} \sim t_i$ の間に
新規発現する患者数



ここで生きていれば,
治験薬が承認
→ その後の臨床で使用

概ね「時間 $t_{i-1} \sim t_i$ の間に新規発現した患者」
のうち, 時点 l で生存している人数

- 新規発現する患者数 $\doteq I(t_i - t_{i-1})$
- 新規発現患者数が時点 l で生存している確率 $\doteq S_T(l - t_i)$

H_0 が正しいとき

③ 悪影響を受ける「試験終了後に新規に診断された患者数」の期待値： a_3

a_3 : (Type I error が起きている (=誤って承認された) という条件の下で) 試験期間後に疾患と診断され、有害な薬剤を投与された患者数の期待値

New treatment が開発されておらず、薬剤が市場になく、誤って承認された治験薬がマーケットから撤退していない場合、病気と診断された患者は、時点 t で toxic drug を受け取るとする。

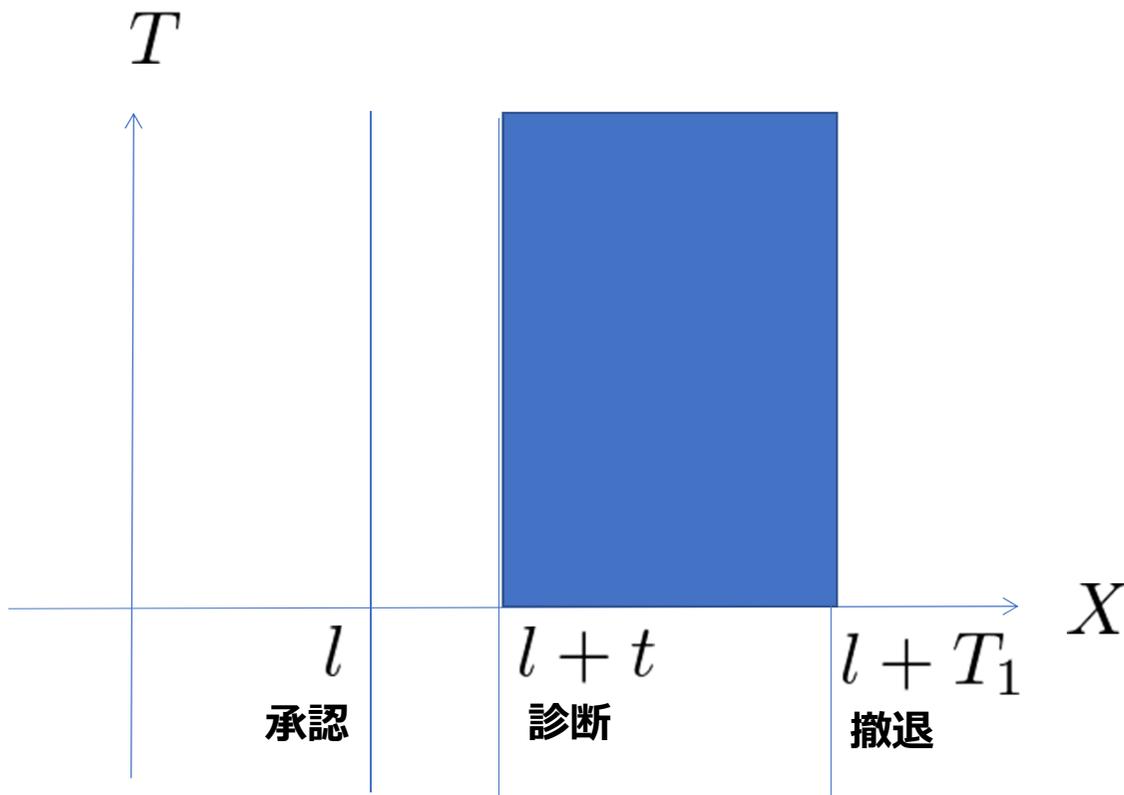
Toxic drug が誤って承認されてから、その adverse effect が発見されるまでの時間を T_1 とおく (おそらくこの時点で撤退)。このとき、

➡ New drug が承認されていれば、toxic drugは使われない

$$a_3 = I\tau \left\{ 1 - \left(1 + \frac{T_1}{\tau} \right) \cdot \exp \left(-\frac{T_1}{\tau} \right) \right\} \exp \left(-\frac{l}{\tau} \right) \quad (8)$$

H_0 が正しいとき

③ 悪影響を受ける「試験終了後に新規に診断された患者数」
の期待値： a_3



$$Pr(l+t \leq X < l+T_1)$$

◎ 診断後ですぐに
薬剤が使用されるため、
 T は0以上であればよい

◎ 撤退後には、新しい薬剤が
開発されていない場合、
「この薬」が「誤って使用」
されることはない
→ 撤退後は考えなくてよい

$$0 \leq t \leq T_1$$

H_0 が正しいとき

③ 悪影響を受ける「試験終了後に新規に診断された患者数」
の期待値： a_3

$$\begin{aligned} a_3 &= \int_0^{T_1} Pr(l+t \leq X < l+T_1) \cdot I \cdot dt \\ &= \int_0^{T_1} S_X(l+t) \cdot I \cdot dt - \int_0^{T_1} S_X(l+T_1) \cdot I \cdot dt \\ &= \int_0^{T_1} \exp\left(-\frac{l+t}{\tau}\right) \cdot I \cdot dt - \int_0^{T_1} \exp\left(-\frac{l+T_1}{\tau}\right) \cdot I \cdot dt \\ &= I\tau \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{T_1}{\tau}\right) \right\} \cdot \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) - IT_1 \exp\left(-\frac{T_1}{\tau}\right) \cdot \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \\ &= I\tau \left\{ 1 - \left(1 + \frac{T_1}{\tau}\right) \cdot \exp\left(-\frac{T_1}{\tau}\right) \right\} \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \end{aligned}$$

H_0 が正しいとき (まとめ)

- サンプルサイズが固定されているため, n 人の被験者が必ずtoxic drug を受け取る。
したがって, 帰無仮説のもとでのコストの期待値は

$$E[C | H_0] = c_1 \cdot [\Phi(-\lambda_n)(a_1 + a_2 + a_3) + n] \quad (9)$$

Type I エラーが
起こる確率

誤って承認された
治験薬が使用される
人数の期待値

この試験で, 実薬群に
割り付けられる被験者数

対立仮説のもとでの検討

対立仮説が正しい場合

- 薬剤は有効
 - **Type II エラーが起きる場合（有効な薬剤が有意差なし）**
 - 試験終了後、有効な薬剤が使えない
 - **Type II エラーが起きない場合（有効な薬剤が有意差あり）**
 - 試験終了後、有効な薬剤が使える

対立仮説が正しい場合のリスク

- 有効な治療を受けられず，他の治療が承認される前に死亡する患者数の期待値

- **Type II エラーが起こる場合** : b_1

- **Type II エラー起こらない場合**

- b_2 : 現在の患者に対する期待値 (現在 : 治験開始時点)

- b_3 : 未来に発症する患者に対する期待値 (未来 : 治験開始後)

$$E[C | H_1] = c_2 \cdot [\underbrace{\Phi(\lambda_n - \delta_n)}_{\text{Type II エラーが起こる確率}} \cdot b_1 + \underbrace{\{1 - \Phi(\lambda_n - \delta_n)\}}_{\text{Type II エラーが起こらない確率}} (b_2 + b_3)]$$

Type II エラーが起こる確率

Type II エラーが起こらない確率

$$\delta_n = -\frac{1}{2} \log r \sqrt{\sum_{k=0}^1 \sum_{i=0}^{n-1} d_{i,k}}$$

対立仮説下での
Coxの比例ハザードモデルを用いた
検定統計量の平均

$$r = \mu / \mu_{eff}$$

$d_{i,k}$: k 群の被験者 i の死亡確率

$k = 1$: プラセボ群, $k = 2$: 実薬群

$$\begin{cases} d_{i,1} = 1 - \exp(-o_{i,1}/\mu) \\ d_{i,2} = 1 - \exp(-o_{i,2}/\mu_{eff}) \end{cases}$$

$$o_{i,k} = f + \frac{2i+k}{2n-1} \cdot 2\eta n \quad 61$$

基本事項の整理

新規薬剤開発前に
死亡する確率

$$\begin{aligned} P(T < X) &= \int_0^{\infty} \left(\int_t^{\infty} f_X(x) dx \right) f_T(t) dt \\ &= \int_0^{\infty} S_X(t) f_T(t) dt \\ &= \int_0^{\infty} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \cdot \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right) dt \\ &= \int_0^{\infty} \frac{1}{\mu} \exp\left(-\left(\frac{1}{\tau} + \frac{1}{\mu}\right)t\right) dt \\ &= \int_0^{\infty} \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{\tau + \mu}{\tau\mu} \cdot t\right) dt \\ &= \frac{1}{\mu} \cdot \frac{\mu\tau}{\tau + \mu} \int_0^{\infty} \exp(-u) du \quad \left(u := \frac{\mu + \tau}{\mu\tau} \cdot t\right) \\ &= \frac{\tau}{\tau + \mu} \end{aligned}$$

対立仮説が正しい場合：①Type II エラーあり

b_1 : 有効な薬剤による治療を受けられず, また
他の薬剤が開発される前に死亡する患者数の期待値

誤って
「承認されない」 = 使えない

N

N 人のうち, 他の薬剤が承認される前に
死亡する患者

試験開始前に
発症

0

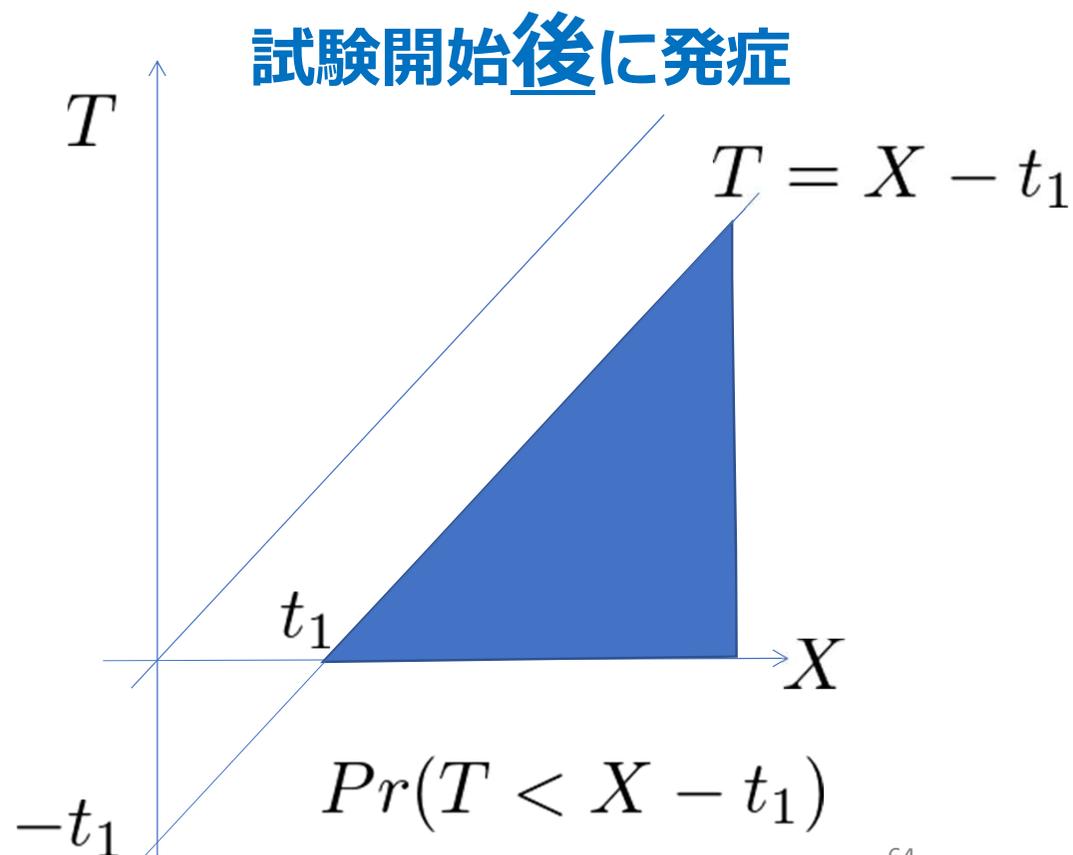
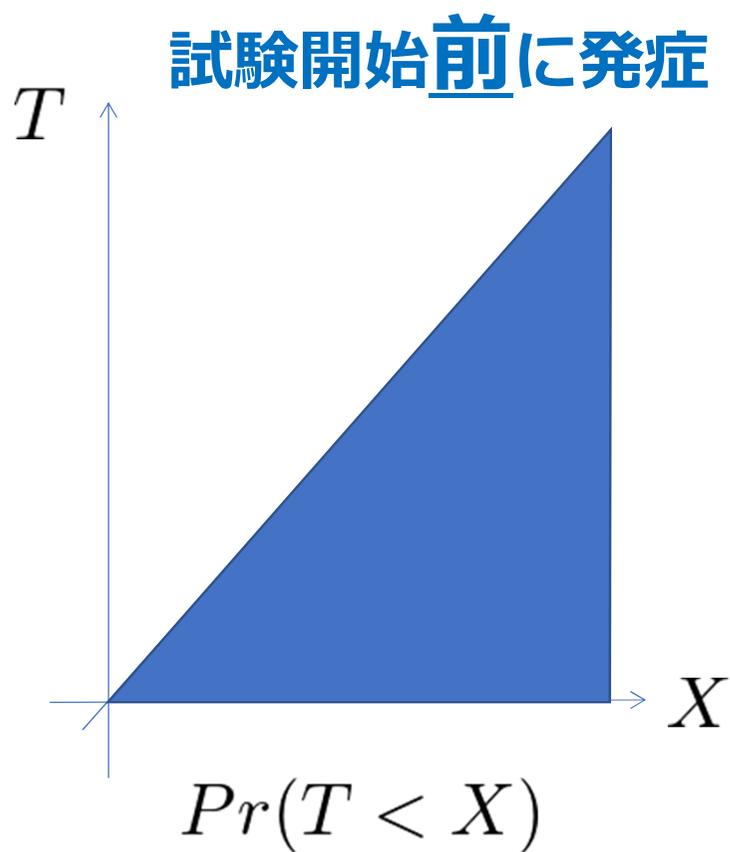
l

試験開始後に新規に診断され,
他の有効な治療が承認される前に死亡する患者

試験開始後に
発症

※ Type II エラーが起こる (承認されない) ので,
「試験終了がいつ終わるか」は影響を与えない

対立仮説が正しい場合：①Type II エラーあり



対立仮説が正しい場合：①Type II エラーあり

$$\begin{aligned} Pr(T < X - t_1) &= \int_0^\infty \left(\int_{t+t_1}^\infty f_X(x) dx \right) f_T(t) dt \\ &= \int_0^\infty S_X(t + t_1) \cdot f_T(t) dt \\ &= \int_0^\infty \exp\left(-\frac{t + t_1}{\tau}\right) \cdot \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right) dt \\ &= \frac{\tau}{\mu + \tau} \cdot \exp\left(-\frac{t_1}{\tau}\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \int_0^\infty Pr(T < X - t_1) \cdot I \cdot dt_1 &= \frac{I\tau}{\mu + \tau} \int_0^\infty \exp\left(-\frac{t_1}{\tau}\right) dt_1 \\ &= \frac{I\tau^2}{\mu + \tau} \end{aligned}$$

対立仮説が正しい場合：①Type II エラーあり

$$\begin{aligned} b_1 &= N \cdot P(T < X) + \int_0^{\infty} Pr(T + t_1 < X) \cdot I \cdot dt_1 \\ &= \frac{\tau}{\tau + \mu} (N + I\tau) \quad \left(\because P(T < X) = \frac{\tau}{\tau + \mu} \right) \end{aligned}$$

※簡単のため, Tで説明

式のイメージ

時間についての足し算
+ 時間間隔を小さく

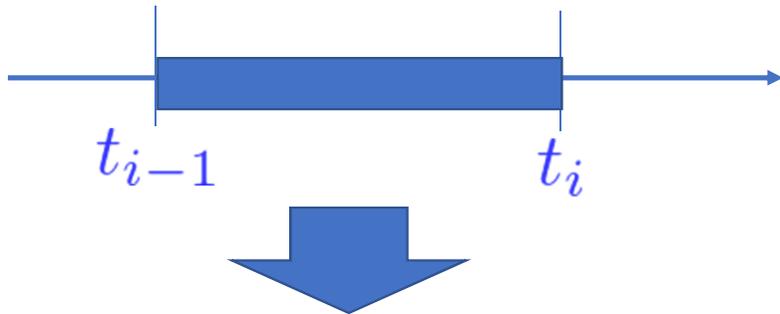
$$0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n = T$$

$t_i - t_{i-1}$: 十分小さい, と仮定

$$\int_0^T S_X(t) \cdot I \cdot dt = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n S_X(t_i) \cdot I \cdot (t_i - t_{i-1})$$

↑
時点 t_i の段階で,
他の薬剤が開発され
ていない確率

時間 $t_{i-1} \sim t_i$ の間に
新規発現する患者数



大体「時間 $t_{i-1} \sim t_i$ の間に新規発現した症例」
のうち, 時点 t_i で他の有効な薬剤の治療を
受けられない症例数の期待値

- 新規発現する患者数 $\doteq I(t_i - t_{i-1})$
- 新規発現患者数が時点 t_i で有効な新薬の治療を受けられない (新薬が開発されていない) 確率 $= S_X(t_i)$

対立仮説が正しい場合：②Type II エラーなし

(1) 現在の患者への影響

★現在の患者に対する，試験が遅れることのリスク

・試験終了前に他の有効な治療が開発されるが，releaseされる前に死亡する → 確率： $P(T < X < l)$

or

・他の治療が試験終了までに開発されず，この治験薬が releaseされる前に死亡する → 確率： $P(T < l < X)$

————— → 合わせて $P(T < X, T < l)$

b_2 : **現在の患者**のうち，試験の遅れにより影響を受ける人数の期待値

$$\begin{aligned}
 b_2 &= N \cdot P(T < X, T < l) \\
 &= \int_0^l \int_t^\infty N \cdot f_X(x) \cdot f_T(t) dx dt \\
 &= \int_0^l \int_t^\infty N \cdot \frac{1}{\tau} \exp\left(-\frac{x}{\tau}\right) \cdot \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right) dx dt \quad (12)
 \end{aligned}$$

$$= N \frac{\tau}{\tau + \mu} \left(1 - \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \cdot \exp\left(-\frac{l}{\mu}\right) \right) \quad (13)$$

対立仮説が正しい場合：②Type II エラーなし

(2) 未来の患者への影響

★試験期間中の時点 t_1 でこの疾患と診断された患者に対する、試験が遅れることのリスクは、

(i)他の薬剤が開発される前に死亡する → 確率： $P(t_1 + T < X)$

and

(ii)-1 他の薬剤が時点 t_1 より後、試験終了前に開発される → 確率： $P(t_1 < X < l)$

or

(ii)-2 試験終了前に死亡する → 確率： $P(t_1 + T < l)$

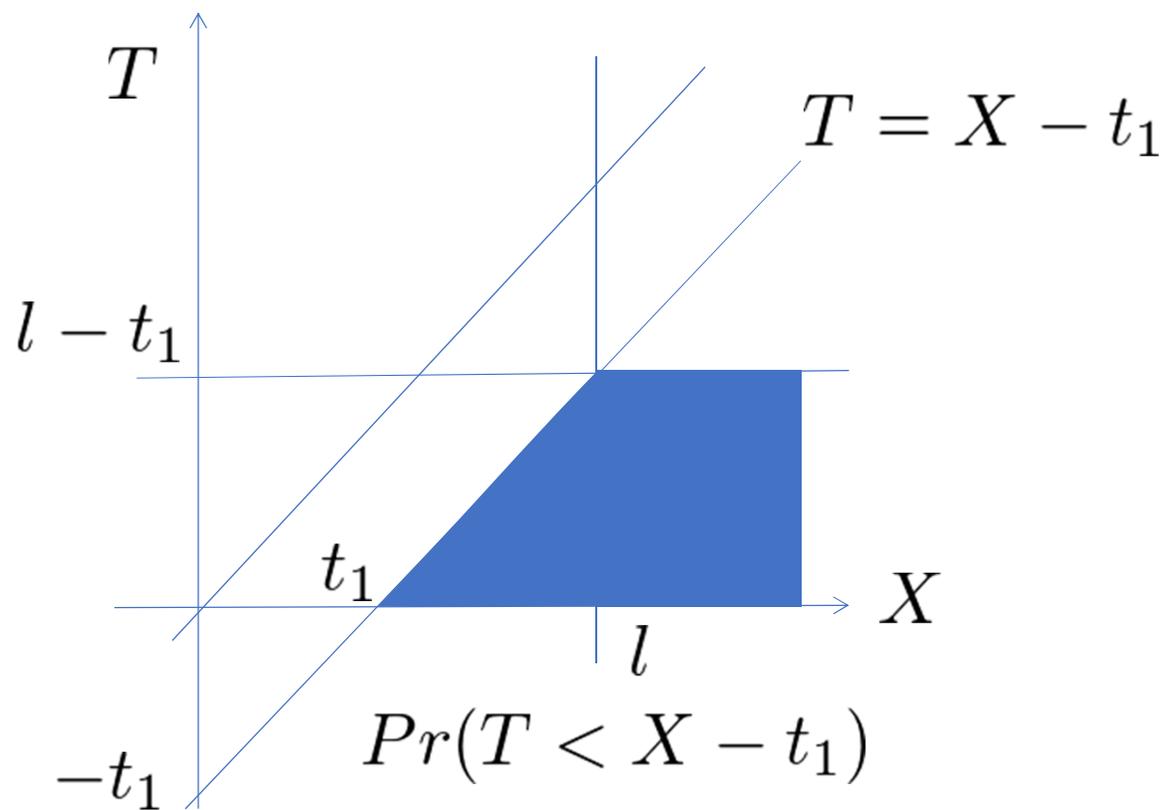
 合わせて

b_3 : **未来の（試験開始後に診断される）患者**のうち、試験の遅れの影響を受ける人数の期待値

$$b_3 = I \cdot \frac{\tau}{\tau + \mu} \left[\tau \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \right\} - \mu \left\{ \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{l}{\mu}\right) \right) \right\} \right] \quad (15)$$

対立仮説が正しい場合：②Type II エラーなし
(2) 未来の患者への影響

$$Pr(\{t_1 + T < X\} \cap [\{t_1 \leq X < l\} \cup \{t_1 + T < l\}])$$



対立仮説が正しい場合：②Type II エラーなし

(2) 未来の患者への影響

$$\begin{aligned} & Pr(\{t_1 + T < X\} \cap [\{t_1 \leq X < l\} \cup \{t_1 + T < l\}]) \\ &= \int_0^{l-t_1} \int_{t+t_1}^{\infty} f_X(x) \cdot f_T(t) dx dt \\ &= \int_0^{l-t_1} S_X(t+t_1) \cdot \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right) dt \\ &= \int_0^{l-t_1} \exp\left(-\frac{t+t_1}{\tau}\right) \cdot \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{t}{\mu}\right) dt \\ &= \frac{1}{\mu} \exp\left(-\frac{t_1}{\tau}\right) \cdot \int_0^{l-t_1} \exp\left(-\left(\frac{1}{\tau} + \frac{1}{\mu}\right)t\right) dt \\ &= \frac{\tau}{\tau + \mu} \exp\left(-\frac{t_1}{\tau}\right) \left[1 - \exp\left\{-\left(\frac{1}{\tau} + \frac{1}{\mu}\right)(l-t_1)\right\}\right] \\ &= \frac{\tau}{\tau + \mu} \exp\left(-\frac{t_1}{\tau}\right) - \frac{\tau}{\tau + \mu} \exp\left(-\left(\frac{1}{\tau} + \frac{1}{\mu}\right)l\right) \cdot \exp\left(\frac{t_1}{\mu}\right) \end{aligned}$$

対立仮説が正しい場合：②Type II エラーなし
 (2) 未来の患者への影響

$$\begin{aligned}
 b_3 &= \int_0^l Pr(\{t_1 + T < X\} \cap [\{t_1 \leq X < l\} \cup \{t_1 + T < l\}]) \cdot I \cdot dt_1 \\
 &= I \cdot \frac{\tau}{\tau + \mu} \int_0^l \exp\left(-\frac{t_1}{\tau}\right) dt_1 - I \cdot \frac{\tau}{\tau + \mu} \exp\left(-\left(\frac{1}{\tau} + \frac{1}{\mu}\right)l\right) \int_0^l \exp\left(\frac{t_1}{\mu}\right) dt_1 \\
 &= I \cdot \frac{\tau^2}{\tau + \mu} \left\{1 - \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right)\right\} - I \cdot \frac{\tau}{\tau + \mu} \exp\left(-\left(\frac{1}{\tau} + \frac{1}{\mu}\right)l\right) \cdot \mu \left\{\exp\left(\frac{l}{\mu}\right) - 1\right\} \\
 &= I \cdot \frac{\tau^2}{\tau + \mu} \left\{1 - \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right)\right\} - I \cdot \frac{\tau\mu}{\tau + \mu} \left\{\exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) - \exp\left(-\left(\frac{l}{\tau} + \frac{1}{\mu}\right)l\right)\right\} \\
 &= I \cdot \frac{\tau^2}{\tau + \mu} \left\{1 - \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right)\right\} - I \cdot \frac{\tau\mu}{\tau + \mu} \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \left\{1 - \exp\left(-\frac{l}{\mu}\right)\right\} \\
 &= I \cdot \frac{\tau}{\tau + \mu} \left[\tau \left\{1 - \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right)\right\} - \mu \exp\left(-\frac{l}{\tau}\right) \left\{1 - \exp\left(-\frac{l}{\mu}\right)\right\} \right]
 \end{aligned}$$

Appendix 2 : その他参考資料

参考 web サイト

- 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について（厚生労働省）
 - <http://www.ourei.mhlw.go.jp/ourei/doc/tsuchi/T171023I0020.pdf>
- 医薬品条件付早期承認制度への対応(PMDA)
 - <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0045.html>
- 21st century cures act (FDA)
 - <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/21stCenturyCuresAct/default.htm>