

### アダプティブデザインの哲学と今後

杉谷 利文 (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)

「計量生物の未来に向けて」というテーマということで、計量生物の未来に関して私が一番に思いついたのは FDA の Complex innovative trial (CIT) pilot program である。FDA の CIT pilot program は簡単に言うと、Adaptive design, Platform trial, Bayesian dynamic borrowing などのように、従来の医薬品開発を大幅に効率化できる可能性のある臨床試験デザイン・統計手法を FDA と製薬企業がともに個々の事例をオープンに議論していきましょう、という試みのことであり近年開始されたものである。実際、CIT pilot program のホームページにはこれらのデザイン・手法を用いた試験の事例がいくつか公開されはじめており、これまでは主に統計論文の中だけの話であったこれらの手法がいよいよ現実世界で積極的に用いられることを予感させてくれる。

これらの高度な統計手法を考えるときに重要なことは、もちろん、広く・深く、そのトピックについて知ることが重要である。しかし、さらに重要なことは、自分自身の直観でその分野の“常識”を疑い、その手法の根底にある“哲学”を考えることであると思う。以下では、私の研究テーマの 1 つである Adaptive design の哲学について考えたいと思う。

検証的臨床試験における Adaptive design の方法論は、Bauer and Kohne (Bauer and Kohne, 1994) と Bauer and Kieser (Bauer and Kieser, 1999) の 2 つの天才的な研究論文によって形成された。これらの論文をきっかけに「アダプティブデザイン・ブーム」なるものが世界的に到来し、日本でも産官学でこのトピックが幾度となく取り上げられて、様々なところで議論されてきた。

私がこのトピックに興味を持ったのはまさに偶然であった。私は 2009 年 4 月に東京理科大学の浜田知久馬先生の研究室に博士課程の学生として入学したのであるが、入学前は博士課程での研究テーマは定まっていなかった。そんな中、入学の 1 か月ほど前に浜田先生から Statistics in Medicine 誌のチュートリアル論文「Adaptive designs for confirmatory clinical trials」がメールで送られてきた。今、論文を見返すと“First published: 13 March 2009”となっているので、出版されたばかりの論文を入学前の私にすぐに送っていただいたことがわかる。この論文が文字通り“後の私の人生を大きく変えることとなった”。

この論文をきっかけに、私は Adaptive design の方法論の魅力にとりつかれ、この分野をだれよりも深く知りたいと思い既存論文を読みつくし、このテーマで博士号を取得し、上述の Adaptive design に関する 2 つの天才的な研究論文の Peter Bauer 名誉教授がいるウィーン医科大学の研究室で 1 年間ポスドクとして雇用され、そこでの研究成果として上述のチュートリアル論文の著者である Frank Bretz 博士、Martin Posch 教授、Franz Koenig 准教授らと Adaptive design の方法論に関する論文を執筆する運に恵まれた。

このように、Adaptive design の魅力にどっぷりとはまっていったのであるが、勉強当初からどうしても腑に落ちないことが 1 つあった。「なぜ、Adaptive design に関する論文はどれも、調整 P 値の計算⇒閉手順、の順序で理論が成り立っているのか？ それ以外の方法ではだめか?」。簡単な表現に言い換えると、「なぜ Adaptive design の理論では、ある帰無仮説を検定したいと思ったときに、他のエンドポイントや治療に関する P 値が検定の結果に影響してしまうのか?」

残念ながら、いくら探してもこの点について議論した論文を見つけることはできなかった。むしろ、海外の研究者と議論を進める中で Adaptive design の理論の背後には、研究者達による以下の哲学があるのではないかと思いはじめた。

- ・試験途中でデザインの Adaptation を行った後は、新しい試験デザインとみなす

つまり、試験の途中で他のエンドポイントや治療の結果を用いてデザインの Adaptation をしたとしても、Adaptation 後の試験結果だけを見れば、あたかも試験途中で新しい試験デザインを開始したかのよう解釈することができる、という考え方である。いわゆる、conditional error rate の考え方である。理論上は、確かにこのように Adaptive design を捉えることは全く持って間違いではない。この考え方を受け入れるかどうかは研究者の考え方、つまり、哲学の問題である。

そこで私は、

- ・試験途中までの他のエンドポイントや他の治療に関する結果は、最終解析時点で全く別のエンドポイント・治療の結果と統合されるべきではない

という哲学のもとで Adaptive design の理論を構築してみようと考えた。この哲学の下では、Adaptive design の理論は既存の理論に比べてはるかにシンプルになる。まず、試験途中までの他のエンドポイントや他の治療に関する結果を用いるという考えがないため、従来の Adaptive design の“調整 P 値の計算⇒閉手順”といった理論構成は必要なく、通常の臨床試験デザインのように、最終解析時点の P 値を用いて検定を行えばよい（ここでは説明の簡易のため、試験途中での症例数再設計は考えていない）。したがって、最終解析時点で graphical approach などの高度な多重比較法を用いることも容易である。

一方で、既存の Adaptive design の理論との違いは、試験途中での治療群の選択 (Treatment selection design) や対象集団の選択 (Adaptive enrichment design) のような Adaptation を行った場合に、選択バイアスに対処するための“ペナルティ”として、選択されなかった治療群や対象群に関する有意水準は消滅するという“ペナルティ”を課している点である。

私はこの手法を Marginal combination test approach と名付けて論文発表した (Sugitani et al. 2018)。論文発表後数年経ったが、ちらほらとこの考え方を採用してくれている論文が出てきている。また、ごく最近では Alex Dmitrienko 博士が Adaptive design のシミュレーション用の R package として Mediana Designer (<https://mediana.us/medianadesigner/>) というものをリリースしたが、Marginal combination test approach とは明示的には言及されていないものの、採用されている Adaptive design の理論はまさにその哲学にもとづいているものである。数年前に、Dmitrienko 博士と Marginal combination test approach について議論したことを思い出す。

今後、冒頭で述べた CIT pilot program によって Adaptive design が今後ますます実際の臨床試験に用いられることが想定される。どのような哲学の Adaptive design が薬事申請において産官学で受け入れられていくのかが注目される。

#### 参考文献

- Bauer, P. and Kieser, M. (1999). Combining different phases in the development of medical treatments within a single trial. *Statistics in Medicine* 18, 1833–1848.
- Bauer, P. and Kohne, K. (1994). Evaluation of experiments with adaptive interim analysis. *Biometrics* 50, 1029–11041.
- Sugitani, T., Posch, M., Bretz, F., and Koenig, F. (2018). Flexible alpha allocation strategies for

confirmatory adaptive enrichment clinical trials with a prespecified subgroup. *Statistics in Medicine* 37, 3387–3402.