

分子標的薬の開発における Randomized Phase 2 Designs

【背景】

最近の抗がん剤の開発においては分子標的薬がその中心となっている。分子標的薬は少ない毒性で腫瘍増大や転移を抑える効果がある反面、従来の cytotoxic な抗がん剤と異なり腫瘍縮小効果は期待できないものが多い。したがって、奏効率を主要評価項目とした従来のシングルアーム第 2 相試験は適切でない可能性が高い。一つの対応策としてランダム化第 2 相試験の適用が見られるが、批判も多く決着はついていないと言える。

【目的】

ランダム化第 2 相試験についての最近のレビュー論文を幾つか紹介する。また、様々なランダム化第 2 相試験の中から Randomized Discontinuation design について特に詳しく紹介する。

【方法】

ランダム化第 2 相試験は、2 つ以上の試験治療に対象者をランダムに割り付け、最も高い奏効率（もしくは生存期間）が得られた治療を選択し第 3 相試験に進むとする、2 つ以上の試験治療に優先順位をつけるためのデザインである。一定以上すぐれた治療法を正しく選択する確率を一定以上に保証するように選択基準やサンプルサイズが設計される。ランダム化第 2 相試験には様々なタイプがあり、上記の Selection design に加え、Screening design、Delayed-start design、Adaptive Bayesian design、Phase2/3 design、Discontinuation design などがある。Randomized Discontinuation design は、全ての対象者が初めに治療を受け、一定期間後に response が見られたら治療を継続、progressive disease なら治療中止、残りの stable disease の対象者は治療かプラセボにランダムに割り付けられるというデザインである。主要評価項目として PFS を用いてランダム化された対象者を比較することが多い。

【結果・考察】

ランダム化第 2 相試験にはサンプルサイズが大きくなることや同意の取得が困難になるなどの欠点がある一方で、選択バイアスに対処でき、PFS などの奏効率以外のエンドポイントを用いることが可能などの長所も多い。シングルアーム試験も妥当なヒストリカルコントロールが存在する場合には適用することは可能であるが、分子標的薬の開発においてはランダム化第 2 相試験の方が適切である場合が多いと考えられる。特に Randomized Discontinuation design は、薬を投与されている対象者で長期間腫瘍が増大せずに安定状態にあるとき、腫瘍の増殖速度が遅いのか薬剤の効果なのかを区別することが出来るという点

で、分子標的薬の開発においては魅力的と言える。転移性腎癌に対する Sorafenib においてこのデザインが採用され、最終的に FDA の承認まで辿り着いたという例もある。今後も分子標的薬の開発を中心に、Randomized Discontinuation design が採用されていく可能性は十分に考えられる。

【参考文献】

- Gan HK, Grothey A, Pond GR, et al. Randomized phase II trials: inevitable or inadvisable? *J Clin Oncol.* 2010;**28**:2641–7.
- Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, et al. Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol.* 2001;**19**:265–72.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;**24**:2505–12.
- Rosner GL, Stadler W, Ratain MJ. Randomized discontinuation design: application to cytostatic antineoplastic agents. *J Clin Oncol.* 2002;**20**:4478–84.
- Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, et al. Randomized phase II designs. *Clin Cancer Res.* 2009;**15**:1883–90.
- Seymour L, Ivy SP, Sargent D, et al. The design of phase II clinical trials testing cancer therapeutics: consensus recommendations from the clinical trial design task force of the national cancer institute investigational drug steering committee. *Clin Cancer Res.* 2010;**16**:1764–9.
- Sharma RM, Stadler WM, Ratain MJ. Randomized Phase 2 Trials: A Long-term Investment With Promising Returns. *J Natl Cancer Inst* 2011;**103**:1093-100.
- Stone A, Wheeler C, Barge A. Improving the design of phase II trials of cytostatic anticancer agents. *Contemp Clin Trials.* 2007;**28**:138-45.