

抗癌剤開発における早期臨床試験デザインを再考する

-Phase II Bayesian and Frequentist Adaptive Design-

有限のリソースの中で如何に効率的かつ迅速に目的とする効果を検出・検証するか、医薬品開発の現場において、有効性及び安全性のための中間解析は、昨今の臨床試験には必要不可欠なものとなっており、これらに関する研究は医療倫理的側面からも望まれるべきところである。本研究では、主として探索的な第Ⅱ相臨床試験において、中間解析時に試験の継続/中止を判断する際に用いられる種々の判断基準、及び中間解析後の推測等の比較的新しく登場し、実臨床試験への適応場面も増えてきた方法論を踏襲し、それらを拡張・発展させた新規性のある方法論の提案を考える。

当抄読会では、その第一段階として、第Ⅱ相臨床試験のデザインを調査したガイドラインマニュアルをレビューする。このようなガイドラインマニュアルの作成は、JCOやNCIタスク・フォースでも既に取り組みされており、第Ⅱ相臨床試験のデザインを総括したガイドラインマニュアルは既に4報以上存在する。今回はそのうち、最新かつ最も包括的・網羅的と考えられる

「Choosing your phase II trial design: a practical guide for cancer studies (Clinical Trials Research Unit, University of Leeds, 2010)」を簡潔に紹介する。その中でも特にシングルアーム第Ⅱ相臨床試験に焦点を当て、そのデザインの変遷や近年のトレンドに関する見通しを良好にし、見解を更に深めていきたいと考えている。

次に、第二段階として、ガイドラインマニュアルのレビュー結果を基に、シングルアーム第Ⅱ相臨床試験の基本デザインを頻度論流又はベイズ流観点からその特徴毎に分類し、総括する。また実際に現場を見ると、第Ⅱ相臨床試験はその臨床開発計画上の位置付けや標本サイズの小ささ等、といった理由からベースとなる様々な基本デザインの上に、大小を問わない多種多様な *adaptation* が適用されている。そこで上記に加え、*adaptation* のうち、実地面でも効率的と考えられ、汎用されている幾つかの頻度論流又はベイズ流 *adaptation* を紹介する。

最後に本研究への応用を考えるため、上記で総括した複数の *adaptation* の組み合わせによって構成されたシングルアーム第Ⅱ相臨床試験のデザインを紹介する。ここで紹介するデザインは、2つの事前分布を用いたベイズ流症例数再設計に、ベイズ流予測確率を用いた中間解析スキームを組み合わせた巧妙なもので、理論上、既存手法に対して多くの利点を挙げている。当デザインの研究を通して、複数の *adaptation* の効果的な流用方法を学ぶことで、今後の研究課題の論点を整理・検討していきたいと思う。

【主な参考文献】

- SR Brown, J Brown, M Buyse, C Twelves, M Parmar, M Seymour and W Gregory (2010). Choosing your phase II trial design: a practical guide for cancer studies.
- Simon, R. (1989). Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 10, 1-10.
- Ayanlowo, A. O. & Redden, D. T. (2007). Stochastically curtailed phase II clinical trials. *Statistics in Medicine*, 26, 1462-1472.
- Tan, M. & Xiong, X. (1996). Continuous and group sequential conditional probability ratio tests for phase II clinical trials. *Statistics in Medicine*, 15, 2037-2051.
- Gajewski, B. J. & Mayo, M. S. (2006). Bayesian sample size calculations in phase II clinical trials using a mixture of informative priors. *Statistics in Medicine*, 25, 2554-2566.
- Sambucini, V. (2008). A Bayesian predictive two-stage design for phase II clinical trials. *Statistics in Medicine*, 27, 1199-1224.
- Sambucini, V. (2010). A Bayesian predictive strategy for an adaptive two-stage design in phase II clinical trials. *Statistics in Medicine*, 29(13), 1430-42.
- Herson, J. (1979). Predictive probability early termination plans for phase II clinical trials. *Biometrics*, 35, 775-783.
- Lee, J. J. & Liu, D. D. (2008). A predictive probability design for phase II cancer clinical trials. *Clinical Trials*, 5, 93-106.
- Teramukai S, Daimon T, Zohar S. (2012). A Bayesian predictive sample size selection design for single-arm exploratory clinical trials. *Statistics in Medicine*, 31(30), 4243-54.

【主な参考図書】

- Sin-Ho Jung (2013). Randomized Phase II Cancer Clinical Trials. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series.
- Scott M. Berry, Bradley P. Carlin, J. Jack Lee, Peter Muller (2010). Bayesian Adaptive Methods for Clinical Trials. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series.
- Guosheng Yin (2011). Clinical Trial Design: Bayesian and Frequentist Adaptive Methods. Wiley Series in Probability and Statistics.
- Christopher Jennison, Bruce W. Turnbull (1999). Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Chapman & Hall/CRC Interdisciplinary Statistics.