

## 個別化医療に向けた臨床試験デザイン —Marker Stratified Design における中間評価方法の検討—

分子標的薬はがん細胞に特異的に発現した分子を標的とした抗がん薬であり、近年のがん領域における新薬開発の中心となっている。こうしたタイプの試験薬を評価する臨床試験では、1つの対象者集団の中に非常に大きな効果が観察されるサブグループとほとんど効果が観察されないサブグループが存在するという事態がしばしば見られる。このようなサブグループは、例えばがん細胞における特定の遺伝子変異の有無などのバイオマーカーと呼ばれる予測因子によって定義される。言い換えると、分子標的薬とはバイオマーカーが予め測定され薬剤の有効性及び安全性が大きいと診断された対象患者に適切に使用されることを想定した、いわゆる個別化医療の代表格ともいえる治療法である。このような新たなコンセプトの治療法の台頭に伴い、臨床試験にもパラダイムシフトが求められている。

従来のランダム化比較試験はマーカーの値によらない集団全体における試験薬の効果の検証に焦点を当て、集団全体で試験薬の有意な効果が検出された場合にサブグループごとに薬剤効果が大きく異なることを確認するという手順であった。仮に特定のサブグループで異質な薬剤効果が見られたとしても、それはあくまで探索的なサブグループ解析の結果であり今後の試験で検証されるべき新たな仮説を創設したことに過ぎなかった。しかしながら、分子標的薬のようにそもそもの薬剤のコンセプトがマーカーで定義されるサブグループごとに薬剤効果が大きく異なるという場合においては、従来の試験デザインでは適切に薬剤効果を評価することが出来ないという問題が生じる。

そこで近年、このような個別化医療のパラダイムに適した試験デザインが幾つか提案されている。最もシンプルな方法はマーカー陽性の対象者のみを試験に組み入れる **Enrichment design** である。このデザインは従来の試験デザインと比較して統計的な効率の面で優れているが、マーカー陰性の対象者に関する情報が得られないため、マーカーに関する非常に強いエビデンスが事前に存在する場合のみに限って用いるべきとされている。そこで考えられたのが、マーカーによらず対象者を組み入れるがマーカーによって層別ランダム化を行い、マーカー別のサブグループごとで試験薬と対照薬を比較する **Marker Stratified design** である。このデザインでは仮説を検証したい集団が複数存在するため、検定の多重性による  $\alpha$  エラーの増大の調整が必要となる。詳細な解析の手順として、①マーカー陽性と陰性それぞれで薬剤効果を検証する場合、②マーカー陽性と集団全体のそれぞれで薬剤効果を検証する場合に関して、それぞれ単純な有意水準の分割による方法 (**Parallel**) と検証したい仮説に順序を設ける閉手順による方法 (**Sequential**) が提案されており、各解析方法に対応した例数設計の方法も考察されている。

本抄読会では Marker Stratified design に関して、各解析方法の特徴と結果の解釈についてまとめられている Freidlin らの総説論文および検出力の観点からそれらの方法をシミュレーションにより性能比較した Matsui らの論文を紹介する。これらの研究により、Marker Stratified design に関しては一定の性能評価がなされていると言えるが、従来の試験デザインでもしばしば行われる中間解析の方法を Marker Stratified design にどのように組み込むかということに関してはまだ議論が十分になされていない。

課題研究では Marker Stratified design に関して、マーカーで定義されるサブグループごとに中間評価を行うことを想定した場合の統計的方法論を提案することを考えている。具体的には、マーカー陽性で有効中止基準 and/or 無効中止基準を設ける、マーカー陰性で無効中止基準を設ける、さらには中間解析の結果が promising だった場合に症例数を増加させる Mehta & Pocock の症例数再設計の方法をサブグループごとに適用する、などの方法を検討している。これらの中間評価方法を互いに組みあわせた場合の検出力や期待症例数などの統計的な性能を比較し、Marker Stratified design でどのような中間評価デザインが適切かを考察していきたい。

#### 【文献】

- Freidlin B, Korn EL. Biomarker enrichment strategies: matching trial design to biomarker credentials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;**11**:81-90.
- Freidlin B, Sun Z, Gray R, et al. Phase III clinical trials that integrate treatment and biomarker evaluation. *J Clin Oncol*. 2013;**31**:3158–61 .
- Matsui S, Choai Y, Nonaka T. Comparison of Statistical Analysis Plans in Randomize-All Phase III Trials with a Predictive Biomarker. *Clin Cancer Res*. 2014; Author Manuscript Published OnlineFirst.
- Simon, R. The use of genomics in clinical trial design. *Clin Cancer Res*. 2008;**14**: 5984–93.
- Freidlin B, McShane LM, Korn EL. Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. *J Natl Cancer Inst*. 2010;**102**:152–60.
- Jennison C, Turnbull BW. Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, FL, USA, 2000.
- Mehta C, Pocock SJ. Adaptive increase in sample size when interim results are promising: A practical guide with examples. *Stat Med*. 2011;**30**:3267–84.