

**Randomized Controlled Trial Designs with Biomarkers**

近年、抗がん薬の開発においてはがん細胞の無限増殖に関連する特異的な分子を標的とした分子標的薬がその中心となっている。分子標的薬は効果予測因子である標的バイオマーカーにより適切に選択された患者集団に対しては非常に大きな治療効果をもたらすが、不適切に選択された患者集団に対しては効果が全く見られないことがある。このようなマーカーと治療の交互作用の存在下において、ヘテロな患者集団全員に対してランダム化を行い平均的な治療効果を統計的に推測する従来型の臨床試験を行うと、治療効果の推測精度は低く非常に大きなサンプルサイズが必要となることなどの問題が生じる。したがって、分子標的薬を適切に評価するための臨床試験を行う上では、従来 of 集団全体に対する推測では限界があり個人に対する予測へ向けた個別化医療へのパラダイムシフトが求められている。このような新たなパラダイムの下では効果予測因子としてのバイオマーカーの情報を有効に用いた臨床試験のデザインが必要である。

本抄読会では、バイオマーカーの情報をを用いた臨床試験のデザインとして、マーカーが陽性である対象者のみをランダム化し標準治療と新治療を比較する **Targeted design**、マーカーの状況によらず対象者全員をリクルートしマーカーはランダム化の際の層別因子として用いる **All-comers design** を紹介する。**All-comers design** は解析方法によって、**Marker stratified design**, **Marker by treatment interaction design**, **Sequential testing strategy design** に細分される。当日はこれらのデザインの特徴と必要サンプルサイズの面から相互に比較した結果についても紹介する。また、中間解析の結果に応じて試験デザインを変更する **Adaptive design** の方法論が近年盛んに提案されているが、その中から中間解析で治療効果が見られないサブグループでのランダム化を中止することでレスポンスの高いサブグループをエンリッチメントする **Group Sequential Enrichment Design** も紹介する。

## 参考文献

- Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 4027–34.
- Simon R. Using 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.
- Maitournam A, Simon R. On the efficiency of targeted clinical trials. *Stat Med*. 2005; **24**: 329–39.
- Magnusson BP, Turnbull BW. Group sequential enrichment design incorporating subgroup selection. *Stat Med*. 2013; **32**: 2695-714.