

二値アウトカムの単群二段階デザインにおける適応的デザイン

抗がん剤の治験における第II相試験では、第I相試験より決定された用法・用量に従って治験薬の効果及び安全性を評価し、第III相試験等のさらなる評価を行うべきかどうかの意思決定を主目的とすることが一般的である。エンドポイントには腫瘍が一定以上縮小した被験者の割合である奏効割合（奏効率）が用いられることが多く、また、試験治療を被験者の全員が受ける単群試験であることが多い。このようなデザインの目的は、臨床的な治療効果を検証することではなく、生物学的な抗腫瘍活性の有無を示すことで後期開発過程へと進める薬剤をスクリーニングすることである。効果のない薬剤の開発を途中で中止できるよう、中間解析が伴うデザインがよく用いられる。

Simon の 2 段階デザインは奏効割合をエンドポイントとした単群試験で最もよく用いられるデザインの一つである。このデザインでは試験が第 1 ステージと第 2 ステージに分かれ、第 1 ステージでの奏効例数が一定の閾値を超えれば第 2 ステージが実施され、超えなければ試験は無効中止となる。第 2 ステージが行われた場合には、第 1、第 2 ステージ合計の奏効例数にもとづいて、奏効割合に関する仮説検定が行われる。

Simon の提唱したデザインでは、第 2 ステージを行うか否かは第 1 ステージの奏効例数に応じて決定されるが、第 2 ステージのサンプルサイズは試験デザイン時に予め決定される。より柔軟なデザインとして、Simon のデザインを拡張して第 1 ステージの奏効割合に応じて第 2 ステージのサンプルサイズが変更されるような適応的 2 段階デザインが提案されている。適応的 2 段階デザインには、デザインの柔軟性に加え、Simon のデザインに比べてサンプルサイズを小さくできるという利点がある。本抄読会では、これまで提案されてきた適応的 2 段階デザインを紹介する。

参考文献

- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1989; 10: 1–10.
- Lin Y, Shih, WJ. Adaptive Two-Stage Designs for Single-Arm Phase II-A Cancer Clinical Trials. *Biometrics*. 2004; 60(2): 482-490.
- Banerjee A, Tsiatis AA. Adaptive two-stage designs in phase II clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2006; 25(19): 3382–95.

- Englert S, Kieser M. Optimal adaptive two-stage designs for phase II cancer clinical trials: Optimal adaptive two-stage designs. *Biometrical Journal*. 2013; 55(6): 955–68.
- Englert S, Kieser M. Improving the Flexibility and Efficiency of Phase II Designs for Oncology Trials. *Biometrics*. 2012; 68(3): 886–92.