

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

[背景]

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。このような種類の試験薬を評価する臨床試験では、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部分集団によって、非常に大きな効果が観察される集団とほとんど効果が観察されない集団が、1つの対象者集団の中に混在するという場合がある。従来のランダム化比較試験では集団全体で試験薬の有意な効果が検出された場合、部分集団ごとに薬剤効果は大きく異なることを想定していたものの、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部分集団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おり、それらはマーカー陽性の対象者のみを試験に組み入れる **Enrichment design** と、マーカーの値によらず対象者を組み入れるがマーカーの値ごとに試験薬と対照薬を比較する **Marker Stratified design** に大別される。後者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 α エラーの増大の調整の解析方法が様々に提案されており、それらは **Freidlin** らによってまとめられている。

ところで、がん領域における臨床試験では試験途中で非常に強い治療効果が見られた場合やこれ以上試験を継続しても意味のある治療効果が得られる見込みがない場合に、試験を中止する中間解析がしばしば行われる。試験薬の毒性が強いがん領域の試験では被験者に対する倫理的配慮のため中間解析は特に重要であるが、評価対象の集団が 1 つでない **Marker Stratified design** に対して、どのように中間解析を行うかということはまだ十分に議論されていない。特に定量的な評価を行った研究は、米国のがん研究グループ **SWOG** のものを除いてはほとんど存在しない。

[目的]

そこで本研究では、**Marker Stratified design** に対して中間解析の方法を提案し、実際の臨床試験の場を想定したシミュレーション実験により、部分集団ごとの検出力や試験終了までの期待イベント数などの観点から定量的な評価を行う。

[方法]

本研究における **Marker Stratified design** の解析方法としては、初めにマーカー陽性の集団で有意水準 5% の検定を行い、検定が棄却されなければそこで評価は終了し、検定が棄却

されれば引き続き有意水準 5%でマーカー陰性の集団を検定する **Subgroup-Specific Strategy** を考える。中間解析は情報時間が 50%の時点での 1 回とし、有効中止基準は Lan&DeMets の方法による O'BrienFleming 型の α 消費関数を用い、無効中止基準は条件付き検出力による方法とする。中間解析時にはマーカー陽性集団とマーカー陰性集団とのそれぞれで解析を行い、部分集団ごとの解析結果によってその後の試験を継続する集団を決定する。

シミュレーションで想定する試験設定は、(実際に分子標的薬が適応となっている) 進行がん患者に対する第三相試験とする。主要評価項目は無増悪生存期間、対照群での中央生存期間を 6 ヶ月、マーカー陽性でハザード比を 0.6 としたログランク検定による検出力を 90%、登録期間 36 か月、観察期間 24 か月としてマーカー陽性の目標登録数 180 例とした試験を行うとする。マーカー陰性の対象者はマーカーの割合に応じた人数が登録される。無増悪生存時間および打ち切り時間は指数分布、登録までの時間は一様分布に従うとし、イベント発生ハザードは群およびマーカーによって異なるとする。マーカー別のハザード比やマーカーの割合、および無効中止基準を変化させた場合の、最終的な試験結果をマーカー集団ごとの検出力や試験終了までの期待イベント数により評価することとする。

[結果]

現在シミュレーションの実行途中であるが、当日までに得られた結果を発表する。

[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, McShane LM, Korn EL. Randomized clinical trials with biomarkers: design issues. *J Natl Cancer Inst*. 2010;**102**:152-60.
- Redman MW. et al. Design of a phase III clinical trial with prospective biomarker validation: SWOG S0819. *Clin Cancer Res*. 2012;**18**:4004-12 .