

個別化医療に向けた臨床試験デザイン —Marker Stratified Design における例数設計と中間解析の方法—

近年のがん領域における開発の中心である分子標的薬を評価する臨床試験では、バイオマーカー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混在しているという状況がある。このような状況において従来の集団全体に対するランダム化比較試験では、本来その治療を使われるべき集団と使われるべきでない集団を統計学的に正しく同定することが出来ないという問題が生じる。そこで近年こうした個別化医療のパラダイムに適した試験デザインとして、マーカーによる集団ごとに試験薬と対照薬を比較する **Marker Stratified design** が提案されている。このデザインでは大きな治療効果が期待されるマーカー陽性集団 (**M+**) が解析の主たる対象であり、例数設計や多重性の調整は **M+** を起点に行われる。一方でマーカー陰性集団 (**M-**) は試験薬が効かないもしくは効果が小さいと想定される中で試験に組み入れられるため、本当に試験薬の効果がなければ試験途中であっても試験を早期中止する無効中止の機会を設定することは必須である。しかしながら、これまでの研究では試験全体での多重性の調整に焦点を当てたものが多く、**M-** に対しての例数設計や中間解析などの試験計画の面では十分な検討がなされていない。そこで本研究では、**Marker Stratified design** に対して特に **M-** での無効中止基準の方法を中心に試験計画の方法を提案する。提案する無効中止の方法は条件付き検出力およびベイズ流予測確率を用いる方法で、**M-** で効果が小さい可能性があるという事前情報を中止基準に組み込むというものである。提案するデザインに対して、架空の分子標的薬の臨床試験を想定したシミュレーション実験により定量的な性能評価を行う。当日は提案する方法を整理し、現在までに得られている結果を発表する。

- ・ Freidlin B, Korn EL. Biomarker enrichment strategies: matching trial design to biomarker credentials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:81-90.
- ・ Freidlin B, Korn EL, Gray R. Marker Sequential Test (MaST) design. *Clin Trials* 2014;11:19-27.
- ・ Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Blackburn PR. Monitoring clinical trials: conditional or predictive power? *Controlled Clin Trials* 1986;7:8 –17.
- ・ Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MK. Bayesian approaches to randomized trials. *J R Stat Soc Ser A*. 1994;157:357-416.