

抗がん剤開発の第II相試験における適応的2段階デザインの適用

抗がん剤の治験における第II相試験では、第I相試験に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のが一般的である。エンドポイントには奏効割合（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。このような試験の目的は、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進める薬剤をスクリーニングすることである。また、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。代表的な試験デザインとして、Simonの2段階デザインがある。

奏効割合をエンドポイントとする単群試験では、奏効割合 p について、 $p \leq p_0$ を帰無仮説、 $p \geq p_1$ を対立仮説とした検定が行われる。 p_0 は閾値奏効割合と呼ばれ、奏効割合が p_0 以下ならば薬剤に十分な効果がないと判断する。 p_1 は期待奏効割合と呼ばれ、奏効割合が p_1 以上ならば後期の開発プロセスに進むべきだと判断する。これらは試験デザインの段階で決定する必要があるが、一般的にはデザイン時点において期待奏効割合 p_1 を決定することは困難である。LinとShihが提案した適応的2段階デザインは、期待奏効割合の不確実性を考慮し、前述のSimonのデザインを拡張したデザインである。このデザインでは期待奏効割合に関して、 p_1 に加えて p_* という値を設定する($p_0 < p_* < p_1$)。中間解析時の奏効例数に応じて対立仮説が $p \geq p_1$ あるいは $p \geq p_*$ のいずれかに変更される。真の奏効割合が p_1 よりも小さい p_* だとしても一定の検出力を確保することで、期待奏効割合の不確実性に対処できる。

本研究では、適用例として末梢性T細胞リンパ腫を適応とした薬剤の第II相試験を想定し、Simonのデザイン及びLinとShihのデザインを比較することで、どのような状況で適応的2段階デザインが有用であるかを検討した。

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.