

### 治療効果予測マーカーを用いた第 III 相試験デザインの比較

近年、がんの分子標的薬の第三相試験では治療効果予測マーカー（以下、予測マーカー）が積極的に用いられています。予測マーカーによって「治療効果あり」（陽性）と判定された患者サブ集団に限定してランダム化を行う **enrichment** デザインは有力なデザインですが、マーカーの効果予測能に関する強い生物学的根拠がない場合には、マーカーによらず全患者集団をランダム化の対象とする **randomize-all**（または、**all-comers**）デザインが有力な選択肢となります。このデザインでは、データに基づいてのマーカーの効果予測能の評価に応じて、全患者集団、または、マーカー陽性サブ集団で治療効果を検定するものです。具体的には、マーカー陽性サブ集団で治療効果を検定し、有意であればマーカー陰性または患者全体で治療効果を検定する **fixed sequence (FS)** デザイン、患者全体で治療効果を検定し、そこで有意でなければマーカー陽性サブ集団で治療効果を検定する **fallback (FB)** デザイン、先に治療とマーカーの交互作用を検定し、有意ならマーカー陽性サブ集団で治療効果を検定、そうでない場合は全患者で治療効果の検定を行う **treatment-by-biomarker interaction (TBBI)** デザイン、があります。

Matsui et al. [1, 2] では、試験全体での第一種の過誤をコントロールしたもとの、全患者集団、マーカー陽性サブ集団それぞれに対する検出力 ( $P_{\text{overall}}$ ,  $P_{\text{subset}}$ ) を数値実験、並びに、数値計算により評価しました。各デザインのパフォーマンスは、マーカー規定サブ集団の治療効果プロファイルによって大きく異なりますが、総じて、FS と TBBI デザインは質的交互作用、FB と TBBI デザインは治療効果一定または量的交互作用のもとで望ましい性質を有することが示されました（実際には、マーカー陽性の割合 ( $p_+$ ) やサンプルサイズ（イベント数  $E$ ）にも依存する）。以上の結果は、**randomize-all** デザイン選択における一つの指針を与えるものと考えられます。

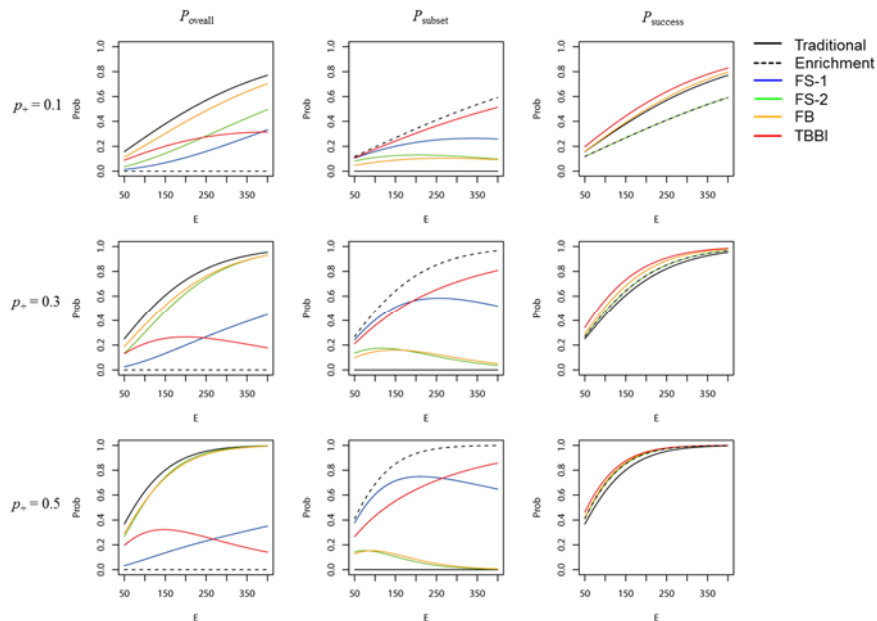


図 1. マーカー規定サブ集団の治療効果( $HR_+$ ,  $HR_-$ ) = (0.5, 0.8)のもとでの検出力.

文献：

- [1] Matsui S, Nonaka T, Choai Y. (2014). Design of phase III clinical trials with predictive biomarkers for personalized medicine. In *Developments in Statistical Evaluation of Clinical Trials* (eds K. van Montfort, J. Oud, W. Ghidry), Springer.
  
- [2] Matsui S, Choai Y, Nonaka T. (2014). Comparison of statistical analysis plans in randomize-all phase III trials with a predictive biomarker. *Clinical Cancer Research* 20; 2820-30.