

新規抗がん剤と用量探索デザインの趨勢

東京大学大学院医学系研究科 生物統計情報学講座

平川晃弘

がん第1相試験の目的は、最大耐量 (Maximum Tolerated Dose; MTD) を同定することである。MTDは、許容できない毒性 (用量制限毒性) の有無を指標として、忍容性のある最大用量と定義される。実際の臨床試験では、毒性発現確率が30%付近の用量をMTDと定義することが多い。MTDは第2相試験以降で用いる推奨用量として採用されることが多い。MTDを探索する方法として、事前に増量・減量に関するルールを規定しておくルールに基づくデザインと、用量と毒性発現の関係を統計モデルによって表現するモデルに基づく方法がある。ルールに基づくデザインとして頻用されているのが、いわゆる3+3デザインである。モデルに基づく方法として著名なのは、連続再評価法 (Continual Reassessment Method; CRM) である。CRMは、モデルに基づく方法のプロトタイプであり、これまで数多くのモデルに基づく方法が提案されている。

近年では、多剤併用療法や分子標的薬の開発が加速し、これらのための用量探索法が開発されるようになった。多剤併用療法の場合、複数の薬剤を投与するため、その交互作用を考慮した方法が必要になる。分子標的薬の場合、その作用メカニズムを踏まえ、毒性と有効性を同時に評価する方法が必要になる。また、推奨用量を決定する上では、遅発性の毒性も考慮すべきとの意見もあり、新たな方法論の研究が始まっている。

本発表では、これまでの研究成果を含め用量探索デザインの趨勢について解説する。