

バイオマーカー層別化デザインでの検定戦略: アダプティブエンリッチメントデザインの可能性について

アステラス製薬株式会社 開発本部データサイエンス部 杉谷 利文

個別化医療のための医薬品開発では全集団 (F) に加えて標的部分集団 (S) を設定することが多いが、このときのような検定戦略を用いればよいのかは難しい問題である。例えば、APEX 試験 [1] では、薬剤効果に関する P 値は F で 0.006, S で 0.054 であった。このとき、 $F \rightarrow S$ の順で有意水準 0.05 の階層手順 [2] で検定をしていけば、 F での統計的有意性を主張することができたが、実際の試験では $S \rightarrow F$ の順で検定が計画されていたために、 F と S のどちらに関しても統計的有意性を主張することができなかった。 $S \rightarrow F$ の順番で検定したのは、 S の補集団 S^- における薬剤効果がなかった場合に、i) F の検出力が低下することや、ii) F で統計的有意性を言えたとしても臨床的観点から F での薬剤効果を主張するのが難しくなること (例: 転移性乳がん患者に対する lapatinib+letrozole の臨床試験 [3]) などを考慮したためであろう。実際、これらの理由により、バイオマーカー層別化デザインを用いる場合には $S \rightarrow F$ の順番で検定されることが多い [4]。しかし、一方で、 S の補集団 S^- での薬剤効果がある程度見込める場合や、 F に含まれる S の患者の割合が少ない場合には、 S よりも F の検出力の方が高くなる可能性があるため、 $F \rightarrow S$ の順番で検定する戦略も考えられる。

以上を総合的に勘案した有用な代替戦略として、補集団 S^- で一定の薬剤効果があった場合には $F \rightarrow S$ の順で検定し、薬剤効果がなかった場合には S^- の組み入れを試験途中で中止して、最終解析時に S のみを検定するという図 1 のようなアダプティブエンリッチメントデザインが考えられる。発表者による近年の研究では、このような検定戦略が有用であることが示されている [5]。本発表では、この内容も含めて、バイオマーカー層別化デザインにおける検定戦略について議論する。

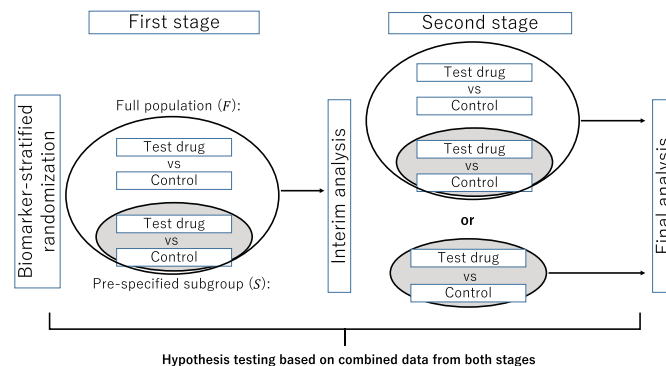


図 1 アダプティブエンリッチメントデザインの概要。

参考文献:

- [1] Cohen, AT., et al. (2016). Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 375: 534-44.
- [2] 杉谷利文, 森川敏彦 (2017). 階層構造化された試験目的を伴う臨床試験での多重比較法—ゲートキーピング法とグラフィカルアプローチ—. *計量生物学* Vol.38: 41-78.
- [3] Johnston, S., Pippen Jr, J., Pivot, X., et al. (2009). Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 27:5538-5546.
- [4] Freidlin, B., Korn, EL. (2014). Biomarker enrichment strategies: matching trial design to biomarker credentials. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 11: 81-90.
- [5] Sugitani, T., Posch, M., Bretz, F., Koenig, F. (2018). Flexible alpha allocation strategies for confirmatory adaptive enrichment clinical trials with a prespecified subgroup. *Statistics in Medicine.* Published online.