

抗がん剤を対象とした第 I / II 相薬物併用試験について

エイツーヘルスケア株式会社 矢田 真城
東京理科大学 工学部 工学研究科 浜田 知久馬

抗がん剤では、1種類の薬剤だけを用いて治療することはほとんどなく、多くの場合、複数の薬剤を併用しての治療が行われている。また、伝統的な臨床試験では、治験薬の安全性を検討する第 I 相試験と、有効性を評価する第 II 相試験とを分けて行うが、医薬品開発を促進しその関連する費用を削減するため、第 I 相試験と第 II 相試験を併合し、第 I / II 相試験として行う傾向が強まっている^[1]。

Yuan and Yin (2011) は、第 I 相構成部分において、安全性の観点から認容可能な用量組合せを同定し、第 II 相構成部分において、第 I 相構成部分で同定された用量組合せに対し有効性を評価する、第 I / II 相薬物併用試験デザインを提案した^[2]。安全性評価項目として毒性発現の有無を、有効性評価項目として有効性発現の有無を、それぞれ想定し、第 I 相構成部分においてコピュラ型モデルをあてはめ、毒性発現確率を用いて認容可能な用量組合せを同定する。引き続いて実施される第 II 相構成部分においては、従来の反応適応的ランダム化における問題点に対処するため、ベイズ流移動参照型適応的ランダム化 (Bayesian moving-reference adaptive randomization) とよばれる新しい方法を適用し、有効性発現確率に基づく反応適応的ランダム化を行う。

反応適応的ランダム化は、患者への恩恵に重きをおき、利用可能なデータに基づき、より適切な治療群により多くの患者を割り付けようとする^[3]。従って、反応適応的ランダム化を用いて患者を割り付けるのであれば、有効性のみならず安全性の観点も踏まえた上で、より適切と思われる治療群を選択することが望ましい。その場合、有効性と安全性の関連性を明示的に考慮することで、関連性の強弱が及ぼす影響を検討することも可能となる。

本報告では、Yuan and Yin (2011) の方法を拡張し、有効性と安全性との関連性を定量的に評価し、有効性と安全性の観点からより適切と考えられる用量組み合わせに、より多くの患者を割り付ける方法を提案し、シミュレーションによる動作特性の比較を行う。

参考文献

- [1] 手良向 聡, 大門 貴志. (2014). 臨床試験デザイン ベイズ流・頻度流の適応的方法. メディカル・パブリケーションズ.
- [2] Yuan, Y. and Yin, G. (2011). Bayesian phase I/II adaptively randomized oncology trials with combined drugs. The annals of applied statistics, 5, 924-942.
- [3] Lee, J. J., Chen, N. and Yin, G. (2012). Worth adapting? Revisiting the usefulness of outcome-adaptive randomization. Clinical Cancer Research, 18, 4498-4507.