

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発
分担研究「肺癌術後補助療法としての WT1 ペプチド免疫療法の臨床統計解析」

分担研究者 森田 智視 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：肺癌に対する WT1 ペプチド免疫療法の開発にあたり、臨床試験の役割とくに臨床統計解析の果たす役割について検討する。最近その適用が増えているランダム化第相試験の試験デザインについて検討・評価を行った。

A. 研究目的

第相試験に注目し、新規に開発され実際の臨床試験において用いられているデザインについて検討する。

B. 研究方法

最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、有用だと思われるデザインについて詳細をまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げている Clinical Trials とがん領域のものに限定する。

C. 研究結果

第相試験の段階で複数の新規治療法をランダム割付し（標準療法が含まれる場合もある）より良い治療法を選択して第相試験への移行を評価するための“ランダム化第相試験” [1,2] が最近ではよく用いられるようになってきている。Lee & Feng (2005) [2]は、1986年から2002年までに Journal of Clinical Oncology や Cancer など癌領域のメジャージャーナルに発表された論

文のうち、ランダム化第相試験デザインを採用した 266 論文をレビューしている。発表数は経時的に直線的に増加し、主要な評価項目は抗腫瘍効果が多く（73%）、腫瘍増大までの時間を評価した試験も 5%ほどあった、と報告している。

最近の細胞ターゲット薬剤開発の流れを受けて、バイオマーカー情報を考慮した試験デザインを用いた臨床試験が実施されるようになってきた。Zhouら(2008) [3]は、各患者のバイオマーカープロファイルを考慮しながらその時点までに観察されたデータを解析することによって、各治療群への割付確率を変動させる“アダプティブ(適応的)ランダム化第相試験”を提案している。効果がより期待できる治療群にそれぞれの患者が割り付けられる確率を高くする（重みを大きくする）ランダム割付を行うのである。さらに、有効性があまり期待できないと判断された治療法は試験途中で中止するという早期中止ルールもデザインに盛り込んで

いる。限られた症例数で複数のバイオマーカーを考慮した多群比較が実施可能となるようなバイオマーカーを考慮した試験デザインの適用事例がますます増えてくることが予想される。

D. 考察

第 相試験は、前の第 相試験を受けて実施され、次の第 相試験につなげるという点で非常に重要な位置にある。第 相試験での成功・非成功を決定するといっても過言ではないだろう。今後、第 相試験の成功確率を高めるためのより優れた試験デザイン開発が望まれる。

E. 結論

効率的に臨床開発を推進できる新規第相試験デザインの検討は重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現時点でなし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[参考文献リスト]

- 1) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69:1375-1381.
- 2) Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4450-4457.
- 3) Zhou X, Liu S, Kim ES, Herbst RS, Lee JJ. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer--a step toward personalized medicine. *Clin Trials.* 5, 181-93, 2008.