

第2相試験の作り方 (1)

Phase II study では効果を比較します。比較する相手は過去の治療の効果で、前向きに行う単アームの試験のことを言います。JACCRO で行われた Phase II study である GC-06 を例に説明します。

Multicenter phase II study of trastuzumab plus S-1 alone in elderly patients with HER2-positive advanced gastric cancer (JACCRO GC-06)

Gastric Cancer (<https://doi.org/10.1007/s10120-017-0766-x>)

JACCRO GC-06 の仮説

- P : HER-2 陽性の高齢者胃癌患者さんに
- I : Trastuzumab と S-1 を併用すると
- C : S-1 単剤投与と比較して
- O : 効果が高い

研究の背景

- この当時、進行再発胃癌の Standard regimen は S-1/Cisplatin 併用療法であった。
- HER-2 positive を対象とした ToGA 試験 (P-III) において HER-2 陽性患者で有意に生命延長効果が報告された。
- 日本の標準治療である S-1/Cisplatin に trastuzumab を併用した HERBIS-1 試験 (P-II) において高い奏効率と生命延長効果が報告された。
- しかしながら、Cisplatin は高齢者胃癌にとって有害事象が問題となる。
- HER-2 陽性高齢者胃癌では Cisplatin を併用しないでも S-1 に trastuzumab を併用することで、高い効果が得られるのではと考えた。

目的

(以上の研究背景から) HER-2 陽性高齢者胃癌における S-1/trastuzumab 療法の効果と安全性を検証する (P-II)。

主要評価項目

- Phase II 試験の場合は通常「率」(効果)です。症例数の算定は主要評価項目を検証できるかで決まります。
- 副次的評価項目には生存、安全性など複数の項目を入れて下さい、

第 II 相試験で決めておくこと

● 閾値と期待値

- **閾値**：比較する過去の治療成績における効果：期待値の 95%信頼区間の下限が閾値を上回れば、仮説は証明されたことになります。逆に、期待値の 95%信頼区間の下限が閾値をまたぐようであれば、仮説は否定されたことになります。（閾値をまたげば新治療は意味が無い）

GC-06 の場合過去の高齢者の S-1 単独治療の効果になります。高齢者を対象とした S-1 単独治療の成績は 3 論文あり、奏功率は 14.3-21.7%なので閾値を 20%と設定しました。

- **期待値**：新治療で期待される効果

GC-06 の場合、HER-2 陽性高齢者胃癌における S-1/trastuzumab 療法の効果はまだ分かっていませんので、ToGA 試験における fluorouracil/cisplatin の奏功率 35%を参考に期待値と設定しました。

● α エラー、 β エラー

- **α エラー**：通常両側 0.5 が用いられます。

GC-06 の場合片側 0.1 と設定しました。両側検定、片側検定については別途解説しますが、片側検定では治療群の成績が良いことだけを検証する場合に用いられます。

- **β エラー**：通常 0.2 あるいは 0.1 を用います。検出力は 1-0.2：80%あるいは 1-0.1：90%となります。検出率を高くすると症例数が多く必要になります。

GC-06 で検出力 (power) を 80%に設定しました。

必要症例数の算定

閾値・期待値、 α エラー、検出力が決まれば必要症例数を算定出来ます。

GC-06 の場合、SWOG の statistical tools を使い 1sided, Null Proportion 0.2 (閾値), Alternative Proportion 0.35 (期待値), Alpha 0.1, Power 0.8 とインプットすると Sample Size は 40 と算定されます。

*ここで試しに期待値を変えてみましょう。期待値を 40%として閾値 0.2 期待値 0.40 で再計算すると必要症例数 24 になります。

GC-06 は結果的に 40.8%の奏功率でしたので 24 例であれば $10/24=42\%$ (95% CI: 60.3%, 24.6%)で positive results になったかもしれませんが、 $9/24=37.5\%$ でも positive になりますが、 $8/24=33\%$ では 95%CI: 52.1, 17.8%となり negative results になってしまいます。

*やってみないと分からない前向き P-II 試験ですので集積可能性を考慮して可能な限り多くの症例設定をしておいた方が安全です。

第2相試験の作り方 (1)では JACCRO GC-06 試験を参考に論文の要点を紹介しました。
がん以外の領域を含めた第2相試験の作り方を次回紹介します。

JACCRO で行われた Phase II study を参考にしてください。

- GC-01：局所進行胃癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy-S-1/Cisplatin
- GC-04：胃癌術後保持化学療法における抗癌剤感受性試験の検証
- GC-09：進行再発胃癌に対する nabPTX/RAM の隔週投与法の検証
- CC-02：進行再発大腸癌に対する FOLFOX4 法の検証
- CC-03：進行再発大腸癌に対する FOLFIRI/Bmab の検証
- CC-04：局所進行直腸癌に対する術前 SOX+Radiation の検証
- CC-05：進行再発大腸癌 EGFR 陽性・KRAS wild に対する mFOLFOX+Cmab の検証
- CC-06：進行再発大腸癌 EGFR 陽性・KRAS wild に対する SOX+Cmab の検証
- CC-07：進行再発大腸癌フッ化ピリミジン/Oxaliplatin/Cmab 耐性に対する S-1/CPT-11/Bmab の検証
- CC-08：Cmab rechallenge
- CC-09：Pmab rechallenge
- CC-11：進行再発大腸癌 RAS mutant に対する FOLFOXIRI/Bmab の検証
- CC-12：標準治療耐性の進行再発大腸癌における FDG-PET/CT を用いた効果予測
- CC-16：進行再発大腸癌 RAS wild における二次治療 FOLFIRI/RAM の検証
- PC-01：切除不能膀胱癌に対する GEM 単独 vs. GEM/S-1 の Randomized P-II
- BC-01：局所進行乳癌に対する CEF followed by weekly PTX の検証
- BC-03：ホルモン受容体陽性、HER-2 陰性に対するエリブリンの維持療法の検証
- GY-01：局所進行子宮頸癌に対する weekly CDDP/PTX + Radiotherapy の検証

それぞれの試験の研究背景、目的、主要評価項目、必要症例数の設定を確認してみてください。