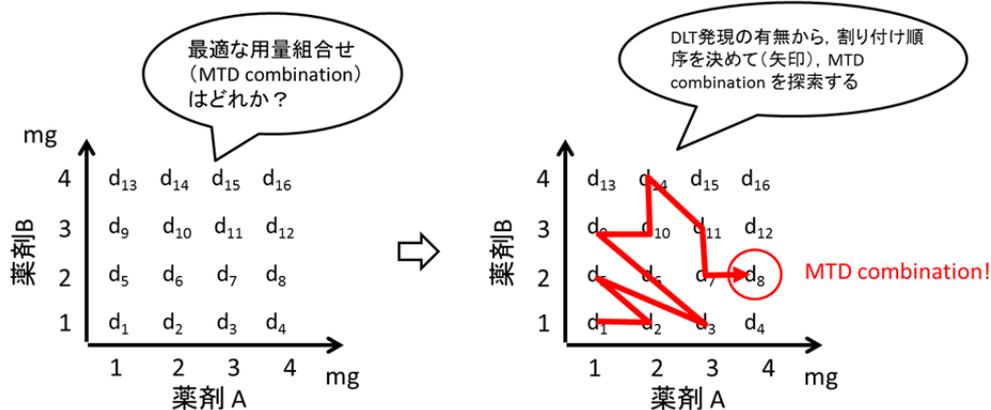


## 抗がん剤の2剤併用療法のための統計的用量探索デザイン

抗がん剤の第I相試験の目的は、用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity; DLT) を指標として、最大耐量 (Maximum Tolerated Dose; MTD) を同定し、推奨用量を決定することです。MTDの同定には、3 + 3 デザインのように、事前に増量・減量のルールを決めておく“Rule-based デザイン”が頻用されています。他方で、近年では、各用量のDLT発現確率を統計モデルで推定して、MTDを同定する“Model-based デザイン”が注目されています。Model-based デザインは、Rule-based デザインよりもMTDの同定精度が高いことが知られており、海外の研究機関や外資系製薬企業を中心に利用されつつあります。

がんに対する標準治療の開発においては、2つ以上の抗がん剤を併用して治療する多剤併用療法の開発も盛んです。2剤併用療法の第I相試験では、それぞれの薬剤の推奨用量を決定する必要があります。そのためには、各薬剤の併用したときのDLT発現確率を統計的に推定して、最適な用量組合せ (MTD combination) を同定する必要があります。Hirakawa et al. [1, 2] は、2剤併用時のDLT発現確率を評価する新しい統計モデルを提案し、MTD combinationを同定する用量探索デザインを開発しました。これはDLT発現確率の経験ベイズ縮小推定量を用いるものです。これにより、既存のModel-based デザインよりもMTD combinationの同定精度が改善することが示されました。また、既存デザインでは、試験計画時に各薬剤のDLT発現確率の予想値が必要ですが、開発したデザインではそれらを必要としません。したがって、毒性情報が乏しい抗がん剤のMTD combinationや小児に対するMTD combinationを探索する際に有用であるといえます。



[1] Hirakawa A, Hamada C, Matsui S. A dose-finding approach based on shrunken predictive probability for combinations of two agents in phase I trials. *Statistics in Medicine* (in press).

[2] Hirakawa A, Matsui S. Response to Letter to the Editor by Drs Wages et al. *Statistics in Medicine* (in press).