

テーマ3：バイオマーカーと部分集団解析

- **バイオマーカーを利用した医薬品開発の経験について**
 - 経験例は少ない。
 - FDAガイドライン案や試験デザインの確認はしている。

 - **全体集団(バイオマーカー陽性例及び陰性例)で有効性が認められている場合の判断について**
 - バイオマーカーとの相互作用が見られていても、(各部分集団の)結果次第で投与対象を絞るべきか考える。
 - 陽性例が結果を引っ張っているのか、陰性例でも有効性があるのか。
 - バイオマーカーに関する情報量や薬剤の開発のコンセプト(薬理的な根拠)も考慮されるだろう。
 - ただ、疾患が異なるとバイオマーカーと薬剤の関連性が変わってくることもあるので、判断が難しい。
 - 分子標的薬の場合、陰性例*に投与することに懸念がある。
 - 陰性例といっても、発現は少ないが全くしていないわけではない。
 - 陰性例の定義をどうするか(カットオフ値の設定)という問題もある。
- 2 *：陽性例で有効性が認められる場合を想定している。

■ 陰性集団のカットオフについて

- Phase IIデータからNが少ないのにカットオフを決めると、Phase IIIで結果が再現できない可能性がある。
 - Phase IIで特定されたバイオマーカーやカットオフが、エラーによって特定されたものかそうでないかを判断することが統計家の役割 (感度解析の重要性)。

■ 探索的解析でのカットオフの決め方について

- (予測マーカーではない) 予後マーカーのカットオフ値を決める時に、ROCを基本として評価している。
- Nが少ないときは単純に前後比較。
- Tree で決める場合もあるが上手くいっていない。

■ 陰性集団の取り扱いについて

- 試験途中でFutilityを評価し、脱落させるのが良いのでは？
- 陰性集団を落とすデザインが発表されているが、陰性集団を落とすのには抵抗がある。
 - 陽性集団が全体の3~5割という状況ならば、全体集団を見てみたい気がする。
 - 個別化がどのくらい進んでいる領域かによる。
 - 肺がんはenrichmentが進んでいる領域である。
- Phaseによって見ているendpointが異なるので、検証試験で陰性例も評価した方がよい場合もあるだろう。
 - FDAガイドライン案では検証試験で陰性例を入れることを推奨しているが、統計学的な有意差を示せるほど陰性例を組み入れるとはいっていない。

■ バイオマーカーの共同開発について

- 診断キットの開発(投資)するタイミングは悩ましい。
 - 開発には1年かかるため、キットを開発してからPhase IIIをやると、開発遅延する。
 - Phase IIの中間解析によりバイオマーカーを特定する。
 - N(症例数やイベント数)が足りなくて精度が低いのはリスク。