

〔雑報〕 癌臨床試験のデザインと倫理－第Ⅱ相試験

関 根 郁 夫 石 塚 直 樹¹⁾ 田 村 友 秀

(2008年5月21日受付)

新規抗がん剤の第Ⅱ相試験の目的は、ある特定の癌種に対する薬剤の抗腫瘍効果を短期的指標 (surrogate marker) を用いて探索的に評価することで、主要エンドポイント (primary endpoint) は通常奏効率である。第Ⅱ相試験は、次の第Ⅲ相試験に進むべきかどうか、すなわちこの薬剤を開発する意味があるかどうかを決定する段階であり、いかに効率よく抗腫瘍効果の手がかりを掴むかが問われている極めて重要な試験である。第Ⅱ相試験では、個々の患者が新規抗がん剤による治療から受ける利益 (効果) を最大に、不利益 (毒性) を最小にすること、本来有効である薬剤を誤って無効であると判断するエラー (β エラー) を最小にすること、および真に無効な薬剤を最少人数の患者で「無効」と判断すること、が求められている[1]。そこでの倫理的問題点は、第1にその薬剤が無効であることを反証する研究デザインになっていること、第2に実際に新規抗がん剤の単剤第Ⅱ相試験で得られる奏効率は、患者の期待する奏効率よりもかなり低いこと、第3に抗腫瘍効果の判定のために未治療例を対象とするならば、有効な標準的併用化学療法が存在する癌種においては、それが非倫理的行為となる可能性があること、一方既治療例を対象にするならば、抗腫瘍効果を判定するのが困難になること、そして患者は第Ⅰ相試験の対象患者と同様、精神的に傷つきやすく、また周りの情報に左右されやすい状態

にあり、配慮が必要になるということである[2]。さらに、分子標的治療薬の第Ⅱ相試験の場合には特有の問題点がある。

1) 第Ⅱ相試験の研究デザイン

新規抗がん剤の単剤第Ⅱ相試験では、帰無仮説 (null hypothesis) を「薬剤Xの悪性腫瘍Yに対する奏効率は、閾値奏効率 (例えば5%) よりも低い」、対立仮説 (alternative hypothesis) を「薬剤Xの奏効率は期待奏効率 (例えば20%) 以上である」、その時の本来無効である薬剤を誤って有効であると判断するエラー (α エラー) を0.05-0.1, β エラーを0.1-0.2というように仮定して、必要症例数 (N) を設定するのが一般的である。そして、試験が終了したときに、実際に奏効した症例数 (Y) が、あらかじめ決められた人数 (r) 以上のとき ($Y \geq r$)、帰無仮説は棄却 (例えば、 $Y/N < 5\%$ の否定) となり、その薬剤の開発を続けるべきと判断される。一方、 $Y < r$ のときには、対立仮説は棄却 (例えば、 $Y/N \geq 20\%$ の否定) となり、その薬剤は無効と判断される[3,4]。抗がん剤のように効果が認められる薬剤が少ない場合には、その薬剤が無効であるために開発が中止される場合が多い。従って、出来るだけ早期に、少ない患者数でその判断をする必要があり、Fleming法[5]、Simon法[6,7]、SWOG法[8]などの多段階試験法が提案されてきた[3,4]。これらに共通しているのは、N人まで試験を行う前に、途中

国立がんセンター中央病院肺内科, ¹⁾ 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部

Ikuo Sekine, Naoki Ishizuka¹⁾ and Tomohide Tamura: Design and ethics of oncology clinical trials - phase II trials.

Division of Internal Medicine & Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045.

¹⁾ Department of Community Health and Medicine, Research Institute International Medical Center of Japan, Tokyo 162-8655.

Tel. 03-3542-2511. Fax. 03-3542-3815. E-mail: isekine@ncc.go.jp

Received May 21, 2008.

で試験を継続すべきか中止すべきかについて検討するデザインになっていることである。中止する観点は、有効性と安全性が考えられる。しかし、有効性が少数例の段階で確認されたとしても、十分な安全性のプロファイルは得られていないため、その結果だけで大規模な第Ⅲ相試験に進むのは適当ではない。そのため、有効性はあるのだから、Fleming法以外ではN人まで試験を継続するほうが妥当と考えて有効中止は行わない。無効な治療法が多く患者で投与されることを防ぐ倫理的観点に応えるデザインになっている。

2) 単剤第Ⅱ相試験の奏効率

単剤第Ⅱ相試験で認められる奏効率は癌種によって大幅に異なり、一般に血液系悪性腫瘍で高く、非小細胞肺癌や大腸癌では低いとされている[9]。未治療の非小細胞肺癌に対する単剤第Ⅱ相試験の平均奏効率は11%で、20%以上の奏効率が得られたのは、186試験中26試験(14%)、試された79薬剤中8薬剤(10%)のみであった[10]。従って、標準的な化学療法に自然耐性を示す固形癌では、新規抗がん剤の単剤第Ⅱ相試験で腫瘍縮小効果が得られる可能性は低いといえる。

3) 対象患者の選択

有望な新規抗がん剤が見つかって、固形癌に対してただ闇雲に第Ⅱ相試験を組むのでは、期待される効果を示すことは難しい。そこで、その薬剤が効きそうな患者集団を中心に第Ⅱ相試験を組めば、開発の効率と試験に参加する患者の利益の点でより望ましい結果が得られる可能性がある。そのような観点から、前臨床研究結果や第Ⅰ相試験での抗腫瘍効果を見ながら第Ⅱ相試験を行う癌種が決められてきた。分子標的治療薬の場合には、はじめから開発の標的となっている患者集団が特定されていることもある。トラスズマブ最初の第Ⅱ相試験は、HER2/neu高発現転移性乳癌患者で化学療法が奏効しなくなった46例で行われたが、奏効率は12%であった[11]。その後の臨床開発もHER2/neu高発現転移性乳癌患者を中心に行われ、いち早くこの薬剤の有用性が確立した。

遠隔転移を伴う小細胞肺癌のような、標準的治療法が延命効果をもたらすことは明らかではあるが治療に導くことは稀な癌種の場合には、未治療症例と既治療症例のどちらで新規抗がん剤の第

Ⅱ相試験を組むかを慎重に議論する必要がある。エトポシドは小細胞肺癌に有効な薬剤として現在広く使われている。この薬剤単剤の小細胞肺癌未治療例に対する奏効率は33-81%であるのに対して、既治療例に対する奏効率は0-43%（ほとんどの試験で15%未満）である[12]。従って、もしもこの薬剤が既治療例でのみ評価され、期待奏効率を20%と設定されたならば、小細胞肺癌に対して有効性なしと判断された可能性が高い[13,14]。この問題に対し、次のような解決法が提案されている[13,14]。第1は、初回治療が奏効しなかった症例を対象とし、期待奏効率を低く設定する方法である。ここでの問題点は必要な症例数が増えることである。例えば期待奏効率を10%、閾値奏効率を5%、 α エラーを0.1、 β エラーを0.1に設定して、2段階試験法で試算すれば、必要症例数は約200例になるという[13,15]。第2は、初回治療が奏効したのちに再発した（いわゆるsensitive relapse）症例を対象とし、期待奏効率は未治療例を対象とした場合と同じにする方法である。これは、sensitive relapseに対する有効な2次化学療法がなければ倫理的な方法であるが、実際には小細胞肺癌を含む多くの癌種で、sensitive relapseに対して有効性の確立した2次化学療法が存在するので、このような症例を新規抗がん剤の臨床試験に入れることに戸惑う担当医もあることだろう[13]。第3は、未治療例を対象とし、新薬による治療2コースまでに部分緩解が得られない症例に対しては、標準化学療法によるサルベージ療法(salvage regimen)を行う方法である。これは、サルベージ療法が十分機能するかが問題となるが、小細胞肺癌に対してこのような方法で新薬を試しても最終的な予後は標準治療のみを受けた場合と変わらないという意見と[16]、小細胞肺癌のような進行の早い癌種では、サルベージ療法を開始するタイミングが難しく、避けた方がよいという意見がある[17]。以上は1980年代後半から1990年代前半にかけての議論であるが、現在では、初回治療に使う抗がん剤はある程度揃っているので、治療抵抗性のがんに対して有効な薬剤が望まれており、むしろ既治療例を対象に第Ⅱ相試験を行う方が予後の改善のために大切であると考えられるようになってきた。実際に、分子標的治

療薬のように全く作用機序の異なる薬剤の場合、前治療の有無に拘わらずある一定の抗腫瘍効果を示す場合があることが、観察されている。

4) 分子標的治療薬の第Ⅱ相試験

分子標的治療薬の多くは、縮小効果を伴うことなく腫瘍の増殖を停止あるいは遅くして生存期間を延長するため、従来の殺細胞性 (cytotoxic) 抗がん剤のように奏効率を主要エンドポイントとして抗腫瘍効果を評価することは不適切と考えられてきた[18]。実際には非小細胞癌に対するゲフィチニブやエルロチニブのように、単剤で10–30%の奏効率を示すものもあるが[19,20]、腎細胞癌に対するソラフェニブのように、奏効率は4%でしかないにもかかわらず、プラセボと比較して無増悪生存率を4倍にも延長させる薬剤も出てきた[21]。このような細胞増殖抑制性 (cytostatic) 抗がん剤の抗腫瘍効果を第Ⅱ相試験で評価するために様々な科学的方法論が議論されているが、これらは臨床試験の倫理を考える際にも重要である。

まず第1に、適切な主要エンドポイントとは何かということである。従来の腫瘍縮小効果判定基準の中にある不変や増悪と判定される患者の割合、瀑状プロット (waterfall plot)、症状改善が得られた患者の割合、生活・生命の質 (quality of life)、標的分子の生物学的エンドポイント (targeted biologic endpoints)、蜘蛛状プロット (spider plot)、機能的画像評価 (functional imaging)、一定期間での腫瘍増殖率、増悪までの期間 (time to progression)、無増悪生存期間 (progression-free survival)、一定期間での無増悪生存割合 (progression-free rate) などが考えられている[18,22,23]。これらの主要エンドポイントは、分子標的治療薬の抗腫瘍効果を評価できることに加えて、再現性をもって評価できること、バイアスの入り込む余地が少ないこと (信頼性)、実際の患者の利益を反映していることなどの要件を満たす必要がある。また、特殊な画像評価装置が必要な規準は、行える施設に大きな制限が付くし、繰り返す生検が必要な規準は、患者の負担の点から、倫理的に問題となるかもしれない。分子標的治療薬の第Ⅱ相試験を概観したところでは、89試験中61試験 (69%) で従来の奏効率

が主要エンドポイントとして用いていたということである[23]。

第2に、適切な試験デザインは何かということである。その薬剤によって腫瘍縮小が期待され、奏効率を主要エンドポイントとするならば、従来の1群2段階試験法 (single-arm two stage design) が適切と考えられる[23]。同様に、例えば1年目における無増悪生存割合を主要エンドポイントとして、1群2段階試験法を行うことは可能であるが、その場合には基準となる無増悪生存割合の閾値や期待値を、従来の抗がん剤による治療成績を歴史対照として設定できるかどうか、十分に議論すべきである[22]。1群の試験の中で、例えば腫瘍増殖率や無増悪生存期間を同一患者の治療前後で比べる方法があるが (single-arm design with each patient as his own control)、その薬剤による治療が始まる前のデータをバイアスなく収集することは困難である[22]。従って、現在では2群以上の治療群を持った無作為化第Ⅱ相試験 (randomized phase II trials) に注目が集まっている。無作為化割付 (randomization) に係わる問題点は第Ⅲ相試験の項目で述べ、デザインに関係する事項を以下にまとめる。

無作為化第2相選択デザイン (randomized phase II selection design) は、2つ以上の新規抗がん剤の中から有望な薬剤を選び出す場合や、同一薬剤でいくつか候補となる投与量があり、最適な投与量を選び出す場合に、選ばれた統計手法の範囲内で最適である可能性が最も高いものを決定する方法である。すなわち、2つ以上の有望な試験群がある場合に、第Ⅲ相試験にもっていく優先順位を暫定的に決める目的で行われ、決して第Ⅲ相試験のような検証的試験ではない。症例数は、例えば治療群間で奏効率に少なくとも15%の差があるときに、90%の確からしさで正しい治療群を選択できる、というように設定される[24]。また、個々の新規抗がん剤治療群に独自の規準を設定し、それぞれの治療群で2段階法を組むことも可能である[25]。これによって、無効の場合には早期に試験中止に出来ると共に、試験効果の判定時の α エラー、 β エラーを制御できる[26]。治療群の1つに標準治療群を組み込み、この標準治療群の治療成績と歴史対照を比較することによ

て、新規抗がん剤治療群と歴史対照との比較可能性を議論することができる (randomized phase II design with a reference standard-treatment control arm)。この場合には、新規抗がん剤治療群と標準治療群を比較するわけではなく、その応用範囲も限られている[25]。いずれにせよ、無作為化することによって、症例の選択バイアスを減らすことができるのが大きな利点である[26]。それに対して、無作為化第2相スクリーニングデザイン (randomized phase II screening design) は、中規模の無作為化第II相試験の中で、新規抗がん剤治療群と標準治療群において、直接の、しかし決定的ではない比較を行うものである。主要エンドポイントや α エラー、 β エラーの設定で症例数設定は大きく異なり、必要症例数が300例を超えることもある[25]。治療群として、新規抗がん剤単剤群とプラセボ群という設定ならば、標準治療が標準緩和療法 (standard palliative care) である症例を対象として行う必要がある。標準化学療法+新規分子標的治療薬群と標準化学療法群という設定ならば、より様々な対象集団で行うことができる。この場合、標準化学療法と新規分子標的治療薬の間に拮抗作用が無いことが前提であるが、前臨床の研究でははっきりしないことも多い[22]。プラセボ治療を受ける患者は利益を得られないが、主要エンドポイントを無増悪生存期間とし、増悪が認められたらその後新規抗がん剤で治療を受けるようクロスオーバーデザインにすればすべての患者が利益を受けることが出来る。この場合には2重盲検法 (double blind method) を採用しないと個々の患者における増悪の判定に大きなバイアスが生じてしまう[22]。ただし、抗がん剤の場合は副作用が強いいため、一般的には盲検化は困難であり、標準治療に対する分子標的薬剤の上乗せ効果を検討するような、極めて限定された状況にしか応用できない。いずれの場合でも、利益を受ける患者の割合を大きくするために、無作為化を1:2にするなどの工夫がされている。最近、試験の進行経過によってこの割合を変えていく (adaptive Bayesian method) が開発された[23]。

1980年代までは、新しい有望な新規抗がん剤を見つけることが困難で、全体の開発速度もそれほ

ど速くなかったこともあり、本来有効性が期待できる薬を見落としてしまう危険性 (β エラー) を小さくすることに関心が払われてきたが、次から次に新しい抗がん剤が出てくる現在では、むしろ無効な薬剤を有効と判断してしまうこと (α エラー) が問題となっている。無作為化第II相スクリーニングデザインでは α エラーが20-40%もあり[27]、そのために沢山の有効性を示せない第III相試験 (negative trial) が行われ、多くの患者が無効な薬剤の投与を受けることとなった。

第3に、適切な対象集団は何かという問題がある。一般に、分子標的治療薬の有効性はすべての患者で得られるわけではなく、一部の集団に限って得られる。そこでそのような集団を上手く選択 (濃縮 enrichment) して臨床試験を行わないと、新規抗がん剤の効果が薄まってしまい、有効性を上手く証明できないことになる[28,29]。標的分子の状態 (例えば抗HER2/neu抗体であればHER2/neuの高発現など) で効果が期待されやすい集団を規定出来る場合には、そのような集団を対象に絞り込んで臨床試験を行えばよい。しかし、血管新生阻害剤のように、未だに対象集団を規定できるような標的分子の状態を定義できない薬剤の方が遙かに多い。無作為化中断デザイン (randomized discontinuation design) は、分子標的治療薬を投与されている患者で、長期にわたって腫瘍が大きくならず安定状態にあるときに、それが増殖測度が遅いという腫瘍の性質によるのか、薬剤の効果によるのかを区別することができるデザインとして注目を集めているが、同時に新規分子標的治療薬によって利益が得られる可能性のある患者集団を選び出し、そのような集団でその薬剤の評価を試みるという意味合いもあるデザインである。まず、すべての患者がその新規薬剤による治療を受ける。一定の期間 (通常3-4ヶ月) の後、腫瘍縮小が得られた患者はそのまま治療を続け、腫瘍の増悪が認められた患者は治療を終了する。腫瘍の大きさが不変であった患者は無作為にその薬剤かプラセボに振り分けられる。そしてこの2群で例えば無増悪生存期間などのエンドポイントを比べるのである[30,31]。最初から無作為化割付する一般の無作為化第II相試験と比べて、このデザインが倫理上優れている

のは、すべての患者が少なくとも最初の期間は治療薬で治療されることと、プラセボで治療される患者の割合が少なくて済むことである。このデザインは、乳癌の術後補助化学療法のような、標的病変が無い状態で投与期間を比較するために、途中で中止する群と継続する群に無作為化割付する第Ⅲ相試験で用いられることがあるが、その状況と比べると、前述の試験でこのデザインを用いることは、病変の安定化が試験薬による効果かもしれないにも拘わらず、投与を中止することに倫理的な批判があるかもしれない。一方、腫瘍縮小効果が得られる患者の割合が30%以上ある場合はこのデザインは必要でなく、また薬剤に持ち越し効果 (carry-over effect) がある場合には結果の偽陰性が出やすくなる[30,31]。

新規分子標的治療薬の場合、思いもよらぬ毒性が問題となることもあり、そのような毒性を認めた症例を早期に検討し、臨床試験の対象集団から除外することが大切である。そのような例として、非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+パクリタキセル+抗VEGF抗体 (ベバシズマブ) 療法がある。第Ⅱ相試験において、咯血死が66例中3例 (4.5%) に認められ、腫瘍の空洞形成、扁平上皮癌という組織型、肺門部にあるという腫瘍の位置が危険因子であることが分かった[32]。その後の第Ⅲ相試験では、これらを除外条件にすることによって、致死的な出血の頻度を1.7%に抑えることができた[33]。

以上、従来より第Ⅱ相試験に関するいくつかの倫理的問題が指摘されていたが、分子標的治療薬の登場に伴って、新たな問題が指摘されるようになった。

文 献

- 1) Wittes RE, Marsoni S, Simon R, Leyland-Jones B. The phase II trial. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1235-9.
- 2) Ratain MJ, Mick R, Schilsky RL, Siegler M. Statistical and ethical issues in the design and conduct of phase I and II clinical trials of new anticancer agents. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1637-43.
- 3) Kramar A, Potvin D, Hill C. Multistage designs for phase II clinical trials: statistical issues in cancer research. *Br J Cancer* 1996; 74: 1317-20.
- 4) Simon R, Thall P. Phase II trial. In: Redmond C, Colton T, eds. *Biostatistics in Clinical Trials*. Chichester: John Wiley & Sons, 2001; 342-8.
- 5) Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 1982; 38: 143-51.
- 6) Simon R. How large should a phase II trial of a new drug be? *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1079-85.
- 7) Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989; 10: 1-10.
- 8) Green SJ, Dahlberg S. Planned versus attained design in phase II clinical trials. *Stat Med* 1992; 11: 853-62.
- 9) Marsoni S, Hoth D, Simon R, Leyland-Jones B, De Rosa M, Wittes RE. Clinical drug development: an analysis of phase II trials, 1970-1985. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 71-80.
- 10) Sekine I, Kubota K, Nishiwaki Y, Sasaki Y, Tamura T, Saijo N. Response rate as an endpoint for evaluating new cytotoxic agents in phase II trials of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1079-84.
- 11) Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 737-44.
- 12) Grant SC, Gralla RJ, Kris MG, Orazem J, Kitsis EA. Single-agent chemotherapy trials in small-cell lung cancer, 1970 to 1990: the case for studies in previously treated patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 484-98.
- 13) Moore TD, Korn EL. Phase II trial design considerations for small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 150-4.
- 14) Aisner J. Identification of new drugs in small cell lung cancer: phase II agents first? *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1131-3.
- 15) Korn EL, Simon R, Friedman MA, Moore TD. Phase II trials of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1369-70.
- 16) Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff MD, Skeel RT, Stott PB, Frontiera MS, Bonomi PD. Justification for evaluating new anticancer drugs in selected untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group randomized study. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1077-84.
- 17) Cullen MH, Hilton C, Stuart NS. Evaluating new drugs as first treatment in patients with small-cell carcinoma: guidelines for an ethical approach with implications for other chemotherapy-sensitive tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1356-7.
- 18) Ma BB, Britten CD, Siu LL. Clinical trial designs for targeted agents. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 1287-305.
- 19) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Na-

- kagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
- 20) Tamura T, Nishiwaki Y, Watanabe K, Nakagawa K, Matsui K, Takahashi T, Segawa Y, Ichinose Y, Fukuoka M, Saijo N. Evaluation of efficacy and safety of erlotinib as monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); integrated analysis of two Japanese phase II studies. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (Suppl): s742.
- 21) Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-12.
- 22) Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, Simon R, Kaplan RS, Christian MC. Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* 2001; 19: 265-72.
- 23) Booth CM, Calvert AH, Giaccone G, Lobbezoo MW, Eisenhauer EA, Seymour LK. Design and conduct of phase II studies of targeted anticancer therapy: Recommendations from the task force on methodology for the development of innovative cancer therapies (MDICT). *Eur J Cancer* 2007.
- 24) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1375-81.
- 25) Rubinstein LV, Korn EL, Freidlin B, Hunsberger S, Ivy SP, Smith MA. Design issues of randomized phase II trials and a proposal for phase II screening trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7199-206.
- 26) Wieand HS. Randomized phase II trials: what does randomization gain? *J Clin Oncol* 2005; 23: 1794-5.
- 27) Liu PY, LeBlanc M, Desai M. False positive rates of randomized phase II designs. *Control Clin Trials* 1999; 20: 343-52.
- 28) Betensky RA, Louis DN, Cairncross JG. Influence of unrecognized molecular heterogeneity on randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2495-9.
- 29) Temple RJ. Enrichment designs: efficiency in development of cancer treatments. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4838-9.
- 30) Freidlin B, Simon R. Evaluation of randomized discontinuation design. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5094-8.
- 31) Stadler WM. The randomized discontinuation trial: a phase II design to assess growth-inhibitory agents. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1180-5.
- 32) Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, Langer CJ, DeVore RF, 3rd, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E, Kabbinavar F. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
- 33) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
-