

# A. がん第I相試験における Bayes流用量探索法の理論と実践

# 話題提供

- 背景

- 3+3デザインだけではなく、CRMやTPI法といったBayes流統計手法を利用した用量探索法の利用が増えてきている。
- 3+3デザインよりもCRMやTPI法の方が、MTDの推定精度などが高くなることが示されている。ただし、デザインの特徴から、必要症例数については3+3デザインの方が少なくなる可能性がある。

- 議論内容

- CRMやTPI法を用いようとした(または用いたい)理由・状況について
  - 臨床試験の状況(用量数, 症例数, 事前情報の有無など)
- CRMやTPI法を適用する上で工夫した(すべき)点や注意した(すべき)点は何か
  - 事前分布の設定方法
  - 動作特性の確認(シミュレーションシナリオの検討)

# Bayes流用量探索法の利用状況について

- 利用状況は様々
  - 全ての試験でCRMを採用している。
  - CRMを第一選択肢としている。
  - 薬剤によって3+3デザインとCRMを使い分けている。
  - 3+3デザイン、CRMの利用を経て、最近ではModified TPI法 (mTPI法) を採用している。
  - 海外で試験が先行している場合にCRMを利用することが多い。
  - 利用していない。

# デザインの選択理由

- 3+3デザインを選択する状況・理由

- あまり毒性がでない薬剤

- 海外試験の情報があり、候補用量が絞られている状況であれば3+3 デザインを採用する。

- CRMでやっても例数が増えるだけであまり意味がない

- 3+3 デザインは治験薬の準備がしやすい。

- 3+3 デザインの方が増量ルールが明確でわかりやすい。

- CRMの動作特性を検討する時間がない場合に3+3 デザインを選択することもある。

- CRMに比べて相対的に症例数が少なくなる。

# デザインの選択理由

- CRMを選択する状況・理由

- 用量反応曲線を仮定するので、実際に投与していない用量も検討可能であるから。

- 低用量で偶然DLTが出てしまった場合、3+3デザインだとそれ以上の情報が得られないため、CRMの方が良いかもしれない。

- Maximum Tolerated Dose (MTD) の推定精度が高い (3+3デザインは underestimate)。

- 候補用量以外の用量がMTDになりそうな場合、mTPI法に比べて柔軟性がある。

- 事前情報がある場合は、mTPI法よりもCRMの方がよいと考える。

# デザインの選択理由

- (m)TPI法を選択する状況・理由

- 簡便である。

- CRMと異なり、用量反応曲線のモデルを仮定しなくても良い。

- 数式を使わずに医師に用量増減ルールを提示でき（ディシジョンテーブル）、理解されやすい。

- 3+3デザインとCRMの良い点を取っている。

# Bayes流用量探索法の導入における課題

- 既存手法からオペレーションを切り替えるリスクを考えなければならない。
- リスクの大きい部門担当者のモチベーションが必須である。
- 統計担当者のリーダーシップが必要である。
- 逐次解析を行う場合、データをどうタイムリーに集めるかを考えなければならない。
- 複雑なモデルの場合、プログラムなどを事前に準備して会議に臨むなど、運用上複雑な側面がある。
- プログラム上の問題で結果がぶれることがありうる。
- Bayes流用量探索法に関する知識不足
- タイムリーなデータクリーニング等, オペレーション機能の理解・サポートが必要となる。

# Bayes流用量探索法の導入における工夫

- メリット(試験期間の短縮等)のアピール
- デメリット(オペレーションの負担)の説明
- CRMの普及を薦める為に社外の意見を活用する
- ノウハウ不足の状況では統計アドバイザーや経験豊富なCROのノウハウの活用
- 施設の臨床の先生にBayes流用量探索法を認識してもらう。



# Bayes流用量探索法の運用

- CRMで3例ごとに解析し、開発や医師と議論して次コホートの用量を決定している。
  - 許容できない毒性の閾値は決めている。
  - 例えばGrade2のAEが多く出ている場合に増量しないこともある。
  - プロトコールで用量決定ルールを厳密に決めているわけではない。
  - 事前情報の利用状況は様々
    - 海外試験のデータを可能な限り利用している（人種差には注意）。
      - ✓2-parameterのlogisticモデルに反映する。
    - 情報がなければ非臨床データも利用している。
    - 利用しないことが多い。

# 最大症例数の設定について

- 何例を組み入れられれば十分かの基準がないので、悩ましい。
- 様々な状況を想定し、シミュレーションで動作特性の確認を行い、何例を組み入れられれば精度良くMTDを推定できるか確認している。

# CRMに関する検討事項

- 例えば2剤併用療法の場合、両剤の用量を増減して最適な用量組合せを探索するCRMが提案されているが、現時点では、一方の用量を固定して、他方の薬剤の用量探索を通常のCRMで実施している。
- 毒性は発現せずに、有効性が発現することもあり得る。そのような状況ではCRMを用いる利点があるだろう。
  - PKなどを考慮する複雑なモデルも存在する。
  - 複数の用量反応モデルを仮定するBayesian model averaging CRMも提案されている。
- 複雑な新しいモデルを検討するには時間がかかり、利用が難しい。