

Bayes流接近法の適用可能性：探索的臨床試験 話題提供

ファイザー株式会社 五十川 直樹

ICH： 探索的試験の位置付け

▶ 臨床試験の一般指針(ICH-E8)：科学的な臨床試験のデザインと解析

表. 目的による臨床試験の分類

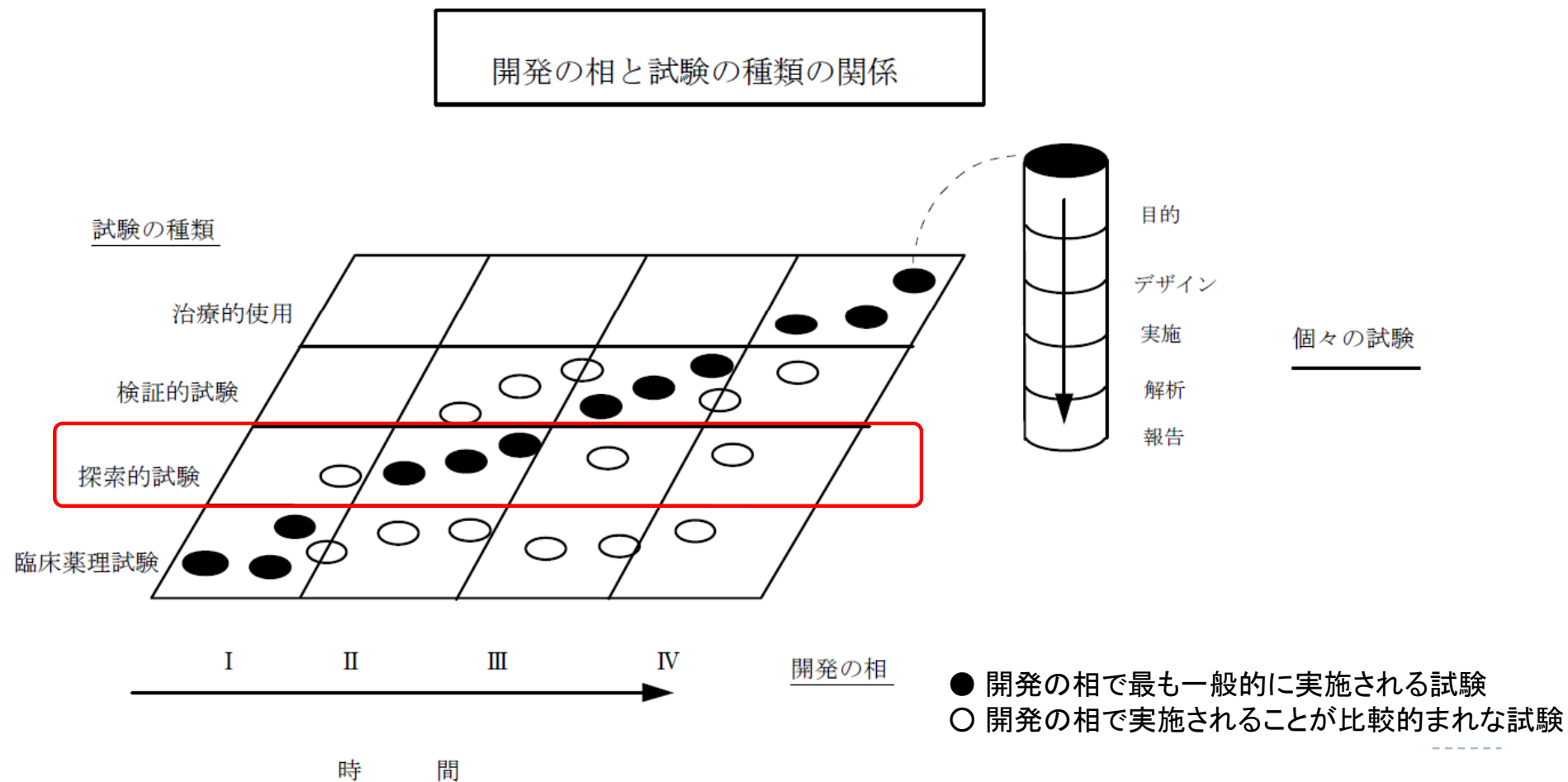
試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床薬理試験	キ 忍容性評価 キ 薬物動態, 薬力学的検討 キ 薬理活性の推測	・ 忍容性試験 ・ 単回及び反復投与の薬物動態, 薬力学試験 ・ 薬物相互作用試験
探索的試験	キ 目標効能に対する探索的使用 キ 次の試験のための用法用量の推測 キ 検証的試験のデザイン, エンド ポイント, 方法論の根拠を得ること	キ 比較的短期間の, 明確に定義された限られた患者集団を対象にした代用もしくは薬理学的エンドポイント又は臨床上の指標を用いた初期の試験 キ 用量反応探索試験
検証的試験	キ 有効性の証明／確認 キ 安全性プロファイルの確立 キ 承認取得を支持するリスク・ベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること キ 用量反応関係の確立	キ 有効性確立のための適切でよく管理された比較試験 キ 無作為化並行用量反応試験 キ 死亡率／罹病率をエンドポイントにする試験 キ 大規模臨床試験 キ 比較試験 キ 有効性比較試験
治療的使用	キ 一般的な患者又は特殊な患者集団及び(又は)環境におけるリスク・ベネフィットの関係についての理解をより確実にすること キ より出現頻度の低い副作用の検出 キ 用法・用量をより確実にすること	キ 死亡率／罹病率をエンドポイントにする試験 キ 付加的なエンドポイントの試験 キ 大規模臨床試験 キ 医療経済学的試験

ICH :

探索的試験は主に第II相で実施される

▶ 臨床試験の一般指針(ICH-E8):臨床開発における相

図 1



ICH :

第II相および第III相試験の目的

▶ 臨床試験の一般指針(ICH-E8)

▶ 第Ⅱ相(最も代表的な試験:探索的試験)

▶ 目的

- 第Ⅲ相で行われる試験の用法・用量を決定すること
- その後に実施する第Ⅱ相や第Ⅲ相試験において用いられる見込みのあるエンドポイント, 治療方法(併用療法を含む.), 対象となる患者群(例:軽症例か重症例か)を評価すること

▶ 第Ⅲ相(最も代表的な試験:検証的試験): FDAは2本の検証的試験の実施を求めることが多い

▶ 目的

- 意図した適応及び対象患者群においてその治験薬が安全で有効であるという第Ⅱ相で蓄積された予備的な証拠を検証すること
- 承認のための適切な根拠となるデータを得ること

PMDA：

新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項

▶ 新医薬品承認審査実務における留意事項

- ▶ 結果の信頼性を担保するため、原則として「2本以上の無作為化比較試験」において、有効性が検証されていることが望ましい。なお、当該「2本以上の無作為化比較試験」とは、検証的な試験のみを指すのではなく、探索的な用量反応性試験と検証的な試験で同様の試験結果が確認されている場合や国内でブリッジング試験を1本実施し、海外での臨床試験結果を外挿することが可能な場合なども含まれる。

ベイズ流デザインに基づく探索的な用量反応性試験は
承認審査の過程でどのように評価されるか？

臨床開発におけるベイズ流デザインの適用例

▶ がん第I相臨床試験

- Continual Reassessment Method (CRM)
 - Piantadosi *et al.* (1998), Neuenschwander *et al.* (2006)

▶ 探索的臨床試験

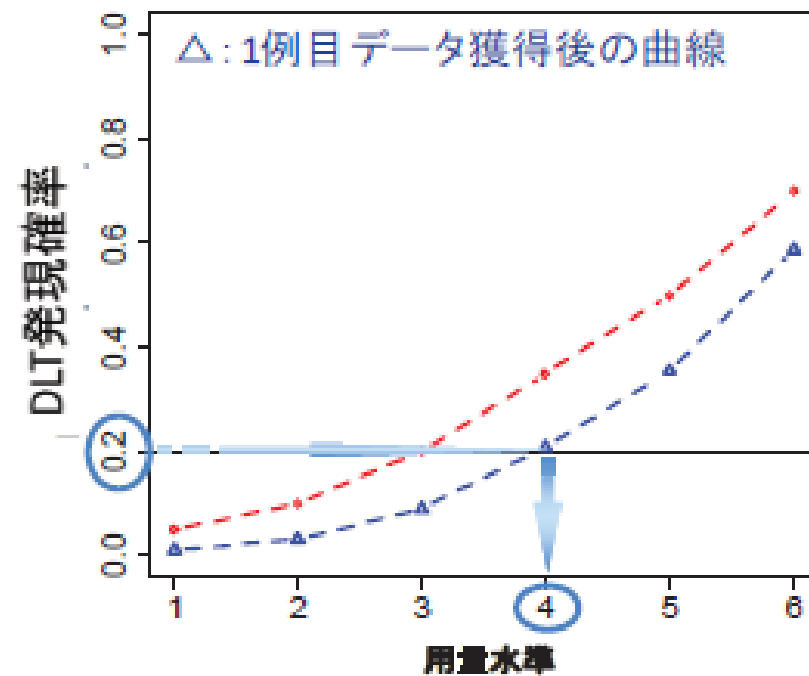
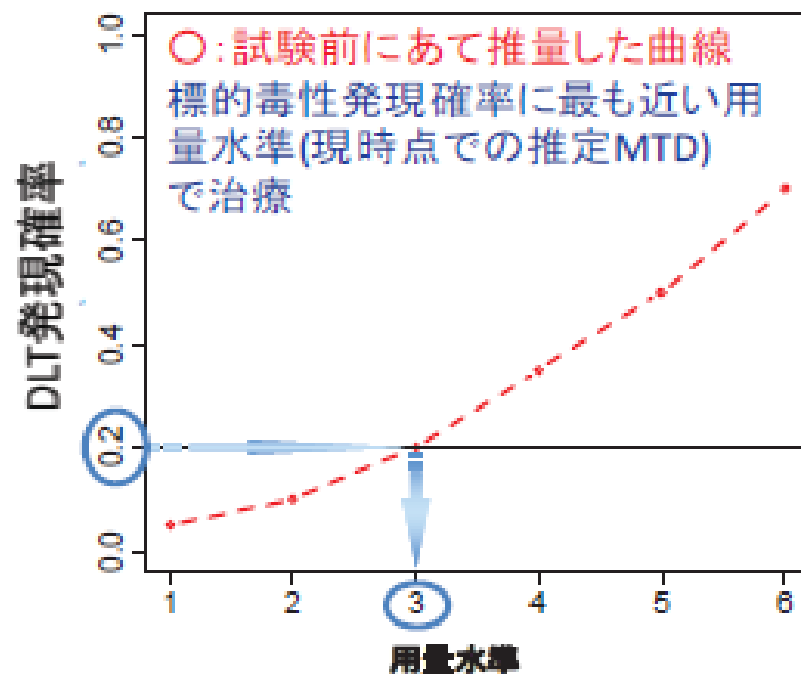
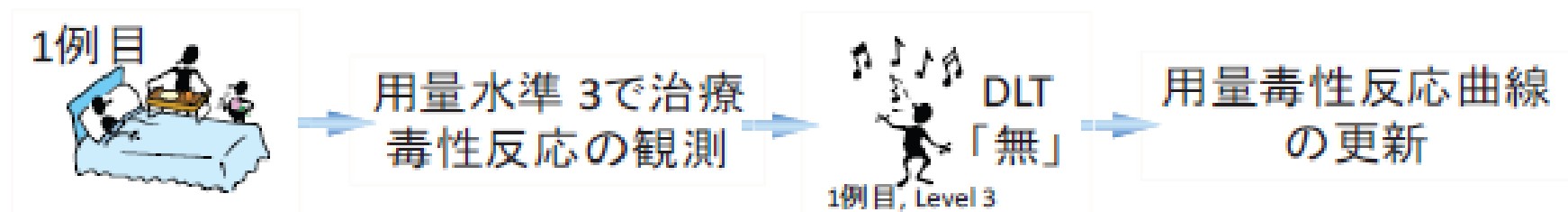
- Bayesian Adaptive Randomization
 - Response Adaptive Randomization
 - BATTLE試験 (Zhou *et al.*, 2008)
 - I-SPY 2試験 (Barker *et al.*, 2009)
 - ASTIN試験 (AP Grieve & M Krams, 2005)
- Bayesian study design including historical control information
 - Gsponer *et al.* (2014)

▶ Small Clinical Trials

- MYPAN試験 (Hampson *et al.*, 2014)

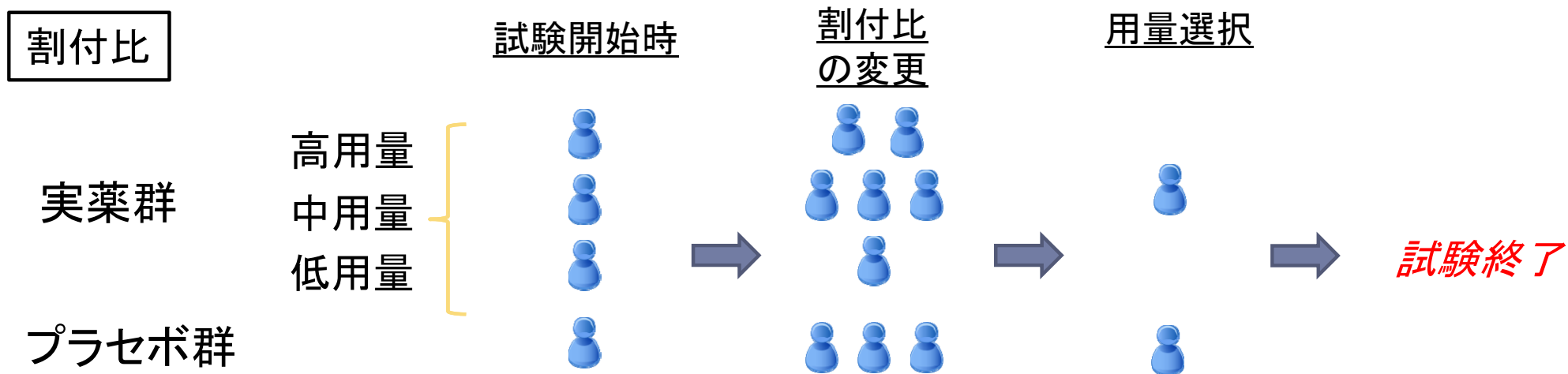
臨床開発におけるベイズ流デザインの適用例

- ▶ Continuous Reassessment Method (CRM): 最大耐用量の決定
(抗癌剤の第I相試験)



臨床開発におけるベイズ流デザインの適用例

- ▶ Adaptive Randomization Design : 効果が高い用量の決定
Response-adaptive randomization



効果が期待できない投与群に必要以上に割付けられる患者を減らすことができる

質問です.

- ✓ 「探索的な用量反応試験」をベイズ流デザインで実施することを検討した経験はありますか？
 - 頻度流の試験デザインの実施が困難な場合など



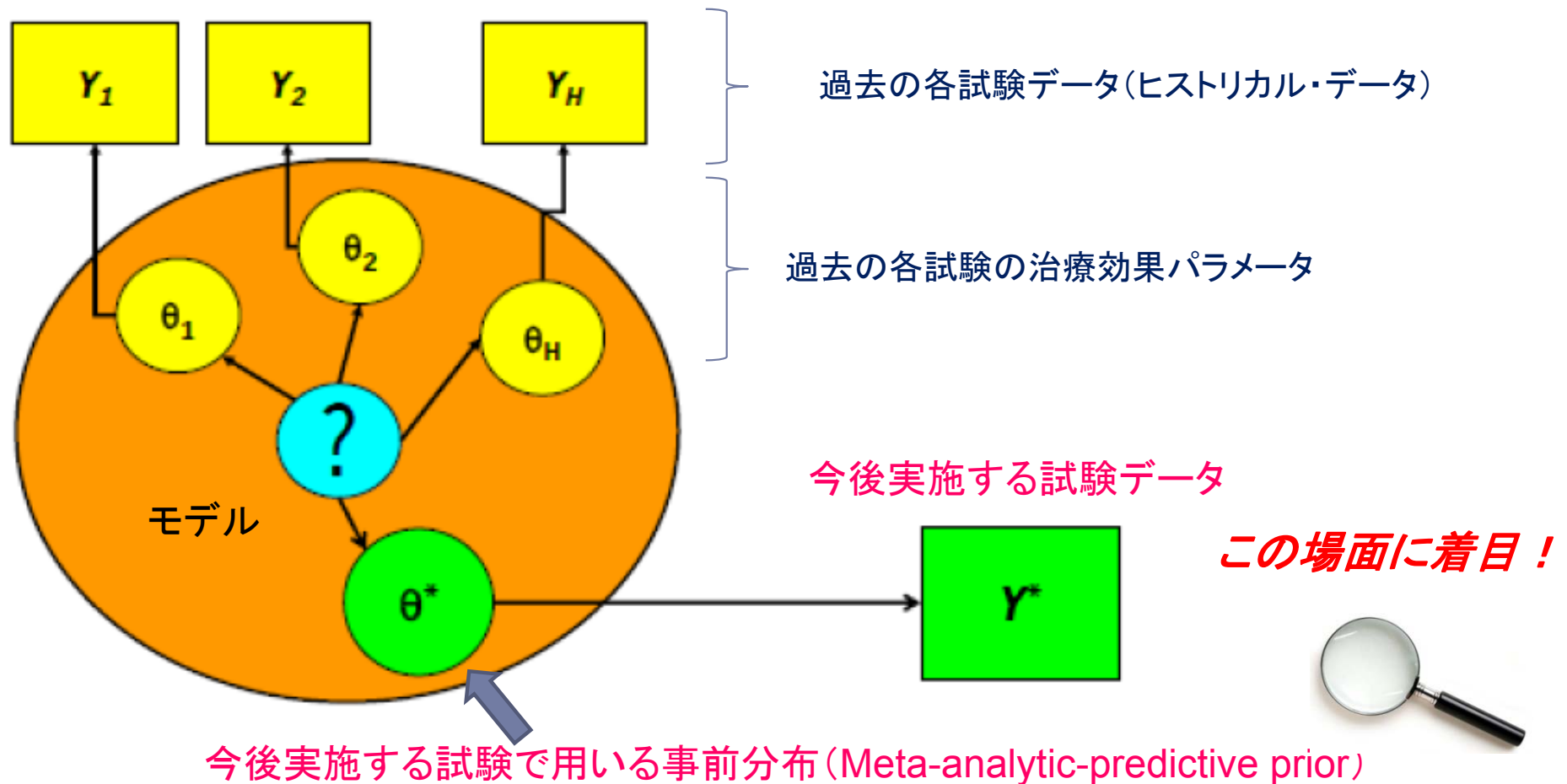
ディスカッション・ポイント

1. 対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験で**最終的な臨床用量**を決めて良いか？
2. 対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験は「**2本以上の無作為化比較試験**」に含めて良いか？
3. どのような条件が揃った場合には、上記のベイズ流デザインの用量反応性試験が認められるか？



臨床開発におけるベイズ流デザインの適用例

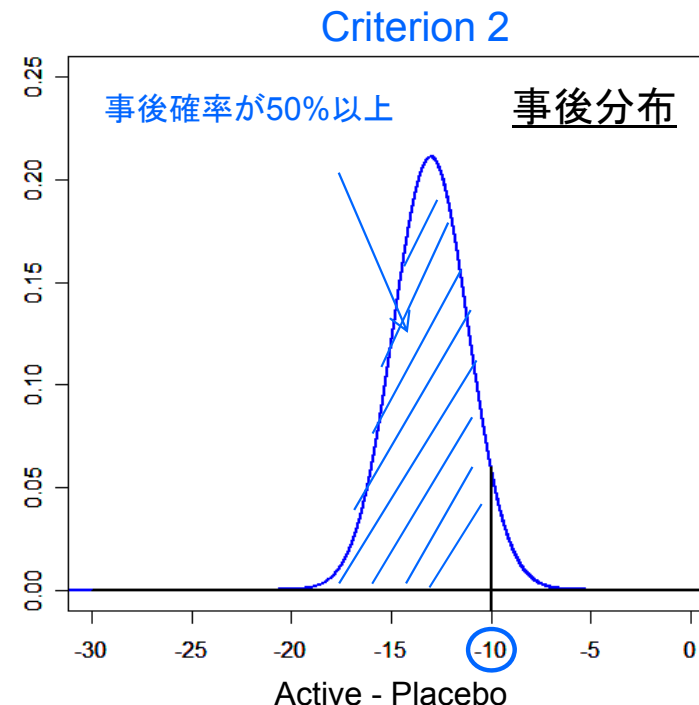
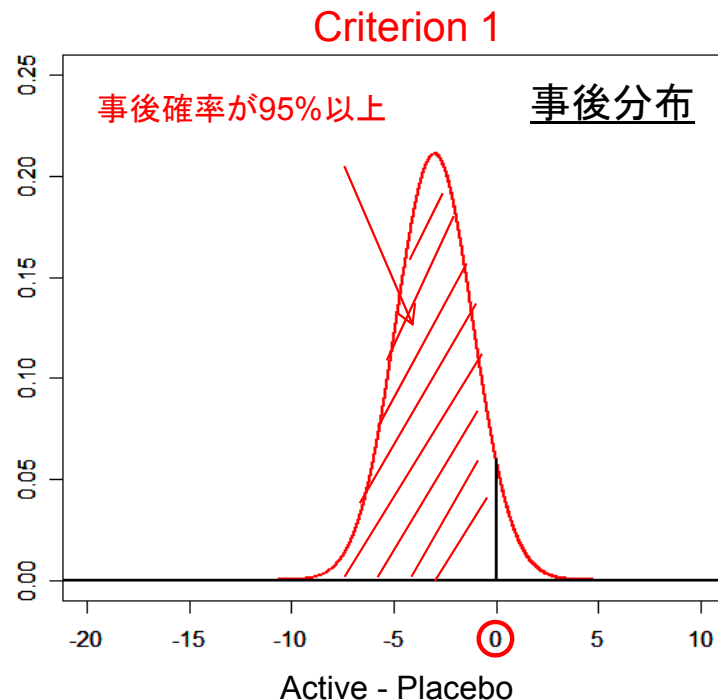
- ▶ Bayesian study design including historical control information
 - ▶ 過去に同じ疾患に対して実施された同様な試験の対照群のデータを活用する
 - ▶ Meta-analytic-predictive (MAP) approachの考え方 (Neuenschwander et al., 2010)



仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

▶ 用量反応性試験

- ▶ 対象疾患：疾患 X
- ▶ 投与群：プラセボ群，実薬群（低用量，中用量，高用量）
- ▶ 主要評価項目：ベースラインから12週までのVASの変化量
- ▶ 用量選択条件（Bayes流）：以下の2つの基準を満たした用量をPh3試験（検証試験）で用いる
 - ▶ **Criterion 1**：プラセボ群と比較して，実薬群のVASの変化量の減少が大きい確率が95%以上
 - ▶ **Criterion 2**：プラセボ群と比較して，実薬群のVASの変化量の減少が10以上となる確率が50%以上

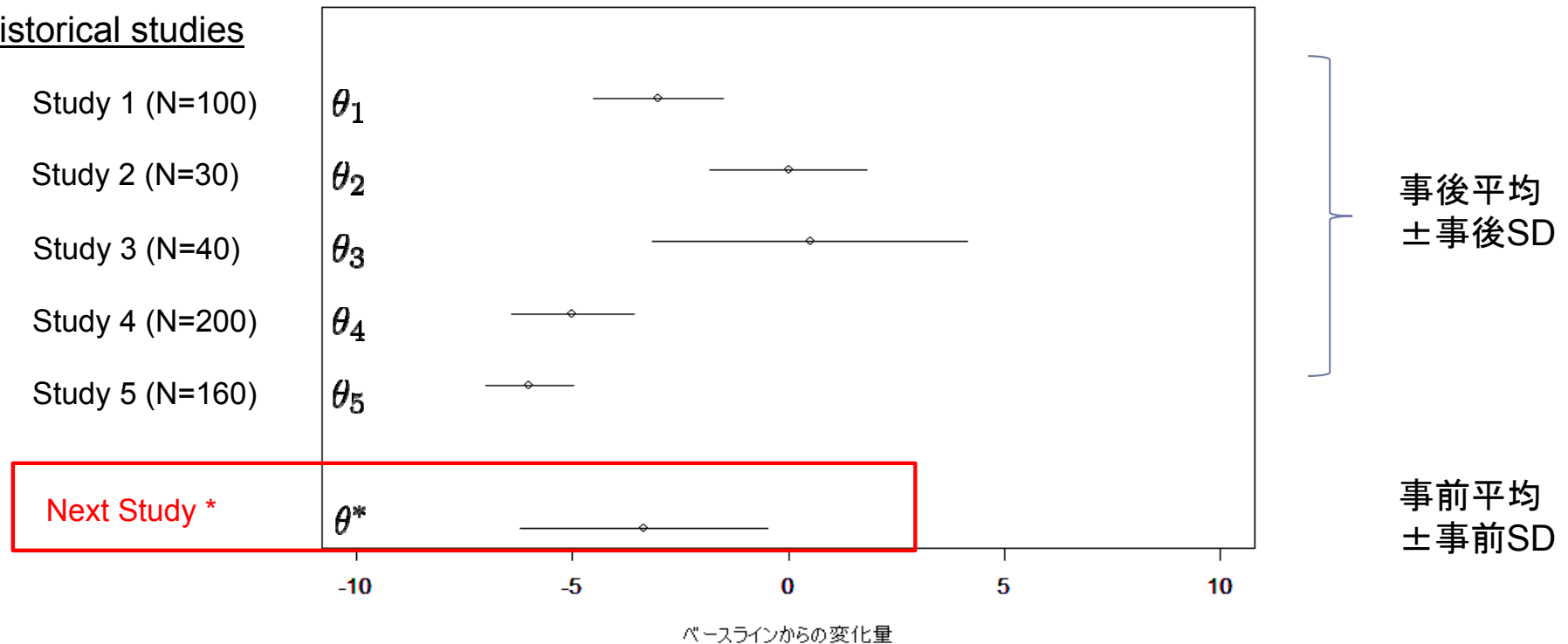


仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

▶ 用量反応性試験

▶ ヒストリカル・データ(5試験分, プラセボ群)

Historical studies



▶ θ^* の事前分布(予測分布): $\theta^* \sim N[-3.35, \sigma^2/28.8]$ 約30例分の情報量をもつ事前分布

仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

▶ 用量反応性試験

- ▶ 症例数 280例：各実薬群 80例/群，プラセボ群 40例
 - ▶ 以下の条件下で，ある用量が用量選択条件を満たす確率が90%以上となる症例数

仮定

•パラメータ

-プラセボ群のVAS変化量(有情報事前分布): $\theta_P \sim N[-3, \sigma^2/20]$

-実薬群のVAS変化量(無情報事前分布): $\theta_A \sim N[0, \sigma^2/0.001]$

分散 σ^2 : 試験中に得られたデータから求める(標本分散)

•データ(薬効あり)

-プラセボ群のVAS変化量: $y_P \sim N[-3, 20^2]$

-実薬群のVAS変化量: $y_A \sim N[-16, 20^2]$

各実薬群とプラセボ群の比較		薬効あり	薬効なし
		用量選択確率 (%)	用量選択確率 (%)
プラセボ群	①有情報事前分布(現在)	90.6%	0.1%
	②無情報事前分布	77.8%	0.5%
	③頻度流*	78.4%	0.5%



主解析

[シミュレーション回数: 10,000回]

*) 90%信頼区間の上限が0以下かつ治療差が10以上

仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

▶ 用量反応性試験

▶ 試験結果(悩ましい場合)

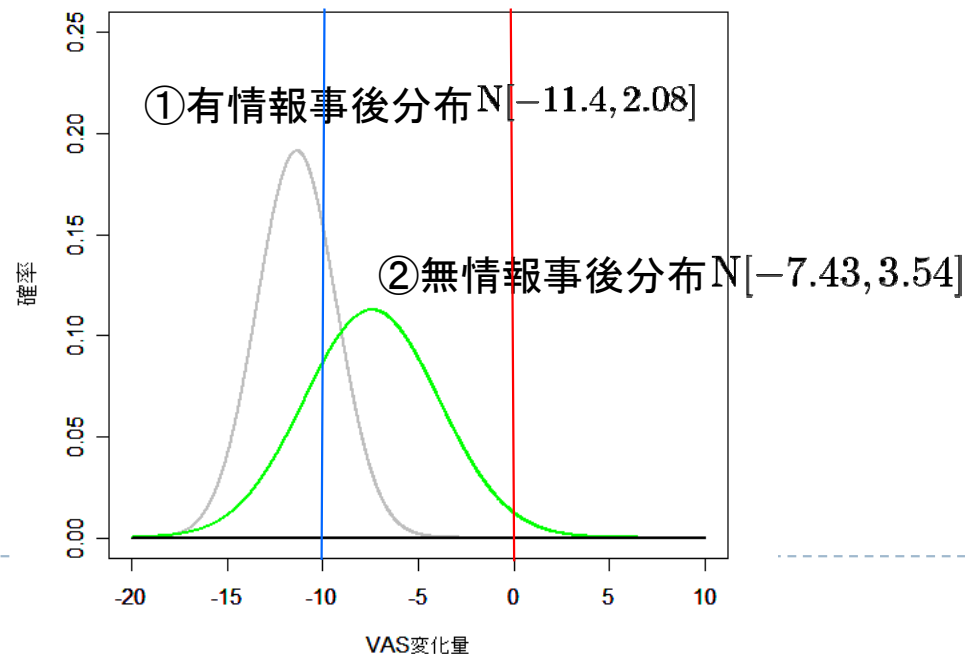
用量選択基準(Bayes流)

「Criteria 1 ≥ 0.90 」かつ「Criteria 2 ≥ 0.50 」

高用量群とプラセボ群の比較		用量選択基準	各基準
プラセボ群	①有情報事前分布（現在）	○	Criteria 1: 1 Criteria 2: 0.742
	②無情報事前分布	×	Criteria 1: 0.980 Criteria 2: 0.234
	③頻度流	×	90%CI: [-13.2, -1.64] 差: -7.43

← 主解析

高用量群とプラセボ群の差の事後分布



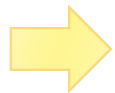
仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

▶ 用量反応性試験

▶ 試験結果(悩ましい場面)

②および③で用量選択基準を満たさなかった理由

1. プラセボ群の「①有情報事前分布の事前平均」より「VAS変化量の標本平均」が小さい(事前情報よりプラセボ群の効果が高かった)
2. プラセボ群の「①有情報事前分布の事後平均」が標本平均より0に近づく
3. 「①有情報事前分布」を用いた結果,「②無情報事前分布」と比べて高用量群とプラセボ群の差の事後平均が大きくなる方向に動いた



結果的にプラセボ群のヒストリカル・データが治療の効果差が大きくなる方向に導いている

さまざまな主張が考えられる

- ▶ 主張1: ベイズ流デザインの用量反応性試験を認めてもよい(主解析がBayes流)
 - 一定の条件(頻度流デザインの実施が難しい, 過去の試験と同様な対象患者, 試験デザイン等)が揃えば, ヒストリカル・データを利用してよい

- ▶ 主張2: 頻度流デザインの用量反応性試験しか認めるべきではない(主解析が頻度流)
 - 用量反応性試験内で得られたデータのみに対して, 主解析を行うべきである
 - Bayes流のヒストリカル・データを利用した場合に推定結果にバイアスが入る可能性がある

- ▶ 主張3: 臨床試験の結果に基づき, ヒストリカル・データの利用の程度を決めればよい
 - 試験開始前に決定したヒストリカル・データの利用の程度に関するルールに基づき, 主解析を実施する
 - 例) ヒストリカル・データと試験結果が大きく異なる場合は, ヒストリカル・データを含めない

- ▶ 主張X: ~~~~~

:

:

仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

▶ 用量反応性試験

- ▶ 主張3: 臨床試験の結果に基づき, ヒストリカル・データの利用の程度を決めればよい
 - ▶ 動作特性の確認(ヒストリカル・データが有利に働く場合, 不利に働く場合)

仮定

• パラメータ

- プラセボ群のVAS変化量(有情報事前分布): $\theta_P \sim N[-3, \sigma^2/20]$
- 実薬群のVAS変化量(無情報事前分布): $\theta_A \sim N[0, \sigma^2/0.001]$
- 分散 σ^2 : 試験中に得られたデータから求める(標本分散)
- データ(薬効あり: $\Delta = -13$ (実薬群とプラセボ群の差は同じ))
 - プラセボ群のVAS変化量: $y_P \sim N[\mu_P, 20^2]$
 - 実薬群のVAS変化量: $y_A \sim N[\mu_P - 13, 20^2]$

仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

▶ 用量反応性試験

- ▶ 主張3: 臨床試験の結果に基づき, ヒストリカル・データの利用の程度を決めればよい
 - ▶ 動作特性の確認(ヒストリカル・データが有利に働く場合, 不利に働く場合)

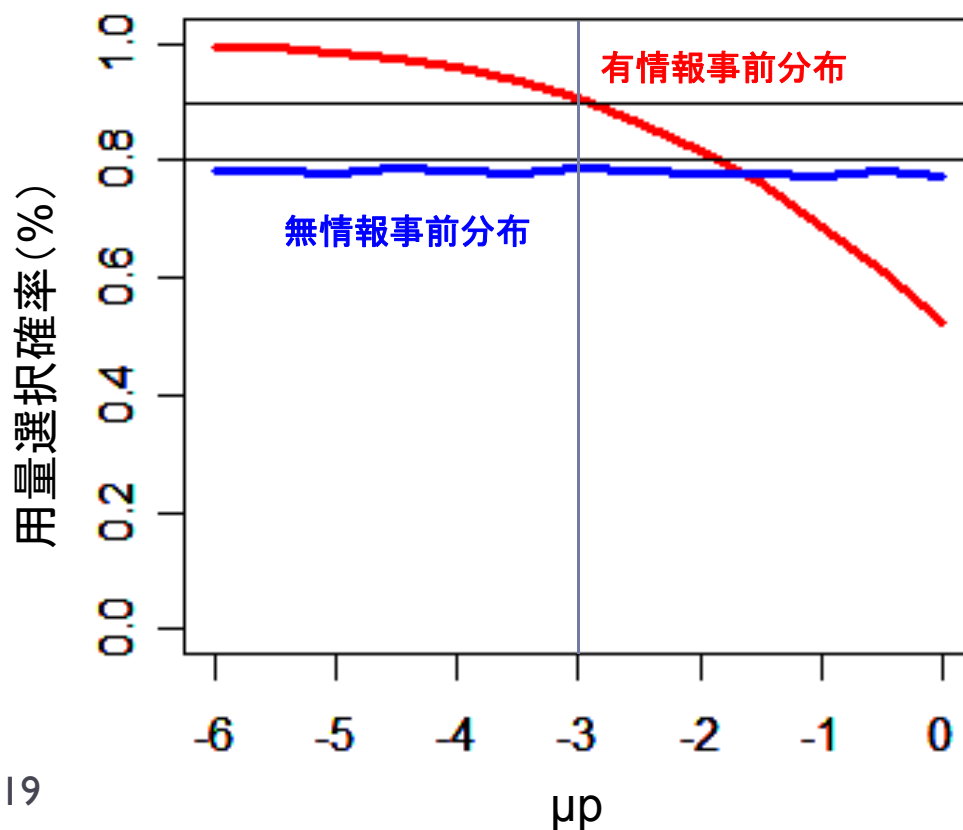
薬効あり



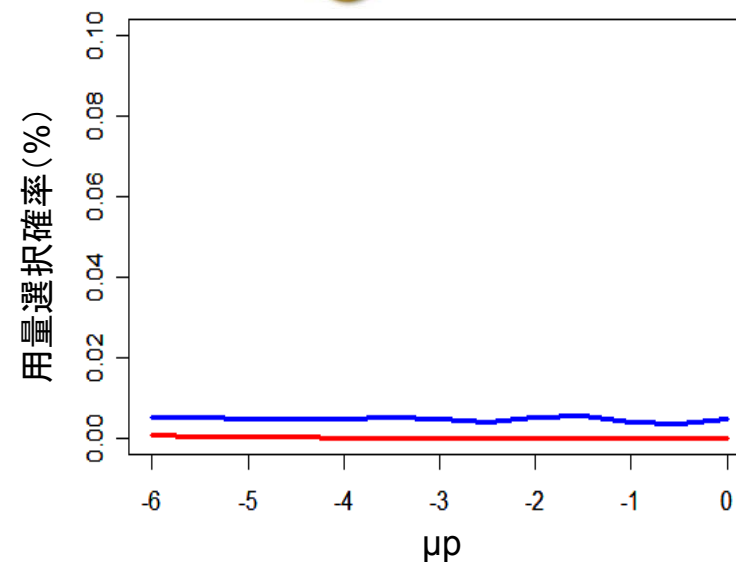
選択されやすい



選択されにくい



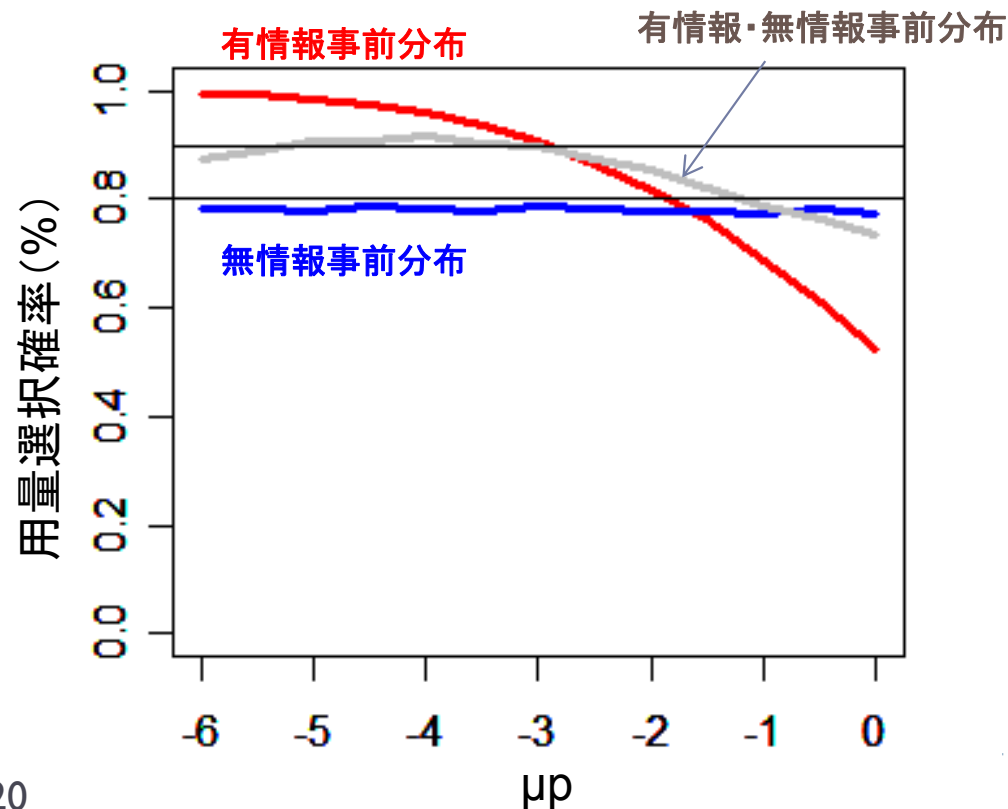
薬効なし



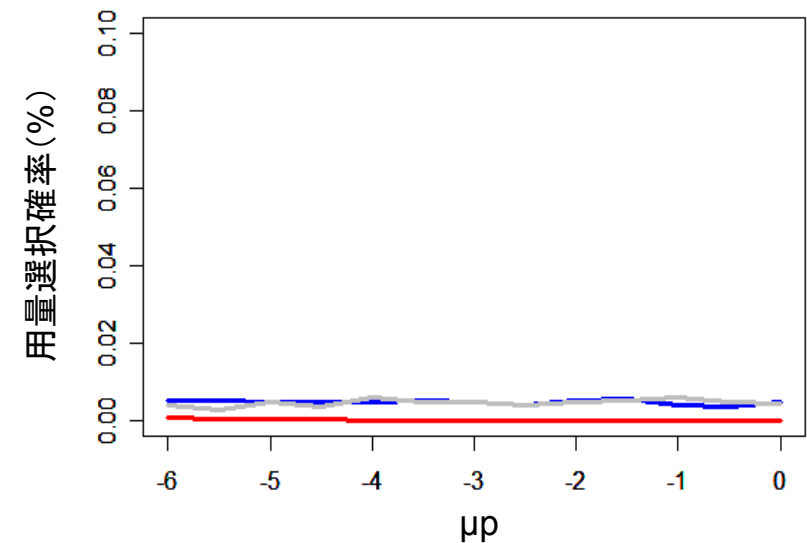
仮想事例：対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験

- 主張3: 臨床試験の結果に基づき, ヒストリカル・データの利用の程度を決めればよい
 - ルール) プラセボ群のVAS変化量の標本平均($\bar{y}_P$)が
 - $-9 \leq \bar{y}_P \leq 0$ のとき, 有情報事前分布を用いる
 - $\bar{y}_P \leq -9$ または $0 \leq \bar{y}_P$ のとき, 無情報事前分布を用いる

薬効あり 



薬効なし 



ディスカッション・ポイント

1. 対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験で**最終的な臨床用量**を決めて良いか？
2. 対照群にヒストリカル・データによる有情報事前分布を用いた用量反応性試験は「**2本以上の無作為化比較試験**」に含めて良いか？
3. どのような条件が揃った場合には、上記のベイズ流デザインの用量反応性試験が認められるか？

過去に「探索的な用量反応試験」をベイズ流デザインで実施することを検討した経験等がある方は、是非共有していただければ幸いです。



参考文献

- ▶ Hampson, L. V., Whitehead, J., Eleftheriou, D. & Brogan, B. Bayesian methods for the design and interpretation of clinical trials in very rare diseases. (2014). *Statistics in Medicine*, **33(24)**, 4186-4201.
 - ▶ 五十川直樹・大門貴志・後藤昌司. (2013). 【医学統計入門(7)】臨床評価におけるBayes流接近法(II). 日本心血管インターベンション治療学会, 5(2), 124-135.
 - ▶ Neuenschwander, B., Capkun-Niggli, Gorana., Branson, M & Spiegelhalter, D.J. (2010) .Summarizing historical information on controls in clinical trials. *Clinical Trials*, **7**, 5-18.
 - ▶ Zhou, X., Liu, S., Kim, E.S., Herbst, R.S. & Lee, J.J. (2008). Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer – a step toward personalized medicine, *Clinical Trials*, 5, 181-193.
 - ▶ Barker, A.D., Sigman, C.C., Kelloff, G.J., Hylton, N.M., Berry, D.A. & Esserman, L.J. (2009). I-SPY 2: An adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 86, 97-100.
 - ▶ Grieve, A.P. & Krams, M. (2005). ASTIN: a Bayesian adaptive dose–response trial in acute stroke. *Clinical Trials*, 2, 340-351.
 - ▶ Gsponer, T., Gerber, F., Bormkamp, B, Ohlssen, D, Vandemeulebroecke, M. & Schmidli, H. (2014). A practical guide to Bayesian group sequential designs. *Pharmaceutical Statistics*, 13(1), 71-80.
 - ▶ Piantadosi, S., Fisher, J.D. and Grossman, S. (1998) Practical Implementation of a Modified Continual Reassessment Method for Dose-Finding Trials. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 41, 429-436.
 - ▶ 臨床試験の一般指針(ICH-E8). (1998). 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第380号. 平成10年4月21日.
 - ▶ 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項(平成20年4月17日)
-

