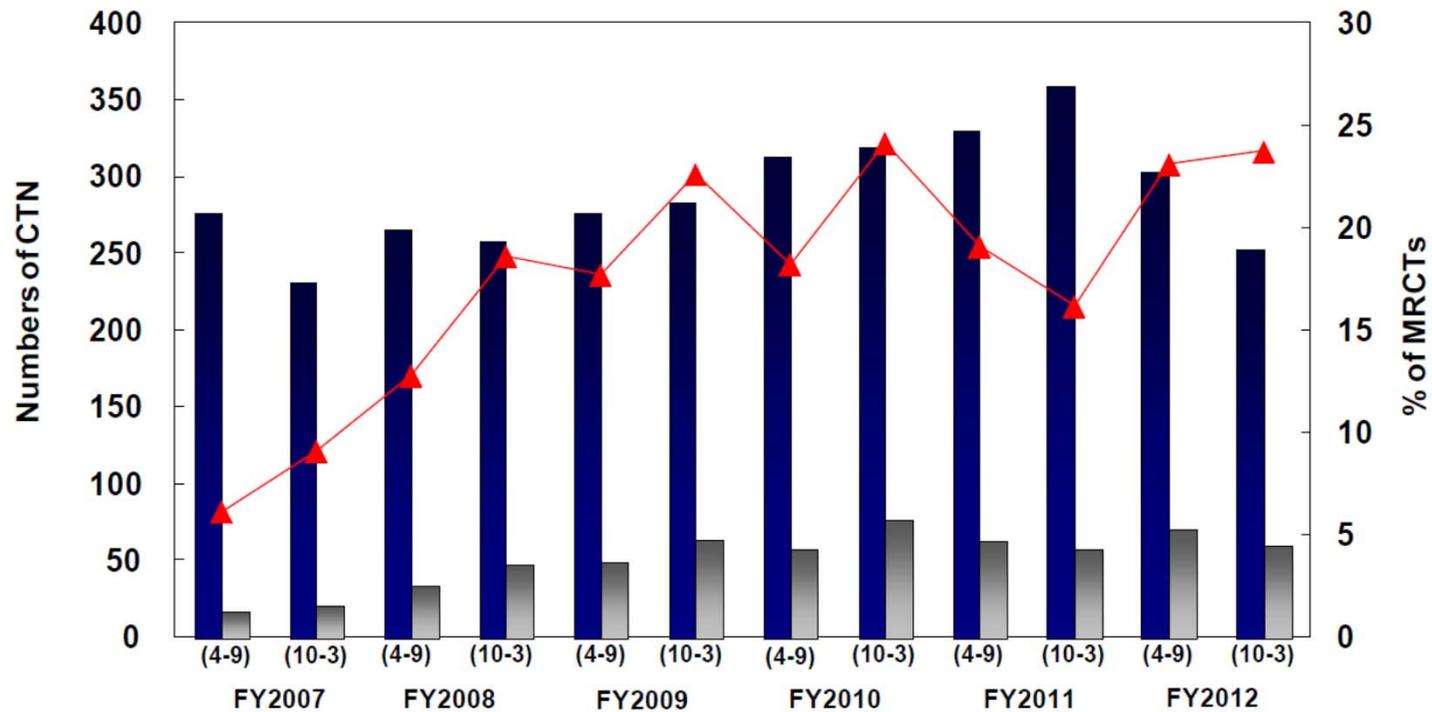


国際共同試験 (Bayesian Methods for Evaluating Regional Treatment Effect in Multi-regional Clinical Trials)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部 佐藤 宏征

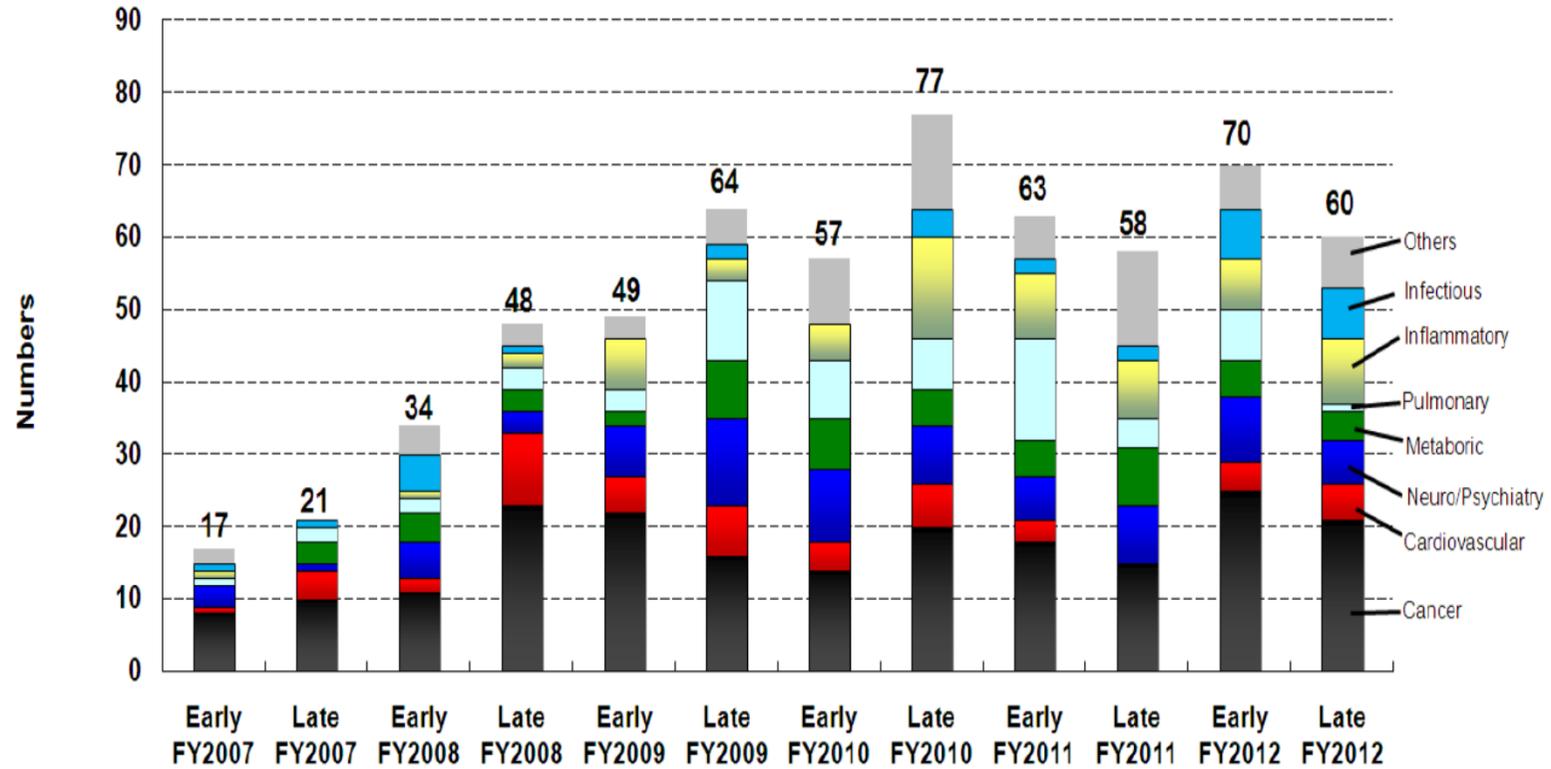
Trends of MRCTs including Japan



Situation of MRCTs in Japan FY2007-FY2012:

http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/RS_data/MRCT/MRCT_FY2007-FY2012.pdf

Target Diseases of MRCTs



Situation of MRCTs in Japan FY2007-FY2012:

http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/RS_data/MRCT/MRCT_FY2007-FY2012.pdf

国際共同治験に関する基本的考え方

- 方法1

プラセボ群と治験薬群での群間差を D , その場合の全集団での群間差を D_{all} , 日本人集団における群間差を D_{Japan} とすると, $D_{\text{Japan}}/D_{\text{all}} > \pi$ が成立すること. 一般的に π は 0.5 以上に設定することが推奨される.

- 方法2

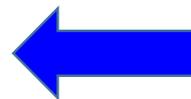
全集団におけるプラセボ群と治験薬群での群間差を D_{all} , 3地域が試験に参加した場合, 各地域でのプラセボ群と治験薬群での群間差をそれぞれ D_1, D_2, D_3 とすると, 例えば D_{all} が正の値をしめすとき, D_1, D_2, D_3 のいずれの値も正の値をしめすこと.

現状としては

- 全体集団で有効性が示されたことを前提に、日本人集団の成績のみに着目して議論されることがしばしばある。
- 例えば、抗悪性腫瘍薬領域では「全体集団において統計学的な有意差が認められた下で、日本人集団において、対照群に対する本薬群のハザード比の点推定値が1.0を下回ること」

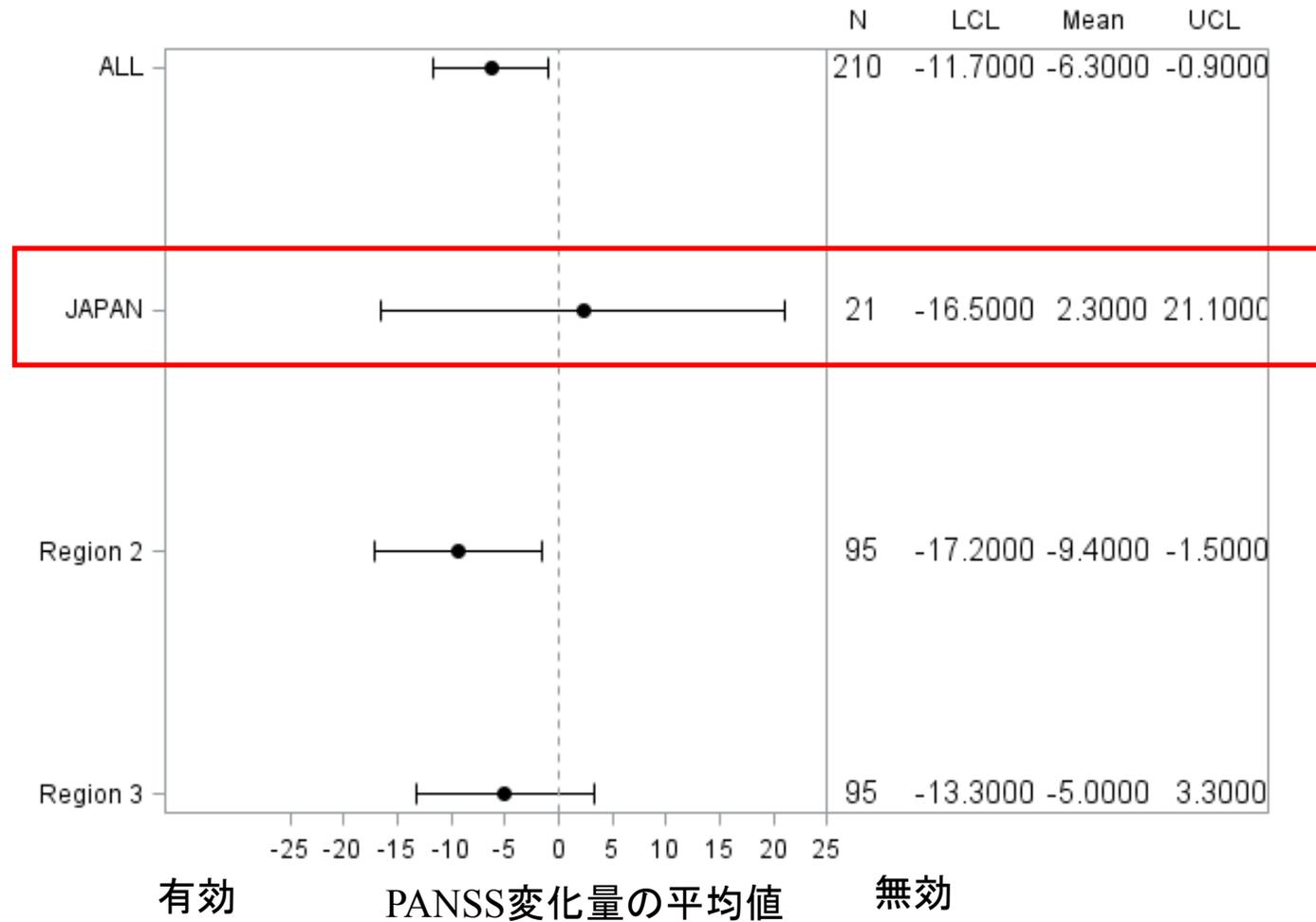
問題提起 — 状況設定 —

- 例えば統合失調症に対する医薬品の開発を考える.
- 試験デザイン: 二重盲検, ランダム化, プラセボ対照, 並行群間比較試験
- エンドポイント: PANSSスコアのベースラインからの減少量 (負の値を示した方が効果があると判断される)
- 全体症例数: 210例
 - 本薬群での期待値: -11
 - プラセボ群での期待値: -1
 - 標準偏差 (両群共通): 20
 - 有意水準片側2.5%
 - 検出力90%
 - 脱落例はなし (議論の簡便性のため)
- 日本, Region 2, Region3 の3地域で10%, 45%, 45%の割合で組み入れ



既承認薬の臨床試験成績を参考

問題提起 — 結果 —



問題提起 — 結果 (要約統計量) —

	症例数	平均値	標準偏差	標準誤差	平均値の95%CI	
					下限値	上限値
Japan	21	2.3	20.05	8.97	-16.5	21.1
Resion 2	95	-9.4	19.17	3.96	-17.2	-1.5
Resion 3	95	-5.0	20.32	4.19	-13.3	3.3
All	210	-6.3	19.76	2.74	-11.7	-0.9

問題提起

- 国際共同試験は、試験開始前に内因性・外因性の要因について検討した上で、地域間差がないという前提で試験が実施されている。
- 日本人以外の国・地域では有効性を示唆する結果が得られている。
- 今回の結果は偶然であって、日本人でも有効性が期待できると考えることは、理屈の上ではおかしいことではない。
- **しかし、従来の評価尺度(点推定値)で考えると、データから「日本人で有効性が期待できる」という主張は難しい。**

ベイズ流アプローチを用いることで、データに基づく説明ができないだろうか？

ベイズ流アプローチの概要

有効性に対する仮定

- ICH-E5に示される国際共同試験のコンセプトに従うと, local regionにおける有効性はlocal data のみに基づくのではなく, global dataも考慮すべきであるという考え方 (Chen et al. 2009)
- Local region i における有効性について:
 - 本薬群 $X_{ij} \sim N(\mu_{Xi}, s^2)$
 - プラセボ群 $Y_{ij} \sim N(\mu_{Yi}, s^2)$
$$\left. \begin{array}{l} X_{ij} \sim N(\mu_{Xi}, s^2) \\ Y_{ij} \sim N(\mu_{Yi}, s^2) \end{array} \right\} \hat{\theta}_i = \bar{x}_i - \bar{y}_i \sim N\left(\theta_i, \frac{2s^2}{N_i}\right) = \sigma_i^2$$

$(j = 1, 2, \dots, N_j)$
- $\theta_i \sim N(\mu, \omega^2)$
 - μ : the global mean treatment effect
 - ω^2 : the inter-regional variance of the treatment effect

ベイズ流アプローチの利用

- $\theta_i \sim N(\mu, \omega^2)$ を事前分布と仮定
- $D_i = (X_i, Y_i)$ が与えられた下での θ_i の事後分布

$$\theta_i | D_i \sim N \left(\frac{\omega^2 \hat{\theta}_i + \sigma_i^2 \mu}{\omega^2 + \sigma_i^2}, \frac{\omega^2 \sigma_i^2}{\omega^2 + \sigma_i^2} \right)$$

$< \sigma_i^2$

適用に際しては、 μ を試験全体集団における有効性の推定値 $\hat{\theta}$ 、 ω^2 を有効性の地域間分散として推定する。

→ θ に対する経験 Bayes 推定

事後分布について

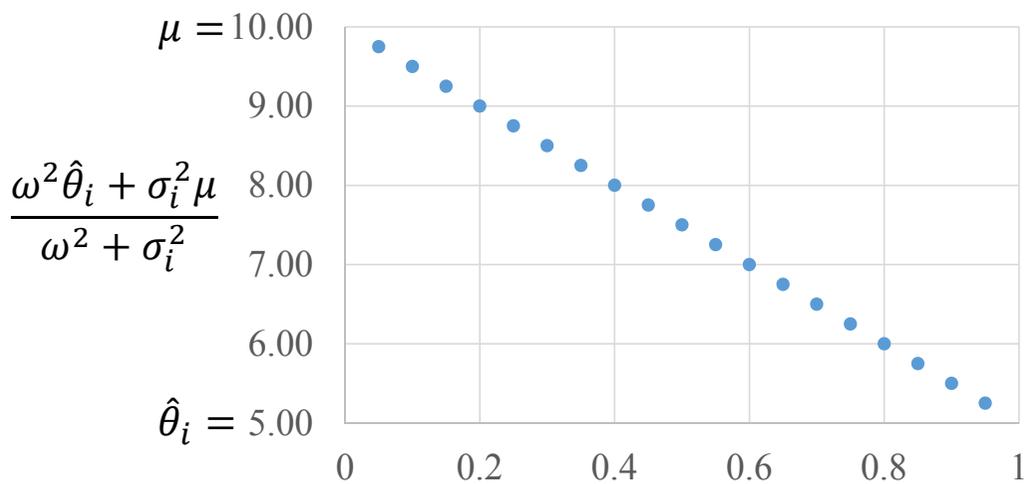
- Local region i における有効性
 - 本薬群 $X_i \sim N(\mu_{Xi}, s^2)$
 - プラセボ群 $Y_i \sim N(\mu_{Yi}, s^2)$
- $\theta_i \sim N(\mu, \omega^2)$
- global data の利用の程度は, 重みである $\frac{\omega^2}{\omega^2 + \sigma_i^2} = \frac{1}{1 + \frac{\sigma_i^2}{\omega^2}}$ に依存する.
 - 各パラメータの推定式は以下の通り

$$\hat{\theta}_i \sim N\left(\theta_i, \frac{2s^2}{N_i}\right) \quad \theta_i | D_i \sim N\left(\frac{\omega^2 \hat{\theta}_i + \sigma_i^2 \mu}{\omega^2 + \sigma_i^2}, \frac{\omega^2 \sigma_i^2}{\omega^2 + \sigma_i^2}\right)$$

$$\omega^2 = \sum_{i=1}^K \frac{N_i}{N} (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})^2, \quad \sigma_i^2 = \frac{2\hat{s}^2}{N_i}$$

Global data の利用の程度について

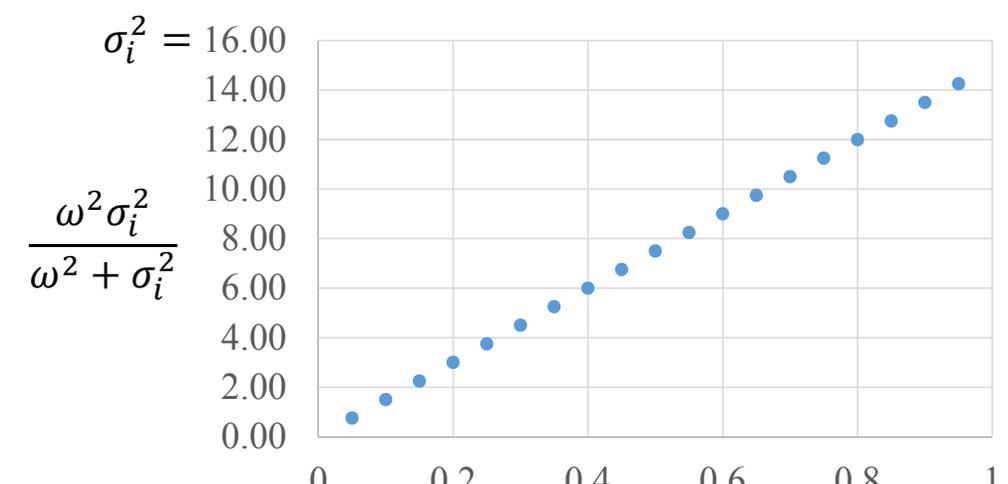
- 地域間変動 ω^2 が小さいほど, global dataの利用の程度が大きくなる.



$\omega^2 < \sigma_i^2$

$$\frac{\omega^2}{\omega^2 + \sigma_i^2}$$

$\omega^2 > \sigma_i^2$

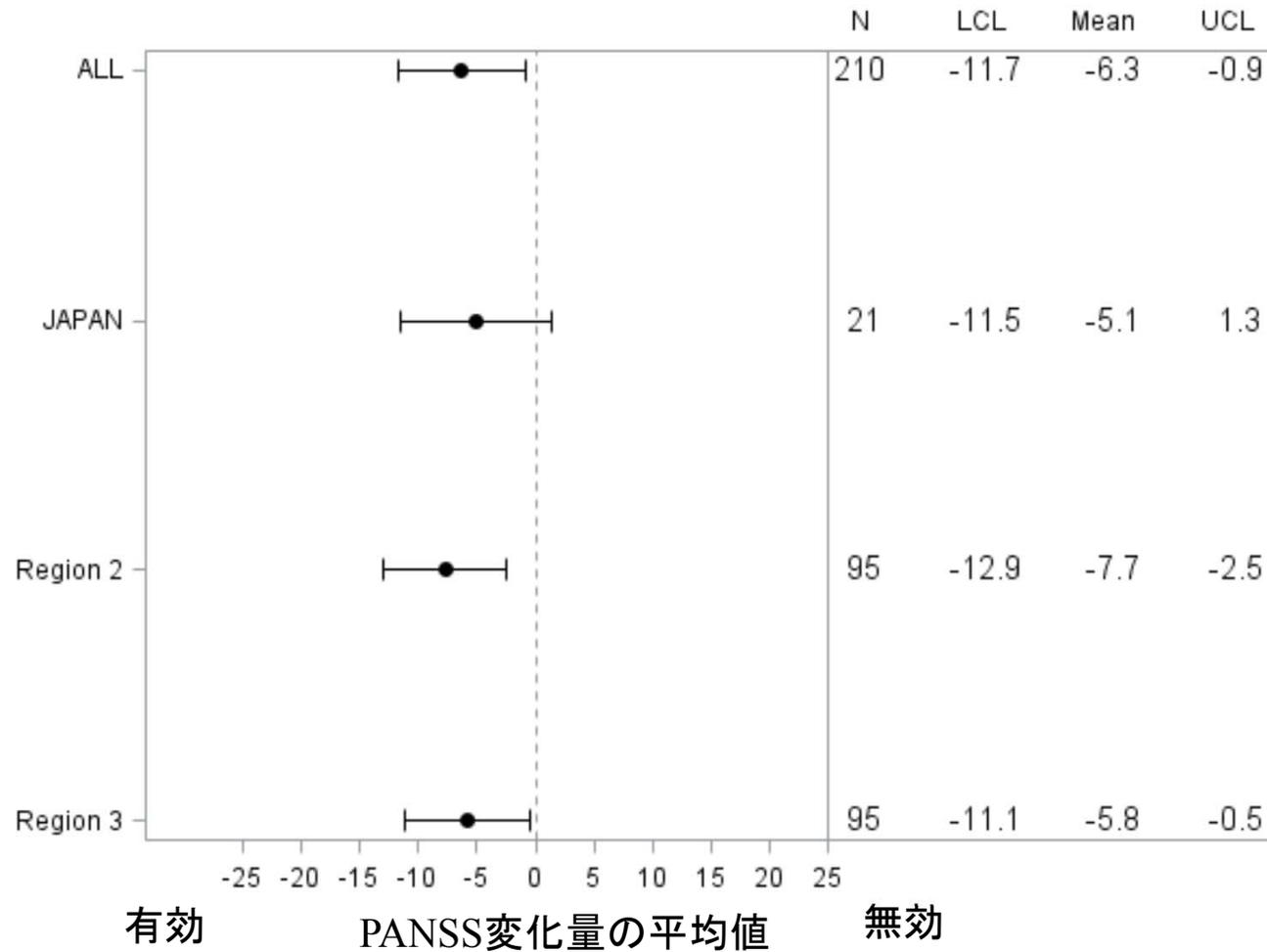


$\omega^2 < \sigma_i^2$

$$\frac{\omega^2}{\omega^2 + \sigma_i^2}$$

$\omega^2 > \sigma_i^2$

ベイズ流アプローチの適用結果



結果(要約統計量)

無効である確率



	症例数	平均値	標準偏差 (誤差)	$P(\theta_i > 0 D_i)$	平均値の95%CI	
					下限値	上限値
Japan	21	-5.1	3.29	0.0604	-11.5	1.3
Resion 2	95	-7.7	2.63	0.0017	-12.9	-2.5
Resion 3	95	-5.8	2.70	0.0159	-11.1	-0.5
All*	210	-8.4	2.74	-	-11.7	-0.9

*: ベイズ流の推定値ではない

$$\hat{\omega}^2 = 12.48 = 3.53^2$$

Discussion point

1. 事例について、日本人での有効性についてどう判断しますか？
 - 判断: 有効性が「期待できる」、「期待できない(わからない)」
 - 判断理由・根拠

まずは1点目だけ議論してください。
真の状態(日本人の有効性)については後ほど発表します。

以下の点について議論してください。

2. ベイズ流アプローチの適用及びその結果を解釈する上で留意すべき点は何か？
3. 従来の評価方法に加えて、ベイズ流アプローチを導入することの意義はあるか？

参考情報

考察(シミュレーション)

- 全体症例数: 210例
 - 日本人: Region 2: Region 3 = 10 : 45 : 45
 - 日本人: Region 2: Region 3 = 20 : 40 : 40
- 有効性に関する仮説
 - 日本人:
 - 仮説1: 本薬群 $X_J \sim N(-11, 20^2)$, プラセボ群 $Y_J \sim N(-1, 20^2)$
 - 仮説2: 本薬群 $X_J \sim N(-1, 20^2)$, プラセボ群 $Y_J \sim N(-1, 20^2)$
 - その他の地域:
 - 本薬群 $X_i \sim N(\theta_i + (-1), 20^2)$, プラセボ群 $Y_i \sim N(-1, 20^2)$
 - $\theta_i \sim N(-10, \omega^2)$
 - $\omega^2 = 1^2, 5^2, 10^2$

シミュレーション結果について

- 判断基準
 - 従来法: 群間差の点推定値が 0 を下回る
 - ベイズ流: 事後平均値が 0 を下回る
 - Chen et al. (2009): $\Pr(\theta_i > 0 | D_i) < \alpha$
- 全体集団で統計学的な有意差が得られた下で, 上記の判断基準を満たす確率を計算した.

日本人集団で有効性がある場合

日本人の割合	ω	従来法	ベイズ	Chen				検出力
				0.025/3	0.025	0.05	0.1	
10%	1	91.5	99.6	75.6	85.3	91.1	94.1	83.6
	5	88.2	99.5	63.6	74.3	82.1	88.9	77.3
	10	87.8	97.8	55.4	68.2	75.0	84.3	69.5
20%	1	95.9	99.5	78.7	86.8	90.7	94.3	86.1
	5	96.7	99.6	71.3	82.1	87.6	93.0	79.9
	10	95.6	98.2	62.1	76.1	82.9	88.4	70.7

日本人集団で有効性がない場合

日本人の割合	ω	従来法	ベイズ	Chen				検出力
				0.025/3	0.025	0.05	0.1	
10%	1	56.7	92.8	42.1	53.2	60.9	71.8	72.7
	5	56.9	90.1	35.4	44.6	53.6	64.3	68.9
	10	51.2	85.0	24.2	34.4	42.4	53.3	60.8
20%	1	63.6	88.7	34.2	41.7	49.6	59.0	58.5
	5	57.9	84.1	24.0	29.6	36.1	48.3	59.2
	10	55.7	79.8	15.4	23.5	30.6	40.3	50.6

※ シミュレーション回数は1000回

参考文献

- Chen YH, Wu YC, Wang M. A Bayesian approach to evaluating regional treatment effect in a multiregional trial. *J Biopharm Stat.* 2009.