

テーマタイトル

がん第 I 相試験の用量探索デザインの実装及び実務上の問題

テーマ紹介文

がん第 I 相試験では、治験薬の有効性や毒性が用量依存的に増加することを仮定し、毒性が許容できる範囲内の最大の用量と定義される最大耐用量 (MTD、Maximum Tolerated Dose) において最大の有効性を期待するという考え方の下で、次相の推奨用量を推定する。がん第 I 相試験の用量探索デザインとしては、3+3 デザインに代表される Algorithm-based デザインが頻用されている [1]。Algorithm-based デザインに対して、MTD の推定の正確性をより高めること、MTD 付近の用量で治療される患者数を増やすことが期待できる連続再評価法 (CRM、Continual Reassessment Method) 等の Model-based デザインが提案されている [2]。しかしながら、Model-based デザインの利用が進んでおらず、その理由としては、試験の計画や実施が Algorithm-based デザインに比べて煩雑かつより多くの検討を要することや、生物統計家の強い関与の必要性などが理由に挙げられている [1,3]。このような実態を踏まえて、近年では Model-assisted デザインと呼ばれる新しいデザインが活発に提案されている [4]。このデザインでは、Model-based デザインのように用量制限毒性 (DLT、Dose Limiting Toxicity) の発現確率と用量の関連に明示的な用量反応モデルを仮定しないものの、DLT の発現の有無に確率モデルを仮定し、実際に得られた各用量の DLT の有無の結果に基づいて、MTD 付近の用量により多くの患者が割り当てられるように統計的に最適化された用量増減ルールを用いる。このルールは、現在の用量で治療された患者数と観察された DLT の発現数に応じて次用量の増減パターンを示すことができ、事前に治験実施計画書に記載することができる。このルールに従って用量を増減し、一定の終了条件を満たした時点で、各用量で治療された患者の DLT の有無のすべての結果を利用して MTD を推定することで、Algorithm-based デザインのように用量の増減の意思決定を事前にルール化しつつも、Model-based デザインのように MTD 付近で治療される患者数の増加や MTD のより正確な推定を可能としている。

以上の背景を踏まえ、本テーマでは、がんの第 I 相用量探索試験デザインの実装及び実務上の問題を議論する。以下に想定する議題の一覧を示す。

- ① がんの第 I 相試験の用量探索デザインについて、どのような目的で、どのデザインをよく使用しているか。Algorithm-based デザインの適用が多い場合、Model-based デザインや Model-assisted デザインを使用しない理由は何か。
- ② Model-based デザインや Model-assisted デザインを利用して気づいた課題や難しさなどがありますか。利用経験がない場合は、利用にあたっての障壁や懸念などがありますか。
- ③ Model-assisted デザインの登場も踏まえて用量漸増デザインをどのように選択するの

が適切と考えるか。

- ④ 規制当局と用量漸増デザインに関してどのような議論をしているか。どのような議論が重要と考えるか。
- ⑤ Model-based デザインや Model-assisted デザインについて、例数設計や実際のモデル解析はどのソフトウェアを使用したか。モデル解析においては、解析結果の QC をどのように取るか。
- ⑥ 用量の増量/減量等の意思決定の際に、臨床担当者などの開発メンバーとどのような連携をしたか。上手くいっている点、課題に感じる点などは何か。
- ⑦ 海外で第 I 相用量探索試験が先行し、“後追い”の形で国内第 I 相用量探索試験を実施する場合、日本国外の開発担当者とどのような連携をしているか。
- ⑧ FDA の Project Optimus を踏まえて、がん第 I 相用量探索試験の考え方の変化にどのように対応していくか。

なお、がんの第 I 相用量探索試験デザインについては、Daimon et al.(2019)[5] 及び Yuan et al. (2022)[6]にまとめられているので、必要に応じて参照されたい。また、Model-assisted デザインの中で BOIN デザイン [7] や BOIN デザインを拡張したデザインが Ananthakrishnan et al. (2022)[8]で紹介されている。

参考文献

1. Araujo, D. V., Oliva, M., Li, K., Fazelzad, R., Liu, Z. A., & Siu, L. L. (2021). Contemporary dose-escalation methods for early phase studies in the immunotherapeutics era. *European Journal of Cancer*, 158, 85-98.
2. O'Quigley, J., Pepe, M., & Fisher, L. (1990). Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics*, 33-48.
3. Ji, Y., Liu, P., Li, Y., & Nebiyu Bekele, B. (2010). A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. *Clinical trials*, 7(6), 653-663.
4. Yuan, Y., Lee, J. J., & Hilsenbeck, S. G. (2019). Model-assisted designs for early-phase clinical trials: simplicity meets superiority. *JCO Precision Oncology*, 3, 1-12.
5. Daimon, T., Hirakawa, A., & Matsui, S. (2019). *Dose-Finding Designs for Early-Phase Cancer Clinical Trials: A Brief Guidebook to Theory and Practice*. Springer.
6. Yuan, Y., Lin, R., & Lee, J. J. (2022). *Model-assisted Bayesian Designs for Dose Finding and Optimization: Methods and Applications*. CRC Press.
7. Liu, S., & Yuan, Y. (2015). Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C: Applied Statistics*, 507-523.
8. Ananthakrishnan, R., Lin, R., He, C., Chen, Y., Li, D., & LaValley, M. (2022). An overview of the BOIN design and its current extensions for novel early-phase oncology

trials. Contemporary Clinical Trials Communications, 100943.