

最近の抗がん剤第 I 相試験デザインの動向

—Early Consideration「抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験計画時の統計学的留意事項—安全性の観点から」を考慮した動作特性評価—



日本製薬工業協会 医薬品評価委員会データサイエンス部会
2022年度 TF3: 近年のがん第I相試験デザインとその選択

協和キリン株式会社

小島将裕

中外製薬株式会社

中川雄貴

本発表は個人の見解に基づくものであり、所属組織を代表するものではありません

Agenda



- 製薬協2022年度TF3成果物「近年のがん第 I 相試験デザインとその選択」の紹介
- Early Consideration「抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験計画時の統計学的留意事項－安全性の観点から」を考慮した動作特性評価

近年のがん第 I 相試験デザインとその選択

- がん第I相試験の用量漸増デザインを適切に選択するための指針を与えることを目的に、製薬協DS部会2022年度TF3より2023年6月に発出
 - 統計家だけでなく開発計画や試験デザインを共に検討する開発担当者が、協働して適切なデザインを選択する際に参照することを想定して執筆されている



近年のがん第 I 相試験デザインとその選択

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2022 年度 タスクフォース 3
Ver 1.0
2023 年 6 月

| | 氏名(所属: 2023 年 5 月 31 日時点) |
|------------------------|---------------------------|
| | 井上 晃一 (日本イーライリリー株式会社) |
| | 大野 綾子 (ファイザーR&D 合同会社) |
| | 小出 裕一郎 (ファイザーR&D 合同会社) |
| Model-assistedデザインリーダー | 小島 将裕 (協和キリン株式会社) |
| Rule-basedデザインリーダー | 柴山 和弘 (ヤンセンファーマ株式会社) |
| Model-basedデザインリーダー | 中川 雄貴 (中外製薬株式会社) |
| | 野村 怜史 (ノバルティスファーマ株式会社) |
| | 畑山 知慶 (ヤンセンファーマ株式会社) |
| | 兵頭 洋平 (住友ファーマ株式会社) |
| タスクフォースリーダー兼推進委員 | 浅川 誉 (中外製薬株式会社) |
| タスクフォースリーダー兼推進委員 | 渡部 恵 (住友ファーマ株式会社) |
| 担当副部会長 | 角野 修司 (武田薬品工業株式会社) |

成果物の構成

1. はじめに
2. 主な用量漸増試験デザインの概説
 - 2.1. Rule-basedデザイン
 - 2.2. Model-basedデザイン
 - 2.3. Model-assistedデザイン
3. 適切なデザインの選択
 - 3.1. 3つのクラスのデザインの特徴の整理
 - 3.2. フローチャート
4. 用量漸増デザイン選択に関わるその他の留意点
 - 4.1. 初回投与量, 最高投与量, 増量幅等の設定の一般的な考え方
 - 4.2. サンプルサイズ設定の考え方
 - 4.3. ソフトウェア
 - 4.4. 総合判断という考え方
 - 4.5. 動作特性の評価
 - 4.6. 後追いがん第I相試験デザインの考え方
 - 4.7. DLTが発現しないことが想定される場合のデザイン選択
5. おわりに
6. 参考文献

| | |
|------------|---|
| 目次 | |
| 1. | はじめに.....4 |
| 2. | 主な用量漸増試験デザインの概説.....7 |
| 2.1. | Rule-based (Algorithm-based) デザイン.....7 |
| 2.1.1. | 一般論.....7 |
| 2.1.2. | 単剤療法の開発.....7 |
| 2.1.2.1. | 有害事象の発現のみを指標としたデザイン.....7 |
| 2.1.2.1.1. | 3+3デザイン.....7 |
| 2.1.2.1.2. | Modified 3+3 デザイン.....9 |
| 2.1.2.2. | 有効性やバイオマーカーを同時考慮したデザイン.....18 |
| 2.1.3. | 併用療法の開発.....19 |
| 2.1.3.1. | 標準療法へ上乗せる併用療法.....19 |
| 2.1.3.2. | 新規療法を組合せる併用療法.....20 |
| 2.2. | Model-based デザイン.....23 |
| 2.2.1. | 一般論 ^[4, 41]23 |
| 2.2.2. | 単剤療法の開発.....23 |
| 2.2.2.1. | 有害事象の発現のみを指標としたデザイン.....23 |
| 2.2.2.1.1. | 連続再評価法 (CRM, Continual Reassessment Method) ^[41]23 |
| 2.2.2.1.2. | ベイズ流ロジスティック回帰モデル ^[5]26 |
| 2.2.2.1.3. | イベント発生までの時間を考慮した CRM.....29 |
| 2.2.2.2. | 有効性やバイオマーカーを同時考慮したデザイン.....30 |
| 2.2.2.2.1. | 有効性情報を考慮に入れたデザイン (EffTox) ^[4, 48, 49]30 |
| 2.2.2.3. | 複数薬剤併用の用量漸増デザイン.....32 |
| 2.2.2.3.1. | BLRMの併用療法への拡張.....32 |
| 2.3. | Model-assisted デザイン.....36 |
| 2.3.1. | 一般論 ^[5]36 |
| 2.3.2. | 単剤療法の開発.....36 |
| 2.3.2.1. | 有害事象の発現のみを指標としたデザイン.....36 |
| 2.3.2.1.1. | mTPI デザイン (mTPI, modified toxicity probability interval) ^[5, 78]36 |
| 2.3.2.1.2. | キーボードデザイン (Keyboard) ^[78, 79]41 |
| 2.3.2.1.3. | ベイズ最適区.....41 |
| 2.3.2.1.4. | Time-to-event.....41 |
| 2.3.2.2. | 有効性やバイオマーカーを同時考慮したデザイン.....41 |
| 2.3.2.2.1. | BOIN-ET.....41 |
| 2.3.2.2.2. | BOIN phase I.....41 |

| | |
|------------|---|
| 2.3.2.3. | その他のデザイン.....55 |
| 2.3.2.3.1. | 併用療法の開発.....55 |
| 3. | 適切なデザインの選択.....59 |
| 3.1. | 3つのクラスのデザインの特徴の整理.....59 |
| 3.2. | フローチャート.....61 |
| 3.2.1. | 単剤療法かつ DLT に基づいて用量漸増する場合.....63 |
| 3.2.2. | 単剤療法かつ DLT に基づいて遅発毒性/登録速度を考慮して用量漸増する場合.....64 |
| 3.2.3. | 単剤療法かつ DLT と有効性または BM を同時考慮して用量漸増する場合.....65 |
| 3.2.4. | 併用療法かつ DLT に基づいて用量漸増する場合.....65 |
| 3.2.5. | 併用療法かつ DLT と有効性または BM を同時考慮して用量漸増する場合.....66 |
| 4. | 用量漸増デザイン選択に関わるその他の論点.....67 |
| 4.1. | 初回投与量, 最高投与量, 増量幅等の設定の一般的な考え方.....67 |
| 4.1.1. | 初回投与量の設定.....67 |
| 4.1.2. | 増量計画と最高投与量の設定.....68 |
| 4.2. | サンプルサイズ設定の考え方.....69 |
| 4.3. | ソフトウェア.....69 |
| 4.4. | 総合判断という考え方.....70 |
| 4.4.1. | 次コホートの推奨用量の決定.....70 |
| 4.4.2. | RP2D の決定.....70 |
| 4.5. | 動作特性の評価.....71 |
| 4.5.1. | 概要.....71 |
| 4.5.2. | 動作特性評価のためのシナリオ及び評価指標.....72 |
| 4.6. | 後追いがん第I相試験デザインの考え方.....73 |
| 4.6.1. | 用量漸増デザインの選択.....74 |
| 4.6.2. | 開始用量及び検出用量の設定.....75 |
| 4.6.3. | 被験者数・コホートサイズの設定及び忍容性確認の基準.....76 |
| 4.7. | DLTが発現しないことが想定される場合のデザイン選択.....76 |
| 5. | おわりに.....78 |
| 6. | 参考文献.....79 |

3つのクラスのデザイン

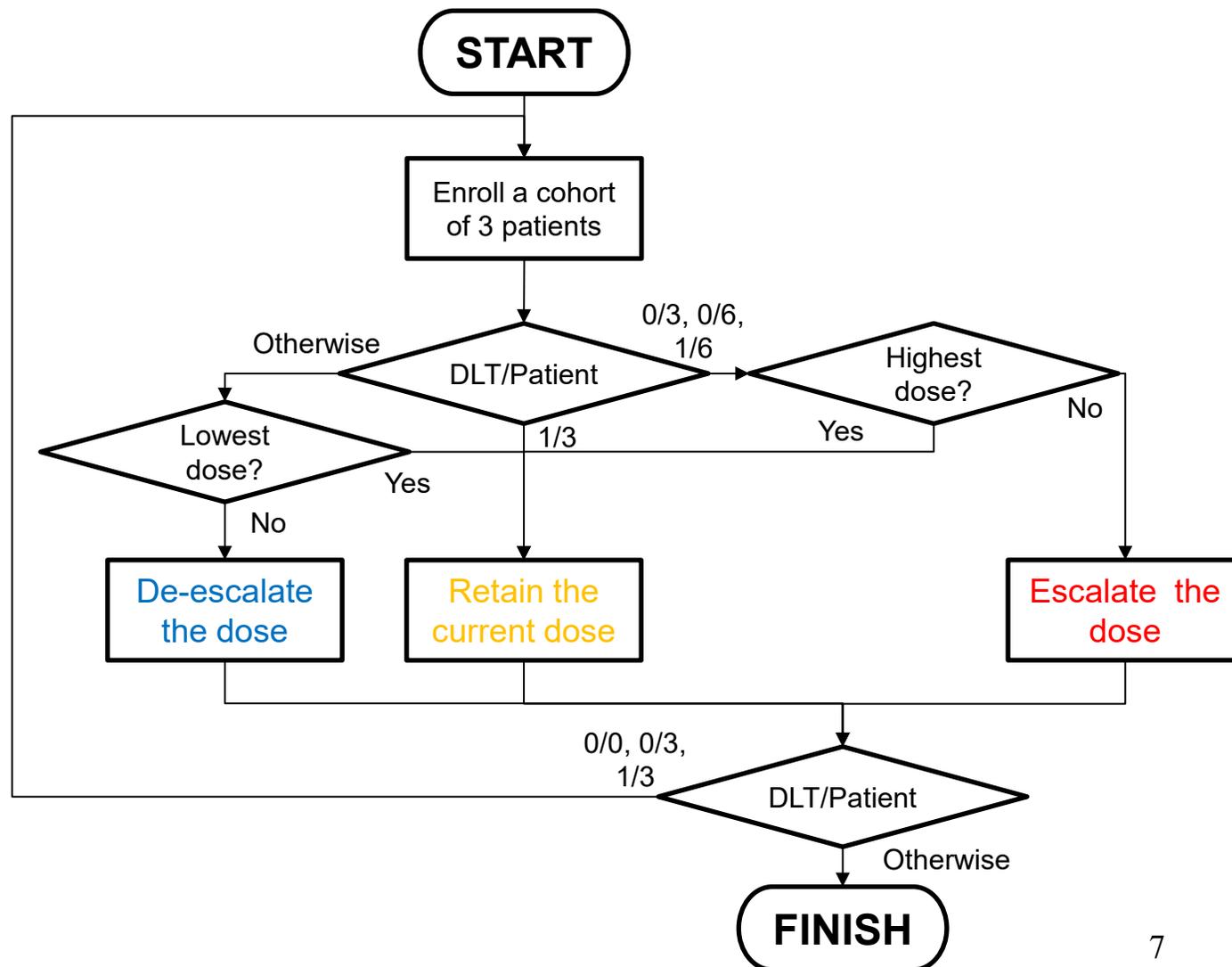
- Rule-basedデザイン
 - 実際に得られた用量制限毒性 (DLT: Dose Limiting Toxicity) 評価被験者数とDLT発現被験者数の組み合わせと予め定められた (一般に統計的な根拠を伴わない) ルールに基づいて次用量を決定
- Model-basedデザイン
 - 異なる用量にわたって情報を併合するためにパラメトリックな用量反応関係を仮定
 - すべての用量の情報を次用量の選択や最大耐用量 (MTD: Maximum Tolerated Dose) の推定に用いること, 任意の目標DLT発現確率を指定できることから, 一般にRule-basedデザインよりも高いMTD推定性能を示す
 - 動作特性を評価し, 事前情報や用量反応モデルを含む各種設定の妥当性の担保が必要
- Model-assistedデザイン
 - Rule-basedデザインのようにDLT評価被験者数とDLT発現被験者数の組み合わせに基づく簡単な用量調整ルールを試験計画段階で示すことが可能
 - 一般にRule-basedデザインよりも高いMTD推定性能を示す点や, その動作特性を評価して各種設定の妥当性の担保が必要である点はModel-basedデザインと同様

3つのクラスのデザインの特徴

| 特性 | Rule-based | Model-based | Model-assisted |
|--|------------------|-----------------|------------------|
| 透明性/簡便性 | | | |
| 用量調整表を治験実施計画書で事前定義可能 | ○ | × | ○ |
| 推奨用量の推定に煩雑かつ繰り返しの計算を必要としない | ○ | △ ^{*1} | ○ |
| デザイン段階での事前検討の負荷の軽さ | ○ ^{*2} | × ^{*2} | △ ^{*2} |
| 統計担当者でない担当者の解釈の容易さ | ○ | × | △ |
| 柔軟性 | | | |
| 目標 DLT 発現確率や有効割合を明示的に設定可能 | × ^{*3} | ○ | ○ |
| コホートサイズに依らない意思決定が可能 | × ^{*3} | ○ | ○ |
| MTD や OBD で治療される被験者数が 6 例を超え得る ^{*4} | △ ^{*5} | ○ | ○ |
| 望ましい動作特性を担保するためのサンプルサイズが設定可能 | × ^{*3} | ○ | ○ |
| 試験開始後の検討する用量レベルの追加に対する柔軟性 | △ ^{*6} | ○ | ○ |
| 用量増減時の用量選択肢の多さ ^{*7} | × | ○ | × |
| 試験開始後の検討する用法の変更に対する柔軟性 ^{*8} | △ | ○ | △ |
| 事前情報の利用可能性 | × ^{*3} | ○ | ○ ^{*9} |
| 性能 | | | |
| 推定される MTD や OBD の正確性 | △ ^{*10} | ○ | ○ |
| 高い割合で MTD や OBD 近傍の用量に被験者を割り当てる | × ^{*3} | ○ | ○ |
| 過量投与のリスクを制御可能 | ○ | ○ | ○ ^{*11} |

3 + 3デザイン

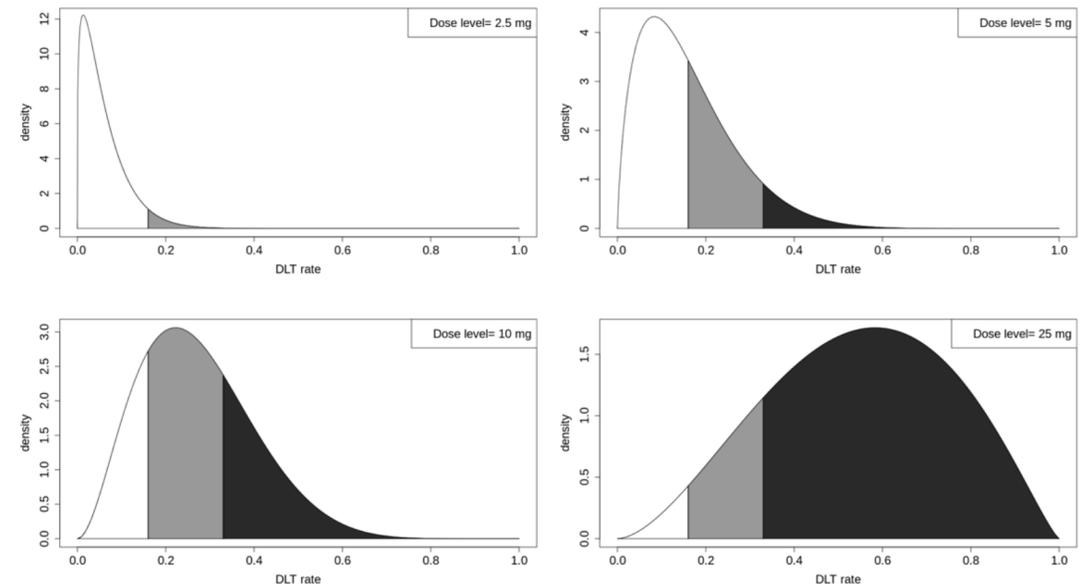
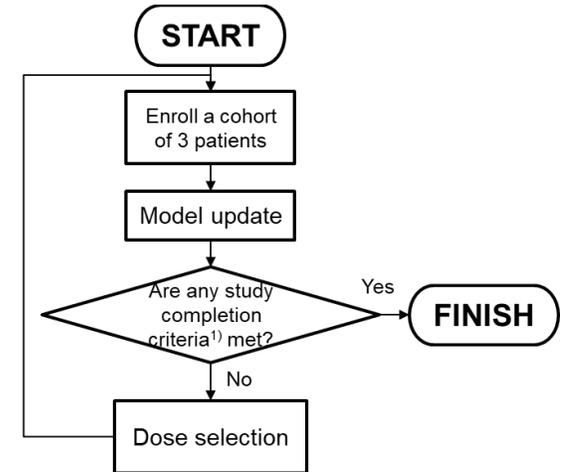
- 用量漸増のルール
 - 現在の用量の情報に基づいて
現在用量±1用量から次用量を
決定
- 忍容性評価終了条件
 - 次用量の被験者数が6例または
2例以上にDLTが発現
- MTD の定義
 - 6例中DLT発現例数が1例以下
の用量のうち最高の用量



ベイズ流ロジスティック回帰モデル(BLRM)

- 用量漸増のルール
 - 用量-DLT関係にロジスティック回帰モデル*を仮定してすべての用量の情報を用いて次用量を決定
 - 次用量は過大用量区間の確率が25%未満の用量のうち標的区間(0.16, 0.33)の確率が最も高い用量を選択
- 忍容性評価終了条件¹⁾
 - 全体の被験者数がXX例以上
 - 標的区間の確率がYY%以上の用量がある
 - すべての用量の過大用量区間の確率が25%以上
- MTD の定義
 - 過大用量区間の確率が25%未満の用量のうち標的区間の確率が最も高い用量

* $logit(\pi(j)) = \log \alpha + \beta \log(j/j^\dagger)$
 $\pi(j)$: 用量 j でのDLT発現確率, j^\dagger : 参照用量,
 モデルパラメータの事前分布: $(\log \alpha, \log \beta) \sim BVN(\mu, \Sigma)$



ベイズ流最適区間デザイン(BOIN)

- 用量漸増のルール

- 現在の用量の情報に基づいて現在用量±1用量から次用量を決定
- 目標DLT発現確率: 0.25
- 漸減・漸増の境界値:
(λ_1, λ_2) = (0.197, 0.298)
- DLT発現確率の事前分布:
Beta(1, 1)

- 忍容性評価終了条件¹⁾

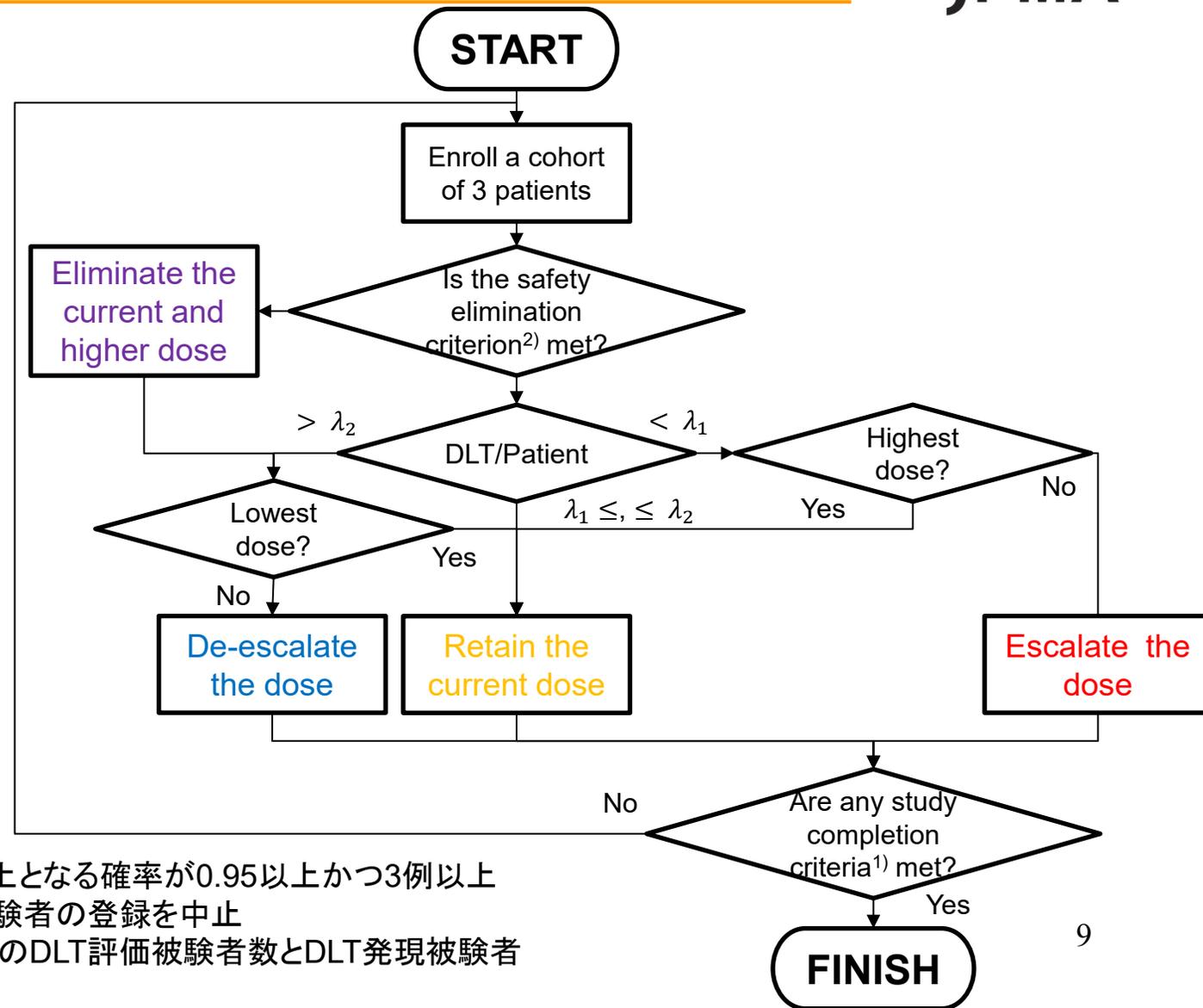
- 全体の被験者数がXX例以上
- 次用量の被験者数がYY例以上
- 最低用量の除外

- MTDの定義

- DLT発現確率*が目標DLT発現確率に最も近い用量

2) DLT発現確率の事後分布に対して目標DLT発現確率以上となる確率が0.95以上かつ3例以上のDLT評価が完了している用量とそれより高い用量への被験者の登録を中止

*忍容性評価終了後に除外された用量を含むすべての用量のDLT評価被験者数とDLT発現被験者数の情報より単調回帰を用いて推定



デザイン選択の考え方

- 単剤療法かつDLTに基づいて用量漸増する場合
 - 小規模な試験の中でMTDを正確に見極めることが第II相試験推奨用量 (RP2D: Recommended Phase II Dose) を決定するうえで重要な課題であるため, Model-based/ Model-assistedデザインの採用が推奨される
 - 多くのシミュレーション研究から両クラスのデザインは同程度の動作特性を有することが報告されている
 - 用量-DLT関係を明示的に仮定することによって, 次コホートの推奨用量の推定や最終的なMTD推定にすべての用量の情報を寄与させることが有用と考えられる状況, すなわち事前のシミュレーション実験をとおして作業モデルが適切に動作特性に寄与することが確認できる下で, Model-based デザインの利用が推奨される
 - Model-basedデザインの採用実績がなく実装に時間を要する場合や, Rule-basedデザインにより近い簡便な試験運営や意思決定手順が望まれる場合等では, Model-assistedデザインが選択肢となり得る
 - Rule-basedデザインは何らかの理由でその他のクラスのデザインが採用できない場合や, 海外試験でRP2Dが特定されていて日本ではRP2D付近の限られた用量での忍容性確認のみを目的とする場合などに消極的に採用が検討され得る

その他の留意点

- 3つのクラスのデザイン間のサンプルサイズ設計の考え方の違い
 - Rule-basedデザイン: 用量漸増ルールと忍容性評価終了条件に基づいて決定する登録予定の被験者数の範囲として設計される
 - Model-based/ Model-assistedデザイン: シミュレーション研究を使用した動作特性に基づいて決定する最大被験者数として設計され、一般に忍容性評価終了条件の一つとして用いられる
- 次コホートの用量決定の考え方
 - いずれのデザインを採用した場合でも、次コホートの用量は安全性審査委員会と相談の上で、当該時点で得られているすべての情報に基づいた総合判断の下で決定される
 - デザインに基づいた推奨用量はあくまで推奨であり、安全性等の懸念より、仮に増量が推奨された場合であっても最終的には維持や減量となることがある
 - 安全性等に大きな懸念がなければ、事前評価している性能を担保するためにもデザインに基づいた推奨用量に従うことが望ましい

その他の留意点

- 後追いがん第I相試験デザインの考え方
 - 海外の第I相試験が先行している状況において、日本から承認申請の主要な根拠となる試験に参加するために、後追いで日本人を対象とした第I相試験を実施することがある
 - 安全性や薬物動態等の点から民族差がないことが予見できる場合には、日本独自にMTDの推定やRP2Dの決定を行うことを目的とすることは考えにくい
 - RP2D決定前では海外の情報を明示的に事前分布に反映させることが可能なModel-based/ Model-assistedデザインが採用され得るが、RP2D決定後ではRP2Dでの忍容性確認を行うため、RP2D付近の限られた用量範囲のみを対象にRule-basedデザインを採用することもある
- 動作特性の評価
 - 数あるデザインから実際に適用するデザインを選択する際には、シミュレーションにより動作特性を評価し、実際の試験の目的にかなう特性を持つかを確認する必要がある
 - 動作特性の評価結果は、試験デザインが倫理的及び科学的に妥当であることを対外的に示すためにも重要な役割を果たすと考えられるため、シミュレーションの設定や結果を治験実施計画書に記載することが推奨される

Agenda



- 製薬協2022年度TF3成果物「近年のがん第 I 相試験デザインとその選択」の紹介
- Early Consideration「抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験計画時の統計学的留意事項－安全性の観点から」を考慮した動作特性評価

動作特性の評価時の考慮事項

- ここからは、用量漸増デザインの動作特性を評価するため、Early considerationの検討事項に照らし合わせながらケーススタディを通して紹介する。
 - 動作特性の確認のためTrial Design*を用いる。
- ケーススタディ
 - BOINデザインの適用を検討する。
 - 以下の3つの事前分布は等しいとする。
 - DLT発現確率は目標とするDLT発現確率と等しい。
 - DLT発現確率は目標とするDLT発現確率より高い確率である。
 - DLT発現確率は目標とするDLT発現確率より低い確率である。
 - 用量の数は5、コホートサイズは3とする。

Early considerationの3.1より抜粋

- 用量漸増デザイン
採用するデザインについて、デザイン特有の設定（事前分布、パラメータ等）、用量（用量レベル）の数、コホートサイズ等に加えて、下記の点も含めて説明する必要がある。

Trial Design*: The University of Texas MD Anderson Cancer CenterのYing Yuan及びJ. Jack Leeを代表に立ち上げられた第I相から第III相までの臨床試験デザインを検討するための統合されたプラットフォーム型のWebアプリケーションである。Trial Design で提供されるアプリケーションには、Quality Control が適用されている。

<https://www.trialdesign.org/>

動作特性の評価時の考慮事項

● ケーススタディ

- 目標とするDLT発現確率は0.25とする。
- 漸減・漸増の境界値は(0.197,0.298)と計算できる。
 - Trial Designの中にあるBOINツールを用いて用量漸増のための表やフローチャートを作成することができる。

BOINデザインの用量漸増のための表

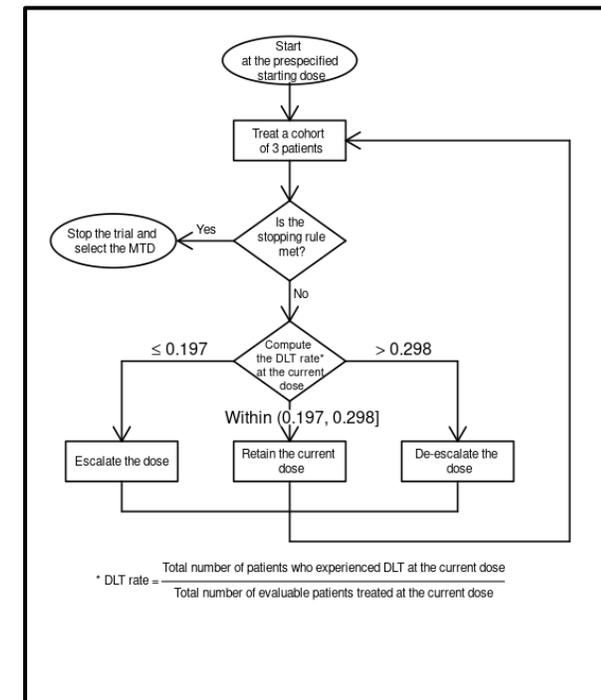
| Decision | The number of evaluable patients treated at current dose | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--|---|---|----|---|---|---|----|----|----|----|-----|-----|----|-----|--|
| | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | |
| Escalate if # of DLT <= | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | |
| Stay if # of DLT = | NA | 1 | 1 | NA | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3-4 | 3-4 | 4 | 4-5 | |
| De-escalate if # of DLT >= | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 5 | 6 | |
| Eliminate if # of DLT >= | 3 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 | 7 | 7 | 7 | 8 | |

Early considerationの3.1より抜粋

➤ 用量漸増のルール

用量の漸増（維持、漸減、削除・除外を含む）を判断する基準について、目標とする用量制限毒性（DLT : Dose Limiting Toxicity）発現確率、漸減・漸増の境界値、DLT 発現例数等を提示した上で、説明する必要がある。この際に、表やフローチャートを用いるのも一案である。

BOINデザインの用量漸増のためのフローチャート



動作特性の評価時の考慮事項

- ケーススタディ
 - 全体の最大参加者数を30人とする。
 - 各用量の最大参加者数は12人とする。ただし、投与後に用量維持が判断された場合に限る。
 - なお、ある用量を12人以上に投与した後にこの用量を維持すると判断されない場合は当該用量への参加を継続する。
 - 過量投与に対する制御を目的としたカットオフ値として、ある用量のDLT発現確率が目標とするDLT発現確率を超える確率に対して0.95を用いる。当該カットオフ値を超えた場合に当該用量とそれ以上の用量に対する組み入れを以降行わない。
 - なお、最低用量のみカットオフ値を0.90とする。

Early considerationの3.1より抜粋

- 忍容性評価終了条件
 - 全体及び各用量における最大参加者数、過量投与に対する制御を目的としたカットオフ値等の条件を説明する必要がある。特定の用量に対して全体とは異なる条件を課す場合は、その点も明示する必要がある。

動作特性の評価時の考慮事項

- ケーススタディ
 - MTDとして選択するために必要な最低評価例数は3人とする。
 - DLT発現確率の事後平均に対して単調回帰を用いて補正する。
 - MTDは目標とするDLT発現確率0.25に最も近い補正されたDLT発現確率を持つ用量とする。
 - なお、補正されたDLT発現確率が漸減と判断される用量はMTDの候補から除く。

Early considerationの3.1より抜粋

➤ MTD の定義

MTD の選択方法について、MTD として選択するために必要な最低評価例数、等張（単調）回帰の実施の有無等も含めて説明する必要がある。例として、用量漸減と判定されなかった最高用量、目標とする DLT 発現確率を下回る最高用量、目標とする DLT 発現確率に一番近い用量等の定義が考えられるが、これらに限らない。

また、（特に開始用量において）漸減と判定された用量を MTD として選択する可能性がある場合は、その適切性についても安全性の観点から説明する必要がある。

動作特性の評価時の考慮事項

- ケーススタディ
 - これまで紹介した設定に基づいてシミュレーションを実施する。
 - なお、各用量のDLT発現確率はTrial DesignのBOINアプリケーションに最初から設定されたシナリオ1~5の設定に加え、最低用量のDLT発現確率が漸減の閾値確率(0.298)をわずかに超えるシナリオ6(MTDが存在しない)を追加する。

| | 用量1 | 用量2 | 用量3 | 用量4 | 用量5 |
|-------|------|------|------|------|------|
| シナリオ1 | 0.25 | 0.41 | 0.45 | 0.49 | 0.53 |
| シナリオ2 | 0.12 | 0.25 | 0.42 | 0.49 | 0.55 |
| シナリオ3 | 0.04 | 0.12 | 0.25 | 0.43 | 0.63 |
| シナリオ4 | 0.02 | 0.06 | 0.10 | 0.25 | 0.40 |
| シナリオ5 | 0.02 | 0.05 | 0.08 | 0.11 | 0.25 |
| シナリオ6 | 0.30 | 0.41 | 0.45 | 0.49 | 0.53 |

赤字は真のMTDである。

動作特性の評価時の考慮事項

- ケーススタディ
 - シミュレーション結果を以下に示す。

MTD選択割合及び中止割合

| | 用量1 | 用量2 | 用量3 | 用量4 | 用量5 | 中止割合 |
|-------|------|------|------|------|------|------|
| シナリオ1 | 50.1 | 10.9 | 1.4 | 0.3 | 0.1 | 37.2 |
| シナリオ2 | 30.7 | 51.8 | 8.9 | 0.8 | 0.1 | 7.7 |
| シナリオ3 | 3.3 | 38.3 | 47.7 | 9.6 | 0.3 | 0.8 |
| シナリオ4 | 0.3 | 3.9 | 38.8 | 47.3 | 9.5 | 0.2 |
| シナリオ5 | 0.0 | 1.9 | 7.8 | 43.5 | 46.8 | 0.0 |
| シナリオ6 | 37.5 | 8.2 | 0.9 | 0.1 | 0.1 | 53.2 |

赤字は真のMTDである。

Early considerationの3.1より抜粋

- 動作特性の評価指標
 - 用量漸増デザインの動作特性を安全性の観点から評価する際には、特に下記の指標が重要である。
 - MTD 選択割合：各用量を MTD として選択する割合
 - 平均参加者数：各用量における 参加者数の平均値
 - 平均 DLT 発現例数：各用量における DLT 発現例数の平均値
 - 中止割合：いずれの用量も MTD として選択しない割合

動作特性の評価時の考慮事項

- ケーススタディ

- シミュレーション結果を以下に示す。

平均参加者数/平均DLT発現例数*

| | 用量1 | 用量2 | 用量3 | 用量4 | 用量5 |
|-------|----------|----------|---------|---------|---------|
| シナリオ1 | 10.1/2.5 | 5.4/2.2 | 1.1/0.5 | 0.2/0.1 | 0.0/0.0 |
| シナリオ2 | 8.9/1.1 | 10.2/2.5 | 4.2/1.7 | 0.7/0.4 | 0.1/0.0 |
| シナリオ3 | 5.1/0.2 | 8.7/1.0 | 9.1/2.2 | 4.1/1.7 | 0.6/0.4 |
| シナリオ4 | 3.9/0.1 | 5.0/0.3 | 7.9/0.8 | 8.5/2.1 | 3.7/1.5 |
| シナリオ5 | 3.7/0.1 | 4.5/0.2 | 5.3/0.4 | 7.2/0.8 | 7.8/1.9 |
| シナリオ6 | 9.2/2.7 | 4.2/1.7 | 0.8/0.4 | 0.1/0.1 | 0.0/0.0 |

赤字は真のMTDである。

Early considerationの3.1より抜粋

- 動作特性の評価指標

用量漸増デザインの動作特性を安全性の観点から評価する際には、特に下記の指標が重要である。

- MTD 選択割合：各用量を MTD として選択する割合
- 平均参加者数：各用量における 参加者数の平均値
- 平均 DLT 発現例数：各用量における DLT 発現例数の平均値
- 中止割合：いずれの用量も MTD として選択しない割合

平均DLT発現例数*はTrial Designから出力されないため、RのBOINパッケージを用いて計算した。Trial DesignのBOINアプリケーションとBOINパッケージのシミュレーション結果が一致することを2025年1月29日時点で確認した。BOINパッケージを用いたシミュレーションコードはAppendixに示す。

動作特性の評価時の考慮事項

● 動作特性の評価におけるポイント

Early considerationの3.2より抜粋

用量漸増デザインの動作特性を評価するにあたり、安全性の観点における重要なポイントは、主に以下の3点である。

- (i) MTD として選択すべき用量の選択割合が最も高い
- (ii) 毒性の高い用量で投与される参加者数を抑えられている
- (iii) いずれの用量も MTD として選択すべきでない状況で適切に中止できる

MTD選択割合及び中止割合

| | 用量1 | 用量2 | 用量3 | 用量4 | 用量5 | 中止割合 |
|-------|------|------|------|------|------|------|
| シナリオ1 | 50.1 | 10.9 | 1.4 | 0.3 | 0.1 | 37.2 |
| シナリオ2 | 30.7 | 51.8 | 8.9 | 0.8 | 0.1 | 7.7 |
| シナリオ3 | 3.3 | 38.3 | 47.7 | 9.6 | 0.3 | 0.8 |
| シナリオ4 | 0.3 | 3.9 | 38.8 | 47.3 | 9.5 | 0.2 |
| シナリオ5 | 0.0 | 1.9 | 7.8 | 43.5 | 46.8 | 0.0 |
| シナリオ6 | 37.5 | 8.2 | 0.9 | 0.1 | 0.1 | 53.2 |

平均参加者数/平均DLT発現例数

| | 用量1 | 用量2 | 用量3 | 用量4 | 用量5 |
|-------|----------|----------|---------|---------|---------|
| シナリオ1 | 10.1/2.5 | 5.4/2.2 | 1.1/0.5 | 0.2/0.1 | 0.0/0.0 |
| シナリオ2 | 8.9/1.1 | 10.2/2.5 | 4.2/1.7 | 0.7/0.4 | 0.1/0.0 |
| シナリオ3 | 5.1/0.2 | 8.7/1.0 | 9.1/2.2 | 4.1/1.7 | 0.6/0.4 |
| シナリオ4 | 3.9/0.1 | 5.0/0.3 | 7.9/0.8 | 8.5/2.1 | 3.7/1.5 |
| シナリオ5 | 3.7/0.1 | 4.5/0.2 | 5.3/0.4 | 7.2/0.8 | 7.8/1.9 |
| シナリオ6 | 9.2/2.7 | 4.2/1.7 | 0.8/0.4 | 0.1/0.1 | 0.0/0.0 |

動作特性の評価時の考慮事項

- 動作特性の評価におけるポイント

Early considerationの3.2より抜粋

また、他の用量漸増デザイン（例えば3+3デザイン）と比較して、採用する用量漸増デザインにどのような利点及び欠点があるかを検討し、安全性に係る欠点がある場合には、どのような対策を講じることで安全性の確保が可能か、説明することは有用である。

- Trial DesignのBOINアプリケーションには比較対象として3+3デザインの動作特性を同時に出力することができる。

MTD選択割合及び中止割合

| | 用量1 | 用量2 | 用量3 | 用量4 | 用量5 | 中止割合 |
|-------|------|------|------|------|------|------|
| シナリオ1 | 50.1 | 10.9 | 1.4 | 0.3 | 0.1 | 37.2 |
| シナリオ2 | 30.7 | 51.8 | 8.9 | 0.8 | 0.1 | 7.7 |
| シナリオ3 | 3.3 | 38.3 | 47.7 | 9.6 | 0.3 | 0.8 |
| シナリオ4 | 0.3 | 3.9 | 38.8 | 47.3 | 9.5 | 0.2 |
| シナリオ5 | 0.0 | 1.9 | 7.8 | 43.5 | 46.8 | 0.0 |
| シナリオ6 | 37.5 | 8.2 | 0.9 | 0.1 | 0.1 | 53.2 |

3+3デザインのMTD選択割合及び中止割合

| | 用量1 | 用量2 | 用量3 | 用量4 | 用量5 | 中止割合 |
|-------|------|------|------|------|------|------|
| シナリオ1 | 41.8 | 9.0 | 2.6 | 0.5 | 0.0 | 46.1 |
| シナリオ2 | 37.9 | 35.5 | 10.5 | 1.4 | 0.3 | 14.4 |
| シナリオ3 | 13.5 | 39.9 | 35.3 | 9.5 | 0.2 | 1.6 |
| シナリオ4 | 3.2 | 9.1 | 39.8 | 37.1 | 10.4 | 0.4 |
| シナリオ5 | 2.2 | 5.9 | 11.5 | 35.5 | 44.8 | 0.1 |
| シナリオ6 | 33.0 | 8.5 | 2.2 | 0.4 | 0.0 | 55.9 |

動作特性の評価時の考慮事項

● 追加で動作特性の評価・検討が必要な事項

Early considerationの3.3より抜粋

- コホートサイズ又は最小評価例数の変更
試験中に加速漸増を伴う用量において、コホートサイズ又は最小評価例数の変更を行う場合は、当該変更が動作特性に及ぼす影響について、シミュレーションに基づき説明する必要がある。

- Trial DesignのBOINアプリケーションやRのBOINパッケージを用いて加速漸増を設定したシミュレーションを実施することができる。

Early considerationの3.3より抜粋

- バックフィルコホート
推奨用量の決定や用量最適化のための情報を得る目的で、用量漸増と並行して、既に当該用量からの漸増が判断され忍容性が確認された用量に参加者を追加する、バックフィルという考え方がある。バックフィルコホートにおいて忍容性を評価し、追加された参加者における DLT 発現の情報を用量漸増デザインに基づく用量漸増に用いる場合には、当該設定が動作特性に及ぼす影響について、シミュレーションに基づき説明する必要がある。なお、追加する参加者数が一定でない場合は、説明の際にシミュレーション上の設定についても明確にする必要がある。

- BOINに関して、バックフィルコホートを適用したBF-BOIN*が提案されている。Trial DesignのBF-BOINアプリケーションを用いてシミュレーションを実施できる。

* Zhao, Y., Yuan, Y., Korn, E. L., & Freidlin, B. (2024). Backfilling Patients in Phase I Dose-Escalation Trials Using Bayesian Optimal Interval Design (BOIN). *Clinical Cancer Research*, 30(4), 673-679.

動作特性の評価時の考慮事項

- 追加で動作特性の評価・検討が必要な事項

Early considerationの3.3より抜粋

- 併用投与における用量探索

単独投与に続けて併用投与において用量探索を行う場合、単独投与の結果に応じて併用投与の用量漸増デザインが決定されることがある。試験計画時には、併用投与における用量探索の詳細な計画が未定であることも想定されるが、その場合には動作特性について、事前に検討可能な範囲でシミュレーションに基づき評価すべきである。デザインの詳細が決定した時点で事前の想定と異なる場合は、動作特性に及ぼす影響について追加の検討を行い、安全性の確保に努める必要がある。

- BOINに関して、併用投与における用量探索試験BOIN COMB*が提案されている。Trial DesignのBOIN COMBアプリケーションを用いてシミュレーションを実施できる。

* Zhang, L., & Yuan, Y. (2016). A practical Bayesian design to identify the maximum tolerated dose contour for drug combination trials. *Statistics in medicine*, 35(27), 4924-4936.

動作特性の評価時の考慮事項

- 製薬協の「近年のがん第I相試験デザインとその選択」では様々なデザインに対して、動作特性を評価するためのツールをまとめている。

近年のがん第I相試験デザインとその選択の4.3より抜粋

Model-based デザインについては、各手法に対応した R package (CRM, TITE-CRM: dferm package^[102] ; BLRM: blrm package^[103], Oncobayes2 package^[104] ; CRM, EWOC: bcrm package^[105]など) を利用することでシミュレーションによる動作特性の検討や実データに基づく次用量の選択及び MTD の推定が可能となる。さらに、MD Anderson Cancer Center が提供しているデスクトップアプリケーション^[106]を利用することで、EffTox 法や bCRM についても容易に実装することができる。

まとめ

- 製薬協のデータサイエンス部会では近年のがん第I相試験デザインについてまとめた報告書「近年のがん第I相試験デザインとその選択」を作成している。本報告書には例えば以下がまとめられ、本発表で紹介した。
 - 各がん第I相試験デザインの概要と各デザインの特徴の比較
 - デザイン選択の考え方
 - 動作特性を評価するためのツールの紹介
- 本発表では、「30日調査照会事項チェックリスト(抗悪性腫瘍剤分野)」及び「抗悪性腫瘍剤の第I相試験計画時の統計学的留意事項—安全性の観点から(Early Consideration)」に応じた動作特性の確認方法を紹介した。

Appendix

- 平均DLT発現例数は以下のコードを用いてRにより計算した。

```
library(BOIN)
```

```
target<-0.25
```

```
get.oc(target, p.true=c(0.25, 0.41, 0.45, 0.49, 0.53), ncohort=10, cohortsize=3, n.earlystop=12, startdose=1,  
  titration=FALSE, p.saf=0.6*target, p.tox=1.4*target, cutoff.eli=0.95,  
  extrasafe=TRUE, offset=0.05, boundMTD=TRUE, ntrial=1000, seed=6)
```

```
get.oc(target, p.true=c(0.12, 0.25, 0.42, 0.49, 0.55), ncohort=10, cohortsize=3, n.earlystop=12, startdose=1,  
  titration=FALSE, p.saf=0.6*target, p.tox=1.4*target, cutoff.eli=0.95,  
  extrasafe=TRUE, offset=0.05, boundMTD=TRUE, ntrial=1000, seed=6)
```

```
get.oc(target, p.true=c(0.04, 0.12, 0.25, 0.43, 0.63), ncohort=10, cohortsize=3, n.earlystop=12, startdose=1,  
  titration=FALSE, p.saf=0.6*target, p.tox=1.4*target, cutoff.eli=0.95,  
  extrasafe=TRUE, offset=0.05, boundMTD=TRUE, ntrial=1000, seed=6)
```

```
get.oc(target, p.true=c(0.02, 0.06, 0.1, 0.25, 0.40), ncohort=10, cohortsize=3, n.earlystop=12, startdose=1,  
  titration=FALSE, p.saf=0.6*target, p.tox=1.4*target, cutoff.eli=0.95,  
  extrasafe=TRUE, offset=0.05, boundMTD=TRUE, ntrial=1000, seed=6)
```

```
get.oc(target, p.true=c(0.02, 0.05, 0.08, 0.11, 0.25), ncohort=10, cohortsize=3, n.earlystop=12, startdose=1,  
  titration=FALSE, p.saf=0.6*target, p.tox=1.4*target, cutoff.eli=0.95,  
  extrasafe=TRUE, offset=0.05, boundMTD=TRUE, ntrial=1000, seed=6)
```

```
get.oc(target, p.true=c(0.30, 0.41, 0.45, 0.49, 0.53), ncohort=10, cohortsize=3, n.earlystop=12, startdose=1,  
  titration=FALSE, p.saf=0.6*target, p.tox=1.4*target, cutoff.eli=0.95,  
  extrasafe=TRUE, offset=0.05, boundMTD=TRUE, ntrial=1000, seed=6)
```