

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 Webセミナー

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部 審査専門員（生物統計担当）
高橋 佳唯人

はじめに

- ここからは事例を用いながら、以下についてお話しします
 - 3.2. 動作特性の評価におけるポイント
 - 3.3. 追加で動作特性の評価・検討が必要な事項
- 事例としてBOINデザインを用います
 - PMDAがこのデザインを推奨しているわけではありません
 - BOINデザインの基本的な説明は省略します
- シミュレーション結果等の数値は仮のものです

事例：用量漸増デザインの基本情報

■ BOINデザイン

- 用量レベルの数：4
- 開始用量レベル：1
- コホートサイズ：3例
- 最大症例数：全体24例、9例/用量
 - 全体で24例に達した場合、用量の維持又は漸増が判断された最高用量をMTDとする
 - 9例で現用量の維持が勧告された場合、当該用量をMTDとする

治験実施計画書や30日調査の資料に記載すべき内容

忍容性評価終了条件

MTDの定義（＝MTDの選択方法）
用量漸増デザインに基づいてどのような用量レベルをMTDとして選択するか

事例：用量漸増デザインの基本情報

■ BOINデザイン

- 目標DLT発現確率：0.25

- 漸増：現用量のDLT発現割合 ≤ 0.197 の場合
- 漸減：現用量のDLT発現割合 > 0.298 の場合
- 除外：過量投与を制御するためのカットオフ値を超えた場合
$$\Pr(p_j > 0.25 | data) > 0.95$$
- 維持：上記以外の場合
- 最低用量レベルで「漸減」→「維持」



事例：用量漸増のルール

表形式で提示できないデザインでは
場合分けしたシナリオ等の提示も○

■ 用量増減表（decision table）

現用量の例数	3	4	5	6	7	8	9
漸増	0	0	0	0, 1	0, 1	0, 1	0, 1
維持	NA	1	1	NA	2	2	2
漸減*	1, 2	2	2	2, 3	3	3	3, 4
除外	3	3	3	4	4	4	5

*：最低用量レベルにおいて「漸減」と判断された場合は「維持」

コホートサイズ：3例



最低3例



3例未満は削除

最低用量レベルでの特別な取扱いを明記

最低用量レベルでは「漸減」であっても
MTDとして選択される可能性あり
→その適切性について説明

最大9例/用量



9例超は削除

事例：シミュレーションシナリオ

- 動作特性を評価する際には、複数の用量－毒性関係を仮定したシナリオでの検討が必要

30日調査としてというよりも
動作特性の評価として「必要」

- 特に、安全性の観点からは、すべての用量をMTDとして選択すべきでない「過毒性シナリオ」が重要

	用量1	用量2	用量3	用量4
シナリオ1	0.01	0.05	0.10	0.15
シナリオ2	0.10	0.15	0.20	0.25
シナリオ3	0.15	0.20	0.25	0.30
シナリオ4	0.20	0.25	0.30	0.35
シナリオ5	0.25	0.30	0.35	0.40
シナリオ6	0.40	0.45	0.50	0.55

過毒性シナリオ

※太字は用量維持の範囲内

事例：過毒性シナリオ

MTDの定義と照らし合わせて決める

■ 過毒性シナリオの例

- DLT発現確率の推定値が33%以下の用量をMTDとして選択する
- ➔ すべての用量で真のDLT発現確率が33%を上回るシナリオが過毒性シナリオ

■ 今回の事例では…

- MTDの定義から基本的には「維持」又は「漸増」の用量を選択
- 最低用量レベルにおいて「漸減」と判断された場合は「維持」
- ➔ 少なくともすべての用量で真のDLT発現確率がBOINデザインの過毒性境界値（0.35）を超える状況ではMTD選択すべきでない
- ※ 必ずしも過毒性境界値を基に決まるわけではない

MTDの定義次第

	用量1	用量2	用量3	用量4
シナリオ6	0.40	0.45	0.50	0.55

事例：過毒性シナリオ

■ 過毒性シナリオの設定

- 極端に毒性が高い又は急激に毒性が高くなるシナリオを設定すると、中止割合を過大評価する可能性がある
- 最も低い用量における真のDLT発現確率が過毒性となる基準をわずかに上回る、緩やかな用量－毒性関係を仮定することが望ましい

極端ではない
↓
「わずかに上回る」

急激ではない
↓
「緩やかな」

	用量1	用量2	用量3	用量4
シナリオ6	0.40	0.45	0.50	0.55
△極端	0.85	0.90	0.95	0.99
△急激	0.40	0.85	0.90	0.95
△過毒性？	0.36	0.36	0.36	0.36

これは
必須ではない

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

- 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

最低用量レベルで漸減又は除外判定になる割合とは限らない

✓ ポイント

- 中止割合は、MTDの定義に従って、等張回帰等も含めて最終的にいずれの用量もMTDとして選択しない割合
- 中止割合が重要になるのは過毒性シナリオのとき

事例：動作特性の評価指標

シミュレーションが設定どおり実施されているかも確認したい

■ シミュレーション結果の例

過毒性
シナリオ

シナリオ6	用量1	用量2	用量3	用量4	中止割合
真のDLT発現確率	0.40	0.45	0.50	0.55	30.7
MTD選択割合 (%)	65.2	3.6	0.5	0.1	
平均参加者数	8.27	1.78	0.32	0.04	
平均DLT発現例数	3.31	0.80	0.16	0.02	

高用量ほど低くなっていることも重要

✓ ポイント（過毒性シナリオに限らない）

- MTDとして選択すべきでない用量の中でも、より低い用量レベルが選択されているか？高用量で投与される参加者が少ないか？
- ➔ 過毒性の用量を選択する割合（ $65.2 + 3.6 + 0.5 + 0.1$ ）として纏めず、各用量の割合・平均値を提示する必要がある

事例：動作特性の評価におけるポイント

■ シミュレーション結果の例

シナリオ6	用量1	用量2	用量3	用量4	中止割合
真のDLT発現確率	0.40	0.45	0.50	0.55	30.7
MTD選択割合 (%)	65.2	3.6	0.5	0.1	
平均参加者数	8.27	1.78	0.32	0.04	
平均DLT発現例数	3.31	0.80	0.16	0.02	

(i)
MTDとして選択すべき
用量の選択割合が最も高い
↓
過毒性シナリオの場合は
中止割合が最も高い
((iii) と関連)

(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

事例：動作特性の評価におけるポイント

■ シミュレーション結果の例

シナリオ6	用量1	用量2	用量3	用量4	中止割合
真のDLT発現確率	0.40	0.45	0.50	0.55	30.7
MTD選択割合 (%)	65.2	3.6	0.5	0.1	
平均参加者数	8.27	1.78	0.32	0.04	
平均DLT発現例数	3.31	0.80	0.16	0.02	

(i)
MTDとして選択すべき
用量の選択割合が最も高い
↓
過毒性シナリオの場合は
中止割合が最も高い
((iii) と関連)



今回の事例では…
用量1のMTD選択割合 (65.2%) > 中止割合 (30.7%)
↓
少なくとも中止割合が最も高くなるように
デザインの変更を検討すべき

事例：デザイン変更

あくまで一例

■ BOINデザイン

● 目標DLT発現確率：0.25

- 漸増：現用量のDLT発現割合 ≤ 0.197 の場合
- 漸減：現用量のDLT発現割合 > 0.298 の場合
- 除外：過量投与を制御するためのカットオフ値を超えた場合

$$\Pr(p_j > 0.25 | data) > 0.95$$

✧ ただし、最低用量レベルでは

$$\Pr(p_j > 0.25 | data) > 0.90$$

最低用量のみ
厳しくした

- 維持：上記以外の場合
- 最低用量レベルで「漸減」→「維持」

開始用量（最低用量）が安全であれば、最低用量のみに厳しいルールを課すのはそれほど難しいことではないのでは…？

事例：変更後の動作特性

■ 変更前

シナリオ6	用量1	用量2	用量3	用量4	中止割合
真のDLT発現確率	0.40	0.45	0.50	0.55	30.7
MTD選択割合 (%)	65.2	3.6	0.5	0.1	
平均参加者数	8.27	1.78	0.32	0.04	
平均DLT発現例数	3.31	0.80	0.16	0.02	

■ 変更後

シナリオ6	用量1	用量2	用量3	用量4	中止割合
真のDLT発現確率	0.40	0.45	0.50	0.55	60.6
MTD選択割合 (%)	35.4	3.5	0.5	0.1	
平均参加者数	6.37	1.77	0.31	0.04	
平均DLT発現例数	2.55	0.80	0.16	0.02	

他の用量漸増デザインとの比較

- 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。
- 補足
 - 比較を必須としているわけではなく、あくまで採用する用量漸増デザインの有用性を説明する上で、一つの手段であるという意図
 - 例えば、過毒性でないシナリオにおけるMTD選択の性能が3+3デザインと比較して大きく向上し、中止割合の低下の程度が小さい、といった点を説明する場合に、実際に比較されている方がわかりやすい

追加で動作特性の評価・検討が必要な事項

- 採用する用量漸増デザインにかかわらず、以下のようなデザイン上の要素を伴う場合は、事前規定した上で、これらを含めた動作特性について評価・検討する必要がある。事前規定していない場合であっても、要素を追加する際には動作特性について評価・検討し、参加者の安全性の確保が可能かについて検討する必要がある。
 - コホートサイズ又は最小評価例数の変更
 - 用量の追加
 - 投与間隔・スケジュールの変更
 - バックフィルコホート
 - 併用投与における用量探索

加速漸増を伴う3+3デザイン
↓
動作特性について評価・検討

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。

✓ ポイント

- コホートサイズが「約3例」や「2～4例」のとき、コホートサイズを3例としてシミュレーションを実施した結果に基づいて動作特性を評価して良いか？
 - 基本的には3例、評価不能例が発生した場合のみ3例未満になる可能性があるのであれば、基本は3例とみなせる
 - 特に決まりがなく、2例や4例になることがあるのであれば、コホートサイズを変更したときの動作特性について説明が必要
 - ✧ 例：コホートサイズを2及び4例で固定、あるいは2～4例でランダムにしたシミュレーション結果に基づく説明

用量の追加

- 試験中に以下のいずれかの用量の追加を行う場合は、追加する用量への移行条件について説明した上で、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。
 - 事前に規定した最低用量よりも低い用量
 - 中間用量

✓ ポイント

- 移行条件の例：事前に規定した最高用量レベルで漸減判定となった場合のみ、最高用量レベルの1つ下の用量として中間用量レベルを追加し、当該用量レベルに漸減する
- 移行条件を反映したシミュレーションを実施

用量の追加

- なお、詳細な計画が未定の場合は、仮の用量を設定した上で、追加した用量をMTDとして選択可能なシナリオ及び選択すべきでないシナリオのそれぞれについて評価し、用量の追加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。

✓ ポイント

- 用量レベルの数が用量漸増デザインの動作特性に影響を及ぼすか？（特に用量レベル数が少ない場合）
- 詳細な計画が未定な場合は、用量レベル数を増やしたシミュレーション結果を踏まえて考察

- なお、詳細な計画が未定の場合は、仮の用量を設定した上で、追加した用量をMTDとして選択可能なシナリオ及び選択すべきでないシナリオのそれぞれについて評価し、用量の追加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。
- 最低用量よりも低い用量を追加する場合のシナリオの例

先ほどの事例の
過毒性シナリオ

	用量－1	用量1	用量2	用量3	用量4
シナリオ6		0.40	0.45	0.50	0.55
追加した用量を選択可能	0.25	0.40	0.45	0.50	0.55
追加した用量を選択すべきでない	0.36	0.40	0.45	0.50	0.55
※太字は用量維持の範囲内、 開始用量は用量1					

すべての用量で過毒性境界値（0.35）を上回る「過毒性シナリオ」に相当

投与間隔・スケジュールの変更

- 試験中に投与間隔及び投与スケジュールの変更を行う場合は、変更内容及びその対応について説明した上で、当該変更が動作特性に及ぼす影響について説明する必要がある。

必ずしもシミュレーションに基づく説明は求めている

✓ ポイント

- Algorithm-based及びmodel-assistedデザインでは事前規定された用量レベルの置換あるいは用量レベルの追加とみなすこともできるので、以下のような説明があると良い
 - 置換：用量レベルの数が変わらないため動作特性に影響はない
 - 追加：用量の追加と同様の対応
- Model-basedデザインで投与スケジュールをパラメータとして追加する等、モデルそのものが変わる場合はシミュレーションに基づく説明が必要

バックフィルコホート

- 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。

✓ ポイント

- バックフィルコホートの情報が用量漸増デザインに基づく用量漸増に関与しない（例：用量漸増後にバックフィルコホートの情報も踏まえてRP2Dを決定する）場合、シミュレーションは不要
- 過毒性シナリオの状況で（本当は過毒性にもかかわらず、実際のDLTの発現が少なかったことから）バックフィルコホートが設定され、過毒性用量を投与される参加者が極端に増えないか？
- model-basedデザインの場合、低用量での情報が増えたことによって、高用量の毒性を過小評価しないか？

併用投与における用量探索

- 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。

✓ ポイント

- 30日調査がなくても動作特性の評価は重要である
- 単独投与の忍容性確認前に併用投与を開始する場合は動作特性の確認が必要となる



健やかに生きる世界を、ともに