

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11703

研究課題名（和文）バスケット型臨床試験における治療効果の異質性評価のための統計的方法論の研究開発

研究課題名（英文）Development of statistical methodology for evaluating heterogeneity of treatment effects in basket clinical trials

研究代表者

平川 晃弘（Hirakawa, Akihiro）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：90609330

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：複数のがん種を対象に、がん種横断的に薬剤の奏効率を確かめる臨床試験（バスケット試験）が増加している。本研究では、がん種間の奏効性の均質性又は異質性を統計モデルに組み込んでベイズ流に奏効率を推定する方法に焦点を当て、ベイズ流階層モデルの下で第一種の過誤確率を調整するバスケットデザイン、がん種間の類似性を考慮したベイズ流階層モデルの拡張法の研究開発を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、複数のがん種を対象にがん種横断的に被験薬の治療効果を評価する第2相バスケット試験で用いるベイズ流階層モデルについて研究開発を進め、論文投稿を行った。近年では、FDAが推進するProject Optimusにより、がん早期臨床試験デザインにパラダイムシフトが起こりつつある。本研究の成果は、がん早期臨床試験の成功確率を上げることに寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Clinical trials (basket trials) aimed at evaluating drug efficacy across multiple cancer types are increasing. This study focuses on a Bayesian method for estimating response rates by incorporating the homogeneity or heterogeneity of efficacy between different cancer types into the statistical model. We have advanced the research and development of several novel statistical methodologies.

研究分野：臨床試験方法論, 生物統計学

キーワード：臨床試験方法論 生物統計学 ベイズ流アプローチ がん バスケットデザイン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特定の遺伝子変異を標的とする分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤は、がん細胞の遺伝子タイプが同じであれば、がん種(肺がん、胃がんなど)に関係なく有効である可能性がある。このような背景から、複数のがん種を対象に、がん種横断的に薬剤の奏効率(腫瘍縮小が認められた患者の割合)を確かめる臨床試験(バスケット試験)が増加している。バスケット試験では、3~8のがん種を対象として計30~100例の患者を登録する。がん種あたりの患者数は5~30例であり、少数例かつがん種ごとに患者数が異なる下で奏効率を正しく推定することが目標となる。

2. 研究の目的

バスケット試験の主目的は、がん種ごとに奏効率が一定以上であるかを確かめることである。このとき、「全がん種の真の奏効率は等しい」と仮定できれば、全がん種を併合して奏効率を推定すればよいが、この仮定が正しいかどうかを事前に確かめることはできない。したがって、奏効率を推定する際に、その異質性を考慮できる方法を用いる必要があり、現在、異質性を考慮して奏効率を推定する統計的方法論の研究が行われている。

本研究では、がん種間の奏効率の均質性又は異質性を統計モデルに組み込んでベイズ流に奏効率を推定する方法に焦点を当て、いくつかの新規統計的方法論の研究開発を進めた。

3. 研究の方法

(1) 第1種の過誤確率を制御するデザイン

バスケット試験において、ベイズ流階層モデルを適用する際、シミュレーション研究に基づいて第1種の過誤確率を調整する。第1種の過誤確率の理論的制御は重要であるものの、モデルの複雑化から、十分な研究が実施されてこなかった。本研究では、第1種の過誤確率の理論的な制御を試み、その制御の複雑さに対処するため、シミュレーションを使用したベイズ流二段階デザインを提案した。中間解析を含む試験を想定して、いくつかのシミュレーション実験を行った結果、提案するデザインは第1種の過誤確率を目標値に調整できることが明らかとなった。

(2) がん種間の奏効率の類似性を考慮したベイズ階層モデル

本研究では、ベイズ流階層モデルに、標準化カイ二乗検定統計量に基づいて計算される類似度を組み込み、がん種間の奏効率の異質性を評価する方法を開発した。このデザインは、適応的に類似度推定を行い、elastic functionに基づいて他のがん種の奏効率を考慮する。elastic functionのパラメータは、各がん種の真の奏効率に仮定するシナリオから生成されるシミュレーションデータに基づいて決定する。シミュレーション研究により、提案法は既存法に比べて、いくつかの状況下で優れた性能を示すことが明らかとなった。

(3) UPSiDe: unit information prior for simple Bayesian basket design の開発

既存法の多くは、異なるがん種における奏効率の情報を共有するために、ベイズ階層モデルを使用している。しかしながら、これらの方法は複雑な統計モデルを仮定し、さらにそのモデルには事前指定しなければならない多くのパラメータが含まれている。本研究では、バスケットデザインのための新しい事前分布としてユニット情報事前分布(UPSiDe)を開発した。ユニット情

報事前分布を利用したモデルでは、全がん種にわたる情報の総量と、各がん種の組み合わせの相対的類似性を調整するために、1 つ（または 2 つ）の事前設定パラメータのみを必要とする。UPSiDe モデルは、奏効率の推定結果について直感的な解釈を可能にし、さらに、情報の共有強度を明確に指定することで、第 1 種の過誤確率と検出力を柔軟に制御する。シミュレーション実験では、UPSiDe は既存の 5 つの方法よりも、効果のないがん種が少ないシナリオで第 1 種の過誤確率を低減し、効果のあるがん種が少ないシナリオで検出力を向上させることが明らかとなった。また、実際のバスケット試験の奏効率データを利用して UPSiDe の効率性も検証した。

4．研究成果

抗悪性腫瘍薬の第 3 相試験の成功確率は 47.7% であり、全疾患領域の中で最も低い。成功確率が低い主な原因は、第 1 相試験（用量探索試験）における毒性又は有効性の用量反応関係の推定精度の低さに伴う最大耐量（maximum tolerated dose; MTD）の誤特定、第 2 相試験における有効性評価に関する誤判定（第 1 種の過誤確率の増大）であると考えられている。

本研究では、複数のがん種を対象にがん種横断的に被験薬の治療効果を評価する第 2 相バスケット試験で用いるベイズ流階層モデルについて研究開発を進め、論文投稿を行った。近年では、FDA が推進する Project Optimus により、がん早期臨床試験デザインにパラダイムシフトが起こりつつある。本研究の成果は、がん早期臨床試験の成功確率を上げることに寄与するものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Asano Junichi, Sato Hiroyuki, Hirakawa Akihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Practical basket design for binary outcomes with control of family-wise error rate	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Medical Research Methodology	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12874-023-01872-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Asano Junichi, Hirakawa Akihiro	4. 巻 19
2. 論文標題 A Bayesian basket trial design accounting for uncertainties of homogeneity and heterogeneity of treatment effect among subpopulations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Statistics	6. 最初と最後の頁 975 ~ 1000
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pst.2049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hirakawa Akihiro, Sato Hiroyuki, Igeta Masataka, Fujikawa Kei, Daimon Takashi, Teramukai Satoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Regulatory issues and the potential use of Bayesian approaches for early drug approval systems in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Statistics	6. 最初と最後の頁 691 ~ 695
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pst.2192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishikawa T, Hasegawa K, Matsumoto K, Mori M, Hirashima Y, Takehara K, Ariyoshi K, Kato T, Yagishita S, Hamada A, Kawasaki M, Kawashima S, Tomatsuri S, Nagasaka Y, Yoshida H, Machida R, Hirakawa A, Nakamura K, Yonemori K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Trastuzumab Deruxtecan for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Advanced or Recurrent Uterine Carcinosarcoma (NCCH1615): The STATICE Trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 2789 ~ 2799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1200/JCO.22.02558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kitabayashi R, Sato H, Hirakawa A
2. 発表標題 Under-parameterized design with unit information prior in oncology basket trials
3. 学会等名 ENAR 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ikeda S, Kudo R, Yamashita Y, Kubo T, Mori Y, Harada Y, Shirota H, Hayashi H, Kano M, Shimizu Y, Ishibashi E, Tateishi U, Hirakawa A, Akita H, Matsubara H, Nishihara H, Ishioka C, Sueoka-Aragane N, Muto M, Toyooka S.
2. 発表標題 Primary results from JUPITER, a phase 2 basket trial of combination therapy with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-amplified solid tumors.
3. 学会等名 ASCO (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北林 遼, 野村 尚吾, 佐藤 宏征, 平川 晃弘
2. 発表標題 バスケット試験における治療効果の類似度を考慮したベイズ流試験デザイン
3. 学会等名 2022統計関連学会連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平川晃弘
2. 発表標題 マスタープロトコル試験
3. 学会等名 日本臨床試験学会第13回学術集会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平川晃弘
2. 発表標題 早期用量探索試験のデザインの変遷
3. 学会等名 2023年度計量生物学講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平川晃弘
2. 発表標題 希少疾患に対する治療効果の定量化についての一考察
3. 学会等名 JPM 「Rare diseaseの臨床開発における治療効果推測の現状と課題」シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平川晃弘
2. 発表標題 マスタープロトコルを用いた臨床試験：医薬品開発の効率化と加速化を目指して
3. 学会等名 DIA Master Protocol Workshop 2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 丹後 俊郎・松井 茂之	4. 発行年 2023年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 577
3. 書名 臨床試験の事典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京医科歯科大学大学院 臨床統計学分野ホームページ
<https://tmdu-clinicalbiostatistics-lab.com/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------