

令和 3 年 5 月 12 日現在

機関番号：12602
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2017～2020
課題番号：17K00045
研究課題名(和文) がん分子標的薬の長期毒性データに基づく新規ベイズ流用量探索デザインの研究開発

研究課題名(英文) Bayesian dose-finding designs for longitudinal toxicity data in molecularly targeted agents

研究代表者
平川 晃弘 (Hirakawa, Akihiro)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90609330
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：米国National Cancer Institute のデータを用いて、細胞障害性薬剤、分子標的薬、がんワクチンの単剤療法における長期毒性のプロファイル、既存の用量探索法で同定された推奨用量における長期的なRelative Dose Intensity (RDI)をそれぞれ分析した。その結果を踏まえて、分子標的薬のための新たな用量探索法として、RDIを用量選択に活用する用量探索法、Bayesian Lassoを用いた用量探索法を開発した。また、研究期間中に、バスケット型臨床試験デザインが新に提唱されたため、これまでの成果を活用してバスケットデザインの研究開発に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義
医薬品開発の効率化・迅速化を目的に、革新的臨床試験デザインの研究開発が進んでいる。本研究では、ベイズ統計学を利用した新しい臨床試験デザインを開発した。この成果は、本邦の医薬品開発に資するものであると考える。

研究成果の概要(英文)：We investigated longitudinal toxicity profile of molecularly targeted agents using the data of phase I trials conducted in U.S. National Cancer Institute. Based on the result of this analysis, we developed two dose-finding methods based on the Lasso method and relative dose intensity (RDI) for determining optimal dose of molecularly targeted drugs. Master protocol trials have been emerged in cancer clinical trials in recent times. We also developed a new statistical design for basket trials.

研究分野：臨床統計学

キーワード：臨床試験デザイン

1 . 研究開始当初の背景

がん分子標的薬の臨床開発を成功させるためには、適切な投与量（以下、推奨用量という）を決定することが重要である。これまで、分子標的薬の推奨用量の決定には、過去に開発された用量探索法が慣例的に用いられてきたが、これらの方法では分子標的薬の特性を適切にモデル化できず、推奨用量の選択を誤る可能性が指摘されていた。本研究では、投与初期には発現しない遅発性の毒性など長期的な毒性データ（経時測定データ）をモデル化する方法、及び患者の遺伝子プロファイルに基づいて推奨用量を決定する方法の研究開発に取り組んだ。

2 . 研究の目的

本研究では、分子標的薬の長期的毒性プロファイルを米国 National Cancer Institute (NCI) と共同で評価し、その結果に基づいて、相対用量強度 (Relative dose intensity; RDI) を用量選択に活用する用量探索法、遺伝子プロファイル別に有効性と毒性を同時評価して推奨用量を同定する第 I/II 相試験デザインを開発することを目的とした。

3 . 研究の方法

NCIで実施されたがん第I相試験に登録された約4万例の毒性データを用いて、細胞障害性薬剤、分子標的薬、がんワクチンの単剤療法における長期毒性のプロファイル分析を実施した。また、3+3デザイン等の既存の用量探索法で同定された推奨用量における長期的なRDIが、その休薬・減量の繰り返しにより減少傾向にあるかどうかを評価するために、推奨用量とその1つ下の用量のRDIを比較する解析も実施した。また、RDIを用量選択に活用する用量探索法、Bayesian Lassoを用いて遺伝子プロファイル別に有効性と毒性を同時評価して推奨用量を同定する新たな第I/II相試験デザインを開発した。また、がん早期探索試験の領域においてマスタープロトコル試験の概念が提唱され、これに伴いバスケット型臨床試験デザインの研究開発が増加している。本研究課題においても、これまでの成果を活用してバスケットデザインの研究開発に取り組んだ。

4 . 研究成果

NCIの臨床医学専門家、生物統計家等と共同して、細胞障害性薬剤、分子標的薬、がんワクチンの単剤療法における長期毒性のプロファイル分析を実施し、論文発表を行った¹。当該研究からは、分子標的薬においても細胞障害性薬剤と類似した長期毒性プロファイルを示すことが明らかとなり、用量探索法においても長期毒性を考慮した方がよいことが改めて確認された。既存の用量探索法で同定された推奨用量における長期的なRDIを分析した結果、推奨用量の1つ下の用量のRDIと大きく異なることが示唆された²。

分子標的薬のための新たな用量探索法として、RDIを用量選択に活用する用量探索法³、Bayesian Lassoを用いた用量探索法^{4, 5}を開発し、それぞれ論文発表を行った。また、これまでのがん早期探索試験デザインの研究成果をまとめた教科書を執筆した^{6, 7}。他方で、研究期間中に、バスケット型臨床試験デザインが新に提唱されたため、本研究においてもこれまでの成果

を活用してバスケットデザインの研究開発に取り組んだ^{8,9}。

<引用文献>

1. Hirakawa A, Sudo K, Yonemori K, Sadachi R, Kinoshita F, Kobayashi Y, Okuma SH, Kawachi A, Tamura K, Fujiwara Y, Rubinstein L, Takebe N. A comparative study of longitudinal toxicities of cytotoxic drugs, molecularly targeted agents, immunomodulatory drugs, and cancer vaccines. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2019, 106:803-809
2. Hirakawa A, Yonemori K, Kinoshita F, Kobayashi Y, Okuma H, Kawachi A, Tamura K, Fujiwara Y, Rubinstein L, Harris PJ, Takebe N. Potential utility of a longitudinal relative dose intensity of molecularly targeted agents in phase 1 dose-finding trial. *Cancer Science* 2018, 109:207-214
3. Hirakawa A, Tanaka Y, Kaneko S. Pragmatic dose-escalation methods incorporating relative dose intensity assessment for molecularly targeted agents in phase I trials. *Contemporary Clinical Trial Communications* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100489>.
4. Kaneko S, Hirakawa A, Kakurai Y, Hamada C. A dose-finding approach for genomic patterns in phase I trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2020; 30:834-853.
5. Kakurai Y, Kaneko S, Hamada C, Hirakawa A. Dose individualization and variable selection using Bayesian Lasso in early phase dose-finding trials. *Applied Statistics* 2019, 68:445-460
6. Daimon T, Hirakawa A, Matsui S. *Dose-Finding Designs for Early Phase Cancer Clinical Trials*, 2019, Springer.
7. Hirakawa A, Sato H, Daimon T, Matsui S. *Modern Dose-Finding Designs for Cancer Phase I Trials: Drug Combinations and Molecularly Targeted*, Springer. 2018. Springer.
8. Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemporary Clinical Trial Communications* 2018, 12:1-8
9. Asano J, Hirakawa A. A Bayesian basket trial design accounting for uncertainties of homogeneity and heterogeneity of treatment effect among subpopulations. *Pharmaceutical Statistics* 2020 19:975-1000

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hirakawa A, Tanaka Y, Kaneko S.	4. 巻 16
2. 論文標題 Pragmatic dose-escalation methods incorporating relative dose intensity assessment for molecularly targeted agents in phase I trials.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Contemporary Clinical Trial Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.conctc.2019.100489	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 A, Sudo K, Yonemori K, Sadachi R, Kinoshita F, Kobayashi Y, Okuma SH, Kawachi A, Tamura K, Fujiwara Y, Rubinstein L, Takebe N.	4. 巻 106
2. 論文標題 A comparative study of longitudinal toxicities of cytotoxic drugs, molecularly targeted agents, immunomodulatory drugs, and cancer vaccines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 803-809
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cpt.1442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaneko S, Hirakawa A, Kakurai Y, Hamada C.	4. 巻 -
2. 論文標題 A dose-finding approach for genomic patterns in phase I trials.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biopharmaceutical Statistics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10543406.2020.1744619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 平川晃弘, 浅野淳一, 佐藤宏征, 橋本大哉, 手良向聡	4. 巻 39
2. 論文標題 がん臨床試験におけるベイズ流バスケットデザインの理論と実装	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 103-122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 平川晃弘, 浅野淳一, 佐藤宏征, 手良向聡	4. 巻 39
2. 論文標題 マスタープロトコルに基づくがん臨床試験	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 85-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kakurai Y, Kaneko S, Hamada C, Hirakawa A	4. 巻 68
2. 論文標題 Dose individualization and variable selection using Bayesian Lasso in early phase dose-finding trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Statistics	6. 最初と最後の頁 445-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/rssc.12326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 33.Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S	4. 巻 12
2. 論文標題 Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Contemporary Clinical Trial Communications	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.conctc.2018.08.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirakawa A, Yonemori K, Kinoshita F, Kobayashi Y, Okuma H, Kawachi A, Tamura K, Fujiwara Y, Rubinstein L, Harris PJ, Takebe N.	4. 巻 1
2. 論文標題 Potential utility of a longitudinal relative dose intensity of molecularly targeted agents in phase 1 dose-finding trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 207-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13436	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Tanaka Y, Sozu T, Hirakawa A
2. 発表標題 Dose-Finding Method for Molecularly Targeted Agents Incorporating the Relative Dose Intensity in Phase I Oncology Clinical Trials.
3. 学会等名 ENAR 2019 Spring Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sadachi R, Hirakawa A
2. 発表標題 Heterogeneity Assessment of Treatment Effect among Subpopulations in Basket Trials
3. 学会等名 ENAR 2019 Spring Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirakawa A, Sadachi R
2. 発表標題 A Basket Trial Design using Bayesian Model Averaging.
3. 学会等名 ENAR 2019 Spring Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirakawa A
2. 発表標題 A clustering-based basket design
3. 学会等名 3rd Pacific Rim Cancer Biostatistics Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirakawa A
2. 発表標題 Utility of Bayesian single-arm design in new drug application for rare cancers in Japan: application to basket trial data
3. 学会等名 6th International Society of Biopharmaceutical Statistics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hirakawa, A., Sato, H., Daimon, T., Matsui, S.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 104
3. 書名 Modern Dose-Finding Designs for Cancer Phase I Trials: Drug Combinations and Molecularly Targeted Agents	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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		
米国	National Cancer Institute		