

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500345

研究課題名(和文) ベイズ流アプローチによる探索的がん臨床試験デザインの開発

研究課題名(英文) Bayesian study designs for new drug development in early-stage cancer clinical trials.

研究代表者

森田 智視 (Morita, Satoshi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60362480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：新規治療法開発を効率的に推進することを目的として、第Ⅰ相試験および第Ⅱ相試験の新規統計的デザインの開発を行った。治療法の安全性を評価する第Ⅰ相試験においては過去に行われた試験のデータを新規に行う試験に適切に取り込む工夫を行い、治療法の有効性を評価する第Ⅱ相試験では層別化(サブグループ化)医療を目指してバイオマーカーを考慮した試験デザイン開発を行った。今後、実施する実際の臨床試験デザインに積極的に活用したい。

研究成果の概要(英文)：We have developed novel study designs for phase I and phase II clinical trials aiming to boost new drug developments. We have proposed a new statistical approach to appropriately combine historical data into a current phase I clinical trial in which the safety of a new study treatment is evaluated. In addition, we have proposed to integrate biomarker data to design a phase II clinical trial to efficiently develop a stratified therapy. We will use our proposed methods in actual clinical trials.

研究分野：生物統計

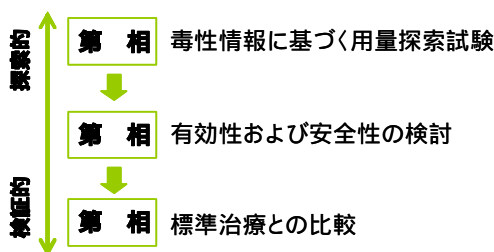
キーワード：バイオマーカー 個別化医療 ベイズ流統計学 臨床腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

新規治療法の開発のための臨床試験は、大きく第相、第相、第相の3つの相に分けて段階的に実施される。最近では、探索的ステージである第相、第相の段階でどういった治療法を開発するのかというコンセプトの証明 (proof of the concept) を行うことが重要視されるようになってきた。がん臨床試験の第相の目的は、第相で用いる投与量レベルを推定することであり、第相の目的は、有効性および安全性の観点から試験治療法が第相試験への移行に値するかどうかを調べることである (図1)。検証的な第相試験は探索的試験である第相および第相から得られる情報に基づいて計画される。したがって、第相試験の結果はどのような第相、第相試験を実施するかに左右されるといっても過言ではない。

第相試験では、複数の投与量レベルを設定し、どのレベルまで増量可能かを発現する毒性データをもとに調べる。最近では、ベイズ流統計を用いたモデルベースの用量探索試験デザインである continual reassessment method (CRM) (O'Quigleyら, 1990; Biometrics) が盛んに用いられている。これまでCRMについては国際的にも数多くの研究が実施され、国内においても申請者らを中心に統計的な研究のみならず実際の臨床試験への適用も行ってきた。しかしながら、第相の段階から薬物応答の個人要因を考慮した試験デザインの検討は未だ数が少ない。試験治療の有効性を評価するための第相試験においても、試験途中で観察されるデータをモニタリングしながら試験の go/stop を逐次評価するデザインや第相の段階で複数治療群をランダム化して比較するデザインなど、臨床的ニーズに対応する試験デザインの開発が行われてきた。ベイズ流統計に基づいた提案も数多く行われている。しかしながら現時点では、バイオマーカー情報を利用し標的集団を意識した第相試験デザインの開発は不十分であり、必要度の高さを考えると早急に検討すべき課題である。

図1. がん臨床試験の3つの相

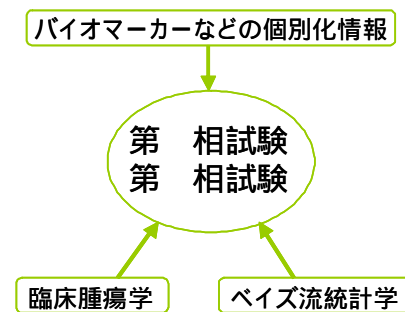


## 2. 研究の目的

最近、特にがん領域では、効果や副作用を予

測するためのバイオマーカーを考慮した治療法開発が盛んに行われている。しかしながら、これまでその多くは事後的なデータ解析に基づいたものであった。そういった個別化医療をより効率的に開発するためには、前向き試験の計画・実施が重要かつ必要である。個別化を目的とした新規がん治療法開発のためには、バイオマーカーなどの個人的要因を考慮した臨床試験の実践が必要になるが、そのためには試験計画が複雑にならざるをえない。そういった複雑な臨床的要求に対して柔軟に対応できるベイズ流統計学を本研究では採用することにした。本研究では、がん臨床試験における探索的な第相と第相に限定し、ベイズ流統計学を用いて新規試験デザインと統計解析手法の研究・開発を行った。現在、その必要性が加速度的に増している個別化医療開発において、バイオマーカーなどの患者個別化情報を効率的に利用する手法の開発を目標とした (図2)。

図2. 個別化医療を目指す探索的がん臨床試験



## 3. 研究の方法

近年の新治療法に対する臨床的ニーズはますます複雑化しており、とくに探索的臨床試験に求められる要求はハイレベルなものになってきている。ベイズ流統計学はその柔軟性と拡張可能性の高さからそうした探索的臨床試験において利用され始めている。本研究では、がん臨床試験において重要性が高いバイオマーカーなどの個人要因を考慮した探索的臨床試験デザインと統計解析の新規手法を開発するためベイズ流統計学を用いた。また、その実践は生物統計学一つの学術分野で完結することはできず、臨床試験に精通した臨床家との連携が重要な鍵となるため臨床家からのフィードバックを常に心掛けた。第相試験においては“個人的要因”を考慮した試験デザイン、第相試験では“バイオマーカー”を考慮した試験デザインについて、現時点での課題を整理した。それぞれ課題において、これまでに提案あるいは発表されている手法や内容についてレビューを行い、方向性および詳細な研究実施スケジュールを設定した。その際に、海外研究協力者と研究目的および方法について詳細に議論することで国際的にも意義が高い研究を実施し、今

後のベイズ流統計手法の発展に寄与できる研究計画を設定した。また、臨床家と密な協議を行うことで最新の臨床的ニーズを明確に把握し、取り扱うべき適切な事例を検討した。第 相試験には、Saji ら (2007, Oncology)、第 相には、Toi ら (2010, BMC Cancer)などを参考にした。さらに、提案する統計的新規手法を実行するためのコンピュータプログラムを開発する際には、本研究で得られる成果を多くの研究者で共有し、より効率的な新規治療法開発に資するため、より多くの研究者が利用できるようなユーザーフレンドリーなソフトウェアプログラムである R を用いた。

#### 4. 研究成果

第 相試験については、海外先行の試験データをヒストリカルデータとして本邦で行う試験に取り込むことで効率的な試験デザイン開発を行った。ヒストリカルデータの取り込みはベイズ流事前分布の形式で行い、その事前分布の情報量を適切に調整するため prior effective sample size (情報量を仮想患者人数に変換した定量値)を用いた。また、治療対象集団を考慮した第一相試験デザインを提案した。

第 相試験については、治療予測効果をもとにした必要症例数のベイズ流計算方法を提案した。さらに、コントロール群に対する細胞ターゲットの新規治療の効果を評価するための肝細胞がんにおける臨床試験を題材とした新規試験デザイン開発を行った。バイオマーカー (0; 1+; 2+; 3+の 4 カテゴリー) サブグループを考慮し、新規治療効果を最大化できるサブグループ探索を行えるデザイン開発を行った。治療効果の検討の際には臨床的意義ある有効性の群間差を定義するため臨床家との協議を実施した。

最終年度には、上記バイオマーカーを考慮したランダム化第 2 相試験のデザインのためのシミュレーションを実行するためのプログラム開発を、ユーザーへの浸透性を考慮し、R 統計パッケージを用いて完成させた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

- 1) Takeda K, Morita S. (2015) Incorporating historical data in Bayesian phase I trial design: The Caucasian-to-Asian toxicity tolerability problem. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 49: 93-99.
- 2) 武田健太郎, 大庭真梨, 柿爪智行, 坂巻頭太郎, 田栗正隆, 森田智視. 臨床試験におけるヒストリカルコントロールデータの利用. *計量生物学* (掲載予定)

- 3) Yamashiro H, Iwata H, Masuda N, Yamamoto N, Nishimura R, Ohtani S, Sato N, Takahashi M, Kamio T, Yamazaki K, Saito T, Kato M, Lee T, Ohno S, Kuroi K, Takano T, Takada M, Yasuno S, Morita S, Toi M. Outcomes of trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer patients from JBCRG-Cohort Study 01. *Int J Clin Oncol.* [Epub ahead of print]
- 4) Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. (2014) Exploring ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 48: 644-650.
- 5) Masuda N, Higaki K, Takano T, Matsunami N, Morimoto T, Ohtani S, Mizutani M, Miyamoto T, Kuroi K, Ohno S, Morita S, Toi M. (2014) A phase II study of metronomic paclitaxel / cyclophosphamide / capecitabine followed by 5-fluorouracil / epirubicin / cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing/HER2-negative primary breast cancer. *Cancer Chem Pharm.* 74: 229-38.
- 6) Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. (2014) Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018.
- 7) Kakizume T, Morita S. (2014) A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 48: 213-219.
- 8) Daimon, T. and Zohar, S. (2013). An adaptive model switching approach for phase I dose-finding trials. *Pharmaceutical Statistics* 12, 225-232.
- 9) 大門貴志 (2013). がん臨床試験のデザインと解析のための Bayes 流統計学. *兵庫医科大学医学会雑誌* 38, 67-76.

[学会発表](計 5 件)

- 1) Morita S. (2013) Bridging dose-finding for a multinational cancer phase I trial. *Society for Clinical Trials 34th Annual Meeting.* Boston, Massachusetts, USA
- 2) Teramukai S, Daimon T, Zohar S. (2013)

A new design for phase II single-arm clinical trials: Bayesian predictive sample size selection design. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (Chicago).

- 3) 大門貴志 (2013) 用量探索試験における連続再評価法とその周辺. 2013年度統計関連学会連合大会, 講演要旨集, 113.
- 4) 手良向聡 (2013) 単群探索的臨床試験におけるベイズ流予測標本サイズ選択デザイン. 医学統計研究会特定主題シンポジウム 2013「臨床試験における適応型計画を再考する」(東京)
- 5) Morita S. (2012) Bayesian study designs for new drug development. ISBA 2012 World Meeting, Kyoto, Japan

〔図書〕(計1件)

- 1) Daimon, T., Hirakawa, A. and Matsui, S. Phase I Dose-finding Designs and Their Applicability to Targeted Therapies (in press). In Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine, S. Matsui, M. Buyse, R. Simon (Ed), Chapman and Hall/CRC Press.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森田智視 (MORITA Satoshi)

京都大学大学院医学研究科・教授

研究者番号: 60362480

(2) 研究分担者

大門貴志 (DAIMON Takashi)

兵庫医科大学・教授

研究者番号: 40372156

手良向聡 (TERAMUKAI Satoshi)

京都府立医科大学・教授

研究者番号: 20359798

戸井雅和 (TOI Masakazu)

京都大学大学院医学研究科・教授

研究者番号: 10207516

(3) 研究協力者(海外)

Peter F. Thall

University of Texas M.D. Anderson Cancer Center・教授