

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15948

研究課題名(和文) がん分子標的薬の特性を考慮したベイズ流用量探索法の研究開発

研究課題名(英文) Dose-finding methods for molecularly targeted agents

研究代表者

平川 晃弘 (Hirakawa, Akihiro)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任准教授

研究者番号：90609330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：がん分子標的薬は、毒性と有効性が比例関係にないために、用量探索試験で推奨用量を決定する際に、毒性と有効性を同時評価する必要がある。同時評価の方法として、いくつかの統計的方法論が提案されている中で、本研究ではchange point modelにより有効性の変化点(用量-有効性の関係性が変化する用量)を特定する方法を開発した。また、2剤併用療法において、毒性と有効性を同時評価する第I/II相試験デザインも開発した。

研究成果の概要(英文)：Molecularly targeted agents (MTAs) modulate specific aberrant pathways in cancer cells while sparing normal tissues, so that some MTAs do not necessarily need to be administered at their recommended dose to have maximal efficacy. Therefore, dose-finding methods that take into account the bivariate-correlating outcomes of both efficacy and toxicity are required for the clinical development of MTAs. In addition, the dose-efficacy model for MTAs is necessary to capture the specific relation between efficacy and the dose level. The efficacy may increase initially with the dose level but then reaches a plateau. We proposed a new dose-finding method using change-point model and also developed phase I/II design for combination of two agents.

研究分野：生物統計学

キーワード：ベイズ流デザイン 用量探索 がん臨床試験

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤の開発は、第 I 相試験で推奨用量を決定し、第 II 相試験で有効性の探索的評価を行い、第 III 相試験で生存時間等を指標として臨床の有用性を検証する。したがって、抗がん剤開発の成否は第 I 相試験における用量選択にかかっている。ただし、細胞障害抗がん剤（以下、細胞障害薬）と分子標的抗がん剤（以下、分子標的薬）は作用メカニズムが異なるため、その特性を考慮した用量探索法がそれぞれ必要である（表 1）。

表1: 細胞障害薬と分子標的薬の違い

	細胞障害薬	分子標的薬
作用メカニズム	癌細胞だけでなく、正常細胞にも作用	癌細胞に選択的に作用
有効性	腫瘍を縮小	腫瘍の増大を抑制
毒性	強い	比較的弱い
推奨用量	最大耐量 (MTD)	生物学的最適用量 (BOD)
歴史	1950年頃から開発	2000年頃から開発
種類	100種類以上	50種類ほど
例	ドセタキセル、パクリタキセルなど	ゲフィチニブ、トラスツズマブなど

細胞障害薬は、毒性と有効性が概ね比例関係にあるため、毒性が許容できる最大用量（最大耐量，Maximum Tolerated Dose; MTD）が推奨用量となる。実務上は、推定毒性確率が約 30%の用量を MTD とすることが多い（図 1(a)）。MTD 探索法として事前に設定したルールに基づき低用量から増量していく漸増法が頻用されている。しかしながら、漸増法に統計的合理性はなく、用量-毒性関係を適切に評価できる MTD 探索法が必要であった。この問題に対し、O'Quigley et al. (1990, Biometrics) は、ベイズ流 MTD 探索法である continual reassessment method (CRM) を提案した。CRM は、用量-毒性モデル（例えば、パワーモデル）を仮定し、そのパラメータをベイズ推定する。その後、各用量の事後毒性確率に基づき次の症例（又はコホート）に割付ける用量を選択し、症例集積終了後に事後毒性確率が目標毒性確率（例えば、30%）に最も近い用量を MTD とする。CRM は、漸増法よりも性能が良いことが示されており、現在までに提案されている数多くの MTD 探索法のプロトタイプとなっている。

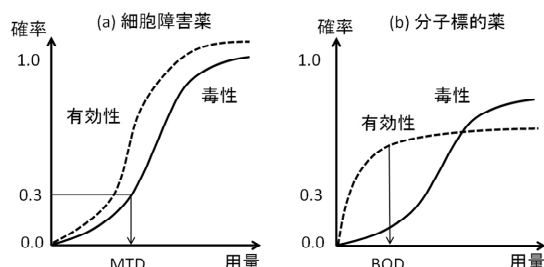


図1: 細胞障害薬と分子標的薬の用量-毒性・有効性の関係

他方で、分子標的薬は、毒性と有効性が比例関係にあるとは限らないため、必ずしも MTD が推奨用量になるわけではない。分子標的薬の場合は、有効性の非単調性を考慮して決定した用量（生物学的最適用量，Biological Optimal Dose; BOD）を推奨用量にする方が合理的な場合がある。例えば、ある用量以降は有効性がプラトーになると考えられている分子標的薬は多い（図 1(b)）。したがって、分子標的薬の用量探索法に、細胞障害薬用に関用された方法を利用することは、臨床的・統計的に合理性がなく、BOD 探索法を新たに開発する必要がある。

2. 研究の目的

上述のとおり、これまでに数多くの BOD 探索法が開発されている。一方で、近年では、他の薬剤と併用する分子標的薬、減量・休薬につながる遅発毒性が高発現する分子標的薬、バイオマーカーによる投与対象者の事前選別が必要な分子標的薬が増加している。しかしながら、既存の BOD 探索法は、このような分子標的薬の BOD 探索に対応していない。本研究では、近年の分子標的薬の特性を踏まえ、これら 3 タイプの分子標的薬に適したベイズ流 BOD 探索をそれぞれ開発する。

3. 研究の方法

課題
分子標的薬の有効性の非単調性を考慮するモデルとして change point モデルを提案し、2剤併用療法のためのベイズ流 BOD 探索法を開発する。同時に、シミュレーション実験により提案法と既存法の性能を比較する。
課題
毒性・有効性・相対用量強度を同時評価する（単剤療法のための）ベイズ流 BOD 探索法を開発する。なお、研究が順調に進んだ場合は、2剤併用療法への拡張を試みる。
課題
バイオマーカー陽性・陰性等で構成された 2集団の BOD を同時探索する方法を開発し、その動作特性を、集団ごとに第 I 相試験を実施する方法と比較する。

4. 研究成果

課題
分子標的薬の有効性の非単調性を考慮するモデルとして 2 変量ロジスティックモデルを change point 型モデルに拡張し、新たな方法を開発した。研究成果は Statistics in Medicine に掲載された。
課題
第 I/II 相試験として、zone-finding デザインを提案し、既存法との性能比較を実施した。研究成果は Journal of Biopharmaceutical Statistics に掲載された。
課題
Bayesian lasso を用いた Dose

individualization 法を開発した .本研究成果については , 論文投稿中である .

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 6 件)

1. Hirakawa A and Matsui S. Operating characteristics of restrictions on skipping dose level for adaptive dose-finding method in two-agent phase I trials. *Japanese Journal of Biometrics*, 2015; 36:1-12.
2. Hirakawa A, Wages NA, Sato H, Matsui S. A comparative study of adaptive dose-finding designs for phase I oncology trials of combination therapies. *Statistics in Medicine*, 2015; 34: 3194-3213.
3. Sato H, Hirakawa A (equal contribution), Hamada C. An adaptive dose-finding method using a change-point model for molecularly targeted agents in phase I trials. *Statistics in Medicine*, 2016; 35:4093-4109.
4. Hirakawa A, Sato H, Goshio M. Effect of design specifications in dose-finding trials for combination therapies in oncology. *Pharmaceutical Statistics*, 2016; 15: 531-540.
5. 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 I dose-finding trial. *Cancer Science*, 2018 Jan;109(1):207-214.
6. Shimamura F , Hamada C, Matsui S, Hirakawa A. Two-stage approach based on zone and dose findings for two-agent combination Phase I/II trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2018; 18:1-13.

[学会発表] (計 12 件)

1. Sato H, Hirakawa A, Hamada C. Dose-finding approach based on efficacy and toxicity outcomes in phase I oncology trials for molecularly targeted agents. The 2015 ENAR Spring Meet, Miami, USA, March 11-15, 2015.
2. Sato H, Hirakawa A, Hamada C. An Adaptive Dose-Finding Method Using a Change-Point Model for Molecularly Targeted Agents in Phase I Trials. East Asia Regional Biometric Conference 2015, Hukuoka, Japan, December 20-22, 2015.
3. Shimamura F, Hirakawa A, Hamada C. Dose Finding Design for Two-Agent

Combination Trials. East Asia Regional Biometric Conference 2015, Hukuoka, Japan, December 20-22, 2015.

4. Hirakawa A, Kakurai Y, Kaneko S, Hamada C. Dose individualization based on multiple gene mutations for molecularly targeted agents. 37th International Society for Clinical Biostatistics, Birmingham, UK, 21-25 August, 2016.
5. 平川晃弘 .がん第 1 相試験における用量探索法の変遷 (日本計量生物学会奨励賞受賞者講演). 2016 年度統計関連学会連合大会 , 石川県金沢市 , 2016 年 9 月 4-7 日 .
6. 加藤凌輔, 平川晃弘, 浜田知久馬. 抗がん剤第 1 相試験における経時データを使用した用量探索の方法に関する研究. 日本計量生物学会年会. 東京都文京区, 2017 年 3 月 16-17 日.
7. 佐藤宏征, 平川晃弘, 浜田知久馬. がん分子標的薬の用量探索法. 日本計量生物学会年会. 東京都文京区, 2017 年 3 月 16-17 日.
8. 島村文也, 平川晃弘, 浜田知久馬. 抗がん剤併用療法の第 I/II 相試験における 2 段階デザインを用いた用量探索. 日本計量生物学会年会. 東京都文京区, 2017 年 3 月 16-17 日.
9. Kakurai Y, Hirakawa A, Hamada C. Dose individualization based on multiple gene mutations for molecularly targeted agents. 日本計量生物学会年会. 東京都文京区, 2017 年 3 月 16-17 日.
10. Hirakawa A. Statistical Consideration for Novel Dose Escalation Methods in Phase I Oncology Trials. 2nd NCCN Workshop. Tokyo, 23 July, 2017.
11. 平川晃弘 . 新規抗がん剤と用量探索デザインの趨勢. 2017 年統計関連学会連合大会, 愛知県名古屋市, 2017 年 9 月 4-8 日.
12. Hirakawa A. Two-stage dose and zone finding method for two agent combination phase 1/2 trials. Pacific Rim Cancer Biostatistics Workshop, Kanazawa, October 12-13, 2017.

[図書] (計 2 件)

1. Hirakawa A, Sato H. (2017) A comparative study of model-based dose-finding methods for two-agent combination trials. *Frontiers of Biostatistical Methods and Applications in Clinical Oncology*, Springer.
2. 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.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

平川 晃弘 (HIRAKAWA, Akihiro)
東京大学・大学院医学系研究科・特任准教
授

研究者番号：90609330