

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700285

研究課題名(和文) 抗がん剤の用量探索研究のデザイン及び統計的推測法の開発

研究課題名(英文) Development of statistical methodologies for design and analysis of cancer dose-finding studies

研究代表者

大門 貴志 (Daimon, Takashi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：40372156

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)：抗がん剤の最適な用量又は用量組合せを決定するための用量探索研究のデザインと解析に関する統計的方法論の研究・開発を行った。先ず、それらの統計的方法論とそれに関連する話題を網羅的に整理して総説をまとめた。次に、抗がん剤の用量又はその組合せと毒性発現の関係構造が未知であるが故に、それに対する統計モデルの誤規定が生じ得るという問題に注目し、これを解決するために、モデル適応的用量探索デザインを提案した。シミュレーションの結果、このデザインが従来のデザインよりも良好な性能をもつことが示された。最後に、がん領域における新たな治療開発の動向を意識して、がん分子標的薬の用量探索デザインに関する調査を行った。

研究成果の概要(英文)：Statistical methodologies for design and analysis of dose or dose-combination finding studies of antitumor agents were developed. First, a comprehensive review of the related designs and topics was provided. Second, a problem that a statistical model for a true relationship between dose or dose combination and toxicity response could be mis-specified, was focused on, and to solve this problem, model-adaptive dose-finding designs were proposed, which allowed us to identify a more reliable or better model during the course of a trial and to support clinical decision making. The simulation study showed that the proposed designs had the advantage of decreasing certain risks, such as those of poor dose allocation and failure to find the optimal dose, which could occur if the statistical model were mis-specified. Finally, several dose-escalation or dose-finding designs for early-phase clinical trials of targeted agents in oncology were investigated with recent topics.

研究分野：生物統計学

キーワード：がん臨床試験 用量探索 最大耐容量 最適用量

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の最新の調査において、我が国の2009年のがん死亡者数は、344,105例であり[国立がんセンター「最新がん統計まとめ」]、がんは1981年から我が国の死亡原因の第1位である。それ故、既存のがん治療法を刷新し、より安全かつ有効な新しいがん治療法を確立することが重要である。

がんの主な療法は外科療法、化学療法、放射線療法であるが、各療法単独の治療ではがんを根治することは不可能である。それ故、実地では、諸種の療法を組み合わせた集学的治療法が実施され、その集学的治療法には一つ又は複数の抗がん剤による化学療法が含まれることが多い。これらがん治療法の臨床開発過程では、第I相試験、第II相試験、第III相試験が実施される。

抗がん剤を対象とした場合、第I相試験は、その最大耐用量を探索することを目的とする。第II相試験は、第I相試験で同定された最大耐用量、ひいては推奨用量を用いて腫瘍を縮小する効果が得られるかを評価し、後続の相へのgo/no goを決定することを目的とする。第III相試験は、既存の標準治療と比較して、新しい治療法が全生存期間を延長するか否かを検証することを目的とする。

とくに、第I相試験、それに第II相試験の目的を組み合わせた第I/II試験又は第I-II相試験は、「単剤の用量又は複数の薬剤の用量の組合せとして、患者に投与されるべき最適なものはどれか」の答えを得るために実施されるため、「用量探索研究」とも呼ばれる。

この用量探索研究は、がん治療法の確立の大きな鍵を握るが、上述のとおり、がん治療法の臨床開発過程において早期の段階で実施されるため、以下の(1),(2)の制約とともに、倫理的側面から(3),(4)の要件も課される：

- (1) 症例数(標本サイズ)が数十例と限られている。
- (2) 用量が増えれば反応(毒性をはじめ、効果の発現)の確率が増えることを前提とするがその用量反応関係は基本的には未知である。
- (3) 無効な用量及び危険な用量で治療する患者数を最小限にできる。
- (4) 用量反応関係が未知であるが故に、逐次的に患者を組入れ低用量で治療し、その毒性(又は効果)が低ければ、次の組入れ患者は増量するが、その毒性が高ければ減量しなければならない。

このため、用量探索研究は、一般に困難を極めることになるが、それ故に信頼性の高いデータの獲得のための研究デザインをはじめ、研究中及び研究遂行後に獲得されるデータに対するモデルの構築、推測、評価等を統計科学に立脚して行うことが重要かつ必須になる。

2. 研究の目的

上述した背景に動機付けられ、本研究では、単剤をはじめ、多剤併用化学療法を行う場合の各抗がん剤の最適用量の決定のための用量探索研究のデザイン及び統計的推測法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

以下の流れに従って本研究を進めた：

- (1) これまでの研究成果として、患者を3例ずつ組入れその都度増量して、毒性に耐え得る最大用量(最大耐用量)を最適用量として探索する、「3+3法」の使用が十数年前まで主流であった。ただし、この方法は真の最大耐用量よりも低用量を選んでしまう問題を有している。

その後、この問題を解決するために、患者を数例ずつ組入れて、その治療に用いた用量とその毒性の有無を観測し、逐次的にそれらのデータに用量毒性反応モデルをあてはめ(更新し)て最大耐用量を推定し、それを次(将来)の患者らに割り付ける、「連続再評価法(continual reassessment method, CRM)」[O'Quigley et al. (1990) Biometrics 46, 33-38]が提案された。本法は、上記の制約・要件に柔軟に対処する「逐次デザイン」の性質をもち、最大耐用量を「モデルに基づく推測法」で決定できるため、最近ではこの方法が実地で用いられることもある。また、用量探索研究のためのデザインの統計的方法論の開発は、このCRMの拡張に基づくものが多い。

したがって、まずは、このCRMを核にして、用量探索研究における単剤とともに多剤併用化学療法の各薬剤の最適用量の組合せを探索するための既存のデザイン及び統計的推測法を国内外の統計・臨床論文から洗い出した。また、これらについて、プログラミングを行い、シミュレーション及び文献例で再評価し、問題点を抽出した。

- (2) (1)で抽出した問題点を解決するためのデザイン及び推測法を開発した。このとき、研究代表者がすでに提案している、用量反応モデルの誤規定に頑健な「モデル選択型及びモデル平均化連続再評価法」[Daimon et al. (2011) Statistics in Medicine 36, 1563-1573]の概念を基盤におくこととした。

シミュレーション及び文献例により、動作特性及び性能について既存のデザイン及び推測法と比較・評価し、実地での適用可能性を検討した。

- (3) (2)の成果の適用可能性について研究協力者と議論し、そのうちの適用価値の高いものを抽出し、公表する。

上記の流れで研究を進行させていく中で、研究代表者は、国内研究協力者(本学及びその他の機関の第一線で活躍しているがん臨床家)、海外研究協力者(がん臨床研究の生物統計学の先駆者である John Crowley 博士 [University of Washington; Cancer Research and Biostatistics]、連続再評価法の提案者である John O'Quigley 博士 [University of California at San Diego; Inserm, University Paris VI, Paris, France])からなる研究体制を立ち上げ、これら研究協力者から臨床的/統計的コメントを頂戴した。

4. 研究成果

本研究の成果は以下のとおりである：

(1) 用量探索研究のためのデザインと統計的推測法における過去 20 年の歩みの総括

用量探索研究のためのデザインと統計的推測法において、CRM が提案されて以降の過去 20 年の進展を総説として公表した [大門 (2012a, b) を参照]。

大門 (2012a) では、3+3 デザインとその問題点をはじめ、その代替デザインの一つである CRM の着想、概念、性質、論点、実行手順、問題点などを整理した。

CRM は、用量毒性反応関係に作業モデル (通常、1 個又は 2 個のパラメータをもつ統計モデル) を仮定し、患者の治療に用いた用量とそのもとでの毒性の有無に関するデータが得られるごとにそれを逐次的に更新して、連続的な評価を繰り返すこと (continual reassessment) で用量探索を行うことができる。この過程を通じて、3+3 デザインの問題点がうまく解決されることになる。ただし、この CRM にもその実地での適用にあたっていくつかの問題点や限界がある。このため、臨床家からの要請を意識しながら現実に直面する課題や問題の解決を狙って、CRM の修正版をはじめ、CRM の拡張版及び関連デザインの研究開発が盛んに行われている。

大門 (2012b) では、CRM の拡張版及び関連デザインを総括した。その内容を大きく分類すると以下のとおりである：

- 患者の不均一性を考慮に入れるデザイン
- 薬物動態・患者背景情報を共変量として考慮するデザイン
- 併用治療の場合のデザイン
- 複数の作業モデルを許容するデザイン
- 毒性発現までの時間を考慮するデザイン
- 毒性が順序カテゴリ又は連続量の場合のデザイン

毒性とその他の反応を同時に考慮するデザイン

最大耐容スケジュールを探索するデザイン

3+3 デザインなどの他のデザインで実施された試験の結果を後向きに解析を行って最大耐用量を推定するための方法論

これらの総説論文は、本研究の目的を達成する上で、大きな基盤を提供できた。また、従来、国内外でも本総説論文ほど詳細かつ網羅的には報告が行われておらず、生物統計家と臨床家の両方にとって用量探索研究のデザインと統計解析の理解を深める一助となったと思われる。

(2) モデル適応的用量探索デザインの開発

ここでは、(1)の総説で整理した、の問題点又は論点に注目した。単剤及び多剤併用化学療法を行う場合の各抗がん剤の最適用量の決定を目的とした用量探索研究のデザイン及び統計的推測法を開発するために、真の用量反応関係に対して、複数の薬剤の用量及びそれらの間の交互作用を柔軟に組み込めるロジスティック・モデルを複数仮定し、事後予測分布に基づく基準 (posterior predictive criterion, PPC) 及びデヴィアンス情報量に基づく基準 (deviance information criterion, DIC) を通じて最適なモデルを選択し、その選択されたモデルのもとで用量探索を行う「モデル適応的用量探索デザイン (model-adaptive dose finding design, MADFD)」を開発した。

このデザインは、上述のとおり CRM が 1 個又は 2 個のパラメータをもつ簡素な統計モデルを仮定しているのに対して汎用性の高いモデルを用いている点、とく事後予測分布に基づく基準では、予測点検関数に基づいて信頼できないモデルを用量探索の研究中に必要に応じて除外する機会を提供する点で魅力的である。

この成果は、Daimon and Zohar (2013) で原著論文として国際雑誌に公表した。そのシミュレーション結果の一部を示す。

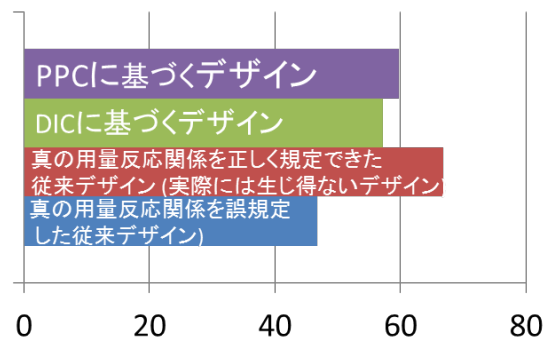


図 1. 真の最大耐容量を選択割合 [%]

図1は、真の用量反応関係に対して、ロジスティック・モデルを二つ仮定し、PPC及びDICを通じて最適なモデルを選択し、その選択されたモデルのもとで用量探索を行う MADFD と、真の用量反応関係を正しく規定できたもとでモデル選択は行わない従来デザイン（真の用量反応関係は、通常未知であるので、現実には起こりえない「理想デザイン」）、真の用量反応関係を誤って規定したもとでモデル選択は行わない従来デザイン（真の用量反応関係は、通常未知であるので、実地で通常起こり得る「現実デザイン」）の真の最大耐用量（最適用量）の選択割合を棒グラフで示したものである。この結果に示されるように、当然、理想デザインは選択割合が最も高いが、現実デザインは最も低い。一方で、MADFD は、PPC、DIC のどちらの基準を用いようとも、理想デザインには及ばないものの、現実デザインよりも良好な性能を保持している。すなわち、未知の真の用量反応関係に対してモデルの誤規定があったもとでも、その影響に対して頑健であるといえる。

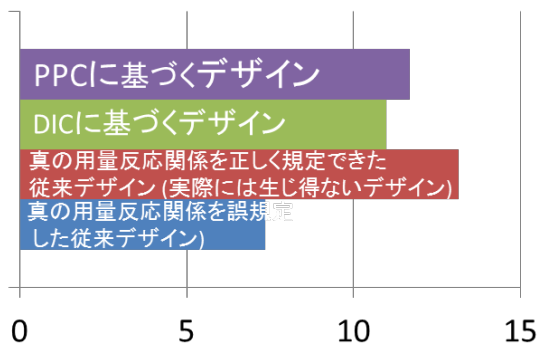


図2. 真の最大耐容量で治療された患者数

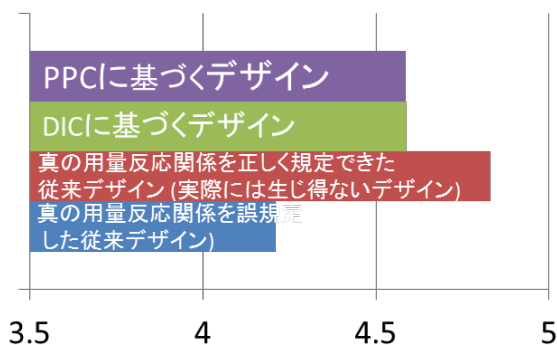


図3. 毒性発現患者数の平均値

図2及び図3は、それぞれ、真の最大耐用量で治療された患者数と毒性発現患者数の平均値を示したものである。図1と同様、MADFD は頑健であるといえる。

したがって、上記の結果は、単剤の用量探索に基づくものであるが、ロジスティック・

モデルを核にしたデザインであるので、多剤併用療法の用量組合せの探索の場面にも拡張でき、従来デザインよりも頑健な用量探索が可能である。本成果は、がん治療法の臨床開発に少なからず寄与すると期待される。

(3) がん分子標的薬剤のための用量探索デザインの最近の発展の総括と今後の展望

本研究を遂行中、がんの分子標的薬剤や免疫療法が大きな注目を浴び、急速に進展してきていることから、当該分野への従来デザインの適用可能性と最新の動向を洋書に公表した [Daimon, Hirakawa and Matsui (2015) を参照]。

その他、(2) の研究成果を臨床家向けのいくつかの雑誌に公表した [五十川・大門・後藤 (2013), 大門 (2013) を参照]。さらに、本研究課題と関連する洋書を翻訳し、和書として出版した [手良向・大門 (2014) を参照]。さらに、本研究課題では、主に抗がん剤の用量制限毒性をある一定頻度に抑える用量の探索のためのデザインを提示したが、抗がん剤の腫瘍縮小効果を標的にした用量探索デザインの開発にも応用可能ないくつかの成果も収めた [Teramukai, Daimon, Zohar (2012, 2015)]。

これらの成果は、抗がん剤及びそれを中心とする集学的治療法の用量探索研究のデザインやデータ解析におけるパラダイムシフトに寄与するものと思われる。本研究課題が引き続き深耕されれば、我が国及び国外のがん対策の基盤の確立と発展に微力ながら貢献できそうである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

- (1) Teramukai, S., Daimon, T. and Zohar, S. (2015). An extension of Bayesian predictive sample size selection designs for monitoring efficacy and safety. *Statistics in Medicine* (in press) (査読有).
- (2) 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. 38, 67-76 (査読無).
- (3) 五十川直樹, 大門貴志, 後藤昌司 (2013). 臨床評価における Bayes 流接近法 (2). *日本心血管インターベンション治療学会誌* 5, 124-135 (査読無).
- (4) Daimon, T. and Zohar, S. (2013). An adaptive model switching approach for phase I dose-finding trials. *Pharmaceutical Statistics* 12, 225-232 (査読有).
- (5) Teramukai, S., Daimon, T. and Zohar, S. (2012). A Bayesian predictive sample size selection design for single-arm exploratory

clinical trials. *Statistics in Medicine* 31, 4243-4254 (査読有).

- (6) 大門貴志 (2012b). 連続再評価法とその周辺 (II) 連続再評価法の修正・拡張版と関連デザイン . *計量生物学* 33, 31-76 (査読有).
- (7) 大門貴志 (2012a). 連続再評価法とその周辺 (I) 連続再評価法とは . *計量生物学* 33, 1-29 (査読有).

〔学会発表〕(計1件)

- (1) 大門貴志. 用量探索試験における連続再評価法とその周辺. 統計関連学会連合大会, 2013年9月9日, 大阪大学 (大阪府・豊中市).

〔図書〕(計2件)

- (1) Daimon, T., Hirakawa, A. and Matsui, S. (2015). Phase I Dose-finding Designs and Their Applicability to Targeted Therapies. In *Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine* (eds. S. Matsui, M. Buyse, R. Simon). Chapman and Hall/CRC Press, 53-70.
- (2) 手良向聡, 大門貴志 (2014). 臨床試験デザイン：ベイズ流・頻度流適応的デザイン, *メディカルパブリケーションズ*, 1-345.

6. 研究組織

- (1) 大門 貴志 (Takashi Daimon)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：40372156