

氏 名 小島 将裕

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 2318 号

学位授与の日付 2022 年 3 月 24 日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 モデル補助デザインを適用したがん第 I 相用量探索試験の
早期完了に関する研究

論文審査委員 主 査 鎌谷 研吾
統計科学専攻 准教授
野間 久史
統計科学専攻 准教授
栗木 哲
統計科学専攻 教授
五所 正彦
筑波大学 医学医療系 教授

(様式3)

博士論文の要旨

氏 名 小島 将裕

論文題目 モデル補助デザインを適用したがん第 I 相用量探索試験の早期完了に関する研究

はじめに

がんの第 I 相用量探索試験の主目的は最大耐用量を特定することである。第 I 相用量探索試験では、1 コホートあたり数例の患者を登録し、各患者に試験薬を投与する。コホート内の全ての患者の安全性の評価を終えた後に、毒性が発現した患者数に応じて次のコホートの用量を決定する。用量調整を繰り返し、予定していた安全性の評価を全て終えた時点で毒性の発現数に応じて最大耐用量を特定する。最大耐用量を特定するためのデザインは、アルゴリズムデザイン、統計モデルデザイン及びモデル補助デザインがある。モデル補助デザインはアルゴリズムデザインの単純な用量調整アルゴリズムと統計モデルデザインの最大耐用量の特定に関する優れた性能を合わせたデザインである。ただし、モデル補助デザインは投与例数がサンプルサイズに到達するまで試験を完了できない。したがって、投与量の用量調整が安定した場合でも試験を完了できない。また、最大耐用量付近の用量では毒性が一定の割合で発現することから、最大耐用量付近で投与を続けることは倫理的でない。本論文では、モデル補助デザインを用いた第 I 相用量探索試験に対して試験の途中で投与量の維持確率が事前に定めた閾値を超えた場合に試験を早期に完了できる方法を提案する。まず、モデル補助デザインの中でもベイズ最適区間デザインの早期完了法を提案し、その他のモデル補助デザインである修正済み毒性確率区間デザイン及びキーボードデザインを含むモデル補助デザイン全体に対する早期完了法を提案する。

方法

ベイズ最適区間デザインは、投与量の調整ルールが一定である局所ベイズ区間最適デザインと用量の調整ルールが変動する広域ベイズ区間最適デザインがある。それぞれのデザインには投与例数に応じて増量・減量を判断するための毒性発現例数が定められている。局所ベイズ区間最適デザインでは、増量・減量を判断するための毒性発現割合が一定で、広域ベイズ区間最適デザインは変動することが特徴である。早期完了は、まだ投与されていない全ての症例に対して頻度論の観点及びベイズ論の観点から投与量の維持確率に基づいて判断される。頻度論では、観測された毒性データを用いて毒性割合を推定し、二項分布に基づいた投与量の維持確率を与える。ベイズ論では、ベータ事前分布に観測された毒性データを用いて、ベータ二項事後予測分布導出し、まだ投与されていない全ての症例に対して投与量の維持確率を与える。

モデル補助デザイン全体に適用を可能とした早期完了法は、最大耐用量の推定精度を保つためベイズ論に基づいた投与量の維持確率を用いて早期完了を判断する。実際に行われた二つの臨床試験に対してモデル補助デザインを適用した場合の早期完了法の性能を確認

した。一つ目の試験は外科的完全切除後の炎症性または局所再発乳がん患者の胸壁および局所リンパ節を対象とした第 I 相の TBCRC 024 試験であった。二つ目の試験は移植後の再発に対するレナリドミドとアザシチジンの併用投与の忍容性と活性を検討した第 I 相の VIOLA 試験であった。

シミュレーション研究を用いてベイズ最適区間デザインの早期完了法及びモデル補助デザイン全体に拡張された早期完了法の性能を評価した。ベイズ最適区間デザインの早期完了法のシミュレーション研究の評価項目は最大耐用量の特定割合、平均投与例数であった。モデル補助デザイン全体に調整された早期完了法では、最大耐用量の特定割合、早期完了割合、投与例数の削減率を評価した。

結果

実際の試験に早期完了を適用した結果は、TBCRC 024 試験では、ベイズ最適区間デザイン、修正済み毒性確率区間デザイン及びキーワードデザインの全てのデザインで早期完了が適用された。VIOLA 試験では、修正済み毒性確率区間デザインで早期完了は適用されたが、ベイズ最適区間デザイン及びキーワードデザインでは実際に選ばれた最大耐用量よりも高い用量に最大耐用量がある可能性を示したため早期完了が判断されなかった。ただし、VIOLA 試験の実際に選ばれた最大耐用量は毒性の発現割合が目標の毒性レベルより低かった。したがって、ベイズ最適区間デザイン及びキーワードデザインが示したように最大耐用量はより高い用量であった可能性があることがわかった。

ベイズ最適区間デザインの早期完了法のシミュレーション結果は、局所ベイズ最適区間デザインの早期完了法の特定割合が頻度論及びベイズ論共に早期完了法を適用しない場合とほとんど差がなかった。平均投与例数については、毒性割合が低い場合にサンプルサイズと比べ投与例数が 50%削減されることがわかった。広域ベイズ最適区間デザインの早期完了法の特定割合は頻度論においては特定率が最大で 8%ほど低く、ベイズ論においてはほとんど変化がなかった。ただし、平均投与例数は頻度論において 9 例から 18.7 例減ることがわかった。

モデル補助デザイン全体に拡張された早期完了法のシミュレーション結果は、修正済み毒性確率区間デザインの最大耐用量の特定割合が早期完了法を適用していないデザインと比べ最大で 10%ほど下がるがあった。ベイズ最適区間デザイン及びキーワードデザインの最大耐用量の特定割合はほとんど変わらないことが確認された。修正済み毒性確率区間デザインの最大耐用量の特定割合が低かった理由としては、修正済み毒性確率区間デザインの用量維持区間が広いため投与量の維持確率が高くなり最大耐用量の推定精度が十分でないにもかかわらず早期完了が行われたと考えられた。早期完了割合は 50%から 90%であった。投与例数の削減率は 20%から 60%であった。

考察

ベイズ最適区間デザインの早期完了法は毒性割合が低い場合には全ての方法で早期完了が行われた。毒性割合がある程度高い場合は、広域ベイズ最適区間デザインの頻度論に基づく早期完了法が投与例数を多く削減できたが最大耐用量の特定割合を下げることもわかった。モデル補助デザイン全体に拡張された早期完了法は修正済み毒性確率区間デザイン

において性能が安定しない場合があったが、ベイズ最適区間デザイン及びキーワードデザインでは性能が安定していることを確認した。特に、モデル補助デザインの中でも用量調整ルールが一番単純なベイズ区間最適デザインに調整された早期完了法を適用したとしても最大耐用量の特定割合はほとんど変わらなかったことからベイズ区間最適デザインに調整された早期完了法を適用することを推奨する。

博士論文審査結果

Name in Full
氏 名 小島 将裕

Title
論文題目 モデル補助デザインを適用したがん第 I 相用量探索試験の早期完了に関する研究

【論文の概要】

提出された論文は、がんの新薬開発における第 I 相臨床試験の早期完了法を提案するものである。早期完了が可能になれば人的、金銭的成本が削減できるが、精度を悪化させるリスクが有る。申請者は、新しく開発されたモデル補助デザインにおいて、試験途中段階のデータの逐次解析の結果から、統計的な効率を保持しつつ試験を早期完了するための方法を考案した。和文で書かれており、全 6 章と付録による計 92 頁からなる。

第 1 章は、本論文の序章である。がんの第 I 相臨床試験の方法論に関する背景、および、本研究で新たに提案する方法についての概要が述べられている。第 2 章では、がんの第 I 相用量探索試験において、試験薬剤の最大耐用量を特定することを目的としたさまざまな試験デザインの解説がなされている。第 3 章で、新薬開発における早期完了の必要性について、倫理的・科学的観点からの説明がなされている。第 4 章において、モデル補助デザインの代表的な試験デザインのひとつであるベイズ区間最適デザインにおいて、新たに提案した早期完了法について述べられている。提案する早期完了法は、試験途中で行われる逐次解析から、以後の試験参加者における用量の維持確率を求め、その推定値に基づいて試験を早期完了するか意思決定を行うものである。頻度論およびベイズ流の方法がそれぞれ提案されている。頻度論による方法では、途中段階で観察された毒性データを用いて毒性発現割合を推定し、それをもとに二項分布に基づく用量の維持確率を算出する。ベイズ流による方法では、二項分布に共役なベータ分布を事前分布に設定し、逐次解析においてベータ二項分布による事後予測分布を求め、以後の患者に対しての用量の維持確率を算出する。シミュレーション実験による評価の結果、提案する方法は、従来の方法と同等の推定精度を確保したまま、サンプルサイズを節減できることが示された。第 5 章では、修正済み毒性確率区間デザインとキーボードデザインを含めたモデル補助デザイン全般を対象として、新たに提案した同様の早期完了法について述べられている。提案する早期完了法は、ベイズ流の方法にもとづくものである。途中段階で観察された毒性データを用いて毒性発現割合を二項分布でモデル化し、共役なベータ事前分布を導入する。構築したモデルから事後予測分布を求め、以後の患者に対しての用量の維持確率を算出し、それによって早期完了の意思決定を行うというものである。事例解析として、乳がんを対象としたバリパリブの第 I 相臨床試験 TBCRC 024 試験、および、急性骨髄性白血病・骨髄異形成を対象としたレナリドミドとアザシチジンの併用投与を評価した VIOLA 試験の 2 つの試験の解析を通して、提案した方法の有用性を示している。また、シミュレーション実験による評価の結果、提案する方法は、従来の方法と同等の推定精度を確保したまま、サンプル

サイズを節減できることが示された。第6章では、以上の新規方法と数値解析についての考察および今後の課題がまとめられている。

【論文の評価】

がんの新薬開発において、第I相用量探索試験は、試験薬の安全性に関するプロファイルを明確にするための重要な位置づけにある試験である。早期段階の試験という位置づけから、対象とする参加者数も限定的である。限られた条件のもとで毒性に関する正確な情報を得るために、さまざまな新しい試験デザインが開発されている。本研究が対象とするモデル補助デザインは、従来の試験デザインの優れた点を組み合わせて考案された新しい試験デザインであり、近年、がんの新薬開発の臨床試験で採用されつつある。しかし、モデル補助デザインは、試験薬の投与例数があらかじめ定められた例数に達するまで試験を完了することができないという制約がある。試験の途中段階で投与量の用量調整が安定していても、その事実を早期完了につなげる方法は、これまでまったく議論がされていなかった。本研究では、モデル補助デザインにおける代表的な試験デザインすべてを対象として、早期完了のための方法を新規に開発したものである。広範なシミュレーション実験および事例解析の結果、従来の方法と同等の推定精度を確保したまま、サンプルサイズを節減できることが示された。本研究で提案された方法を用いることによって、毒性評価の対象となる試験参加者を減らすことができ、また、開発における費用やリソースを大幅に節減できることが期待される。

以上のことから、本研究は、がんの新薬開発における倫理性・科学性の向上に大きく資する方法論の研究であると考えられ、審査委員会では、本論文が博士（統計科学）の学位を授与するに十分な水準を達成するものであると判定した。

【その他】

本研究の内容をまとめた研究論文が、査読付き国際学術誌 *Statistics in Medicine* 誌、*JCO Precision Oncology* 誌に掲載されている。