

Optimal Dose Selection Accounting for Patient Subpopulations in a Randomized Phase II Trial to Maximize the Success Probability of a Subsequent Phase III Trial

横浜市立大学大学院 医学研究科 高橋文博, 京都大学大学院 医学研究科 森田智視

これまでの臨床試験では、新薬の約 90 %が医薬品開発のプロセスを通過することが出来ず、その内、約 50% の医薬品が第Ⅰ相試験で失敗していることが報告されている [1]. 特に、新薬開発が第Ⅲ相試験段階まで進んだにもかかわらず、有効性不足あるいは安全性の問題で失敗に終わることがよく生じてきた [2]. 第Ⅱ相試験では、開発中薬剤の有効性と安全性のバランス (risk/benefit ratio) を分析し、第Ⅲ相試験で用いる用量の選択を最適なものにするための検討が行われる。また、薬物代謝、腎機能、肝機能の働き、年齢及び性別などの様々な患者個人要因で構成された部分集団によって至適用量が異なるかについても重要な検討事項となる [3]. よって、その分析は多岐にわたり、得られた結果に基づく判断基準は複雑にならざるを得ない。第Ⅱ相試験計画当初の対象集団全体では、用量に対する有効性の反応関係もそれほど明確ではなく安全性面も懸念されるものの、適切に部分集団に試験対象を絞り込むことで最適な用量を明確に選択することも可能な場合もあるだろう。いかなる対象集団においても期待した有効性が得られず、安全性による懸念も大きい場合には、当該試験治療薬の開発を中止する判断が望ましいであろう。

本研究では、試験治療薬の有効性エンドポイントと安全性エンドポイントを同時に評価し、次の第Ⅲ相試験で検討すべき最適な用量と試験対象集団を決定する為、以下のようなベイズ流決定理論の枠組みを用いて、ベイズ流ランダム化第Ⅱ相試験デザインを提案する。両エンドポイントとも正規分布に従う連続値を想定する。第Ⅱ相試験で観測されたデータ Y_2 を与えたうえで、未知パラメータ θ を推定し、更に第Ⅲ相試験のデータ Y_3 を予測する。このとき、決定空間 A における候補となる決定要素 d 、未知パラメータ θ 及び第Ⅲ相試験データの予測値 Y_3 の値をもった Utility 関数 $u(d, \theta, Y_3 | Y_2)$ を用いて、以下を満たす最適な決定 $d^* \in \{g^*, d^*\}, Stop$ を求める。ただし、 g^*, d^* は第Ⅲ相試験で検討する最適な対象集団及び用量とする。また、 $Stop$ は第Ⅲ相試験へ移行しないことを意味する。

$$d^* = \operatorname{argmax}_{d \in A} \int \int u(d, \theta, Y_3 | Y_2) d\theta dY_3.$$

用量－有効性・安全性関係が部分集団間で異なり、その結果最適用量も異なる場合も考える。また、部分集団を規定する患者背景因子については、一つの重要な候補因子に絞り込めた状況を考える。用量－反応関係においては、フレキシブルな用量反応カーブに対応することができる Normal dynamic linear model [4] を拡張し、有効性と安全性の 2 つの反応を同時に扱うため、2 つのエンドポイントの相関を考慮した First-order Bivariate normal dynamic linear model を適用する。また、第Ⅲ相試験へ Go/No go decision への判断及び第Ⅲ相試験で検討する対象集団及び至適用量を決定する為、有効性及び毒性におけるプラセボに対する試験治療薬の平均パラメータの差、第Ⅲ相試験の統計的優越性の予測、第Ⅲ相試験における安全性許容確率、第Ⅲ相試験のベイズ流被験者数、マーケットの対象患者数を考慮した Utility 関数を導入し、ベイズ流意思決定を行う。提案法のシミュレーション結果は当日提示する。

参考文献

- [1] Woodcock, J., and Woosley, R. (2008). The FDA Critical Path Initiative and Its Influence on New Drug Development. *Annual Review of Medicine* **59**:1-12.
- [2] Lisovskaja, V., and Burman, C. F. (2013). On the choice of doses for phase III clinical trials. *Statistics in Medicine* **32**:1661-1676.
- [3] Huang, S. M., and Temple, R. (2008). Is this the drug or dose for you?: Impact and Consideration of Ethnic Factors in Global Drug Development, Regulatory Review, and Clinical Practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **84**:287-294.
- [4] Smith, M. K., Jones, I., Morris, M. F., Grieve, A. P., and Tan, K. (2006). Implementation of a Bayesian adaptive design in a proof of concept study. *Pharmaceutical Statistics* **5**:39-50.