

抗がん剤の併用第 I 相試験における Continual Reassessment Method の事前分布の設定

ヤンセンファーマ株式会社, 筑波大学ビジネス科学研究科 柴山和弘

ヤンセンファーマ株式会社 今村大

本邦の抗がん剤の臨床開発では、国内単剤第 I 相試験を実施した後、国際共同第 III 相試験のデザインに応じて併用第 I 相試験も実施し、日本人での忍容性が確認できた後に国際共同第 III 相試験に参画となることが多い。

近年、ベイズ流モデルを応用した Continual Reassessment Method(CRM)を用いて用量-用量制限毒性関係をモデル化し、増・減量を繰り返しながら、推奨用量を推定する臨床試験デザインが広まっている。本発表では、本邦での併用第 I 相試験の計画を想定し、CRM を適用するときの事前分布の設定についての方針を示す。

単剤では日本人での忍容性が確認された治験薬 1 と治験薬 2 による併用第 I 相試験を想定した。併用することで毒性が相乗的に強まるかなど、併用効果は実際に試験を実施しないと分からない。また、第 I 相試験を実施しても、一般的に被験者数が少なく、併用効果の定量化は困難である。そこで、事前分布の設定を工夫することを検討した。

設定方針は以下となる。治験薬 1, 2 は単剤としての忍容性が確認されているので、単剤第 I 相試験の結果をそのまま用いて事前分布を設定すると、それぞれの推奨用量の組合せが併用第 I 相試験の初回用量となる場合がある。併用することで毒性の相乗効果がある場合、それぞれの推奨用量の組合せでは予想外の毒性が発現するリスクがある。一方、無情報事前分布とすると、単剤第 I 相試験を全く利用していないことになる。さらにそれぞれの推奨用量から極端に低い用量の組合せを初回投与量に設定しない限り、試験開始できる投与可能域とならない。そのため、コホート数が試験実施可能性を超えて増加し、現実的でない。そこで、それぞれの推奨用量から少し用量を下げた組合せを初回投与量とし、この場合は投与可能域となる程度に情報量を減らした事前分布を設定することで、予想外の毒性発現など被験者の安全性を考慮し、かつ現実的なコホート数となる CRM を構築する。

本発表では、ニボルマブとダラツムマブによる併用第 I 相試験を想定し、それぞれの推奨用量から 1 用量レベル下げた組合せを初回投与量として構築した CRM の挙動を確認した。

<参考文献>

- Beat Neuenschwander, Gorana Capkun-Niggli, et al. Summarizing historical information on controls in clinical trials. *Clinical Trials* 2010; 7: 5-18
- Noboru Yamamoto, Hiroshi Nokihara, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. *Investigational New Drugs* 2017; 35:207-216
- Shinsuke Iida, Kenshi Suzuki, et al. Safety and efficacy of daratumumab in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a multicenter, phase 1, dose-escalation study. *International Journal of Hematology* 2017; 106:541-551
- Wei Zhao, Harry Yang. *Statistical Methods in Drug Combination Studies*. CRC press. 2015