

MCP-Mod を用いた国際共同用量反応試験における日本人集団の例数設計法の提案

ヤンセンファーマ株式会社 生物統計部 松浦健太郎・鄭日川・白石亜矢子・斎藤有希・今村大・右京芳文

第 II 相用量反応試験では、近年用量反応モデルを用いた MCP-Mod 法[1]の使用が増えている。本発表では MCP-Mod 法を用いた日本人を含む国際共同試験において、日本人集団の例数設計について一つの基準を提案する。

MCP-Mod 法の第一段階では、候補となる M 個の用量反応モデルを用意し、多重性を考慮しながら用量反応があるかの検定を行う。第二段階では、有意だったモデルからある基準が最も良いモデルを最終的な用量反応曲線とする。一方、国際共同試験においての日本人の例数の決定方法は議論があるが、第 III 相試験で行われるような典型的な二群の比較試験については、ガイドライン[2]が提示されている。そこでは全体集団と日本人集団が同じ傾向を持つことを一貫性と呼ぶ。その判断基準として「日本人集団だけから算出された効果の点推定値 D_{jp} が 0 を超えること」が挙げられている。この一貫性はその定義から、第一種過誤の確率 α が約 0.5 となることに注意されたい。

本発表はこのガイドラインの考え方を用量反応モデルの場合に応用したものである。

一貫性の定義：本発表における一貫性は、MCP-Mod 法で採用されたモデルを m^* とすると「 m^* を全集団のデータに適用して求めた用量反応曲線 $\mu_{all}(dose)$ 」と「 m^* を日本人集団のデータに適用して求めた用量反応曲線 $\mu_{jp}(dose)$ 」が同じ傾向を持つことと考えた。具体的には、二つの用量反応曲線の誤差が前もって定めた閾値 δ より小さいかで判定した。誤差の計算方法は複数あるが[3,4]、検討の結果、投与した用量における RMSE または MAE が良いと判断された。以上より一貫性の定義は以下である：

$$\sqrt{\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K (\mu_{all}(dose_k) - \mu_{jp}(dose_k))^2} < \delta(n_{jp}) \text{ または } \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K |\mu_{all}(dose_k) - \mu_{jp}(dose_k)| < \delta(n_{jp})$$

ここで、 K は投与した用量の数（Placebo 群を含む）、 $dose_k$ は各用量の値、 n_{jp} は日本人の例数である。

$\delta(n_{jp})$ の決定：日本人の例数を n_{jp} とし、日本人以外の真の用量反応曲線を MCP-Mod の候補モデルの一つである m とし、日本人集団の真の用量反応曲線を用量反応がないフラットなモデル（帰無モデル）であると仮定した場合に、一貫性を示す確率が 0.5 となる $\delta(n_{jp}, m)$ を求める。実際の計算では「仮定した状況に基づき乱数でデータを生成し、MCP-Mod 法を適用する。有意の場合に用量反応曲線 $\mu_{all}(dose)$ と $\mu_{jp}(dose)$ を求め、この二つの曲線の誤差を求めること」を多数回繰り返し、得られた誤差の中央値を $\delta(n_{jp}, m)$ とした。本発表では、候補モデルに関する平均をとって $\delta(n_{jp}) = 1/M \sum_{m=1}^M \delta(n_{jp}, m)$ とした。

日本人の例数設計： $\delta(n_{jp})$ が決まると、日本人の例数を n_{jp} 、全体集団が従う真のモデルを m と仮定した場合の一貫性を示す確率（検出力）が求まる。現実的な設定では、 n_{jp} が増加するにつれてこの確率も増加するので、用意した M 個のすべての候補モデルに対し、一貫性を示す確率が 0.8（あるいは 0.9）を超える最小の n_{jp} を日本人の例数とするのが一つの選択肢となる。複数の設定に対して提案する基準を適用したところ、全体集団のおよそ 5%~15% が日本人の例数として適当と判断された。

[1] Bretz, F. et al. (2005) Combining Multiple Comparisons and Modeling Techniques in Dose-Response Studies. *Biometrics*, 61 (3), pp. 738-748.

[2] Ministry of Health, Labour and Welfare. Basic principles on global clinical trials. September 28, 2007. <http://www.pmda.go.jp/files/000153265.pdf>

[3] Bretz F. et al. (2018) Assessing the similarity of dose response and target doses in two non-overlapping subgroups. *Stat Med*, 37 (5), pp.722-738.

[4] Bornkamp B. et al. (2007) Innovative approaches for designing and analyzing adaptive dose-ranging trials. *J Biopharm Stat*, 17(6), pp. 965-95.