

ヒストリカルデータを利用した抗がん剤の用量設定試験デザインの性能比較

【背景】

抗がん剤の用量設定試験の主な目的は最大耐性量(MTD: Maximum Tolerated Dose)を適切に推定することである。用量設定試験は開発治験時に多く行われており、3例コホート法がよく使われている。しかし、3例コホート法はMTD推定の効率が低いことが指摘されており、それを改善するべくベイズ流のCRM法(CRM: Continual Reassessment Method)やisotonic regressionを用いるCCD法(cumulative cohort design)が提案されてきた。CCD法はCRM法に比べ計算などが簡単でありながらMTD推定の効率はほぼ変わらないことが示されている。

一方、市販後において、より毒性が少ないレジメンを開発するなどの目的で再度、用量設定試験を行う必要がある場合は、開発治験時と異なり、毒性の発現時期や発現確率などのヒストリカルデータが得られていることが多い。CRM法を用いればヒストリカルデータを反映した用量設定試験を行うことができる。また、CCD法に関してヒストリカルデータを反映させる方法は現在までに提案されていないが、手法を複雑にせず事前情報を反映させるように応用することは可能である。

【目的】

今回の課題研究では、ヒストリカルデータを用いたCRM法、CCD法の性能を検証する。また、観察期間を長くしつつ試験期間を短くする工夫の一つであるTITE-CRM法、TITE-CCD法に対する検証も合わせて行う。

【方法】

シミュレーションを3種類行った。

1. isotonic estimator の性能検証

isotonic regression を用いて得られた各用量における毒性確率の推定値とロジスティック回帰を行って得られた各用量における毒性の予測確率との比較を行った。

2. TITE-CRM 法, TITE-CCD 法の妥当性

次の被験者への投与を開始する際に、現在の被験者の毒性の観察を続けた場合と打ち切った場合、そして、現在の被験者の毒性の観察を続けつつ、次の被験者への投与を開始する場合(TITE-CRM 法, TITE-CCD 法)の MTD 推定の効率を比較した。

3. ヒストリカルデータを用いた TITE-CRM 法, TITE-CCD 法の性能検証

ヒストリカルデータを用いた際、MTD 推定の効率が上がるか検証した。

【結果】

1. isotonic estimator の性能検証

isotonic estimator とロジスティック回帰による毒性の予測確率は共に真の毒性確率とほぼ等しい値を得た。毒性がジャンプするような状況では isotonic estimator の方がより正確に推定可能であった。

2. TITE-CRM, TITE-CCD 法の妥当性

観察期間を途中で打ち切って次の被験者への投与を行うと MTD 推定が aggressive になる一方で、TITE-CRM 法, TITE-CCD 法の場合は aggressive にならなかった。

3. ヒストリカルデータを用いた TITE-CRM 法, TITE-CCD 法の性能検証

TITE-CRM 法は、存在するヒストリカルデータが正確であったとしても、事前の毒性の予想が外れている場合は、ヒストリカルデータの量が多いほど、MTD 推定の効率が大きく下がるのが分かった。一方で、CCD 法の場合は、ヒストリカルデータが正確であれば、MTD 推定の効率が高くなることを示せた。なお、ヒストリカルデータが正確でない場合も多少のずれであれば、MTD 推定の効率が大きく落ちることがないことも確認できた。

【考察】

TITE-CRM 法は本来は、事前の毒性予想が外れても適切に MTD 推定をできることが多いが、ヒストリカルデータを反映させると、その頑健性が失われ、事前予想が MTD 推定に影響を大きく及ぼすことが分かった。また、TITE-CCD 法はヒストリカルデータを反映させると、多くの場合で MTD 推定の効率が上昇することが分かった。

【参考文献】

1. Le Tourneau C, Lee J, Siu L. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:708-20.
2. Oquigley J, Pepe M, Fisher L. Continual Reassessment Method - A Practical Design for Phase-1 Clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990;46:33-48.
3. Ivanova A, Flournoy N, Chung Y. Cumulative cohort design for dose-finding. *Journal of Statistical Planning and Inference* 2007;137:2316-27.
4. Arai W, Hosoya Y, Hyodo M, et al. Alternate-day oral therapy with TS-1 for advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2004;9:143-8.
5. Morita S. Application of the continual reassessment method to a phase I dose-finding trial in Japanese patients: East meets West. *Statistics in Medicine* 2011;30:2090-7.
6. Cheung YK, Chappell R. Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities. *Biometrics* 2000;56:1177-82.