

2017年2月28日

東京大学大学院 第1回生物統計情報学セミナー

日本の医薬品開発における 最近の統計的課題 ～がん領域を中心に～

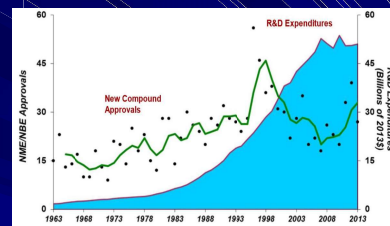
平川晃弘



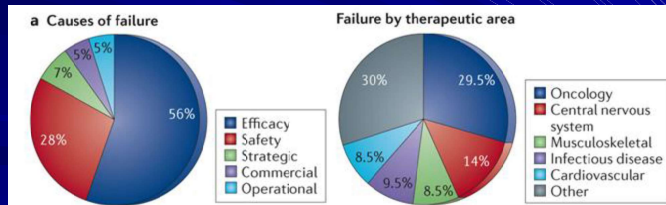
名古屋大学医学部附属病院
先端医療・臨床研究支援センター

1

医薬品開発の現状



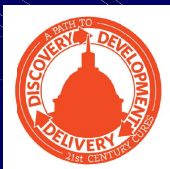
http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CS_DD_briefing_on_RD_cost_study_Nov_18_2014.pdf



Arrowsmith and Miller. Nat Rev Drug Discov 2013;12:569

2

The 21st Century Cures Act



Subtitle C Modern Trial Design and Evidence Development	
Sec. 3021. Novel Clinical Trial Designs.	Requires FDA to hold a public meeting and issue guidance documents that would assist sponsors in incorporating <u>adaptive designs and novel statistical modeling</u> into new drug applications.
Sec. 3022. Real World Evidence.	Requires FDA to evaluate the use of <u>real world evidence</u> to help support the approval of a new indication for a previously approved drug and to help support or satisfy post-approval study requirements.
Sec. 3023. Protection of Human Research Subjects.	<ul style="list-style-type: none">Requires the Secretary of HHS to harmonize differences between the human subject regulations under the Common Rule and the Federal Food Drug and Cosmetic Act.Streamlines the institutional review board process for trials that are being conducted at multiple sites.
Sec. 3024. Informed Consent Waiver or Alteration for Clinical Investigations.	Provides FDA the flexibility to waive or alter informed consent requirements for clinical trials with minimal risk, similar to existing flexibility for HHS and NIH under the Common Rule.

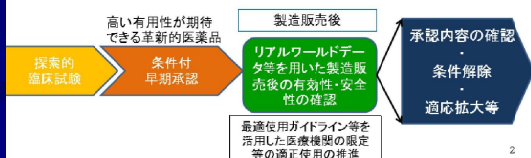
<https://energycommerce.house.gov/cures>

3

条件付き早期承認制度

薬事に関するハイレベル(局長級)官民政策対話
平成29年1月30日の対話のポイント
条件付き早期承認制度に向けて

- 承認条件では、リアルワールド・データ等(※)の利活用も含めた合理的で科学的に意義のある製造販売後データによる有効性・安全性の確認を行い、承認内容の確認や適応拡大を行う仕組みを明確化するための必要な制度改正を行う。
- ※ 医療情報データベース(MID-NET)事業やクリニカル・イノベーション・ネットワークのレジストリーの活用等を含む。
- 同時にレギュラトリーサイエンスに基づく「最適使用ガイドライン」の設定も合わせて「条件付き早期承認」制度を推進する。
- これに向けて官民の実務レベルで協議し、夏頃までに「条件付き早期承認」の新制度で実施する具体的な内容を固める。

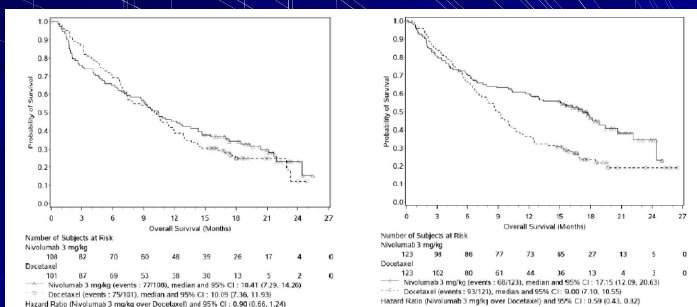


<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000150242.pdf>

4

サブグループ解析

PD-L1発現率(1%未満・以上)別の結果



CA209057試験のPD-L1発現率別でのOSの中間解析のKaplan-Meier曲線
(左図: PD-L1 < 1%の患者集団、右図: PD-L1 ≥ 1%の患者集団)

<http://www.pmda.go.jp/files/000216373.pdf>

5

投与対象患者

添付文書以外での注意喚起

④ 本剤は海外第Ⅲ相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。

- PD-L1発現率が1%未満であることが確認された非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。(注2)
- ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)のコンパニオン診断薬(販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」)によりPD-L1発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬(販売名: PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」)による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

6

パラダイムシフト

- 従来の方法論では臨床試験の不確実性への対処に限界

1. より柔軟な方法論の利用

- アダプティブデザイン
- ベイズ流アプローチ

2. 臨床試験以外のデータを活用

- リアルワールドデータ
 - 疾患レジストリー, MID-NET

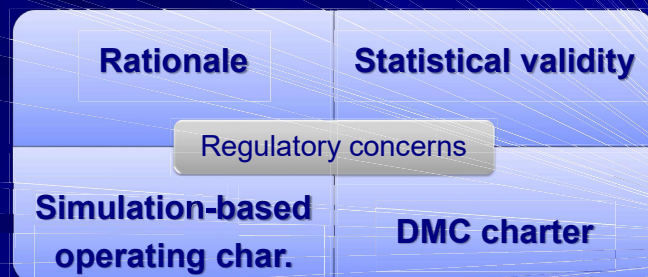
7

アダプティブデザインの本格化

The Changing Face of Clinical Trials



A collection of articles that examine the current challenges in the design, performance, and interpretation of clinical trials.

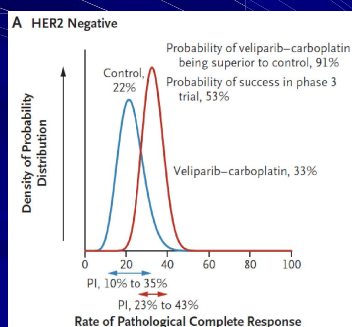


Bhatt and Mehta. N Engl J Med 2016;375:65-74 8

ベイズ流デザインの成功事例

■ I-SPY 2 試験

- 乳癌を対象としたアダプティブ多群比較第2相試験
- 事後分布による評価



Park et al. N Engl J Med 2016;375:11-22

Rugo et al. N Engl J Med 2016;375:23-34

Harrington and Parmigiani N Engl J Med 2016;375:7-9

9

リアルワールド(データ)への期待

■ “Pragmatic trial” の提唱

Ware and Hamel. N Engl J Med 2011;364:1685-1687
Ford and Norrie. N Engl J Med 2016;375:454-463

■ 疾患レジストリーの利活用

1. 市場性調査
2. 患者登録
3. 対照群(自然歴)
4. 市販後調査

■ 医療情報データベース(MID-NET)

- 副作用報告の改善, 安全対策

10

日本が世界から取り残されないように

- 臨床試験の原則を守りつつ, 新しい方法論の使用経験を増やしていく必要

1. 希少がん領域の医師主導治験
2. 疾患レジストリーの利活用
3. 分子標的薬の第1相用量探索試験

11

希少がん領域におけるベイズ流デザインの利用

平成28年度「臨床研究・治験推進研究事業」
米盛勸(代表)
がん領域Clinical Innovation Network事業による
超希少がんの臨床開発と基盤整備を行う総合研究

12

抗がん剤申請データパッケージ

- 2004.4-2015.3 までに承認された103品目

Type	第3相試験		第2相試験		第1相試験	合計
	国際共同	外国	外国	国内	国内	
1	○				○	10
2	○				×	14
3	×	○		○	○	24
4	×	○		○	×	14
5	×	○		×	○	7
6	×	×	○	○		4
7	×	×	○	×	○	5
8	×	×	×	○		25

Hirakawa et al. Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science 2015; 46:714-720 (in Japanese)

13

がん第2相試験

- 慣例的に奏効割合を主要評価項目とした単群試験を実施
- 希少がん領域においては、目標症例数の集積が困難、または試験が長期化する可能性
- ベイズ流デザインの特性を活かして、この問題を解決

14

肉腫に対する医師主導治験

- 全悪性腫瘍の1%
 - 骨肉腫と軟部腫瘍
 - 50以上のサブタイプ(組織亜型)
- 悪性軟部腫瘍
 - 100,000人あたり3人
 - 3つの既承認薬
 - pazopanib, trabectedin, eribulin

http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/01_about/sarcoma/

15

MITF関連腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬

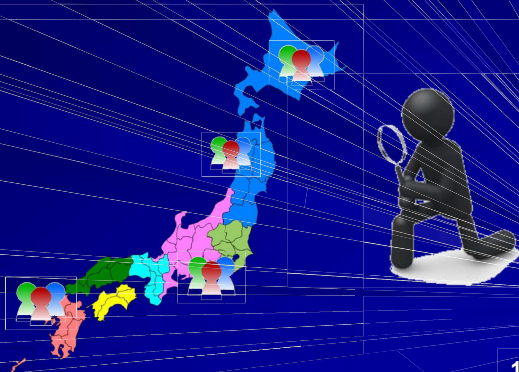
- 小眼球症関連転写因子(microphthalmia transcription factor; MITF)関連腫瘍
 - 明細胞肉腫(Clear cell sarcoma; CCS)
 - 胞巣状軟部肉腫(Alveolar soft part sarcoma; ASPS)
 - 全肉腫の1%未満
- ニボルマブが有効である可能性

Goldberg et al. Clin Cancer Res 2015; 21:3178-3186

16

Challenging

- 一定期間内に、患者さんを見つけ、登録し、治療をして、評価をすることは容易ではない



17

OSCAR trial

- A clinical trial of nivolumab (Opdivo®) in patients with unresectable Clear cell sarcoma and Alveolar soft part sarcoma: OSCAR trial
- New challenges
 1. Clinical Innovation Network (CIN)による患者登録
 2. ベイズ流デザインの利用
 3. レジストリーデータを対照群として利用

18

典型的なP2試験

- 主要評価項目: 奏効率
- 閾値奏効率 = 5%
- 期待奏効率 = 30%
- 有意水準(両側) = 5%
- 検出力 = 90%



必要症例数 = 20
(20例で評価することが原則)

19

奏効率の評価方法

- 20例を集積することが原則
- 95%信頼区間の下限が閾値奏効率を上回ることを確認

症例数	奏効例	奏効率	95%CI
20	3	0.15	(0.032, 0.379)
20	4	0.20	(0.057, 0.437)
20	5	0.25	(0.087, 0.491)

20

研究班の懸念

- 登録期間である2年で20例を集積することが困難かもしれない
- 登録開始後2年の時点で、一定の症例が集積されていれば、有効性評価を行いたい
- ベイズ流デザインを活用
 - Thall PF and Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIb clinical trials. Biometrics, 1994;50:337-349.

21

記号表記

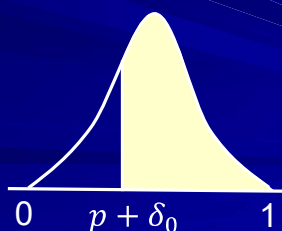
- 標準治療の奏効率: θ_S
 - θ_S に対する事前分布: $\text{Beta}(a_S, b_S)$
 - $\mu = a_S / (a_S + b_S)$, $v = \mu(1 - \mu) / (a_S + b_S + 1)$
- 試験治療の奏効率: θ_E
 - θ_E に対する事前分布: $\text{Beta}(a_E, b_E)$
- 標準治療に対する上乗効果: δ_0
 - 治験の場合は, $\delta_0 = 0$ が多い
- 最小登録例数: n_{\min}
- 最大登録例数: n_{\max}

22

事後確率の計算

- $n (=1, \dots, n_{\max})$ 例時点で奏効が x 例の場合の事後確率

$$\Pr(\theta_E > \theta_S + \delta_0 | X_n = x \text{ out of } n) = \int_0^{1-\delta_0} \{1 - F(p + \delta_0; a_E + x, b_E + n - x)\} f(p; a_S, b_S) dp$$



23

境界奏効例数の計算

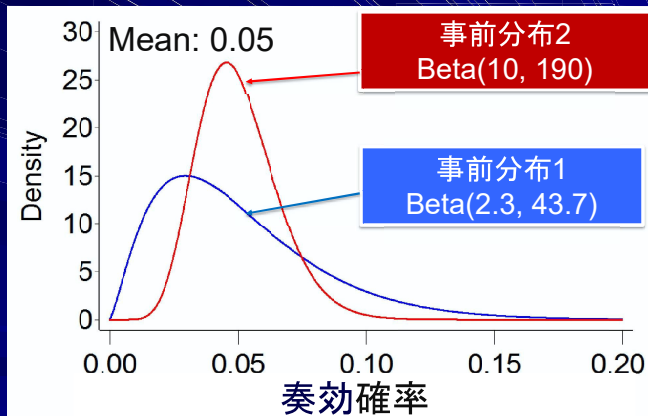
$$U_n = \Pr(\theta_E > \theta_S + \delta_0 | X_n = x \text{ out of } n) \geq p_U \text{ を満たす最小の } x$$

$$L_u = \Pr(\theta_E > \theta_S + \delta_0 | X_n = x \text{ out of } n) \leq p_L \text{ を満たす最大の } x$$

- Decision rule
 - $X_n \geq U_n \Rightarrow \text{stop (promising)}$
 - $X_n \leq L_u \Rightarrow \text{stop (not promising)}$
 - $L_u < X_n < U_n \ \& \ n < n_{\max} \Rightarrow \text{continue}$

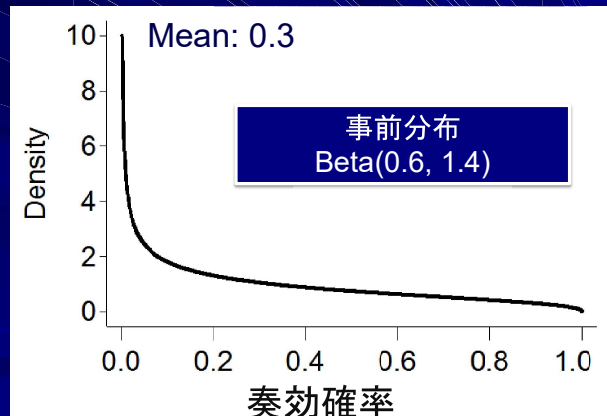
24

閾値奏効率の事前分布



25

期待奏効率の事前分布



26

必要奏効例数

n	事前分布1 Beta(2.3, 43.7)		事前分布2 Beta(10, 190)	
	L	U	L	U
$n_{\min} = 15$.	3	.	3
16	.	3	.	3
17	.	3	.	3
18	.	4	.	3
19	.	4	.	3
20	.	4	.	3
21	.	4	.	3
22	.	4	.	4
23	.	4	.	4
24	.	4	.	4
$n_{\max} = 25$.	4	.	4

27

頻度流動作特性

Simulated α error rate

- 事前分布1: 0.0559
- 事前分布2: 0.0757

検出力

- 15例: 0.703
- 25例: 0.910

28

Clopper-Pearson 95%信頼区間

n	奏効例	奏効率	95%信頼区間
15	3	0.200	(0.043, 0.481)
16	3	0.188	(0.040, 0.456)
17	3	0.176	(0.038, 0.434)
18	3	0.167	(0.036, 0.414)
19	3	0.158	(0.034, 0.396)
20	3	0.150	(0.032, 0.379)
21	3	0.143	(0.030, 0.363)
22	4	0.182	(0.052, 0.403)
23	4	0.174	(0.050, 0.388)
24	4	0.167	(0.047, 0.374)
25	4	0.160	(0.045, 0.361)

29

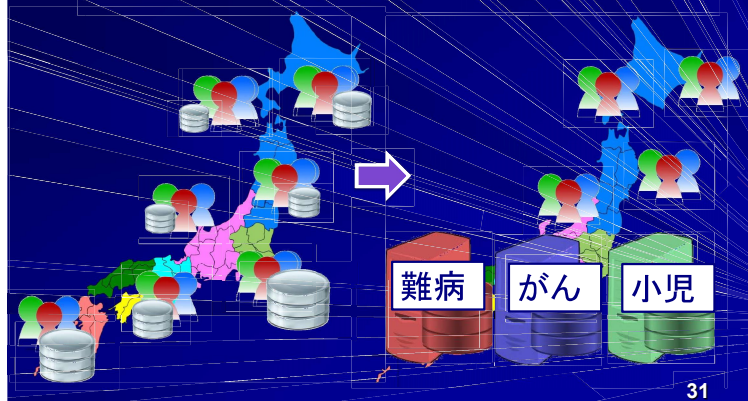
疾患レジストリの活用

平成28年度「医薬品開発に活用する疾患登録システム(患者レジストリ)の研究開発」
祖父江元(代表)
筋萎縮性側索硬化症患者の疾患登録システムの研究開発

30

なぜレジストリなのか？

- 誰が、どこに、どのような状態でいるのか？



31

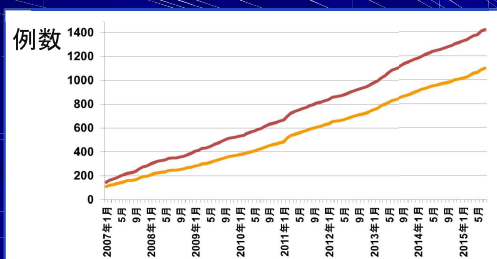
レジストリへの期待

1. 市場性調査
 - 患者数、地域分布などから、開発可能性を検討
2. 患者登録
 - 小集団であっても迅速にリクルート
3. 対照群(自然歴)
 - 単群試験の対照群
4. 市販後調査
 - リスク管理計画、副作用データ収集

32

Japanese Consortium for ALS research

- 多施設共同ALS患者コホート
- 前向き臨床像を把握
- 遺伝子、不死化細胞、生体試料リソースを蓄積
- 全国30施設が参加
- ALS患者1137例、コントロール337例



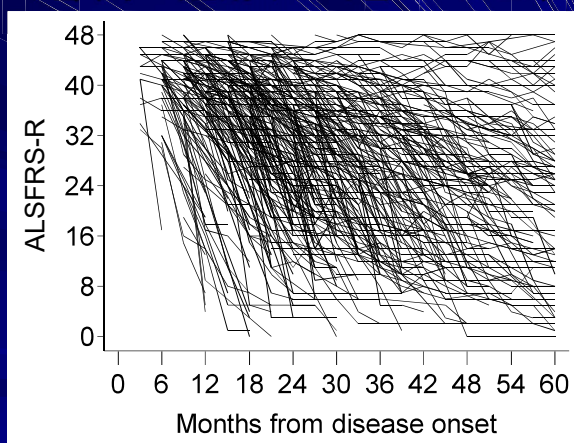
33

ALS機能評価スケール

- ALS Functional Rating Scale
 - ALS重症度スケール
 - 言語、唾液分泌、嚥下、書字、摂食、着衣、寝床、歩行、階段、呼吸症状を0~4点で評価
 - 0~48点(0が最も重症)
- 主要評価項目として利用
- 3カ月に1度、電話調査

34

5年間の追跡データ(N = 465)

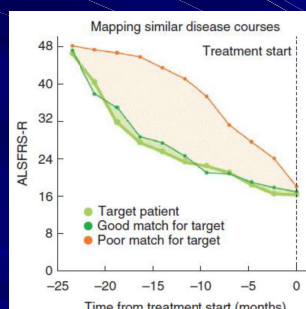


Watanabe et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:851-858

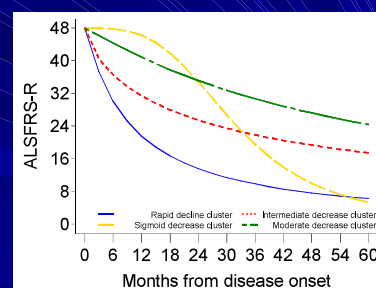
35

適切な対照は誰？

- 特定時点での病態が同じでも疾患進行のパターンが異なる可能性



Wicks et al. 2011; Nat Biotechnol. 2011;29:411-414



Watanabe et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87:851-858

36

分子標的薬の第1相用量探索試験

37

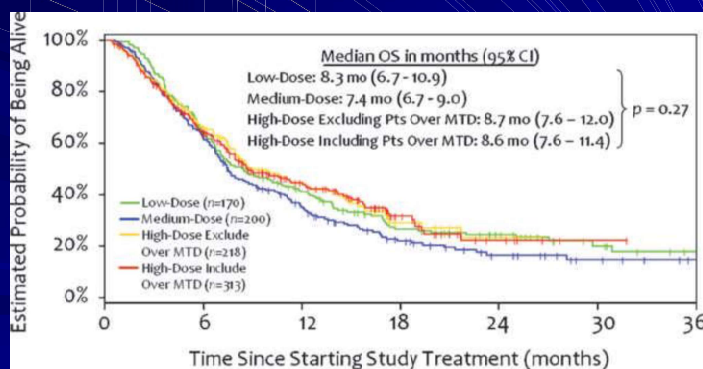
がん第1相試験の目的

- 最大耐量 (maximum tolerated dose; MTD) の同定
 - 毒性が許容できる最高用量
 - 推奨用量 (Recommended phase 2 dose; RP2D)
- 試験デザインの特徴
 - 2~6用量
 - 20~40例
 - 低用量からの漸増

38

低用量も悪くない？

- 2004年-2008年にMD Anderson Cancer Center で実施された第1相試験: 24試験

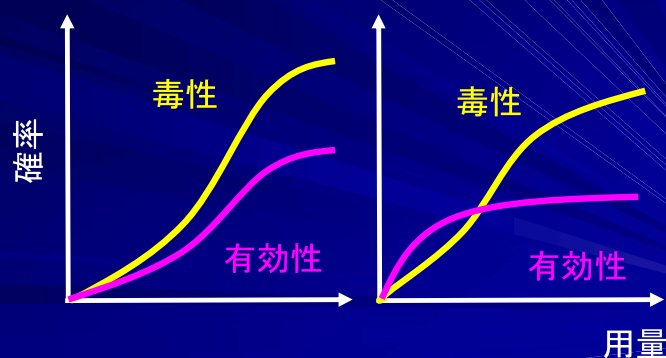


Jain et al. Clin Cancer Res 2010; 16:1289-1297 39

用量反応

細胞障害薬

分子標的薬



40

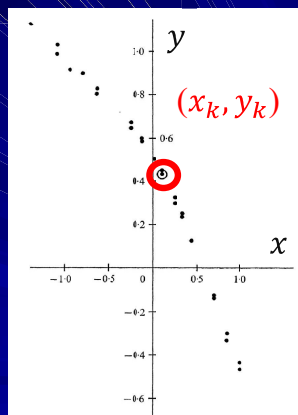
Change-point model

$$Y_i \sim N(\mu_i, \tau)$$

$$\mu_i = \begin{cases} \alpha + \beta_1(x_i - x_k) & \text{if } i \leq k \\ \alpha + \beta_2(x_i - x_k) & \text{otherwise} \end{cases}$$

$\alpha, \beta_1, \beta_2, \tau$: パラメーター

k : change point



Bacon and Watts. Biometrika 1971;58:525-534.

41

用量探索法への応用

		Y_T		
		0	1	
Y_E	0	π_{00}	π_{01}	$1 - \pi_E$
	1	π_{10}	π_{11}	π_E
		$1 - \pi_T$	π_T	1

$$\Pr(y_{Ei}, y_{Ti}) = \prod_{j=0}^1 \prod_{k=0}^1 [\Pr(Y_{Ti} = k | Y_{Ei} = j) \Pr(Y_{Ei} = j)]^{y_{ijk}}$$

$$y_{i00} = (1 - y_{Ei})(1 - y_{Ti}), j = 0, k = 0 \quad y_{i11} = y_{Ei}y_{Ti}, j = 1, k = 1$$

$$y_{i10} = y_{Ei}(1 - y_{Ti}), j = 1, k = 0 \quad y_{i01} = (1 - y_{Ei})y_{Ti}, j = 0, k = 1$$

Sato et al. Stat Med. 2016 35:4093-4109

42

毒性の条件付き確率

$$\Pr(Y_{Ti} = 1 | Y_{Ei} = 0) = \pi_{T|Y_E=0}(x_i; \theta_0) = \frac{\exp(\alpha_0 + \beta_0 x_i)}{1 + \exp(\alpha_0 + \beta_0 x_i)}$$

$$\Pr(Y_{Ti} = 1 | Y_{Ei} = 1) = \pi_{T|Y_E=1}(x_i; \theta_1) = \frac{\exp(\alpha_1 + \beta_1 x_i)}{1 + \exp(\alpha_1 + \beta_1 x_i)}$$

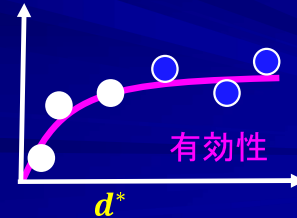
有効性と毒性が無相関: $\theta_0 = \theta_1$

Islam et al. Bulletin of the Malaysian Mathematical Sciences Society 2012; 35:845–858.

43

有効性の周辺確率

$$\Pr(Y_{Ei} = 1) = \begin{cases} \pi_E(x_i; \theta_E) = \frac{\exp(\alpha_E + \beta_E x_i)}{1 + \exp(\alpha_E + \beta_E x_i)}, & x_i \leq d^* \\ \pi'_E(x_i; \theta'_E) = \frac{\exp(\alpha'_E + \beta'_E x_i)}{1 + \exp(\alpha'_E + \beta'_E x_i)}, & x_i > d^* \end{cases}$$



44

Change point の推定

$$\mathcal{L}_{n,l}(\theta_l | D_n, d^* = d'_l) = \prod_{i=0}^n \prod_{j=0}^1 \prod_{k=0}^1 [\Pr(Y_{Ti} = k | Y_{Ei} = j) \Pr(Y_{Ei} = j)]^{y_{ijk}}$$

$$f(\theta_l | D_n, d^* = d'_l) \propto f(\theta_l) \mathcal{L}_{n,l}(\theta_l | D_n, d^* = d'_l)$$



$$\tilde{d}^* = \arg \max_{d'_1 \leq d^* \leq d'_{L-1}} \{\log \mathcal{L}_{n,l}(\hat{\theta}_l | D_n, d^* = d'_l)\}$$

45

MTDの定義を見直す

- MTD探索には、1サイクル目の毒性・有効性データのみを利用
- 2サイクル目以降の慢性的毒性により、最終的に休薬・減量
 - 十分な曝露がなく、PFS/OSが短くなる(?)
- 低用量であっても継続して投与できる用量の方が予後がよいのではないかと？
 - 相対用量強度 (relative dose intensity; RDI) をエンドポイントに！

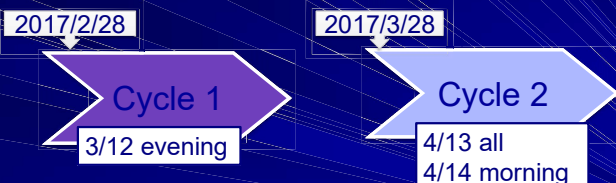
Postel-Vinay et al. J Clin Oncol 2011;29:1728-1735
Postel-Vinay et al. Eur J Cancer 2014;50:2040-2049

46

相対用量強度 (relative dose intensity; RDI)

Cycle: 200 mg/m²/Day PO in 2 DIVIDED DOSES Day1-28
=> Planned Dose: 100*BSA(m²)*2(BID)*28(day) [mg]

BSA(Body Surface Area, 体表面積)



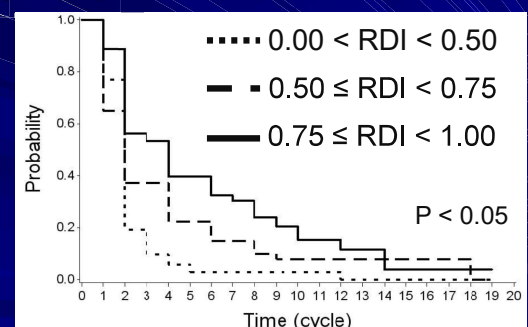
Total Dose:
200*1.87(m²)≐300
150*55(times)=8250(mg)
RDI:8250/8400=0.982

Total Dose:
200*1.87(m²)*2≐300
150*53(times)=7950(mg)
RDI:7950/8400=0.946

47

RDIと増悪までの期間

- 2000年-2012年にCTEP/NCI*で実施された第1相試験:9試験 (N = 141)



*Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) of National Cancer Institute (NCI)

Hirakawa et al. (Submitted)

48

新たな方法論の必要性

■ 毒性またはRDIの経時データに基づく

1. MTDの定義
2. 用量探索法

■ 免疫チェックポイント阻害剤の用量探索に関する課題

- 用量-毒性関係, 用量-有効性関係が線形でない
- 免疫学的最小免疫反応有効量

Postel-Vinay et al. Ann Oncol. 2016;27:214-224.

49

Paradigm shift

Adaptive Design
Bayesian Method

Real World Data

Regulation

50

ご清聴ありがとうございました。

51