

シンポジウム2 ●多施設レジストリーデータとベイズ統計

臨床試験におけるヒストリカルデータの利用

Astellas Pharma Global Development, Inc.

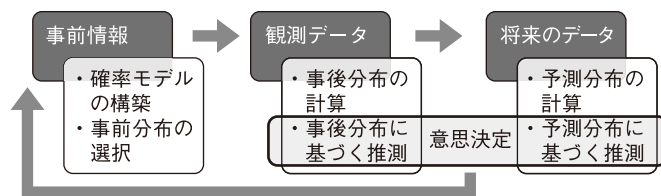
武田健太郎

新薬開発においては、まず早期の探索的試験で実際の患者における治療効果を探索した後、治療上の利益を証明するための検証的試験が実施される。その際、公表されたデータまたは既存試験の結果に基づき、新たな治療の既存治療に対する治療効果を見積り、事前に設定された有意水準および検出力を担保するような被験者数を設定する¹⁾。このように、大部分の臨床試験では既存情報が新規試験のデザイン段階で利用されている。組み入れ可能な患者数が限られたり、対照群をおいたりすることが難しい臨床試験では、既存試験において得られたデータ（ヒストリカルデータ）を直接的に利用する場合もある。たとえば、早期臨床試験、具体的にはがん領域を中心とした第I相試験や第II相試験、他領域のPOC（第IIa相）試験、あるいは医療機器の臨床試験である。近年、FDAは時間の節約および患者数の削減のために、医療機器の承認申請においてヒストリカルデータを用いた臨床試験の実施を認めている²⁾。し

かしながら、ヒストリカルデータを新規試験データと直接的に併合して用いることは、特にわが国においては、現状ではあまり積極的に行われていない。

新規試験と試験デザイン、あるいは患者背景が類似した既存試験から得られるヒストリカルデータを適切に選択して併合することができれば、新規試験において検出力の増大や治療効果の推定精度の向上が期待され、より効率の高い新治療法開発を行える可能性がある^{3,4)}。一方で、新規試験データと類似性のないデータを用いると、第一種の過誤が増大したり、治療効果の推定値にバイアスが生じたりする可能性があることが大きな問題となる。

ベイズ流アプローチは、事前情報に基づき事前分布を設定し、当該試験中に得られた情報によって逐次的に事前分布を更新し、算出される事後分布および予測分布に従って統計的推測を行う方法である（図1）。ベイズ流アプローチを用いることにより、ヒストリカルデータの類似性および不確実性を考慮



- 解釈が容易な「確率」を用いて、整合性のある推論と意思決定を行うことができる
- 標本サイズの大小によらず、事前分布（事前情報）に観察データを加え、事後分布に更新して推測することができる
- 得られた事後分布を次の事前分布とし、新たな観察データを加え、事後分布を更新することができる（今日の事後分布は明日の事前分布）
- 予測分布を用いて、試験結果を予測することができる

図1 ベイズ流アプローチにおける情報更新の反復過程

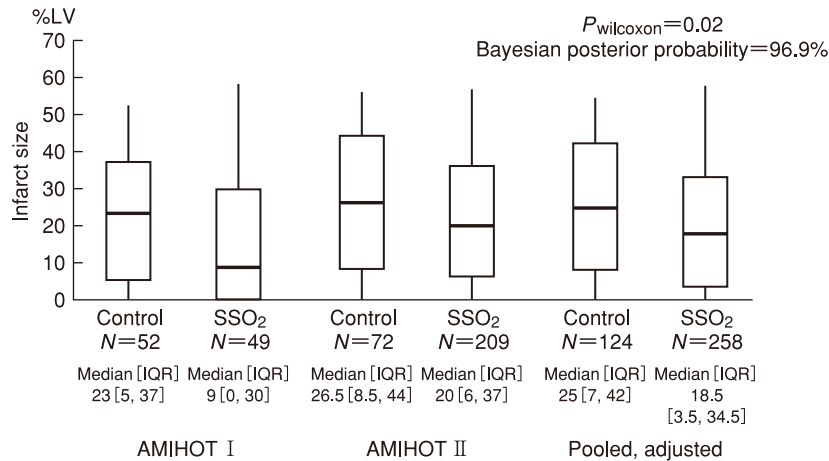


図 2 AMIHOT I および II 試験における梗塞面積の左心室に対する割合 (%) の分布 (左から AMIHOT I 試験, AMIHOT II 試験および 2 つの試験より階層モデルによって推定された事後分布。許可を得て文献 5 より改変引用)

しながら、それらの情報を事前分布として柔軟に取り込むことができる。ただし、ヒストリカルデータを新規試験の結果の推定に利用するため、新規試験における推定値にバイアスが入りうる点には注意する必要がある。

本稿では、臨床試験においてヒストリカルデータの情報を有効に活用するためのベイズ流アプローチの事例紹介を行い、利用方法全般における留意点に言及する。

1 AMIHOT I, II 試験⁵⁾

AMIHOT II 試験の前に行われた AMIHOT I 試験は、ST 上昇型心筋梗塞患者に対し、カテーテルを用いて内科的に治療を行う経皮的冠動脈形成術を行った後、冠動脈内に過飽和酸素を注入することで心室機能を改善できるかどうかを検討したランダム化比較試験である⁶⁾。本試験では、主要評価項目の 1 つである 14 日後の梗塞面積の左心室に対する割合において、統計学的な有意差は認められなかった ($P=0.30$)。しかしながら、事後的なサブグループ解析において心筋梗塞の徴候を認めてから 6 時間以内の患者に限った場合は、統計学的有意差が認められた ($P=0.030$, 図 2 左)。この結果を受けて、心筋梗塞の徴候を認めてから 6 時間以内の患者を対象に、AMIHOT II 試験が実施された。

AMIHOT II 試験では主要評価項目の解析にベ

イズ流の階層モデルが用いられ、AMIHOT I 試験のデータをヒストリカルデータとして利用している。症例数設計はシミュレーションに基づいて行われ、その結果を参考に試験群：対照群で 2.8 : 1 の不均等なランダム割付が行われた。計画時に行われた検出力計算では、5.0% の差を見出すための検出力は階層モデルでは 85.4% だったのに対し、AMIHOT II 試験のみに基づいた場合は検出力 73% であった。一方、群間に差がないという帰無仮説のもとでは、第一種の過誤はそれぞれ 5%, 5% であり、両方とも名義水準に保たれていた。

AMIHOT I 試験のデータのみ、AMIHOT II 試験のデータのみ、階層モデルを用いて併合した事後分布をそれぞれ左から図 2 の中央および右側に示す。試験群が対照群を上回っているベイズ流事後確率は 96.9% となり、試験群の有効性が示された。

この事例は承認申請にも認められた検証試験であり、第一種の過誤を名義水準に保ちながらヒストリカルデータを計画時から効率的に用いることができた事例のひとつである。

2 Secukinumab 第 II 相試験⁷⁾

Hueber ら (2012) は、クローン病患者を対象とした secukinumab の有効性および安全性を評価する臨床試験において、新規試験と適格基準が同様な患者

集団を対象とした6つの既存の臨床試験から得られたプラセボ群のヒストリカルデータを利用している。ベイズ流の階層モデルに基づき、既存試験のプラセボ群の結果を統合して予測分布を算出し、この予測分布を新規試験の有情報事前情報として利用している⁸⁾。この際、既存試験間の変動を考慮し、プラセボ群671例の結果から、20例分の情報を保持するようにプラセボ群の事前分布の情報量を調整している。このように利用しているヒストリカルデータが何例分に相当するか表現することができて直感的に理解しやすい点は、ベイズ流アプローチの利点のひとつだと考えられる。これにより、新規試験の対象患者60例を、secukinumab群40例、プラセボ群20例と2:1に配分することができ、プラセボ群の必要患者数を減少させ、secukinumabに関する情報をより多く集めることができた。

3 Continual Reassessment Method (CRM)⁹⁾

がん第I相用量探索試験では、非臨床試験の成績に基づいて新薬をがん患者に投与し、その薬剤の安全性および耐用性を評価する。その主な目的は最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) を推定し、新薬の薬物動態学および薬力学を検討し、後続の第II相試験や第III相試験での推奨用量を決定することにある。

continual reassessment method (CRM) はモデルに基づくベイズ流のデザインで、事前情報をモデルパラメータの事前分布に組み込むことでヒストリカルデータを利用することができる。しかしながら、従来は既存試験におけるMTDあるいは用量毒性関係に関する情報が得られていたとしても、試験ごとの対象集団間における用量毒性関係の潜在的な違いに対する懸念から、それらのヒストリカルデータは積極的に利用されてきてはいない。そのため、既存試験のヒストリカルデータを適切に利用し、新規試験におけるMTDの推定精度を向上させることを目的として、prior effective sample size¹⁰⁾を利用して事前分布の情報量を調整し、適切な情報量を有した事前分布を設定する方法も提案されている¹¹⁾。

4 考 察

ベイズ流アプローチを用いてヒストリカルデータ

の情報を利用する際には、ヒストリカルデータの情報をどの程度事前分布に反映させるかが重要な問題となる。事前分布を決定する方法のひとつとして専門家の意見を利用することが考えられるが、事前分布が専門家の選び方あるいは専門家の意見を利用する方法に依存するため、客観的な正当化が難しいという問題点が指摘されている。このため、FDAの医療機器ガイダンス¹²⁾では、専門家の意見によって事前分布を決定する方法を推奨していない。米国のMD Anderson Cancer Centerでは、早期臨床試験においてヒストリカルデータに基づき情報を有した事前分布を設定する際に、ヒストリカルデータの情報の20%程度を利用上限の目安としている¹³⁾。また、ヒストリカルデータの情報量を直感的に理解するための方法として、prior effective sample size¹⁰⁾を用いることも提案されている。

実際の臨床試験でヒストリカルデータを用いるためには、計画段階においてさまざまな要因を考慮に入れる必要がある。たとえば、用いるヒストリカルデータの情報が、対照治療群の情報だけなのか、治療効果に関する情報も利用できる可能性があるのか、という点を考えなければいけない。また、試験目的 (内部的な意思決定か、承認申請か、論文報告か、など) も考慮する必要がある⁸⁾。ベイズ流アプローチを実際に用いるには、研究者側にベイズ流統計学に精通した統計家が必要である。同時に、ヒストリカルデータあるいは解析手法の選択といった、試験デザインに関してもより高度な専門性が要求される¹⁴⁾。ベイズ流アプローチを利用した臨床試験結果が規制当局に受け入れられた前例がない場合、承認申請の際に問題が生じる可能性がある¹⁵⁾。たとえば、小児や希少疾患を対象とした臨床試験のように、検証的な試験においてもヒストリカルデータを積極的に活用したい状況も考えられるが、本論文で紹介した方法を検証的な試験で利用する際には、課題のひとつとして第一種の過誤の厳密な統制が求められる。そのため、ベイズ流アプローチの臨床試験への実装に際しては、規制当局との共通理解が必要である。

本稿で紹介したように、ヒストリカルデータと新規試験データを適切に組み合わせることにより、より効率の良い新治療法開発を行える可能性がある。

そのため、ヒストリカルデータの情報を定量的かつ効果的に用いることができるベイズ流アプローチに関する議論は、今後ますます重要になってくると考えられる。

文 献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課, 「臨床試験のための統計的原則」について, 医薬審第 1047 号 (平成 10 年 11 月 30 日), 1998.
- 2) Campbell G. Bayesian statistics in medical devices: innovation sparked by the FDA. *J Biopharm Stat* 2011; 21: 871-87.
- 3) Viele K, Berry S, Neuenschwander B, et al. Use of historical control data for assessing treatment effects in clinical trials. *Pharm Stat* 2014; 13: 41-54.
- 4) 武田健太朗, 大庭真梨, 柿爪智行ほか. 臨床試験におけるヒストリカルコントロールデータの利用. *計量生物学* 2015; 36: 25-50.
- 5) Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, et al. Effect of super-saturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 366-75.
- 6) O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 397-405.
- 7) Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012; 61: 1693-700.
- 8) Neuenschwander B, Capkun-Niggli G, Branson M, et al. Summarizing historical information on controls in clinical trials. *Clin Trials* 2010; 7: 5-18.
- 9) O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990; 46: 33-48.
- 10) Morita S, Thall PF, Mueller P. Determining the effective sample size of a parametric prior. *Biometrics* 2008; 64: 595-602.
- 11) Takeda K, Morita S. Incorporating Historical Data in Bayesian Phase I Trial Design: The Caucasian-to-Asian Toxicity Tolerability Problem. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2015; 49: 93-9.
- 12) Food and Drug Administration. Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials (released February 5, 2010). <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulation-andGuidance/GuidanceDocuments/ucm071072.htm> (accessed Aug 15, 2015)
- 13) Biswas S, Liu DD, Lee JJ, et al. Bayesian clinical trials at the University of Texas MD Anderson cancer center. *Clin Trials* 2009; 6: 205-16.
- 14) Gsteiger S, Neuenschwander B, Mercier F, et al. Using historical control information for the design and analysis of clinical trials with overdispersed count data. *Stat Med* 2013; 32: 3609-22.
- 15) Wiens BL, Lystig TC, Berry SM. Recent statistical contributions to medical device development. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2014; 48: 90-7.