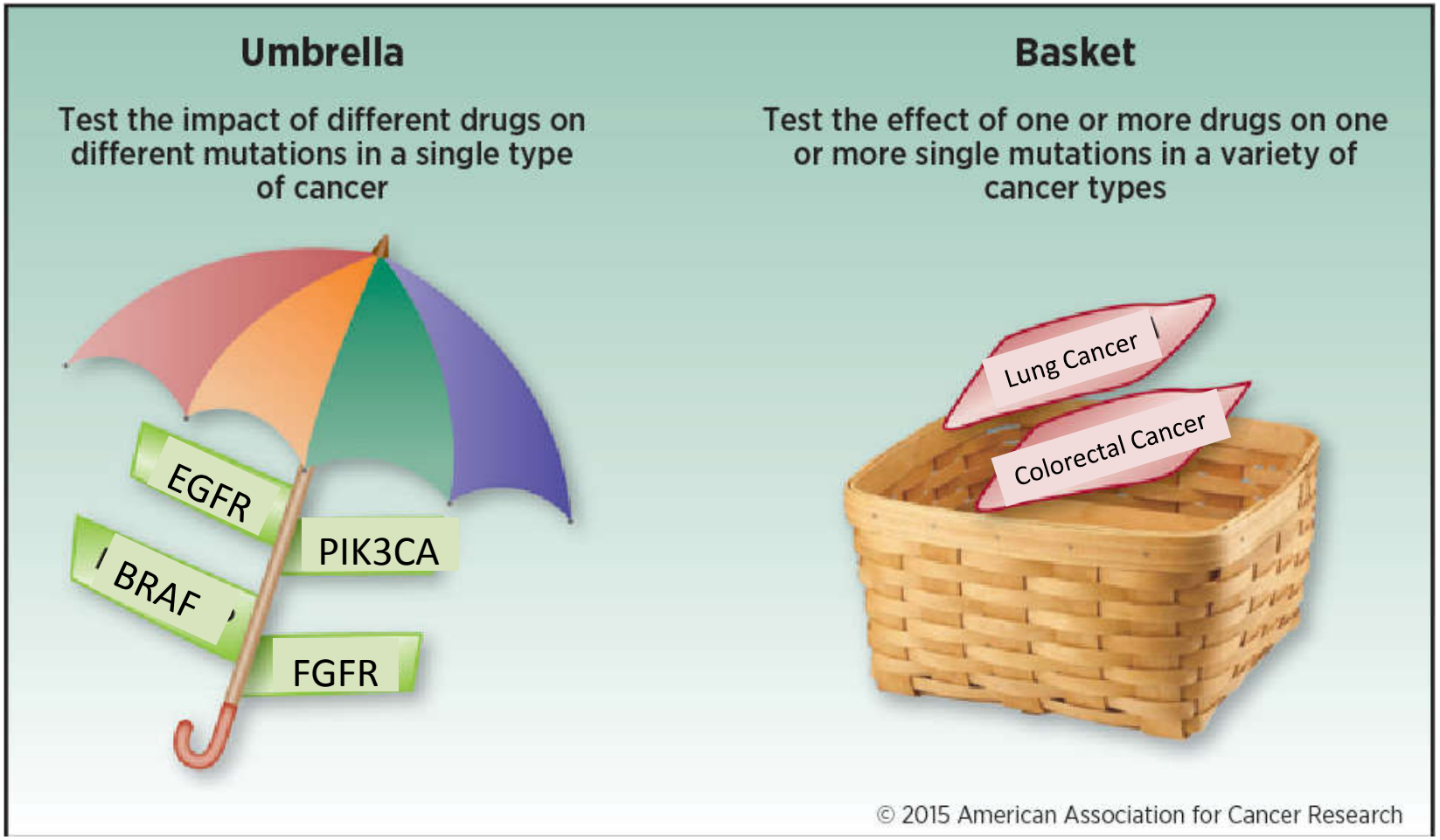
がんゲノム医療Young Summit
2019年3月8日
国立がん研究センター東病院

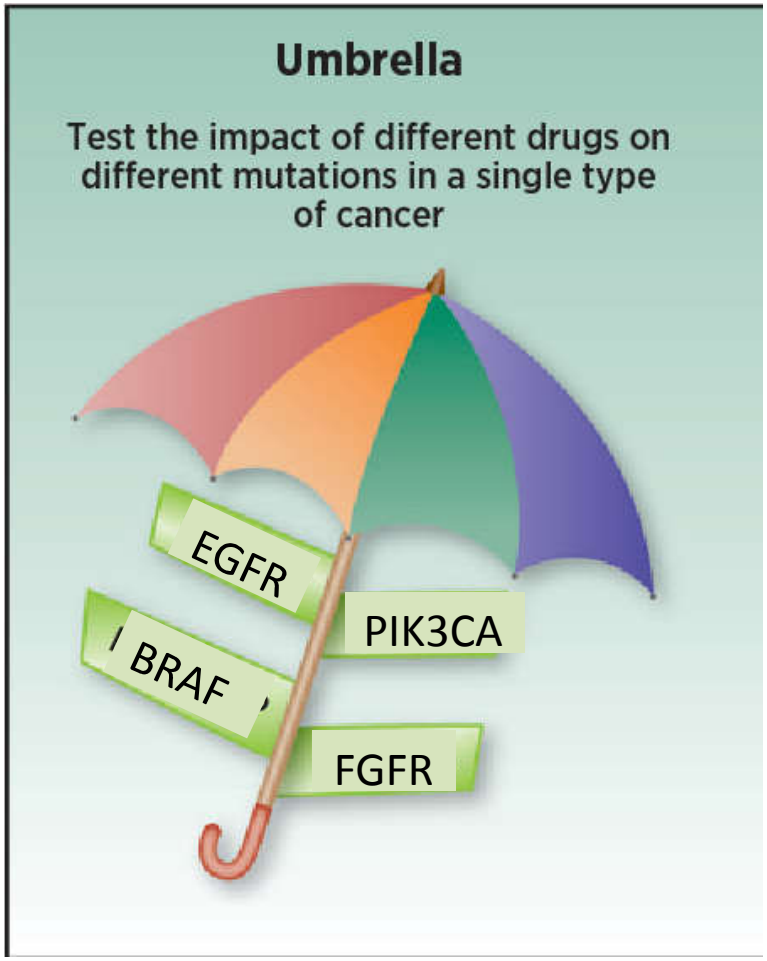
ゲノム医療の開発における医療者と統計家の協調を目指して

横浜市立大学 医学部 臨床統計学
山中 竹春

Precision Medicine時代のデザイン



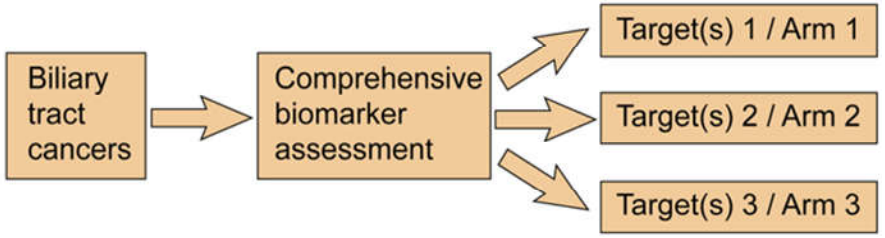
Umbrella



アンブレラ

１種のがん種において、特定複数のドライバー遺伝子を決め、遺伝子異常毎に該当する阻害薬を投与する。

例えば、胆道癌患者という傘の中で、遺伝子１、遺伝子２、・・・毎に、該当する阻害薬を投与

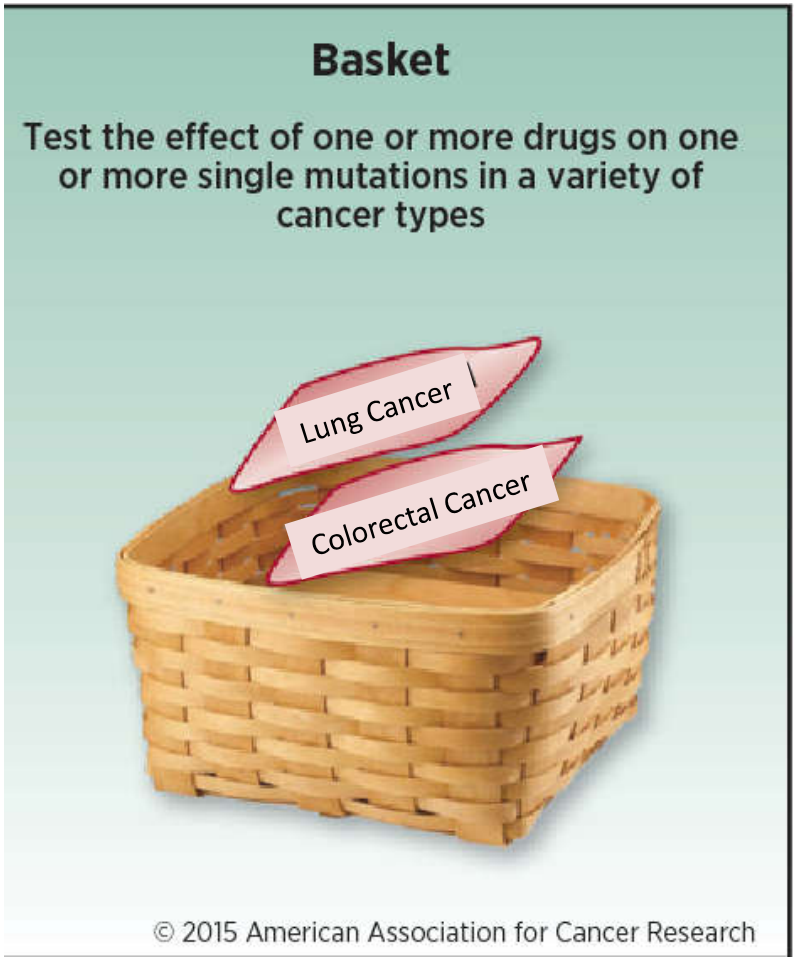


Basket

バスケット

特定の1つのドライバー遺伝子のカゴに、同じ遺伝子異常をもつ●癌、●癌、●癌の患者を含める

ドライバー遺伝子に関して、癌種横断的に登録して、一つのカゴに入れるイメージ。



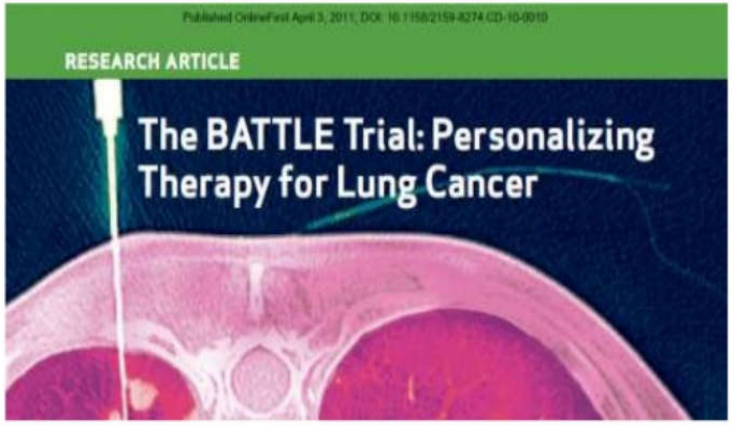
- **Umbrella**

Precision Medicineの先駆け的な試験

The BATTLE Trial:Personalizing Therapy for Lung Cancer

Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination

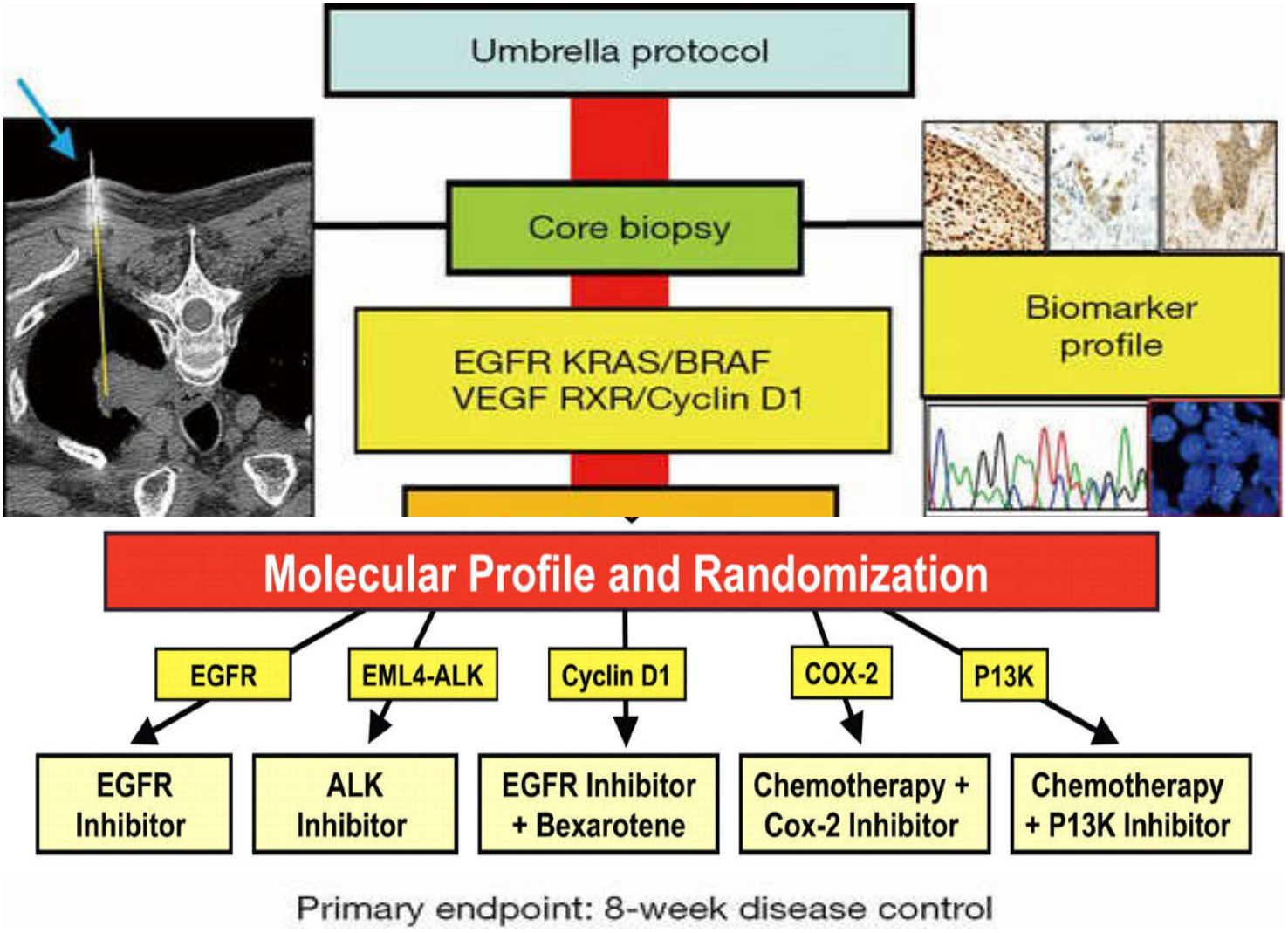
Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR, Tsao A, et al.
Cancer Discov. 2011 Jun;1(1):44–53.



According to Thomson Reuters' Journal Citation Reports® (2016):

Cancer Discovery's impact factor has increased to 19.783!
Cancer Discovery is now ranked 6th of 213 journals in the Oncology category in terms of impact factor.

BATTLE: study schema



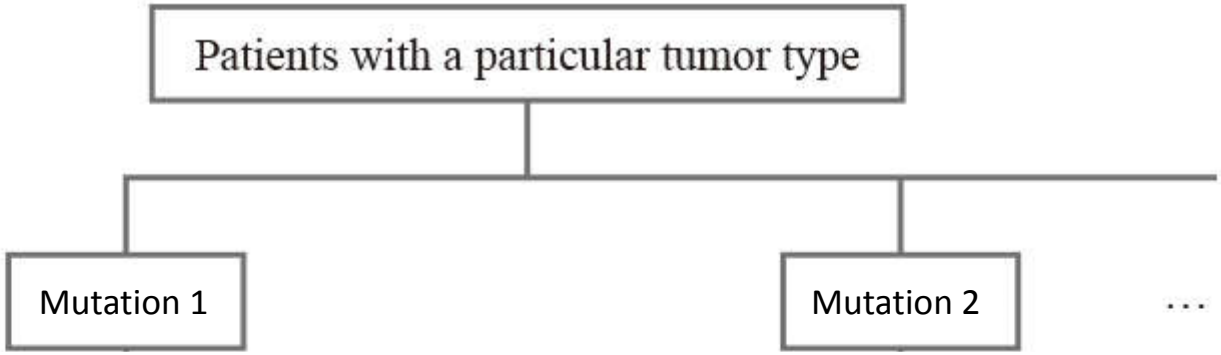


図1：BATTLE型アンブレラ試験

坂巻、山中　Lung Cancer Cutting Edge

Randomization in Umbrella

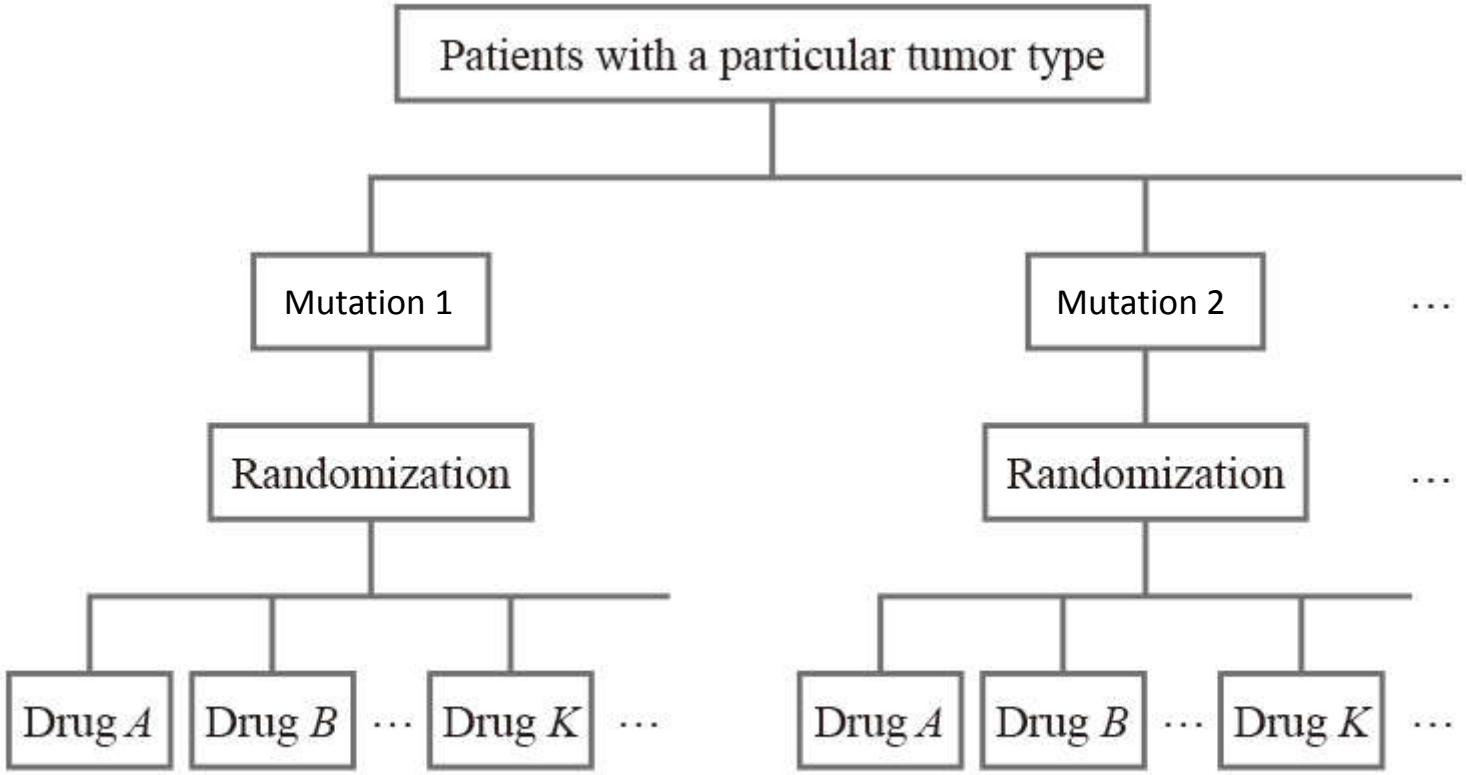
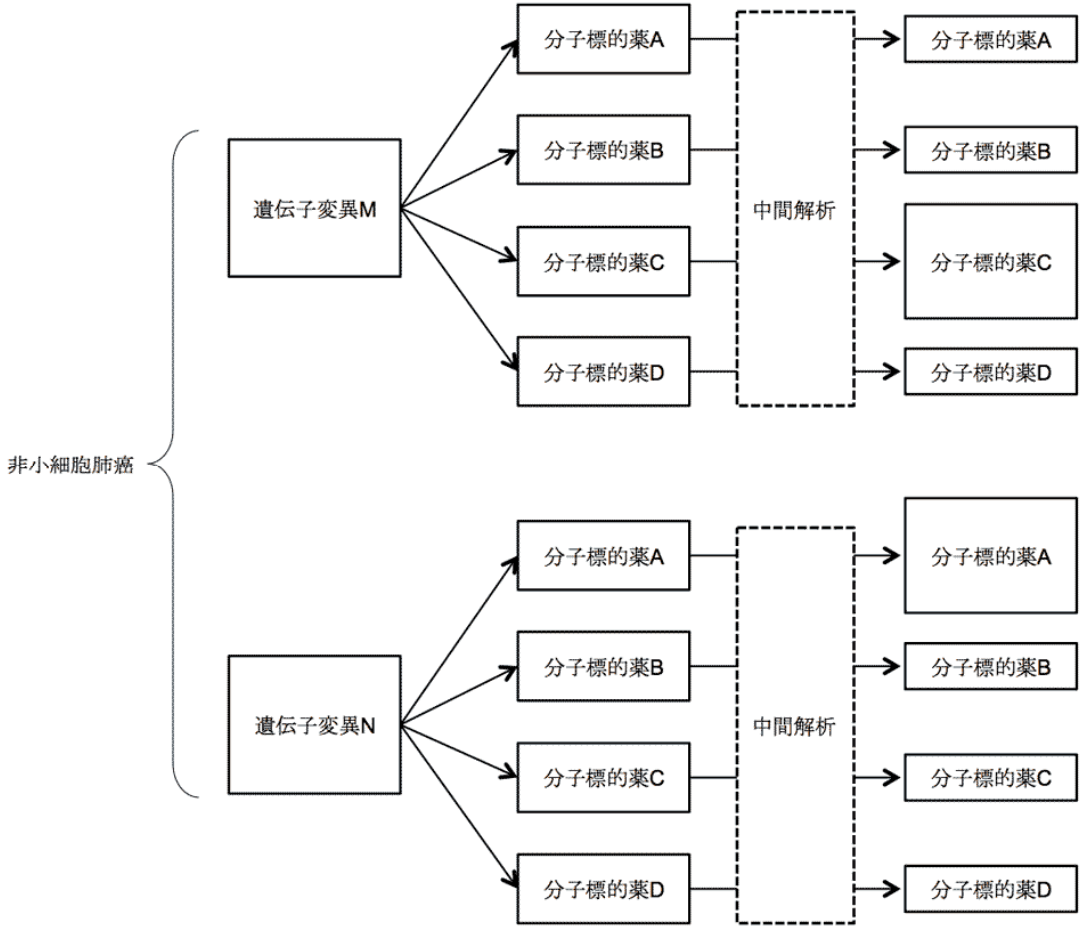


図1：BATTLE型アンブレラ試験

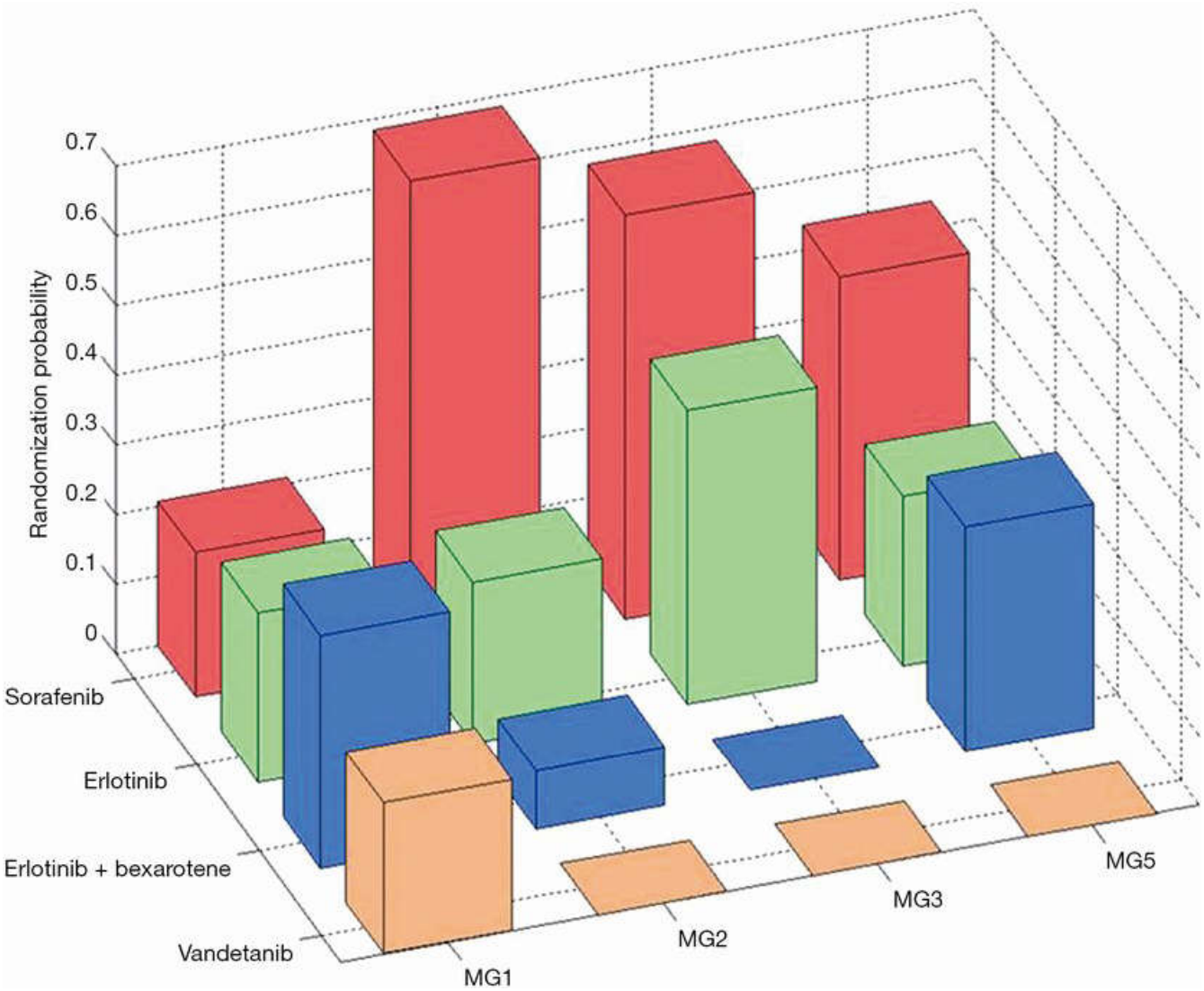
坂巻、山中　Lung Cancer Cutting Edge

Bayesian Adaptive Randomization



坂巻、山中　Lung Cancer Cutting Edge

BATTLE試験 終了時の割付確率



Bayesian Adaptive Randomizationを使った最初のメジャーな試験?

VOLUME 25 · NUMBER 19 · JULY 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002

Robert G. Maki, J. Kyle Wathen, Shreyaskumar R. Patel, Dennis A. Priebat, Scott H. Okuno, Brian Samu
Michael Fanucchi, David C. Harmon, Scott M. Schuetze, Denise Reinke, Peter F. Thall, Robert S. Benjam
Laurence H. Baker, and Martee L. Hensley

From the Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York, NY; Department of Biostatistics & Applied Mathematics and Sarcoma Center, Department of Medicine, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; Washington Cancer Institute, Section of Hematology/Oncology, Washington, DC; Mayo Clinic, Rochester, MN; University of Illinois at Chicago, Oncology Specialists, Park Ridge, IL; Winship Cancer Institute, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA; Partners' Health Care/Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA; and the University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI.

Submitted December 20, 2006; accepted April 9, 2007.

Supported by the Kristen Ann Carr Fund, Eli Lilly & Co, and Sanofi-aventis; and in part by a National Cancer Institute program project Grant No. P01-CA47179, the Shuman Fund for GIST Research, and spin4survival.org (R.G.M.).

Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 2-6, 2006, Atlanta, GA.

R.G.M. and J.K.W. contributed equally to this manuscript.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

A B S T R A C T

Purpose
Gemcitabine as a single agent and the combination of gemcitabine and docetaxel have acti
patients with metastatic soft tissue sarcoma. To determine if the addition of docetaxel to gemci
improved clinical outcome of patients with metastatic soft tissue sarcomas, we compared a fixe
rate infusion of gemcitabine versus a lower dose of gemcitabine with docetaxel.

Patients and Methods
In this open-label phase II clinical trial, the primary end point was tumor response, defin
complete or partial response or stable disease lasting at least 24 weeks. A Bayesian ad
randomization procedure was used to produce an imbalance in the randomization in favor
superior treatment, accounting for treatment-subgroup interactions.

Results
One hundred nineteen of 122 randomly assigned patients had assessable outcomes. The ad
randomization assigned 73 patients (60%) to gemcitabine-docetaxel and 49 patients (40
gemcitabine alone, indicating gemcitabine-docetaxel was superior. The objective Res
Evaluation Criteria in Solid Tumors response rates were 16% (gemcitabine-docetaxel) ar
(gemcitabine). Given the data, the posterior probabilities that gemcitabine-docetaxel was su
for progression-free and overall survival were 0.98 and 0.97, respectively. Median progressio
survival was 6.2 months for gemcitabine-docetaxel and 3.0 months for gemcitabine alone; m
overall survival was 17.9 months for gemcitabine-docetaxel and 11.5 months for gemcitabin
posterior probability that patients receiving gemcitabine-docetaxel had a shorter time to d
tinuation for toxicity compared with gemcitabine alone was .999.

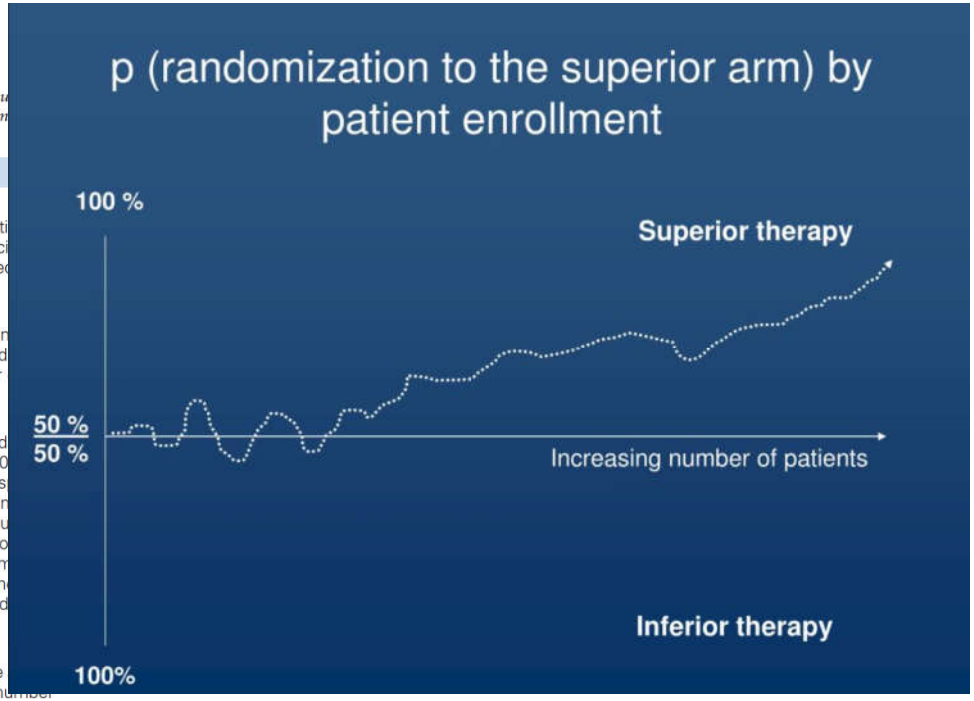
Conclusion
Gemcitabine-docetaxel yielded superior progression-free and overall survival to gemcitabine
but with increased toxicity. Adaptive randomization is an effective method to reduce the nu
of patients receiving inferior therapy.

J Clin Oncol 25:2755-2763. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Soft tissue sarcomas are rare, accounting for less

may have greater activity when given as a fixed dose rate infusion (10 mg/m^2/min) compared with the recommended schedule (a 30-minute infusion).[4,10]



Maki RG, et al. JCO, 2007

・ベイズ・アプローチ

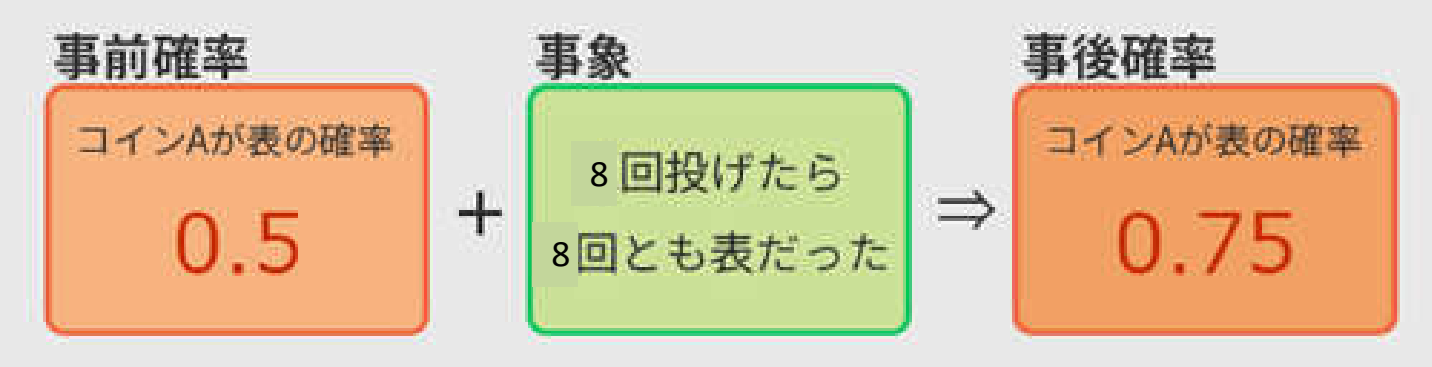
ベイズの定理

$$f(A \mid B) = \frac{f(B \mid A) \times f(A)}{f(B)}$$

ベイズ流アプローチ
ベイジアンデザイン
ベイズを使った・・

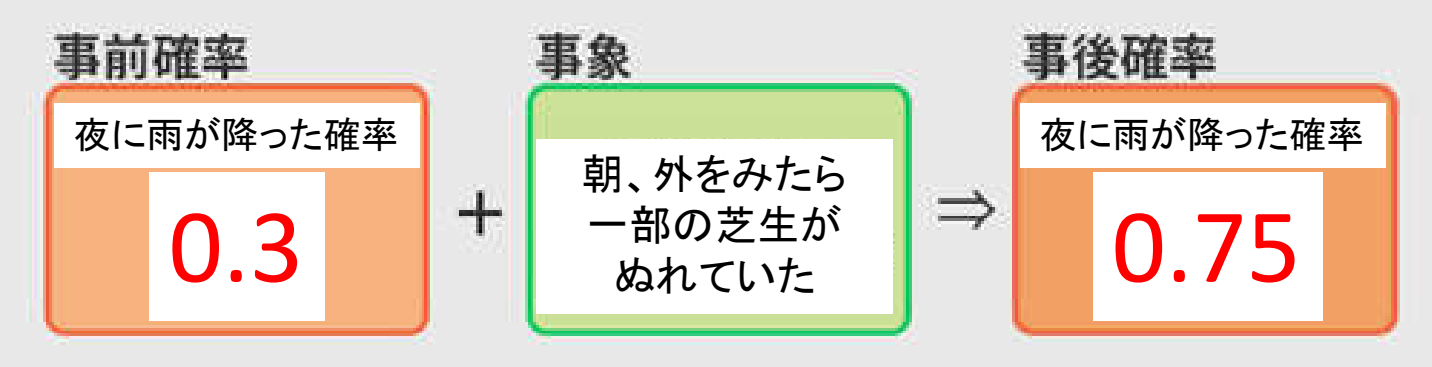
ベイズ統計学のエッセンス

$$f(A \mid B) = \frac{f(B \mid A) \times f(A)}{f(B)}$$



ベイズ統計学のエッセンス

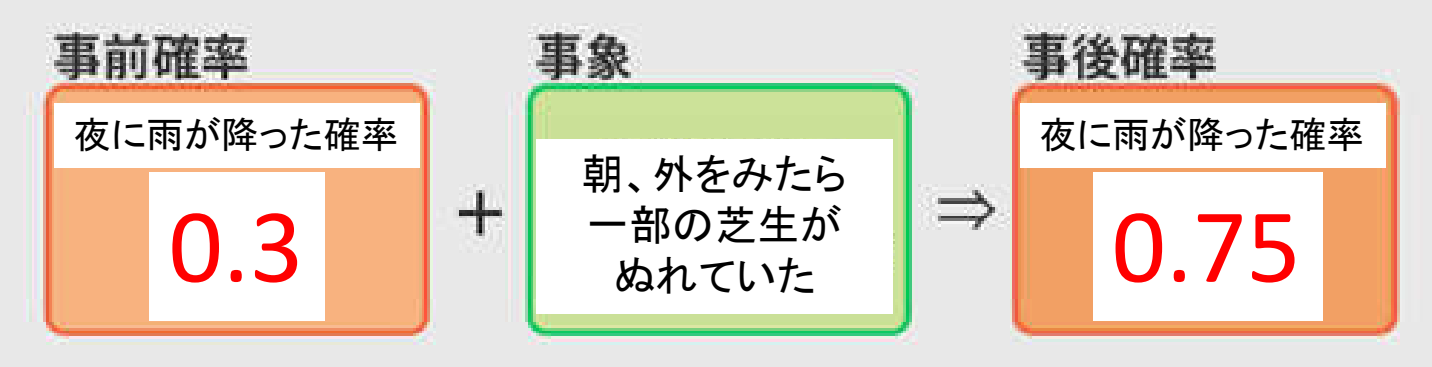
$$f(A \mid B) = \frac{f(B \mid A) \times f(A)}{f(B)}$$



事前の推測　＋　起こった事象　⇒　事後の推測

ベイズ統計学のエッセンス

$$f(A \mid B) = \frac{f(B \mid A) \times f(A)}{f(B)}$$

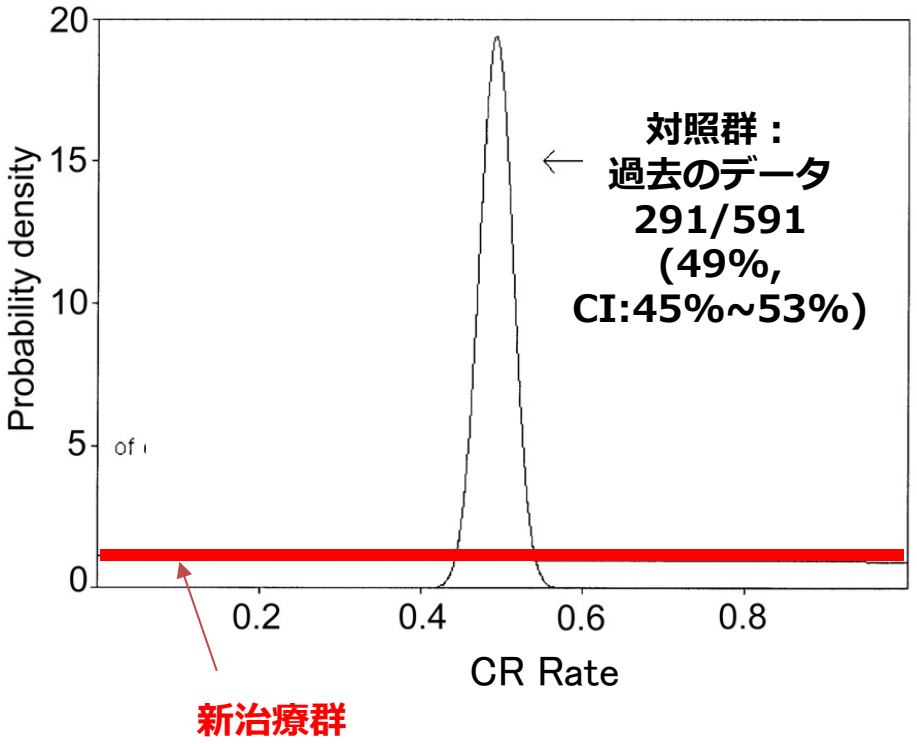


事前の推測　＋　起こった事象　⇒　事後の推測

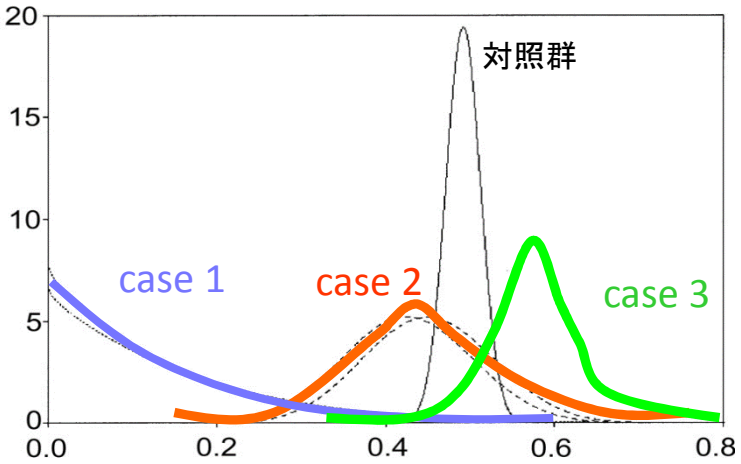
これまでのデータに基づく推測　＋　目の前の臨床試験の結果　⇒　Updateされた推測

ベイズ統計学：過去の研究データを用いる方法

試験開始前の事前分布の設定



xx 例の時点の試験治療群の
事後分布
いくつかの可能性



case 1： かなり劣ることが，それまでの ｘｘ例から言える

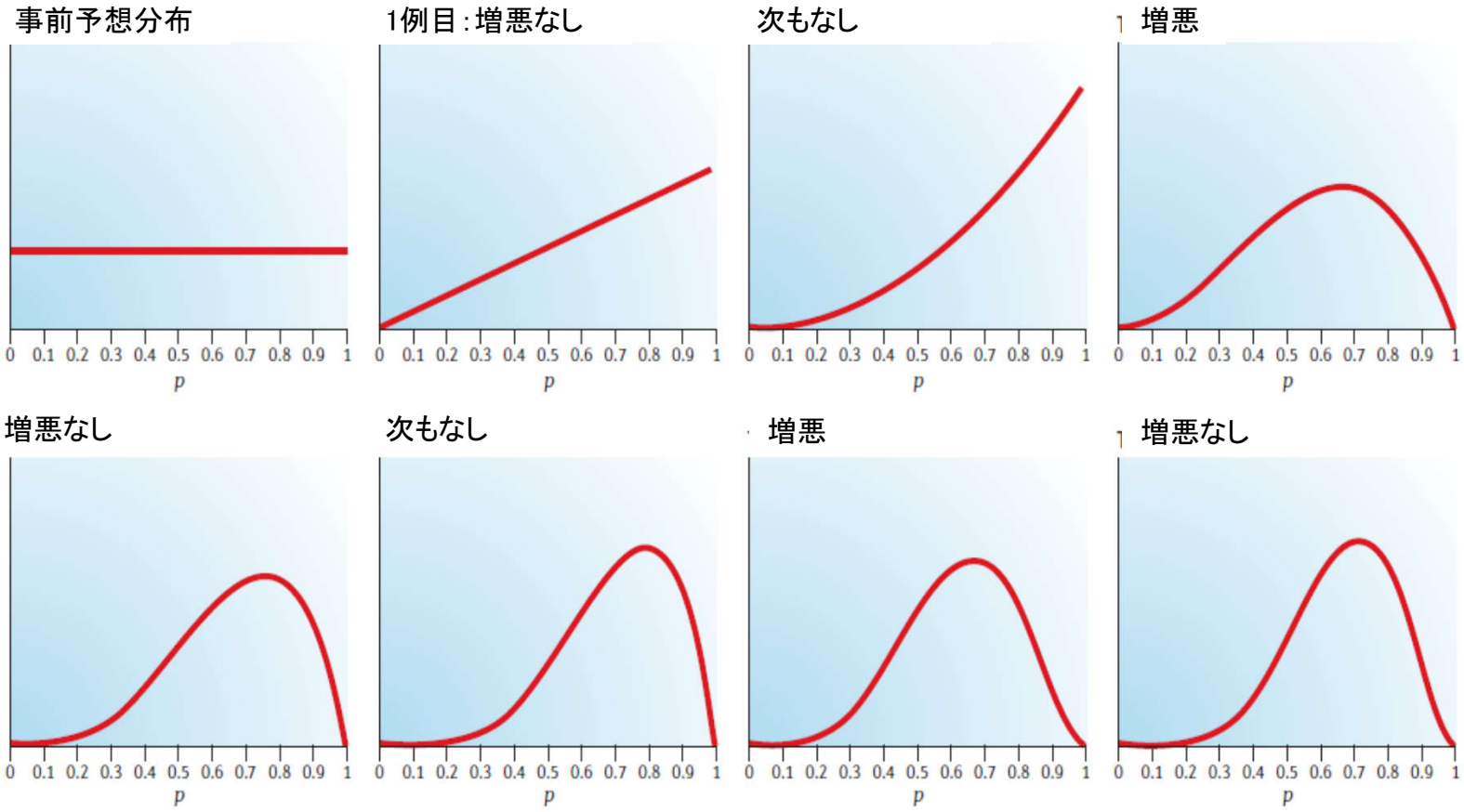
case 2： ほぼ同じであることが，それまでの xx例から言える

case 3： 優れていることが，それまでの xx例から言える

ベイズ統計学：同一研究のデータを用いる方法

1例ごとの無増悪生存率の事後確率分布の変遷

開始前 → なし → なし → PD → なし → なし → PD → なし



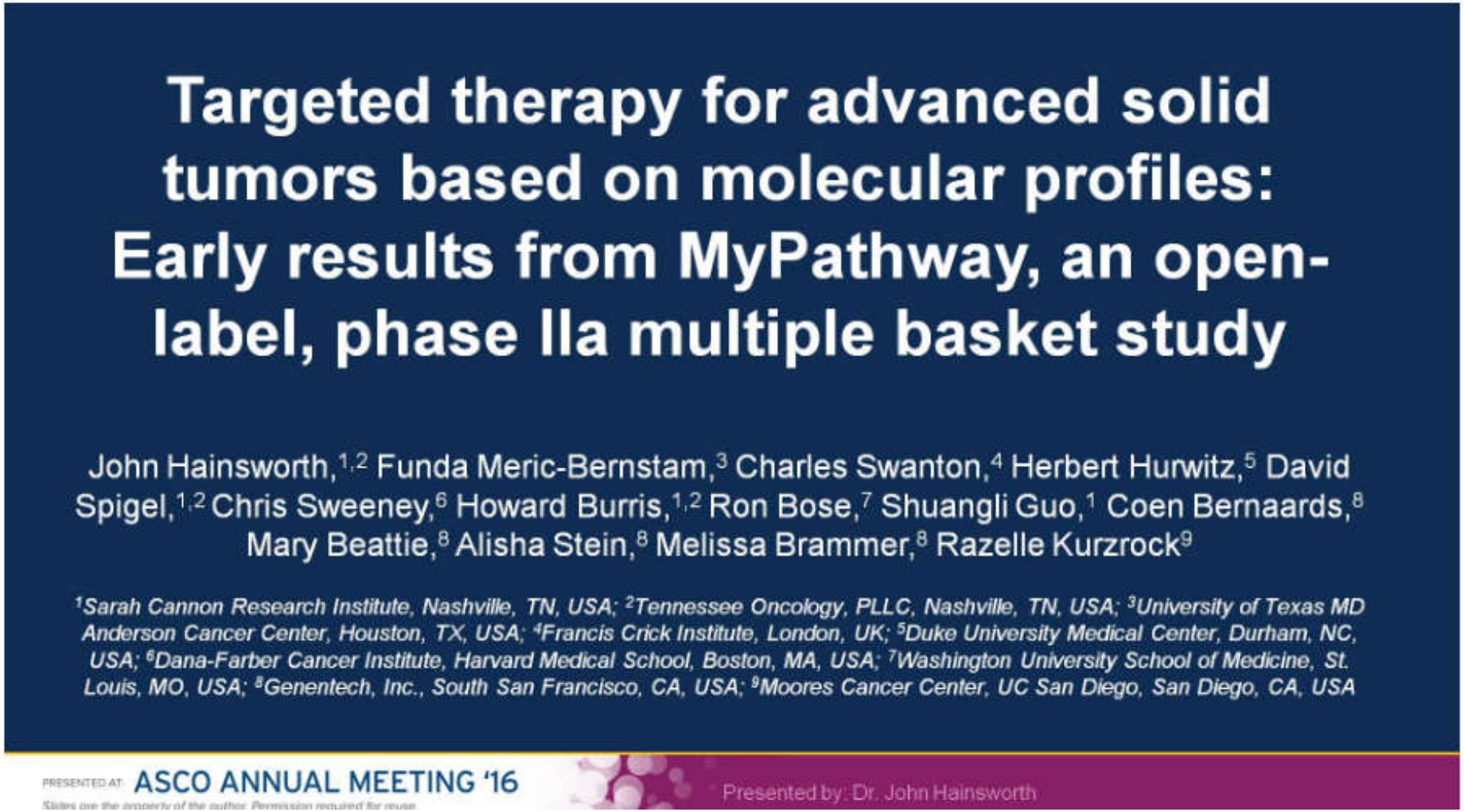
ベイズ・アプローチのこころ

- 過去のデータ、あるいは試験内から得られるデータを、目の前で起こったことに組み合わせて、合理的な判断を行う
  - **人間の思考プロセスそのもの**

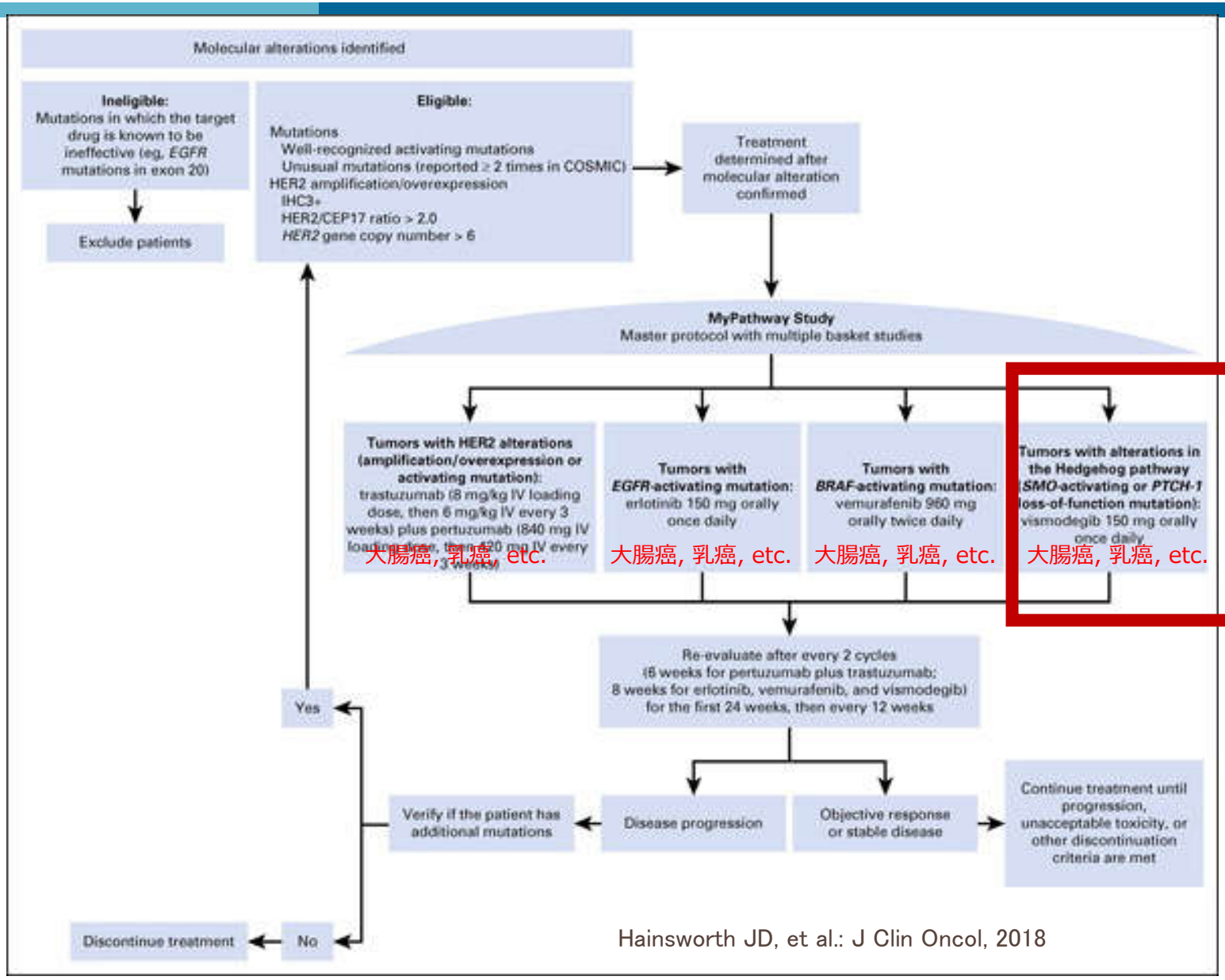
- 第２相ではどんどん使えばよい
- 第３相では一般に好まれない

- **Basket**

Basket試験： ASCO2016 Plenary演題



N=129, HER2陽性、BRAF陽性に変異がある腫瘍を有する患者は奏効しやすい



Hainsworth JD, et al.: J Clin Oncol, 2018

癌種毎に解析するケース

癌種横断的に解析するケース

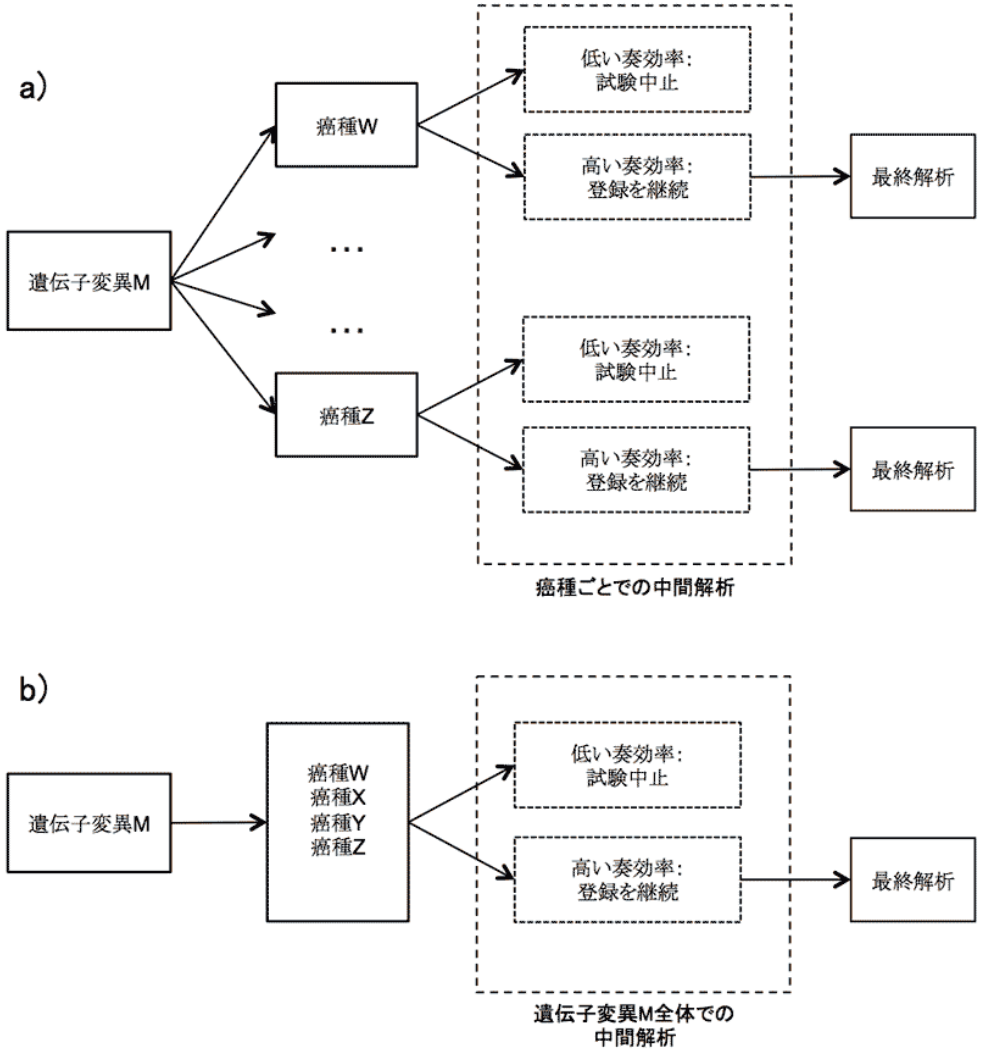


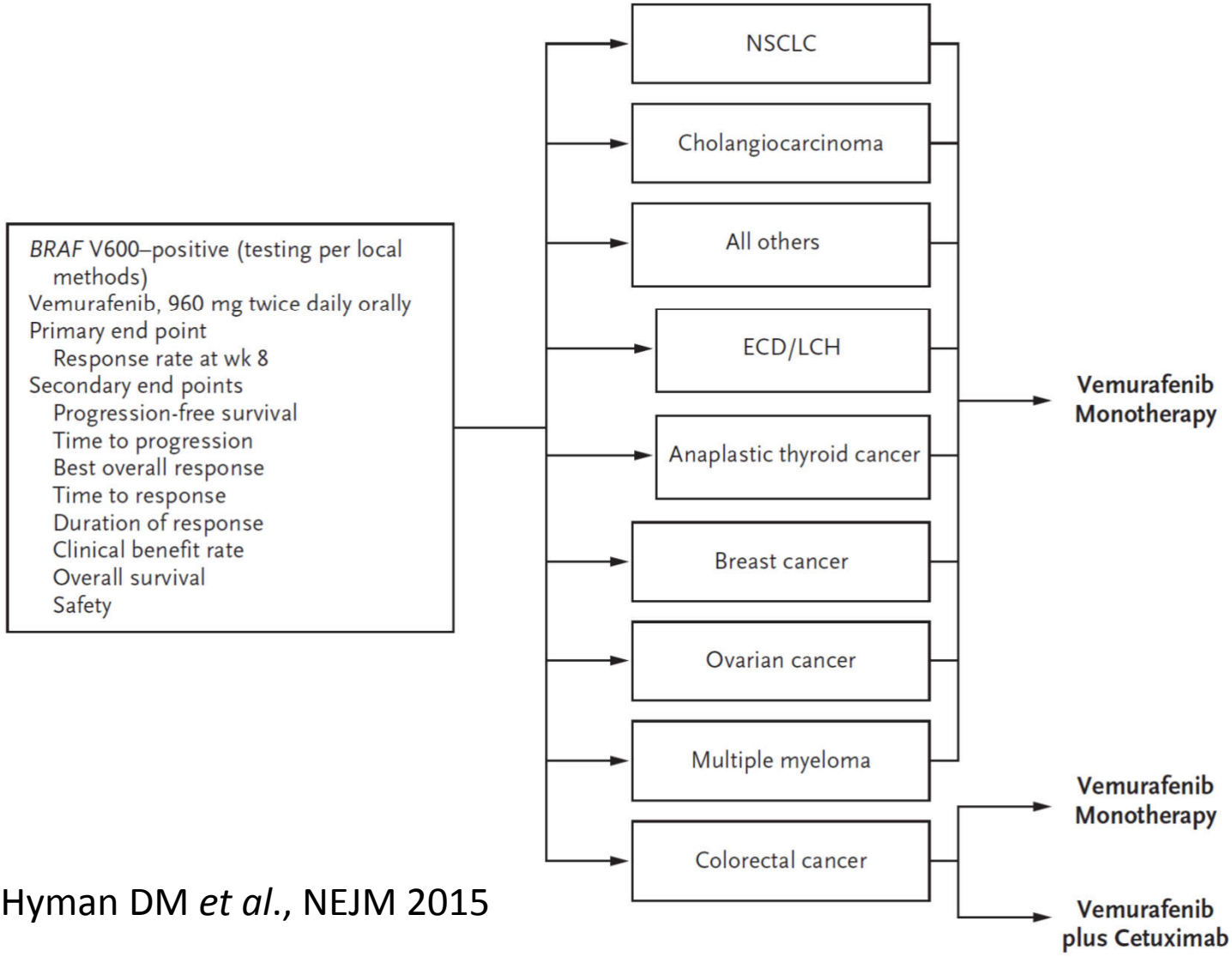
図3. バスケット試験におけるSimonの２段階デザインの利用

Basket試験の中間解析

- **癌種別に奏効率を評価する方法**
  - BRAF V600Eに対するベムラフェニブの試験（Hyman DM *et al*., NEJM 2015）

- **全癌種をまとめて奏効率を評価する方法**
  - 各癌種の人数が少ない場合に有用

ベムラフェニブ V600E, Basket試験



Hyman DM *et al.*, NEJM 2015

- 癌種間の奏効率が等しければ、癌種毎に解析する方法は、癌種間で「似ている（一様）」という情報を利用してないので損をしている

- 癌種間の奏効率が本質的に異なっていれば、全癌種をひとつに解析する方法は、間違った判断につながる

- この問題にもベイズ・アプローチ

- すでに得られているデータから、癌種間の奏効率の類似度を評価し、癌種ごとに奏効率を補正する。

癌種間の似かよりの程度と
各癌種の患者数に応じた推定

坂巻、山中　Lung Cancer Cutting Edge

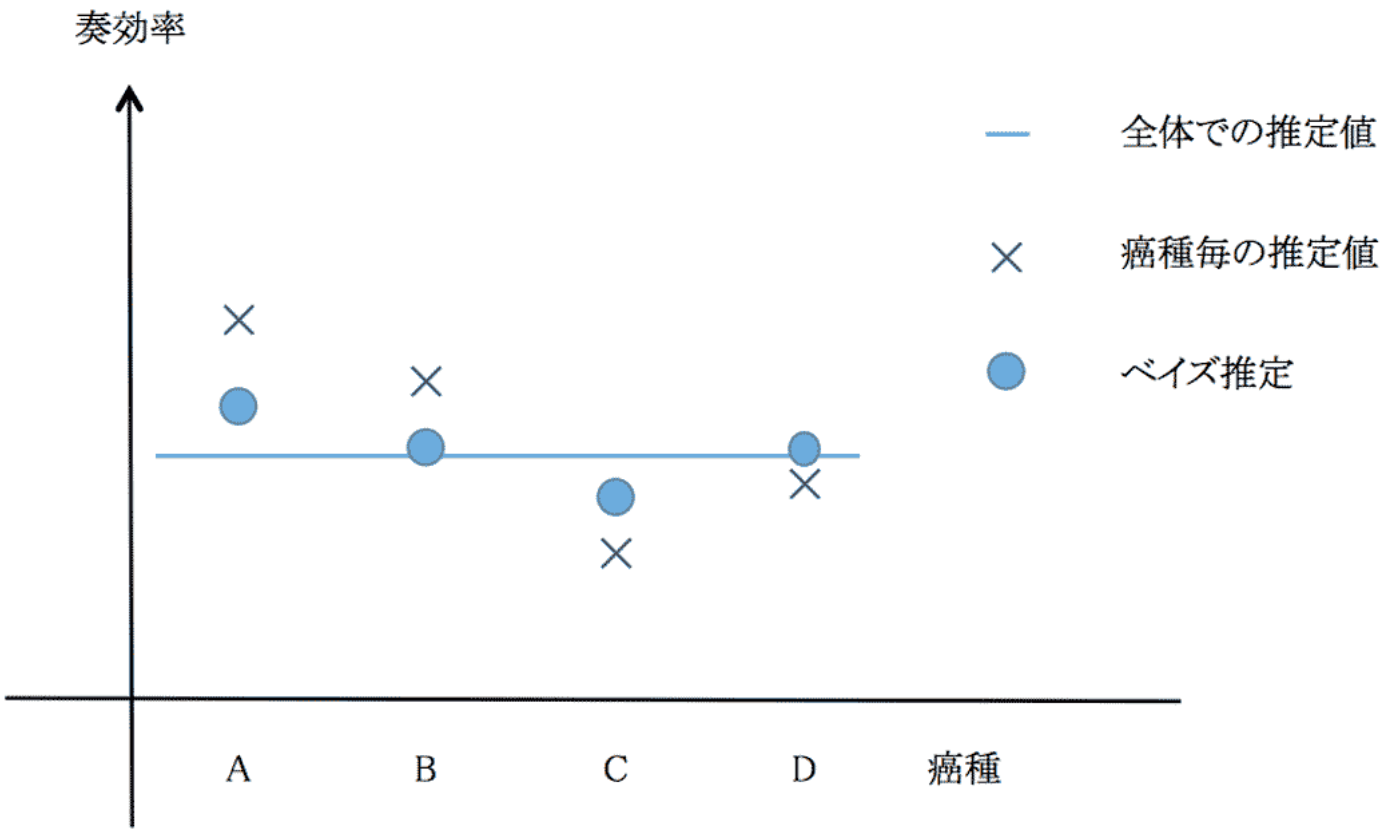


図4. ベイズ推定のイメージ

・第Ⅰ相デザイン

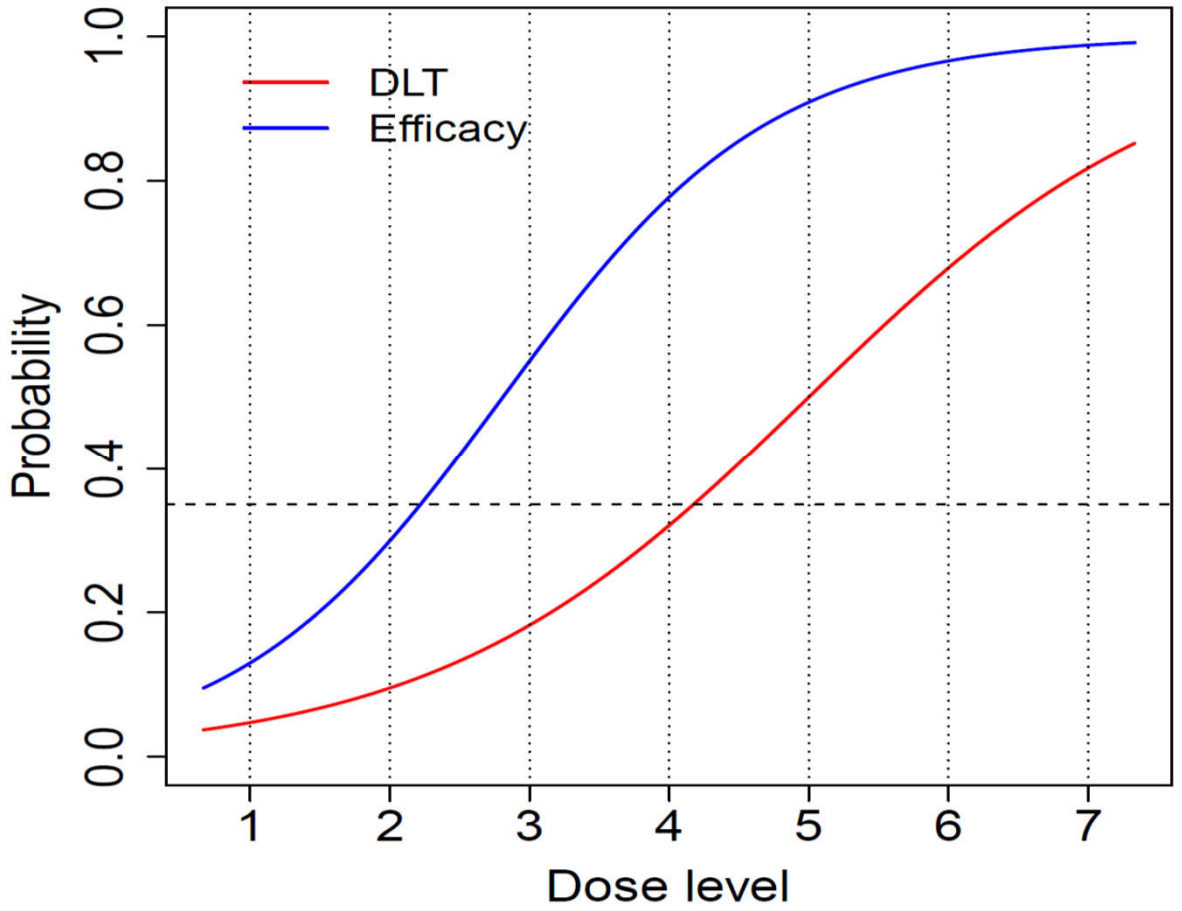
第Ⅰ相試験のデザイン

- **Rule-based vs Model-based**

第Ⅰ相試験のデザイン

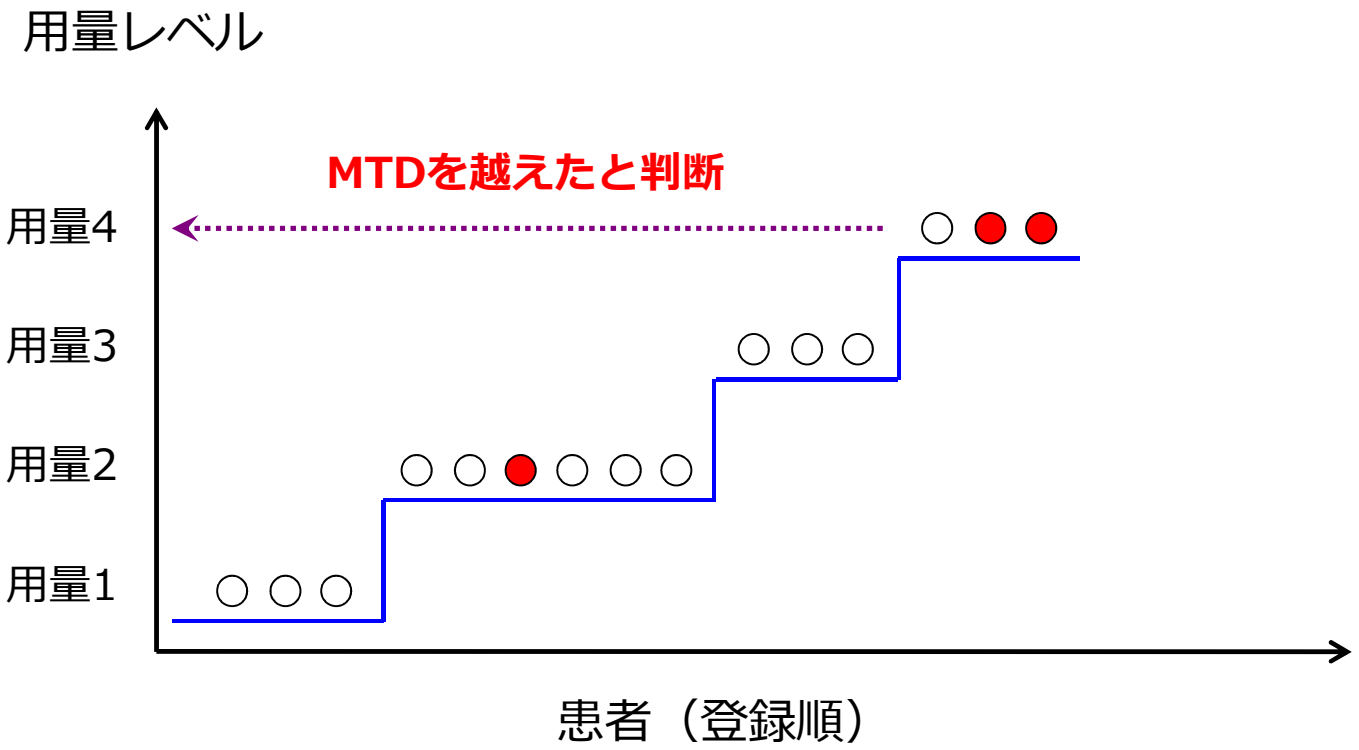
- **Rule-based** vs Model-based

用量－毒性曲線，用量－効果曲線



第Ⅰ相試験のデザイン

- ‘3+3’ or ‘A+B’ デザイン



‘3+3’ デザイン

- 試験前に「増量アルゴリズム」を設定
- **長所:**
  - わかりやすい。計算は必要なし
  - 試験運営が楽
- **短所:**
  - 全患者の毒性情報を用いて，次患者の用量を決めているわけではない
  - 1コホート数例、コホート間の情報を統合するわけではない。統計的に不安。

3例や6例に投与してわかること

発現率の95%信頼区間

- 3例中0例にDLT発現 [0.0 - 70.8%]
- 3例中1例にDLT発現 [0.8 - 90.6%]
- 3例中2例にDLT発現 [9.4 - 99.2%]

- 6例中1例にDLT発現 [0.4 - 64.2%]
- 6例中2例にDLT発現 [4.3 - 77.7%]

あれ，ギャンブル？

がん領域の第 I 相試験の多くに ”3 + 3” デザイン

Update of the ASCO Policy Statement (2015)

"Excessive reliance on 3+3 may lead to failure in Phase 2 and 3"

VOLUME 33 · NUMBER 3 · JANUARY 20 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: The Critical Role of Phase I Trials in Cancer Research and Treatment

Jeffrey S. Weber, Laura A. Levit, Peter C. Adamson, Suanna Bruinooge, Howard A. Burris IIII, Michael A. Carducci, Adam P. Dicker, Mithat Gönen, Stephen M. Keefe, Michael A. Postow, Michael A. Thompson, David M. Waterhouse, Susan L. Weiner, and Lynn M. Schuchter

Weber et al. (2015)

第Ⅰ相試験のデザイン

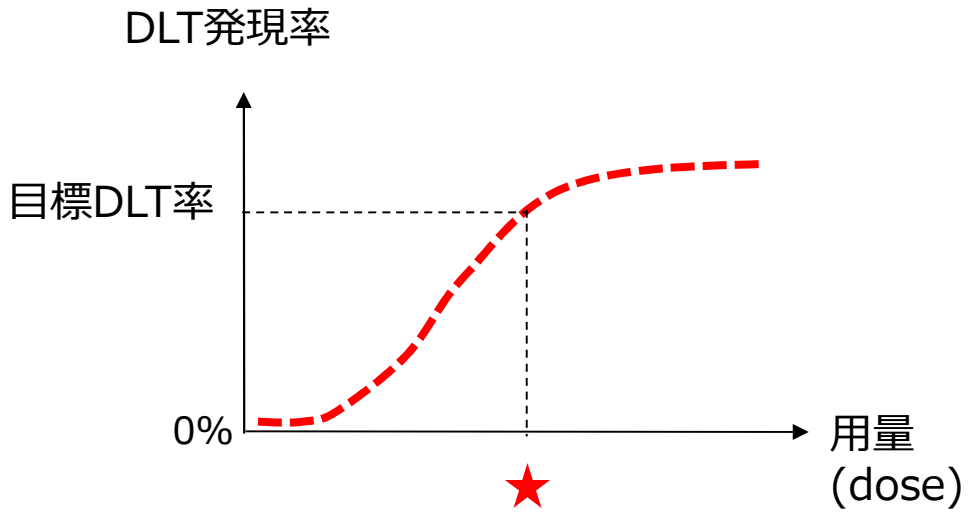
- **Rule-based vs Model-based**

第Ⅰ相試験のデザイン

- Rule-based vs **Model-based**

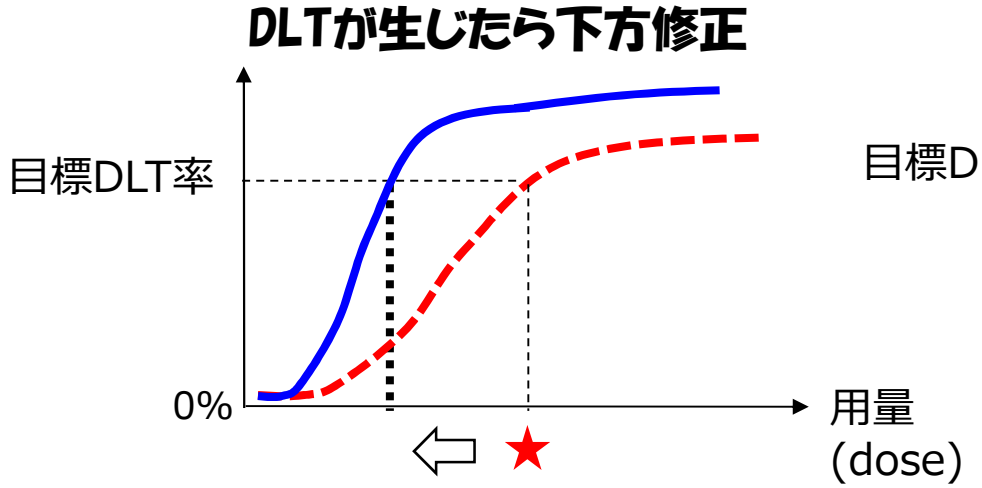
Continual Reassessment Method (CRM) のイメージ

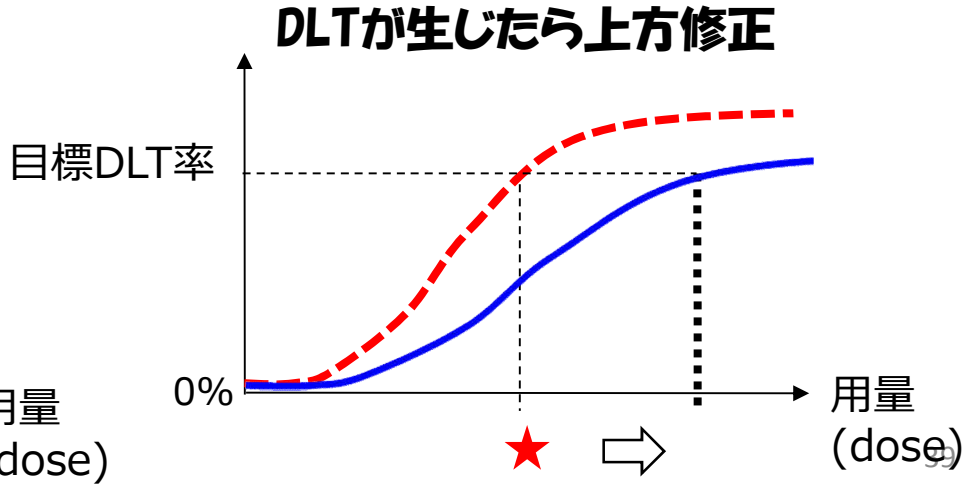
用量－毒性モデルの設定



$$\Pr[\text{DLT発現} \mid dose]$$

1例（または数例ごと）のデータが得られるたびに、それまで得られた全データを用いて、発現率曲線を推定





Model-based デザイン

- 患者データが得られる度に，用量ー毒性曲線を推定
- 各用量のDLT率を推定し，次患者への投与量を決定

- **長所:**
  - 目標DLT率を目指せる
  - 迅速な増量も可能
  - 統計的に精緻化されている

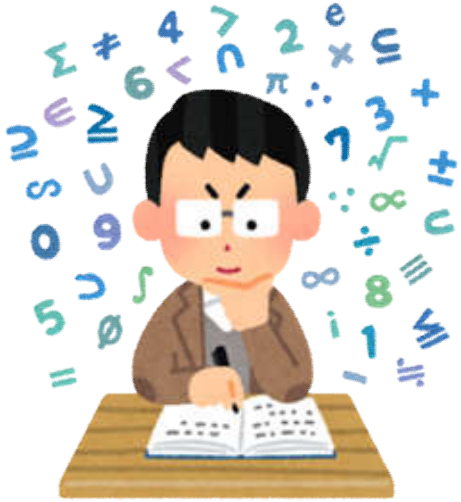
- **短所:**
  - 増減量の規準がわかりにくい
  - 試験運営が複雑

What we need is a **Simple** and **Accurate** method

Favorable advantages for both designs

3+3(simple)

CRM(accuracy)



Model-basedだけど、Rule-based

BOIN（Bayesian Optimal INterval designs）

λ_e, λ_d are determined according to the tolerance limit value of DLT onset.

boundaries	Target toxicity rate ϕ					
	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4
λ_e	0.118	0.157	0.197	0.236	0.276	0.316
λ_d	0.179	0.238	0.298	0.358	0.419	0.479

e.g. If the tolerance limit is set to 30%, λ_e=23.6%, λ_d=35.8%

この2つの数字は固定

BOINデザイン の 手順

1. Start at the lowest dose.

2. Allocate a patient at the current dose (level j), assess toxicity, and calculate p_j.

3. Escalation or de-escalation the dose according to the following rules:
   - $p_j \leqq \lambda_e$ ➡ Escalation the dose level by 1 stage
   - $p_j \geqq \lambda_d$ ➡ De-escalation the dose level by 1 stage
   - $\lambda_e < p_j < \lambda_d$ ➡ Dose level remains the same

4. Repeat 2, 3 for the number of pre-determined patients

5. The MTD result is obtained after statistical analysis.

Take Home Message

- 悪性腫瘍のことを良く知ってる統計家と協調しましょう
- ゲノム医療開発に向けた試験デザインの幅が広がります