

がんの第 相試験における2段階デザインの比較検討

山本倫生¹⁾, 伊藤嘉彦¹⁾, 富金原悟¹⁾, 山口拓洋²⁾

1) 小野薬品工業株式会社

2) 東北大学医学統計学

がんを対象とした(古典的)第 相試験を計画中...

(倫理的配慮)

がん患者さんを対象とするから、効果がなかったら早めに治験を中止しないと**患者さんに不利益**を与えてしまう。それはまずい。

(コスト面の考慮)

効果があるならあるで早く次のステージに進みたいし、無いなら早く中断してなるべく**コストを安く**したいな...

製薬企業に勤める
山本さん(仮名)

(疑問点)

あれ?でもそれぞれの方法はコンセプトが異なるし、設定する値と真の奏効確率との関係はどうなってるんだろう??
それぞれの方法の特徴は?
どのように方法の選択を行えば良い??

(多段階デザイン)

そういえば、**早期中止が可能な多段階の試験デザイン**が提案されていたような...
色々あるし、これならうまくやれそうだ!!

山本さんは困っています。そこで…

- 本発表の目的
 - がんの第Ⅲ相試験で利用される2段階デザインの特徴及び利用の際の留意点の提示
 - 定量的なデザインの比較
 - 山本さんの疑問に対する1つの回答を与える
- 本発表の内容
 - 多段階デザインの概要
 - 各2段階デザインの設定値を算出するSASマクロを作成
 - SASを用いたシミュレーションによる各デザインの比較検討
 - 真値と設定値のズレを要因に設定
 - 主成分分析による結果の解釈
 - PRINCOMPプロシジャの利用
 - 結論

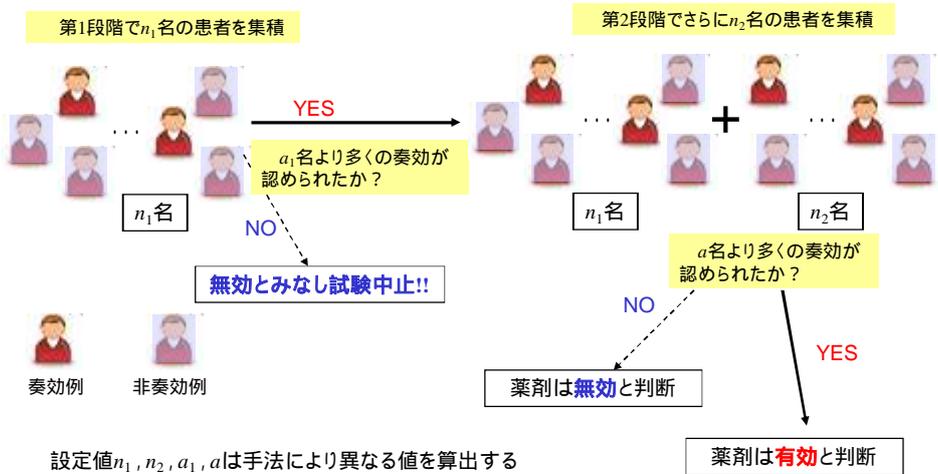


多段階デザインの概要

スライド10枚

多段階デザインって？

無効中止を伴う2段階デザイン(治療群のみの単群試験)の場合



2010/07/26

SASユーザー総会2010

5 / 26

単群試験における多段階デザイン

- 本当に色々あります

	段階数	中止基準	備考
Gehan法	2段階	無効中止	2段階目は推定のみ
Simonの最適法	2段階	無効中止	
SimonのMinimax法	2段階	無効中止	
Fleming法	多段階	無効中止 有効中止	
Bayes流の方法	多段階	無効中止 有効中止	
Hanfeltらの方法	2段階	無効中止	患者数の中央値を最小化
Chenの方法	3段階	無効中止	Simon法の拡張
Chen & Ngの方法	2段階	無効中止	組み入れ停止を伴わない

2010/07/26

SASユーザー総会2010

6 / 26

各デザインの説明の前に・・・

- p : 奏効確率 (主要評価項目)
- p_0 : 閾値奏効確率 (p が p_0 以下の場合, 薬剤は無効と判断)
- p_1 : 期待奏効確率 (p が p_1 以上の場合, 薬剤は有効かもしれないと判断)
- α : 第 1 種の過誤確率 (0.05と規定)
- β : 第 2 種の過誤確率 (0.20と規定)



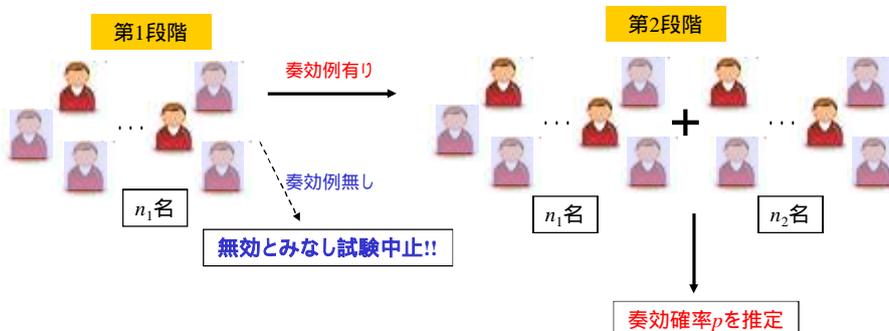
仮説検定の際には以下の仮説を設定する:

$$H_0 : p \leq p_0$$

$$H_1 : p > p_1$$

Gehan法

薬効が**全く期待できない**ような場合に早期中止を判断するための2段階デザイン



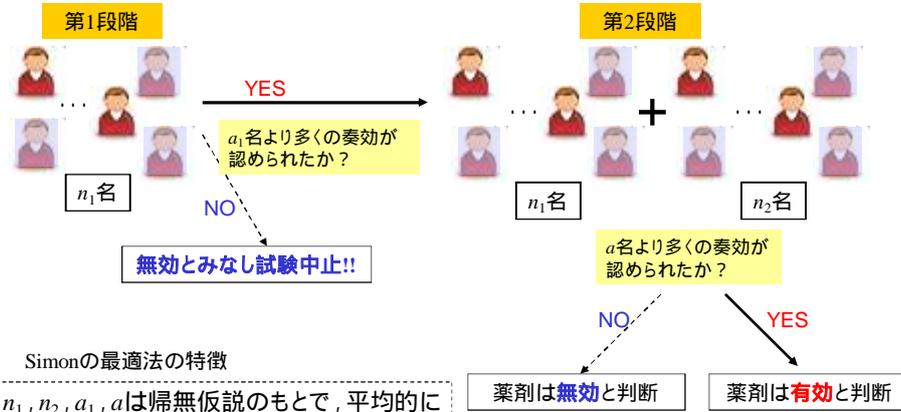
Gehan法の特徴

第2段階では仮説検定を行わない

n_2 は奏効確率の推定精度から算出する

Simonの最適法

薬剤が**無効**場合に早期中止を判断するための2段階デザイン
無効な場合の**期待患者数**を最小にしたい。



Simonの最適法の特徴

n_1, n_2, a_1, a は帰無仮説のもとで、平均的に必要な患者数が最小になるように算出

2010/07/26

SASユーザー総会2010

9 / 26

SimonのMinimax法

薬剤が**無効**場合に早期中止を判断するための2段階デザイン
無効な場合の**患者数の最大値**を最小にしたい。

手順はSimonの最適法と同様

SimonのMinimax法の特徴

n_1, n_2, a_1, a について、まず最小の総患者数 n を算出し、他の設定値は帰無仮説のもとで、平均的に必要な患者数が最小になるように算出

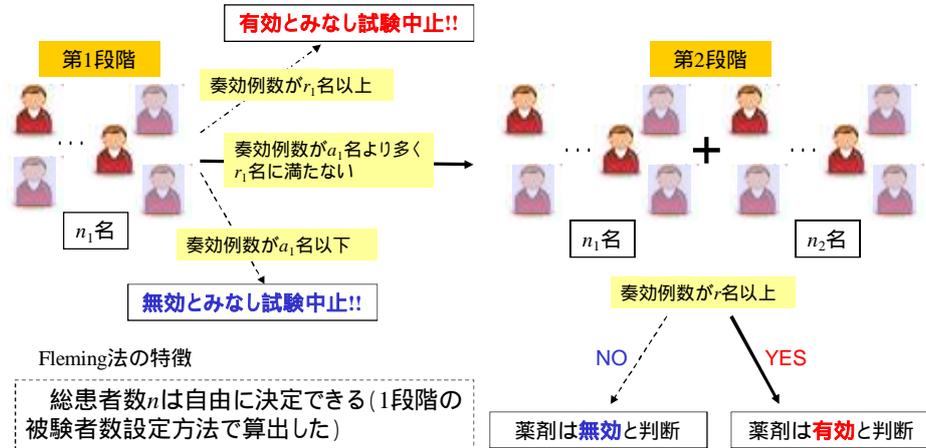
2010/07/26

SASユーザー総会2010

10 / 26

Fleming法

薬剤が**無効**な場合及び**有効**な場合に早期中止を判断するための多段階デザイン



Fleming法の特徴

総患者数 n は自由に決定できる(1段階の被験者数設定方法で算出した)

各段階の患者数は自由に決定できる(2つの段階で等しい患者数とした)

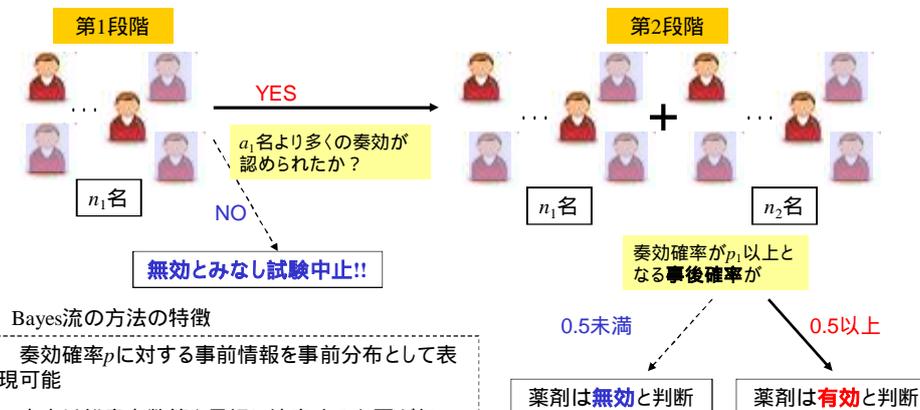
2010/07/26

SASユーザー総会2010

11 / 26

Bayes流の方法

薬剤が**無効**な場合及び(若しくは)**有効**な場合に早期中止を判断するための多段階デザイン(本報告では無効中止のみを考える)



Bayes流の方法の特徴

奏効確率 p に対する事前情報を事前分布として表現可能

本来は総患者数等を最初に決定する必要が無い
各段階の意思決定方法も多様に設定可能

2010/07/26

SASユーザー総会2010

12 / 26

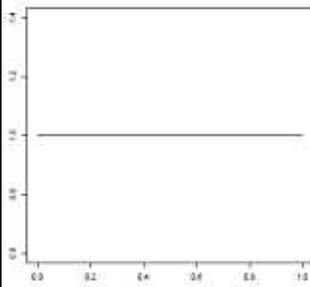
Bayes流の方法

事前分布の設定

奏効確率 p の事前分布をベータ分布 $Be(u, v)$ とし, 各パラメータ (u, v) を3パターン設定

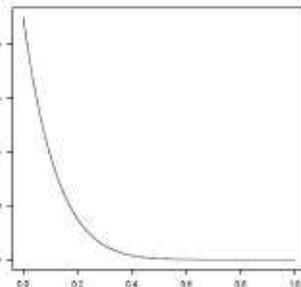
無情報事前分布

$$u=1, v=1$$



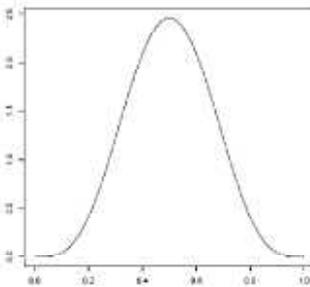
懐疑的事前分布

$$u=1, v=9$$



積極的事前分布

$$u=5, v=5$$



2010/07/26

SASユーザー総会2010

13 / 26

先行研究

- Kramar, Potvin and Hill (1996)
 - Gehan法, Fleming法, Simon法, Ensign法を比較
 - $p_0=0.10, p_1=0.30, \alpha=0.05, \beta=0.20$ の場合に, 各手法の設定値をもって比較
- Medioni, et al. (2007)
 - Fleming法とTriangular testを比較
 - p_0 と p_1 の複数の組み合わせにおいて, シミュレーションで比較
- Tan and Machin (2002)
 - Bayes法とSimon法を比較
 - p_0 と p_1 の複数の組み合わせにおいて, 設定値を比較

p_0, p_1 と真の値 p との関係は?
イマイチ各手法の特徴がわからない...

山本さんは満足できません



2010/07/26

SASユーザー総会2010

14 / 26

SASを用いたシミュレーションによる検討

スライド9枚

SASを用いたシミュレーション

p_0, p_1, p_t (真の奏効確率) の値に関連付けて、各手法の特徴を把握する

シミュレーションの設定

$P_t \Rightarrow (0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50) \leftarrow 9$ パターン

$(p_0, p_1) \Rightarrow (0.10, 0.25) (0.15, 0.30) (0.20, 0.35) (0.25, 0.40)$
 $(0.10, 0.30) (0.15, 0.35) (0.20, 0.40) (0.25, 0.45)$
 $(0.10, 0.35) (0.15, 0.40) (0.20, 0.45) (0.25, 0.50)$

$p_1-p_0=0.15$	$\leftarrow 4$ パターン
$p_1-p_0=0.20$	$\leftarrow 4$ パターン
$p_1-p_0=0.25$	$\leftarrow 4$ パターン

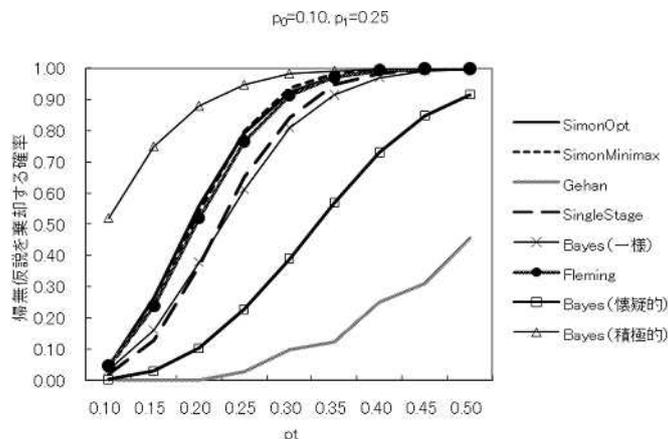
$9 \times (4+4+4) = 108$ パターンについて各手法を適用した
データは真値 p_i をもつベルヌーイ分布に従うとした
各パターンについて1万回各手法を適用し、**評価指標**を算出した

各手法の設定値算出
SASマクロを作成

帰無仮説の棄却割合、平均必要患者数、早期中止割合

シミュレーション結果

$p_0=0.10, p_1=0.25$ における帰無仮説を棄却する割合

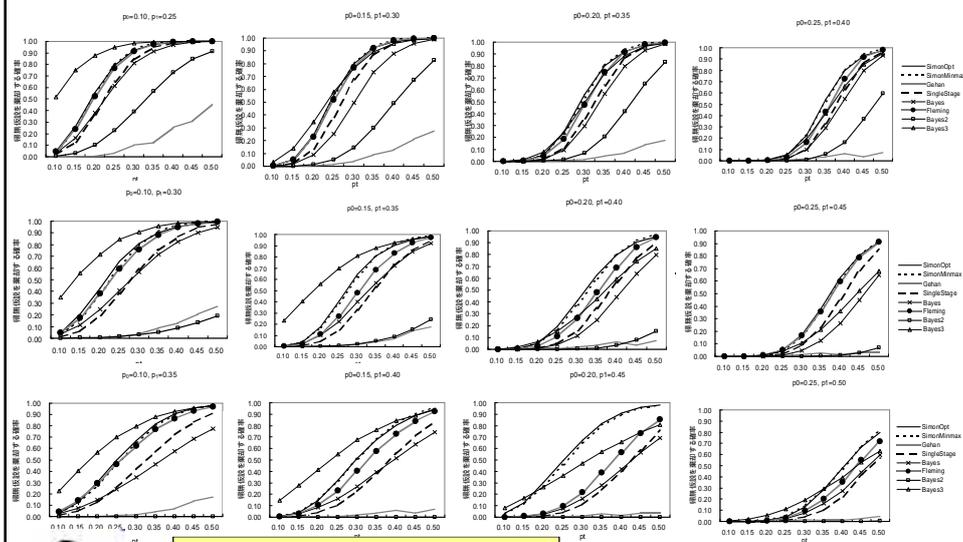


2010/07/26

SASユーザー総会2010

17 / 26

全シミュレーション結果 (帰無仮説の棄却割合のみ)



3つの指標それぞれについて、全てのパターンを見た目で考察するのは困難



SASユーザー総会2010

18 / 26

そこで主成分分析を使います

評価指標ごとに主成分分析によって特徴抽出を行い、低次元空間内で各 subject (=各手法) の相対的な位置関係を把握する。

(手法の数) × (主成分数) (手法の数) × (パターン数) (パターン数) × (主成分数)

$$\begin{pmatrix} f_{1,1} & f_{1,2} & \cdots & f_{1,M} \\ f_{2,1} & f_{2,2} & \cdots & f_{2,M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ f_{8,1} & f_{8,2} & \cdots & f_{8,M} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{1,2} & \cdots & x_{1,108} \\ x_{2,1} & x_{2,2} & \cdots & x_{2,108} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{8,1} & x_{8,2} & \cdots & x_{8,108} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & \cdots & a_{1,M} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & \cdots & a_{2,M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{108,1} & a_{108,2} & \cdots & a_{108,M} \end{pmatrix}$$

<主成分得点>
↑
<重み係数>

先のシミュレーションで得られた各手法の各パターンごとの評価指標

解釈方法

主成分数M=2とし、重み行列Aの値から第1主成分、第2主成分の「意味」を考察する。
主成分得点 $f_{i,j}$ を2次元平面にプロットし、各手法の特徴を把握する。

SASにおける主成分分析

PRINCOMPプロシジャの利用により容易に様々な情報が得られる。

PROC PRINCOMP < options >;

BY variables ;
FREQ variable ;
PARTIAL variables ;
VAR variables ;
WEIGHT variable ;

run ;

← 基本的にはこれだけで良い

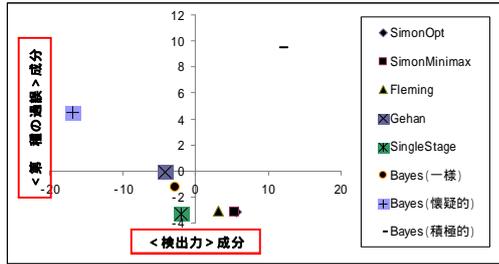
< options > で, outstat=<データセット名>により, **主成分得点**, **因子負荷量**を取得可能

"ods output Eigenvalues=<データセット名>"により, **寄与率**を取得可能

なおFACTORプロシジャでは因子の回転を伴う主成分分析も可能

主成分分析結果 (帰無仮説の棄却割合)

主成分得点のプロット



因子負荷量 (絶対値の上位10%)

(寄与率)			(70%) (20%)	
pt	p0	p1	第1主成分	第2主成分
0.1	0.1	0.25		0.167
0.25	0.1	0.25	0.112	
0.25	0.1	0.3	0.116	
0.3	0.1	0.3	0.114	
0.25	0.1	0.35	0.111	
0.1	0.15	0.3		0.165
0.2	0.15	0.3	0.111	
0.1	0.15	0.35		0.175
0.15	0.15	0.35		0.167
0.3	0.15	0.35	0.115	
0.35	0.15	0.35	0.114	
0.1	0.15	0.4		0.171
0.3	0.15	0.4	0.113	
0.35	0.15	0.4	0.112	
0.1	0.2	0.4		0.177
0.1	0.2	0.45		0.176
0.15	0.2	0.45		0.170
0.35	0.2	0.45	0.114	
0.15	0.25	0.45		0.167
0.1	0.3	0.45		0.177
0.15	0.3	0.45		0.172
0.35	0.3	0.45	0.110	

- 積極的事前分布によるBayes法は検出力が最も高いが、第1種の過誤率も高い
- Simon法とFleming法は同程度の検出力を持ち、第1種の過誤率も相対的に低い
 - 若干、Simon法の方が検出力が高い
- 懐疑的事前分布によるBayes法は検出力が最も低い

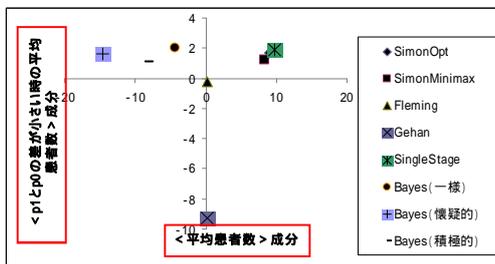
2010/07/26

SASユーザー総会2010

21 / 26

主成分分析結果 (平均必要患者数)

主成分得点のプロット



因子負荷量 (絶対値の上位10%)

(寄与率)			(73%) (13%)	
pt	p0	p1	第1主成分	第2主成分
0.20	0.10	0.35		-0.157
0.25	0.10	0.35		-0.159
0.30	0.10	0.35		-0.156
0.15	0.15	0.35	0.108	
0.20	0.15	0.35	0.111	
0.25	0.15	0.35	0.110	
0.30	0.15	0.35	0.108	
0.30	0.20	0.35		0.159
0.35	0.20	0.35		0.162
0.40	0.20	0.35		0.164
0.45	0.20	0.35		0.164
0.50	0.20	0.35		0.165
0.25	0.20	0.40	0.110	
0.30	0.20	0.40	0.111	
0.35	0.20	0.40	0.109	
0.40	0.25	0.40		0.164
0.45	0.25	0.40		0.174
0.50	0.25	0.40		0.179
0.35	0.25	0.45	0.109	
0.40	0.25	0.45	0.109	
0.40	0.30	0.45	0.108	
0.45	0.30	0.45	0.108	

- 事前分布の設定に関わらず、Bayes法が最も平均患者数が少ない
- Simonの2つの方法は1段階デザインと平均的に同程度患者数が必要
- Fleming法はBayes法とSimon法との中間に位置している
- Gehan法はFleming法と比して、 p_1 と p_0 の差が小さい場合には平均的に患者数が少ない

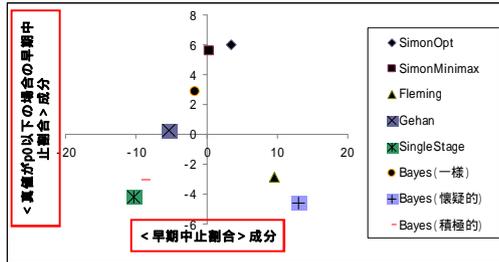
2010/07/26

SASユーザー総会2010

22 / 26

主成分分析結果(早期中止割合)

主成分得点のプロット



因子負荷量(絶対値の上位10%)

(寄与率)			(65%)	(17%)
pt	p0	p1	第1主成分	第2主成分
0.25	0.10	0.25	0.114	
0.25	0.15	0.30	0.111	
0.15	0.15	0.35	0.112	
0.20	0.15	0.35	0.113	
0.10	0.15	0.40		0.182
0.15	0.15	0.40		0.182
0.20	0.15	0.40		0.166
0.30	0.15	0.40	0.113	
0.35	0.15	0.40	0.113	
0.30	0.20	0.35	0.113	
0.35	0.20	0.35	0.113	
0.10	0.20	0.45		0.177
0.15	0.20	0.45		0.170
0.20	0.20	0.45		0.159
0.40	0.20	0.45	0.112	
0.10	0.25	0.45		0.157
0.10	0.30	0.45		0.179
0.15	0.30	0.45		0.176
0.20	0.30	0.45		0.169
0.25	0.30	0.45		0.156
0.40	0.30	0.45	0.115	
0.45	0.30	0.45	0.115	

- 懐疑的事前分布によるBayes法, Fleming法, Simonの最適法の順に早期中止しやすい
- Simonの最適法, Minimax法は, 一様事前分布によるBayes法やGehan法と比して, 真値が小さい場合に早期中止しやすい

主成分分析まとめ

	全体的な検出力	p_1 が小さい場合の検出力	平均患者数	p_1 と p_0 の差が小さい場合の平均患者数	全体的な早期中止割合	帰無仮説下での早期中止割合
Gehan法	7	6	4	1	6	4
Simonの最適法	2	3	7	6	3	1
SimonのMinimax法	3	2	6	4	4	2
Fleming法	4	4	5	2	2	5
Bayes(無情報)	6	5	3	8	5	3
Bayes(懐疑的)	8	7	1	5	1	8
Bayes(積極的)	1	8	2	3	7	6
1段階デザイン	5	1	8	7	8	7

良い ← 1 8 → 悪い

結論

結論

- 山本さんへの1つの回答 -

- シミュレーション結果の主成分分析による解釈から以下の知見が示唆された
 - 薬剤の有効性が高い場合、無効中止のみを考慮するのであれば**Simon法**、有効中止も考慮するのであれば**Fleming法**を用いることで**高い検出力**が見込める
 - **可能な限り患者数を少なくしたい**のであれば、**Bayes法**を利用することで達成できる可能性がある
 - **試験期間の短縮**について、無効中止のみ考慮するのであれば**Bayes法**を、有効中止も考慮するのであれば**Fleming法**を検討すべき

特にBayes法は、設定を調整することで多様なプロファイルを示すと考えられ、入念なシミュレーションが必要となる



Thank you for your attention !!

2010/07/26

SASユーザー総会2010