

# SASを用いたMBDDの試み

～臨床試験シミュレーションのプロセス検討～

○吉川 俊博<sup>1)</sup>, 高沢 翔<sup>1)</sup>, 富金原 悟<sup>1)</sup>

1) 小野薬品工業株式会社 データサイエンス室

An Example of Model-Based Drug Development and Clinical Trial Simulation using SAS

Toshihiro Yoshikawa<sup>1)</sup>, Akira Takazawa<sup>1)</sup>, Satoru Fukinbara<sup>1)</sup>

1) Data Science, ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

## 要旨

新規医薬品の研究開発経費は増大する一方で、承認申請まで到達する候補化合物の数は年々減少傾向にある。そのような背景のなか、医薬品開発の成功確率を向上させ、開発中止のリスクを低減させるべく、**Model-based drug development (MBDD)** という考え方へと意思決定のパラダイムがシフトしつつある。MBDDでは、有効性や安全性に影響を与える要因を組み込んだ数学的モデルを構築し、シミュレーションを行うことで、臨床試験の成功確率を見積もり、開発計画や試験計画立案時の定量的な判断材料として活用することができる。臨床試験シミュレーションを行うには、複雑な数学的モデルをプログラムにより再現し、様々な試験条件の下で仮想的に臨床試験を反復試行する必要がある。そこで、本研究においてはSASを用いて、臨床試験シミュレーションを実行するプログラムを作成し、MBDDのプロセスを検討することとした。その例として、FDAにより構築された病態モデルのうち、非小細胞肺癌に関する病態モデルを基に、臨床試験シミュレーションを行い、試験の成功確率に影響を与える要因について検討し、その不確実性因子を考慮した上で、非小細胞肺癌患者を対象とした候補化合物の臨床試験に関して、最適な試験デザインを検討するMBDDについて紹介する。

キーワード：Model-based drug development, 臨床試験シミュレーション, 病態モデル, 意思決定

## 1 はじめに

新規医薬品の研究開発経費は年々増加する一方、候補化合物が新規医薬品として承認申請される数は年々減少傾向にある<sup>1) 2)</sup>。候補化合物が新規医薬品として承認される成功確率を向上させ、開発中止によるコストを削減させるため、従来の**Empiric-based drug development** (経験に基づく医薬品開発) から**Model-based drug development** (モデルに基づく医薬品開発, MBDD) へと、その開発過程における意思決定のパラダイムがシフトしつつある。MBDDとは、医薬品の有効性や安全性に影響を与える要因を組み込んだ数学的モデルを構

築し、シミュレーションを行うことで、成功確率などの定量的指標を基に開発計画や試験計画立案時の判断材料の一つとして積極的に活用していくことである。MBDDでは、Modeling & Simulation (M&S) の過程を反復的に繰り返し、これにより医薬品開発に内在するバラツキ及び不確実性を定量的な指標として捉えることが可能となる。この反復的な M&S では、例えば臨床試験の不確実性を定量的に可視化する手法として臨床試験シミュレーションを実施することになる。臨床試験シミュレーションに言及すると、その基礎となる三つのモデル群、すなわち、薬物動態 (pharmacokinetics, PK) / 薬力学 (pharmacodynamics, PD) に関するモデル (薬物モデル, Drug model), 病態の進行に関するモデル (病態モデル, Disease model), 及び中止・脱落等の臨床試験に関するモデル (臨床試験モデル, Trial model) を必要に応じて構築し、最新の情報に基づき適宜更新していく必要がある。これらのモデルに基づき、仮想的に患者データを発生させ、想定される試験条件の下で、臨床試験シミュレーションを実施し、それぞれの試験条件における成功確率を検討していくこととなる。臨床試験シミュレーションでは、三つのモデル (薬物モデル, 病態モデル, 臨床試験モデル) を基本として、多くのモデルや検討する試験デザインの条件設定が必要となり、その計算は煩雑である。市販の臨床試験シミュレーターもあるが、一般に高価であり汎用させるのは難しい。一方、SAS では、目的とする数学モデルに基づくシミュレーションの実施、及び臨床試験デザインに応じた検出力 (試験成功確率) の算出など、設計に応じて比較的簡便に、シミュレーション・プログラムを作成できる。そこで、本稿では、臨床試験シミュレーションを SAS で実施する際の手順及び不確実な要因を踏まえた意思決定の手順について報告する。なお、本稿は MBDD における臨床試験シミュレーションの手順の紹介ということでまとめているため、病態モデルとして比較的取り扱いが簡便であった非小細胞肺癌の病態モデル<sup>3)</sup> を用い、実際の非小細胞肺癌の医薬品開発では想定しないような試験デザインや条件も含めて検討しているが、ご容赦いただきたい。

## 2 臨床試験シミュレーション

本稿では、非小細胞肺癌を対象とした治療薬の開発を仮想し、MBDD として病態モデルに基づき、治験薬の対照薬に対する有効性を検証することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験の立案を想定する。その際、患者背景、試験デザイン及び試験期間など有効性に影響を与え得る因子を変動させ、それぞれの条件下での試験成功確率の変動を確認し、最適な試験計画を検討することを考える。

### 2.1 非小細胞肺癌の病態モデル

病態モデルは、病態進展の時間推移を記述するモデルであり、個々の候補化合物に特有のものではなく、対象疾患に依存して構築されるモデルである。ここでは、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) により公表されている非小細胞肺癌における病態モデル (1) 式を一部修正した病態モデル (2) 式を用いる。

非小細胞肺癌における腫瘍サイズは指数的な縮小と直線性の増大を表す二つの項で表現される。

$$TS_i(t) = BASE_i \times \exp(-SR_i \times t) + PR_i \times t \quad (1)$$

ここで、各変数を以下のように定義する。

$i$  : 被験者番号 ( $i = 1, \dots, N$ ).

$t$  : 経過時間 (週).

$TS_i(t)$  :  $i$  番目の被験者の  $t$  時間における腫瘍サイズ (cm).

$BASE_i$  :  $i$  番目の被験者のベースラインにおける腫瘍サイズ (cm),  $BASE_i = M\_BASE \times \exp(\eta_{BASE,i})$ .

$M\_BASE$  : ベースラインにおける腫瘍サイズの母集団平均値 (cm).

$\eta_{BASE,i}$  : ベースラインにおける腫瘍サイズの個体間変動,  $\eta_{BASE} \sim N(0, \omega_{BASE}^2)$ .

$SR_i$  : 腫瘍縮小定数 (1/週),  $SR_i = M\_SR \times \exp(\eta_{SR,i})$ .

$M\_SR$  : 腫瘍縮小定数の母集団平均値 (1/週).

$\eta_{SR,i}$  : 腫瘍縮小定数の個体間変動,  $\eta_{SR} \sim N(0, \omega_{SR}^2)$ .

$PR_i$  : 腫瘍増大定数 (cm/週),  $PR_i = M\_PR \times \exp(\eta_{PR,i})$ .

$M\_PR$  : 腫瘍増大定数の母集団平均値 (cm/週).

$\eta_{PR,i}$  : 腫瘍増大定数の個体間変動,  $\eta_{PR} \sim N(0, \omega_{PR}^2)$ .

また、治験薬と対照薬の有効性の差異を検討するため、(1) 式に薬剤効果を組み込んだ修正版病態モデル (2) 式を用いる。本稿では治験薬の薬剤効果として、腫瘍縮小効果を有し、腫瘍増大抑制効果はないものと仮定する。

$$TS_i(t) = BASE_i \times \exp(-SR_i \times Drug \times t) + PR_i \times t \quad (2)$$

ここで、 $Drug$  は薬剤群 (治験薬群 :  $Drug = 1$ , 対照薬群 :  $Drug = 0$ ) を表すものとする。

また、治験薬投与開始後 8 週時点におけるベースラインからの腫瘍縮小率が与えられた下で、各患者の生存時間の対数は (3) 式より推定される。

$$\log(T) = \alpha_0 + \alpha_1 \times ECOG + \alpha_2 \times (BASE - 8.5) + \alpha_3 \times PTR_{wk8} + \varepsilon \quad (3)$$

ここで、各変数を以下のように定義する。

$T$  : 生存時間 (日).

$ECOG$  : ECOG Performance Status スコア ( $ECOG = 0, 1$ ).

$BASE$  : ベースラインにおける腫瘍サイズ.

$PTR_{wk8}$  : 治験薬投与開始後 8 週時点におけるベースラインからの腫瘍縮小率.

$\alpha_0 \sim \alpha_3$  : 定数.

$\varepsilon$  : 残差,  $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ .

## 2.2 脱落モデル

脱落モデルは、試験実施中の被験者脱落による欠測発生の影響を考慮するためのモデルである。特別な理由のないランダムな脱落は、単純に全体の被験者数が減少し、利用可能なデータが減少することで検出力に影響を与える。また、病態や試験条件などによる非ランダムな脱落では、例えば効果が出なければ脱落率が増えるといった状況が想定され、試験結果に影響を与える因子となり得る。脱落の発生による観測値の欠測については、Rubin D. B (1976) により以下のメカニズムが提唱されている。

### 1) MCAR (Missing Completely At Random)

観測される値が欠測するかどうかは、観測された値に依存せず、観測されなかった値にも依存しない。

## 2) MAR (Missing At Random)

観測される値が欠測するかどうかは、観測された値には依存するが、観測されなかった値には依存しない。

## 3) MNAR (Missing Not At Random)

観測される値が欠測するかどうかは、観測された値及び観測されなかった値自身にも依存する。

本稿では、欠測・脱落メカニズムとして、MARを仮定し、患者データを発生させる。

## 2.3 中間解析

臨床試験では、倫理的観点及び経営的観点などから、対照薬に対して治験薬が有意に優れていることが試験途中に判明した場合に、試験を早期に中止（有効中止）したいと考えるであろう。この要望に答えるため、中間解析という手法が提案されているが、中間解析を行うことで最終解析を含めて検定回数が複数回になり、第一種の過誤確率が増大することは自明である。そのため、中間解析による第一種の過誤確率の増大を制御しながら、有効中止の判断を行う方法が多く提案されている。本稿ではLanらが提案した第一種の過誤確率の制御方法である $\alpha$ 消費関数（Lan and Demets, 1983）を用いて有効中止を行った場合に、試験の成功確率がどのように変化するかを検討する。なお、 $\alpha$ 消費関数を用いて多重性の調整を行った場合に対応する棄却限界値は、SAS ver. 9.2から実装されたSEQDESIGNプロシジャを用いて算出した。

## 2.4 最適な試験条件の選択

最適な試験条件は、シミュレーションにより得られた定量的な指標により選択される。その際、選択の手順は、モデルに不確定要素が含まれる場合と含まれない場合で異なる。

モデルに不確定要素が存在せず試験デザイン上の選択肢が異なるだけの場合は、網羅的にある程度の数の条件を設定したシミュレーションの結果が得られた段階で全体のシミュレーションの結果を評価できるため大きな問題はない。一方、モデルに不確定要素が存在し、複数のシナリオに基づくシミュレーション結果から総合的な評価を行う場合には、各シナリオの発生確率（もしくは信頼度）が設定可能か否かという情報を入手した上で、当該開発品への要求に基づいた不確実性の意思決定に関する方法論を適応する必要がある。多くの選択肢から、目的となる結果を選定する方法には、いくつかの原理が存在する（福澤英弘, 2007）。大別すると、シナリオの発生確率が設定可能な場合と不可能な場合に分類される。ここでは、シナリオ発生確率が設定可能な場合の手法を示す。

### (1) 期待値原理

シナリオ期待値（＝予測される結果×予測発生確率）を算出し、そのシナリオ期待値の期待値（平均値）が最大となる試験条件を選択する。もし期待値が等しい場合は、標準偏差の小さい試験条件を選択する。ある程度の失敗を見込んででも、全体としては一定の確率で成功を収めたい場合などに適応する。

### (2) 最尤未来原理

もっとも可能性が高いシナリオのみに着目し、その中で最良の試験条件を選択する。一つのシナリオの可能性が、他に比べて極めて高い場合など、シナリオの発生確率を重視する場合に適応する。

### (3) 要求水準原理

成功確率に関する要求水準を設定し、その要求水準を達成する可能性の高い試験条件を選択する。具体的には、要求水準を満たすシナリオの発生確率の和が最大となるデザインを選択する。要求水準を達成する可能性を最大化したい場合に適応する。

臨床試験において、不確定要素と考えられる因子の事例として、用量反応パターンなどがある。本稿では、対象試験として無作為割付試験を仮定しているが、議論の簡便さを踏まえ、背景因子（腫瘍サイズ、ECOG performance status）の偏りを不確定要素として意思決定の手順について紹介する。

## 2.5 臨床試験シミュレーションの手順及びプログラム作成

背景因子、試験期間、試験デザイン（固定デザイン、中間解析）など、有効性に影響を与え得る因子の組み合わせについて、シミュレーションを実施し、これらの試験計画の性能（試験成功確率、有効中止確率）について評価した。なお、シミュレーションには SAS ver. 9.2 を使用した。想定する臨床試験は、全生存期間を評価項目として治験薬の対照薬に対する優越性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化並行群間比較試験とする。また、評価指標は、log-rank 検定あるいは Cox 回帰分析により全生存時間を群間比較した場合に有意となる割合（試験成功確率）及び有効中止となる割合（有効中止確率）とする。臨床試験シミュレーションの手順を以下に示す。

- 1) 「2.1 非小細胞肺がんの病態モデル」及び「2.6 臨床試験シミュレーションの設定条件」より、各群  $N$  名分の患者データを発生させる。
- 2) 1) で発生させた患者データに対して MAR の仮定の下、ランダムに患者を脱落させる。脱落対象となる患者の生存時間を 1/5, 2/5, 3/5, 4/5 倍し、脱落までの時間とする。治験薬に対する認容性がない患者及び有害事象が発現しやすい患者ほど、より早期に脱落するという状況を想定し、早期で脱落する患者の割合を多く設定する（4:3:2:1 の比率）。
- 3) 固定デザインの場合、1) 及び 2) で発生させた患者データに対して、log-rank 検定あるいは Cox 回帰分析を用いて検定統計量を算出し、有意水準 5% で両側検定を行い、有意性判定を実施する。また、中間解析の場合、1) 及び 2) で発生させた患者データに対して、固定デザインの場合と同様に検定統計量を算出する。その際、第一種の過誤確率及び第二種の過誤確率を制御し、有意水準 5% の両側検定で有意性判定を行う。
- 4) 1) ~ 3) を 10,000 回繰り返す。
- 5) シミュレーション結果に対して、試験成功確率及び有効中止確率を算出する。

試験成功確率 = 有意差が観察された回数 / シミュレーション回数

有効中止確率 = 有効中止が観察された回数 / シミュレーション回数

## 2.6 臨床試験シミュレーションの設定条件

臨床試験シミュレーションの条件を表 2.6-1 に示す（これを基本条件とする）。基本条件の下で、患者データを発生させ、Kaplan-Meier 曲線を描くと図 2.6-1 となる。なお、これらの基本条件は、FDA により報告されている、試験ごとに算出された病態モデルのパラメータ推定値の平均値を用いる。

表 2.6-1 シミュレーションの基本条件

分類	項目	設定値
背景因子	腫瘍サイズ (cm)	8.49
	$\omega$ BASE	0.629
	EOCG performance status が 0 の割合 ※但し, ECOG performance status は 0/1 のみとする.	0.50
薬効の大きさ	腫瘍縮小定数 (1/週)	0.045
	$\omega$ SR	1.224
病態モデル	腫瘍増大定数 (cm/週)	0.163
	$\omega$ PR	0.686
	$\alpha_0$	5.7
	$\alpha_1$	-0.22
	$\alpha_2$	-0.03
	$\alpha_3$	1.1
	$\sigma$	0.74
臨床試験情報	被験者数 (名/群)	75
	試験期間 (月)	24
	試験デザイン	固定デザイン, 中間解析 (有効中止)
	解析手法	log-rank 検定
	中間解析の回数	1
	$\alpha$ 消費関数	O'Brien-Fleming 法
	中間解析の時点	試験期間の 1/2 の時点で中間解析
	脱落率	0.30

試験成功確率及び有効中止確率に影響を与え得る因子について、基本条件（表 2.6-1）を変動させ、各設定条件の下でシミュレーションを実施し、これらの因子が試験成功確率及び有効中止確率に与える影響について評価する。検討する因子及び設定値を表 2.6-2 に示す。

また、背景因子（腫瘍サイズ、EOCG performance status）について、実薬群と対照群で偏りを生じさせた条件下でデータを発生させた場合、背景因子の偏りが試験成功確率及び有効中止確率に与える影響について検討する。その際の設定条件を表 2.6-3 に示す。

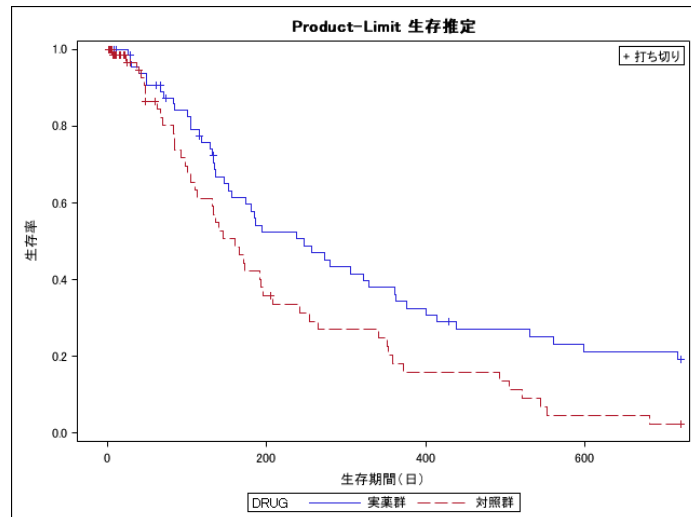


図 2.6-1 基本条件の下での Kaplan-Meier 法による生存率の推移

表 2.6-2 シミュレーションの設定条件

区分	項目	設定値
背景因子	腫瘍サイズ (cm)	4.25, 6.37, 8.49, 10.61, 12.74
	EOCG performance status が 0 の割合 ※但し, EOCG performance status は 0/1 のみとする.	0.25, 0.50, 0.75
薬効の大きさ	腫瘍縮小定数 (1/週)	0.023, 0.034, 0.045, 0.056, 0.068
臨床試験情報	被験者数 (名/群)	50, 75, 100
	試験期間 (月)	6, 12, 18, 24, 30, 36
	脱落率	0.30, 0.40, 0.50

表 2.6-3 群間で患者背景に偏りを生じさせた場合の設定条件

項目	設定値
腫瘍サイズ (cm)	(対照群, 実薬群) = (6.37, 8.49), (7.43, 8.49), (8.49, 8.49), (8.49, 7.43), (8.49, 6.37)
EOCG performance status が 0 の割合 ※但し, EOCG performance status は 0/1 のみとする.	(対照群, 実薬群) = (0.60, 0.40), (0.60, 0.50), (0.50, 0.50), (0.40, 0.60), (0.50, 0.60)

さらに、背景因子が実薬群と対照群で偏りが無い基本条件下（表 2.6-1）で、「2.5 臨床試験シミュレーションの手順及びプログラム作成 1）」の手順に従い、患者データを発生させたときに、群間でどの程度偏りが生じるかを、10,000 回のシミュレーションを実行し、その偏りが生じる発生確率（偏り発生確率）を算出する。なお、偏り発生確率を算出するための区分を以下のように定義する（表 2.6-4）。

表 2.6-4 基本条件下で患者データを発生させたときに生じる背景因子の偏りの区分

患者背景因子	区分
腫瘍サイズ	6.37 [5.31 - <7.43], 8.49 [7.43 - <9.55], 10.61 [9.55 - <11.67]
ECOG performance status が 0 となる割合 ※但し、ECOG performance status は 0/1 のみとする。	0.30 [ 0.25 - <0.35], 0.40 [ 0.35 - <0.45], 0.50 [ 0.45 - <0.55], 0.60 [ 0.55 - <0.65], 0.70 [ 0.65 - <0.75]

区分：区間中央値[ 区間下限 - <区間上限 ]

基本条件下で患者データを発生させたときに生じる群間での偏り発生確率と、表 2.6-4 の区間中央値を設定値として臨床試験シミュレーションを実施したときの試験成功確率を解析手法ごと（表 2.6-5）に算出し、シナリオ期待値（＝偏り発生確率×試験成功確率）及び試験成功確率の期待値（＝シナリオ期待値の総和）を算出する。

表 2.6-5 比較検討する解析手法

区分	項目	設定値
臨床試験情報	解析手法	Cox 回帰分析（調整なし），Cox 回帰分析（調整あり*） *：ベースラインにおける腫瘍サイズ及び ECOG performance status で調整。

### 3 シミュレーション結果

#### 3.1 群間で患者背景の設定値に偏りがいない場合

表 3.1-1～表 3.1-6 に、「2 臨床試験シミュレーション」で示したシミュレーション方法に従い、各設定条件の下での試験成功確率及び有効中止確率を示す。背景因子（腫瘍サイズ，ECOG performance status）については、いずれも試験成功確率及び有効中止確率にほとんど影響を与えなかった（表 3.1-1，表 3.1-2）。また、試験デザイン（固定デザイン，中間解析）の違いによる試験成功確率の違いはほとんど認められなかった。

表 3.1-1 ベースラインにおける腫瘍サイズを変動させたときの試験成功確率及び有効中止確率

		腫瘍サイズ (cm)				
		4.25	6.37	8.49	10.61	12.74
固定デザイン	試験成功確率 (%)	71.11	74.23	75.10	75.10	74.83
中間解析 (有効中止)	試験成功確率 (%)	70.83	73.98	74.84	74.75	74.61
	有効中止確率 (%)	31.64	35.37	37.09	37.36	36.73

表 3.1-2 ECOG performance status の分布を変動させたときの試験成功確率及び有効中止確率

		ECOG performance status が 0 の割合		
		0.25	0.50	0.75
固定デザイン	試験成功確率 (%)	75.33	74.67	74.50
中間解析 (有効中止)	試験成功確率 (%)	75.07	74.39	74.26
	有効中止確率 (%)	37.25	36.71	36.56



腫瘍縮小定数については、他の因子と比較して、試験成功確率及び有効中止確率に与える影響が大きい（表 3.1-3）。臨床試験情報に関する因子（被験者数、脱落率、試験期間）については、被験者数が増加するにつれ、試験成功確率及び有効中止確率は増加し、脱落率が増えるにつれ、試験成功確率及び有効中止確率は減少している（表 3.1-4、表 3.1-5）。また、試験期間に関しては、試験期間が長くなるほど試験成功確率及び有効中止確率は増加するが、24 カ月でほぼ頭打ちしている（表 3.1-6、図 3.1-1）。

表 3.1-3 腫瘍縮小定数を変動させたときの試験成功確率及び有効中止確率

		腫瘍縮小定数 (1/cm)				
		0.023	0.034	0.045	0.056	0.068
固定デザイン	試験成功確率 (%)	41.58	61.34	75.10	84.10	90.21
中間解析 (有効中止)	試験成功確率 (%)	41.18	61.07	74.84	83.93	89.99
	有効中止確率 (%)	11.05	23.02	37.09	49.51	60.57

表 3.1-4 被験者数を変動させたときの試験成功確率及び有効中止確率

		被験者数 (名/群)		
		50	75	100
固定デザイン	試験成功確率 (%)	57.76	75.10	86.36
中間解析 (有効中止)	試験成功確率 (%)	57.46	74.84	86.19
	有効中止確率 (%)	20.28	37.09	53.27

表 3.1-5 脱落率を変動させたときの試験成功確率及び有効中止確率

		脱落率		
		0.30	0.40	0.50
固定デザイン	試験成功確率 (%)	75.10	70.89	65.65
中間解析 (有効中止)	試験成功確率 (%)	74.84	70.54	65.28
	有効中止確率 (%)	37.09	31.91	26.71

表 3.1-6 試験期間を変動させたときの試験成功確率及び有効中止確率

		試験期間 (月)					
		6	12	18	24	30	36
固定デザイン	試験成功確率 (%)	50.68	67.56	72.69	75.10	76.42	77.10
中間解析 (有効中止)	試験成功確率 (%)	50.23	67.26	72.44	74.84	76.24	76.87
	有効中止確率 (%)	15.06	28.43	34.03	37.09	39.19	40.04

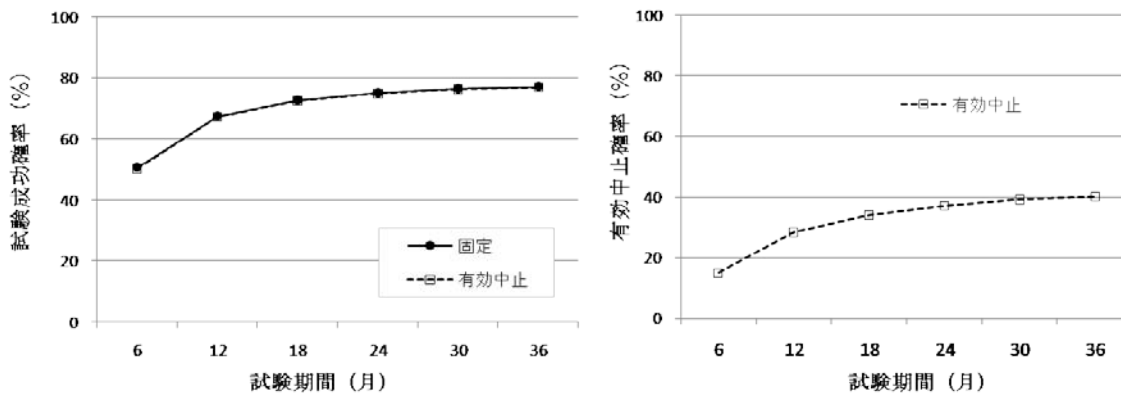


図 3.1-1 試験期間を変動させたときの試験成功確率及び有効中止確率のプロット  
(固定：固定デザイン，有効中止：試験期間の 1/2 の時点で中間解析)

### 3.2 群間で患者背景の設定値に偏りがある場合

患者背景が群間で偏った条件下での試験成功確率及び有効中止確率を表 3.2-1 及び表 3.2-2 に示す。ベースラインにおける腫瘍サイズが群間で偏った場合においても、試験成功確率及び有効中止確率はほとんど変化しなかった (表 3.2-1)。一方、ECOG performance status の分布が群間で偏った場合、試験成功確率及び有効中止確率に与える影響は大きいことがわかる (表 3.2-2)。

表 3.2-1 ベースラインにおける腫瘍サイズが群間で偏った場合の試験成功確率及び有効中止確率

		腫瘍サイズ (対照群, 実薬群)				
		(6.37, 8.49)	(7.43, 8.49)	(8.49, 8.49)	(8.49, 7.43)	(8.49, 6.37)
固定デザイン	試験成功確率 (%)	73.82	73.51	74.67	75.59	75.04
中間解析	試験成功確率 (%)	73.56	73.23	74.39	75.34	74.80
(有効中止)	有効中止確率 (%)	35.27	35.40	36.71	37.83	36.62

表 3.2-2 ECOG performance status の分布が群間で偏った場合の試験成功確率及び有効中止確率

		ECOG performance status が 0 の割合 (対照群, 実薬群)				
		(0.60, 0.40)	(0.60, 0.50)	(0.50, 0.50)	(0.50, 0.60)	(0.40, 0.60)
固定デザイン	試験成功確率 (%)	66.03	70.21	74.67	78.91	82.48
中間解析	試験成功確率 (%)	65.69	69.96	74.39	78.62	82.21
(有効中止)	有効中止確率 (%)	27.24	31.71	36.71	41.67	47.02

### 3.3 最適な試験条件の決定プロセス (背景に偏りがある場合)

ここでは、選択するシナリオを解析手法 (Cox 回帰分析 (調整なし), Cox 回帰分析 (調整あり)) とし、不確実性要素を背景因子の偏りとして、無作為割り付けの条件下で偏り発生確率を算出した。

基本条件下で患者データを発生させたときに生じる背景因子の偏り発生確率を表 3.3-1 及び表 3.3-2 に示す。また、表 2.6-4 で定義した背景因子区分の区間中央値を設定値として臨床試験シミュレーションを実施したときの試験成功確率を表 3.3-3 及び表 3.3-4 に示す。

表 3.3-1 基本条件下で生じる腫瘍サイズの偏り発生確率

偏り発生確率 (%)		実薬群		
		6.37 [5.31 - <7.43]	8.49 [7.43 - <9.55]	10.61 [9.55 - <11.67]
対照群	6.37 [5.31 - <7.43]	0.10	3.17	0.16
	8.49 [7.43 - <9.55]	3.02	84.07	4.73
	10.61 [9.55 - <11.67]	0.10	4.39	0.26

表 3.3-2 基本条件下で生じる ECOG performance status の分布の偏り発生確率

偏り発生確率 (%)		実薬群				
		0.30 [ 0.25 - <0.35]	0.40 [ 0.35 - <0.45]	0.50 [ 0.45 - <0.55]	0.60 [ 0.55 - <0.65]	0.70 [ 0.65 - <0.75]
対照群	0.30 [ 0.25 - <0.35]	0.01	0.12	0.25	0.10	0.00
	0.40 [ 0.35 - <0.45]	0.06	2.86	11.20	3.18	0.13
	0.50 [ 0.45 - <0.55]	0.44	11.19	41.33	11.40	0.37
	0.60 [ 0.55 - <0.65]	0.09	3.16	10.70	2.73	0.08
	0.70 [ 0.65 - <0.75]	0.01	0.07	0.42	0.09	0.01

表 3.3-3 背景因子区分の区間中央値を設定値としたときの試験成功確率 (腫瘍サイズ)

解析手法	腫瘍サイズ (cm)		実薬群*		
			6.37 [5.31 - <7.43]	8.49 [7.43 - <9.55]	10.61 [9.55 - <11.67]
Cox 回帰分析 (調整なし)	対照群*	6.37 [5.31 - <7.43]	73.66 (0.074)	73.40 (2.327)	68.15 (0.109)
		8.49 [7.43 - <9.55]	74.63 (2.254)	74.24 (62.414)	69.02 (3.265)
		10.61 [9.55 - <11.67]	79.47 (0.079)	79.30 (3.481)	74.50 (0.194)
Cox 回帰分析 (調整あり)	対照群*	6.37 [5.31 - <7.43]	74.09 (0.074)	77.00 (2.441)	77.86 (0.125)
		8.49 [7.43 - <9.55]	69.22 (2.090)	75.71 (63.649)	77.45 (3.663)
		10.61 [9.55 - <11.67]	61.73 (0.062)	72.53 (3.184)	76.92 (0.200)

( ) 内はシナリオ期待値 (=試験成功確率×偏り発生確率)を表す(単位, %).

\*: 区間中央値[ 区間下限 -<区間上限], シミュレーションの設定値には区間中央値を用いた.

腫瘍サイズに関しては, 群間で偏りが生じた場合の影響は小さい(表 3.3-3). 一方, ECOG performance status に関しては, 群間で偏りが生じた場合の影響は大きい, 調整解析を実施することで, 偏りに起因する試験成功確率のバラツキが小さくなっている(表 3.3-4).

このように多くの仮定から算出される複数の成功確率を網羅的に判断するため, 意思決定の原理を用いた. 検討は, 期待値原理, 最尤未来原理, 要求水準原理について行った.

表 3.3-4 背景因子区分の区間中央値を設定値としたときの試験成功確率 (ECOG performance status)

解析手法	ECOG performance status が 0 の割合		実葉群*				
			0.30	0.40	0.50	0.60	0.70
			[ 0.25 - <0.35]	[ 0.35 - <0.45]	[ 0.45 - <0.55]	[ 0.55 - <0.65]	[ 0.65 - <0.75]
Cox 回帰分析 (調整なし)	対照群*	0.30 [ 0.25 - <0.35]	74.97 (0.007)	78.64 (0.094)	82.47 (0.206)	85.65 (0.086)	88.26 (0.000)
		0.40 [ 0.35 - <0.45]	70.33 (0.042)	74.71 (2.137)	78.62 (8.805)	82.12 (2.611)	85.53 (0.111)
		0.50 [ 0.45 - <0.55]	65.62 (0.289)	69.85 (7.816)	74.24 (30.683)	78.45 (8.943)	82.03 (0.304)
		0.60 [ 0.55 - <0.65]	60.95 (0.055)	65.56 (2.072)	69.85 (7.474)	74.05 (2.022)	78.14 (0.063)
		0.70 [ 0.65 - <0.75]	56.05 (0.006)	60.85 (0.043)	65.70 (0.276)	69.85 (0.063)	74.22 (0.007)
Cox 回帰分析 (調整あり)	対照群*	0.30 [ 0.25 - <0.35]	76.01 (0.008)	75.63 (0.091)	74.28 (0.186)	72.15 (0.072)	69.02 (0.000)
		0.40 [ 0.35 - <0.45]	75.85 (0.046)	76.05 (2.175)	75.55 (8.462)	74.12 (2.357)	72.00 (0.094)
		0.50 [ 0.45 - <0.55]	74.39 (0.327)	75.46 (8.444)	75.71 (31.291)	75.25 (8.579)	73.95 (0.274)
		0.60 [ 0.55 - <0.65]	72.05 (0.065)	73.85 (2.334)	75.32 (8.059)	75.78 (2.069)	75.35 (0.060)
		0.70 [ 0.65 - <0.75]	68.46 (0.007)	71.50 (0.050)	73.78 (0.310)	75.07 (0.068)	75.68 (0.008)

( ) 内はシナリオ期待値 (=試験成功確率×偏り発生確率) を表す (単位, %) .

\* : 区間中央値[ 区間下限 -<区間上限], シミュレーションの設定値には区間中央値を用いた.

・期待値原理に従う場合

偏り発生確率及び試験成功確率から算出した解析手法ごとのシナリオ期待値の平均値及び試験成功確率の期待値を表 3.3-5 に示す. 腫瘍サイズ及び ECOG performance status のいずれにおいても, 調整解析を実施した場合の方がシナリオ期待値の平均値及び試験成功確率の期待値がわずかではあるが大きい. この場合, 期待値原理に従い, Cox 回帰分析 (調整あり) が選択される.

表 3.3-5 試験成功確率の期待値

解析手法	腫瘍サイズ		ECOG performance status	
	シナリオ期待値 の平均値 (標準偏差) (%)	試験成功確率 の期待値 (%)	シナリオ期待値 の平均値 (標準偏差) (%)	試験成功確率 の期待値 (%)
Cox 回帰分析 (調整なし)	8.24 (20.36)	74.20	2.97 (6.51)	74.21
Cox 回帰分析 (調整あり)	8.39 (20.77)	75.49	3.02 (6.62)	75.43

・最尤未来原理に従う場合

偏り発生確率が最も高い条件下 (表 3.3-1 及び表 3.3-2 における偏りのない条件下) では, 腫瘍サイズ及び ECOG performance status のいずれもわずかではあるが, Cox 回帰分析 (調整あり) の試験成功確率が高い. この場合, 最尤未来原理に従い, Cox 回帰分析 (調整あり) が選択される.

・要求水準原理に従う場合

要求する試験成功確率の水準を 70%とした場合, 要求水準を越えるシナリオの発生確率 (偏り発生確率)

の和を表 3.3-6 に示す。腫瘍サイズ及び ECOG performance status のいずれにおいても、Cox 回帰分析（調整あり）のシナリオの発生確率の和が大きい。この場合、要求水準原理に従い、Cox 回帰分析（調整あり）が選択される。

表 3.3-6 要求水準を越えるシナリオの発生確率（偏り発生確率）の和（%）

解析手法	腫瘍サイズ	ECOG performance status
Cox 回帰分析（調整なし）	95.11	73.83
Cox 回帰分析（調整あり）	96.88	99.99

要求水準は 70%とする。

上記三つの意思決定の原理のいずれに従う場合においても、解析手法として Cox 回帰分析（調整あり）が選択される。

## 4 考察

本稿では、無作為化比較試験を想定し、成功確率に影響を与える試験条件について検討した。群間で患者背景に偏りが認められない場合、試験成功確率及び有効中止確率は、背景因子の設定値が変動した場合においても、試験成功確率及び有効中止確率に与える影響は少なかった。これに対し、群間で患者背景に偏りが認められる場合、患者背景の偏りが試験成功確率及び有効中止確率に与える影響を検討した。その結果、ECOG performance status の分布が群間で偏った場合に試験成功確率へ与える影響は大きかった。一方、ベースラインにおける腫瘍サイズに関しては、群間で偏りが生じた場合においても試験成功確率及び有効中止確率に与える影響は小さかった。このことから、ECOG performance status が群間で均等となるような割付方法（動的割付など）の検討、あるいは Cox 回帰分析のような調整解析の実施について、試験計画立案時に検討することが必要であろう。調整解析に関しては前章の結果より、背景因子で調整することで、患者背景の偏りに起因する影響を抑えることができる。治験薬の薬効と結びつく因子である腫瘍縮小定数は試験成功確率及び有効中止確率に与える影響が大きいことから、前相試験あるいは類似化合物の情報を利用することで、より精度の高い数値をあらかじめ見積もっておくことが必要である。また、試験期間に関しては、試験成功確率及び有効中止確率が 24 カ月で概ね頭打ちを迎えていることから、24 カ月を大幅に越えた試験期間を設定することは、試験成功確率の観点から考えるとメリットは少ないと考えられる。

試験デザイン（固定デザイン、中間解析）の違いによる試験成功確率を比較したとき、本稿の設定条件下ではほとんど違いは認められなかった。中間解析の実施が妥当な状況下では、シミュレーションの結果得られる試験成功確率及び有効中止確率と中間解析を実施する際の費用対効果を総合的に考慮し、中間解析実施の有無を定量的に検討できる。

本稿では、定量的意思決定の手順の一例として、解析手法の違い（調整の有無）が試験成功確率にどの程度影響するかについて、シナリオ期待値の平均値及び試験成功確率の期待値を計算することで評価したが、実際の開発過程では、解析手法についてだけでなく、試験期間、試験デザインなど、さまざまな試験条件を定量的に比較検討した上で、既存情報の下で最適な試験計画を立案することが可能となる。今回の事例では、

あまり複雑な条件を設定していないため、経験則に基づく予測から大きく外れるものではなく自明の結果となるが、設定条件が多くなり条件が複雑化した場合に、このような定量的な意思決定の原理は有用と考える。

従来の方法論では、前相試験及び類似化合物の情報を基に、開発化合物の薬効を見積もり、試験デザイン及び必要被験者数の設定などの試験計画を立案している。一方、MBDDにおいては、既存情報から病態モデルを構築し、影響因子及び関連パラメータの設定値を見積もり、各因子の変動が試験成功率に与える影響について定量的に評価することで、影響因子の不確実性を捉え、より適切に試験デザイン及び必要被験者数を設定することができるようになる。本稿では、文献情報から得られる病態モデルを一部修正し、臨床試験シミュレーションを実施した。SASを用いることで、データ発生から中間解析、生存時間解析、そして検出力の算出まで簡便に臨床試験シミュレーションを実施するプログラムを作成することができた。今後の課題として、実際の医薬品開発における意思決定へ応用することが挙げられる。

## 参考文献

- 1) FDA. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. March 2004.
- 2) 八木崇, 大久保昌美, 小野俊介: 医薬品開発の期間と費用—アンケートによる実態調査—。政策研ニュース, No.29, 2010
- 3) Proceedings of the Clinical Pharmacology Sub-Committee Advisory Committee Meeting.  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4351b1-01-FDA.pdf>
- 4) Rubin D. B. (1976), Inference and Missing Data, *Biometrika* **63**, 581-590.
- 5) Lan KKG, DeMets DL: "Discrete sequential boundaries for clinical trials". *Biometrika*, 70(3):659-663, 1983.
- 6) 福澤英弘(2007), 定量分析実践講座—ケースで学ぶ意思決定の手法, ファーストプレス.