

がん第Ⅰ相試験の変化： Dose-finding から Dose-optimization へ

国立がん研究センター生物統計部
佐立 嶺

なぜ今がん第Ⅰ相試験なのか？

□FDA: Project Optimus

➤用量最適化のパラダイム変革を提唱

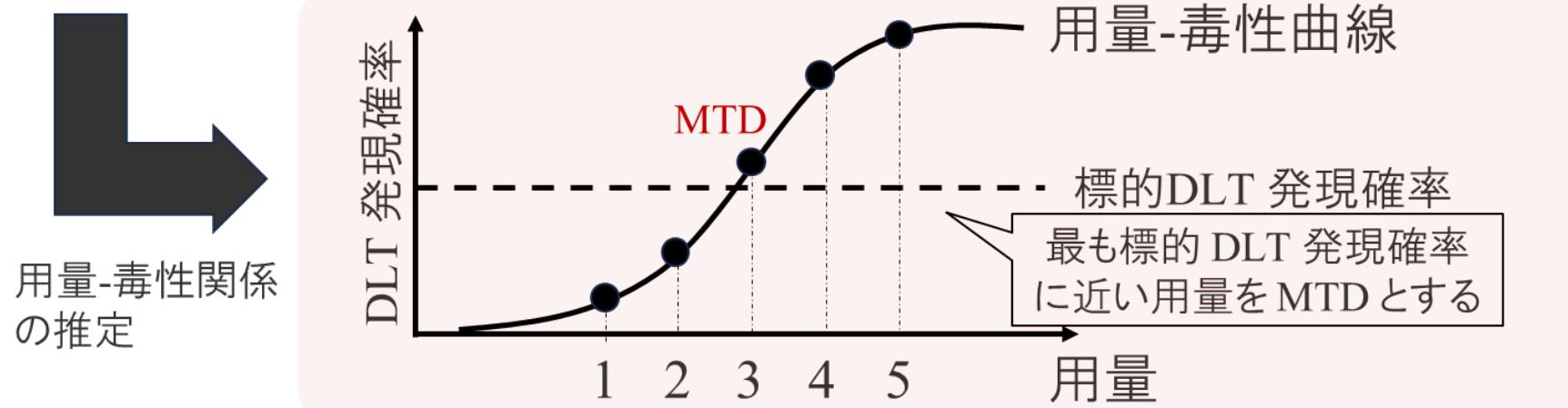
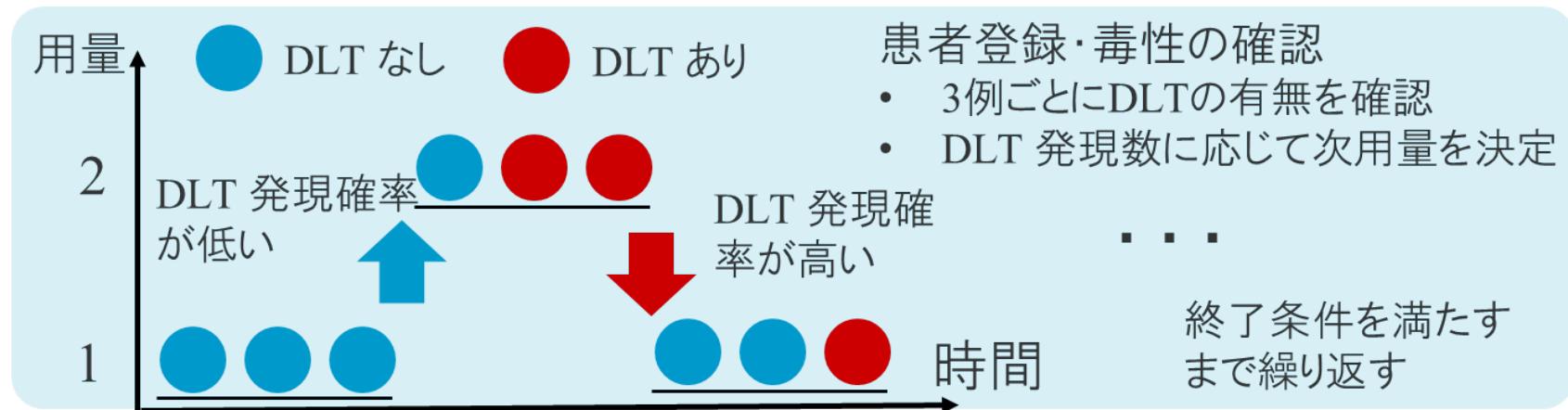
□FDA dose-optimization に関する Guidance の公表

Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases Guidance for Industry

従来のがん Phase I 試験

□目的: 最大耐用量 (MTD) を特定する

- 用量制限毒性 (Dose limiting toxicity; DLT) が目標水準付近の最大の用量
- Phase II で使用する用量の決定



FDA Guidance によるがん Phase I 試験の変化

□ **Dose-finding**(用量探索) から
 Dose-optimization(用量最適化)へ

□ そもそもなにが違うのか？

- **Dose-finding**(用量探索)
 毒性(主に DLT)を評価して
 Maximum tolerated dose (MTD) を探索
- **Dose-optimization**(用量最適化) **Risk-Benefit** の観点
 毒性・有効性・PK/PDデータを評価して
 Optimal biological dose (OBD) を探索

□ 多角的なデータ評価が必要になる

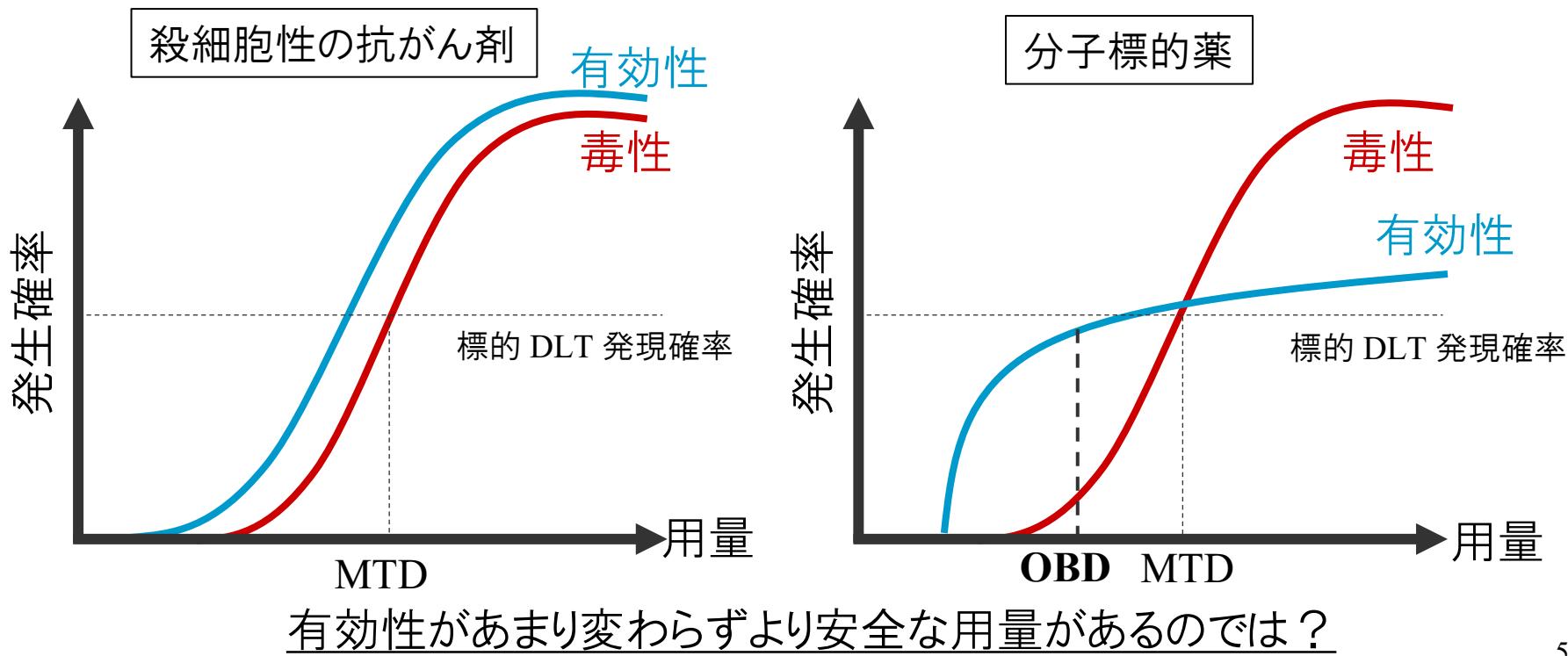
なぜ毒性以外の情報の評価が必要か？

□ 従来のがん第Ⅰ相試験の考え方は “more-is-better”

- 用量が多いほど有効性も高くなる
- 殺細胞性の抗がん剤なら成り立つ考え方であるが…

□ 殺細胞性の抗がん剤と分子標的薬では

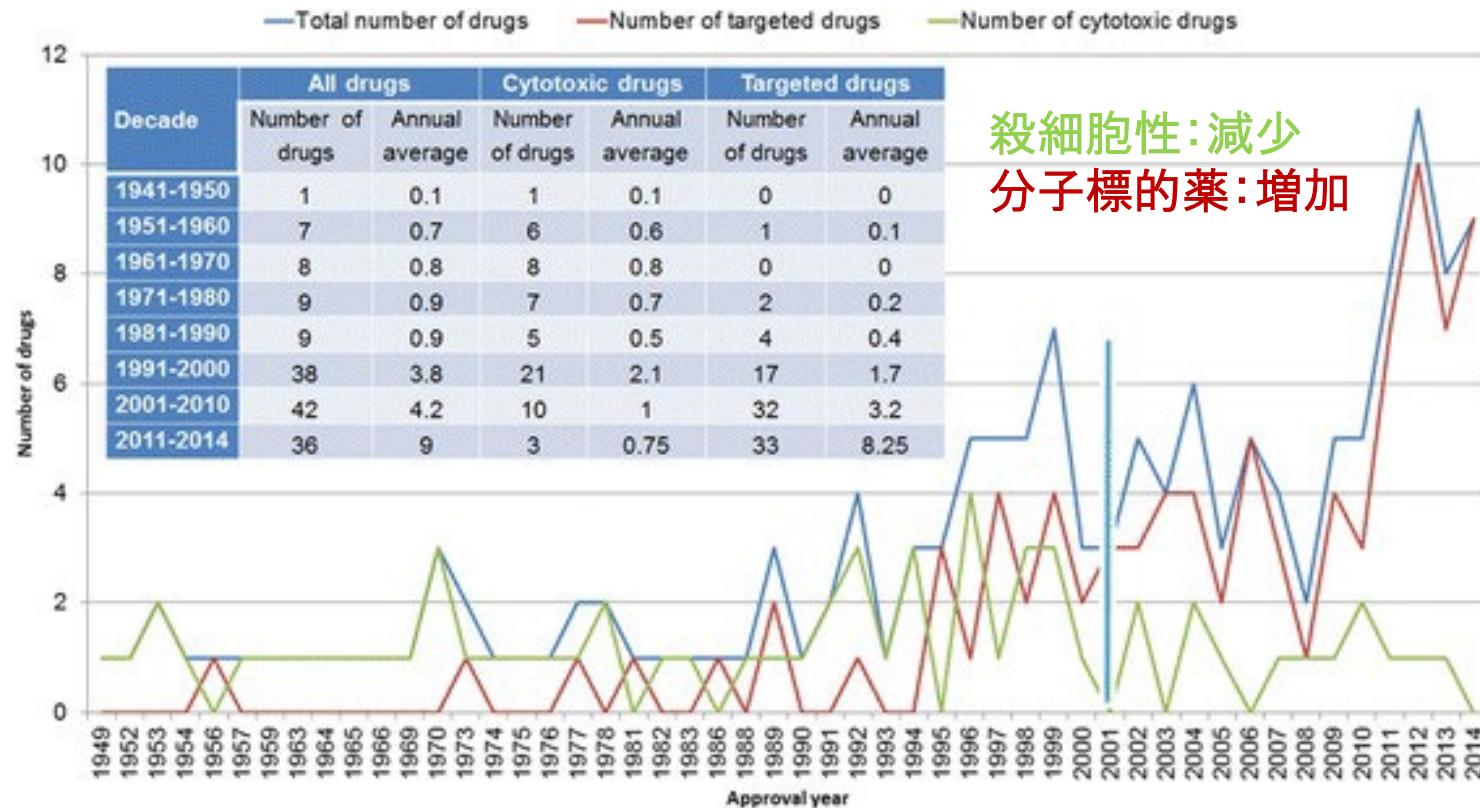
異なる毒性・有効性プロファイルを有する



現在の抗がん剤開発の傾向

□ 現在の抗がん剤開発は分子標的薬が主流

➤ 1949-2014 年に FDA 承認された抗がん剤



□ これからも “more-is-better” の考え方の用量探索でよい？

Dose-optimization の実例

□ Sotorasib

- 対象: KRAS G12C変異を有する転移性非小細胞肺がん
- 2021/5/28: FDA 承認(960 mg)
- Phase I 試験の結果(非小細胞肺がん 50例 + その他の固形癌 79例)

用量	180 mg	360 mg	720 mg	960 mg	Total
DLT/投与例	0/6	0/27	0/11	0/85	0/129

- 960 mg が MTD となり(more-is-better), Phase II へ移行

□ 2022/10: FDA から製販後臨床試験 – dose-optimization

- 960 mg vs. 240 mg の比較試験
- FDA の意見の一部

- 用量-曝露量, 用量-奏効の関係性が示されていない
- 非臨床データでは 30-240 mg が最小有効用量とされている
- As part of the evaluation for this accelerated approval, the agency is requiring a postmarketing trial to investigate whether a lower dose will have a similar clinical effect.

960 mg(n=104) vs. 240 mg (n=105) の結果(2023/11)
• ORR/DCR: 32.7%/86.5% vs. 24.8%/81.9%
• C_{max} : 平均 22% 240mg の方が低い
• Grade ≥ 3 AE: 35.6% vs. 19.2%

FDA Guidance で求められていること

□PKサンプルの収集と解析

Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenomics

□複数用量の比較

Trial Designs to Compare Multiple Dosages

□安全性と認容性の比較

Safety and Tolerability

□製剤の検討

Drug Formulation

□追加の用法・用量の検討

Subsequent Indications and Usages

今回の話題



Draft Guidance で推奨されている臨床試験

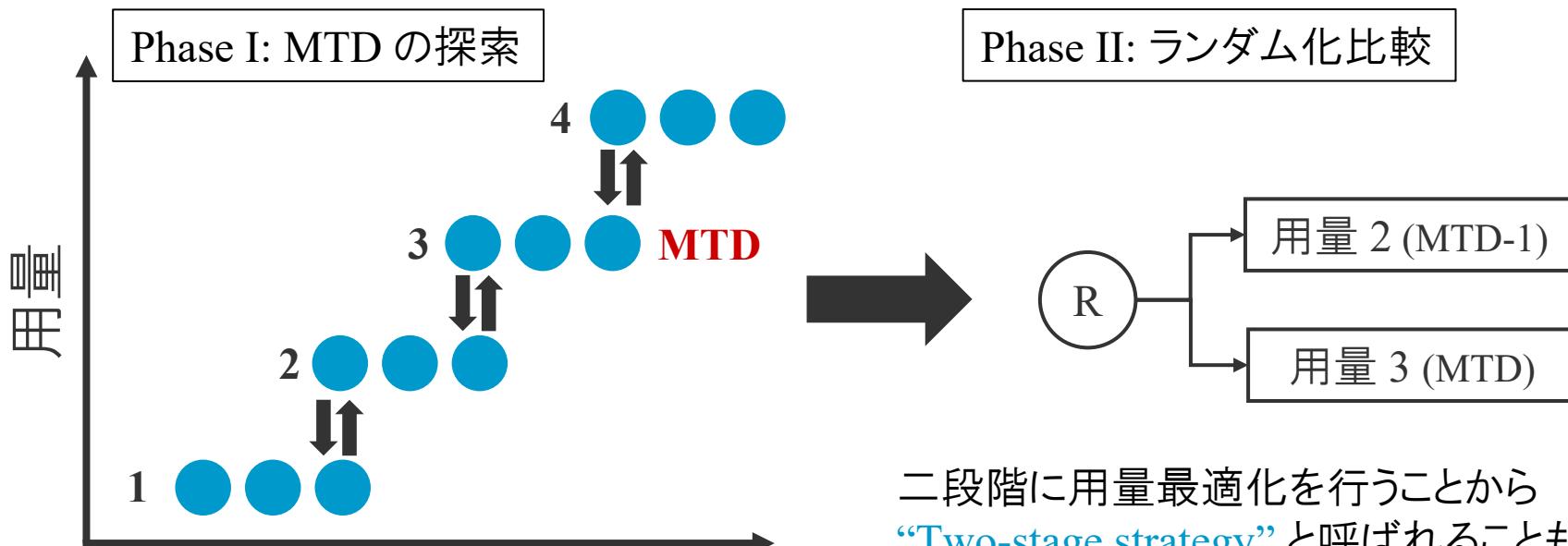
□複数用量を比較する臨床試験デザインが推奨

➤複数用量の有効性・安全性・忍容性を比較するデザインの適応

➤特に試験治療の複数用量を同時に比較する

Randomized, parallel dose-response trial

- ・同時にランダム化することで患者背景の類似性担保
- ・無効・高毒性が認められた用量を除外する Adaptive trial も一案

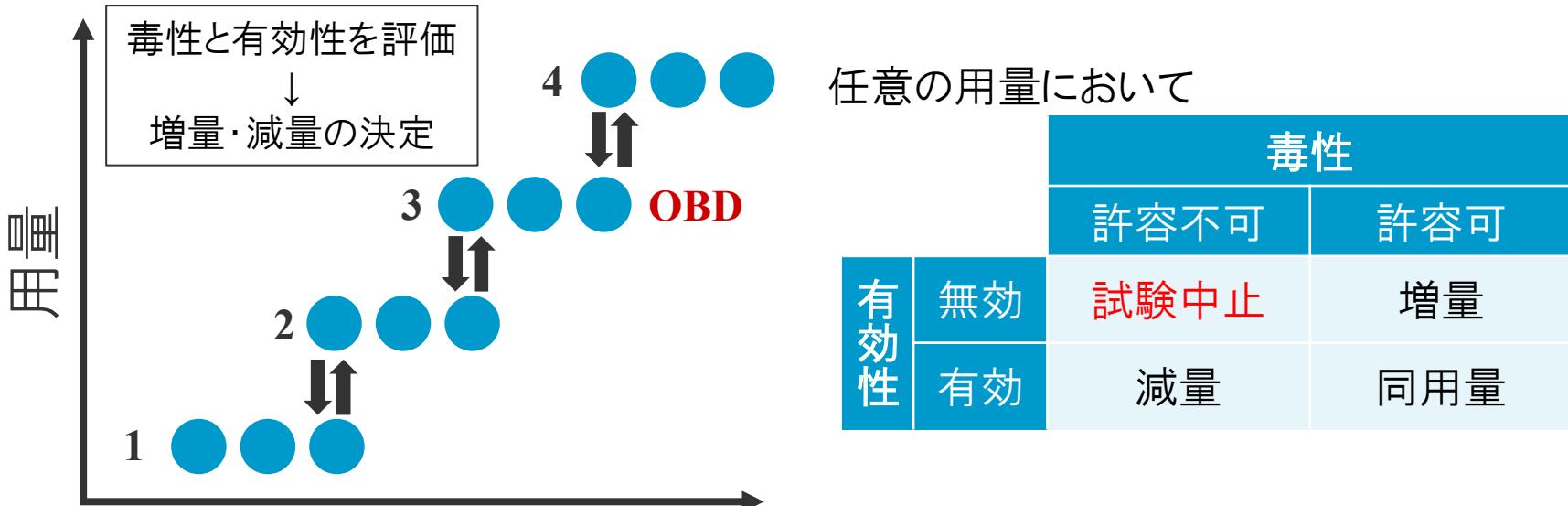


ランダム化を伴わない Dose-optimization

□ 毒性・有効性の同時比較 Efficacy-integrated strategy

➤ いわゆる Phase I/II 試験

➤ 毒性と有効性を同時に評価して次の用量を決める



➤ 有効性のエンドポイントは短期的に得られるエンドポイント

- 例. 奏効割合や無増悪生存割合
- Surrogacy として薬物動態を評価することも一案

各 strategy のメリット・デメリット

	Two-stage strategy	Efficacy-integrated strategy
メリット	<ul style="list-style-type: none">従来の開発手順と同じPhase I と Phase II で異なる集団を対象にする	<ul style="list-style-type: none">Two-stage strategy よりも少ない症例数でよい効率的な用量移行
デメリット	<ul style="list-style-type: none">OBD が Phase I で除かれる可能性がある (用量探索に並行して他用量へ患者追加(Backfill)等対策有)	<ul style="list-style-type: none">開発初期段階から対象を決める必要がある有効性を確認するまで用量移行できない(有効性よりも毒性の観察期間が短い)
提案されている デザイン	Backfill-BOIN/CRM/ i3+3	BOIN12, BOIN-ET, EffTox, TEPI

赤字は数理モデルを仮定したデザイン (3+3 デザインは数理モデルを仮定していない)

□ Dose-optimization において 3+3 デザインで十分か？

➤ 提案されているデザインの多くが

数理モデルを仮定したデザインが基盤

- 複雑な概念に対応していくためには数理モデルを仮定する必要がある

今から数理モデルを仮定したデザインを理解しておこう！

がん Phase I 試験における Dose-finding デザイン

- Model-based デザインと Model-assisted デザインを主に -

Phase I 試験におけるデザイン区分

□ Algorithm-based デザイン

- 事前に決めたルールに従って用量の増減を決定
- 3+3 デザイン 等

□ Model-based デザイン

- 用量と DLT 発現確率の関係をモデル化し,
そのモデルに基づいて用量の増減を決定
 - Continual reassessment method (CRM) (O'Quigley et al. 1990)
 - Bayesian logistic regression model (BLRM) (Neuenschwander et al. 2008) 等

□ Model-assisted デザイン

- 独立に各用量の DLT 発現確率に数理モデルを仮定し,
用量の増減を決定
 - mTPI デザイン (Ji et al. 2010)
 - Bayesian optimal interval (BOIN) デザイン (Liu and Yuan 2015)
 - 過大/過少用量投与を調整可能な BOIN デザイン (Sadachi et al. 2023) 等

数理モデルを仮定したデザイン

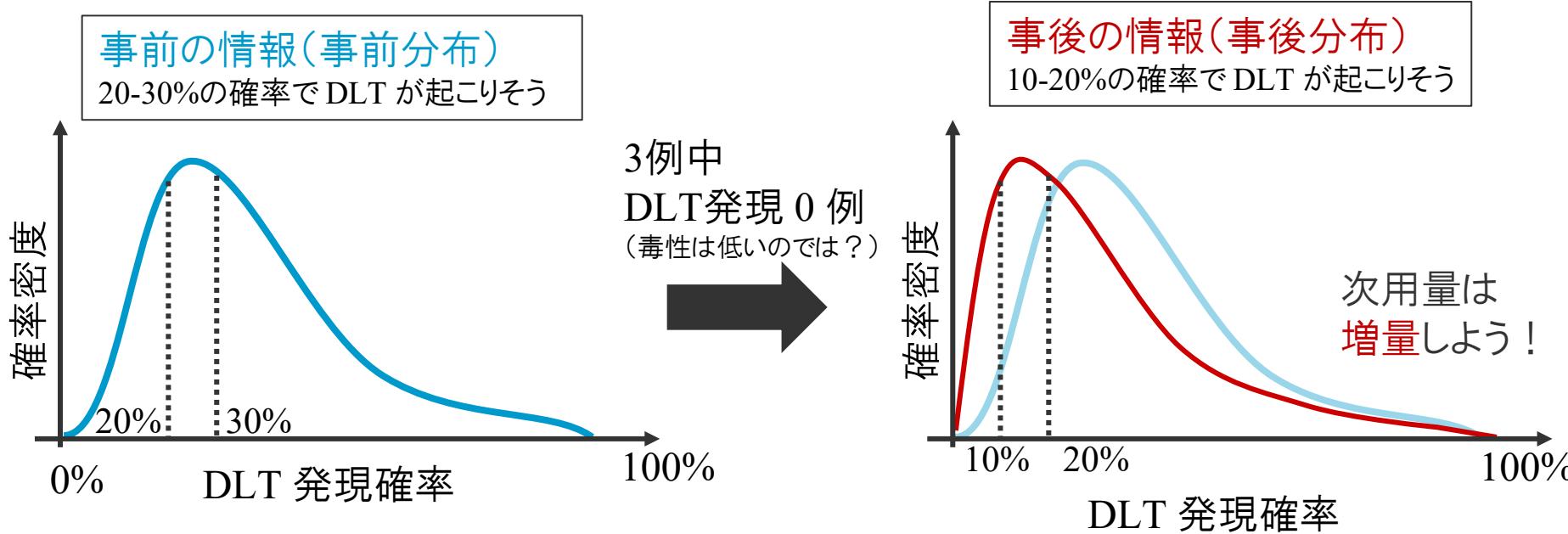
Model-based, -assisted デザインは何故生まれた？

- Algorithm-based デザインは意思決定が分かりやすく、試験運用面での負担が少ない
 - プロトコールに用量移行ルールを事前に記載しておける
 - プロトコールを見れば次のアクションが分かる
- 一方で MTD としたい用量を正しく選べないことも多い
代表的な 3+3 デザイン
 - 「DLT 発現確率=30% の用量を選びたい」というモチベーション
 - ...のように見えて選ばれるのは 13% 以上 33% 未満の用量
 - 増量/減量が投与している用量のみによって決まる
 - 他用量での毒性を参考にしない
 - 用量-毒性の関係性をモデル化していない

より MTD を正しく選択できる精度の高い方法が必要

ベイズ流の考え方

- Model-based, Model-assisted デザインはベイズ流の考え方
が使われる
- 事前の情報 + 試験から得られたデータで意思決定を行う
 ↔ 頻度流(試験から得られたデータで意思決定)
 ➤ 事前の情報を試験から得られたデータで更新する



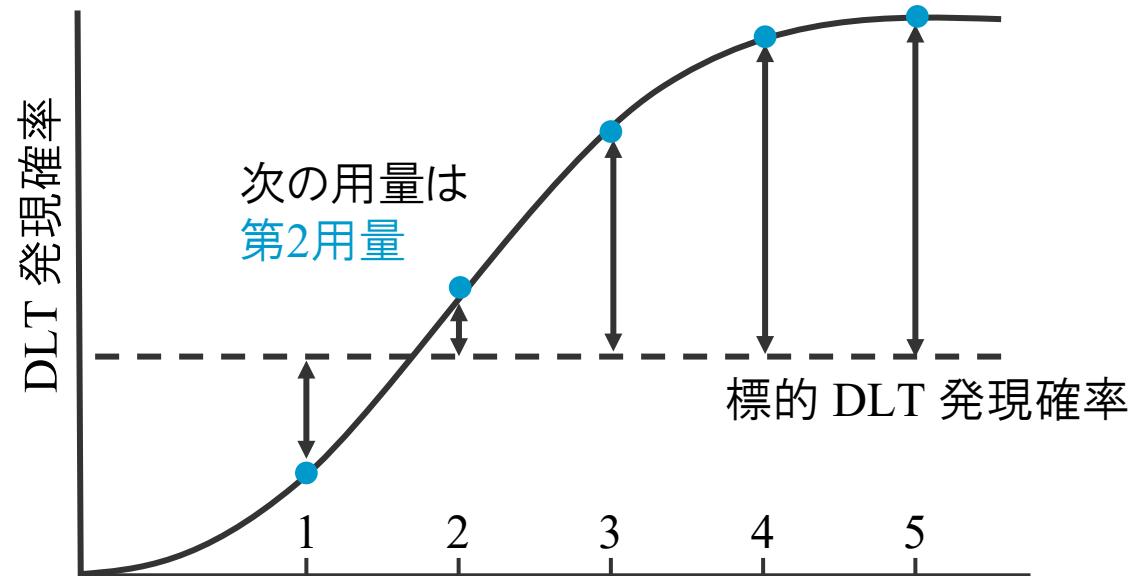
※ 山が高いところが起こる確率が
高いという見方でひとまずOK

Model-based デザイン - CRM

□ 用量と DLT 発現確率の関係のモデルから次用量決定

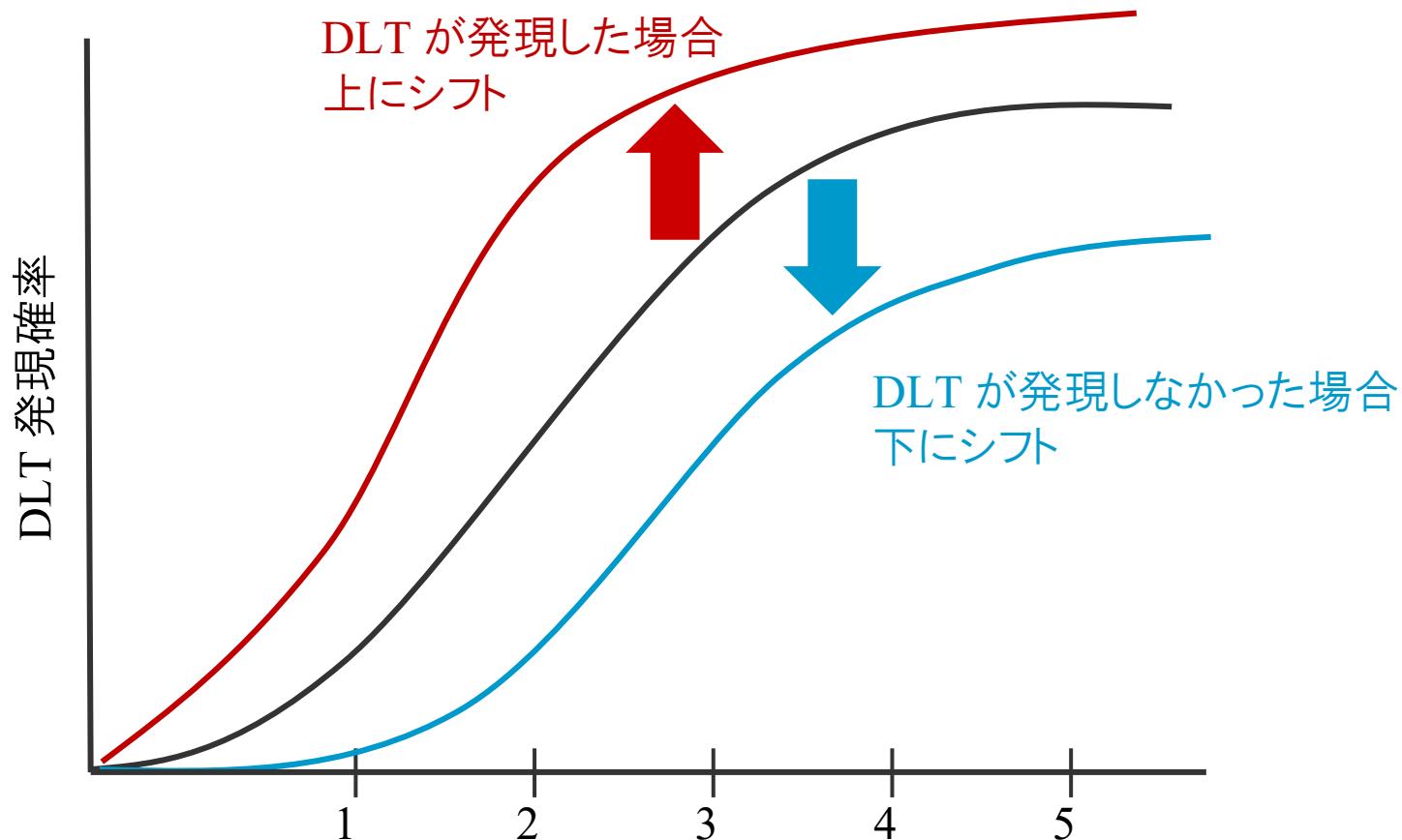
□ 手順

1. 標的 DLT 発現確率と用量と DLT 発現確率のモデルを決める
2. 投与した結果(用量と DLT 数)に応じてモデルを更新する
3. 更新したモデルで推定された DLT 発現確率と標的 DLT 発現確率が近い用量を次用量とする
4. 2., 3.を終了条件(患者数上限, 安全性)を満たすまで繰り返す
5. 最後に選ばれた用量を MTD とする



モデルの更新

- DLT の発現の有無に応じてモデルが更新される
 - 今投与している用量以外の DLT 発現確率も更新される
 - モデルの更新にはベイズ流の推定が用いられる



Model-based デザインの問題

- 用量横断的に DLT 発現確率を推定することができる
 - MTD を正しく選択できる確率が向上
 - MTD で治療される患者の増加

- 一方で、運用面での負担が増加する
 - 試験実施前
 - ・ 「用量と DLT 発現確率の間にどのようなモデルを仮定するか」等、決めなければいけないことが多い
 - ・ シミュレーション実験による設定の妥当性の検証

 - 試験実施中
 - ・ タイムリーなモニタリングとモデルの更新が必要

運用面で負担が少なく
MTD 推定性能も高いデザインが必要

Model-assisted デザイン

- 試験開始前に増減表を作成し、その増減表に従って次用量を決定する

- 各用量のDLT 発現確率に数理モデル(事前分布)を仮定
- 起こりうる全ての結果(投与例数と DLT 発現数)に対して DLT 発現確率の事後分布を計算する

DLT 発現例数	3	6	9
0	增量	增量	增量
1	維持	增量	增量
2	減量	減量	維持
3	減量・除外	減量	減量
4		減量・除外	減量
5		減量・除外	減量
6		減量・除外	減量・除外
7			減量・除外
8			減量・除外
9			減量・除外

- 増減表で見る例数は
今投与中の用量での総投与例数
 - これまでに投与された用量の情報は使用しない

例えば以下のような場合
第1用量: 6 例投与
第2用量: 3 例投与
第3用量: 3 例投与 ← 今

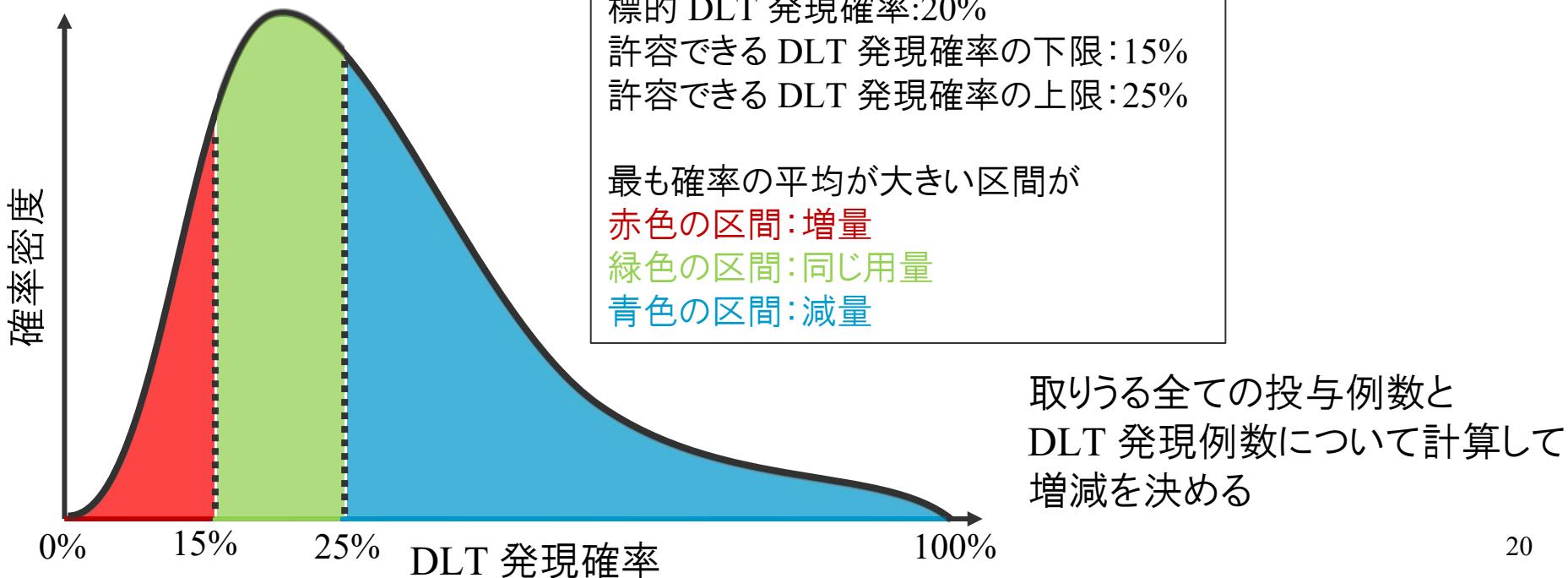
- 第3用量の投与例数 3 例で
DLT 発現例数が
- 0例 → **增量**
 - 1例 → **同じ用量**
 - 2例以上 → **減量**

増減表の作成方法 – mTPI デザイン

□ 基本的な考え方: 事後確率の平均が最大となる用量移行

□ 作成手順

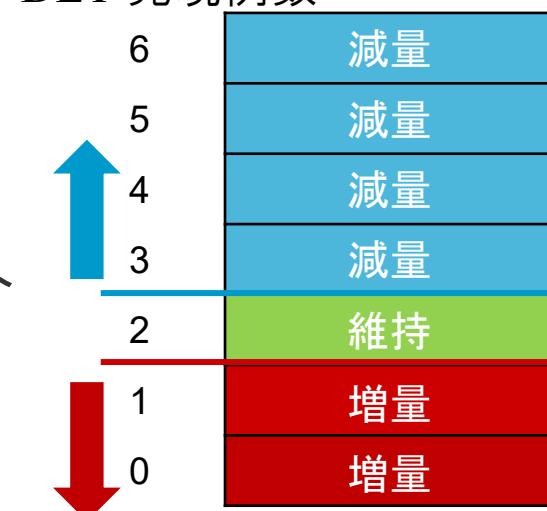
1. 標的 DLT 発現確率と許容できる DLT 発現確率区間を決める
2. n 例投与したときに $0 \sim n$ 例 DLT 発現が起こった時の DLT 発現確率の事後分布を算出する
3. 1. で決めた区間の確率の平均が最大となる区間の選択に従って用量移行



増減表の作成方法 – BOIN デザイン

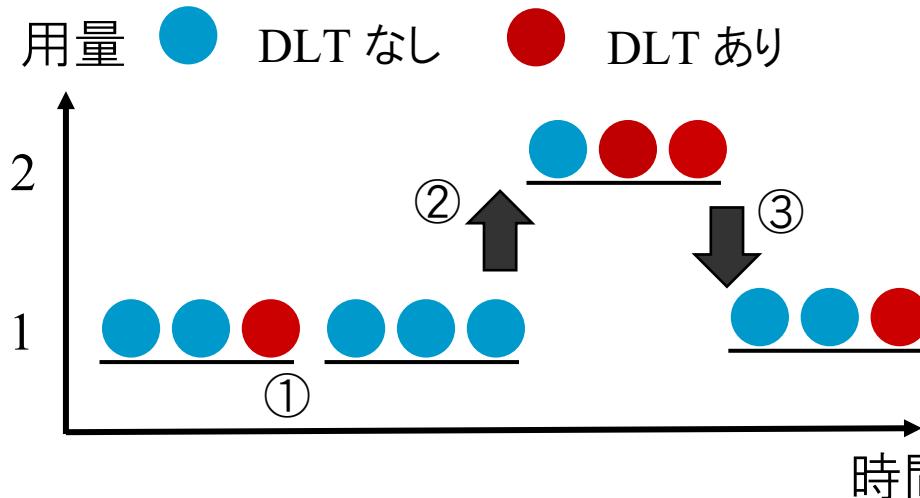
- Drug Development Tools: Fit-for-Purpose Initiative (FDA)
- 基本的な考え方: 間違った用量移行が起こる確率を最小化
 - 例. 増量すべきだったのに同じ用量または減量する確率

- 作成手順
 - 1. 標的 DLT 発現確率と許容できる DLT 発現確率区間を決める
 - 2. n 例投与したときに間違った用量移行が起こる確率が最小となる增量と減量の閾値を算出する
 - 3. 0~ n 例の DLT 発現例数と 2. で算出した增量と減量の閾値を比べて、增量するか減量するかを決める



- 例. 6 例投与時の DLT 発現例数閾値が
增量 1 例以下/減量 3 例以上の場合

Model-assisted デザインの運用例



標的DLT発現確率 25% の場合

	減量・除外	減量・除外
5	減量・除外	減量・除外
4	減量・除外	減量
3	減量・除外	減量
2	③ 減量	減量
1	① 維持	② 増量
0	增量	增量

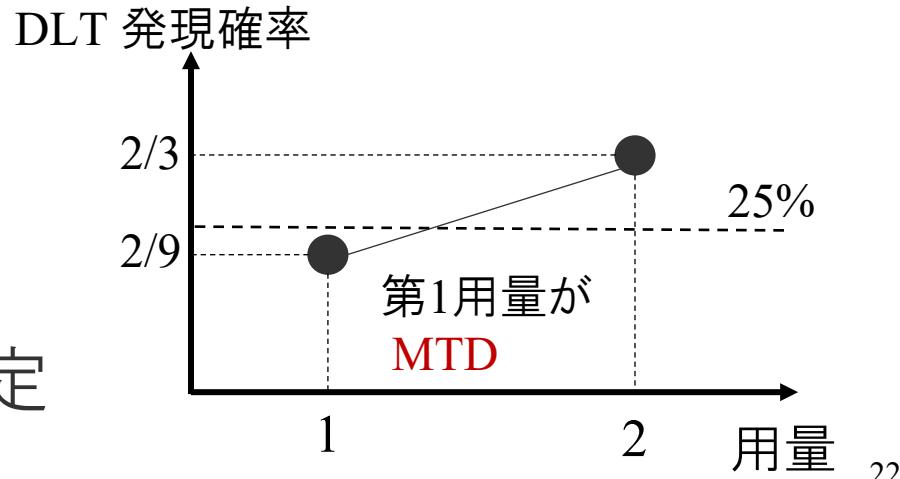
3 6 9

□ 増減表に従って次用量を決める

- ① 第1用量: $1/3 \Rightarrow$ 同用量
- ② 第1用量: $1/6 \Rightarrow$ 増量
- ③ 第2用量: $2/3 \Rightarrow$ 減量

□ 非減少性を保ちながら
dose-toxicity curve を推定

得られたすべての情報を使って
dose-toxicity curve の推定



ソフトウェア

Model-assisted デザインの実装ソフトウェアは豊富

- 実施する土台が整いつつある！
- R: BOPIN package, Keyboard package
- Web: Trial Design (MD Anderson)

BOIN Suite [How to choose a design?](#)

Bayesian optimal interval (BOIN) designs provide a novel platform to design phase I trials with drug combination, platform.

CRM [CRM & BMA-CRM](#)

The continual reassessment method (CRM) is a model-based dose-finding

KB [Keyboard Suite](#)

Keyboard designs provide a novel platform to design phase I trials with

Bayesian Optimal Interval (BOIN) Design

How to choose a design?

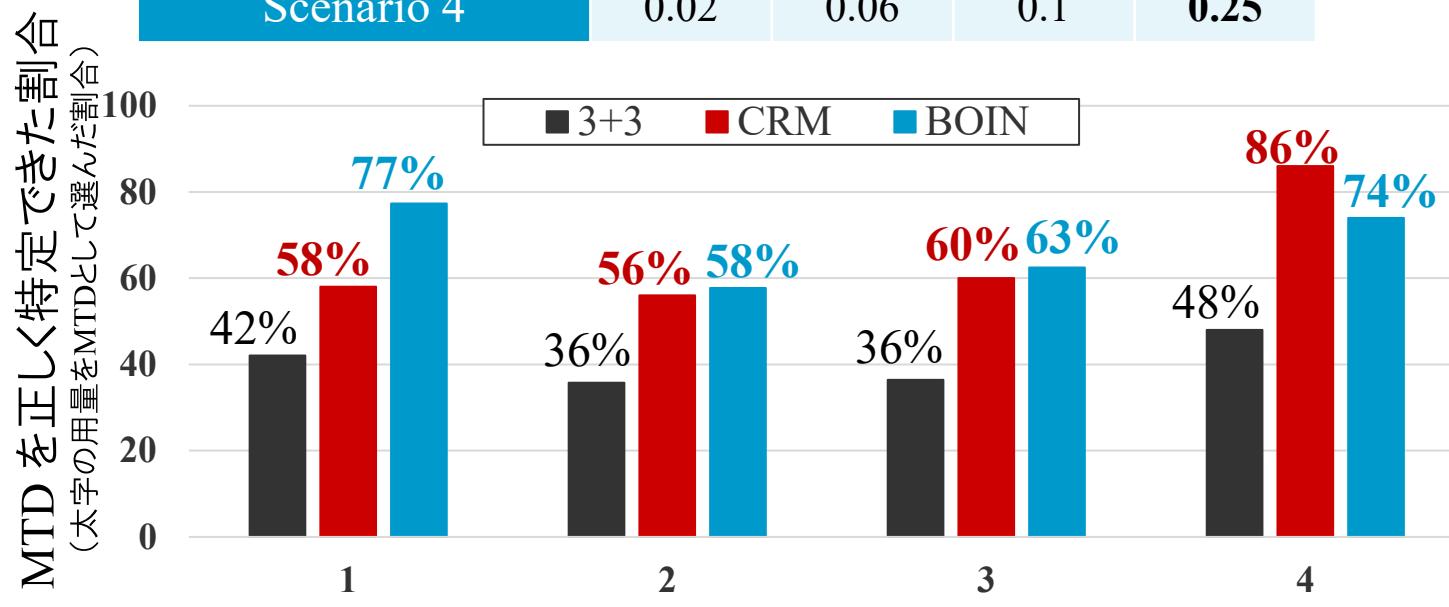
Single Agent	Backfill	Late-onset	Combination	Optimal Biological Dose (OBD)	BOIN12 / TITE-BOIN12
 BOIN/iBOIN Launch Download Find MTD for single-agent trials BOIN is a novel model-assisted phase-1 trial design that is as easy to implement as the 3+3 design, but yields superior performance compared to more complicated model-based designs, such as CRM.	 BF-BOIN Launch Backfill Bayesian Optimal Interval Design for Phase I Clinical Trials Backfilling BOIN (BF-BOIN) enables the simultaneous allocation of additional patients to doses deemed safe and demonstrating promising outcomes when employing BOIN for dose escalation. This approach facilitates the enrollment of more patients across multiple doses without extending the trial duration. It contributes to informing dose selection and optimization, aligning seamlessly with FDA Project Optimus.	 TITE-BOIN Launch Download Find MTD in trials with late-onset toxicity or fast accrual Time-to-Event BOIN (TITE-BOIN) allows for real-time dose assignment for new patients while some enrolled patients' toxicity data are still pending, thereby significantly shortening the trial duration. It is as easy to implement as the rolling 6 design, but yields much better performance.	 BOIN Comb Launch Download Find MTD or MTD contour for combination trials BOIN Comb handles combinations of two drugs, each with multiple dose levels. It is as easy to implement as the 3+3 design, but yields superior performance compared to more complicated model-based designs.	 U-BOIN Launch A two-stage design to find OBD for targeted and immune therapy U-BOIN is a utility-based seamless Bayesian phase I/II trial design to find the optimal biological dose (OBD) for targeted and immune therapies. It allows physicians to incorporate the risk-benefit trade-off to more realistically reflect the clinical practice.	 BOIN12 / TITE-BOIN12 Launch A single-stage design to find OBD for targeted and immune therapies BOIN12 is a simple and flexible Bayesian optimal interval phase I/II (BOIN12) trial design to find the OBD that optimizes the risk-benefit tradeoff. It makes the decision of dose escalation and de-escalation by simultaneously taking account of efficacy and toxicity, and adaptively allocates patients to the dose that optimizes the toxicity-efficacy tradeoff.

Phase I 試験デザインの性能比較

□ Trial Design (MD Anderson) のシミュレーション

➤ 用量数: 4 · 標的 DLT 発現確率: 25%

真の DLT 発現確率	1	2	3	4
Scenario 1	0.25	0.41	0.45	0.49
Scenario 2	0.12	0.25	0.42	0.49
Scenario 3	0.04	0.12	0.25	0.43
Scenario 4	0.02	0.06	0.1	0.25



いずれのシナリオでも 20-40%程度

CRM, BOIN デザインは 3+3 デザインより MTD 推定性能が優れる

まとめ

□ Dose-finding から Dose-optimization へ

- FDA から Guidance が公表
- 毒性のみを評価した dose-finding から
 毒性+有効性等多角的に評価を行う dose-optimization が要求
- 提案されている dose-optimization のデザインの多くが
 Model-based or Model-assisted デザイン を基盤

□ Model-based と Model-assisted デザインを学ぶ必要がある！

- Model-based デザインと Model-assisted デザインの概要
 - 3+3 デザインよりも MTD を正しく選べるデザイン
 - 多くの場合、Model-assisted デザインの方が適応・運用しやすい
- オープンソフトウェアの登場など、実施の土台は整っている

参考文献

- U.S. Food & Drug Administration. (2023) Optimizing the dosage of human prescription drugs and biological products for the treatment of oncologic diseases guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/164555/download>
- Sun J. et al. A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC systems biology* 2017; 11: 1-17.
- Ratain M.J. Tannock I.F., Licheter A.S. Dose optimization of sotorasib: is the US Food and Drug Administration sending a message?. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(31): 3423-3426.
- Hong D.S. et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(13): 1207-1217.
- U.S. Food & Drug Administration. (2021) FDA Approves First Targeted Therapy for Lung Cancer Mutation Previously Considered Resistant to Drug Therapy. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-lung-cancer-mutation-previously-considered-resistant-drug>
- Yuan Y., Heng Z., Suyu L. Statistical and practical considerations in planning and conduct of dose-optimization trials. *Clinical Trials* 2024; 17407745231207085.
- O'Quigley J., Pepe M., Fisher L. Continual reassessment method: A practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990; 46:33-48.
- Neuenschwander B., Branson M., Gsponer T. "Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials", *Statistics in Medicine* 2008; 27(13): 2420-2439.
- Ji Y., Liu P., Li Y., Bekele N.B. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. *Clinical trials* 2010; 7(6): 653-663.
- Liu S., Yuan Y. Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C: Applied Statistics* 2015; 64:507–23.
- Sadachi R., Sato H., Fujiwara T., Hirakawa A. Enhancement of Bayesian optimal interval design by accounting for overdose and underdose errors trade-offs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2023; 1-20.