

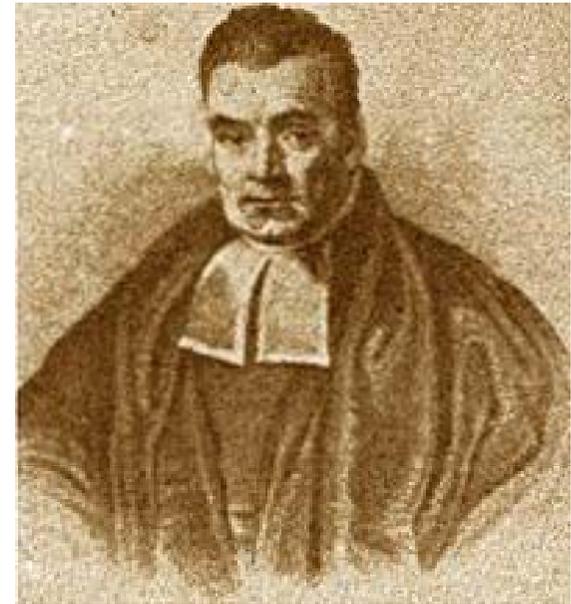
ベイズ流試験デザイン

石塚直樹

がん研有明病院
臨床試験・研究センター
臨床試験部

Thomas Bayes 1702-1761

- 長老派教会の牧師で統計家！
- 死後に友人のPriceが出した論文
"Essay Towards Solving a
Problem in the Doctrine of
Chances" (1763)
- “ベイズ理論” でwebで検索して！
- ベイズ流の統計学の学会まである



<http://www.bayesian.org>₂



CORPORATION OF LONDON

BUNHILL FIELDS

Bunhill Fields originally covered a much larger area being one of three great fields in the Manor of Finsbury. From 1315 - 1867 the Corporation of London leased the fields as a burial ground. No evidence of its consecration has been found and as few of the meeting houses in the City had any space for burial grounds many people famous in Non - Conformist annals and in liberal humanist circles were buried here.

As a result of overcrowding an order to close Bunhill Fields was made in 1853 and the final burial of a fifteen year old girl took place in 1854.

Since 1867 the Corporation has managed and maintained these fields as a public open space.



NOTABLE TOMBS

- THOMAS BAYES 1702 - 1761
statistician and friend of Richard Price
- WILLIAM BLAKE 1757 - 1827
painter, engraver, poet and mystic
- JOHN BUNYAN 1628 - 1688
author of 'Pilgrims Progress'
- THOMAS FOWELL BLIXTON 1758 - 1795
anti - slavery philanthropist
- CROMWELLS
two tombs bear the family name
- DANIEL DE-FOE 1661 - 1731
author of 'Robinson Crusoe'
- LT. GEN CHARLES FLEETWOOD ? - 1692
married eldest daughter of Oliver Cromwell
and fought in The Civil War
- JOHN GILL 1697 - 1771
author of the 'Exposition of the Bible' and
the 'Body of Divinity'
- JOHN OWEN 1616 - 1683
Puritan divine and statesman
- RICHARD PRICE 1733 - 1791
founder life insurance principles
- JOHN RIPPON 1750 - 1836
composer of many well known hymns
- ISAAC WATTS 1674 - 1742
writer of many of the best known hymns
in the English Language
- SUSANNA WESLEY 1669 - 1742
mother of John Wesley founder of the
Methodist Church
- DANIEL WILLIAMS 1643 - 1716
founder of Dr WILLIAMS LIBRARY

A booklet about Bunhill Fields can be obtained from the Park keeper and the City Information Centre near St Pauls Cathedral.

● YOU ARE HERE



NOTABLE TOMBS

THOMAS BAYES 1702 - 1761
statistician and friend of Richard Price

WILLIAM BLAKE 1757 - 1827
painter, engraver, poet and mystic

JOHN BUNYAN 1628 - 1688
author of 'Pilgrims Progress'

THOMAS FOWELL BUXTON 1758 - 1795
anti - slavery philanthropist

CROMWELLS

two tombs bear the family name

DANIEL DE-FOE 1661 - 1731
author of 'Robinson Crusoe'

LT. GEN CHARLES FLEETWOOD ? - 1692
married eldest daughter of Oliver Cromwell
and fought in The Civil War

JOHN GILL 1697 - 1771
author of the 'Exposition of the Bible' and
the 'Body of Divinity'

JOHN OWEN 1616 - 1683
Puritan divine and statesman

RICHARD PRICE 1733 - 1791
founder life insurance principles

JOHN RIPPON 1750 - 1836
composer of many well known hymns

ISAAC WATTS 1674 - 1742
writer of many of the best known hymns
in the English Language

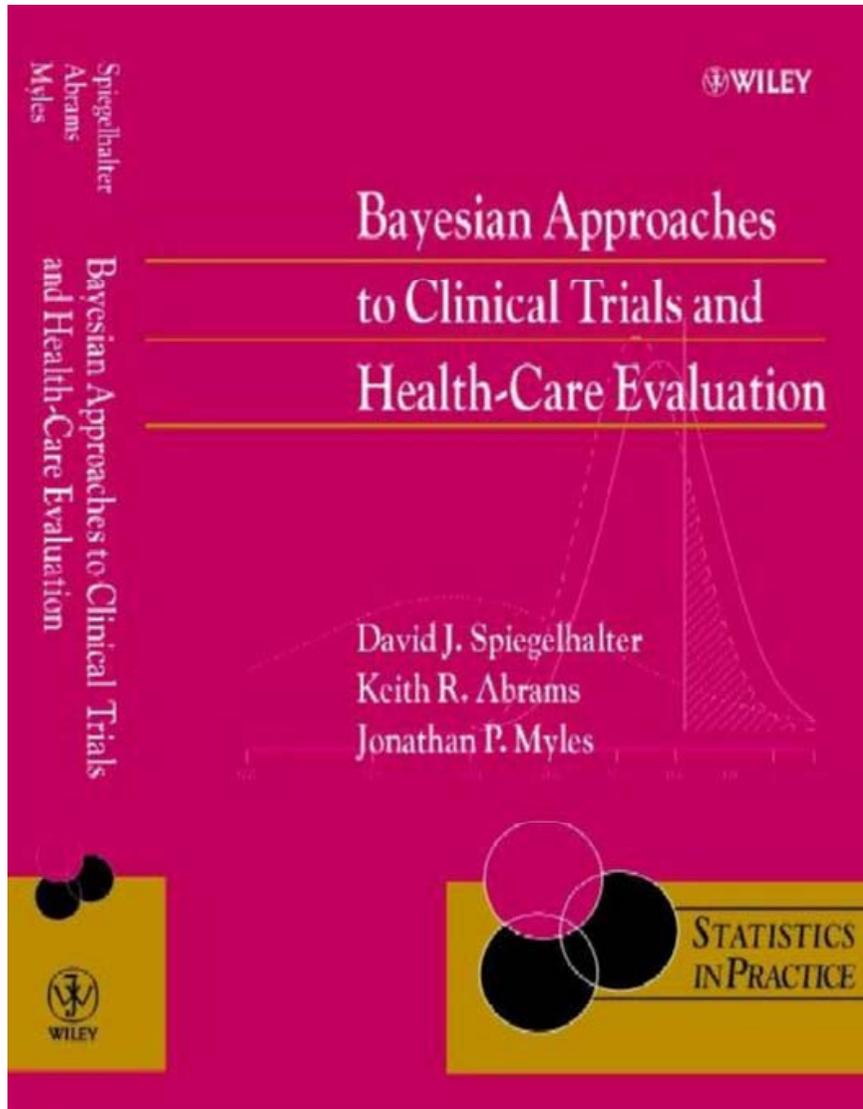
SUSANNA WESLEY 1669 - 1742
mother of John Wesley founder of the
Methodist Church

DANIEL WILLIAMS 1643 - 1716
founder of Dr WILLIAMS LIBRARY

有名なベイジアン Dr. Spiegelhalter



ベイズの教科書には?



- 第6章のランダム化試験
 - 決定問題としての損失関数
 - サンプルサイズ計算
 - データモニタリング
 - 多重性
 - サブグループ解析
 - 多施設共同試験
 - クラスタランダム化
 - ヒストリカル・コントロールの利用
 - 割付
 - 多群の比較
 - 医薬品開発のその他の事項

その他の事項って？

- 薬物動態
 - 母集団薬物動態の解析で、少数の時点で測定されたデータから濃度全体の推移をベイズ流に推定
 - 抗がん剤の治療開発でも活用
 - **Ex. Cancer, PK, Bayesian**でPubMedで検索すると**219**件論文がヒット
- 第 I 相試験
 - **Continual Reassessment Method**や**EWOC**
- 他にも
 - 第 II 相試験
 - 安全性モニタリング

規制当局は？

- **What are potential benefits of using Bayesian methods?**
 - **More Information for Decision Making**
 - **Sample size reduction via prior information**
 - **Sample size reduction via **Adaptive Trial Design****
 - **Midcourse changes to the trial design**
 - **Other Potential Benefits**
 - **Exact analysis**
 - **Missing Data**
 - **Multiplicity**

FDA CDER, Guidance for the Use of Bayesian Statistics in **Medical Device Clinical Trials
の2.6章 (2010)**

大腸癌を集団で検診したら？ 罹患率が高い場合(ex. 50%)

	検査 陽性(A ₁)	検査 陰性(A ₂)	計
大腸癌 あり(H ₁)	4,500	500	5,000
大腸癌 なし(H ₂)	1,000	4,000	5,000
計	5,500	4,500	10,000

検査結果が陽性の方が大腸癌(+)である割合は、
4500/5500=0.818

検査結果が陰性の方が大腸癌(-)である割合は、
4000/4500=0.889

大腸癌を集団で検診したら？ 罹患率が低い場合(ex. 0.5%)

	検査 陽性(A ₁)	検査 陰性(A ₂)	計
大腸癌 あり(H ₁)	45	5	50
大腸癌 なし(H ₂)	1,990	7,960	9,950
計	2,035	7,965	10,000

検査結果が陽性の方が大腸癌(+)である割合は、
 $45/2035=0.022$

検査結果が陰性の方が大腸癌(-)である割合は、
 $7960/7965=0.999$

どっちも検査精度は同じ!

- 罹患率が高い場合
大腸癌(+)の人が検査で陽性になっている割合
 $4500/5000=0.9$
大腸癌(-)の人が検査で陰性になっている割合
 $4000/5000=0.8$
- 罹患率が低い場合
大腸癌(+)の人が検査で陽性になっている割合
 $45/50=0.9$
大腸癌(-)の人が検査で陰性になっている割合
 $7960/9950=0.8$

条件付き確率

- **Aの条件付き確率**

(conditional probability)

他の事象**B**が起きたことがわかっている場合に、**B**を条件として事象**A**が起きる確率

— **B**が起こった場合にそのうち
さらに**A**の起きる確率

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

乗法定理と独立性

- 乗法定理： **$P(B)=0$** のときも成り立つ

$$P(A \cap B) = P(B)P(A|B) = P(A)P(B|A)$$

- 事象**A**の起きる確率が、
他の事象**B**に影響されない場合

$$P(A) = P(A|B)$$

$$P(A \cap B) = P(B)P(A|B) = P(B)P(A)$$

ベイズの定理(Bayes' theorem)

- **A**が結果、**H**₁, **H**₂, ..., **H**_kを原因とすると、**A**が起きた時の原因が**H**_iである確率 **$P(H_i|A)$**
- 原因に対する結果の確率 **$P(A|H_i)$** を知っている場合は多い
- **H**₁, **H**₂, ..., **H**_kが互いに排反、かつ**H**₁ ∪ **H**₂ ∪ ... ∪ **H**_k = **Ω**ですべてをつくしている場合

$$P(H_i|A) = \frac{P(H_i)P(A|H_i)}{\sum_{j=1}^k P(H_j)P(A|H_j)}$$

原因の確率

- 事前確率(**prior probability**) $P(H_i)$
- 事後確率(**posterior probability**) $P(H_i|A)$
- $P(H_i)$ の値は客観的なものである必要はなく、個人の主観に基づいて良い
- 結果が判明してるときに、
原因の確率を与える → **ベイズの定理**

大腸癌便潜血検査

	検査 陽性(A_1)	検査 陰性(A_2)
大腸癌 あり(H_1)	$P(A_1 H_1)$	
大腸癌 なし(H_2)		$P(A_2 H_2)$

- $P(A_1 | H_1) = P(A_2 | H_2) = 0.95$ であれば、
とりあえず信頼できるとしよう
- 感度(sensitivity) $P(A_1 | H_1)$
- 特異度(specificity) $P(A_2 | H_2)$ 16

大腸癌便潜血検査 つづき

- 結果が陽性の時、大腸癌に罹患している確率 $P(H_1 | A_1)$ は?

$$P(H_1 | A_1) = \frac{P(H_1)P(A_1 | H_1)}{P(H_1)P(A_1 | H_1) + P(H_2)P(A_1 | H_2)}$$

- 実際到大腸癌に罹患している確率 $P(H_1) = 0.005$ のとき、

$$P(H_1 | A_1) = \frac{0.005 \times 0.95}{0.005 \times 0.95 + 0.995 \times 0.05} = 0.087156$$

$P(H_1) = 0.5$ のとき、

$$P(H_1 | A_1) = \frac{0.5 \times 0.95}{0.5 \times 0.95 + 0.5 \times 0.05} = 0.95$$

大腸癌便潜血検査の結果

- 集団で考えると
 1. 罹患率の低い場合(ex. 0.5%)には、検査陽性の人が大腸癌(+)である割合は小さい
 2. 罹患率が高い場合(ex. 50%)には、検査陽性の人は大腸癌(+)である割合は大きい
- 個人で考えると
 1. 消化器症状も無くて検診を受けた場合
→ 大腸癌(+)である確率は低い
 2. 消化器症状があって不安で自ら受けた場合
→ 大腸癌(+)である確率は高い

確率の更新(update)

- 消化器症状が無いのに検査が陽性だった場合
→ 再検査
- **0.5%**程度の疑いが、少し高くなっている
- **1回目の事後確率が今回の事前確率**になる
- 再検査でも陽性の時、 **$P(H_1)=0.087156$** ,
 $P(H_2)=0.91284$ とおくと、大腸癌(+)**の確率はかなり高くなる**

$$P(H_1|A_1) = \frac{0.087156 \times 0.95}{0.087156 \times 0.95 + 0.91284 \times 0.05} = 0.64464$$

確率の更新 つづき

- 再検査で陰性の時、 $P(H_1)=0.087156$ 、 $P(H_2)=0.91284$ とおくと、大腸癌(+)
の確率は再び低くなる

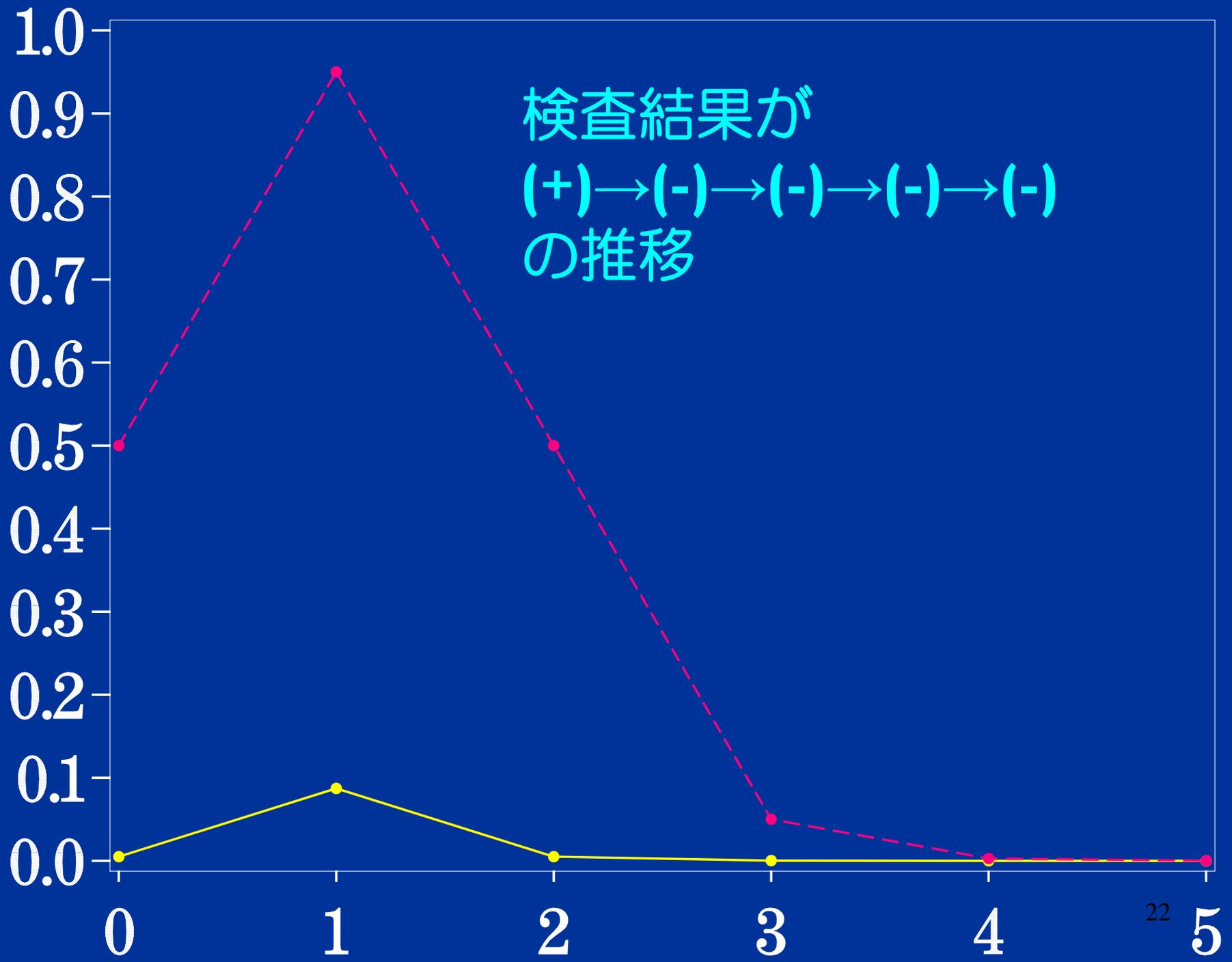
$$\begin{aligned} P(H_1|A_2) &= \frac{P(H_1)P(H_1|A_2)}{P(H_1)P(H_1|A_2) + P(H_2)P(H_2|A_2)} \\ &= \frac{0.087156 \times 0.05}{0.087156 \times 0.05 + 0.91284 \times 0.95} \\ &= 0.005 \end{aligned}$$

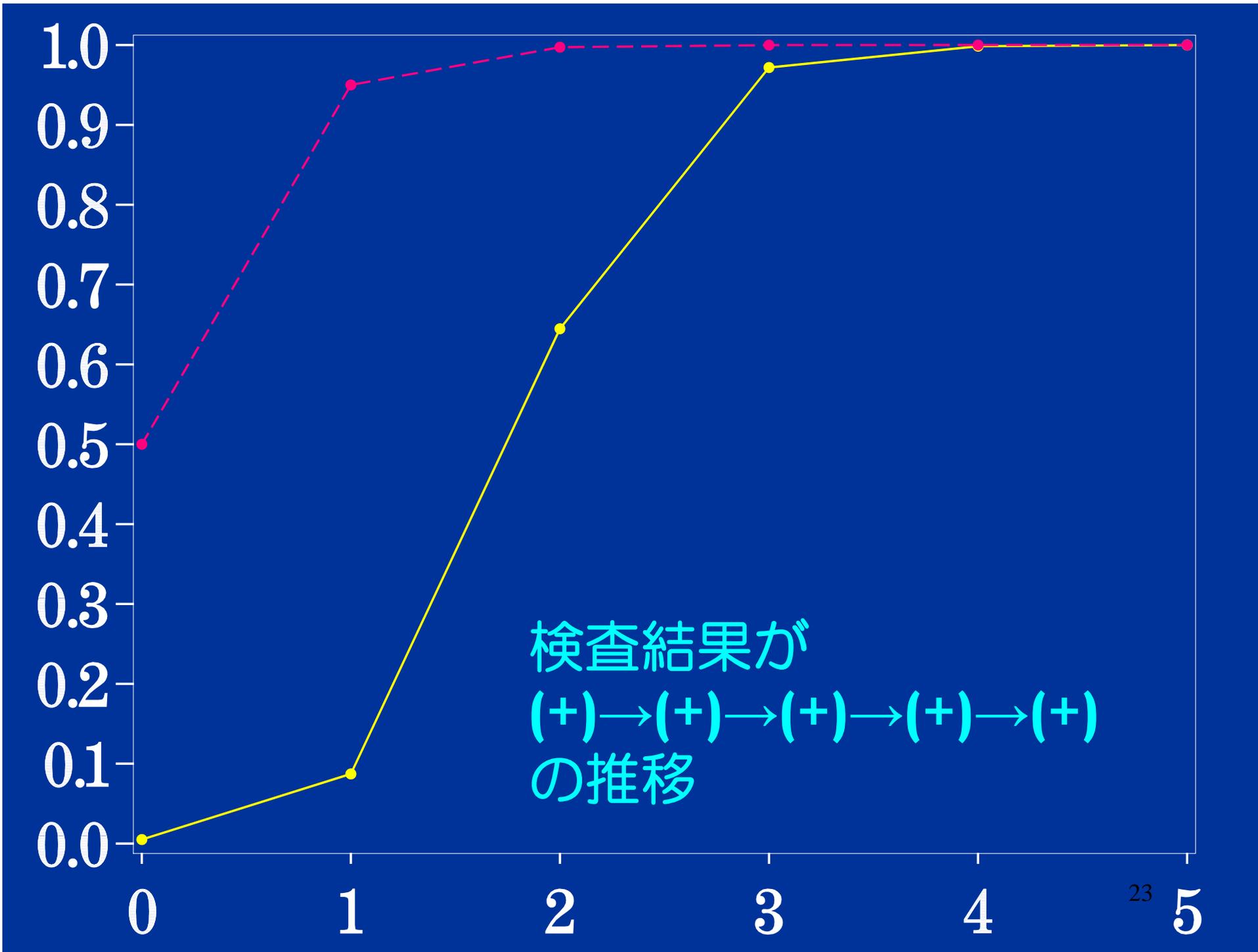
確信の構成

- 1回目の検査結果が陽性のときに、何回再検査をすれば大腸癌ではないという確信が得られるのか？
- 逆に、何回再検査すれば大腸癌という現実を受け入れなければならないのか？



事前の予想に関わらず、
約4回の検査結果から確信が強くなる





連続分布のベイズの定理

- 確率 α が連続分布の場合のベイズの定理

$$f(\alpha|D) = \frac{g(\alpha)\psi(D|\alpha)}{\int_{-\infty}^{\infty} g(u)\psi(D|u)du}$$

$\psi(D|\alpha)$ は原因 α の下で D が観察される確率

：尤度 (**Likelihood**)

$P(H_i)$ ：事前確率 $\rightarrow g(\alpha)$ ：事前分布

$P(H_i|A)$ ：事後確率 $\rightarrow f(\alpha|D)$ ：事後分布

ある用量レベルのDLT発現率

- ある薬1錠でまったく予想がつかない状況
→ 発現率 x の事前分布の仮定
一様分布 = $B(1,1)$ のベータ分布

平均は $0.5 (= a/(a+b))$ 、すなわち五分五分

$$B(a, b) = \frac{x^{a-1} (1-x)^{b-1}}{\int_0^1 t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt} \quad 0 < x < 1, a > 0, b > 0$$

あるクスリのDLT発現率 つづき

- 1例に試して毒性発現の場合に事後分布は？

$$f(x|D) = \frac{B(1,1) \cdot x}{\int_{-\infty}^{\infty} B(1,1) \cdot t \, du} = \frac{x^{2-1} (1-x)^{1-1}}{\int_{-\infty}^{\infty} t^{2-1} (1-t)^1 \, du} = B(2,1)$$

事後平均は $2/(2+1)=0.66$

- レスポンスが単純な二値応答の時、事前分布にベータ分布を仮定すると
→ 事後分布もベータ分布
しかし、毎度こんな具合にいかない

連続分布のベイズ更新

- 2例目も毒性発現の場合に事後分布は？

$$f(x|D) = \frac{B(2,1) \cdot x}{\int_{-\infty}^{\infty} t^{2-1} (1-t)^{1-1} \cdot t \, du} = \frac{B(1,1) \cdot x^2}{\int_{-\infty}^{\infty} t^{1-1} (1-t)^{1-1} \cdot t^2 \, du} = B(3,1)$$

事後平均は $3/(3+1)=0.75$

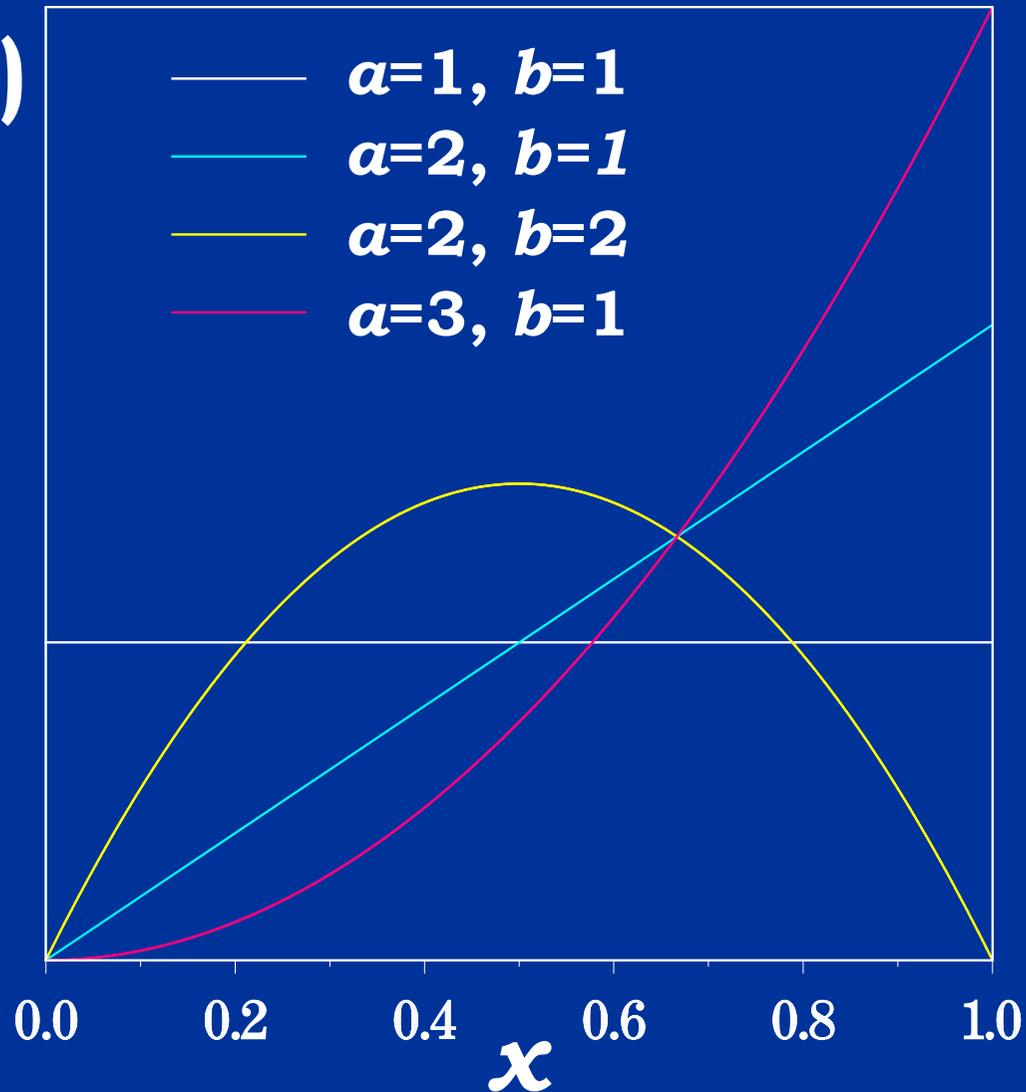
- 2例目が毒性なしの場合に事後分布は？

$$f(x|D) = \frac{B(2,1) \cdot (1-x)}{\int_{-\infty}^{\infty} t^{2-1} (1-t)^{1-1} \cdot (1-t) \, du} = \frac{B(1,1) \cdot x(1-x)}{\int_{-\infty}^{\infty} t^{1-1} (1-t)^{1-1} \cdot t(1-t) \, du} \\ = B(2,2)$$

事後平均は $2/(2+2)=0.5$

事後分布：ベータ分布

$f(x|D)$

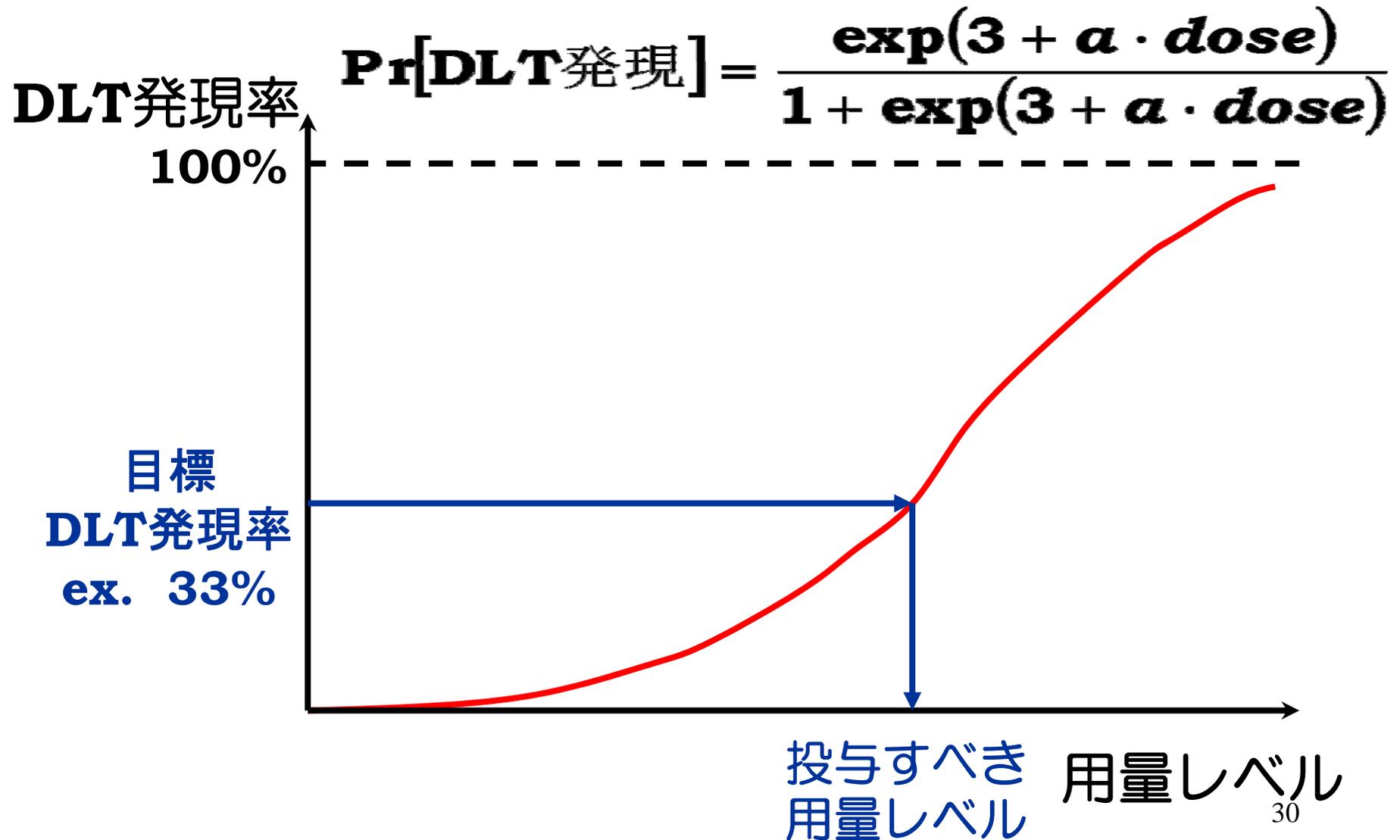


CRM：第I相試験のベイズ流のデザイン

CRM (Continual Reassessment Method)
O'Quigley *et al.*, *Biometrics* 46:33-48
(1990)

- 毒性に関する用量反応関係を単純にモデル化
- 事前情報の活用（含む無情報量）
- **DLT**発現率の逐次ベイズ推定
- 目標とする毒性レベル(**DLT**発現率)と推定される毒性レベルの比較に基づいた用量レベルの決定

CRMにおける用量反応モデルと 投与すべき用量レベルの決定



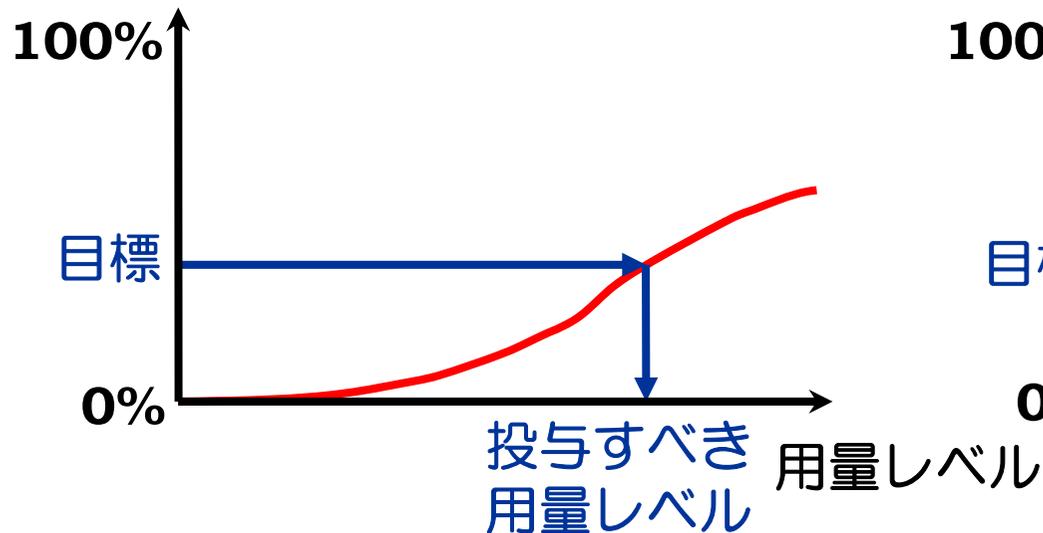
CRMにおける用量反応モデルの更新

- バイズ更新
投与した患者のDLT発現の有無を観察し、
モデル・パラメータ α を逐次推定する

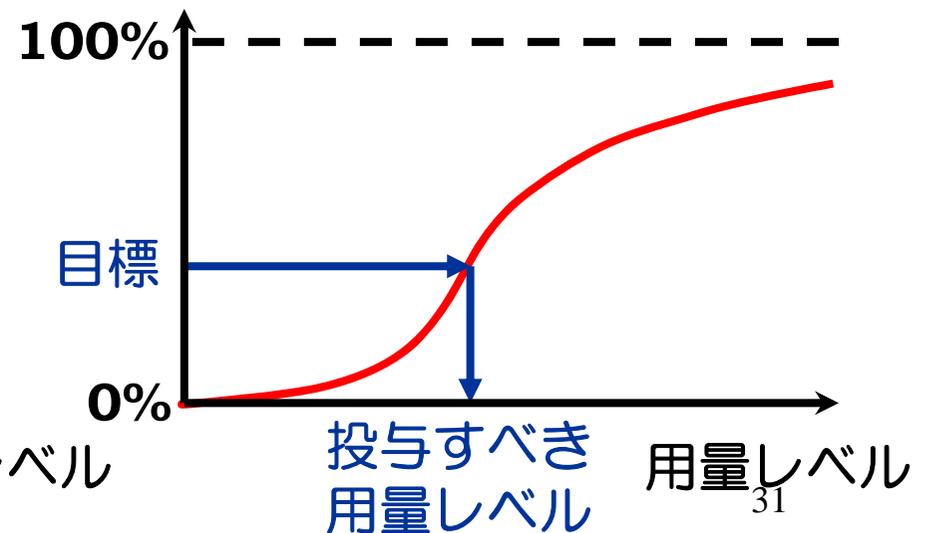
DLT発現なし
→ パラメータ α が大
→ 増量

DLT発現あり
→ パラメータ α が小
→ 減量

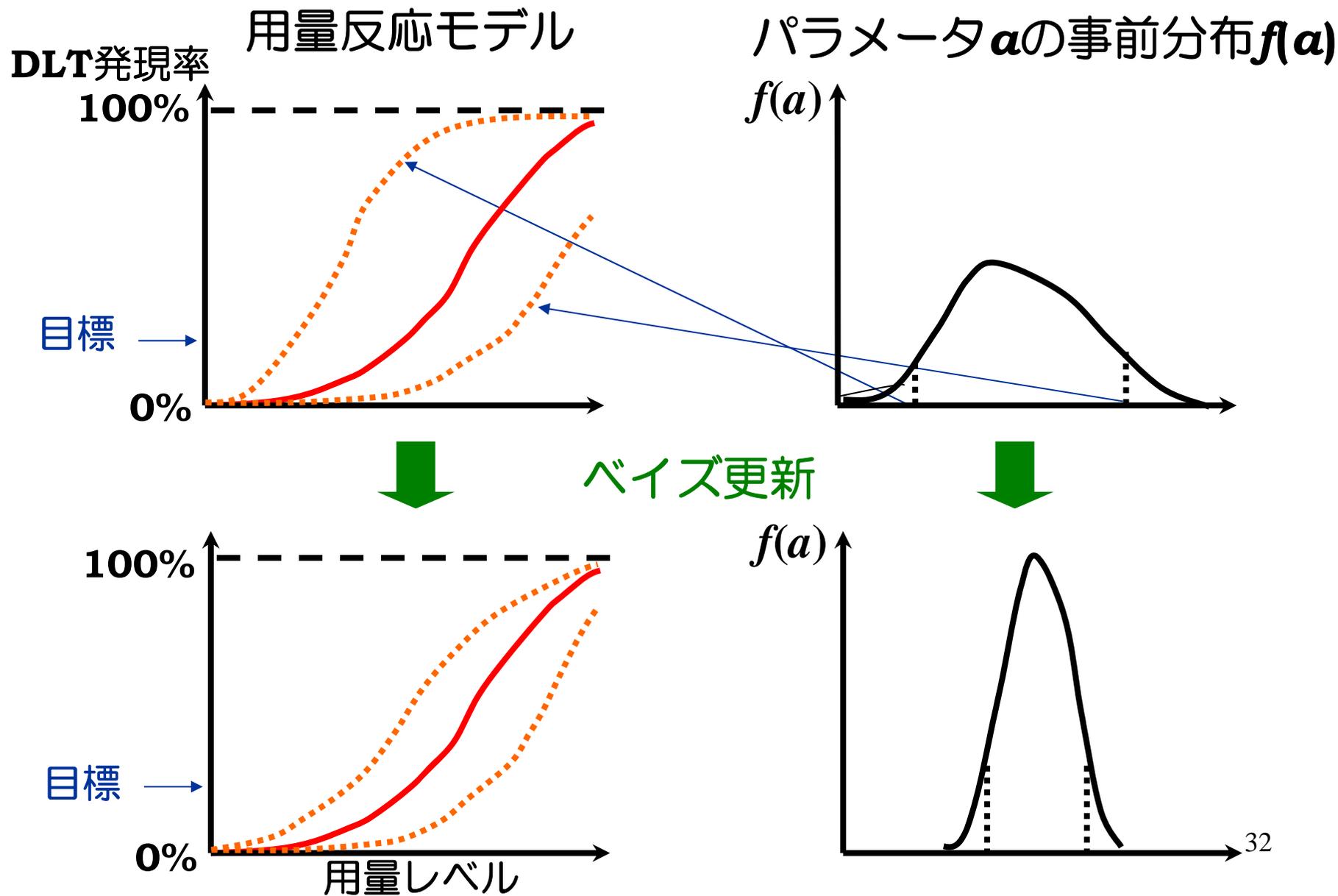
DLT発現率



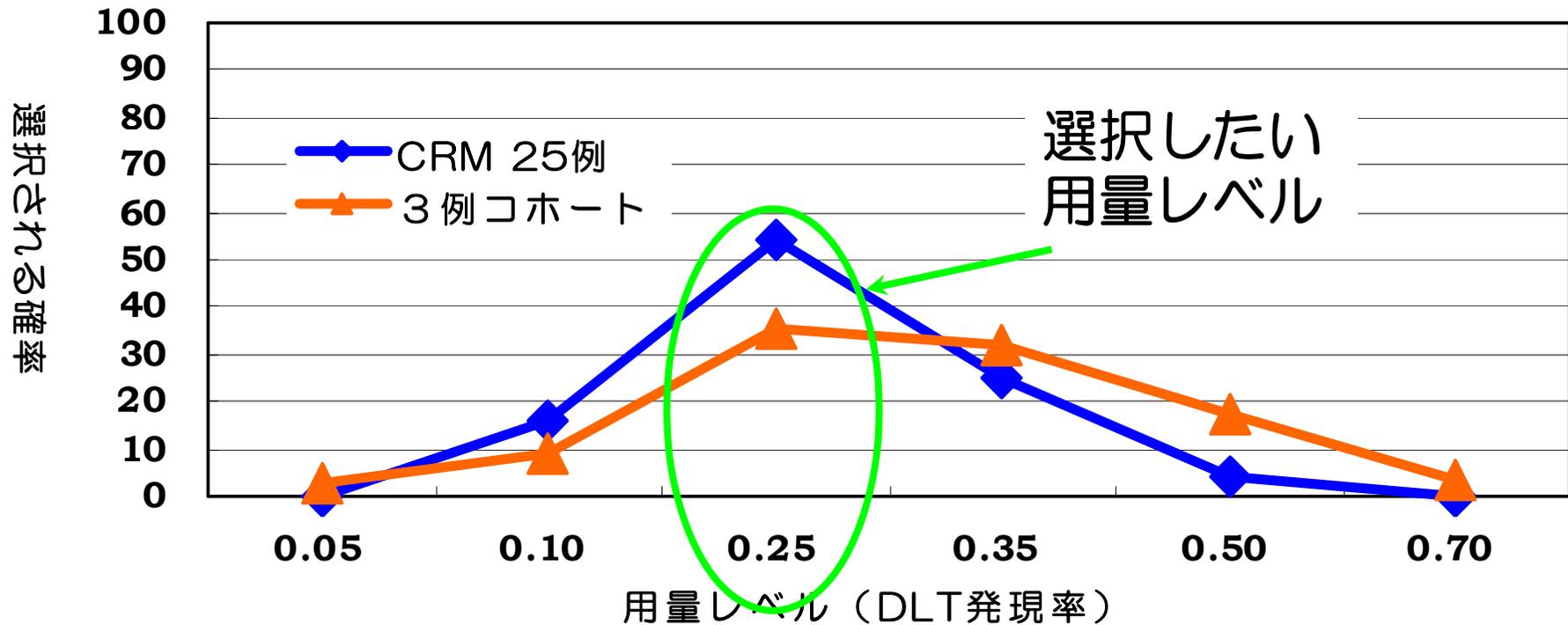
DLT発現率



用量反応モデルとパラメータの事前分布

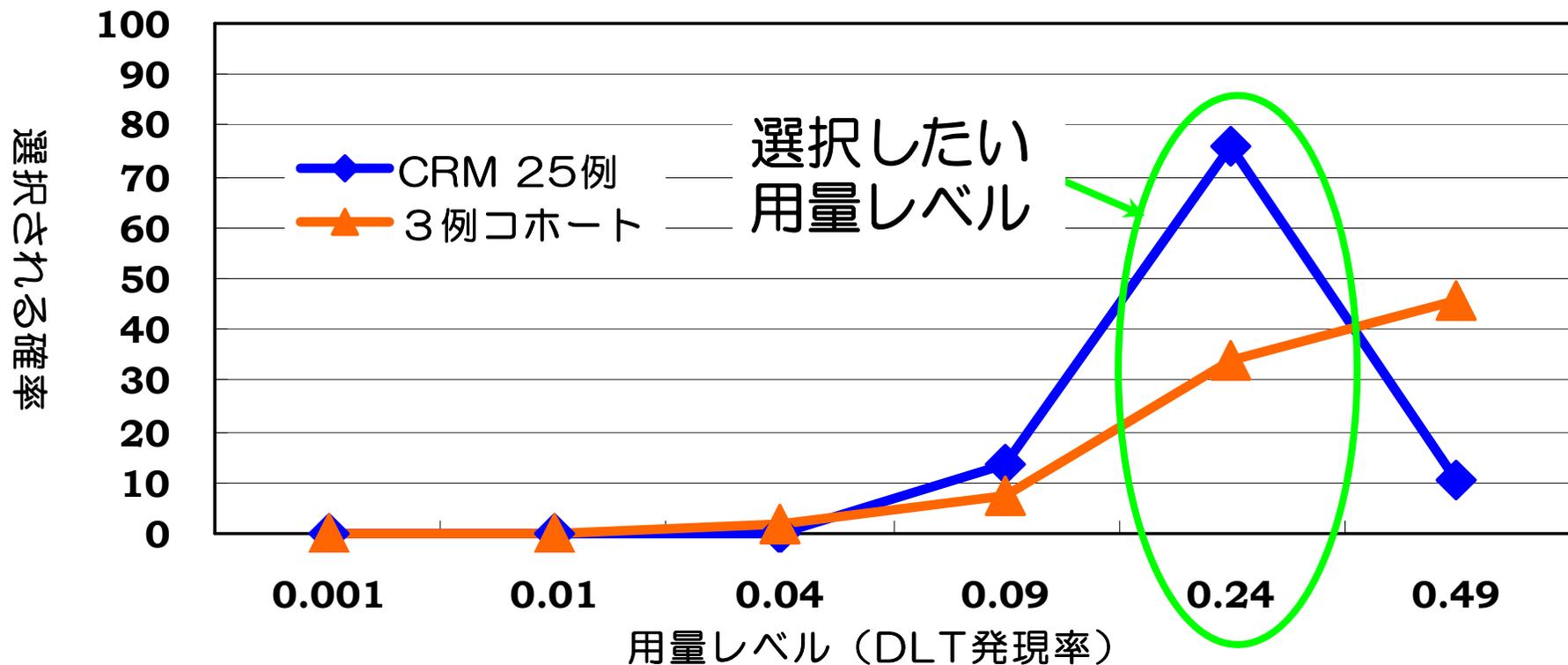


予想通りの用量反応関係がある時に 選択されるMTDの毒性レベル



3例コホートでは平均**14.1**例で終了
24例以下で終了するのは**0.76%**

予想より用量反応関係が低い時に 選択されるMTDの毒性レベル

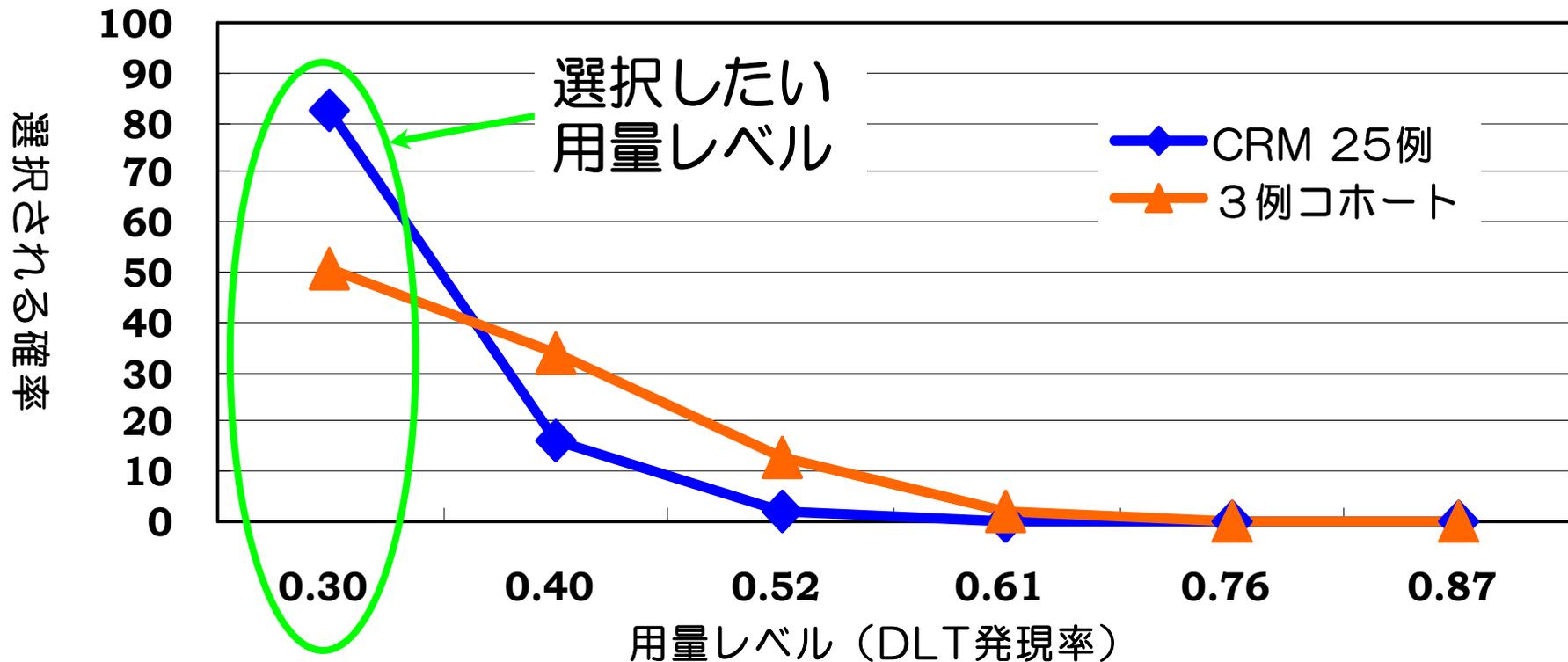


3例コホートでは平均**19.2**例で終了

24例以下で終了するのは**2.44%**

0.49を超える用量レベルが選択される確率も**10.3%** 34

予想より用量反応関係が高い時に 選択されるMTDの毒性レベル



3例コホートでは平均7.1例で終了

さすがに3例コホートでも0.87を選択する確率は0.0%

35

JCOG9512の研究概要

非小細胞肺癌
IV期、未治療例



Irinotecan (CPT-11)iv : day 1、 8、 15

Etoposide (VP-16)iv : day 1、 2、 3

Cisplatin (CDDP)iv : day 1

G-CSF 50 μ g/sqm (1~2 μ g/kg) 皮下注 : day 5~

この併用療法を4週毎に2コース以上施行する

- 遠隔転移を有する非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する
**CPT-11+ VP-16+CDDP併用療法における
CPT-11+VP-16+CDDPのMTDおよび推奨用量の決定**
- 毒性の種類と質の評価および**DLT**の検討

JCOG9512の用量レベル

- 用量レベル

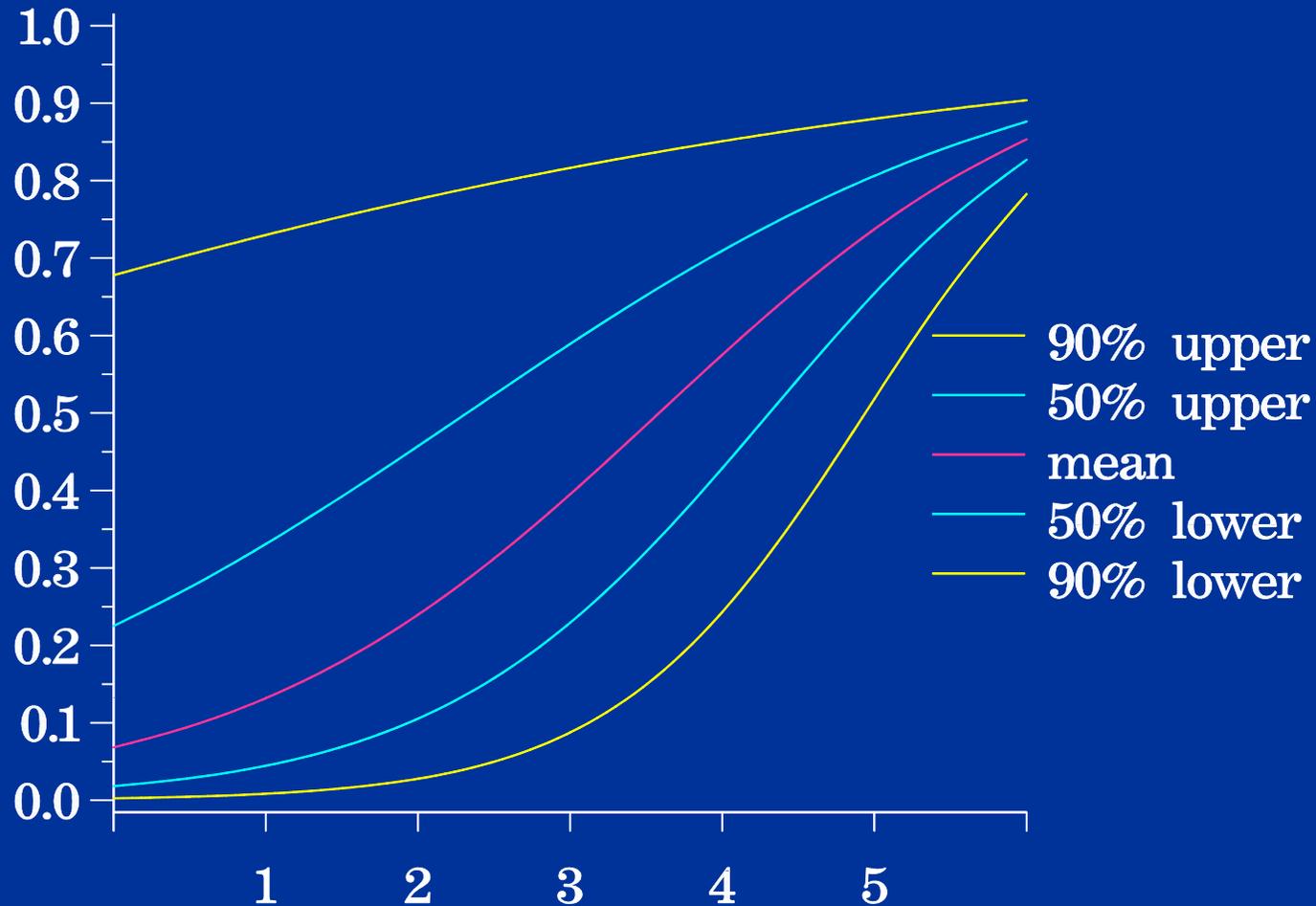
level	1	2	3	4	5
CPT-11	40 mg/m ²	50	50	60	60
VP-16	40 mg/m ²	40	50	50	60
CDDP	60 mg/m ²	60	60	60	60

実際には用量レベルが組合せで設定されている

- 予定症例数：各レベル最低3例
- 提案した改善・修正CRMにより、どの用量レベルを投与するのか逐次決定する

JCOG9512：用量反応関係(毒性)の事前予想

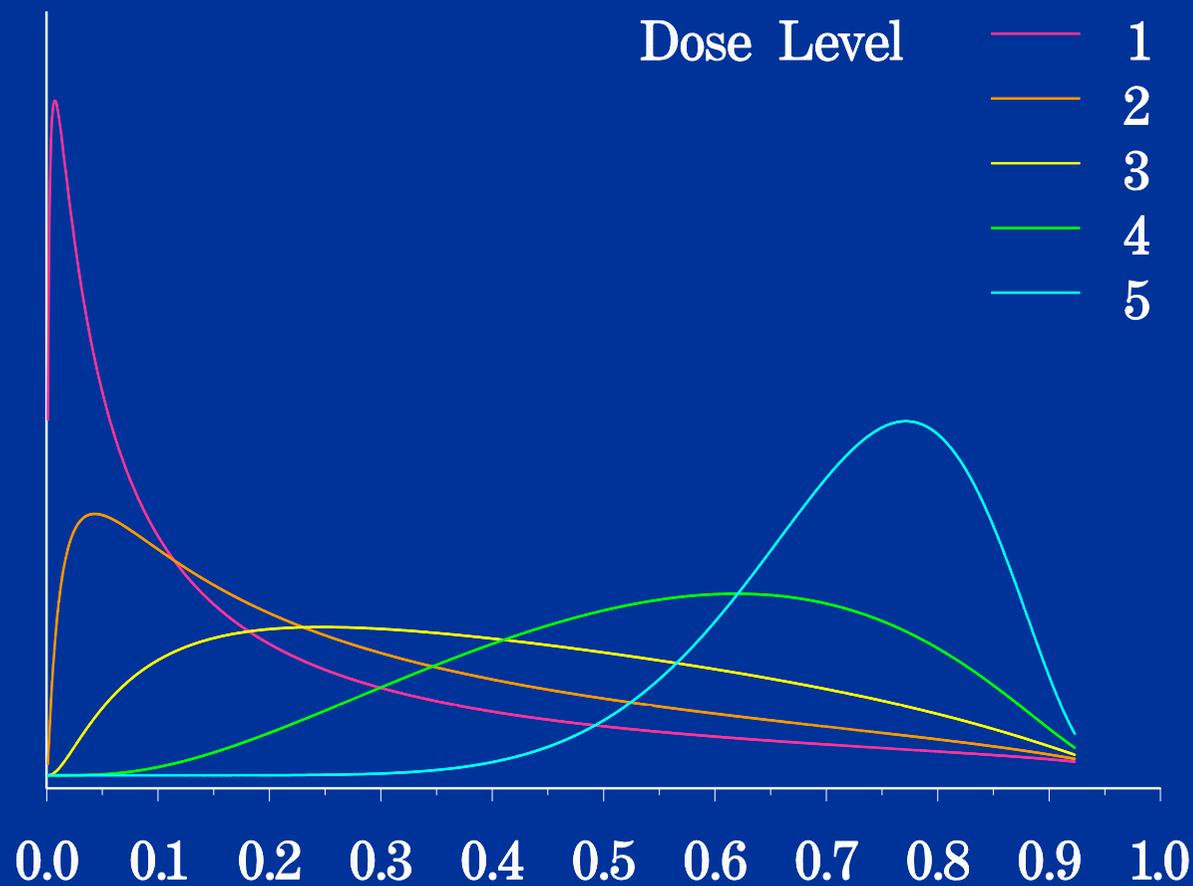
DLT発現率



Dose Level

JCOG9512 : DLT発現率の事前分布

$f(\text{DLT発現率})$



DLT発現率

JCOG9512：用量選択のルール

1. 最低用量レベルから開始し、各レベル最低3例
2. MTDの目標DLT発現率を33%とし、正確なDLT発現率の期待値が33%に最も近い用量レベル
3. $\Pr[\text{DLT発現率} > 1/2]$ が33%未満であることを条件とし、33%以上であれば増量しない
4. 有効性あるいは出現した毒性内容により、 $\Pr[\text{DLT発現率} > 1/2]$ or $\Pr[\text{DLT発現率} > 1/3]$ を参考に、増量しない場合がある

JCOG9512：試験開始前の計算

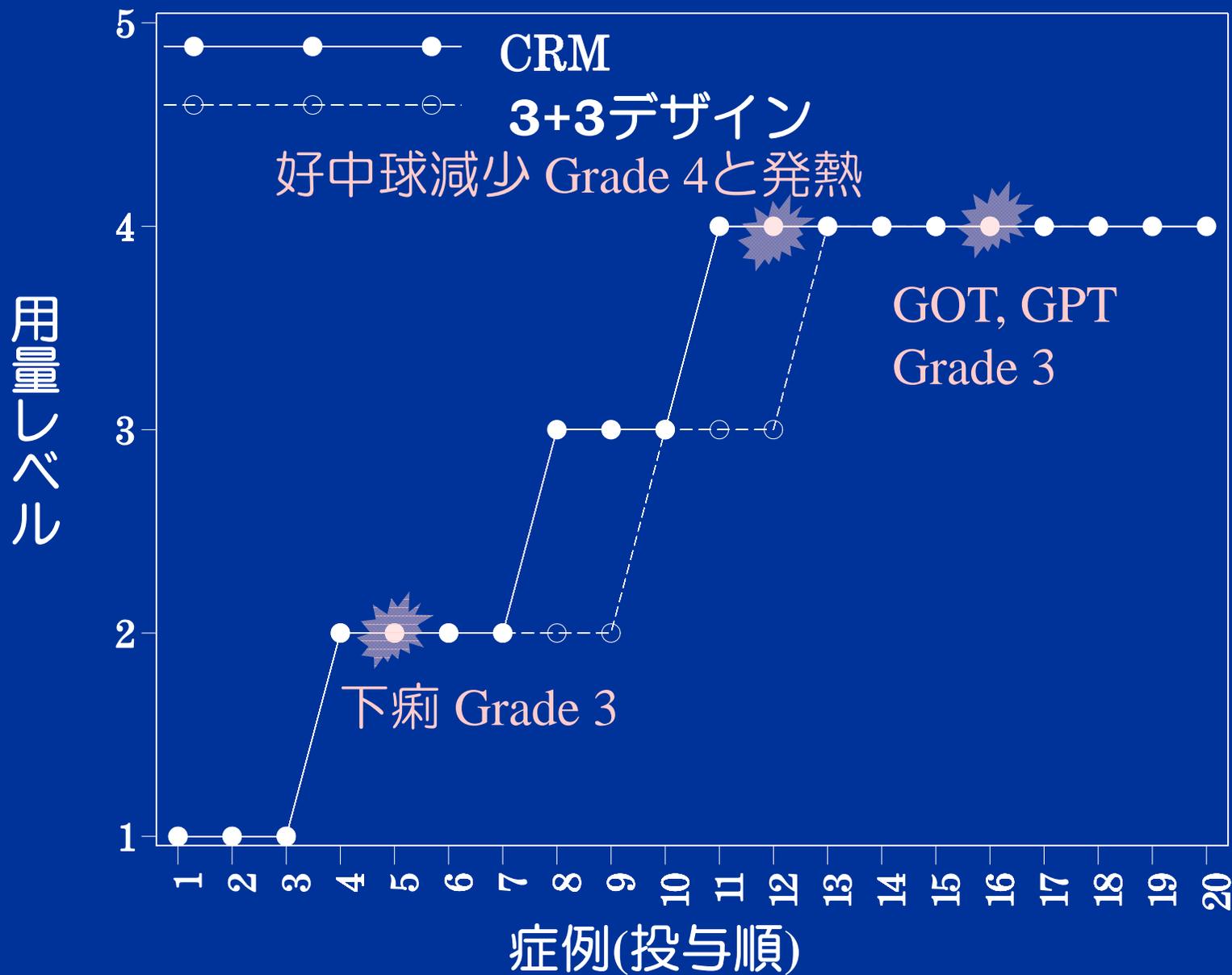
Level	90%下側	50%下側	50%上側	90%上側
1	0.8	4.4	33.1	73.0
2	2.8	10.5	45.7	77.6
3	8.8	22.9	58.9	81.6
4	24.3	42.9	71.0	85.1
5	51.8	65.4	80.6	88.0

Level	1	2	3	4	5
E(DLT 発現率)	0.217	0.299	0.414	0.562	0.722
Pr[DLT 発現率>1/3]	0.243	0.372	0.588	0.872	0.998
Pr[DLT 発現率>1/2]	0.135	0.209	0.353	0.633	0.961

「最低用量から3例ずつ」
に従って、実際に投与され
た用量レベル

E(DLT発現率)が33%に最も近く、
Pr[DLT発現率>1/2]<0.33のレベル

JCOG9512：実際の増量経過



JCOG9512 : Level 2における検討

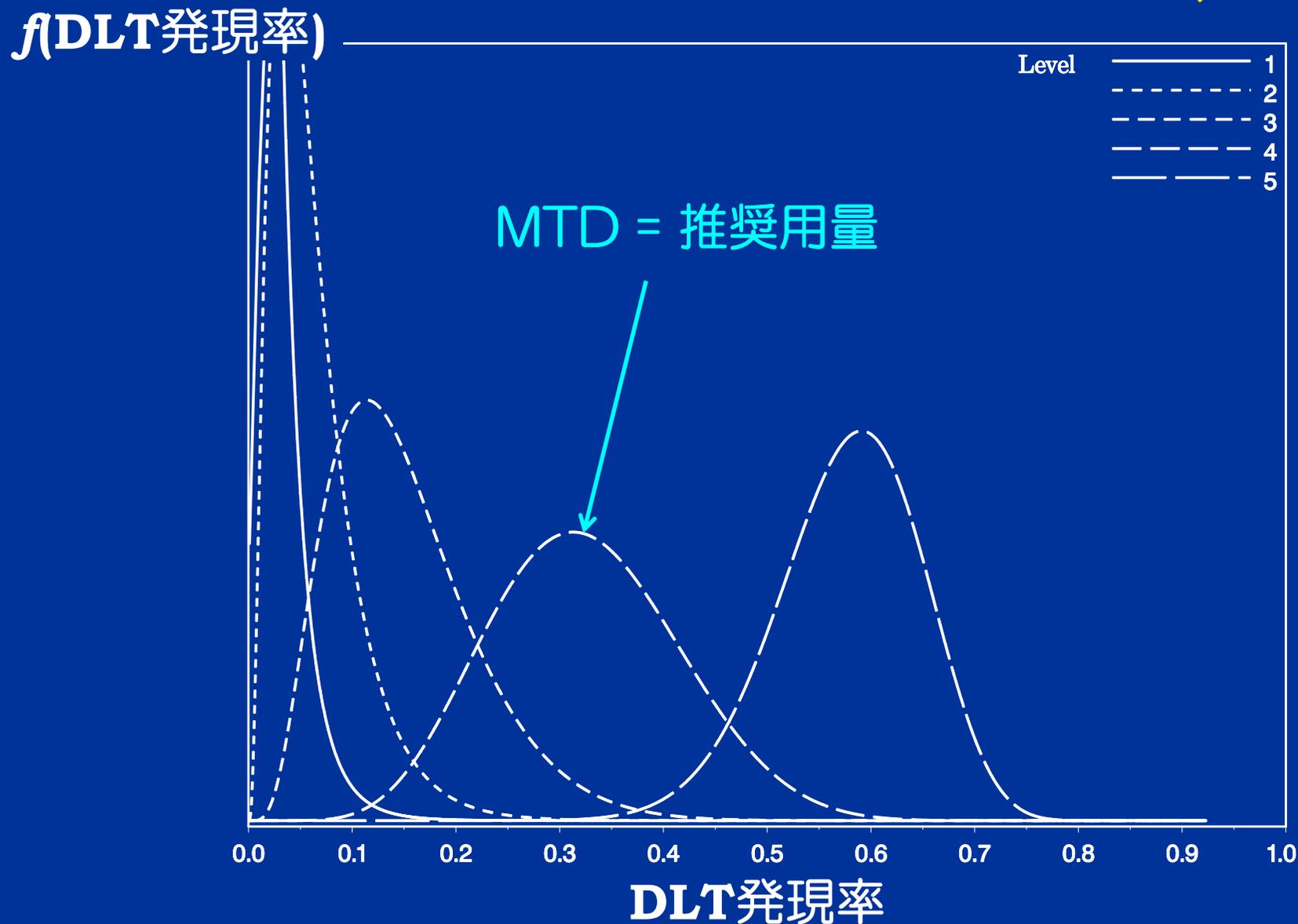
- Level1で3例中、DLT発現は0例
- Level2で3例投与した結果、DLT発現が1例に観察された

Level	1	2	3	4	5
E(DLT 発現率)	0.132	0.221	0.356	0.530	0.709
Pr[発現率>1/3]	0.059	0.195	0.542	0.932	1.000
Pr[発現率>1/2]	0.009	0.037	0.171	0.618	0.990

臨床家の判断はLevel 2に1例追加

JCOG9512

用量レベル別DLT発現率の事後分布(20例)



JCOG9512：結果

Level	1	2	3	4	5
期待値	0.0277	0.0681	0.1602	0.3381	0.5878
Pr[DLT 発現率>1/2]	0.0000	0.0000	0.0004	0.0468	0.8898

- CRMの試験終了規準は、統計的にコンセンサスがない
- 既存の提案されているルール
事前に定めた症例数、ex.25例、まで行う
同じ用量レベルに連続して7, 8例割付けられた時点で終了



JCOG9512のストップング・ルール

- 用量別のDLT発現率の事後分布がハッキリと分離できた時点
- 信頼区間が十分狭くなった時点でストップする



結果

- 用量レベル4,5で毒性の差がクリアであり、これ以上続けても増量の可能性は極めて低く、また減量の可能性も低い

CRMの特徴

3例コホート

MTDの毒性レベルを**DLT**発現率が何%という定量的な解釈が不可能

MTDの毒性レベルに目標を設定することが困難

MTDは試験開始用量レベルと増量幅に大きく依存して選択する

MTDで投与されるのは最大でも**6**例、**1**レベル下だと**3**例かも

全体で何症例の試験を行うか事前に計画できない

CRM

MTDの毒性レベルを**DLT**発現率が何%という定量的な解釈が可能

MTDの毒性レベルに目標を設定することが可能

目標に近い用量レベルを**MTD**として選択する

参加する症例のうち**MTD**付近で投与される割合が高い

中止規準はフレキシブルで、事前に**25**例と決めてもよい

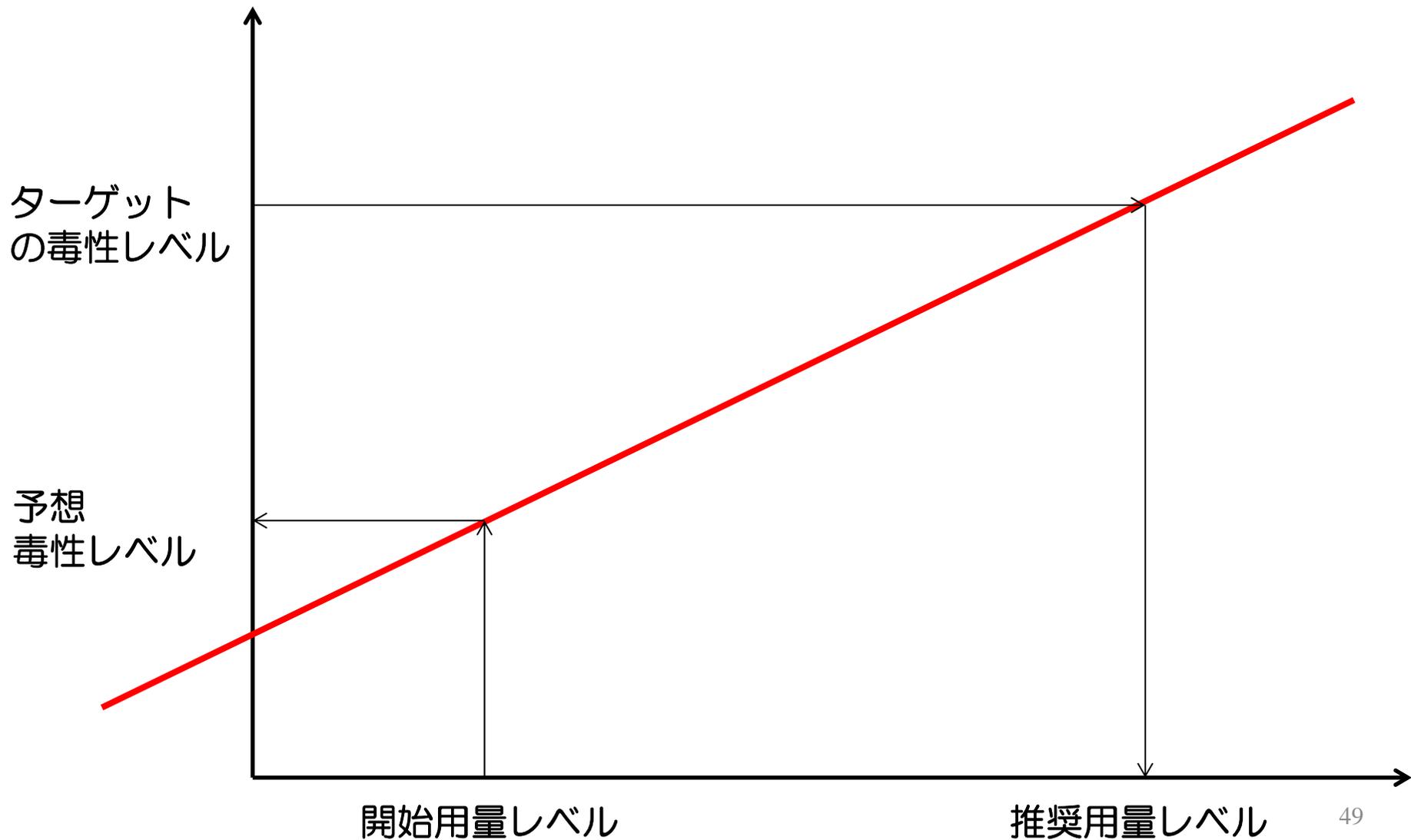
その後の10年間の展開

- **O'Quigeley (2001)**
 - HIVのワクチンを想定し有効性と毒性を同時にモデリング→評価のタイミングがほぼ同じ
- **Cheung and Chappell (2000)**
 - **Time To Event** のCRM →用量変更、センサリングへの対応?
- **Simon et al. (1997)**
 - **Accelerated Titration Design**
 - <http://linus.nci.nih.gov/~brb/Methodologic.htm>
- **Thall and Russell (1997)**
 - 骨髄移植によるGVHDを想定し有効性・毒性を順序カテゴリとして扱ったデザイン →積分のルーチン?
- **Babb, Rogatko and Zacks (1998)**
 - **EWOC (Escalation with Overdose Control)** ←最も使われてる
 - <http://sisyphus.emory.edu/ewoc.html>
 - →本質的に2パラメータのCRM

CRM: 最近の事例

- 既治療の有無で**MTD**が違うことが想定される2グループが存在する第 I 相試験
 - **O'Quigley J, Paoletti X. (2003) Continual reassessment method for ordered groups. Biometrics. Jun;59(2):430-40.**
 - 2群の間の**MTD**の差に事前分布を導入
- 薬物代謝酵素に関連する遺伝子多型により**MTD**が違うことが想定される3グループが存在する第 I 相試験
 - **Satoh T, et al. Cancer Sci. 2011 Oct;102(10):1868-73.**
 - グループによって症例集積スピードは大きく違う
 - 3グループ別々の試験を、まして3例コホートで実施する?
 - 事前情報に関する確信度は3群で少しずつ違う
 - 3グループを1つのモデルを当てはめるなら、症例集積スピードの早いグループに影響され過ぎないか?
 - 3グループを並行して第 I 相試験を実施するが、割付時にワイルド \leq ヘテロ \leq ホモの制約を加えるのが手軽で実行可能か?

EWOCは2パラメータなので 2点を決めればモデルが完成

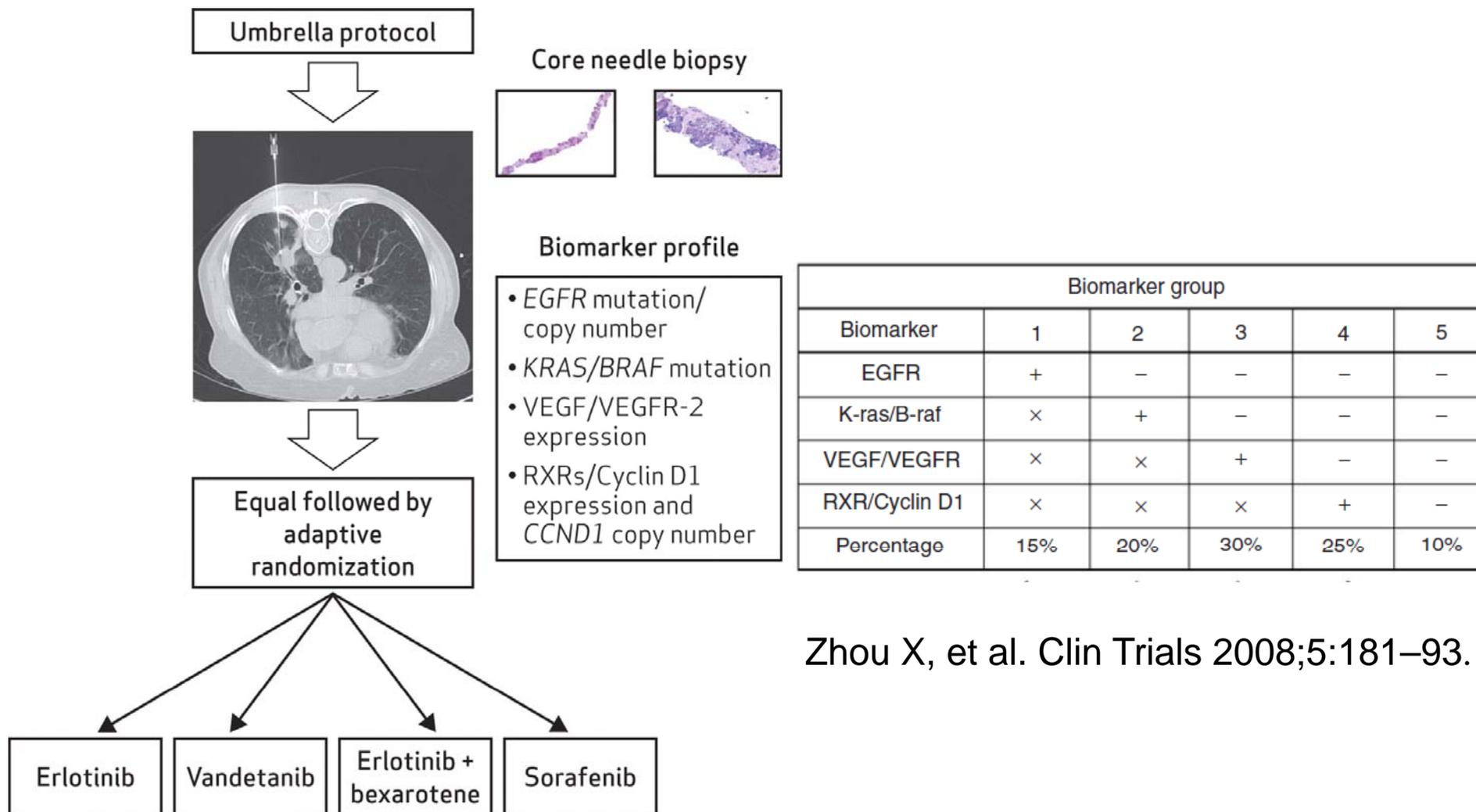


EWOCとCRMの違いは？

- **CRM: Continual Reassessment Method**
 - 傾きだけの1パラメータのモデル
 - 確率分布は1次元で、無情報量なら指数分布
 - ある用量レベルの毒性レベルが決まれば単純に決まるが、広い用量範囲にフィットしない（その必要がある？）
 - 数値積分で計算できるので精密な計算が容易
- **EWOC: Escalation With Over-dose Control**
 - <http://biostatistics.csmc.edu/ewoc/>
 - 傾きと切片の2パラメータのモデル
 - 確率分布は2次元で、相関も考慮
（一般には共分散は負のはず：ガウス・マルコフの定理）
 - 幅広い用量レベルでモデルはフィットするが、被験者数が少数で特定のデータにオーバーフィッティングの懸念
 - 多次元の積分が必要で精密な計算ではなく**MCMC (Markov Chain Monte Carlo)**で代用することも

Schema for BATTLE study

用量探索以外のバイジアン



Zhou X, et al. Clin Trials 2008;5:181–93.

Kim E S et al. Cancer Discovery 2011;1:44-53

Battle Trial概要と統計的背景

- The accrual goal was 250 randomized patients to achieve a sample size of 200 evaluable patients with complete marker profiles, **which would allow an 80% power, with a 20% type I error rate, to identify effective treatments within each marker group.** A high type I error rate prevented missing any potentially effective treatments that could be confirmed in larger, future studies (28).
- The primary end point was **the 8-week DCR** [complete or partial response or stable disease via Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (29)], which we compared with the **historical 30% DCR estimate** in similar patients (14). Treatment efficacy (a positive finding) was defined as >0.80 probability of achieving $>30\%$ DCR.

試験デザイン

- The statistical design was based on adaptive randomization under a **Bayesian hierarchical model** that would increasingly assign patients into treatments with the greatest potential for efficacy based on individual biomarker profiles (28).
- We planned to **randomly assign at least the initial 80 patients equally to the 4 treatments**, to allow at least 1 patient in each marker group to complete treatment, thus providing sufficient data to estimate the prior probability of DC for subsequent patients.
- **Subsequent randomization “switched” to an adaptive algorithm, which incorporated the data of each patient evaluated at the 8-week time point** (treatment, biomarker group, and 8-week DCR) into recalculations of the posterior probability of efficacy for treatments in relation to biomarker groups.
- This scheme adapts randomization probabilities for each of the 4 treatments from an equal chance, that is, 25% per treatment, to chances determined by biomarkers of >25% (high predicted DC) or <25% (low predicted DC).

等分ランダム化とアダプティブのランダム化の比較は意図していない

- Bayesian adaptive randomization bases treatment assignments on accumulating data within the trial, allowing more patients to be assigned to more effective therapies and fewer patients to be assigned to less effective therapies. This “learn-as-we-go” approach leveraged accumulating patient data to improve the treatment outcome. **This trial design also allows the suspension of underperforming treatments in marker groups, as stipulated for our trial if the probability of a DCR >50% was <0.1 (detailed statistical assumptions can be found in ref. 28). The study was not designed to test the efficacy of equal versus adaptive randomization in improving DCR.**

ランダム化の詳細

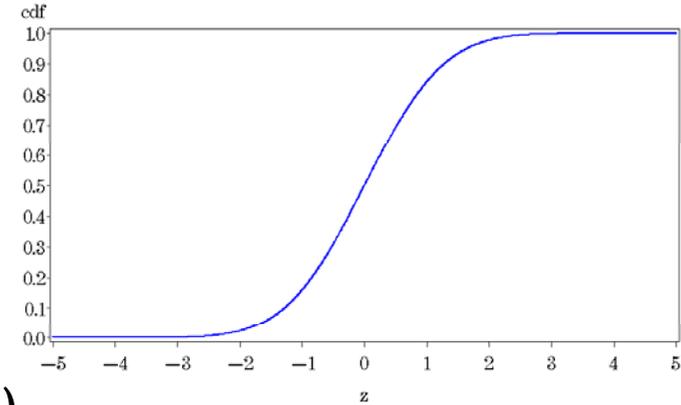
- After categorization into marker groups, **patients were randomly assigned to 1 of the 4 treatment arms.** The initial cohort of eligible patients was randomly assigned to the 4 arms without regard to their respective marker groups (except for patients who had prior treatment with erlotinib, who were excluded from the 2 erlotinib-containing arms). These patients were assessed for associations between their marker groups and DC, giving a “prior” probability of the DCR for a given treatment in a given marker group.
- Patients enrolled after the initial cohort were **randomly assigned to treatment according to a Bayesian adaptive algorithm, which incorporated the prior probability and DC data into a “posterior” probability of the DCR for a given treatment;** the resulting posterior probability was continually updated per accumulating data on the associations between the DC and biomarkers of patients.

特徴を纏めると

- 通常のランダム化のステージ
 - ヒストリカル・コントロールの妥当性の確認
- アダプティブ・ランダム化のステージ
 - 「対象の選択」+「特定の薬剤を投与する」こと
組合せでヒストリカル・コントロールと比較
 - 対象の選択は得られたデータに基づいて最も効果
と期待される薬剤が高い確率で割り付ける
 - その規準はDCRはベイズ流に観察されたデータ
を用いて推定した
 - 推定したモデルが階層化プロビット・モデル

階層型プロビット・モデル

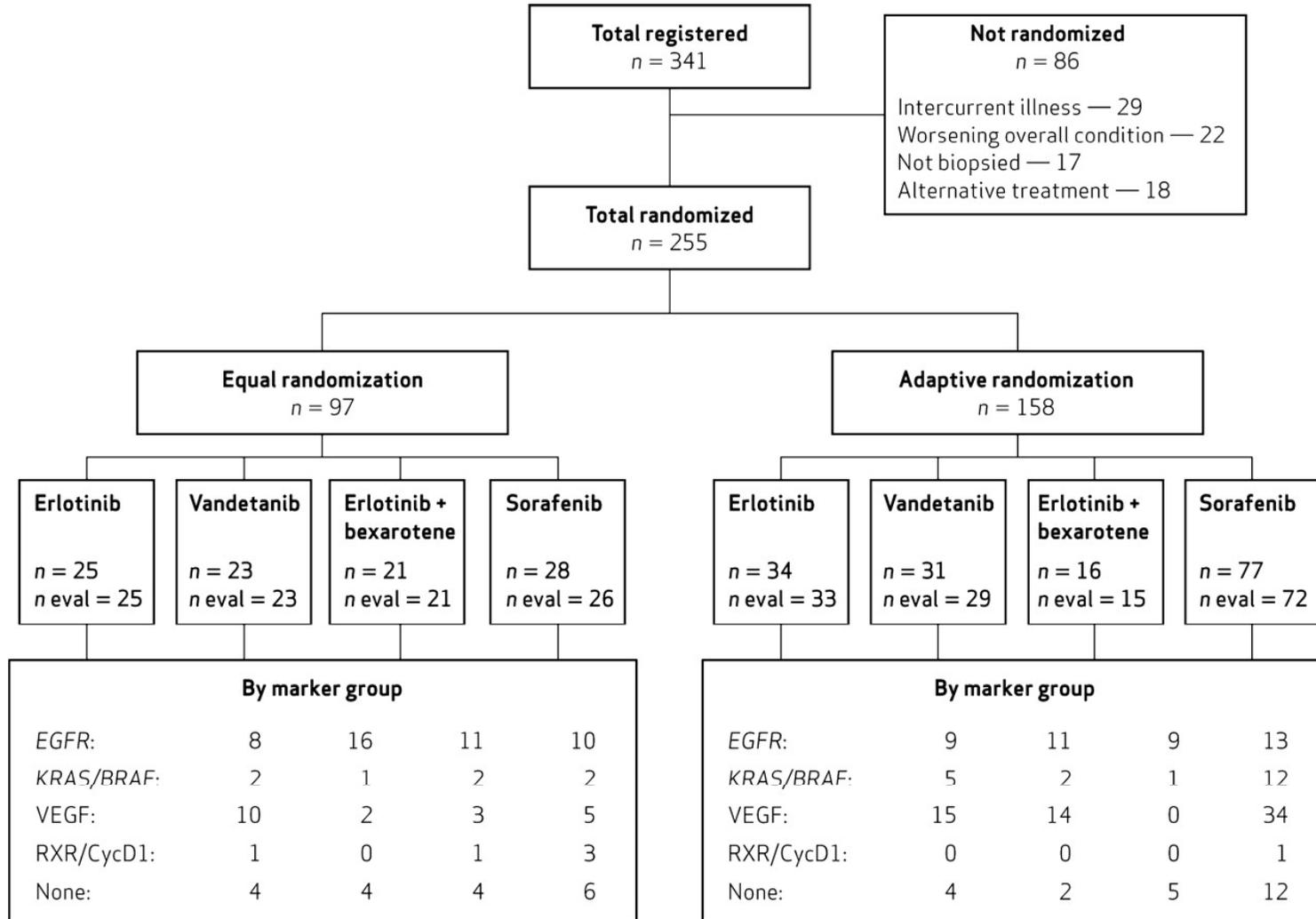
- プロビットモデル
 - 正規偏差 $z > 0$ ならDCRがpositive
- 20の組合せについて(4×5)
 - 薬剤で4群($j=1, \dots, 4$)
 - バイオマーカーで5群($k=1, \dots, 5$)
 - プロファイル20ごとに正規分布 $N(\text{プロファイル平均}, 1)$
- そのうち、個別平均からバイオマーカー5群で正規分布 $N(\text{薬剤平均}, \text{分散}\sigma^2)$ を想定
- さらに薬剤平均について薬剤4群で正規分布 $N(0, \text{分散}\tau^2)$ を想定
 - 実際には曖昧な状況を表す $\sigma^2=10^6$, $\tau^2=10^6$ を用いる
- $\Pr[\text{positive}] = \Pr[z > 0]$ がDCRの事前推定値
- 計算はGibbs Sampling (MCMCの1つ)



アダプティブ・ランダム化 と決定ルール

- 事前DCR推定値
 - バイオマーカー・グループ1の患者で、各4剤で60%, 30%, 20%, 10%の場合
 - 事前推定値が10%未満の場合には10%とする
- 割付比
 - $0.5(=0.6/1.2)$, $0.25(=0.3/1.2)$, $0.17(=0.2/1.2)$, $0.08(=0.1/1.2)$
- 無効中止規準
 - DCRが50%を上回る確率が0.1より低い場合にはその群の治療を行わない
- 有効中止規準
 - 設定する必要は無い
 - 特定の薬剤が有効なら、より多くの患者が組み入れられ最終的にDRCが30%を上回る確率が0.8より高くなる

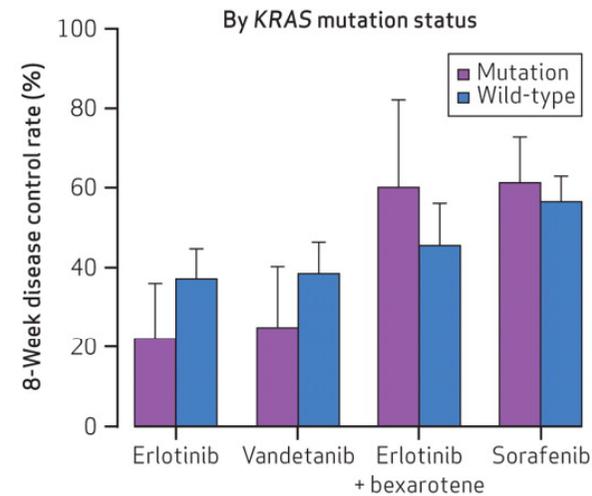
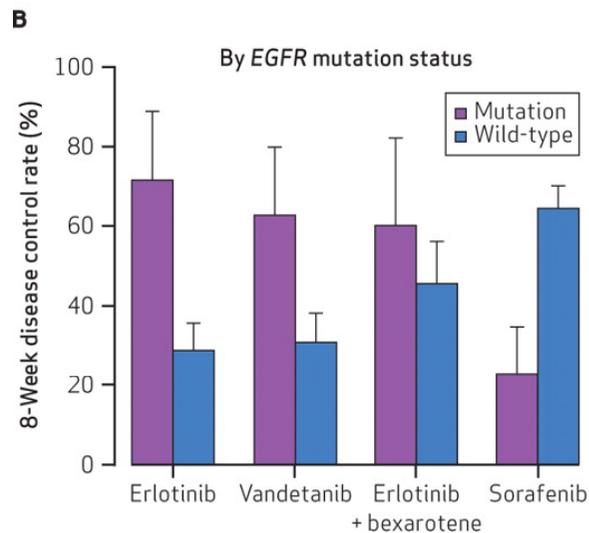
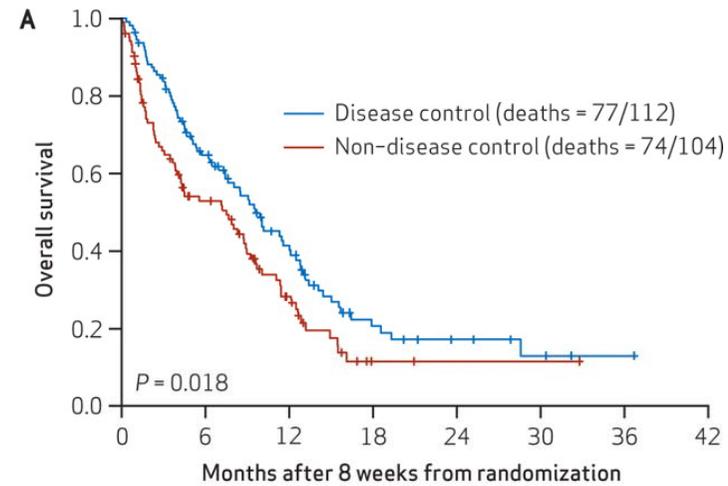
CONSORT diagram of the BATTLE study



Kim E S et al. Cancer Discovery 2011;1:44-53

Major efficacy results of BATTLE study

	Erlotinib	Vandetanib	Erlotinib + bexarotene	Sorafenib
	n = 34 n eval = 33	n = 31 n eval = 29	n = 16 n eval = 15	n = 77 n eval = 72
By marker group				
EGFR:	9	11	9	13
KRAS/BRAF:	5	2	1	12
VEGF:	15	14	0	34
RXR/CycD1:	0	0	0	1
None:	4	2	5	12



Kim E S et al. *Cancer Discovery* 2011;1:44-53

メリット・デメリットは？

- **erlotinib plus bexarotene in retinoid X receptor (RXR)/Cyclin D1**は期待して良い？

Table 2. Eight-week disease control status by treatment and marker groups

Marker group	Number of patients with disease control / total number of patients (%)				Total
	Treatment				
	Erlotinib	Vandetanib	Erlotinib + bexarotene	Sorafenib	
EGFR	6/17 (35%)	11/27 (41%) ^a	11/20 (55%) ^a	9/23 (39%)	37/87 (43%)
KRAS/BRAF	1/7 (14%)	0/3 (0%)	1/3 (33%)	11/14 (79%) ^a	13/27 (48%)
VEGF/VEGFR-2	10/25 (40%) ^a	6/16 (38%)	0/3 (0%)	25/39 (64%) ^a	41/83 (49%)
RXR/Cyclin D1	0/1 (0%)	0/0 (NA)	1/1 (100%) ^a	1/4 (25%)	2/6 (33%)
None	3/8 (38%)	0/6 (0%)	5/9 (56%) ^a	11/18 (61%) ^a	19/41 (46%)
Total	20/58 (34%)	17/52 (33%)	18/36 (50%)	57/98 (58%)	112/244 (46%)

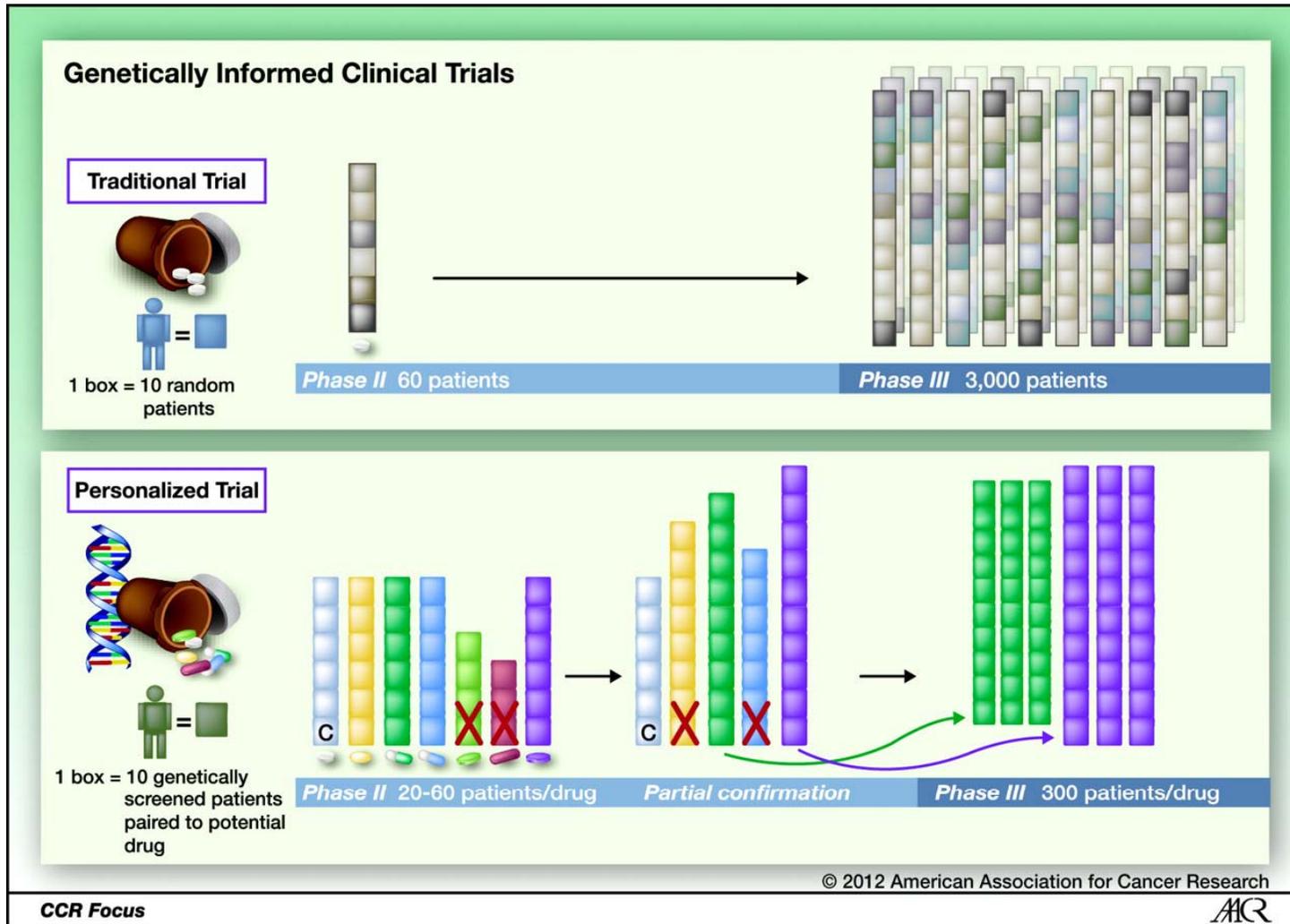
^a Cells showing effective treatments within specific marker groups defined as the probability of DCR given data is 80% or greater. Only 1 patient in the RXR/CycD1 marker group received erlotinib + bexarotene.

他には？

Alexander, et al. Neuro Oncol. 2013 Aug;15(8):972-8

- A simple example of an adaptive trial is represented by an interim analysis with a stopping rule based on frequentist criteria, while a **more complex adaptive trial may include a multi-arm adaptively randomized design based on Bayesian predictive probabilities that incorporates biomarker data and attempts to match patients with therapies.**
- **The I-SPY 2 study in breast cancer and the Biomarker Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination (BATTLE) study for non-small-cell lung cancer are 2 examples of the latter.**
 - <http://ispy2.org/>

Comparison of the I-SPY 2 trial with a standard approach.



Berry D A et al. Clin Cancer Res 2012;18:638-644

©2012 by American Association for Cancer Research

**Clinical
Cancer Research**

AACR American Association
for Cancer Research

63

BATTLEやI-SPY2の限界?

Berry, et al. Clin Cancer Res. 2012 Feb 1;18(3):638-44

- クリゾチンブやベムラフェニブは成功したが、予測バイオマーカーは臨床で再現できないことが多い基礎データに依存する
- 大規模な第II,III相試験の大規模な投資が得られる前に初期に有効性のシグナルを得るために**All-comer**のアプローチはリスクがあるし、特定の標的にのみ有効な薬剤は効果なしと判断されるリスクもある
- **BATTLE** と**I-SPY**のアプローチは**All-Comer**と**Enrich**の両方を越えたメリットがある
 - 1つの対照と複数の試験薬
 - 特定の診断分析を基にした登録でスクリーニング除外がない
 - 各薬剤は複数のバイオマーカーで有効性が評価される
- バイオマーカーの分析は慎重に選ぶ必要がある
 - 間違えると**NO-GO**の判断になる
- 試験開始前に連続量におけるカットオフ値の選択が必要になるが、事前の臨床情報が少ないとバイオマーカーと困難。低いレベルで選ぶと効果を薄めてしまいデザインの良さがなくなる
 - バイオマーカーの選択やカットオフ値の選択を必要としないアダプティブ・デザイン(**adaptive signature design** や関連する**cross-validated adaptive signature design**)

ご清聴を感謝！