

HLA 不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究
分担研究「造血幹細胞移植領域の臨床研究における生物統計学的手法」

研究分担者 森田 智視 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：造血幹細胞移植領域において臨床試験を計画・実施するにあたって重要な事項がデータベースの構築と集積したデータの有効活用である。データの有効活用には統計的な手法が果たす役割が大きいだろう。最近その適用が増えているベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行った。

A. 研究目的

造血幹細胞移植領域において臨床試験を計画・実施するにあたって重要な事項がデータベースの構築と集積したデータの有効活用である。集積データあるいはヒストリカルデータを試験デザインのみならず実際の当該試験のデータ解析にも取り込む研究が盛んに行われている。その主なものがベイズ流統計手法を用いたものである。そこでの利用可能性について検討・評価を行う。

B. 研究方法

ベイズ流統計手法の特徴の一つは、事前情報のデータ解析への取り込みにある。その事前情報のまとめ方について、最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、有用だと思われるものをまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げている臨床統計に関するものに限定した。

C. 研究結果

ベイズ流統計とは、まず、有効性や安全性に関して調べたい興味のあるパラメー

タ()を考える。は1つの値に決まったものとして考えず、ランダムな変数であると考え。過去の臨床的データをもとにしたに関する知識あるいは不確からしさを統計的な確率分布を用いて‘事前分布’として表す。新たに実施する研究/試験で観察されたデータを事前情報に加えての推定精度を高めていく。このプロセスのことを観察データで事前分布を‘更新する(update)’と呼ぶ。データで更新された後のに関する情報を‘事後分布’として表す。

第相試験では、試験治療法の有効性を評価し、最終的検証ステージである第相試験への移行に値するかどうかを調べるのが主目的である。第相試験におけるベイズ流デザインの適用事例として、米国MDアンダーソンがんセンター(MDACC)のEsteyら[1]がある。AML患者を対象とし、エンドポイントにCR率を用いて、Liposomal daunorubicin (LD) + ara-CやLD + Topotecanら4つの新治療を既存の標準療法と比較するランダム化第相試験を実施した。MDACCでそれまでに蓄積さ

れた591例分の標準療法のヒストリカルデータ：CR率49%（291/591例）を比較対照として、試験治療群それぞれの効果を調べた。さらに、有効性と毒性を一つの評価指標にまとめて同時にモニタリングを行うといったデザインも提案されている[2-4]。ベイズ流統計手法でもちいる事前情報分布に関する最近の研究として、Neuenschwanderら[5]やHobbsら[6]がある。

D. 考察

事前情報を積極的に活用するベイズ流統計手法を適切に用いるためには、事前情報のもとになるデータの質の高さが鍵となる。臨床試験デザインを検討する上で、基礎研究および先に実施された臨床試験のデータを詳細に解析することは重要である。検証的な第Ⅲ相試験でのベイズ流アプローチの適用には今後のさらなる議論が必要である。

E. 結論

今後の臨床試験デザインを検討するに際し事前情報を活用し、効率的に臨床開発を推進することに貢献できるベイズ流アプローチの適用を考えることは重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina H, Tsuda M, Tsumura T, Sugimoto T, Shimodaira H, Tokunaga S, Moriwaki T, Esaki T, Nagase M, Fujitani K, Yamaguchi K, Ura T, Hamamoto Y, Morita S, Okamoto I, Boku N, Hyodo I. A Randomized, Open-label, Phase III Study Comparing Irinotecan with Paclitaxel in Advanced Gastric Cancer Patients without Severe Peritoneal Metastasis

after Failure of Prior Combination Chemotherapy using Fluoropyrimidine plus Platinum: WJOG4007 Trial. *J Clin Oncol* (in press)

2. Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshimura K, Takabe K, Endo I. High expressions of ATP-binding cassette transporter ABCC11 in the breast tumors are associated with aggressive subtypes and worse disease-free survival. *Breast Cancer Research and Treatment* 137:773-782, 2013.
3. Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Kang Y, Sakamoto J, Tsuburaya A. Combination Chemotherapy with S-1 plus Cisplatin for Gastric Cancer that Recurs after Adjuvant Chemotherapy with S-1: Multi-institutional Retrospective Analysis. *Gastric Cancer* 15: 245-251, 2012

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[参考文献リスト]

- 1) Estey EH, Thall PF (2003). New designs for phase 2 clinical trials. *Blood*, 102, 442-448.
- 2) Thall PF, Sung HG (1998). Some extensions and applications of a Bayesian strategy for monitoring multiple outcomes in clinical trials. *Stat Med*, 17, (1563-1580).
- 3) Thall PF, Cook JD. Dose-finding based on efficacy-toxicity trade-offs. *Biometrics* 2004;60: 684-693.
- 4) Bekele, B.N. and Shen, Y. (2005) A Bayesian approach to jointly modeling toxicity and biomarker expression in a phase I/II dose-finding trial. *Biometrics* 60 343-354.
- 5) Neuenschwander B, Branson M, Spiegelhalter DJ. A note on the power prior. *Statistics in Medicine* 2009; 28:3562–3566.
- 6) Hobbs BP, Carlin BP, Mandekar SJ, Sargent DJ. Hierarchical commensurate and power prior models for adaptive incorporation of historical information in clinical trials. *Biometrics* 2011; 67:1047–1056.