

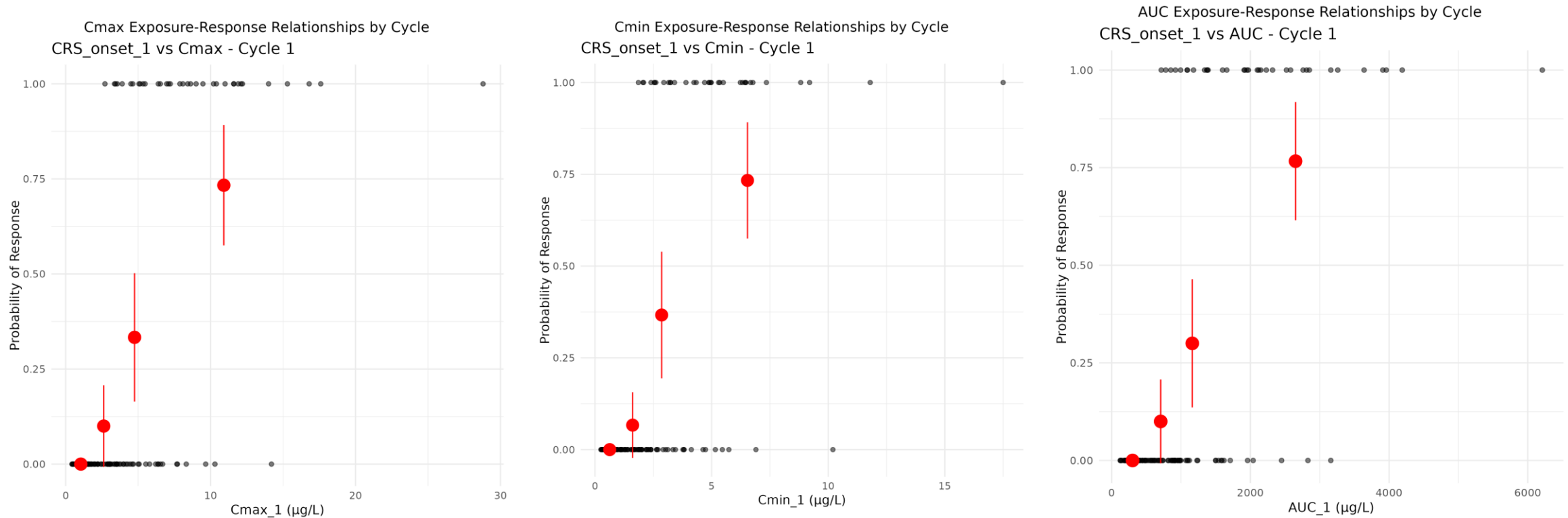
# 演習 2

## Exposure-Response (ER) 解析を用いた用量設定 - 解答 -

# Exposure-安全性解析

# Exposure-Response for CRS : Cycle 1に着目

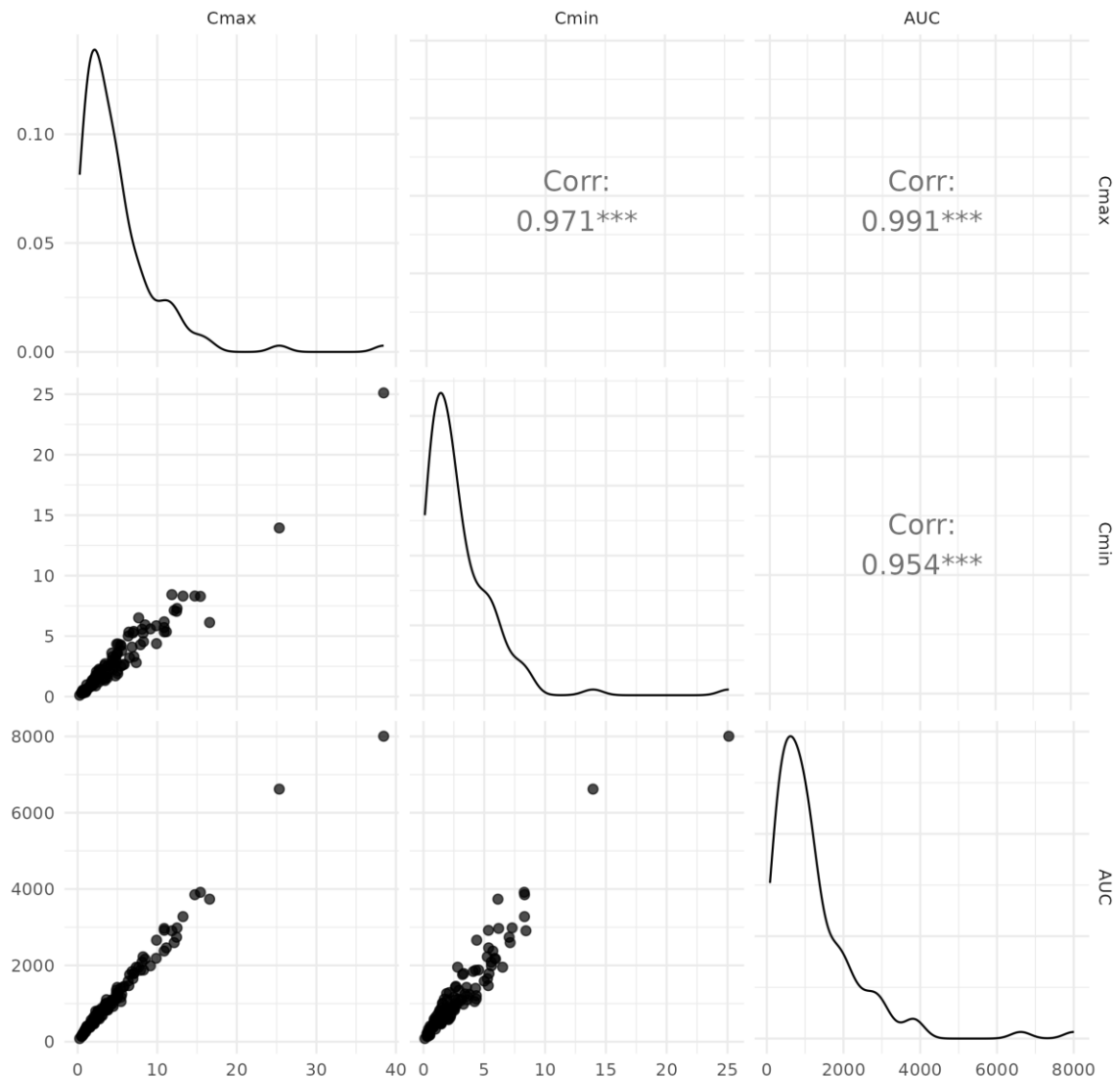
(Cycle 2以降のCRS発現率は低く, Cycle 1を如何に抑えられるかが重要)



曝露依存的な発現率の増加が認められるが, Exposure Metrics間で似通ったER関係

# Exposure Metricsの相関関係

Cycle 1 - PK Parameter Correlation



パラメータ間が非常に相関しており，識別できない

# Exposure-Response for CRS: Model Fitting

```
> print(aic_table)
```

	file	AIC
1	reg_CRS_onset_1~Cmax_1.rds	95.40874
2	reg_CRS_onset_1~AUC_1.rds	96.00440
3	reg_CRS_onset_1~Cmin_1.rds	101.57287

Responseの特性・数値的なAIC比較からはCmaxがpredictorと考えられるが、差は小さく、metricsは強く相関しており、どちらが真のドライバーかはデータからは結論付けられない



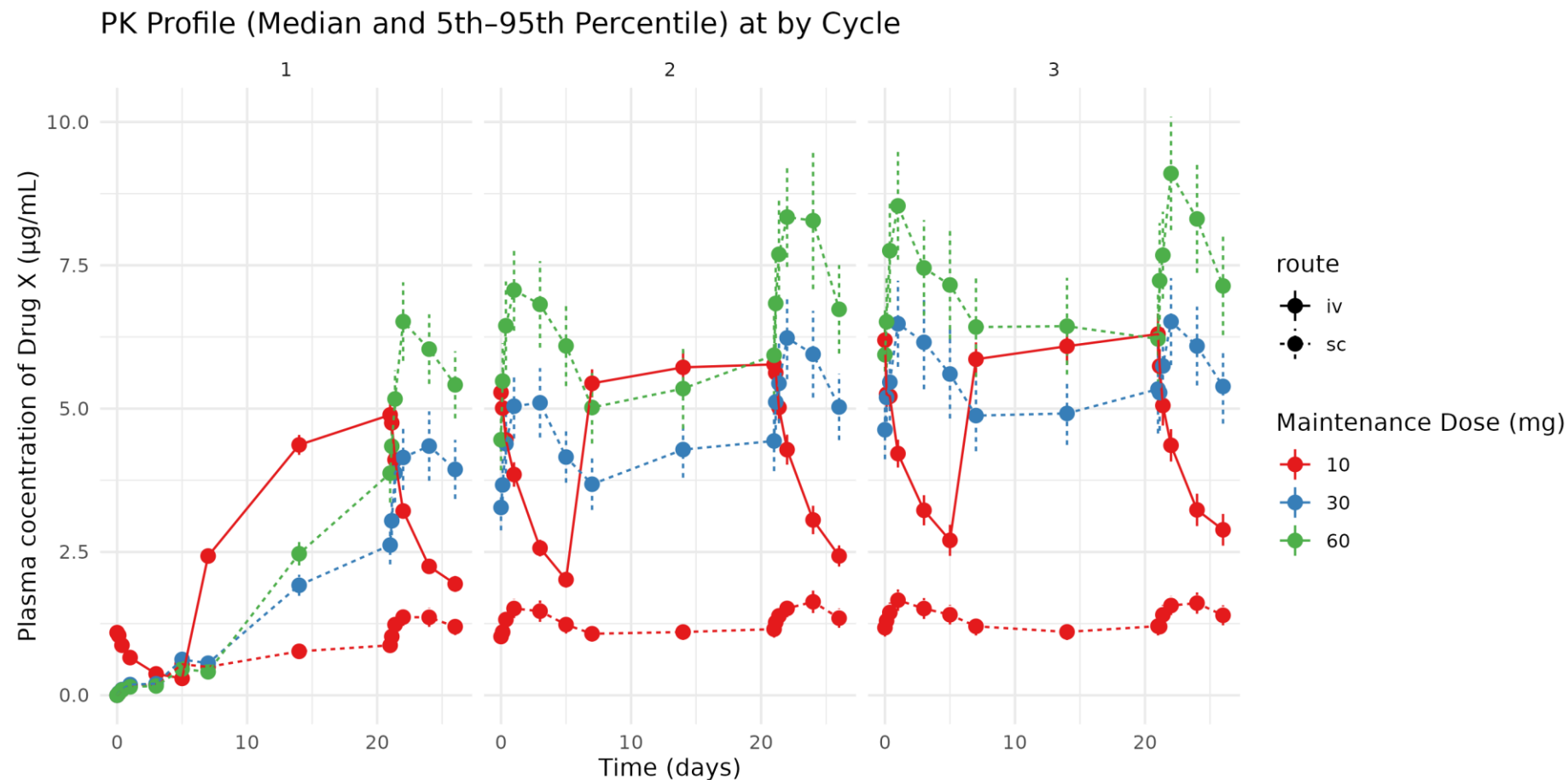
**AUCは同じだがCmaxが異なる様な用法変更のシミュレーションには使いづらい**



どうしたら良い?

# Exposure-Response for CRS: IV データの追加

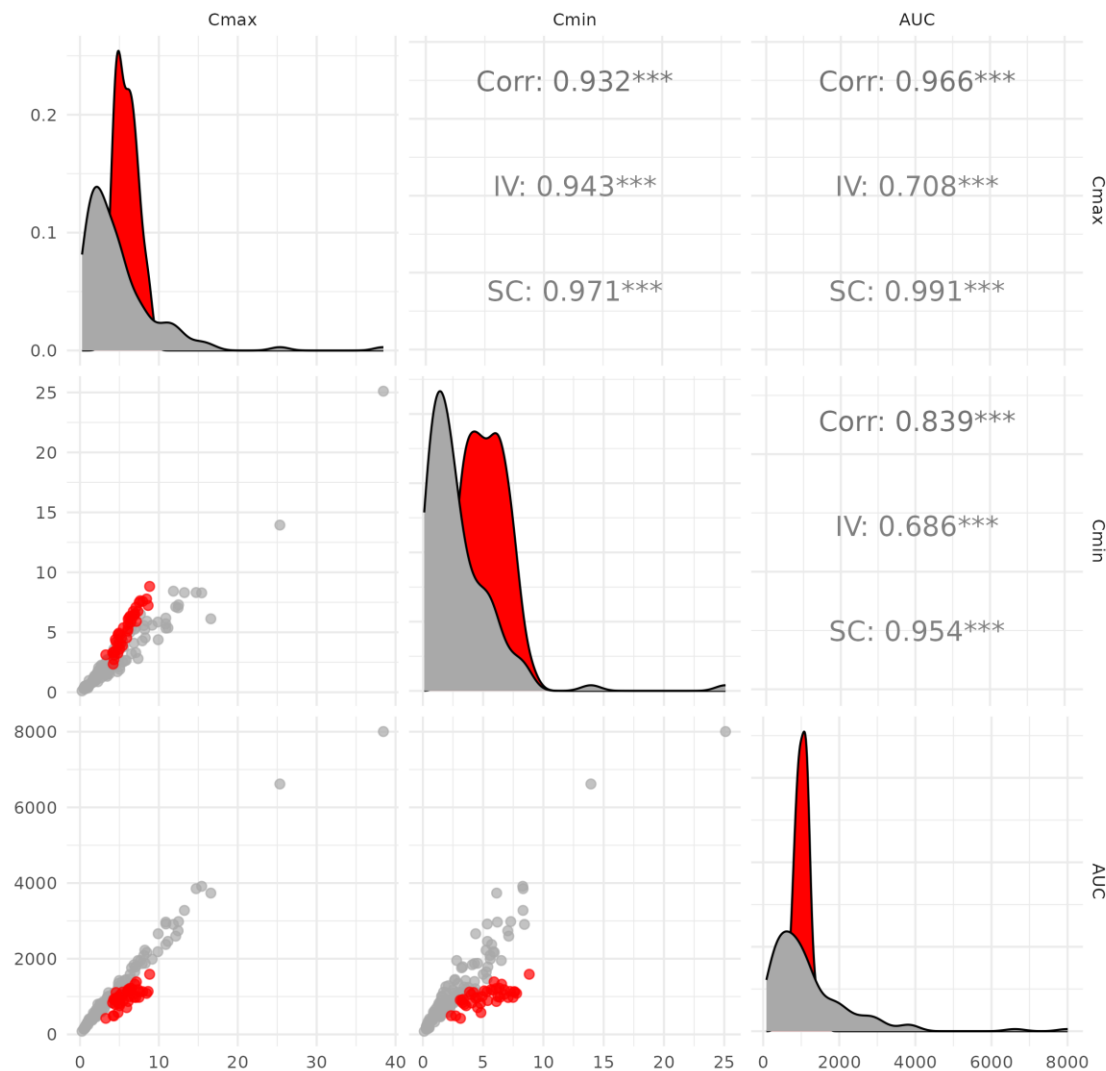
演習1ではRP2Dとして10 mgを選択したiv expansion cohortを実施していた



Exposure Metrics間の関係が異なるデータを追加できる

# IV データ追加時のExposure Metricsの相関

Cycle 1 - PK Parameter Correlation



Exposure Metricsは相関しているものの、完全相関ではなくなった

# IV データ追加時のModel Fitting

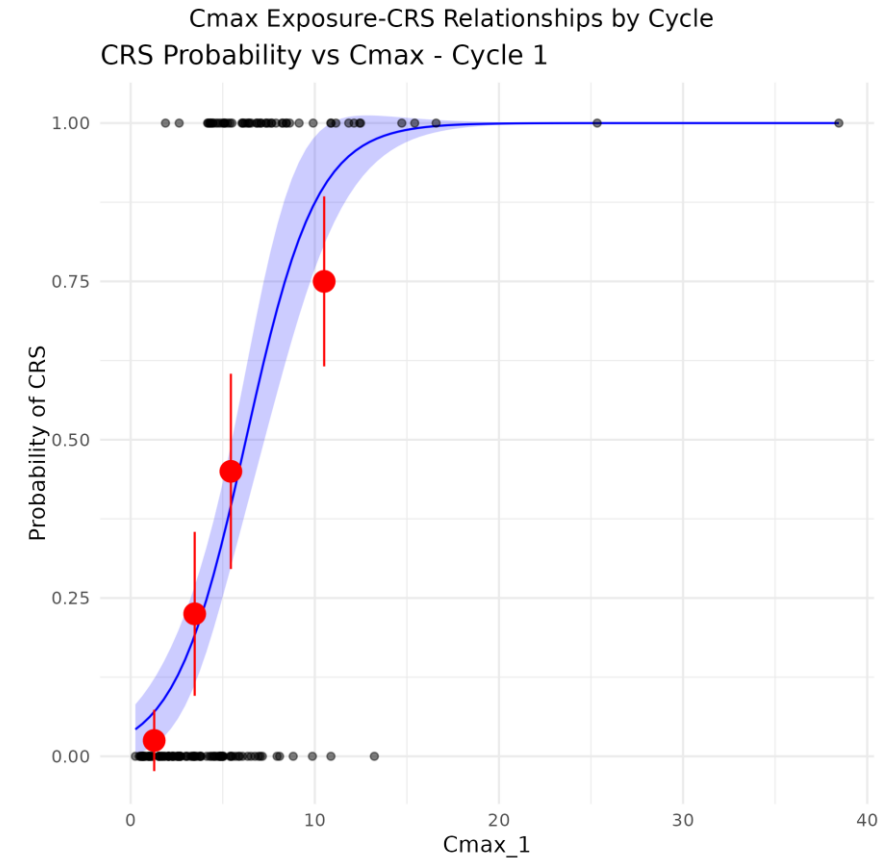
## AICの比較

Table: AIC Comparison by Exposure Metric and Cycle (CRS)

Exposure Metric	Cycle	Model Name	AIC
Cmax	1	Cmax_1	154.6
Cmin	1	Cmin_1	155.7
AUC	1	AUC_1	175.7

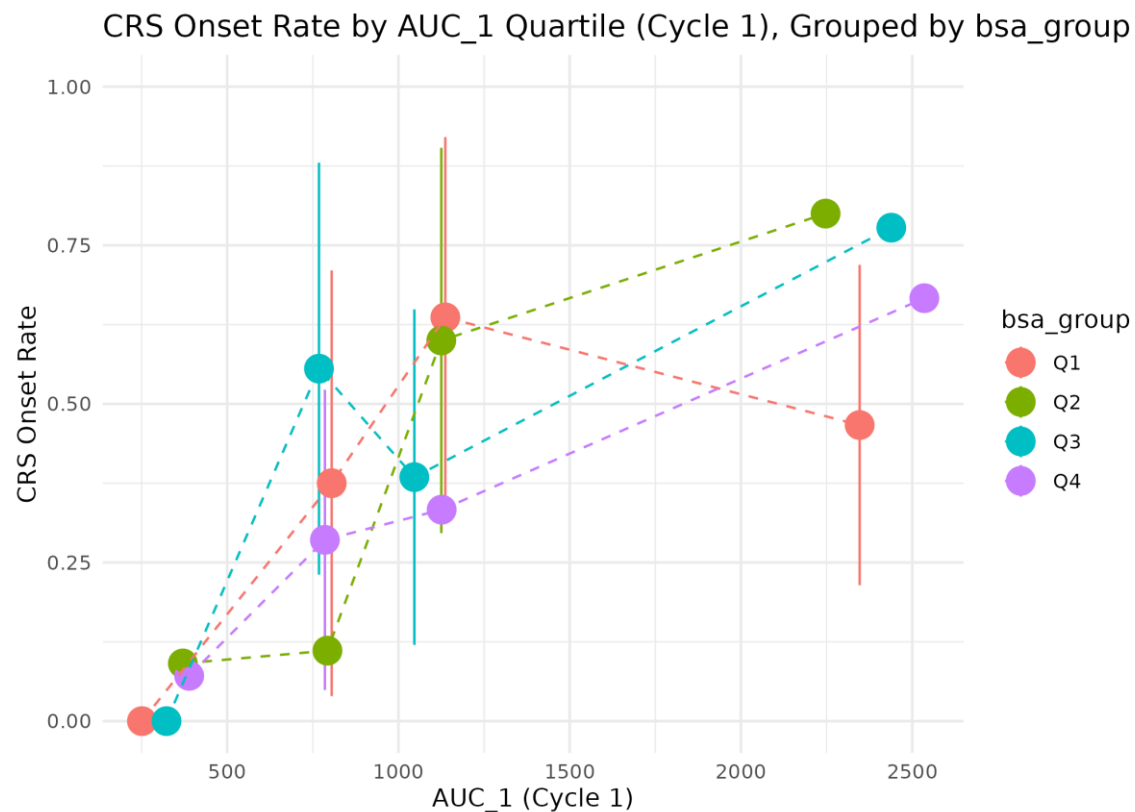
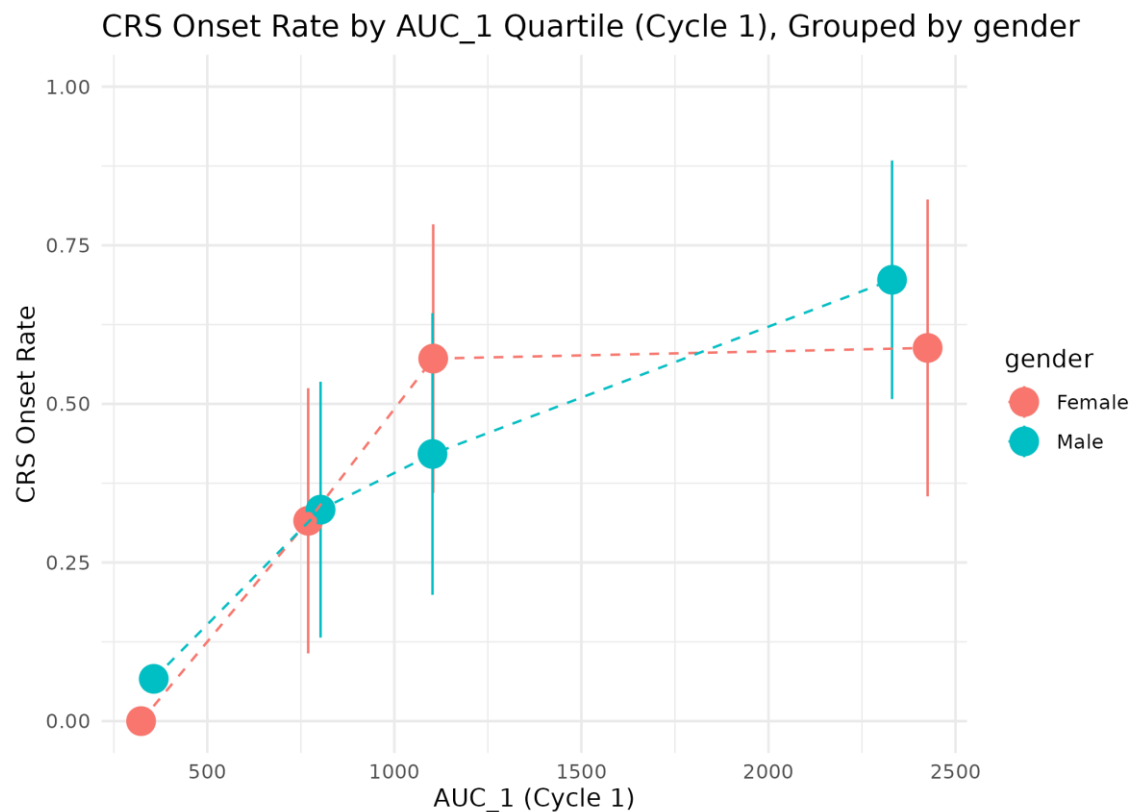
Cmax・Cmin > AUCは言えるだろう。  
Cmax or Cminはデータからは分からないがResponse  
の特性からCmaxと判断する。

## モデルのデータへの当てはまり

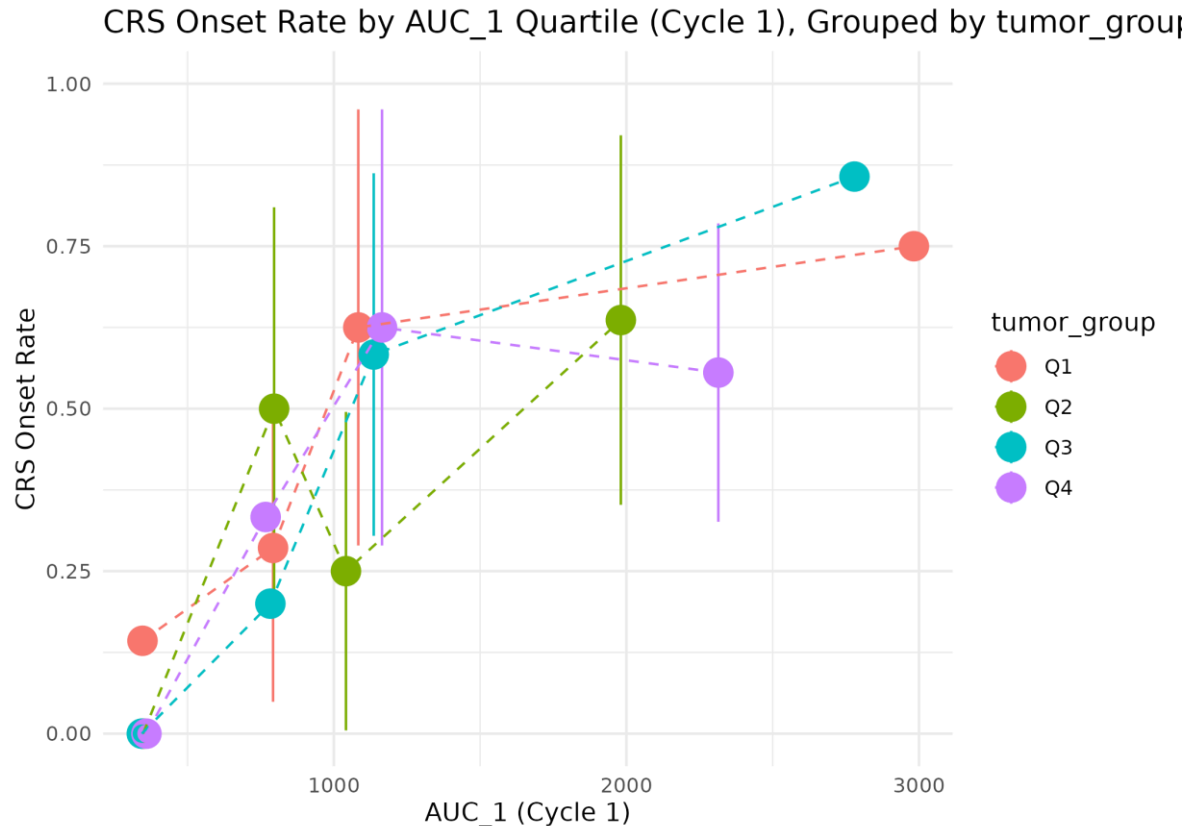
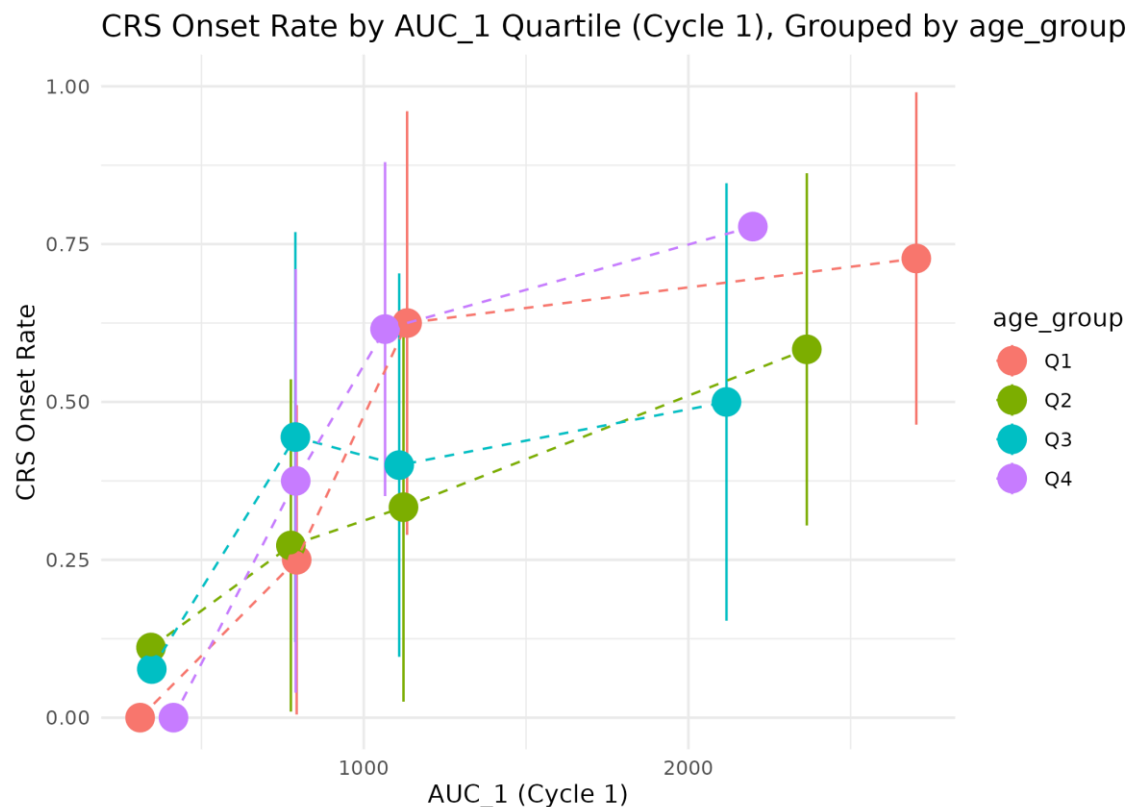




# 共変量の影響：性別，体格



# 共変量の影響：年齢・腫瘍サイズ

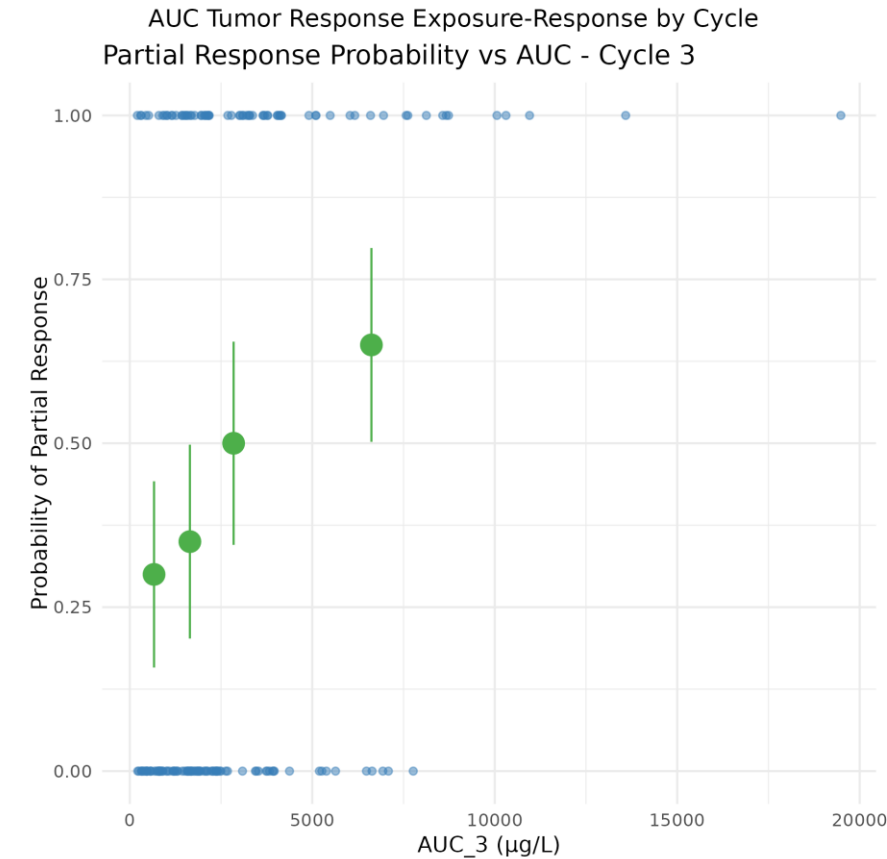
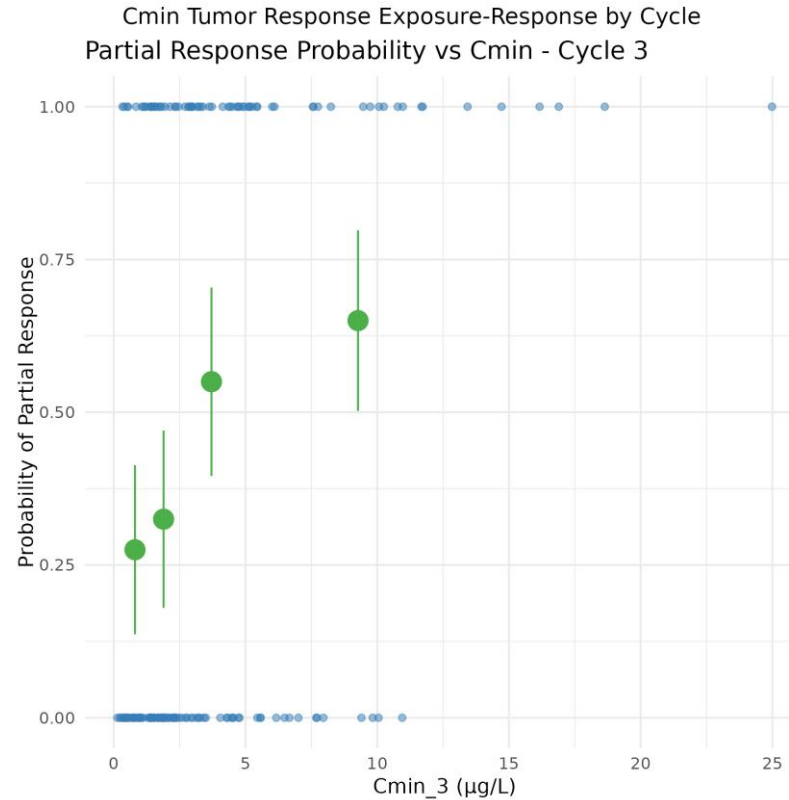
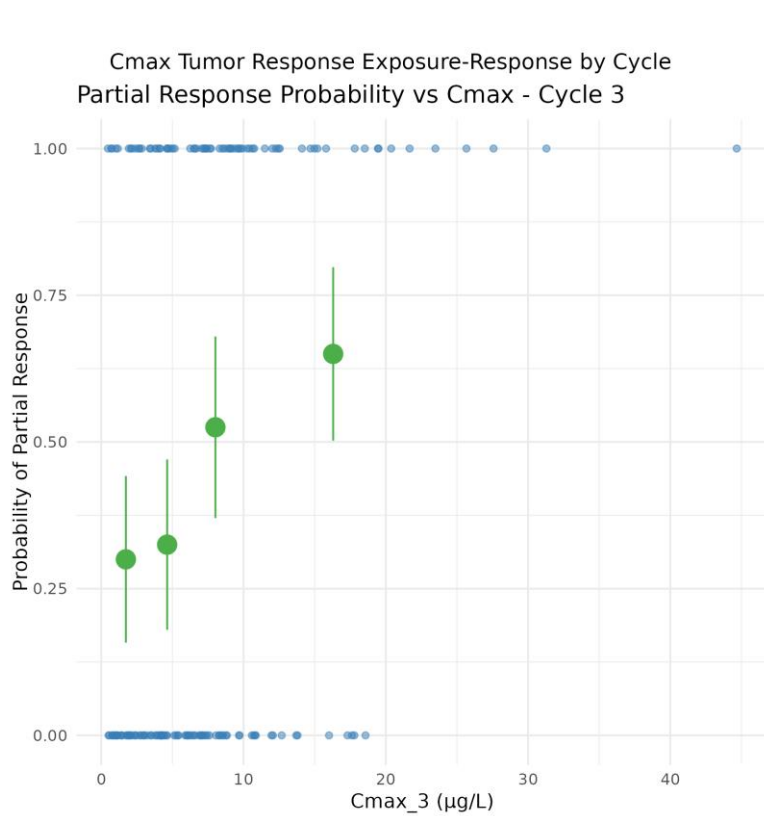


ER関係に顕著な共変量の影響はなさそう

# Exposure-有効性解析

# Exposure-Response for RR:

## Responseの特性から定常状態（Cycle 3）でのExposure Metricsに着目



曝露に依存した顕著な反応性の増加。見た目でのExposure metrics間のER関係の違いは小さい。

# Exposure-Response for RR: Model Fitting

## AIC値の比較

Table: AIC Comparison by Exposure Metric and Cycle (Tumor Response)

Exposure Metric	Cycle	Model Name	AIC
Cmax	3	Cmax_3	208.0
Cmin	3	Cmin_3	206.5
AUC	3	AUC_3	206.6

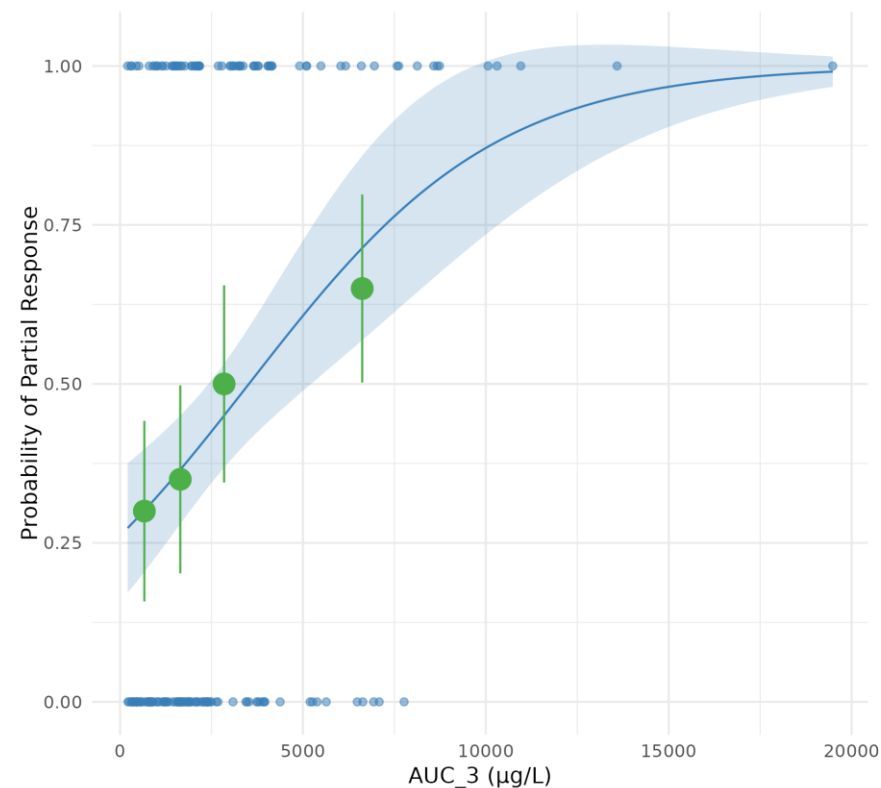
- AICでもExposure metrics間に違いはない。
- エンドポイント（腫瘍サイズに基づいたRR）のターンオーバーは比較的長く、瞬間的な曝露の上昇・低下がもたらすインパクトは大きくないだろう



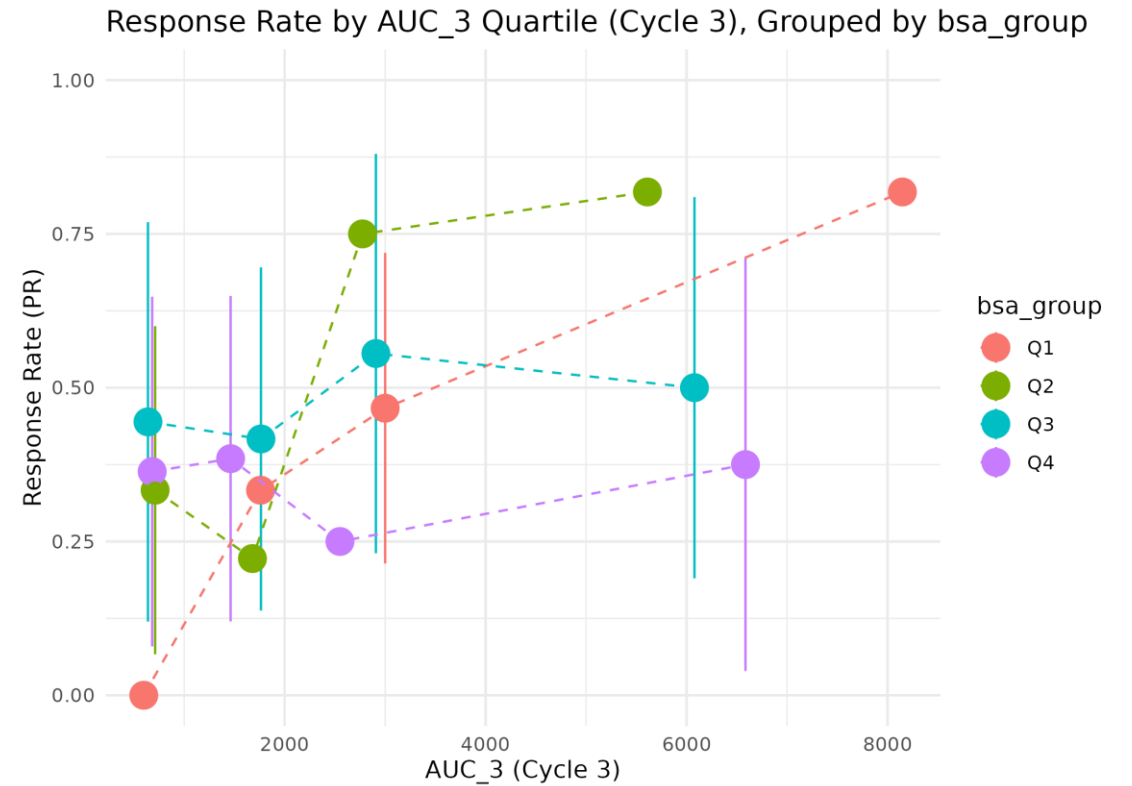
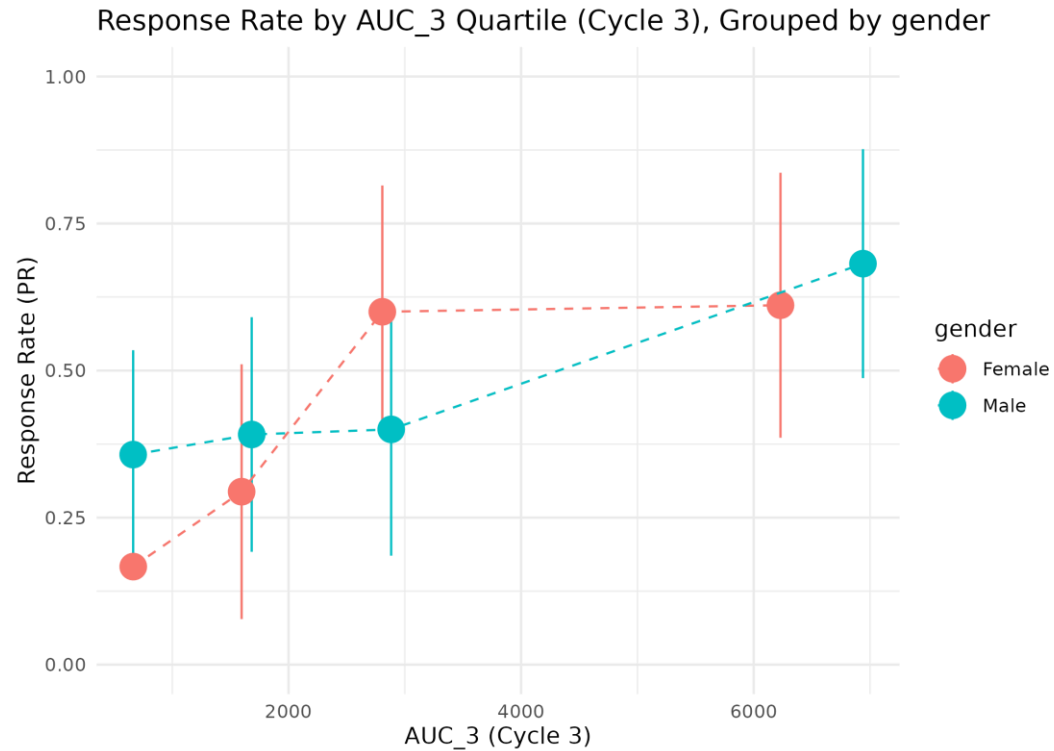
**AUCをExposure metricsとする**

## モデルのデータへの当てはまり

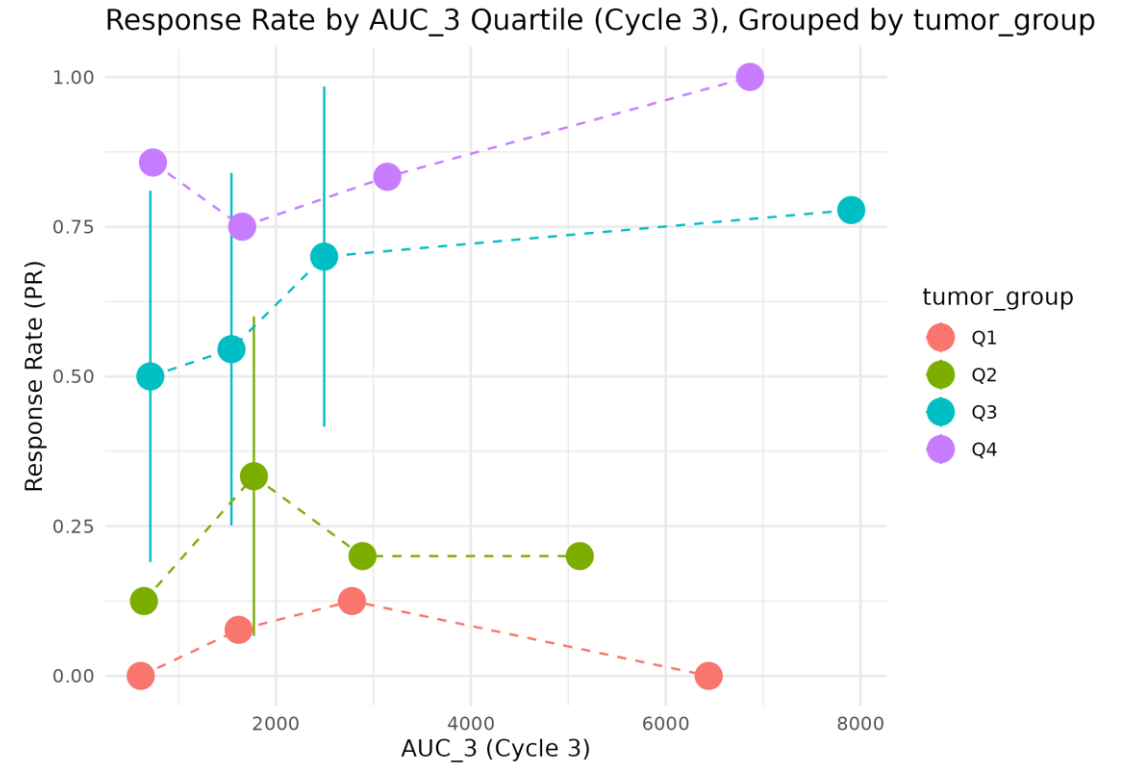
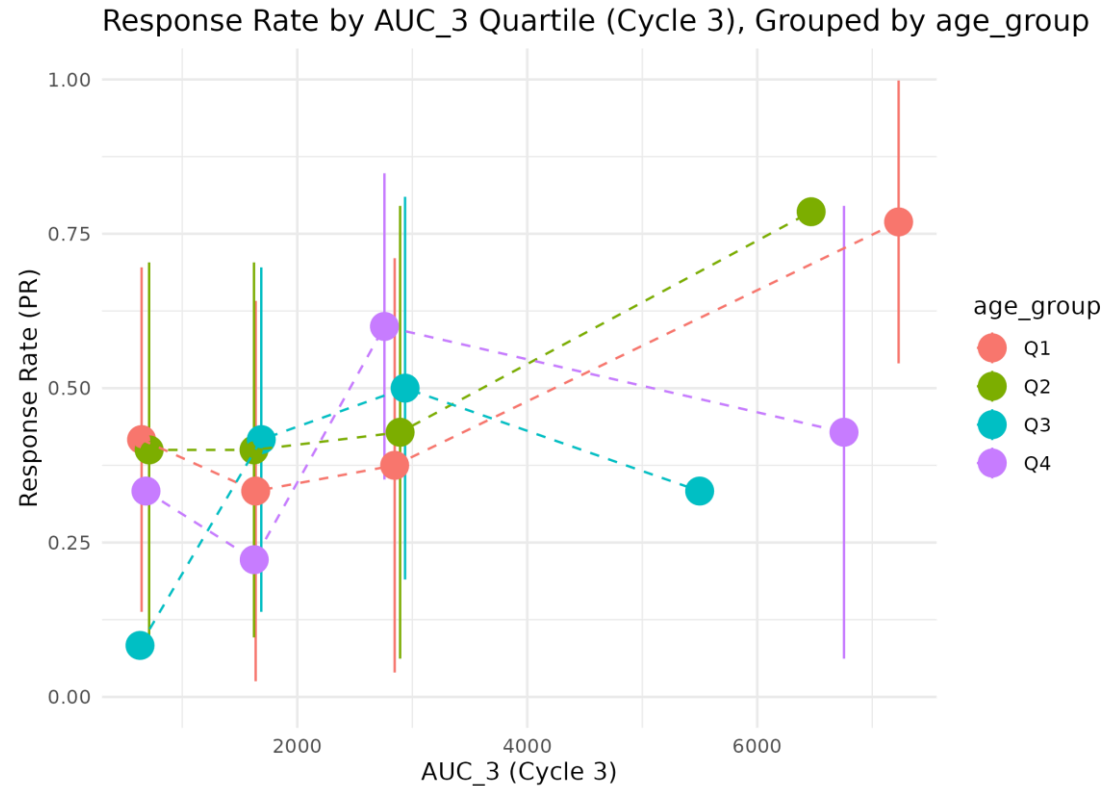
AUC Tumor Response Exposure-Response by Cycle  
Partial Response Probability vs AUC - Cycle 3



# 共変量の影響：性別，体格



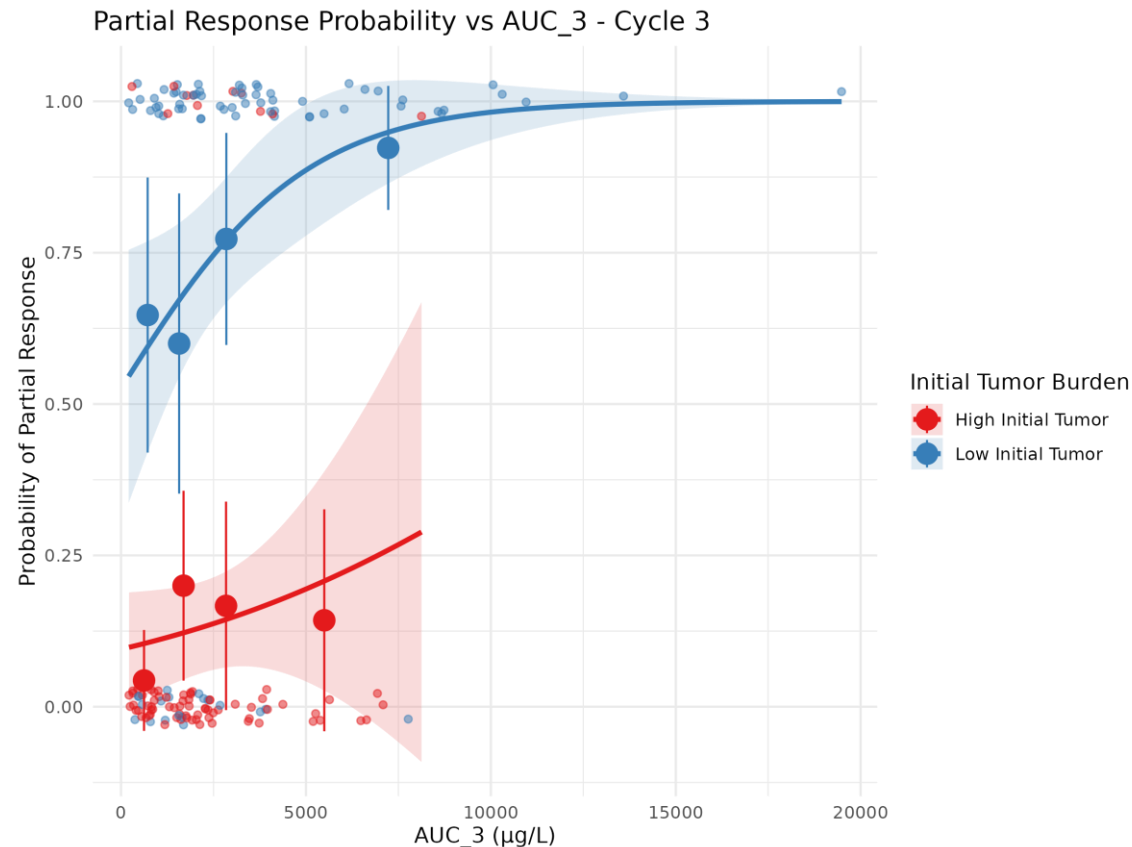
# 共変量の影響：年齢・腫瘍サイズ



**Baseline Tumor SizeでResponseが異なる？**

# 共変量の影響 : Baseline tumor size

## Baseline tumor sizeの中央値で層別したER関係

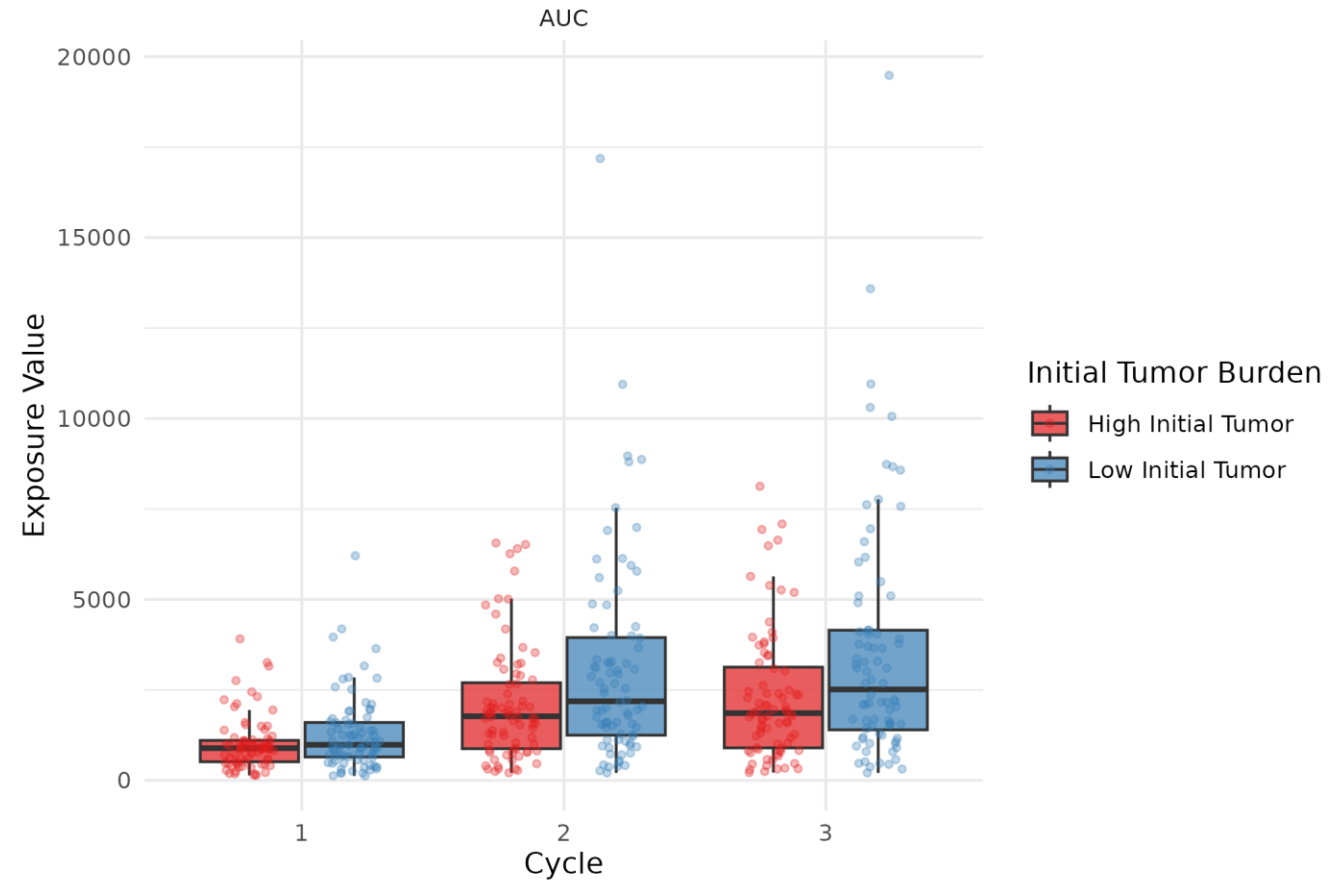


**Baseline tumor sizeが小さい例で反応性が高い**



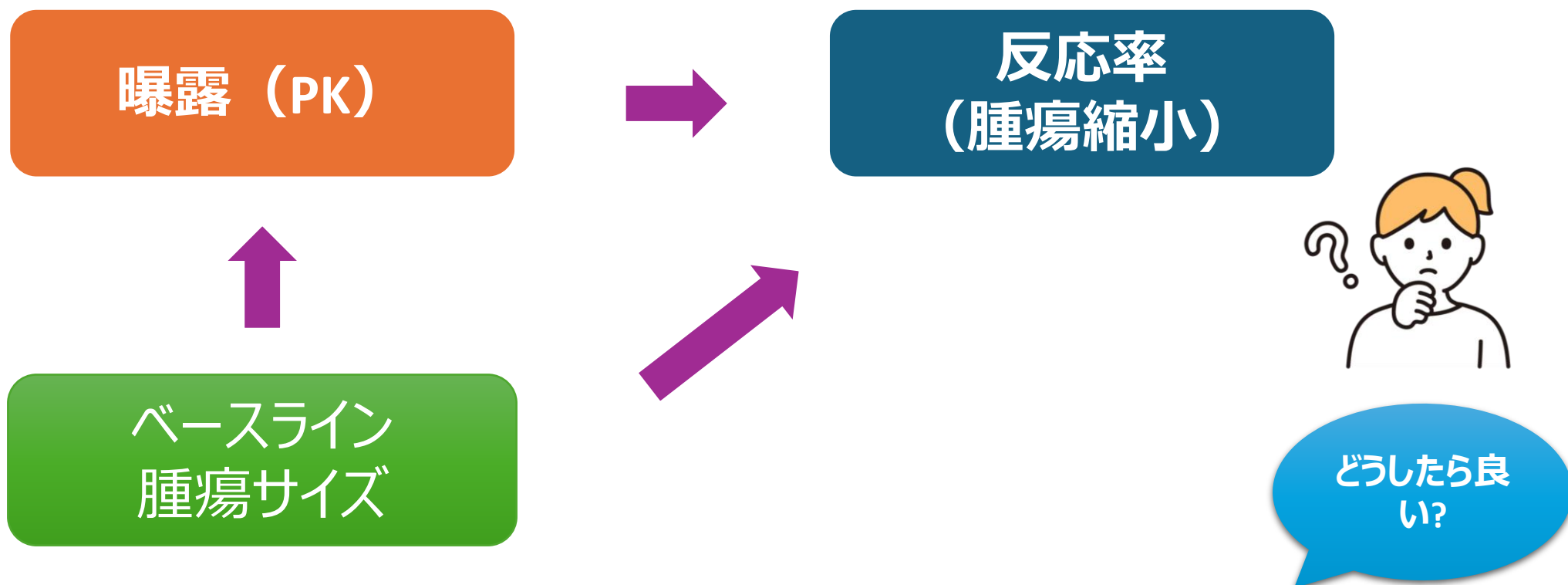
# 共変量の影響：PKへの影響は？

Comparison of Exposure Metrics by Cycle and Initial Tumor Burden



**Baseline tumor sizeが小さい例で血中濃度が高い**

# 交絡の関係



**ベースラインの腫瘍サイズが交絡因子となって反応率への影響が過大評価された可能性が高い**

# 交絡の制御

- ランダム化

- ✓ 交絡要因でランダム化割り付けする

- マッチング

- ✓ 比較する手段で交絡要因の分布が偏らない様に二つの集団の被験者をマッチングする

- 層別解析

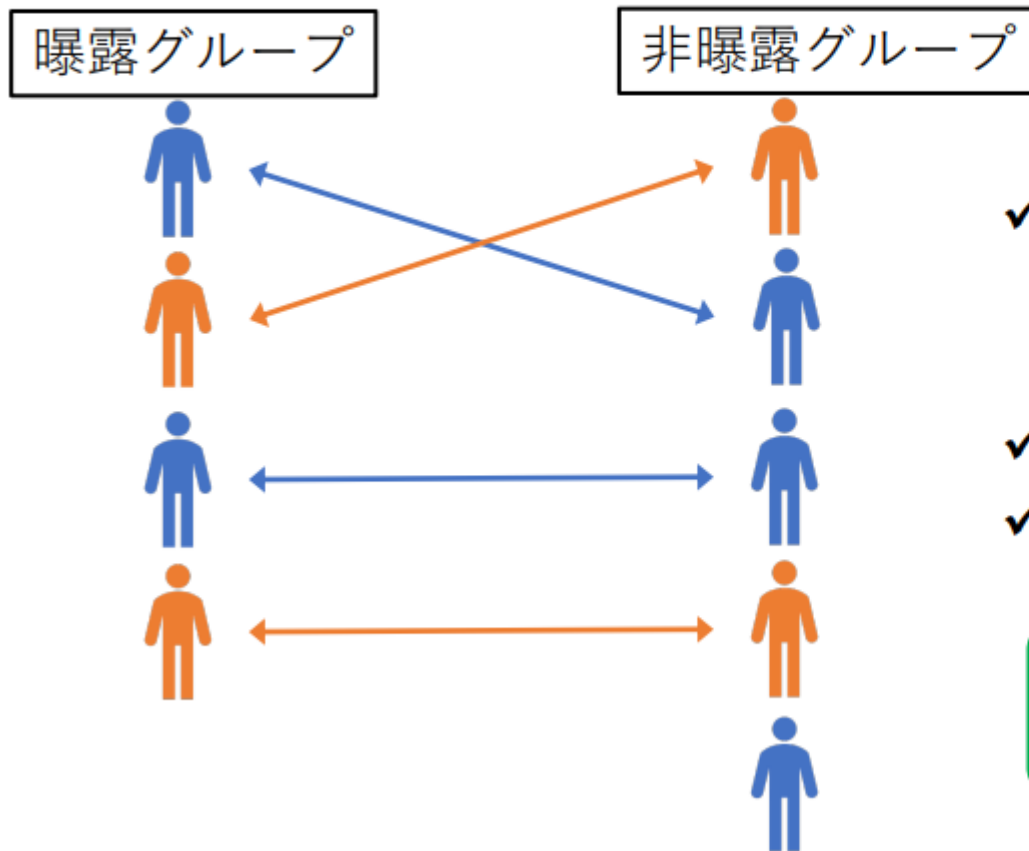
- ✓ 交絡要因の各層で解析し、その結果を併合

- 共変量調整

- ✓ 統計モデルによって交絡要因の影響を調節

# マッチング

- 曝露グループの対象者と交絡要因の値が同じ（似た）対象者を非曝露グループから選び、マッチさせる



RやSASなど一般的なソフトウェアで実施可能

## 【マッチングの方法】

- ✓ 1:1 (m) マッチング
  - ・ 曝露グループ1名に対し，非曝露グループ1 (m) 名マッチ
- ✓ 正確マッチング，キャリパーマッチング
- ✓ 傾向スコア，マハラノビス距離，など

マッチングが成立した対象者しか解析に含まれない

# 共変量調整

## 交絡因子による影響を調整したロジスティック回帰の実施

$$\text{logit} = \log \left( \frac{P}{1-P} \right) = \text{intercept} + \text{slope} \times \text{exposure metrics} + \text{Coef} \times \text{Initial tumor}$$

有効性: RR

AUC at Cycle 3

交絡因子による調整

```
> summary(fit)

Call:
glm(formula = formula, family = binomial(), data = df)

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)   3.9565999   0.9860585   4.013 6.01e-05 ***
AUC_3          0.0002206   0.0001105   1.996  0.0459 *
initial_tumor -0.0525634   0.0100663  -5.222 1.77e-07 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

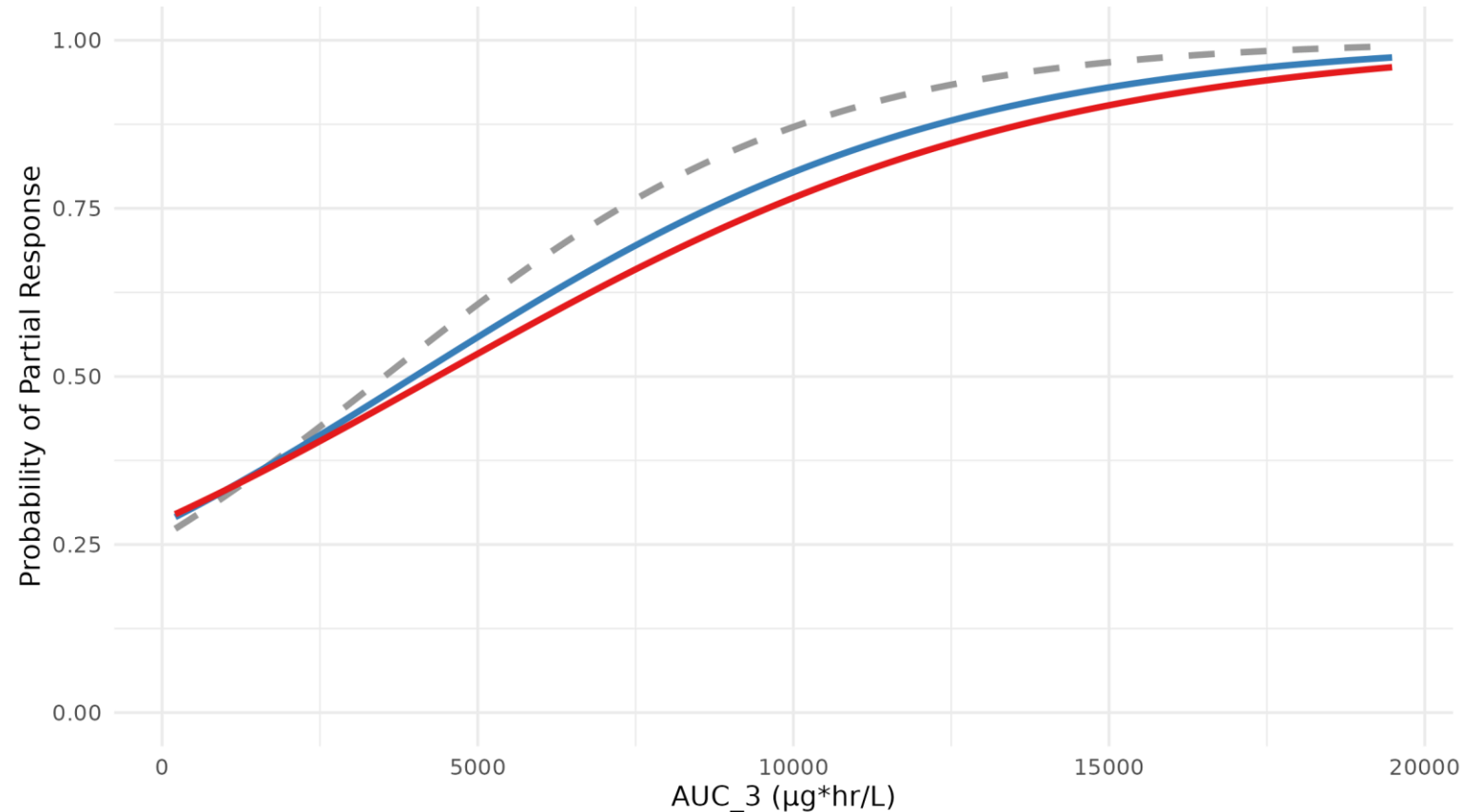
(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 165.822  on 119  degrees of freedom
Residual deviance:  95.684  on 117  degrees of freedom
AIC: 101.68

Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

# 交絡の制御前後でのER関係の比較

Partial Response Probability vs AUC\_3  
Unadjusted (gray), Covariate-matched (blue), Covariate-adjusted (red)

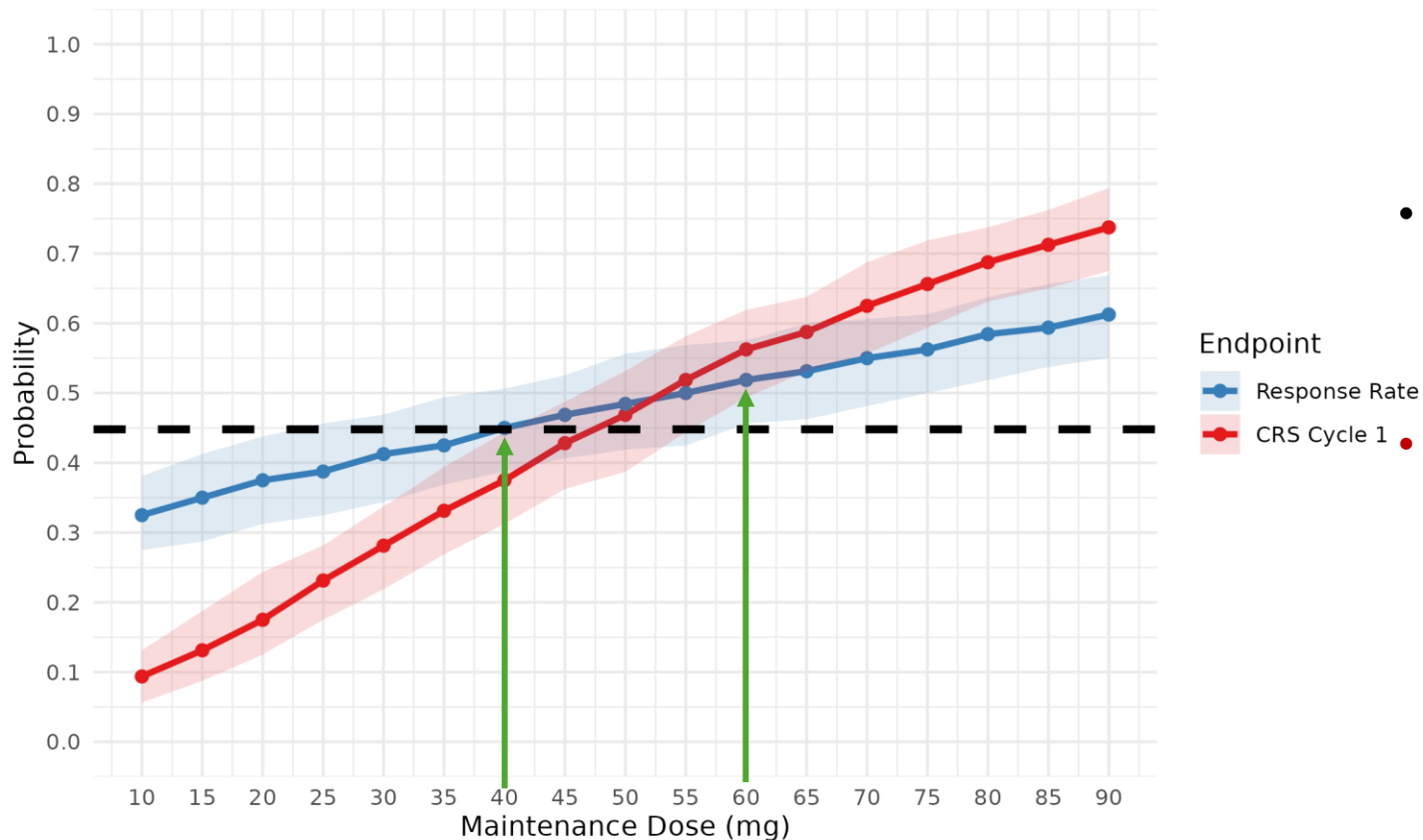


**交絡の制御をしなかった場合，Responseを過大評価するリスクがある**

# 第III相用量の選択

# Simulationにより求めたDR curve

Predicted Response Rate and CRS Probability vs Maintenance Dose (90% CI)



※Response rateのシミュレーションは共変量adjusted modelを利用

## 案1 : 3/6/40 mg

- 標準治療と同程度の有効性
- CRS (≥Grade 2) at Cycle 1発現率は37.5%程度

## 案2 : 3/6/60 mg

- 標準治療での有効性を上回る
- CRS (≥Grade 2) at Cycle 1発現率は55%程度

## 案3 : X1/X2/60 mg

- 有効性は案2を維持しつつ, CRSを下げる
- Phase I/II試験出られたPK, サイトカインデータをモデル化 (演習1と同様) し, SCに最適なステップアップ dosingを設定する