

Abstract

第VIII因子製剤の研究におけるインヒビター発現リスク評価の新たな試み：ベイズ法を使用したアプローチ

A Bayesian approach to the assessment of inhibitor risk in studies of factor VIII concentrates

M. L. Lee and D. A. Roth

新規に第VIII因子(FVIII)製剤を開発する場合、あるいは既存の製剤に改良を加える場合の臨床試験において、インヒビター発現リスクの評価は重要な要素である。米国食品医薬品局(FDA)の主催で最近開催されたFVIIIインヒビターに関するワークショップでは、このような研究における治験デザインならびにインヒビターの評価法とインヒビター発現リスクに関して議論され、インヒビター発現率の95%信頼区間の上限値が6.8%未満で、かつ分析がintention-to-treat(ITT)解析に基づいていることを、治験成功の条件とするというスタンダードが提案された。今回我々がこの新しいスタンダードを適用したこれまでの治験結果について検討を行ったところ、この条件を満たすためには潜在的なインヒビター発現リスクが極端に低くならないことに加え、既に市販され実地臨床において優れた安全性が証明されているFVIII製剤でさえ必ずしもこれらの条件を満たすものではないことがわかった。そこで我々は、ベイズ法に基づく別途の基準を提案する。このアプローチは、治験薬のインヒビター発現リスクを、予め推定設定したインヒビター発現率との比較により判定するもので、従来の信頼区間に基づく評価法よりも直感的である。このアプローチによれば、インヒビター発現リスクが既知であるBisinctを除く、既存のすべてのFVIII製剤が条件を満たしていた。

る、この条件を満たすためには潜在的なインヒビター発現リスクが極端に低くならないことに加え、既に市販され実地臨床において優れた安全性が証明されているFVIII製剤でさえ必ずしもこれらの条件を満たすものではないことがわかった。そこで我々は、ベイズ法に基づく別途の基準を提案する。このアプローチは、治験薬のインヒビター発現リスクを、予め推定設定したインヒビター発現率との比較により判定するもので、従来の信頼区間に基づく評価法よりも直感的である。このアプローチによれば、インヒビター発現リスクが既知であるBisinctを除く、既存のすべてのFVIII製剤が条件を満たしていた。

Table 1. Implications of the proposed FDA calculation requiring the upper limit of the two-sided 95% confidence interval for inhibitor formation to be <6.8%.

True population incidence of inhibitors (%)	Probability of achieving ≤ 1 inhibitor in 80 patients	Sample size (n) needed to have 80% probability that the sample proportion of inhibitors is such that the upper bound of the two-sided 95% confidence interval is <6.8%	Maximum number of inhibitors that could be observed
1	0.81	–	–
2	0.52	148	4/148
3	0.30	247	9/247
4	0.17	537	25/537
5	0.09	1391	76/1391
6	0.04	7678	478/7678
6.5	0.03	53526	3526/53526

Source: Computed using Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2004.

Table 2. Bayesian posterior probabilities for scenarios in studies with 80 or 100 patients.

Upper threshold value for true population incidence of inhibitors (%)	80 patients*			100 patients*		
	If 1 inhibitor observed	If 2 inhibitors observed	If 3 inhibitors observed	If 1 inhibitor observed	If 2 inhibitors observed	If 3 inhibitors observed
A						
1	0.43	0.14	0.03	0.52	0.20	0.06
2	0.72	0.41	0.18	0.81	0.53	0.27
3	0.87	0.64	0.38	0.93	0.76	0.53
4	0.94	0.80	0.58	0.97	0.89	0.73
5	0.97	0.89	0.74	0.99	0.95	0.86
6	0.99	0.95	0.85	0.997	0.98	0.93
6.8	0.994	0.97	0.90	0.999	0.99	0.96
B						
1	0.19	0.05	0.009	0.27	0.08	0.02
2	0.48	0.22	0.08	0.60	0.33	0.14
3	0.70	0.44	0.23	0.81	0.59	0.36
4	0.84	0.63	0.41	0.92	0.77	0.58
5	0.92	0.78	0.58	0.96	0.89	0.75
6	0.96	0.87	0.72	0.99	0.95	0.86
6.8	0.98	0.92	0.81	0.993	0.97	0.92

Source: Posterior probabilities were computed using SAS version 8.2 on UNIX with a prior distribution of beta (0.3, 3.9) for A, and (1.0, 1.0) for B.

*Posterior probability that the true population incidence of inhibitors is less than the corresponding upper threshold value.

Table 3. Bayesian posterior probabilities for the previously reported clinical studies of inhibitor development in approved rFVIII products and in the Belgian inhibitor outbreak.

Upper threshold of true population incidence of inhibitors (%)	Posterior probability					
	Observe 2/86 (2.3%) Kogenate	Observe 2/69 (2.9%) Recombinate	Observe 1/71 (1.4%) Kogenate FS	Observe 1/113 (0.9%) ReFacto	Observe 1/103 (1.0%) Advate	Observe 8/140 (5.7%) Bisnact
A						
1	0.16	0.11	0.39	0.57	0.53	0.00006
2	0.44	0.34	0.68	0.85	0.82	0.006
3	0.68	0.56	0.83	0.95	0.93	0.05
4	0.83	0.72	0.92	0.98	0.98	0.18
5	0.91	0.84	0.96	0.995	0.99	0.38
6	0.96	0.91	0.98	0.998	0.997	0.59
6.8	0.98	0.94	0.99	0.999	0.999	0.73
B						
1	0.06	0.03	0.16	0.32	0.28	0.00001
2	0.25	0.17	0.42	0.67	0.62	0.002
3	0.49	0.35	0.64	0.86	0.82	0.03
4	0.68	0.53	0.79	0.95	0.92	0.11
5	0.82	0.69	0.88	0.98	0.97	0.27
6	0.90	0.80	0.93	0.993	0.99	0.47
6.8	0.94	0.86	0.96	0.997	0.994	0.63

Source: Posterior probabilities were computed using SAS version 8.2 on UNIX with a prior distribution of beta (0.3, 3.9) for A, and (1.0, 1.0) for B.