

がん第 I 相試験の 2 剤併用療法に対する ベイズ流ノンパラメトリックアプローチ

エイツーヘルスケア株式会社 生物統計第 1 部 矢田 真城

がん第 I 相試験の 2 剤併用療法では、標的とする毒性発現確率に最も近い用量組合せを同定することが、主な目的となる (平川・松井, 2013)。2 剤の全ての用量組合せを探索するための方法は、用量と毒性発現との関係にある特定のモデルを仮定するパラメトリックなアプローチと、モデルを仮定しないノンパラメトリックなアプローチに分類することができる。用量と毒性発現との関係にモデルを仮定するかしないかに関わらず、各用量組合せでの毒性発現確率を推定し、次コホートの用量組合せを決定する際には、登録された患者の毒性発現有無が既知であることが必要となる。

ある患者が試験に登録され治療を開始してから、次の患者が試験に登録され治療を開始するまでの時間間隔のことを、患者の到着期間とよぶ。患者の到着期間が、毒性の観察期間よりも短い場合、登録された全ての患者の毒性発現有無が観察されていない状況がおりうる。このような状況のもとでも、次コホートの用量組合せを決定し治療を行えるよう、欠測データの解析手法を適用することが研究されている。次コホートの用量組合せを決定する際に観察期間が終了しておらず毒性がまだ発現していない患者の毒性発現の有無を欠測データとみなし、欠測となる理由 (欠測メカニズム) を反映させたモデルを用いて各用量での毒性発現確率を推定し、次コホートの用量組合せを決定する。

これまで、用量と毒性発現との関係及び欠測メカニズムを反映したモデルには、特定のモデルを仮定するパラメトリックなアプローチが用いられてきた。そこで本発表では、これらの解析をベイズ流の枠組みでノンパラメトリックに行う方法を提案する。毒性発現をイベントとみなし、ノンパラメトリックに推定された累積ハザード関数を用いて欠測データを補完する。欠測データ補完後の擬似的な毒性発現データを用いた毒性発現確率の推定、用量選択アルゴリズムには、ノンパラメトリックなアプローチのひとつである、product of independent beta probabilities strategy (Mander and Sweeting, 2015) を適用する。この方法を適用した試験デザインを提案し、シミュレーション実験をとおして動作特性を検証した。

参考文献

- [1] 平川晃弘, 松井茂之. (2013). がん第 I 相試験における 2 剤併用療法の用量探索法: 最近の展開. 計量生物学 **34**: 81–97.
- [2] Mander, A. P. and Sweeting, M. J. (2015). A product of independent beta probabilities dose escalation design for dual-agent phase I trials. *Statistics in Medicine* **34**: 1261–1276.