

バスケット試験における疾患間の治療効果の異質性の判別と治療効果の推測

東京理科大学大学院 工学研究科 経営工学専攻 平井俊
東京理科大学 工学部 情報工学科 土田潤・安藤宗司・寒水孝司
東京大学大学院 医学系研究科 生物統計情報学講座 平川晃弘

近年、個別化医療を実現させるために、特定のマーカーや遺伝子変異をもつ患者に対して治療効果が期待できる分子標的薬の開発が加速している。分子標的薬の治療効果は疾患横断的に期待できるため、分子標的薬の開発では、複数の疾患の患者集団を試験に組み入れるバスケット試験が注目されている。バスケット試験では、疾患ごとに患者集団を試験に組み入れる従来の臨床試験よりも開発期間が短くなる。さらに、各疾患の情報を相補的に利用することで、各疾患の治療効果に関する検出力や推定精度が向上する可能性がある。

Thall ら (2003) は、各疾患の結果を共有（以下、情報借用）する階層ベイズ法を提案した。この方法は、全疾患に対して治療効果に関するパラメータの交換可能性を仮定するが、当該仮定が常に成立するとは限らない。そこで、Neuenschwander ら (2015) は、交換可能性を仮定するモデル (Exchangeability モデル: EX モデル) と仮定しないモデル (Nonexchangeability モデル: NEX モデル) を混合させるモデル (EXNEX モデル) を提案した。EXNEX モデルでは、交換可能性の有無を考慮して情報借用することができる。しかしながら、治療効果の高い疾患群とそうでない疾患が存在するような治療効果の異質性の大きい場合がある。このような場合、交換可能性の仮定が一部の疾患群にしか成立しないため、EX モデルのパラメータの推定量に偏りが生じる。さらに、EX モデルと NEX モデルの推定量の差が大きくなりやすく、一方のモデルの影響が無視できる混合比が推定されない限り、両モデルを混合させることが妥当ではなくなる。

本研究では、交換可能性の仮定を満たすかどうかを EXNEX モデルの混合比に基づいて疾患ごとに判別し、交換可能性の仮定を満たす疾患群には EX モデル、満たさない疾患には NEX モデルを適用し、各疾患の治療効果を推測する方法を提案する。交換可能性の仮定は、EXNEX モデルの混合比が一定以上になる確率が事前に定めた閾値を超えるかどうかで判別する。したがって、全疾患のパラメータに対して「交換可能性を仮定して EX モデルで推測する場合」や「独立に NEX モデルで推測する場合」も考慮されるため、提案法は治療効果の異質性に応じた推測を可能とする。数値実験により提案法と既存法の動作特性を比較した結果は当日報告する。

参考文献

- [1] Thall PF, Wathen JK, Bekele BN, Champlin RE, Baker LH, Benjamin RS. Hierarchical Bayesian approaches to phase II trials in diseases with multiple subtypes. *Statistics in Medicine* 2003; **22**:763–780.
- [2] Neuenschwander B, Wandel S, Roychoudhury S, Bailey S. Robust exchangeability designs for early phase clinical trials with multiple strata. *Pharmaceutical Statistics* 2015; **15**:123–134.