

Bayesian Optimization for Dose Finding Studies

高橋亜実 東京工業大学, ファイザー R&D 合同会社
鈴木大慈 東京大学, 理研 AIP

Continual Reassessment Method (以下, CRM) はパラメトリックモデルに基づく最大耐用量推定のための代表的方法であり, 広く認知され, 使われている [1]. 本研究では, CRM が持つ次の 2 つの潜在的な欠点に焦点を当てた. CRM は, 用量毒性曲線に 1 つあるいは 2 つのパラメーターを持つ理論モデルを当てはめ, データが得られると同時にモデルのパラメーターを更新することで用量毒性曲線を推定し, 最大耐用量の候補となる用量を選択していく. この時, 推定したパラメーターの平均値から得られる用量毒性曲線あるいはパラメーターの事後分布で周辺化した用量毒性曲線という平均情報のみに基づいて用量を選択する. したがって, CRM の最大耐用量の候補となる用量の選択過程では, 推定された用量毒性曲線の不確実性は考慮しない. また, 最大耐用量を推定することを目的とする試験は, 早期の臨床試験であることから, 限られた症例数であることが一般的である. このような少ない症例数を対象とした臨床試験では, 事前に定めた理論モデルに基づく CRM の推定結果は, モデル誤特定により影響を受ける可能性がある [2]. 本研究では, これらを克服することを目的としてベイズ最適化 [3] の適用を検討した. ベイズ最適化では, 以下のように未知の用量毒性曲線 $f(x)$ の事前分布にガウス過程を与えることにより, 用量毒性曲線をノンパラメトリックモデルとして扱うため, モデル誤特定による影響はない.

$$f(x) = \text{logit}\{P(x)\} = \log \left\{ \frac{P(x)}{1 - P(x)} \right\},$$
$$f(x) \sim \mathcal{GP}(m(x), k(x, x')).$$

ここで x は用量, $P(x)$ は用量 x における用量制限毒性の発現確率, $m(x)$ は平均関数, $k(x, x')$ はカーネル関数とする. また, ベイズ最適化では用量毒性曲線全体の分布が得られ, 得られた分布に基づいて最大耐用量の候補となる用量を選択するため, 用量毒性曲線の不確実性を考慮した用量選択が可能となる. 本研究では, 単剤における最大耐用量の推定を題材に, ベイズ最適化を適用した場合の動作特性をシミュレーションによって評価した. また, 得られた結果を CRM と比較し, その代替となる可能性があるかどうかを検討した. シミュレーションの結果, ベイズ最適化の適用によって, CRM と同等あるいは CRM よりも良好な結果が得られることが示された.

参考文献

- [1] Christophe Le Tourneau, J Jack Lee, and Lillian L Siu. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(10):208–20, 2009.
- [2] Xavier Paoletti and Andrew Kramar. A comparison of model choices for the continual reassessment method in phase I cancer trials. *Statistics in medicine*, 28(24):3012–28, 2009.
- [3] Jonas Mockus. On the Bayes method for seeking the extremal point. *IFAC Proceedings Volumes*, 8(1):428–31, 1975.