

がん 1 相試験における最大耐量の選択割合に基づく 標本サイズ設計法の提案

東京理科大学 工学研究科 経営工学専攻 河津優太

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

がんの 1 相試験では、複数の候補用量の中から最大耐量（重度の有害事象が発現しないと想定される最大の用量）が推奨用量として選択される。試験の参加者数（以下、標本サイズ）は、最大耐量を正しく選択する割合（以下、正選択割合）を指標として数値実験により設計されることが多い。しかし、数値実験を用いた方法は、計算時間がかかるという課題がある。このような背景から Braun (2018) は、O'Quigley et al. (1990) が提案した連続再評価法を前提として、数値実験を必要としない標本サイズ設計法（以下、Braun 法）を提案した。Braun 法は、許容区間に含まれる毒性発現確率の事後確率を指標として標本サイズを設計しているため、目標とする正選択割合が得られるとは限らない。

本研究では、連続再評価法を前提として、目標とする正選択割合を指標とした数値実験を必要としない標本サイズ設計法を提案する。標的とする毒性発現確率を θ としたとき、候補用量 $j (= 1, 2, \dots, J)$ から正しい最大耐量 j^* を選択する確率 $P(\hat{j}^* = j^* | \pi_{j^*} = \theta)$ は次式で与えられる。

$$P(\hat{j}^* = j^* | \pi_{j^*} = \theta) = \frac{P(\pi_{j^*} = \theta | j^*) P(\hat{j}^* = j^*)}{\sum_{j=1}^J P(\pi_j = \theta | j) P(\hat{j}^* = j)}$$

ここで π_j は候補用量 j の事後毒性発現確率であり、 \hat{j}^* は最大耐量の推定値である。毒性発現確率の事後分布は、Braun 法と同様の方法で推定する。候補用量の選択確率の事前分布 $P(\hat{j}^* = j)$ には一様分布を仮定する。このとき、正しい最大耐量 j^* を選択する確率は次式で与えられる。

$$P(\hat{j}^* = j^* | \pi_{j^*} = \theta) \approx \frac{f_{j^*}(\theta)}{\sum_{j=1}^J f_j(\theta)}$$

ここで $f_j(\theta)$ は候補用量 j の事後毒性発現確率の確率密度関数である。この指標を用いることで、目標とする正選択割合 ϕ を得るための標本サイズは次式を満たす最小の参加者数で与えられる。

$$\frac{f_{j^*}(\theta)}{\sum_{j=1}^J f_j(\theta)} \geq \phi$$

数値実験により、提案法、Braun 法、数値実験による方法の 3 つの方法の性能を評価した。評価指標は、各方法で得られた標本サイズのもとの連続再評価法の最大耐量の正選択割合と標本サイズ設計に必要な時間とした。結果の詳細は当日報告する。

参考文献

- [1] Braun T. Motivating sample sizes in adaptive phase I trials via Bayesian posterior credible intervals. *Biometrics*. 2018; **74**: 1065–1071.
- [2] O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics*. 1990; **46**: 33–48.