

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23318

研究課題名（和文）ベイズ流モデル平均化を応用した新規ベイズ流用量探索法の研究開発

研究課題名（英文）Bayesian dose-finding method using Bayesian model averaging

研究代表者

佐藤 宏征（Sato, Hiroyuki）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70793595

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：がん分子標的薬の第I相臨床試験において、用量有効性関係に統計モデルを仮定したモデルベースの用量探索法を用いる場合、限られた情報から適切な統計モデルを選択することが課題となっている。本研究では、統計モデル選択の不確実性という課題に対処するため、既存のモデルベースの用量探索法を拡張し、ベイズ流モデル平均化の枠組みを導入した新たなベイズ流用量探索法を開発した。がん分子標的薬の様々な用量有効性関係を仮定したコンピュータシミュレーション実験を実施した結果、拡張前の用量探索法と比較して、新たに開発した用量探索法は同等以上の性能を示し、モデル選択の不確実性に対して頑健であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、個別化医療を実現するためにがん分子標的薬が活発に開発されているが、最適用量として特定された用量では薬剤の有効性が最大化されない可能性があるという報告がある。本研究では、統計モデルを利用した用量探索法におけるモデル選択の不確実性という課題に着目し、ベイズ統計学を利用した新しい臨床試験デザインを開発し、既存の用量探索法と比較して同等以上の性能を示した。この成果は、本邦のがん分子標的薬の開発に貢献するものであると考える。

研究成果の概要（英文）：Model-based dose-finding methods that assume a statistical model for dose-efficacy relationships of molecular-targeted agents in oncology Phase I clinical trial have been challenged by the selection of appropriate statistical models from limited information. To address this issue of model misspecification, we incorporate Bayesian model averaging into the existing model-based dose-finding method and expand it to generate model calibration methods that account for model uncertainty in the dose-efficacy relationship of molecular-targeted agents. We conducted computer simulation studies assuming various dose-efficacy relationships for molecular-targeted agents to compare the performance of the proposed methods with that of existing dose-finding methods. Based on these simulation study results, the proposed dose-finding method showed performance comparable to or better than the existing model-based dose-finding method and was found to be robust against uncertainty in model selection.

研究分野：臨床統計学

キーワード：用量探索デザイン がん臨床試験 分子標的薬 ベイズ統計学

1. 研究開始当初の背景

近年、個別化医療を実現するために、がん分子標的薬が活発に開発されている。がん分子標的薬の臨床開発を成功させるためには、第Ⅰ相臨床試験において適切な投与量（以下、最適用量）を決定することが重要である。従来開発されてきた細胞障害薬は、毒性と有効性がおおむね比例関係にあることから、毒性が許容できる最大用量を最適用量として決定してきた。一方、がん分子標的薬は、がんの増殖、進行、転移に関連する特定の分子標的に作用するため、従来の細胞毒性薬と異なり、有効性が用量増加に伴って必ずしも単調に増加するとは限らない。そのため、がん分子標的薬の最適用量は毒性だけではなく有効性も考慮して決定する必要がある。これまでも様々ながん分子標的薬の用量探索法が提案されており、我々も過去に用量有効性関係に change-point model と呼ばれる統計モデルを仮定したモデルベースの用量探索法（以降、CP法）を開発した（Sato, Hirakawa, and Hamada, *Statistics in Medicine* 2016）。

モデルベースの用量探索法については、選択した統計モデルによって性能が変化する。CP法の開発過程においても、コンピュータシミュレーション実験により性能を評価した結果、CP法は既存法よりも真の最適用量を正しく選択できる割合が高かったが、真の用量有効性関係と change-point model との乖離が大きかった場合に性能が低下することが示された。第Ⅰ相試験の開始段階では開発薬剤の情報が少なく、症例数も30例程度と限られていることから、モデル選択の不確実性を考慮した用量探索法が必要となる。

2. 研究の目的

本研究では、がん分子標的薬単独療法の第Ⅰ相試験におけるモデルベースの用量探索法であるCP法を拡張し、用量有効性関係に関する統計モデル選択の不確実性を考慮できるベイズ流用量探索法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

既存のモデルベースの用量探索法であるCP法は、change-point model と呼ばれる統計モデルを用いた用量探索法である。がん分子標的薬の用量有効性関係としては、ある用量まで有効性が単調に増加するものの、それ以降の用量では有効性がプラトーとなる場合や減弱する場合などが報告されている。Change-point model は、change-point となる用量前後でパラメータが異なるモデルを用いることにより、様々な用量有効性関係を表現することができる。CP法では、患者が試験に登録され、有効性及び毒性に関するデータが得られるたびに、change-point となる用量とモデルパラメータを逐次的にベイズ推定し、最適用量と考えられる用量を次に登録される患者に投与する方法である。

本研究では、モデル選択の不確実性を考慮するため、CP法にベイズ流モデル平均化（Bayesian model averaging; BMA）の枠組みを導入する。BMAは、統計モデルを用いて各用量に対する有効確率を推定する場合に、考えうる全ての統計モデルに対して、各モデルを用いることの尤もらしさをベイズ推定する。そして、ある用量の有効確率の推定において、各モデルからその用量の有効確率を推定し、それらをモデルの尤もらしさを重みとして足し合わせたものを、その用量における有効確率の推定値とする。つまり、各統計モデルを用いることの尤もらしさを定量化し、それを重みとして各用量の有効確率を推定することによりモデル選択の不確実性を考慮する方法である。本研究では、change-point となる用量によってモデルが定義されることから、BMAの枠組みを導入し、各用量が change-point となる尤もらしさをベイズ推定した上で、それを重みとして各用量の有効確率を推定する。

提案法の性能についてはコンピュータシミュレーション実験を通じて評価する。コンピュータシミュレーション実験のシナリオとして、有効性が用量と共に単調増加する場合（単調な用量有効性シナリオ）と、ある用量までは単調に増加するが、それ以降はプラトーになる又は減弱する場合（非単調な用量有効性シナリオ）を仮定する。また、試験のサンプルサイズや有効性と毒性の結果の相関関係が提案法の性能に及ぼす影響を評価するため、複数のシミュレーション設定のもとで提案法の性能を評価した。性能評価指標として、(1) 真の最適用量を正しく選択できた割合、(2) 真の最適用量を投与された平均患者数について評価した。比較対照として、CP法に加えて、モデル選択の不確実性を考慮した既存のモデルベースの用量探索法として、Wages and Tait (*Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2015) の提案した方法及び Riviere ら (*Statistical Methods in Medical Research* 2018) の提案した方法との比較を行った。

4 . 研究成果

本研究では、がん分子標的薬単独療法の第Ⅰ相試験の用量探索法として、モデルベースの用量探索法である CP 法を拡張し、BMA の枠組みを導入することにより、統計モデル選択の不確実性を考慮した新たなベイズ流用量探索法を開発した。

単調な用量有効性シナリオ及び非単調な用量有効性シナリオを用いたコンピュータシミュレーション実験の結果、いずれの実験においても、CP と比較して、提案法は同等以上の性能を示し、モデル選択の不確実性に対して頑健であることが示された。また、モデル選択の不確実性を考慮した既存の用量探索法である Wages and Tait の方法及び Riviere らの方法と性能比較を行った結果、最も優れた性能を示す方法は用量有効性関係、サンプルサイズ、有効性と毒性結果の相関関係の設定によって異なった。具体的には、非単調な用量有効性シナリオにおいては、Riviere らの方法が最も高い性能を示した。一方、単調な用量有効性シナリオでは、Wages and Tait の方法及び Riviere らの方法の性能が低下したが、提案法は性能を維持し、最も高い性能を示した。これらの単調-用量有効性シナリオでの結果及び非単調-用量有効性シナリオでの結果を平均すると、提案法は相対的に優れた性能を示した。

一般的に第Ⅰ相試験の計画段階では開発薬剤に関する情報が乏しく、用量有効性関係が単調であるか非単調であるかを推測することが困難である。コンピュータシミュレーション実験の結果から、提案法は用量有効性関係にかかわらず高い性能を示したことから、実務上有用な方法であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sato H, Sasaki M, Hirakawa A |
| 2. 発表標題 Model calibration approaches for model uncertainty of dose-efficacy relationship in phase I trials for monotherapy of molecularly targeted agents. |
| 3. 学会等名 2022 WNAR/IMS/JR Annual Meeting (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|