

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25730015

研究課題名(和文) 抗がん剤併用療法のための縮小回帰に基づく用量探索法の研究

研究課題名(英文) A dose-finding approach based on shrunken predictive probability for combinations of two agents in phase I trials

研究代表者

平川 晃弘 (Hirakawa, Akihiro)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90609330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：高い抗腫瘍効果を得るために2つの抗がん剤を同時に投与する2剤併用療法の臨床開発が加速化している。一方で、併用療法の推奨用量を決定するための統計的用量探索法は確立されていない。本研究では、2剤併用量法のための用量探索法を開発し、既存の用量探索法との性能比較を行った。その結果、開発した方法は、毒性が高い用量を回避しながら、推奨用量を同定できる性質を有する方法であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel dose-finding method for two-agent combination phase I trials on the basis of the shrunken predictive probability of toxicity. In this method, a shrinkage logistic regression model that allows distinct shrinkage multipliers for the coefficients of the main effects of two agents and their interaction on the probability of toxicity constructs the toxicity outcome. We also proposed dose-escalation/de-escalation decision rules on the basis of the shrunken predictive probability of toxicity. Simulation studies under various patterns of monotonic dose-response relationships for combinations of two agents demonstrated that the proposed method performed no worse than the existing two dose-finding methods we selected. The proposed dose-finding method improved the recommendation rates for the true MTD combinations and suppressed those for the unacceptable dose combinations compared with the existing methods.

研究分野：生物統計学

キーワード：生物統計学 バイズ統計学 臨床試験論 用量探索法 がん

1. 研究開始当初の背景

(1) 抗がん剤の開発では、第 I 相試験で毒性データに基づき最大耐量 (Maximum Tolerated Dose; MTD) を決定し、第 II 相試験で有効性の探索的評価を行い、第 III 相試験で生存時間等を指標として臨床の有用性を検証する。抗がん剤開発の成否は、第 I 相試験における用量選択にかかっている。

殆どの第 I 相試験で、事前に設定したルールに基づき低用量から増量していく漸増法が利用されている。しかしながら、漸増法に統計的合理性はなく、用量-毒性関係を適切に評価できる用量探索法が必要であった。この問題に対し、O'Quigley et al. (1990, Biometrics) は、ベイズ流用量探索法である continual reassessment method (CRM) を提案した。CRM は、用量-毒性モデル (例えば、パワーモデル) のパラメータをベイズ推定し、各用量の予測毒性確率に基づき次の症例 (又はコホート) に割付ける用量を選択し、症例集積終了後に予測毒性確率が目標毒性確率 (例えば、0.3) に最も近い用量を推奨用量として選択する。CRM は、漸増法よりも性能が良いことが示されており、現在提案されている用量探索法のプロトタイプとなっている。

(2) 2 剤併用療法の場合、MTD combination (MTDC) を同定することが目的になるが、候補用量が多くなるため、正確な用量-毒性関係の評価が困難になる。例えば、各薬剤が 4 用量でも、検討すべき用量は計 16 用量になる (図 1)。

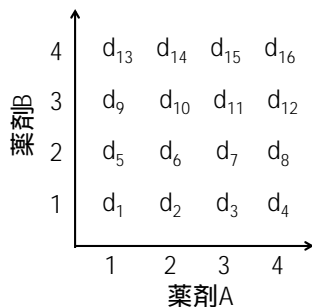


図1: 薬剤A及びBの用量組合せ

それゆえ、2 剤併用療法の用量探索法の開発においては、限られた症例数で、各用量の毒性確率を正しく予測できる統計モデル (用量-毒性モデル) の考案が重要となる。近年では、予測精度の向上を目指して、様々な用量-毒性モデルが提案されている。

(3) 2 剤併用療法における用量-毒性モデルは、毒性確率の予測精度を向上させるためにパラメータ数が多くなってしま (4~6 パラメータ)。一般的な併用療法の第 I 相試験の症例数は少ないため (30~50 例)、パラメータ推定が不安定になり、過毒性用量への割付け回

数が多くなる。しかしながら、既存法では当該問題を解決することができない。倫理的な観点からは、高い推奨用量選択確率を維持しつつ、かつ用量探索中は可能な限り過毒性用量への割付けを回避する用量探索法を開発すべきであると考える。

図 2 は、ある用量探索法における用量探索の軌跡の概念図である (合計 45 例) 縦軸は、図 1 に対応した用量の組合せを表している。ここで、d4, d7, d10, d13 は真の毒性発現確率が 0.3 である推奨用量、d8, d11, d14, d12, d15, d16 は真の毒性確率が 0.3 以上である過毒性用量とする。この場合、45 例時点で推奨用量が選択されるならば、それに至るまでの過程で過毒性用量への割付けが少ない (b) 法が良い方法と言える。本研究では、(b) 法のような動作特性を有する用量探索法を開発する。

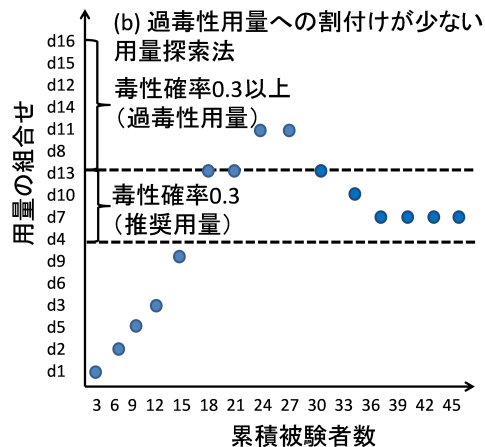
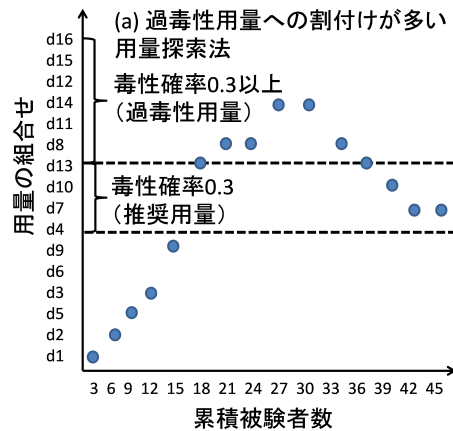


図2: 用量探索の軌跡の概念図

2. 研究の目的

本研究では、高い推奨用量選択確率を維持しつつ、過毒性用量への割付けを回避する用量探索法を開発する。MTDC 選択割合や過毒性選択割合等の動作特性に影響する要因は、(a) 用量-毒性モデル、(b) スタートアップ用量割付けルール (以下、スタートルール)、(c) 用量探索過程における用量増減の制限の 3 つである。本研究では、これらの 3 要因について研究を実施し、新しい用量選択法を開発する。

また、シミュレーション実験により提案法の動作特性を確認すると共に、既存法との性能比較を行う。

3. 研究の方法

本研究では、2 剤の交互作用項を含めたロジスティックモデルに対して、回帰係数ごとに異なる縮小係数を乗じた縮小ロジスティックモデルを提案する。用量探索においては、当該モデルから推定した縮小予測毒性確率に基づき次の症例に割付ける用量を選択し、症例集積終了後に縮小予測毒性確率が目標毒性確率に最も近い用量を推奨用量として選択する。なお、全回帰係数に同一の縮小係数を乗じたモデルが、Copas (1997) が提案した縮小モデルである。

通常モデル: $\text{logit}(p) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3$
提案モデル: $\text{logit}(p) = \beta_0 + (1 - \delta_1) \beta_1 x_1 + (1 - \delta_2) \beta_2 x_2 + (1 - \delta_3) \beta_3 x_3$
Copasモデル: $\text{logit}(p) = \beta_0 + (1 - \delta) \beta_1 x_1 + (1 - \delta) \beta_2 x_2 + (1 - \delta) \beta_3 x_3$
 p : 毒性発現確率, x_1 : 薬剤Aの用量, x_2 : 薬剤Bの用量,
 x_3 : 薬剤A及びBの交互作用, $1 - \delta_i$: 縮小係数 ($0 < \delta_i < 1$)

提案モデルは、回帰係数が縮小されるために、通常モデルよりも高用量を選択する動作特性をもつ。このようにして、提案モデルは、試験初期に高用量を探索して過毒性用量の領域を学習するため、試験中～後期は過毒性用量を回避した用量探索が可能となる。なお、予備的検討により、Copas 法は、試験中期以降も回帰係数が大きく縮小されるため、過毒性用量を探索し続け、結果として高い推奨用量選択確率を維持できなくなることが分かっている。これに対して、提案モデルは、回帰係数ごとに異なる縮小係数を仮定しているため、データへの当てはまりが良くなること、試験中期以降に縮小が弱まる工夫を取り入れる（次節参照）ことから、Copas 法のような問題は生じないと考えられる。Copas (1997)が提案した縮小係数の推定法を用いて、提案モデルの縮小係数を推定することはできない。そこで、本研究では、 p の \hat{p} （通常法に基づく予測確率）についての1次近似を用いた縮小係数の推定法を開発する。詳細は省略するが、 p を \hat{p} で一次近似した式には β のバイアス推定量が含まれ、このバイアスを推定することで縮小係数を推定することができる。ここで、研究代表は、この推定法には、 β のバイアスが大きい（小さい）と縮小係数 $(1 - \delta)$ が0に近づく（1に近づく）という関係があることを発見した。つまり、この推定法を用いることによって提案法は、症例数が少ない試験初期には「 β のバイアスが

回帰係数の縮小が大 高用量を探索 過毒性用量を学習」という動作特性を得る。一方で、症例数が多くなる試験中期以降は「 β のバイアスが小 回帰係数の縮小が小（モデルが過毒性用量を学習しており、かつ回帰

係数の縮小が小さいので）過毒性用量を回避 推奨用量付近への割付け増加」という動作特性を得る。このようにして高いMTDC選択割合を維持しつつ、過毒性用量への割付けを少なくする動作特性を実現する。

縮小ロジスティックモデルに基づく用量探索を実施するまで（つまり、（準）完全分離が解消され、最尤推定値が得られるまで）のスタートルールを考案する。図1を例に説明すると、 $d1 \sim d16$ に対する割付順序を事前に規定しておく方法（例えば、 $d1 \rightarrow d2 \rightarrow d5 \rightarrow d3 \rightarrow d6 \rightarrow d9 \rightarrow \dots \rightarrow d16$ ）と対角線上に存在する用量についてはランダムに決める方法（つまり、 $d2 \cdot d5$ や $d3 \cdot d6 \cdot d9$ の順番はランダムに決める方法）の性能をシミュレーション実験で比較し、性能が良い方を選択する。

4 つの用量増減制限の性能をシミュレーション実験で比較し、提案モデルに適した制限を選択する。実践的観点から用量の増減は隣接する用量に限定することとする。

以上の計画に基づき提案法を開発し、その動作特性（MTDC 選択割合と過毒性用量選択割合）を確認する。また、既存法との性能比較を実施し、提案法の有用性について考察する。

4. 研究成果

本研究では、2 剤併用療法の用量探索法に焦点をあて、新たな方法論を開発した。提案法、Yin & Yuan (2009, J. Roy. Stat. Soc., Series C) (YY 法), Wages et al. (2011, Clin. Trial.) (WCO 法) の性能をシミュレーション実験により評価した。その結果、提案法のMTDC選択割合は、YY 法と WCO 法に比べて、同等もしくはそれ以上であり、有用性が示唆された。過毒性用量選択割合については、提案法が最も低く、これに伴い毒性発現割合も最も低かった。したがって、提案法は、過毒性用量への割付けを回避しつつ、MTDC を同定する性質を有すると言える。このような性質を有する用量探索法はこれまでに開発されておらず、本研究により当該領域に新たな選択肢を提供することができた。ただし、本研究で実施したシミュレーション実験は、想定する毒性確率について、代表的と考えられるシナリオに限定したシミュレーション結果であることに留意する必要がある。実際の臨床試験においては、当該試験で想定され得る毒性確率を複数設定し、また試験に適したコホートサイズ、用量探索アルゴリズム、用量移動制限を指定した上で、性能評価を実施する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件)

1. Kakurai Y, Hirakawa A, Hamada C. A dose-finding method based on multiple dosing in two-agent combination phase I trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, (in press). (査読有)
2. Asakawa T, Hirakawa A, Hamada C. Bayesian model averaging continual reassessment method for bivariate binary efficacy and toxicity outcomes in phase I oncology trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2014; 23: 310-325. (査読有)
3. Hirakawa A, Matsui S. Response to Letter to the Editor by Drs Wages et al. *Statistics in Medicine*, 2014; 33, 2159-60. (査読有)
4. Hirakawa A, Hamada C, Matsui S. A dose-finding approach based on shrunken predictive probability for combinations of two agents in phase I trials. *Statistics in Medicine*, 2013; 32: 4515-4525. (査読有)
5. 平川晃弘, 松井茂之. 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*, 2013; 34: 81-97. (査読有)

〔学会発表〕(計2件)

1. 平川晃弘. がん第I相試験における用量探索法の最近の展開. 科研費シンポジウム, 福岡県福岡市, 九州大学, 2015年2月2-4日
2. 加倉井靖之, 平川晃弘, 浜田知久馬. 抗がん剤併用療法第I相試験におけるコホート分割法に基づくベイズ流用量探索. 2013年度日本計量生物学会, 福島県福島市, パルセいいざか, 2013年5月23-24日

〔図書〕(計2件)

1. Hirakawa A, Matsui S. (2014). Dose-finding for two-agent combination phase I trials. 361 (265-282). *Developments in Statistical Evaluation of Clinical Trials*, Springer.
2. Daimon T, Hirakawa A, Matsui S. (2014). Phase I dose-finding designs and their applicability to targeted therapies. 400 (53-70) *Design and Analysis of Clinical Trials for Predictive Medicine*. CRC Press

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平川 晃弘 (HIRAKAWA, Akihiro)
名古屋大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 90609330