

モデル補助デザインを適用したがん第I相用量
探索試験の早期完了に関する研究

小島将裕

博士（統計科学）

総合研究大学院大学

複合科学研究科

統計科学専攻

令和 3(2021)年度

目次

第1章	はじめに.....	1
第2章	がん第I相用量探索試験.....	9
2.1	アルゴリズムデザイン	9
2.1.1	3+3 デザイン	10
2.2	統計モデルデザイン.....	13
2.2.1	連続再評価法デザイン	13
2.3	モデル補助デザイン.....	16
2.3.1	ベイズ最適区間デザイン	17
2.3.1.1	局所ベイズ最適区間デザイン	18
2.3.1.2	大域ベイズ最適区間デザイン	21
2.3.1.3	ベイズ最適区間デザインの用量調整手順.....	22
2.3.1.4	局所ベイズ最適区間デザインの用量調整の例.....	24
2.3.1.5	大域ベイズ最適区間デザインの用量調整の例.....	24
第3章	臨床試験の早期完了の必要性について.....	26
3.1	連続再評価法デザインの早期完了	28
3.1.1	二分木法.....	28
第4章	ベイズ区間最適デザインの早期完了法.....	31
4.1	局所ベイズ最適区間デザインの早期完了	31
4.1.1	頻度論の枠組みに基づいた局所ベイズ最適区間デザインの早期完了法.....	31
4.1.2	ベイズ論の枠組みに基づいた局所ベイズ最適区間デザインの早期完了法	34

4.2	大域ベイズ最適区間デザインの早期完了	36
4.2.1	頻度論の枠組みに基づいた大域ベイズ最適区間デザインの早期完了法	37
4.2.2	ベイズ論の枠組みに基づいた大域ベイズ最適区間デザインの早期完了法	38
4.3	シミュレーション研究	39
4.3.1	シミュレーション 1 (毒性反応パターンが固定)	41
4.3.2	シミュレーション 2 (毒性反応パターンが毎回ランダム)	44
第 5 章	モデル補助デザインの早期完了法	48
5.1	早期完了法	51
5.2	二つの実際の臨床試験の早期完了	52
5.2.1	TBCRC 024 試験	52
5.2.2	VIOLA 試験	54
5.3	シミュレーション研究	56
5.3.1	シミュレーション設定	56
5.3.2	シミュレーション結果	58
第 6 章	考察	65
6.1	主な研究結果	65
6.2	他の研究との比較	67
6.3	提案法の強みと限界	68
6.4	結論	70
謝辞	71

参考文献.....	72
付録.....	77
付録 A 大域 BOIN デザインの用量調整の誤判断確率	77
付録 B シミュレーションの補足.....	79
付録 B-1.....	79
付録 B-2.....	81
付録 B-3.....	82
付録 B-4.....	82
付録 B-5.....	83
付録 B-6.....	86
付録 B-7.....	87
付録 B-8.....	91

略語一覧表

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
BOIN	Bayesian optimal interval	ベイズ最適区間
CRM	Continual reassessment method	連続再評価法
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EC	Early completion	早期完了
GBOIN	Global Bayesian optimal interval	大域ベイズ最適区間
LBOIN	Local Bayesian optimal interval	局所ベイズ最適区間
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
mTPI	Modified toxicity probability interval	修正済み毒性確率区間デザイン
PCMS	Percentage of the correct MTD selection	真の MTD の特定確率
TTL	Target toxicity level	目標毒性レベル

第 1 章 はじめに

がん第 I 相用量探索試験の目的は安全性の観点から最大耐用量 (maximum tolerated dose, MTD) を特定することである。抗がん剤の治験薬では投与を継続できる副作用から投与を継続できない副作用が発現する。また、一般的に、副作用は投与量が大きくなるにつれて発現割合が高い。MTD は平均的に一定の割合の患者が投与を継続できる最大の投与量である。がん第 I 相用量探索試験は動物を対象とした非臨床試験の結果から安全性状問題がない投与量から 3 倍ずつ投与量を大きくしていくことで決定されることが多い。用量の数は非臨床試験の結果から得られた重篤な副作用が発現する用量の情報や臨床試験が想定される期間を参考に 4 用量から 8 用量の中から選ばれることが多い。第 I 相用量探索試験では治験薬の最低用量から投与を始め、安全性に問題がなければ増量を行なう。治験実施計画書で事前に定義した用量制限毒性 (dose-limiting toxicity, DLT, 以降は DLT または毒性と呼ぶ) が発現した場合に、試験デザインの用量調整ルールに従って次のコホートの用量を調整する。MTD を特定するための基準として目標毒性レベル (target toxicity level, TTL) を事前に定め、TTL に最も近い DLT の発現割合を持つ用量が MTD として選択される。MTD を特定するために様々なデザインが

提案されており，大きなカテゴリーではアルゴリズムデザイン[1]，統計モデルデザイン [2]，モデル補助デザイン [2]の3つのデザインに分けられる．

アルゴリズムデザインは事前に定められたアルゴリズム(用量調整ルール)に従って用量調整を行うデザインである．アルゴリズムデザインには伝統的な 3+3 デザイン [3]，加速漸増デザイン [4]等が含まれる．アルゴリズムデザインの特徴は用量調整ルールが分かりやすいところである．例えば 3+3 デザインは最初に 3 例の患者に投与し，DLT が 1 つも発現しなければ次の 3 例のコホートにおいて用量を増量し，DLT が 1 つ発現した場合は次のコホートも同じ用量を 3 例に投与し，DLT が 2 つ以上発現した場合は試験を終了し一つ前の用量を MTD として選択する，というように用量調整ルールが非常に簡単である．したがって，臨床現場において医師が用量を調整しやすいデザインである．Ragatko et al. [5]は 98%の臨床試験でアルゴリズムデザインが使われていると述べている．ただし，用量調整アルゴリズムが恣意的に定められていることから MTD の特定割合は統計モデルデザイン及びモデル補助デザインと比べて低く，真の MTD よりも低い用量を MTD と誤特定する割合が高いことで知られている [6, 7, 8, 9]．そこで，MTD 特定割合の精度を上げるために統計モデルを用いたデザインが提案された．

統計モデルデザインは各用量の DLT 反応割合を統計モデルに当てはめて

解析し、用量を決定するデザインである。各コホートの安全性の評価後に DLT の用量反応モデルを更新し、TTL に近い毒性を持つ用量を次のコホートの投与量とする。統計モデルデザインは代表的な連続再評価法 (continual reassessment method, CRM) [10], 過用量投与を制御した増量デザイン[11], その他 CRM を拡張したデザイン[12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]がある。ただし、統計モデルデザインはモデルパラメータを推定するための事前分布やスケルトンと呼ばれる DLT の用量反応に関する事前情報 (各用量の予測される毒性発現割合) を設定する必要がある。したがって、統計モデルデザインは統計モデルについて複雑な仮定を設定する必要があり、臨床の医師には直感的に解釈しづらいデザインである。また、用量調整はモデル解析を通して行われるため、臨床の医師は black box な方法と感じるかもしれない。Ragatko et al. [5]はアルゴリズムデザイン及び統計モデルデザインの利用状況を調査したところ 1235 試験のうち 2%しか統計モデルデザインが利用されていないことを報告している。つまり、統計モデルを用いて MTD 特定割合の精度を上げたとしても、実践ではユーザーフレンドリーなアルゴリズムデザインが好まれることがわかった。そこで、MTD の特定割合の精度を上げつつ、アルゴリズムデザインのように簡単に用量調整が行えるモデル補助デザインが開発された。

近年、モデル補助デザインと呼ばれる革新的なデザインについて議論が活発に行われている。モデル補助デザインはアルゴリズムデザインのようにわかりやすい用量調整ルールを与え、MTD の特定割合の精度を上げるデザインである。モデル補助デザインにはベイズ最適区間 (Bayesian optimal interval, BOIN) デザイン [19]、修正済み毒性確率区間デザイン (modified toxicity probability interval, mTPI) [8]、キーボードデザイン [19]、その他関連デザイン [21, 22, 23, 24, 25] が含まれる。モデル補助デザインは MTD 特定割合について統計モデルデザインと同等の精度を持つことが知られている [20, 26, 27]。BOIN デザインはモデル補助デザインの中でも一番用量調整が簡単なデザインである。BOIN デザインは Liu and Yuan [19] が提案し、局所 BOIN デザインと大域 BOIN デザインと呼ばれる二つの BOIN デザインがある。局所 BOIN デザインは、用量の減量・維持・増量の事前分布が全て等しいという仮定のもと、投与被験者数にかかわらず投与量の増量及び減量を判断するための DLT 発現割合の域値が変わらない。このことから、局所 BOIN デザインは、DLT 発現割合を計算するだけで用量調整を行うことができるため、用量調整ルールがわかりやすく実践的なデザインである。大域 BOIN デザインは投与例数に応じて用量調整の閾値が変わるが局所 BOIN デザインに比べ用量調整がフレキシブルに行われる。

統計モデルデザイン及びモデル補助デザインはアルゴリズムデザインにはない実務上の問題がある。統計モデルデザイン及びモデル補助デザインは事前にサンプルサイズを定め、投与例数がサンプルサイズに到達するまで投与し続けなければならない。よって、アルゴリズムデザインと比べ臨床試験の期間が平均的に延びる。試験期間が延びることで新薬を上市するスピードが落ち、新薬を待ち望んでいる患者を待たせることになる。また、統計モデルデザイン及びモデル補助デザインは MTD を特定するために MTD 付近の用量で投与を続ける必要がある。MTD 付近では一定の頻度で DLT が発現するため、MTD 付近の用量の投与を続けることは倫理的でない。そこで、O'Quigley[26]は試験の途中で MTD が十分な精度で推定された場合に CRM デザインを適用した臨床試験を早期に完了する方法を提案している。O'Quigley[26]は早期完了を判断するための方法として DLT 発現割合の信頼区間を用いた方法及び今後投与を予定している患者について毒性の有無を当てはめ MTD を予測する二分木法を提案している。信頼区間を用いた早期完了法は事前に区間を定め、定めた区間内に次のコホートで投与予定の用量 A における DLT 発現割合の信頼区間が包含された場合に試験を早期に完了し、用量 A を MTD として選択する方法である。二分木法を用いた早期完了法は今後投与を予定している全ての患者について毒性の有無に関して二つの枝を

持つ木を構成し，次のコホートに投与予定の用量 A に関して最後の被験者まで投与されている確率を計算し，確率が事前に定めた閾値を超えた場合に用量 A を MTD として選択し，試験を早期に完了させる方法である．信頼区間を用いた方法に関しては早期完了を判断するために十分な数の投与被験者を必要とすることからサンプルサイズが小さい第 I 相試験には向かないため，O'Quigley [5] は二分木法を用いた早期完了法を推奨している．ただし，二分木法は残っている患者の一人ひとりの毒性の有無に対してモデル解析を行う必要があるため残りの患者数が多い場合には計算時間が非常にかかる．また，モデル補助デザインでは毒性反応モデルを用いないため二分木法を用いた早期完了の計算を行うことができない．

本論文では，二つの早期完了法を提案する．一つ目はモデル補助デザインの中でも一番用量調整ルールが単純な BOIN デザインの早期完了法である．本論文で提案する早期完了法は以下三つの特徴を持つ．

1. 臨床試験の早期完了を判断するための計算が簡単な確率分布により計算できる．
2. 早期完了を判断するために多くの投与被験者を必要としない．
3. 早期完了法を適用しない場合と比べ早期完了法を適用しても MTD 特定率を維持している．

本論文では 30,000 パターンを超えるシミュレーションを通して MTD 特定率が早期完了法を適用した場合でもほとんど変わらないことを確認した。本論文で提案する方法は局所 BOIN デザイン及び大域 BOIN デザインに適用可能である。

二つ目の早期完了法はモデル補助デザイン全体に適用できるよう調整した早期完了法である。モデル補助デザイン全体に適用できるように投与量の維持確率の計算式を整理した。また、早期完了の判断のための閾値を見直した。実際に行われた二つの臨床試験に対して早期完了が適用できることを示した。また、シミュレーションを通して早期完了の性能を評価した。

1つ目の BOIN デザインの早期完了法は Kojima[27]でまとめられている。2つ目のモデル補助デザインの早期完了法は Kojima[28]でまとめられている。

本論文は2章でがん第 I 相用量探索試験を説明し、シミュレーションで用いる代表的なデザインを紹介する。3章は臨床試験の早期完了の必要性を説明する。4章ではベイズ区間最適デザインに対して投与量の維持確率を本論文で初めて導出し、投与量の維持確率を用いて早期完了法を初めて提案する。シミュレーションで早期完了が問題なく実施されることを確認する。5章は

モデル補助デザインに対して用量調整が判断される DLT 発現例数を用いて
投与量の維持確率を導出し，早期完了法を提案する．過去に行われた二つの
臨床試験に対して早期完了法を適用する．また，シミュレーションから早期
完了が問題なく実施されることを確認する．6章は考察を示した．

第 2 章 がん第 I 相用量探索試験

がん第 I 相用量探索試験は治験薬の複数の用量から許容可能な毒性レベルを持つ最も高い用量 (MTD) を選択することを目的とする。事前に計画された投与量は d_1, d_2, \dots, d_j とする。最低用量は d_1 、最高用量は d_j である。毒性レベルは用量依存的に増加すると仮定する。サンプルサイズは N とする。安全性の観点から開始用量は d_1 とし、各コホートの投与患者は 3 例とする。統計モデルデザイン及びモデル補助デザインは投与患者数が事前に定めたサンプルサイズに到達するまで試験を続ける必要がある。用量 d_j が投与された患者数を n_j とし、 n_j 人のうち DLT が発現した患者数を m_j 人とする。用量 d_j の観測された DLT の発現割合は $\hat{p}_j = \frac{m_j}{n_j}$ とする。MTD を特定するために参考となる毒性レベル (TTL) を定める必要があり、TTL を ϕ と表記する。TTL は 0.2 から 0.35 の中から選ばれることが多い。ここからはがん第 I 相用量探索試験で用いられるデザインを紹介する。

2.1 アルゴリズムデザイン

アルゴリズムデザインは DLT の発現数に応じて用量の維持や増量のルールをアルゴリズムに基づいて定めたデザインである。アルゴリズムデザイン

は代表的な 3+3 デザインや関連したデザインがいくつかある。本節ではシミュレーションで使用する 3+3 デザインを紹介する。

2.1.1 3+3 デザイン

3+3 デザインはがん第 I 相用量探索試験で一番利用されているデザインである。Storer [8]によって D デザインとして提案され、3 例ずつ投与して評価することから 3+3 デザインと呼ばれている。3+3 デザインは以下手順により運用される。

1. 3 例の患者に最低用量を投与する。
 - a) 投与された 3 例に DLT が発現しなければ 2.へ進む。
 - b) DLT が 1 例発現した場合は、追加の 3 例に同じ用量を投与する。
 - i. 追加の 3 例に DLT が発現しなかった場合は 2.へ進む
 - ii. 追加の 3 例に 1 例以上 DLT が発現した場合は、試験を終了し、
1 つ前の用量を MTD とする
 - c) DLT が 2 例以上発現した場合は、試験を終了し、1 つ前の用量を MTD とする。
2. 3 例の患者に 1 つ上の用量を投与する。

1.及び 2.を行い MTD を特定する。DLT が全く発現しなかった場合は最高用量を MTD とする。3+3 デザインは DLT が発現した症例を数えるだけで用量調整が行えるため臨床現場で運用しやすいデザインである。ただし、3+3 デザインは各用量について最大でも 6 例の患者しか投与できないため、偶然にも DLT の発現例数が 2 例を超えた場合は試験が終了してしまう。真の MTD より低い用量を MTD と誤特定されることで有効性を確認するための試験において最高用量が低めに設定される。最高用量が低く設定されることで薬効が小さくなり試験の成功確率が落ちる可能性があるため、真の MTD を特定することは重要である。

3+3 デザインの用量調整の例を示す。

2.1.1.1 3+3 デザインの用量調整の例

投与量レベルは 3 とする。用量調整の例を図 2.1 に示す。

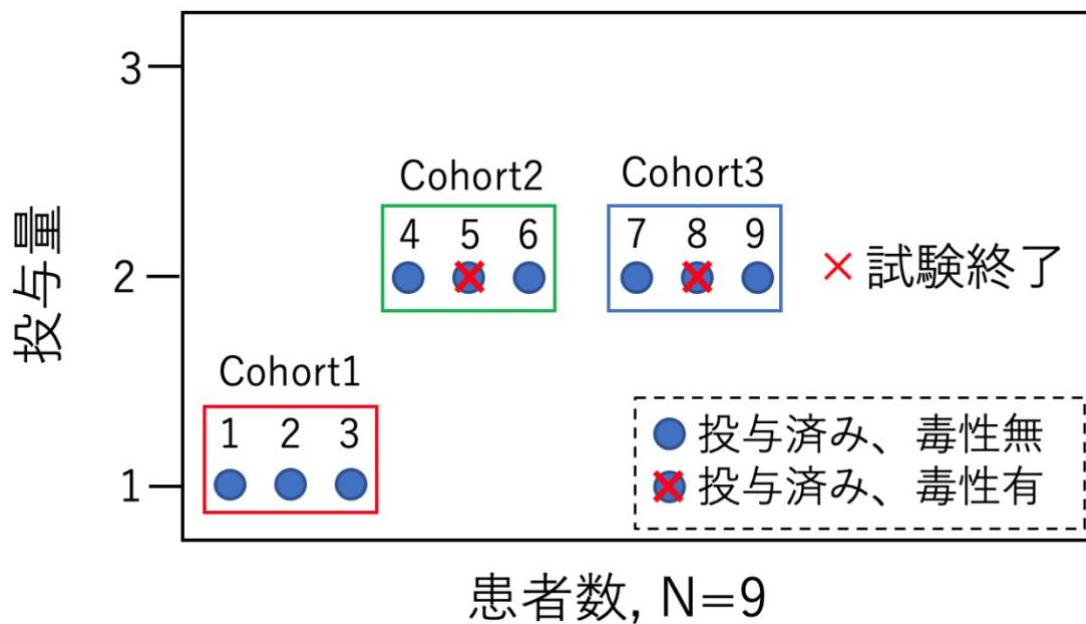


図 2.1 3+3 デザインの用量調整の例

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。
2. 用量調整ルールに従い、Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT は 1 例に発現した。
3. 用量調整ルールに従い、Cohort3 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT は 1 例に発現した。
4. 用量 2 について、追加の 3 例中 1 例で DLT が発現したことから用量調整ルールに従い臨床試験を終了。
5. MTD は用量 1 となる。

2.2 統計モデルデザイン

統計モデルデザインは DLT の用量反応モデルに基づいて用量調整を行うデザインで、MTD の特定率を調整することができる。統計モデルデザインは代表的な CRM デザインや CRM を拡張したデザインがいくつかある。本節ではシミュレーションで用いる CRM デザインについて紹介する。

2.2.1 連続再評価法デザイン

CRM は O'Quigley et al. [11]によって提案されたデザインである。CRM デザインの用量調整は以下手順により行われる。

1. 臨床試験の開始前にモデルやパラメータ値を特定する。
 - a) DLT の用量反応モデルを選択する。用量反応モデルには例えばベキ乗モデルがある。

$$p_j = a_j^{\exp(\beta)}$$

パラメータ \mathbf{a} は既知で事前に定める必要がある。

- b) パラメータ \mathbf{a} はスケルトンと呼ばれ過去の臨床試験の結果、類薬の結果及び非臨床試験の結果から各用量の DLT 発現割合を与える必要がある。
 - c) CRM のモデル解析はベイズ流の方法と頻度流の方法がある。頻度流

の方法は、最初に全ての用量の投与を経験することでスケルトンを推定する。そして、スケルトンに情報を当てはめ用量反応モデルの対数尤度関数を最大化することでパラメータ β を推定する。抗がん剤は高用量で DLT がたくさん発現することが想定されるため、全ての用量について投与経験を求める頻度流の解析は実務的には向いていない。したがって、以降はベイズ流に基づいた解析を紹介する。ベイズ流の解析を行うために事前分布を定める必要がある。事前分布は例えば正規分布が適用される。

2. 投与完了後、安全性を評価し、用量反応モデルに対してマルコフ連鎖モンテカルロ法 (Markov chain Monte Carlo methods, MCMC) を用いて更新する。TTL に一番近い DLT 割合を持つ用量を次のコホートの用量とする。
3. 事前に計画された全ての患者の安全性の評価を終えた後に全ての安全性データを用いて用量反応モデルを解析し、TTL に一番近い DLT 割合を持つ用量を MTD とする。

統計モデルデザインの利点は用量反応モデル、スケルトン及びサンプルサイズを調整することで MTD の特定率を調整できるところである。ただし、事

前に統計モデルの変更やパラメータ変更に伴う MTD 推定結果の変化を確認し、統計モデルを試験開始前に決定する必要がある点は臨床現場から受け入れられづらい点である。また、モデル解析が臨床担当者には直感的に解釈しづらく、用量調整が black box であるため臨床現場から受け入れられづらい。このことから MTD 特定率を調整できる上で用量調整がわかりやすいデザインの需要が生じる。

CRM デザインの用量調整の例を示す。

2.2.1.1 連続再評価法デザインの用量調整の例

2.1.1.1 と同じ例を用いる。サンプルサイズは 9, DLT の用量反応モデルはベキ乗モデル、スケルトンは(0.08, 0.25, 0.46), TTL は 0.3, 用量の 2 段階以上の増減は禁止とする。

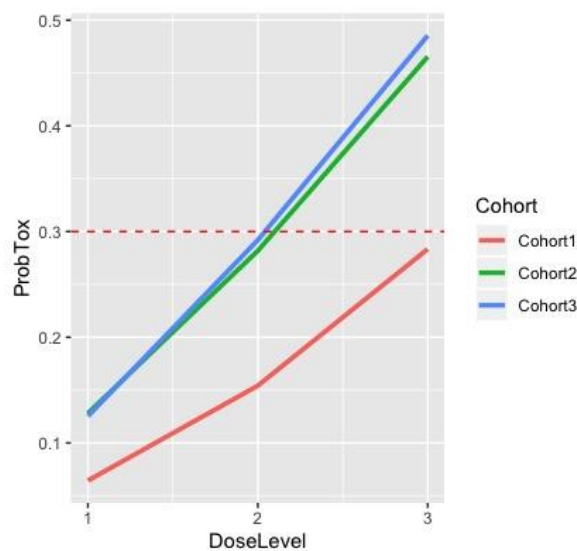


図 2.2 DLT の用量反応モデル (Prob Tox は DLT 割合)

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与. DLT は発現しなかった.
2. Cohort1 のデータを用いて DLT の用量反応モデルを解析する. 図 2.2 の赤色の曲線から TTL に一番近い用量は用量 3 であるが, 用量の 2 段階以上の増減は禁止としているため, 次に近い用量 2 を次の投与量とする.
3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与. DLT が 1 例発現した. Cohort2 までのデータを用いて DLT の用量反応モデルを解析する. 図 2.2 の緑色の曲線から TTL に一番近い用量 2 を次のコホートの投与量とする.
4. Cohort3 の患者 3 例に用量 2 を投与. DLT が 1 例発現した. MTD を特定するために, Cohort3 までのデータを用いて DLT の用量反応モデルを解析する. 図 2.2 の青色の曲線から TTL に一番近い用量 2 を MTD とする.

2.3 モデル補助デザイン

モデル補助デザインは簡単な確率分布に基づいてわかりやすい用量調整ルールを与えるユーザーフレンドリーなデザインである. モデル補助デザインは BOIN デザイン, 修正済み毒性確率区間デザイン及びキーボードデザイン

などがある。本節では、BOIN デザインを紹介する。

2.3.1 ベイズ最適区間デザイン

BOIN デザインは Liu and Yuan [19]によって提案されたデザインである。BOIN デザインは投与量の維持、減量及び増量を判断するために DLT 割合の区間を与える。この区間は用量調整の誤りを最小化することで導出されることから最適である。BOIN デザインの最大の利点は治験実施計画書に用量調整を判断するための閾値を明記することができ、事前分布が等しいという仮定のもとでは各用量でこの区間が変わることがない点である。したがって、臨床家は用量調整を簡単に行うことができる。

Liu and Yuan [19]は 2 種類の BOIN デザインを提案している。一つ目は局所 BOIN デザインで、試験を通して用量調整のための区間が変わらないことが特徴である。もう一つは大域 BOIN デザインで、投与を受けた患者数に応じて用量調整のための区間がフレキシブルに変わる点が特徴である。この二つのデザインの違いは真の DLT 発現確率の仮定の違いにある。局所 BOIN デザインは真の DLT 発現確率を固定値で仮定した下で用量調整の区間を導出する。一方で、大域 BOIN デザインは真の DLT 発現確率がある区間内にあると仮定した下で用量調整の区間を導出する。まずは局所 BOIN デザイン

を紹介する.

2.3.1.1 局所ベイズ最適区間デザイン

局所 BOIN デザインは用量 d_j の真の DLT 発現確率 p_j について3つの仮定 ($H_{0j} : p_j = \phi$, $H_{1j} : p_j = \phi_1 (< \phi)$, $H_{2j} : p_j = \phi_2 (> \phi)$) を与えることから始まる. H_{0j} は真の DLT 発現確率 p_j が目標の DLT レベル ϕ と等しいことを仮定しており, 現在の用量を維持した方が良いことを示す. H_{1j} は真の DLT 発現確率 p_j が目標 DLT レベル ϕ より低いことを仮定しており, 現在の用量では DLT 割合が低いことから用量を上げた方が良いことを示す. H_{2j} は真の DLT 発現確率 p_j が目標 DLT レベル ϕ より高いことを仮定しており, 現在の用量では DLT 割合が高いことから用量を下げた方が良いことを示す. ここで, 三つの仮定についてそれぞれ正しい判断が行われた場合を \mathcal{R} (次のコホートの投与量は現在の投与量を維持), \mathcal{D} (次のコホートの投与量は現在の投与量から一つ下の投与量に減量), \mathcal{E} (次のコホートの投与量は現在の投与量から一つ上の投与量に増量) と表現する. BOIN デザインはベイズ統計に従うことから, 各仮定の事前分布を決める必要がある. 各仮定の事前分布を $\pi_{qj} = p(H_{qj})$, $q = 0, 1, 2$ と表す. 本論文ではそれぞれの事前分布が等しいとし $\pi_{0j} = \pi_{1j} = \pi_{2j} = \pi_j$ とする. 事前分布が等しい場合は用量調整が簡単になる

ため非常に実践的である。用量調整のための区間は用量調整の誤判断確率の最小化問題を解くことで得られる。各用量調整の誤判断は $\bar{\mathcal{R}}$ （例えば、 $\bar{\mathcal{R}}$ は \mathcal{D} 及び ε を含む）、 $\bar{\mathcal{D}}$ 、 $\bar{\mathcal{E}}$ と表記する。誤判断の確率は

$$\begin{aligned}\alpha_l(\lambda_1, \lambda_2) &= p(H_{0j})p(\bar{\mathcal{R}}|H_{0j}) + p(H_{1j})p(\bar{\mathcal{E}}|H_{1j}) + p(H_{2j})p(\bar{\mathcal{D}}|H_{2j}) \\ &\propto p(m_j \leq n_j\lambda_1, m_j \geq n_j\lambda_2|H_{0j}) + p(m_j > n_j\lambda_1|H_{1j}) \\ &\quad + p(m_j < n_j\lambda_2|H_{2j}) \\ &= \text{Bin}(n_j\lambda_1; n_j, \phi) + 1 - \text{Bin}(n_j\lambda_2 - 1; n_j, \phi) + 1 - \text{Bin}(n_j\lambda_1; n_j, \phi_1) \\ &\quad + \text{Bin}(n_j\lambda_2 - 1; n_j, \phi_2)\end{aligned}$$

となる。Bin($b; n, \phi$)は値 b におけるサイズ n 、確率パラメータ ϕ の累積二項分布である。 λ_1 及び λ_2 に関してそれぞれ最小化問題を解く。 y はDLTの発現数を示す。

$$\begin{aligned}\alpha_l(\lambda_1) &= \text{Bin}(n_j\lambda_1; n_j, \phi) - \text{Bin}(n_j\lambda_1; n_j, \phi_1) \\ &= \sum_{y=0}^{\lfloor n_j\lambda_1 \rfloor} \binom{n_j}{y} \{ \phi^y (1-\phi)^{n_j-y} - \phi_1^y (1-\phi_1)^{n_j-y} \} \\ &= \sum_{y=0}^{\lfloor n_j\lambda_1 \rfloor} \binom{n_j}{y} \phi_1^y (1-\phi_1)^{n_j-y} \left\{ \left(\frac{\phi}{\phi_1} \right)^y \left(\frac{1-\phi}{1-\phi_1} \right)^{n_j-y} - 1 \right\}\end{aligned}$$

$\left(\frac{\phi}{\phi_1} \right)^y \left(\frac{1-\phi}{1-\phi_1} \right)^{n_j-y}$ は y に関して単調増加関数のため、 $\left(\frac{\phi}{\phi_1} \right)^y \left(\frac{1-\phi}{1-\phi_1} \right)^{n_j-y}$ が1以下となるかつ最大となるときの y が $\alpha_l(\lambda_1)$ を最小にすることがわかる。対数を取ることによって $\alpha_l(\lambda_1)$ を最小にする λ_{l1} は簡単に計算することができる。また、 $\alpha_l(\lambda_2)$ を最小にする λ_{l2} も同様な解析で簡単に計算することができる。 λ_{l1} 及び λ_{l2} はそれぞれ以下となる。

$$\lambda_{l_1}(\phi, \phi_1) = \frac{\log \frac{1 - \phi_1}{1 - \phi}}{\log \frac{\phi(1 - \phi_1)}{\phi_1(1 - \phi)}}, \quad \lambda_{l_2}(\phi, \phi_2) = \frac{\log \frac{1 - \phi}{1 - \phi_2}}{\log \frac{\phi_2(1 - \phi)}{\phi(1 - \phi_2)}}$$

Liu and Yuan [19]は ϕ_1 を $[0.5\phi, 0.7\phi]$, ϕ_2 を $[1.3\phi, 1.5\phi]$ から選ぶことを提案し, $\phi_1 = 0.6\phi$, $\phi_2 = 1.4\phi$ を推奨している. 本論文では以降この推奨値を用いることにする. したがって, $\lambda_{l_1}(\phi, \phi_1)$ は $\lambda_{l_1}(\phi)$ とし, $\lambda_{l_2}(\phi, \phi_2)$ は $\lambda_{l_2}(\phi)$ とする. \hat{p}_j が $\lambda_{l_1}(\phi)$ より小さい場合は次のコホートの投与量を現在の投与量から一段階増量し, \hat{p}_j が $\lambda_{l_2}(\phi)$ より大きい場合は次のコホートの投与量を現在の投与量から一段階減量する. $\lambda_{l_1}(\phi)$ 及び $\lambda_{l_2}(\phi)$ は投与量や投与例数に依存せず, 臨床試験を通して値が固定されるため用量調整が実施しやすい. 実際に治験実施計画書に用量調整の閾値 (表 2.1 を参照) を記載することができる.

表 2.1 局所 BOIN デザインの投与量の増量及び減量の閾値

	ϕ				
	0.2	0.25	0.3	0.33	0.35
$\lambda_{l_1}(\phi)$ (増量)	0.157	0.197	0.236	0.260	0.276
$\lambda_{l_2}(\phi)$ (減量)	0.238	0.298	0.358	0.395	0.419

2.3.1.2 大域ベイズ最適区間デザイン

大域 BOIN デザインは用量 d_j の真の DLT 発現確率 p_j について3つの区間を仮定する. 3つの仮定は $H_{0j} : 0.6\phi < p_j < 1.4\phi$, $H_{1j} : 0 \leq p_j \leq 0.6\phi$, $H_{2j} : 1.4\phi \leq p_j \leq 1$ とする. 真の DLT 発現確率 p_j について大域な仮定を与えることで, 用量調整の基準は投与被験者に応じてフレキシブルに変わりより細やかな用量調整が可能になる. 各仮定の事前分布は $\pi_{0j} = \pi_{1j} = \pi_{2j} = \pi_j$ とする. 用量調整のための区間は以下2つの最小化問題を解くことで得られる. y は DLT の発現数を示す.

$$\alpha_{g1}(\lambda_1) \propto \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_1 \rfloor} \{0.6\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j-y+1) - 1.4\text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j-y+1)\}$$

$$\alpha_{g2}(\lambda_2) \propto \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_2 \rfloor - 1} \{0.8\phi + (0.6\phi - 1)\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j-y+1) + (1 - 1.4\phi)\text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j-y+1)\}$$

Beta は shape が $y+1$, scale が n_j-y+1 で値が 0.6ϕ 又は 1.4ϕ の累積ベータ分布である. 上記二つの式の導出は付録 A にまとめた. 用量調整のための区間の境界は $\lambda_{g1}(\phi, n_j) = \underset{\lambda_1}{\operatorname{argmax}} \alpha_{g1}(\lambda_1)$ 及び $\lambda_{g2}(\phi, n_j) = \underset{\lambda_2}{\operatorname{argmax}} \alpha_{g2}(\lambda_2)$ から算出される. $\alpha_{g1}(\lambda_1)$ 及び $\alpha_{g2}(\lambda_2)$ は closed-form でないことから数値解析を用いて境界の値を計算する必要がある. 大域 BOIN デザインの用量調整のための区間の境界値は Kojima[27]に掲載されている. TTL が 0.3 の場合の大域

BOIN デザインの増量及び減量の判断のための閾値を表 2.2 に示す.

表 2.2 大域 BOIN デザインの投与量の増量及び減量を判断するための DLT 発現割合の閾値 ($\phi = 0.3$)

	n_j				
	3	6	9	12	15
増量	0	0	0.12	0.17	0.14
減量	0.67	0.51	0.45	0.42	0.47

2.3.1.3 ベイズ最適区間デザインの使用調整手順

局所 BOIN デザイン及び大域 BOIN デザインの使用調整手順を以下にまとめた.

1. 最初のコホートの 3 例の患者に最低用量 d_1 を投与する.
2. 投与を終えた用量 d_j について DLT 発現割合 \hat{p}_j を計算する. 局所 BOIN デザインは $\lambda_{l1}(\phi)$ 及び $\lambda_{l2}(\phi)$ を使用し, 大域 BOIN デザインは $\lambda_{g1}(\phi, n_j)$ 及び $\lambda_{g2}(\phi, n_j)$ を使用することで以下に従い次のコホートの投与量を調整する.
 - a) 局所 BOIN デザインにおいて, もし $\hat{p}_j \leq \lambda_{l1}(\phi)$, 大域 BOIN デザイン

ンにおいて、もし $\hat{p}_j \leq \lambda_{g1}(\phi, n_j)$ であった場合は次のコホートの用量を 1 段階増量する。

b) 局所 BOIN デザインにおいて、もし $\hat{p}_j \geq \lambda_{l2}(\phi)$ 、大域 BOIN デザインにおいて、もし $\hat{p}_j \geq \lambda_{g2}(\phi, n_j)$ であった場合は次のコホートの用量を 1 段階減量する。

c) 局所 BOIN デザインにおいて、もし $\lambda_{l1}(\phi) < \hat{p}_j < \lambda_{l2}(\phi)$ 、大域 BOIN デザインにおいて、もし $\lambda_{g1}(\phi, n_j) < \hat{p}_j < \lambda_{g2}(\phi, n_j)$ であった場合は次のコホートの用量を現在と同じ用量とする。

もし、最低用量の d_1 が a) に該当する場合又は最高用量の d_j が b) に該当する場合は用量を維持する。

3. 予定していた全ての患者に投与を終え、全ての安全性の評価を終えた段階で TTL に一番近い DLT 発現割合を持つ投与量を MTD とする。

DLT が多発した場合は安全性の観点から投与の中止や臨床試験を中止する方法が Liu and Yuan [19] により提案されている。臨床試験の中止は p_j の事後予測分布に基づいて判断され、 $p(p_j > \phi | n_j, m_j) > 0.95$ を満たす場合に臨床試験を中止する。 p_j の事前分布は $Beta(1,1)$ とし、事後予測分布は以下となる。

$$\begin{aligned}
p(p_j > \phi | n_j, m_j) &= \int_{\phi}^1 \frac{p_j^{m_j} (1 - p_j)^{n_j - m_j}}{B(1 + m_j, 1 + n_j - m_j)} dp_j \\
&= 1 - \text{Beta}(\phi; m_j + 1, n_j + 1)
\end{aligned}$$

2.3.1.4 局所ベイズ最適区間デザインの用量調整の例

2.1.1.1 と同じ例を用いる。サンプルサイズは 9, TTL は 0.3 とする。

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。
2. 用量 1 の DLT 発現割合は 0.000 で、表 2.1 から増量の閾値 0.236 を下回っていることから次のコホートの用量を 2 とする。
3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。用量 2 の DLT 発現割合は 0.333 で、表 2.1 から増量の閾値 0.236 と減量の閾値 0.358 の間であることから次のコホートの用量を 2 とする。
4. Cohort3 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。予定していた患者全てに投与を終えたため、MTD を特定する。
5. TTL に一番近い DLT 発現割合を持つ用量 2 を MTD とする。

2.3.1.5 大域ベイズ最適区間デザインの用量調整の例

2.1.1.1 と同じ例を用いる。サンプルサイズは 9, TTL は 0.3 とする。

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。

2. 用量 1 の DLT 発現例数は 0 例で，表 2.2 から増量の閾値 0 以下であることから次のコホートの用量を 2 とする。
3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与．DLT が 1 例発現した．用量 2 の DLT 発現例数は 1 例で，表 2.2 から増量の閾値 0 と減量の閾値 0.67 の間であることから次のコホートの用量を 2 とする。
4. Cohort3 の患者 3 例に用量 2 を投与．DLT が 1 例発現した．予定していた患者全てに投与を終えたため，MTD を特定する。
5. TTL に一番近い DLT 発現割合を持つ用量 2 を MTD とする。

第 3 章 臨床試験の早期完了の必要性について

抗がん剤は一般的に DLT が発現する。しかし、この DLT を超える有効性（寿命の延長や腫瘍の縮小効果等）が見られる場合は、薬剤として認められる。ただし、通常、がんの第 I 相用量探索試験を行う段階では治験薬の有効性が確認されておらず、第 I 相臨床試験は安全性の確認を主要な目的として試験が行われる。統計モデルデザインやモデル補助デザインは TTL 周辺の DLT 割合を持つ投与量に投与を続けることで MTD 特定率を高めるデザインである。有効性が確認されていない治験薬について用量を制限するような DLT が発現する用量を投与し続けることは倫理的な問題を持つ。また、新薬を患者へ早く届けるという観点から臨床試験を早期に完了させることは新薬を待ち望む患者から期待されている。

Liu and Yuan [19]より局所 BOIN デザイン及び大域 BOIN デザインは MTD に近い DLT レベルを持つ投与量はほとんど確実に TTL へ収束することが証明されている。局所 BOIN デザインを用いて用量調整が収束される例を示す。図 3.1 の状況を考える。

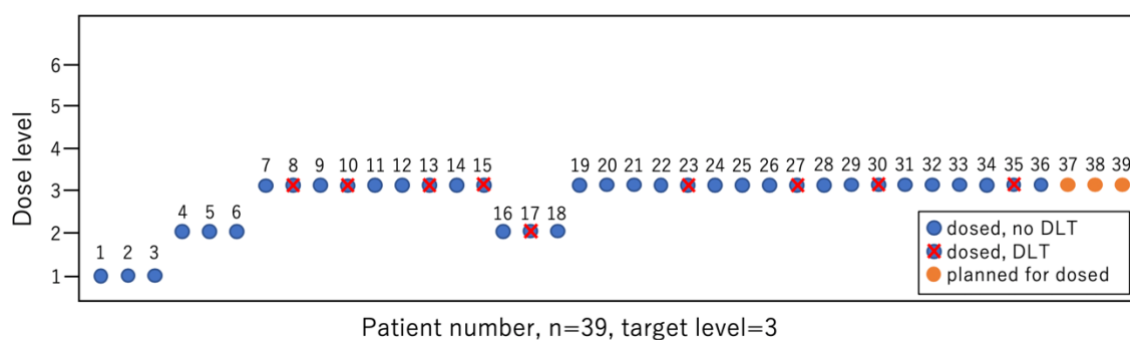


図 3.1 局所 BOIN の投与推移の例

サンプルサイズは 39, 36 例の患者に投与を終え, 3 例の患者が残っている. 用量 3 については, 27 例の投与を終え, 8 例の患者に DLT が発現している. TTL を 33% とする. 用量 3 に関して, 次の 3 例も含めて, DLT 発現数が 8 例から 11 例の場合は現在の投与量が維持される. したがって, 残りの 3 例の DLT 発現状況によらず用量 3 が維持されることはわかっており, 用量 3 が MTD であることは投与する前からわかっている. この場合, 用量調整は安定していて, 残りの 3 例の患者に投与する必要はないことを示している. もしかしたら, 残りの患者が 6 例の場合でも MTD は十分な精度で推定できた可能性がある.

本論文で, 用量の維持の確率を考えることで臨床試験の早期完了を判断するための方法を提案する. まずは先行研究 O'Quigley [26] によって提案された CRM デザインの早期完了法を紹介する.

3.1 連続再評価法デザインの早期完了

O'Quigley [26]は CRM デザインの早期完了法として DLT 発現割合の信頼区間を用いた方法と二分木法を用いた方法を提案した. DLT 発現割合の信頼区間を用いた早期完了法は早期完了を判断するためにたくさんの投与被験者を必要とすることから O'Quigley [26]は二分木法を推奨している. 本論文のシミュレーションにおいて二分木法を用いて本研究と比較しているので, 二分木法について紹介する.

3.1.1 二分木法

二分木法は残りの投与被験者についてそれぞれ DLT の有無を最後の患者まで考えていく. k 番目の患者に割り当てられる投与量を x_k とする. 現在, $k-1$ 番目の患者まで投与を終え, 安全性の評価も終わっているとす. 残りの被験者について以下の確率が事前に定めた閾値を超えている場合は臨床試験を早期に完了させる. 早期完了を判断するための確率は二つあり, 一つ目が

$$\mathcal{P}_1(k) = p(x_k = x_N) \quad (1)$$

で, k 番目の患者に割り当てられる投与量 x_k と最後の患者に割り当てられる投与量が一致する確率である. 二つ目が

$$\mathcal{P}_2(k) = p(x_k = x_{k+1} = \dots = x_N) \quad (2)$$

で、 k 番目の患者に割り当てられる投与量 x_k が最後まで維持される確率である。2つ目の確率の方が保守的である。2つの確率のどちらを用いるかはシミュレーションを通して臨床試験の担当者内で決定する必要がある。

2.2.1.1 と同じ例を用いて、連続再評価法デザインの早期完了を実演する。早期完了のための閾値は 0.9 とする。

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。
2. Cohort1 のデータを用いて DLT の用量反応モデルを解析する。図 2.2 の赤色の曲線から TTL に一番近い用量は用量 3 であるが、用量の 2 段階以上の増減は禁止なため、次に近い用量 2 を次の投与量とする。用量 2 について(1)の確率は 0.297、(2)の確率は 0.109 であるため、閾値割合を下回ったため臨床試験を続行する。
3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。Cohort2 までのデータを用いて DLT の用量反応モデルを解析する。図 2.2 の緑色の曲線から TTL に一番近い用量 2 を次のコホートの投与量とする。用量 2 について(1)及び(2)の確率は 0.391 であるため、閾値割合を下回ったため臨床試験を続行する。
4. Cohort3 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。MTD を特定するために、Cohort3 までのデータを用いて DLT の用量反応モデルを

解析する。図 2.2 の青色の曲線から TTL に一番近い用量 2 を MTD とする。

二分木法は残りの被験者それぞれに対して DLT の有無を考え、それぞれについて用量調整を行うため逐次用量反応モデルを解析する必要がある。例えば、 k 番目の患者について DLT が発現している場合と発現していない場合を考えると、DLT が発現している場合と DLT が発現していない場合のそれぞれについて用量反応モデルを解析し $k + 1$ 番目の患者の投与量を決る必要がある。つまり、残りの患者が n 例だった場合に $\sum_{k=1}^n 2^{k-1}$ 回の計算が発生する。用量反応モデルをベイズ流に解析する場合は MCMC を用いるため残りの患者が多い場合は計算時間が非常にかかる。また、二分木法は用量反応モデルに基づいて実施されるため BOIN デザインには適用できない。次章で、BOIN デザインに対して早期完了の判断が簡単に実施できる方法を提案する。

第4章 ベイズ区間最適デザインの早期完了法

投与量の維持確率が事前に定めた閾値を超える場合は臨床試験を早期に完了させる方法を提案する。投与量の維持確率は本研究で初めて導出する。早期完了法は頻度論の枠組み及びベイズ論の枠組みの下で提案する。また、局所 BOIN デザイン及び大域 BOIN デザインについて早期完了法を提案する。まず初めに局所 BOIN デザインの早期完了法を紹介する。

4.1 局所ベイズ最適区間デザインの早期完了

残りの患者は r 例とする。現在の投与量は d_j とする。まずは頻度論の枠組みに基づいた早期完了法を紹介する。

4.1.1 頻度論の枠組みに基づいた局所ベイズ最適区間デザインの早期完了法

累積二項分布に基づき投与量の維持及び増量の確率を考える。用量 d_j における観測された DLT の発現割合は \hat{p}_j とする。投与量の維持及び増量の確率はそれぞれ次のように定義する。

$$\begin{aligned}
& p_F(\mathcal{R} | \hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi)) \\
&= \text{Bin}(\lceil (r + n_j)\lambda_{l_2}(\phi) \rceil - 1 - m_j; r, \hat{p}_j) - \text{Bin}(\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_1}(\phi) \rfloor - m_j; r, \hat{p}_j) \\
& \quad p_F(\mathcal{E} | \hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi)) = \text{Bin}(\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_1}(\phi) \rfloor - m_j; r, \hat{p}_j)
\end{aligned}$$

$\text{Bin}(a; b, p)$ は b が試行回数, a は成功回数, p は成功確率である累積二項分布である. \mathcal{R} は用量の維持が判断される例数の集合, \mathcal{E} は増量が判断される例数の集合とする. $\lceil \cdot \rceil$ は小数点以下を切り上げる天井関数, $\lfloor \cdot \rfloor$ は小数点以下を切り捨てる床関数である. $\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_2}(\phi) \rfloor$ は減量を判断される最小の DLT 発現例数を示している. $\lceil (r + n_j)\lambda_{l_2}(\phi) \rceil - 1 - m_j$ は減量を判断される DLT 発現例数から 1 を引いて減量が判断されない例数から現在 DLT が発現している m_j を引いた数である. つまり, 次の投与量について残りの r 例で減量されない最大数を示している. $\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_1}(\phi) \rfloor - m_j$ は増量が判断される例数から m_j を引いた数である. 故に $p_F(\mathcal{R} | \hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi))$ は減量が判断されない最大の DLT 発現例数の確率から増量が判断される最大の DLT 発現例数の確率を引いた値である. したがって, 用量が維持される確率を示している.

$\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_2}(\phi) \rfloor - 1 - m_j \leq r$ の時は $\text{Bin}(\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_2}(\phi) \rfloor - 1 - m_j; r, \hat{p}_j) = 1$ とする. $\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_1}(\phi) \rfloor - m_j < 0$ の時は $\text{Bin}(\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_1}(\phi) \rfloor - m_j; r, \hat{p}_j) = 0$ とする. 早期完了の閾値は t とする. $p_F(\mathcal{R} | \hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi)) > t$ の時試験を早期に完了させる. 早期完了により MTD 特定率が下がらないようにするた

め $t = 0.9$ を推奨値とする。臨床試験の成功確率は 0.8 か 0.9 となるように設定されることが多く、MTD の誤特定リスクを下げるため保守的に早期完了の閾値の推奨値を 0.9 とした。 \hat{p}_j についても DLT が発現していない場合は $\hat{p}_j = \frac{0.5}{n_j+0.5}$ とする。最高用量については、 $p_F(\mathcal{R}|\hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi)) + p_F(\mathcal{E}|\hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi))$ より早期完了の判断を行う。

早期完了の例を図 3.1 を用いて示す。 $p_F(\mathcal{R}|\hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi))$ を計算する。 $\text{Bin}(\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_2}(\phi) \rfloor - 1 - m_j; r, \hat{p}_j)$ は $\text{Bin}(12 - 1 - 8; 3, 0.3) = \text{Bin}(3; 3, 0.3) = 1$ となる。 $\text{Bin}(\lfloor (r + n_j)\lambda_{l_1}(\phi) \rfloor - m_j; r, \hat{p}_j)$ は $\text{Bin}(7 - 8; 3, 0.3) = \text{Bin}(-1; 3, 0.3) = 0$ となる。したがって、 $p_F(\mathcal{R}|\hat{p}_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi)) = 1$ となり閾値 0.9 を超えることから試験を早期完了する。MTD は TTL に一番近い用量 3 となる。なお、次の投与予定の用量の投与経験が無い場合は早期完了の計算を行わない。また、2.1.1.1 で用いた例を使った場合の早期完了法も示す。

4.1.1.1 頻度論の枠組みに基づいた局所ベイズ最適区間デザインの早期完了法

条件は 2.1.1.4 と同じとし、早期完了の閾値は 0.9 とする。

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。
2. 用量 1 の DLT 発現割合は 0.000 であった。用量 1 の維持確率は 0.037

で、閾値 0.9 を下回ったため試験を継続する。表 2.1 から増量の閾値 0.236 を下回っていることから次のコホートの用量を 2 とする。

3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。用量 2 の DLT 発現割合は 0.333 であった。用量 2 の投与量の維持確率は 0.444 で、閾値 0.9 を下回ったため試験を継続する。表 2.1 から増量の閾値 0.236 と減量の閾値 0.358 の間であることから次のコホートの用量を 2 とする。
4. Cohort3 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。予定していた患者全てに投与を終えたため、MTD を特定する。
5. TTL に一番近い DLT 発現割合を持つ用量 2 を MTD とする。

4.1.2 ベイズ論の枠組みに基づいた局所ベイズ最適区間デザインの早期完了法

投与量の維持及び増量の事後確率を考える。DLT 発現確率のパラメータ p_j の事前分布は $Beta(m_j, n_j)$ とする。毒性割合よりは用量調整の意思決定に関係する DLT の発現例数に興味があるため、事後予測分布を考える。投与量の維持及び増量の確率は以下になる。

$$\begin{aligned}
 & p_B(\mathcal{R} | m_j, n_j, r, \lambda_{l1}(\phi), \lambda_{l2}(\phi)) \\
 &= \text{BetaBin}([\!(r + n_j)\lambda_{l2}(\phi)\!] - 1 - m_j; r, m_j, m_j + n_j) \\
 &\quad - \text{BetaBin}([\!(r + n_j)\lambda_{l1}(\phi)\!] - m_j; r, m_j, m_j + n_j)
 \end{aligned}$$

$$p_B(\varepsilon | m_j, n_j, r, \lambda_{l_1}(\phi), \lambda_{l_2}(\phi)) = \text{BetaBin}([(r + n_j) \lambda_{l_1}(\phi)] - m_j; r, m_j, m_j + n_j)$$

BetaBin($a; b, c, d$)は累積二項ベータ分布で試行回数 b 、成功回数 a 、ベータ分布の shape パラメータを c 及び d とする。頻度論の枠組みと比較すると、ベータ二項分布は二項分布と比べ裾が広い。よって、DLT 発現割合が TTL に近いときベータ二項分布の維持確率の方が小さくなる傾向があることが考えられる。

4.1.2.1 ベイズ論の枠組みに基づいた局所ベイズ最適区間デザインの早期完了法

条件は 2.1.1.4 と同じとし、早期完了の閾値は 0.9 とする。

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。
2. 用量 1 の DLT 発現割合は 0.000 であった。用量 1 の維持確率は 0.054 で、閾値 0.9 を下回ったため試験を継続する。表 2.1 から増量の閾値 0.236 を下回っていることから次のコホートの用量を 2 とする。
3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。用量 2 の DLT 発現割合は 0.333 であった。用量 2 の投与量の維持確率は 0.300 で、閾値 0.9 を下回ったため試験を継続する。表 2.1 から増量の閾値 0.236 と減量の閾値 0.358 の間であることから次のコホートの用量を 2 とする。

4. Cohort3 の患者 3 例に用量 2 を投与. DLT が 1 例発現した. 予定していた患者全てに投与を終えたため, MTD を特定する.
5. TTL に一番近い DLT 発現割合を持つ用量 2 を MTD とする.

4.2 大域ベイズ最適区間デザインの早期完了

大域 BOIN デザインの早期完了法は局所 BOIN デザインの早期完了法とほとんど変わらない. しかし, 大域 BOIN デザインは投与例数に応じて用量調整のための区間が変動する点が局所 BOIN デザインと異なる. 大域 BOIN デザインにおいて投与の維持を示す区間は投与例数に応じて狭くなっていくので, 用量調整の閾値は投与済みの例数と残りの例数の和に基づいて算出する. 頻度論の枠組みでは投与量の維持の確率は $p_F(\mathcal{R}|\hat{p}_j, r, \lambda_{g1}(\phi, r + n_j), \lambda_{g2}(\phi, r + n_j))$, 増量の確率は $p_F(\mathcal{E}|\hat{p}_j, r, \lambda_{g1}(\phi, r + n_j), \lambda_{g2}(\phi, r + n_j))$ となる. ベイズ論の枠組みでは, 投与量の維持の確率は $p_B(\mathcal{R}|m_j, n_j, r, \lambda_{g1}(\phi, r + n_j), \lambda_{g2}(\phi, r + n_j))$, 増量の確率は $p_B(\mathcal{E}|m_j, n_j, r, \lambda_{g1}(\phi, r + n_j), \lambda_{g2}(\phi, r + n_j))$ となる.

大域 BOIN デザインの早期完了も累積二項分布や累積ベータ二項分布を計算することで判断することができる. 事前に定められた閾値 t を用いて, $p_F(\mathcal{R}|\hat{p}_j, r, \lambda_{g1}(\phi, r + n_j), \lambda_{g2}(\phi, r + n_j)) > t$ や

$p_B(\mathcal{R} | m_j, n_j, r, \lambda_{g1}(\phi), \lambda_{g2}(\phi)) > t$ の場合に臨床試験を完了させる。

4.2.1 頻度論の枠組みに基づいた大域ベイズ最適区間デザインの早期完了法

条件は 2.1.1.4 と同じとし，早期完了の閾値は 0.9 とする。

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。
2. 用量 1 の DLT 発現割合は 0.000 で，用量 1 の維持確率は 0.207 で，閾値 0.9 を下回ったため試験を継続する。表 2.2 から増量の閾値 0 以下であることから次のコホートの用量を 2 とする。
3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。用量 2 の DLT 発現割合は 0.333 であった。用量 2 の投与量の維持確率は 0.963 で，閾値 0.9 を上回るため臨床試験を終了する。用量調整の推移は図 4.1 になる。
4. TTL に一番近い DLT 発現割合を持つ用量 2 を MTD とする。

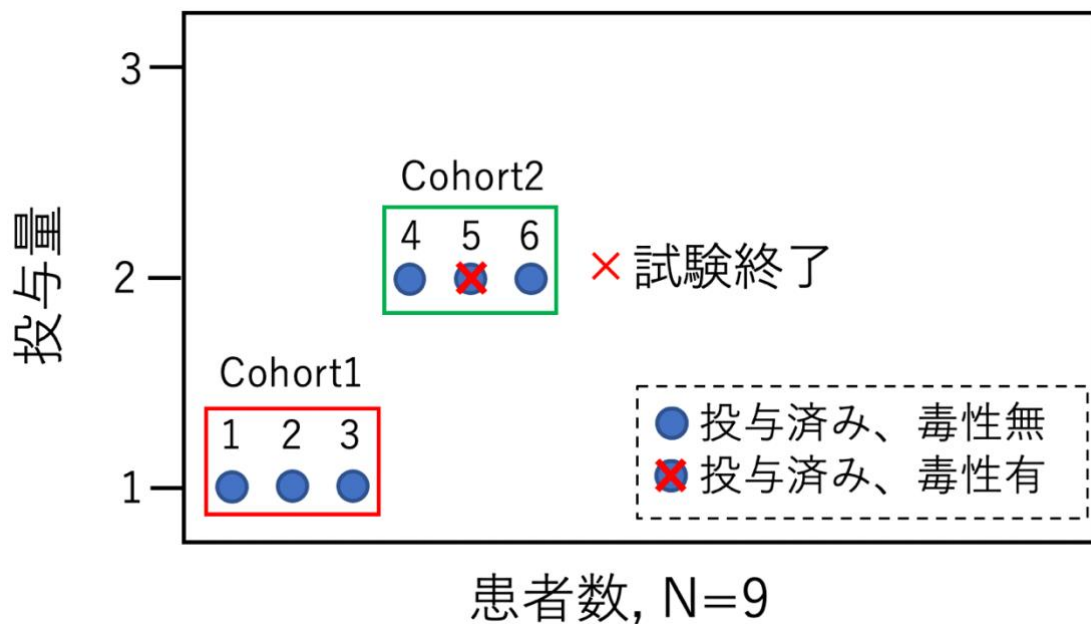


図 4.1 早期完了法を用いた大域ベイズ最適区間デザインの用量調整

4.2.2 ベイズ論の枠組みに基づいた大域ベイズ最適区間デザインの早期完了法

条件は 2.1.1.4 と同じとし，早期完了の閾値は 0.9 とする。

1. Cohort1 の患者 3 例に用量 1 を投与。DLT が発現しなかった。
2. 用量 1 の DLT 発現割合は 0.000 で，用量 1 の維持確率は 0.208 で，閾値 0.9 を下回ったため試験を継続する。表 2.2 から増量の閾値 0 以下であることから次のコホートの用量を 2 とする。
3. Cohort2 の患者 3 例に用量 2 を投与。DLT が 1 例発現した。用量 2 の DLT 発現割合は 0.333 であった。用量 2 の投与量の維持確率は 0.950 で，

閾値 0.9 を上回るため臨床試験を終了する。用量調整の推移は図 4.1 になる。

4. TTL に一番近い DLT 発現割合を持つ用量 2 を MTD とする。

4.3 シミュレーション研究

シミュレーション研究はがん第 I 相用量探索試験の早期完了の性能を確認することを目的に実施する。早期完了により投与例数が減少することが重要なため、平均投与例数を算出する。加えて、精度を確認するため MTD 特定率も算出する。各用量の真の DLT 反応パターンは固定した場合と恣意性を除くため Paoletti et al. [30] を参考に毎回ランダムに設定した場合の二つのパターンを適用した。用量は 5 段階、 ϕ は 0.3、サンプルサイズは 36、そして早期完了の閾値は 0.9 とした。適用したデザインは局所 BOIN (LBOIN)、頻度論の枠組みに基づいた早期完了法を適用した局所 BOIN (EC-LBOIN-F)、ベイズ論の枠組みに基づいた早期完了法を適用した局所 BOIN (EC-LBOIN-B)、大域 BOIN (GBOIN)、頻度論の枠組みに基づいた早期完了法を適用した大域 BOIN (EC-GBOIN-F)、ベイズ論の枠組みに基づいた早期完了法を適用した Global BOIN (EC-GBOIN-B)、CRM、二分木法により早期完了を適用した CRM (EC-CRM-BT)、3+3 デザインである。LBOIN 及

び GBOIN において、枠組みを区別せずに述べる場合は-F 及び-B を除く。

EC-LBOIN 及び EC-GBOIN は早期完了を判断する時の投与量について 6 例以上投与した場合とする。EC-GBOIN-F に関しては MTD 特定率の変化を確認するため早期完了の判断を 9 例以上投与した場合も追加で検証し、EC-GBOIN-F*と表記した。3+3 デザインは最高用量について DLT が発現しない場合でも 6 例の投与を必須とした。CRM の DLT の用量反応モデルは $p_j = a_j^{\exp(\beta)}$ とし、 β は未知パラメータである。スケルトン \mathbf{a} は Lee and Cheung [14] によって提案された $\mathbf{a} = (0.01, 0.08, 0.25, 0.46, 0.65)$ を採用した。用量反応モデルの解析はベイズ流に解析を行い、 β の事前分布は Lee and Cheung [14] によって提案された $\mathcal{N}(0, 1.24^2)$ とした。EC-CRM-BT に対して、早期完了を判断するための確率が二つあるので、それぞれに対して評価を行う。一つ目は次のコホートの投与量と最終投与量が全く同じになる確率 $\mathcal{P}_1(k) = p(x_k = x_N)$ を用いた EC-CRM-BT1 である。二つ目は次のコホート以降最後まで同じ投与量になる確率 $\mathcal{P}_2(k) = p(x_k = x_{k+1} = \dots = x_N)$ を用いた EC-CRM-BT2 である。本シミュレーションにおいて、用量の 2 段階以上の増減は禁止とした。また、早期完了を評価するため安全性の観点からの臨床試験の中止は行わなかった。シミュレーション回数は 10,000 回とした。ただし、EC-CRM-BT は計算負荷が非常にかかるため早期完了の判断は残り 6 例からとし、シ

シミュレーション回数は 1,000 回とした。まず初めに DLT 反応パターンを固定した場合のシミュレーション結果を紹介する。

4.3.1 シミュレーション 1 (毒性反応パターンが固定)

二つの固定された毒性反応パターンの下でシミュレーション結果を紹介する。一つ目のシナリオ A は MTD が用量 d_4 の場合で最高用量は安全性の観点から受け入れられない用量である。2つ目のシナリオ B は DLT がほとんど見られない場合である。近年、バイスペシフィック抗体のように比較的安全だと考えられる抗がん剤が開発されているので、シナリオ B ではあまり DLT が見られない場合に臨床試験を早期に完了させられるかを確認する。各シナリオの毒性反応パターンを表 4.1 に示した。

表 4.1 二つのシナリオに対する各用量の真の毒性発現割合

	d_1	d_2	d_3	d_4	d_5
シナリオ A	1%	5%	10%	25%	60%
シナリオ B	0.1%	0.2%	0.5%	1%	5%

シミュレーション結果は表 4.2 にまとめた。

表 4.2 シミュレーション結果 (毒性反応パターンが固定)

	シナリオ A		シナリオ B	
	MTD 特定率	平均投与例数	MTD 特定率	平均投与例数
LBOIN	77%	36.0	95%	36.0
EC-LBOIN-F	76%	35.5	96%	18.3
EC-LBOIN-B	76%	35.5	96%	18.3
GBOIN	78%	36.0	96%	36.0
EC-GBOIN-F	70%	27.0	96%	18.3
EC-GBOIN-F*	73%	27.7	96%	21.3
EC-GBOIN-B	73%	34.6	96%	18.4
CRM	82%	36.0	99%	36.0
EC-CRM-BT1	80%	32.0	99%	30.0
EC-CRM-BT2	82%	32.2	99%	30.0
3+3	51%	17.1	97%	18.2

シナリオ A の結果について、MTD 特定率は 3+3 デザインを除いて大きな差がないことが確認できた。LBOIN が投与量を維持することに保守的なため、

EC-LBOIN はほとんど投与例数が減らすことができず早期完了ができていないことがわかった。EC-GBOIN-F については、平均投与例数は他の BOIN デザインよりも少ないが、MTD 特定率も落ちることがわかった。そこで、早期完了の判断を 9 例以上にした場合は平均投与例数がほとんど変わることなく MTD 特定率が上がることを確認できた。EC-GBOIN は EC-LBOIN に比べ全体的に平均投与例数が少ないことがわかった。理由としては、GBOIN は投与例数が少ないときに投与を維持するための区間が広いためである。

シナリオ B の結果については、MTD 特定率がどのデザインでも変わらなかった。EC-LBOIN と EC-GBOIN はシナリオ A と比べて投与被験者数が非常に減っていることがわかる。また、投与例数が少ない分、試験期間も大幅に短縮することができると思う。

シナリオ A とシナリオ B の結果から EC-LBOIN と EC-GBOIN はほとんど MTD 特定率を下げることなく平均投与例数が減らせることがわかった。EC-CRM-BT デザインも同じ傾向は確認したが、残りの被験者数が多い場合に計算負荷が増大する。例えば、シナリオ B において 18 例の被験者が残っている場合に計算回数は $\sum_{i=1}^{18} 2^{i-1} = 262143$ となり、実際に計算するのは非常に難しいかもしれない。

4.3.2 シミュレーション 2 (毒性反応パターンが毎回ランダム)

シミュレーション 1 のシナリオは真の DLT 反応割合が固定されているためシミュレーション 2 では恣意性をなくすことを目的に Paolatti et al [29] を参考に毎回 DLT 反応パターンがランダムに生成されるシミュレーションを実施する。DLT 反応パターンの生成手順は以下になる。

1. MTD を 5 用量の中から一様な確率でランダムに選択する。
2. MTD として選ばれた用量の真の DLT 発現確率を $p_j = \Phi(\varepsilon_j)$,
 $\varepsilon_j \sim \mathcal{N}(\Phi^{-1}(\phi), 0.05^2)$ とする。
3. MTD の一つ下の用量及び一つ上の用量の真の DLT 発現確率を $p_{j-1} = \Phi(\Phi^{-1}(p_j) + (\Phi^{-1}(2\phi - p_j) - \Phi^{-1}(p_j))I(p_j > \phi) - \varepsilon_{j-1}^2)$, $p_{j+1} = \Phi(\Phi^{-1}(p_j) + (\Phi^{-1}(2\phi - p_j) - \Phi^{-1}(p_j))I(p_j < \phi) + \varepsilon_{j+1}^2)$,
 $\varepsilon_{j-1} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.35^2)$, $\varepsilon_{j+1} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.35^2)$ とする。
4. MTD から二つ以上離れている場合は $k \geq 2$ として, $p_{j-k} = \Phi(\Phi^{-1}(p_{j-k+1}) - \varepsilon_{j-k}^2)$, $p_{j+k} = \Phi(\Phi^{-1}(p_{j+k-1}) + \varepsilon_{j+k}^2)$,
 $\varepsilon_{j-k} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.35^2)$, $\varepsilon_{j+k} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.35^2)$ とする。

μ は各用量間の真の DLT 割合の差を示している。 μ が 0.1, 0.5, 1.0 の場合で検証した。 μ が小さいほど DLT 割合の差が縮まるため MTD を特定するのが難しくなる。

シミュレーション結果は表 4.3 にまとめた。

表 4.3 シミュレーション結果（毒性反応パターンが毎回ランダム）

	$\mu = 0.1$		$\mu = 0.5$		$\mu = 1$	
	MTD 特 定率	平均投 与例数	MTD 特 定率	平均投 与例数	MTD 特 定率	平均投 与例数
LBOIN	35%	36.0	53%	36.0	85%	36.0
EC- LBOIN-F	34%	35.0	53%	34.4	85%	34.0
EC- LBOIN-B	34%	35.0	53%	34.4	85%	34.0
GBOIN	33%	36.0	51%	36.0	84%	36.0
EC- GBOIN-F	31%	18.3	47%	20.4	81%	22.7
EC- GBOIN- F*	33%	23.8	50%	25.8	83%	27.1
EC- GBOIN-B	33%	30.9	51%	31.4	84%	31.4
CRM	32%	36.0	52%	36.0	85%	36.0

EC-CRM- BT1	34%	31.1	54%	31.3	86%	31.5
EC-CRM- BT2	32%	31.2	51%	31.5	85%	31.6
3+3	26%	9.4	46%	9.5	51%	8.9

$\mu = 0.1$ の結果に関しては、MTD 特定率にほとんど差がないことが確認された。EC-GBOIN-F は MTD 特定率をほとんど下げることなく投与例数を GBOIN と比べて 50%減らせることが確認できた。

$\mu = 0.5$ の結果に関しても MTD 特定率にほとんど差がないことが確認された。EC-GBOIN-F は GBOIN と比べて投与例数を 40%減少させることが確認できたが 3+3 デザインと MTD 特定率はあまり変わらないことが確認できた。

$\mu = 1$ の投与量間で DLT 割合の差が大きい場合は、3+3 デザインの MTD 特定率が低く、他のデザインは MTD 特定率が高いことが確認された。EC-GBOIN-F は GBOIN と比べて投与例数を 30%減少させつつ MTD 特定率が維持されていることを確認した。

早期完了法を適用したデザインの中では EC-GBOIN-F が真の MTD 特定

率を維持しつつ投与例数を下げることができることを確認した。ただし、EC-GBOIN-F は早期完了法を用いたデザインの中で MTD 特定率が一番小さいため必要に応じて EC-GBOIN-F*を用いることで投与例数を減らしつつも MTD 特定率を他のデザインと近づけることを検討する必要がある。3+3 デザインは投与量間で DLT 割合の差が小さい場合は MTD 特定率が他のデザインと大きく変わらなかったが、DLT 割合の差が大きい場合は MTD 特定率が他のデザインより低いことがわかった。DLT 割合の差が小さい場合は MTD の特定を誤った場合でも次相試験への影響は小さいかもしれないが DLT 割合の差が大きい場合に MTD 特定率をコントロールできないことは大きな問題である。

第5章 モデル補助デザインの早期完了法

ベイズ区間最適デザインの早期完了法は BOIN デザインの増量・減量の閾値割合を用いており，増量・減量の閾値割合を持たない mTPI デザインやキーボードデザインには早期完了法が適用できない．本章では，mTPI デザインやキーボードデザインも含むモデル補助デザインの早期完了法を提案する．

BOIN デザインは局所 BOIN デザインと大域 BOIN デザインがあるが，大域 BOIN デザインは真の MTD より大きい用量を投与することが多いことで知られている [19]．ここからは局所 BOIN デザインのみを扱い，局所 BOIN デザインを BOIN デザインと呼ぶ．まずは，mTPI デザイン及キーボードデザインを紹介する．

修正済み毒性確率区間デザイン

修正済み毒性確率区間デザイン (modified toxicity probability interval, mTPI) は DLT 割合について，DLT 割合が TTL より低い区間 $(0, \delta_1]$ ，DLT 割合が TTL に近い区間 (δ_1, δ_2) ，DLT 割合が TTL より高い区間 $[\delta_2, 1)$ を考える．通常， $\delta_1 = TTL - 0.05$ ， $\delta_2 = TTL + 0.05$ とする．DLT の発現数は二項分布に従うとし， $m_i | n_j, p_j \sim \text{Binom}(n_j, p_j)$ を満たすとする．DLT 割合のパラメータ p_j は無情報事前分布に従うとし， $p_j \sim \text{Beta}(1, 1)$ を仮定し，事後分布は

$p_j | n_j, m_i \sim \text{Beta}(m_j + 1, n_j - m_i + 1)$ となる。3つの区間の確率の大小を比較することで用量調整を考える。3つの区間の確率を以下のように定義される。

$$\text{区間 1} = \Pr(p_j \in (0, \delta_1]) / \delta_1$$

$$\text{区間 2} = \Pr(p_j \in (\delta_1, \delta_2)) / (\delta_2 - \delta_1)$$

$$\text{区間 3} = \Pr(p_j \in [\delta_2, 1)) / (1 - \delta_2)$$

区間1が一番大きい場合は、現在の用量の DLT 割合が低いと考え次のコホートの用量を増量する。区間2が一番大きい場合は現在の用量の DLT 割合が TTL に近いと考え次のコホートの用量を現在の用量とする。区間3が一番大きい場合は現在の用量の DLT 割合が高いと考え次のコホートの用量を減少する。

キーボードデザイン

mTPI デザインは投与量の維持割合が高く、TTL より DLT 割合が高い用量について投与が継続され続ける傾向がある[29]。そこで、TTL より高い DLT 割合を持つ用量の投与を防ぐために mTPI デザインの区間を細分化した方法が提案された。細分化した区間をキーボードのように見立て、ターゲットキーとして、区間($TTL - 0.05$, $TTL + 0.05$)を考える。前後に長さ 0.1 の区間を与える。各区間について、ベータ事後分布の確率を比較し、ターゲットキー

の左側の区間の確率が最大であれば次のコホートの用量を増量し，ターゲットキーの確率が最大の場合は次のコホートの用量を維持し，ターゲットキーの左側の区間の確率が最大であれば次のコホートの用量を減量する．mTPI デザインと比べて過量投与を防ぐ理由として，mTPI デザインでは区間幅で区間確率を調整することから用量維持を表す区間2が最大を取る傾向が強くなったと考える．

モデル補助デザインの早期完了法は増量が判断される DLT 数と減量が判断される DLT 数に基づいて行う．BOIN デザイン，mTPI デザイン，キーボードデザインの用量調整表を以下表 5.1 にまとめた．

表 5.1 モデル補助デザインの用量調整表

		現在の投与例数					
		3	6	9	12	15	18
BOIN	増量される DLT 数	0	1	2	2	3	4
	減量される DLT 数	2	3	4	5	6	7
mTPI	増量される DLT 数	0	1	1	2	2	3
	減量される DLT 数	2	3	4	5	7	8
キーボード	増量される DLT 数	0	1	2	2	3	4

	減量される DLT 数	2	3	4	5	6	7
--	-------------	---	---	---	---	---	---

$n_j + r$ 例が投与されたときの減量が判断される最小例数を D_{n_j+r} , $n_j + r$ 例が投与されたときの増量が判断される最大例数を E_{n_j+r} とする. 例えば, BOIN デザインを適用した試験でサンプルサイズが 21, 12 例の患者に投与が行われたとする. 残りの投与例 r は 9 例になる. 現在の投与量が投与された例数 n_j は 9 例とし, DLT 発現者数 m_j は 3 例とする. この場合に D_{n_j+r} は $D_{18} = 7$ で, E_{n_j+r} は $E_{18} = 4$ となる.

5.1 早期完了法

モデル補助デザインの早期完了は以下の用量維持確率が閾値を超えた場合に判断することを初めて提案する.

$$\text{BetaBin}\left(D_{n_j+r} - 1 - m_j \mid r, m_j, n_j - m_j\right) - \text{BetaBin}\left(E_{n_j+r} - m_j \mid r, m_j, n_j - m_j\right)$$

$D_{n_j+r} - 1 - m_j$ は残りの投与例 r に対して減量が判断されない最大の DLT 数を示す. つまり, $\text{BetaBin}\left(D_{n_j+r} - 1 - m_j \mid r, m_j, n_j - m_j\right)$ は r に対して減量が

判断されない確率を示す. ただし, 減量が判断されない確率は増量確率も含むことから残りの r 例で増量される確率 $\text{BetaBin}\left(E_{n_j+r} - m_j \mid r, m_j, n_j - m_j\right)$ で

差を取ることで用量の維持確率が計算される. 用量の維持確率が閾値を超え

た場合に早期完了を判断する。閾値は 0.4 を推奨する。閾値 0.4 を推奨値とした理由は、BOIN デザインにおいて用量維持の確率が最大でも 0.4 であることから保守的に 0.4 とした。加えて、閾値が 0.35 及び 0.45 について早期完了の性能を付録 B-1 にまとめた。0.35 及び 0.45 の結果と比べ閾値 0.4 の性能が一番安定していることを確認した。

最高用量は、増量と判断される確率を考える必要がないことから減量しない確率 $\text{BetaBin}(D_{n_j+r} - 1 - m_j | r, m_j, n_j - m_j)$ が閾値を超えた場合に早期完了する。閾値は用量の維持確率に加え増量と判断される確率も加わることから用量維持確率の閾値 0.4 の 2 倍の 0.8 を推奨値とする。最低用量においても同様に増量しない確率 $1 - \text{BetaBin}(E_{n_j+r} - m_j | r, m_j, n_j - m_j)$ が閾値 0.8 を超えた場合に早期完了を行う。

5.2 二つの実際の臨床試験の早期完了

モデル補助デザインは比較的新しいデザインのため、適用された試験が完了していない。そこで、モデル補助デザインに似た CRM デザインを適用した 2 つの試験を対象に早期完了法を適用する。

5.2.1 TBCRC 024 試験

TBCRC 024 試験[31]は外科的完全切除後の炎症性または局所再発乳がん患者の胸壁および局所リンパ節を対象とした第 I 相用量探索試験である。本試

験の主要な目的は、胸壁およびリンパ節への放射線治療と併用する veliparib の MTD を決定することであった。投与量は 50mg, 100mg, 150mg, 200mg の 4 用量, 最大サンプルサイズは 30 例, 目標 DLT レベルは 30% であった。治療を受けた患者数 n および各用量での DLT 発現者数 n_{DLT} は, 50mg ($n = 3, n_{DLT} = 0$), 100mg ($n = 6, n_{DLT} = 2$), 150mg ($n = 12, n_{DLT} = 2$), 200mg ($n = 9, n_{DLT} = 1$) であった。なお, TBCRC 024 試験[31]からは各コホートの DLT 発現状況を確認することはできなかったが, 200mg では DLT が 1 例しか観察されていないため, 200mg 投与後は減量されなかったと推測した。

200mg の初回投与開始後において, 早期完了を検討する。200mg は最高用量であるため, 用量維持確率は減量しない確率として算出し, 早期完了を判断するための閾値は 0.8 とした。各患者の DLT の発現状況が確認できないため, 最初のコホートで DLT が発生したケースと, 2 回目以降のコホートで DLT が発生したケースの 2 つのケースを考える。

1 つ目の最初のコホートで DLT が発現したケースは, 最初のコホート

($n = 3, n_{DLT} = 1, r = 6$) に対して, mTPI, Keyboard, BOIN の 3 つのデザインの用量維持確率はいずれも 0.429 であった。用量維持確率は 0.8 を下回るため, 試験は継続される。次のコホート ($n = 6, n_{DLT} = 1, r = 3$) では

DLT が発生しなかったため、mTPI、キーボード、BOIN デザインの 3 つの用量維持確率はすべて 0.971 となり、0.8 の閾値を超えたため、試験は早期に完了し、デザインのルールに従って MTD が特定される。このケースでは、予定していたサンプルサイズに対して、治療を受ける患者の数を 3 人減らすことが確認された。

2 つ目のケースとして、2 番目以降のコホートで DLT が観察された場合を考える。最初のコホート ($n = 3, n_{DLT} = 0, r = 6$) で DLT が発生しなかった場合、mTPI、Keyboard、BOIN デザインの 3 つの用量維持確率はすべて 0.972 であり、維持確率が 0.8 を超えているため、試験を早期に完了し、デザインのルールに従って MTD を決定する。この 2 つ目のケースでは、予定していたサンプルサイズに対して、治療を受ける患者数を 6 例減らすことが確認できた。

5.2.2 VIOLA 試験

VIOLA 試験[32]は、CRM デザインを用いた第 I 相用量設定試験である。この CRM デザインでは同じ用量 A で 12 例の患者に投与を終えた後に用量 A の毒性割合に関する事後確率が TTL に一番近い場合は試験を早期に完了するというルールが設けられていた。VIOLA 試験の目的は、移植後の再発に

対するレナリドミド (LEN) とアザシチジン (AZA) の併用投与の忍容性と活性を調べることであった。投与量は、AZA (75mg/m²) 単独投与と、AZA (75mg/m²) に LEN を 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg, 25mg, 35mg を併用した用量であった。開始用量は、LEN の 5mg であった。サンプルサイズは 30、目標 DLT レベルは 20% であった。治療を受けた患者数と各用量での DLT は、LEN 5mg ($n = 3, n_{DLT} = 0$), 10mg ($n = 3, n_{DLT} = 0$), 15mg ($n = 2, n_{DLT} = 0$), 25mg ($n = 13, n_{DLT} = 2$) であった。25mg が 12 人以上の患者に投与され、25mg での事後 DLT 確率が目標 DLT レベルに最も近かったため、試験を終了した。

早期完了を検討する。LEN の 5mg から 15mg の用量では DLT が発生しなかったため、LEN の 25mg の用量 ($n = 13, n_{DLT} = 2$) に焦点を当てる。25mg の最初のコホート ($n = 3, n_{DLT} = 1, r = 19$) については、キーボードデザインと BOIN デザインの 2 つの用量維持確率は 0.100、mTPI の用量維持確率は 0.200 であった。すべての確率が閾値 0.4 を下回るため、試験を継続する。2 番目のコホート ($n = 6, n_{DLT} = 1, r = 16$) では、キーボードデザインと BOIN デザインの 2 つの用量維持確率は 0.209 となり、0.4 を下回ったため、試験は継続される。一方で、mTPI デザインの用量維持確率は 0.425 で、閾値 0.4 を超えたため試験は早期完了され、MTD が選択され

る。早期完了法を用いた mTPI デザインでは、予定していたサンプルサイズから 16 例の投与患者が減少することが確認された。3 つ目のコホート ($n = 9, n_{DLT} = 2, r = 13$) および 4 つ目のコホート ($n = 13, n_{DLT} = 2, r = 9$) において、キーボードデザインと BOIN デザインのそれぞれのコホートに対する用量維持確率は、0.299 と 0.339 であった。この確率はいずれも閾値 0.4 を下回るため試験は継続される。4 つ目のコホートの結果について、キーボードデザイン及び BOIN デザインは次のコホートで増量を示した。35mg が投与されていないため確定的な結論は出せないが、CRM デザインにおける 25mg の事後 DLT 割合は 15.3%であり、投与を継続することで用量が増加し、35mg が MTD として選択されていた可能性があることが推測された。

5.3 シミュレーション研究

5.3.1 シミュレーション設定

シミュレーションにより、CRM, mTPI, キーボード, BOIN の各デザインについて、9 つのデザインと比較し、早期完了の性能を確認する。9 つのデザインは 3+3, CRM, 早期完了法を適用した CRM (CRM-EC), mTPI, 早期完了法を適用した mTPI (mTPI-EC), Keyboard, 早期完了法を適用した Keyboard (Keyboard-EC), BOIN, 早期完了法を適用した BOIN

(BOIN-EC) である。計画された最大サンプルサイズは 36、用量レベルは 6、目標 DLT レベルは 30%とする。各用量の DLT 発現割合については、7 つの固定シナリオと 3 つのランダムシナリオに基づいて設定する。ランダムシナリオは、恣意性を取り除くために各用量における真の DLT 発現割合と真の MTD をランダムに生成したものである。固定シナリオおよびランダムシナリオの詳細は、付録 B-2 及び付録 B-3 に示した。固定シナリオ 1 では、バイスペシフィック抗体で観られるような DLT がほとんど発現しないケースを想定している。固定シナリオ 1 の目的は、高い確率で試験を早期に終了させることができるかを確認することである。固定シナリオ 2~7 では、最大投与量から最小投与量の順に MTD を設定する。各デザインの詳細な説明は付録 B-4 に示した。各手法に対して以下項目を評価した。

評価項目

1. 真の MTD の特定割合 (Percentage of the correct MTD selection, PCMS)
2. 早期完了割合
3. 平均投与例数
4. サンプルサイズに対する投与例数の減少数
5. 固定シナリオにおける各用量での MTD の選択割合

5.3.2 シミュレーション結果

7つの固定シナリオにおける真の MTD の特定確率 (PCMS) を示す。

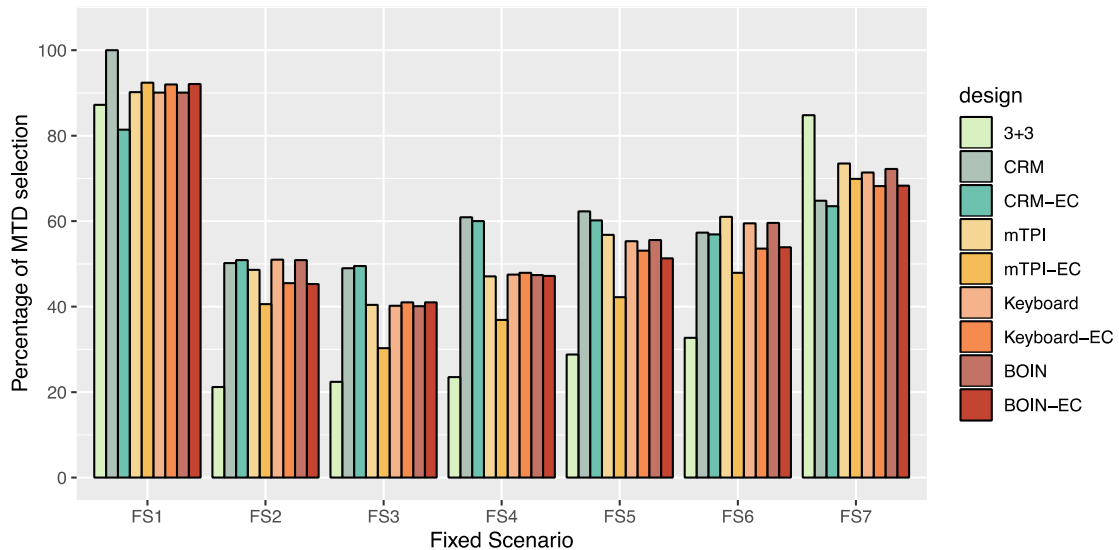


図 5.1 固定シナリオにおける真の MTD の特定割合

Keyboard-EC と BOIN-EC の PCMS は、早期完了を適用しない結果とほとんど同じであった。すべてのデザインにおけるすべての用量の MTD の選択割合は付録 B-5 に示した。mTPI-EC の PCMS は、早期完了法を用いた他の設計に比べて約 10% 低かった。固定シナリオ 1 では、CRM-EC の PCMS が約 20% 低かった。なお、他の固定シナリオでは CRM-EC の PCMS は、CRM とほぼ同じ精度であった。特に、CRM は、固定シナリオ 1, 3, 4, 5 で良好な性能を示した。3+3 デザインは、固定シナリオ 7 を除

き、他の固定デザインに比べて PCMS が 20~40%低かった。付録 B-5 からわかるように 3+3 デザインは正しい MTD よりも低い用量を選択する傾向があり、MTD が最低用量である固定シナリオ 7 では、3+3 デザインの PCMS は他のデザインに比べて 10~20%高かった。

3つのランダムシナリオの結果を示す。

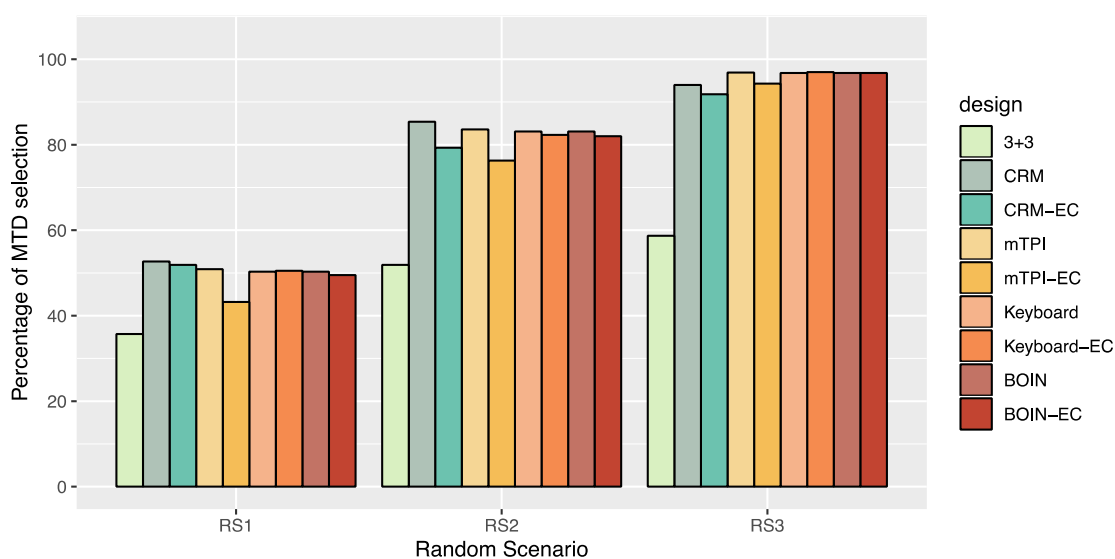
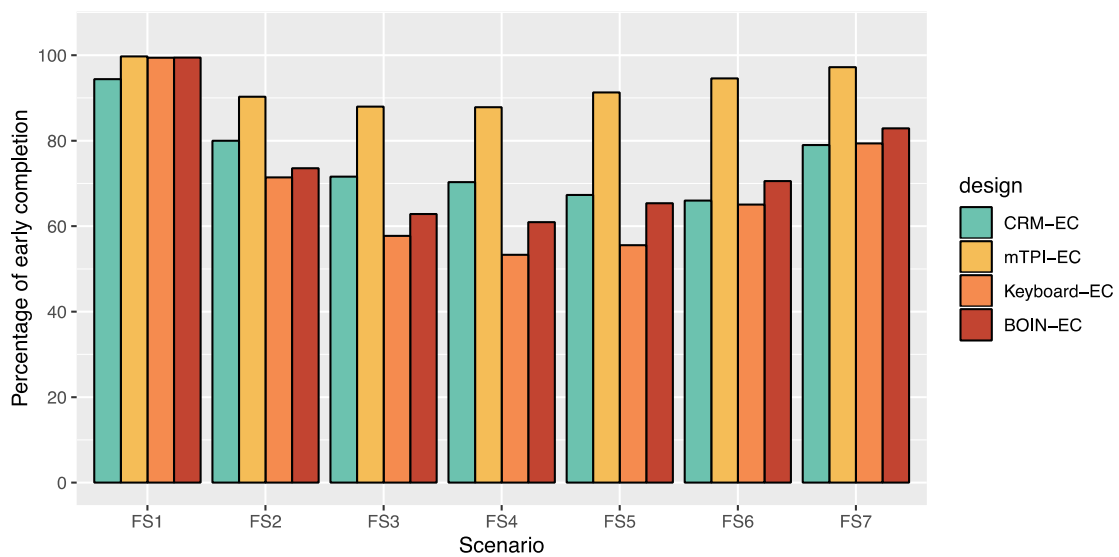


図 5.2 ランダムシナリオにおける真の MTD 特定割合

3+3 デザインを除くすべてのデザインの PCMS は、3+3 デザインよりも 15~35%高かった。Keyboard-EC および BOIN-EC の PCMS は、Keyboard 及び BOIN とほぼ同じであった。mTPI-EC デザインの PCMS は、mTPI よりも約 2~7%低くかった。CRM-EC デザインの精度は、CRM デザイン とほぼ同じであった。

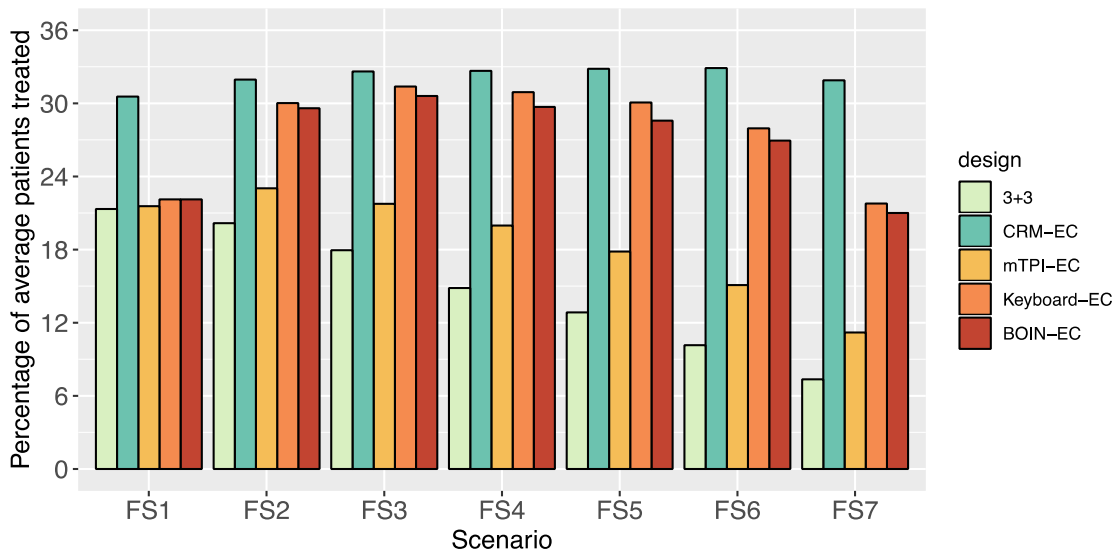
7つの固定シナリオについて早期完了割合、平均投与例数、サンプルサイズからの投与例数の減少数を示す。

[早期完了割合]



FS1: Fixed Scenario 1; FS2: Fixed Scenario 2; FS3: Fixed Scenario 3; FS4: Fixed Scenario 4; FS5: Fixed Scenario 5; FS6: Fixed Scenario 6; and FS7: Fixed Scenario 7.
EC: Design using early completion.

[平均投与例数]



[サンプルサイズからの投与例数の減少数]

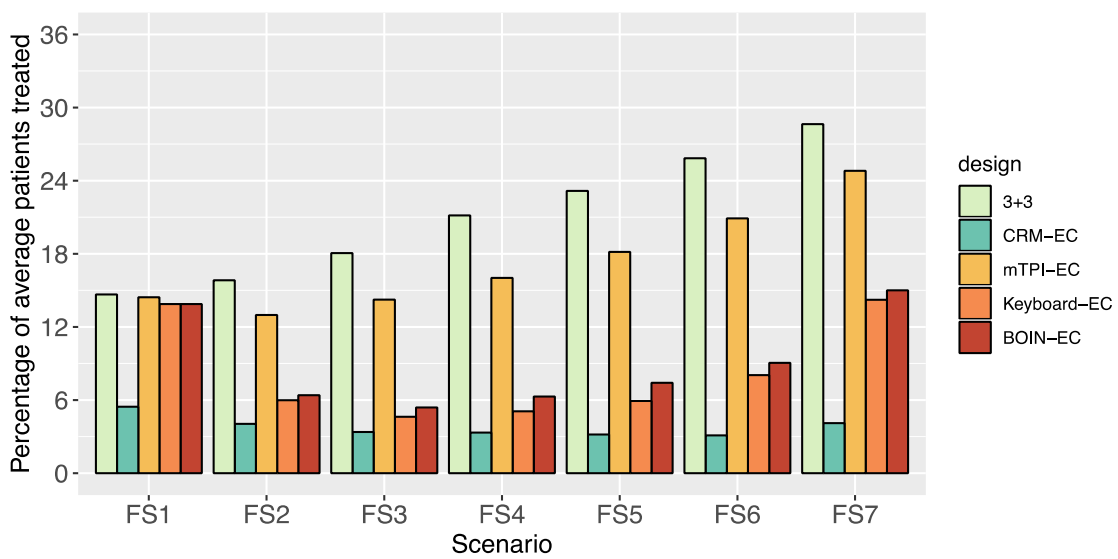


図 5.3 固定シナリオにおける早期完了割合, 平均投与例数, サンプルサイズからの投与例数の減少数

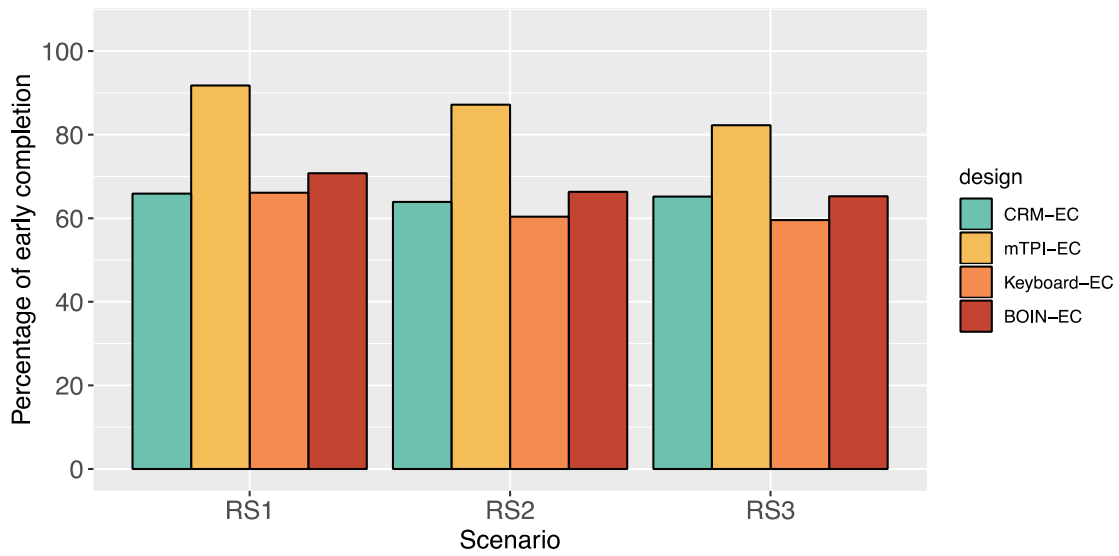
早期完了割合は、Keyboard-EC では 53.3～99.4%，BOIN-EC では 60.9～99.5%，mTPI-EC では 80%以上と、いずれのシナリオでも 50%を超えていた。固定シナリオ 1 では、ほぼすべての試験が早期に終了した。

Keyboard-EC と BOIN-EC は、MTD が中用量に近づくとつれ、早期終了の割合が低かった。

3+3 デザインでは、平均投与例数が最も少なかった。mTPI-EC は、他のデザインに比べて平均投与例数が少なかった。投与例数のヒストグラムを付録 B-7 及び付録 B-8 に示した。サンプルサイズからの投与例数の減少率は、mTPI-EC が最も高く 13～24.8 例（減少率は 36.0～68.9%）であり、Keyboard-EC は 4.6～14.2 例（減少率は 12.8～39.5%）、BOIN-EC は 5.4 例～15 例（減少率は 15.0～41.7%）であった。

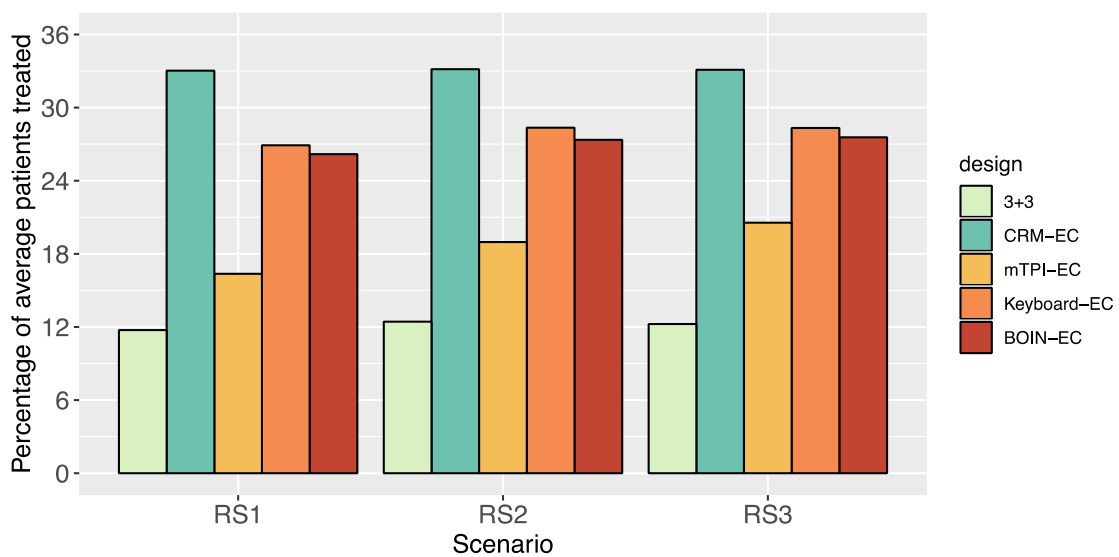
3つのランダムシナリオにおいて、

[早期完了割合]



RS1: Random Scenario 1; RS2: Random Scenario 2; and RS3: Random Scenario 3. EC: Design using early completion.

[平均投与例数]



[サンプルサイズからの投与例数の減少数]

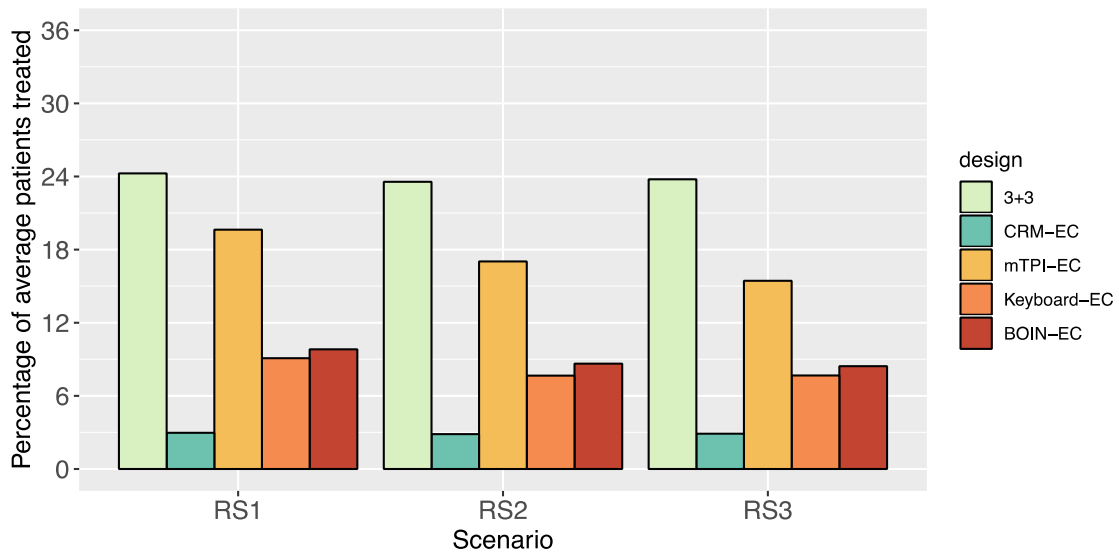


図 5.4 ランダムシナリオにおける早期完了割合，平均投与例数，サンプルサイズからの投与例数の減少数

mTPI-EC の早期完了の割合は 82.3-91.8% と非常に高かった。他のデザインの早期完了の割合はいずれも 60% 程度であった。サンプルサイズに対する投与患者数の減少数は，mTPI-EC が最も高く，15.4~19.6 例（42.9~54.6%）であった。Keyboard-EC と BOIN-EC の減少数は 7.7~9.8 例（21.3~27.3%）であった。

第6章 考察

6.1 主な研究結果

本論文では、がん第I相用量探索試験のBOINデザイン及びモデル補助デザインについて投与量の維持確率を初めて導出することで、新たな早期完了法を提案した。早期完了法では、MTDが十分な精度で推定された場合に試験の早期完了の実現を可能とする方法である。MTDが十分な精度で推定されることを評価するため、試験の途中データを用いて未投与の症例の投与量が維持判断される確率を使用する。

BOINデザインの早期完了に対して、投与量の維持確率について頻度論の枠組みに従った二項分布を用いた方法とベイズ論の枠組みに従ったベータ二項分布を用いた方法の二つを提案した。頻度論の枠組みに従った二項分布を用いた方法は、途中まで得られたデータからDLT発現割合を推定し、推定されたDLT発現割合に基づいて残りの投与例について現在の投与量が維持される確率を計算する。ベイズ論の枠組みに従ったベータ二項分布を用いた方法は、途中まで得られたデータをベータ事前分布のハイパーパラメータに設定し、ベータ二項分布から残りの投与例について現在の投与量が維持される確率を計算する。いずれの方法でも、投与量の維持確率が事前に定めた閾

値を超える場合に試験は早期完了される。様々な DLT 反応割合のパターンを用いたシミュレーションを通して、MTD 特定率を維持しつつ投与例数を減らせることが確認できた。

モデル補助デザインの早期完了法では、ベータ二項事後予測分布を基にした早期完了法を提案した。シミュレーション結果より、真の MTD 特例割合を維持しつつ投与患者を減らせることが確認できた。特に BOIN デザインおよびキーボードデザインに提案した早期完了法を適用しても、ほとんど真の MTD 特定割合が変わることがなく早期完了できることが確認できた。真の MTD 特定割合が変わらないことから真の MTD よりも大きな投与量を MTD と誤特定することも少なかった。また、モデル補助デザインの早期完了法については実際の二つの臨床試験 (TBCRC 024 試験と VIOLA 試験) に対して早期完了の適用を検討した。TBCRC 024 試験ではすべてのモデル補助デザインで早期完了を可能とし、3 例から 6 例の症例を投与することなく試験を早期に完了できることが確認された。VIOLA 試験では、mTPI デザインにおいては 16 例の症例を投与することなく試験が早期に完了できることが確認された。一方で、BOIN デザインとキーボードデザインでは早期完了に至らなかった。ただし、BOIN デザインとキーボードデザインでは VIOLA 試験で特定された MTD よりも高い用量に MTD があることを促す結果とな

った。シミュレーションから、mTPI デザインは早期完了を適用することで MTD 特定割合の若干の低下が確認されており、BOIN デザインとキーボードデザインから真の MTD はより高い用量である可能性が示唆された。

シミュレーションの結果から真の MTD 特定率が安定していた BOIN デザイン及びキーボードデザインの早期完了法を使用することを推奨する。特に用量調整が一番単純な BOIN デザインは運用しやすいため、早期完了法を適用した BOIN デザインが実用的であると考えられる。

サンプルサイズは用量の数の 6 倍として見積もられる [33]。通常、TTL 付近の用量に対して一定の割合で DLT が発現するため、TTL 付近の用量の投与を続けることは倫理的でないという批判もあることから、臨床試験の早期完了は非常に重要である。また、投与例数を減らすことは臨床試験を加速させ、新薬をより早く患者に届けることに貢献する。

6.2 他の研究との比較

O'Quigley [5] は CRM デザインを適用した臨床試験の早期完了法を 2 つ提案している。一つ目は DLT 発現割合の信頼区間を用いた方法である。二つ目は未投与例についてそれぞれ DLT の有無で木を考える二分木法である。信頼区間を用いた方法は臨床試験の早期完了を判断するために必要な投与例

数が多いため、O'Quigley [5]は二分木法を推奨している。二分木法は直近の未投与例から順々に DLT の有無について二分木を作成していき、最後の未投与例まで二分木の作成を続ける。そして、現在の投与量と最後の投与量が等しくなる確率を計算し早期完了を判断する方法である。二分木法の問題として、未投与例の DLT の有無を考えると次に次の未投与例の投与量について用量反応モデルを解析して特定しなければならない。CRM の用量反応モデルはベイズ流の手法をもちいて MCMC を通して解析が行われるため、残りの未投与例が多い場合に計算時間が非常にかかる。例えば n 例の患者が残っている場合に $\sum_{i=1}^n 2^{i-1}$ 回の計算が発生する。また、モデル補助デザインでは毒性割合全体の毒性反応モデルを持たないことからモデル補助デザインへ適用できない。

6.3 提案法の強みと限界

本論文で提案した早期完了法は3つの強みを持つ。1. 臨床試験の早期完了を判断するための計算が簡単である。2. 早期完了を判断するために多くの投与例を求めない。3. MTD 特定率が早期完了を適用しても維持される。モデル補助デザインは用量調整が簡単に行え、実務的なデザインであり、早期完了のための維持確率も簡単に計算で出来ることが望まれる。シミュレーショ

ンを通して早期完了が有効であることから投与例数を減らせることが確認でき、MTD 特定率が維持されることを確認した。

提案法の限界は3つである。現在投与している投与量のデータだけを用いて早期完了を行うことである。現在の用量より高い用量ではDLTが多発し、低い用量ではDLTが全く発現していない状況でも、現在の用量以外のデータを早期完了の判断に用いることができないことは、早期完了の効率性の観点から問題である。複数用量の毒性発現状況を考慮した早期完了法を提案した論文を作成し、投稿中である。また、治験薬と併用薬の組み合わせで安全性を評価する第I相用量探索試験では、治験薬単剤と比較して用量調整が複雑になるため本論文で提案している早期完了法を適用することができない。今後は併用薬がある場合における早期完了法を研究する。第I相用量探索試験は限られたサンプルサイズに基づいてMTDが推定されるため頑健なMTDの推定が必要である。本研究で実施したシミュレーション条件は限定的であり、サンプルサイズや用量群の数が変わった時に、提案法の性能に与える影響を十分に吟味できていないかもしれない。今後、早期完了も考慮でき、かつ頑健なMTDの推定を可能とする方法の提案を試みたい。

6.4 結論

本論文では、BOIN デザイン及びモデル補助デザインを適用したがん第 I 相用量探索試験の早期完了法を提案した。提案した方法は MTD を維持しつつ投与例数を下げることが確認された。臨床試験の加速化は新薬を求める患者に早く届けるという観点では非常に重要である。提案法の限界は現在の用量のみに基づいてしか早期完了が行われない点である。複数用量の毒性発現状況を考慮した早期完了法をまとめた論文は投稿済みである。併用薬がある場合に本早期完了法を直接適用することができないため、今後は併用薬がある場合における早期完了法を研究する。第 I 相用量探索試験はサンプルサイズが小さいことから頑健な MTD の推定方法を検討することは非常に重要である。今後、頑健な MTD の推定法を研究する。

謝辞

本研究を進めていく中で，主任指導教員として多々ご指導くださりました野間久史准教授に，深くお礼申し上げます．

また，私の学生生活を様々な面から支えてくださりました，栗木哲教授並びに統計数理研究所の皆様にお礼申し上げます．

参考文献

1. Crowley J, Hoering A. Handbook of Statistics in Clinical Oncology. 3rd ed. CRC Press. 2012.
2. Zhou H, Yuan Y, Nie L. Accuracy, safety, and reliability of novel phase I trial designs. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24(18): 4357-4364.
3. Storer B. Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics*. 1989; 45(3): 925-937.
4. Simon R, Freidlin B, Rubinstein L et al. Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89(15): 1138-1147.
5. Rogatko A, Schoeneck D, Jonas W et al. Translation of innovative designs into phase I trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(31): 4982-4986.
6. Lasonos A, Wilton A, Riedel E et al. A comprehensive comparison of the continual reassessment method to the standard 3+3 dose escalation scheme in Phase I dose-finding studies. *Clinical Trials*. 2008; 5(5): 465-477.
7. Le Tourneau C, Lee J, Siu L. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(10):

708-720.

8. Ji Y, Liu P, Li Y, Bekele B. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. *Clinical Trials*. 2010; 7(6): 653-663.
9. Yuan Y, Hess K, Hilsenbeck S, et al. Bayesian optimal interval design: a simple and well-performing design for phase I oncology trials. *Clinical Cancer Research*. 2016; 22(17): 4291-4301.
10. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics*. 2019; 46(1): 33-48.
11. Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Statistics in Medicine*. 1998; 17(10): 1103-1120.
12. Cheung Y, Chappell R. Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities. *Biometrics*. 2000; 56(4): 1177-1182.
13. Braun T. The bivariate continual reassessment method: extending the CRM to phase I trials of two competing outcomes. *Controlled Clinical Trials*. 2002; 23(3): 240-256.
14. Lee S, Cheung Y. Model calibration in the continual reassessment method. *Clinical Trials*. 2009; 6(3): 227-238.

15. Yin G, Yuan Y. Bayesian model averaging continual reassessment method in phase I clinical trials. *Journal of the American Statistical Association*. 2009; 104(487): 954-968.
16. Lee S, Cheung Y. Calibration of prior variance in the bayesian continual reassessment method. *Statistics in Medicine*. 2011; 30(17): 2081-2089.
17. Wages N, Conaway M, O'Quigley J. Continual reassessment method for partial ordering. *Biometrics*. 2011; 67(4): 1555-1563.
18. Liu S, Yin G, Yuan Y. Bayesian data augmentation dose finding with continual Reassessment method and delayed toxicity. *The Annals of Applied Statistics*. 2013; 7(4): 2138-2156.
19. Liu S, Yuan Y. Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials. *Journal of the Royal Statistical Society, Series C (Applied Statistics)*. 2015; 64(3): 507-523.
20. Yan F, Mandrekar S, Yuan Y. Keyboard: a novel bayesian toxicity probability interval design for phase I clinical trials. *Clinical Cancer Research*. 2017; 23(15): 3994-4003.
21. Mu R, Yuan Y, Xu J et al. gBOIN: a unified model-assisted phase I trial design accounting for toxicity grades, and binary or continuous end points.

- Journal of the Royal Statistical Society, Series C (Applied Statistics). 2019; 68(2): 289-308.
- 22.Lin R, Yin G. (2017). STEIN: a simple toxicity and efficacy interval design for seamless phase I/II clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2017; 36(26): 4106-4120.
- 23.Lin R, Yin G. Bayesian optimal interval design for dose finding in drug-combination trials. *Statistical Methods in Medical Research*. 2017; 26(5): 2155-2167.
- 24.Takeda K, Taguri M, Morita S. BOIN-ET: bayesian optimal interval design for dose finding based on both efficacy and toxicity outcomes. *Pharmaceutical Statistics*. 2018; 17(4): 383-395.
- 25.Pan H, Lin R, Zhou Y, Yuan Y. Keyboard design for phase I drug-combination trials. *Contemporary Clinical Trials*. 2020; (92): 1-13.
- 26.O'Quigley J. Continual reassessment designs with early termination. *Biostatistics*. 2002; 3(1): 87-99.
- 27.Kojima M. Early completion of phase I cancer clinical trials with Bayesian optimal interval design. *Statistics in Medicine*. 2021; 40(14), 3215-3226.
- 28.Kojima M. Early completion of model-assisted designs for dose-finding

- trials. *JCO Precision Oncology*. 2021; (5): 1449-1457.
29. Zhou H, Murray T, Pan H et al. Comparative review of novel model-assisted designs for phase I clinical trials. *Statistics in Medicine*. 2018; 37(14): 2208-2222.
30. Paoletti X, O'Quigley J, Maccario J. Design efficiency in dose finding studies. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2004; 45(2): 197-214.
31. Jagsi R, Griffith AK, Bellon RJ et al. Concurrent veliparib with chest wall and nodal radiotherapy in patients with inflammatory or locoregionally recurrent breast cancer: the TBCRC 024 phase I multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(13): 1317-1322.
32. Craddock C, Slade D, Santo DC et al. Combination lenalidomide and azacitidine: a novel salvage therapy in patients who relapse after allogeneic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(7): 580-588.
33. Lee SM, Wages NA, Goodman KA et al. Designing dose-finding phase I clinical trials: top 10 questions that should be discussed with your statistician. *JCO Precision Oncology*. 2021; (5): 317-324.

付録

付録 A 大域 BOIN デザインの用量調整の誤判断確率

大域 BOIN デザインの用量調整の誤判断確率を計算する前に必要な確率分布を示す. 各仮説の事前分布は $p(H_{0j}) = p(H_{1j}) = p(H_{2j}) = \pi_j$ とする. 各仮説の下で真の DLT 発現確率 p_j の確率は $f(p_j|H_{0j}) = \frac{1}{0.8\phi}$, $f(p_j|H_{1j}) = \frac{1}{0.6\phi}$, $f(p_j|H_{2j}) = \frac{1}{1-1.4\phi}$ となる. ここからは各仮説の下で誤判断の確率を示す.

$$\begin{aligned} & \int p(\overline{\mathcal{D}}|p_j, H_{0j}) dp_j \\ &= \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_2 \rfloor - 1} \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{n_j + 1} \\ & \int p(\mathcal{E}|p_j, H_{0j}) dp_j \\ &= \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_1 \rfloor} \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{n_j + 1} \\ & \int p(\overline{\mathcal{R}}|p_j, H_{0j}) dp_j = \int \{1 - p(\mathcal{R}|p_j, H_{0j})\} dp_j \\ &= 0.8\phi - \{p(\overline{\mathcal{D}}|p_j, H_{0j}) - p(\mathcal{E}|p_j, H_{0j})\} \\ &= 0.8\phi + \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_1 \rfloor} \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{n_j + 1} \\ & \quad - \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_2 \rfloor - 1} \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{n_j + 1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\int p(\bar{\mathcal{E}}|p_j, H_{1j}) dp_j &= \int \{1 - p(\mathcal{E}|p_j, H_{1j})\} dp_j \\
&= 0.6\phi - \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_1 \rfloor} \frac{\text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{n_j + 1} \\
\int p(\bar{\mathcal{D}}|p_j, H_{2j}) dp_j &= \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_2 \rfloor - 1} \frac{1 - \text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1)}{n_j + 1}
\end{aligned}$$

誤判断確率を考える.

$$\begin{aligned}
&\alpha_g(\lambda_1, \lambda_2) \\
&= p(H_{0j}) \int f(p_j|H_{0j}) p(\bar{\mathcal{R}}|p_j, H_{0j}) dp_j + p(H_{1j}) \int f(p_j|H_{1j}) p(\bar{\mathcal{E}}|p_j, H_{1j}) dp_j \\
&+ p(H_{2j}) \int f(p_j|H_{2j}) p(\bar{\mathcal{D}}|p_j, H_{2j}) dp_j \\
&\propto 2 \\
&+ \frac{1}{n_j + 1} \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_1 \rfloor} \left\{ \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{0.8\phi} \right. \\
&\quad \left. - \frac{\text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{0.6\phi} \right\} \\
&+ \frac{1}{n_j + 1} \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_2 \rfloor - 1} \left\{ \frac{1 - \text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1)}{1 - 1.4\phi} \right. \\
&\quad \left. - \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{0.8\phi} \right\}
\end{aligned}$$

λ_1 と λ_2 に関してそれぞれ独立に最小化問題を解くことができることがわかる.

まずは λ_1 について最小化問題の式を整理する.

$$\alpha_g(\lambda_1) = \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_1 \rfloor} \left\{ \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{0.8\phi} - \frac{\text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{0.6\phi} \right\}$$

$$\propto \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_1 \rfloor} \{0.6\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - 1.4\text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)\}$$

そして, λ_1 については

$$\alpha_g(\lambda_2) = \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_2 \rfloor - 1} \left\{ \frac{1 - \text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1)}{1 - 1.4\phi} - \frac{\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) - \text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)}{0.8\phi} \right\}$$

$$\propto \sum_{y=0}^{\lfloor n_j \lambda_2 \rfloor - 1} \{0.8\phi + (0.6\phi - 1)\text{Beta}(1.4\phi; y+1, n_j - y + 1) + (1 - 1.4\phi)\text{Beta}(0.6\phi; y+1, n_j - y + 1)\}$$

これで, 大域 BOIN の用量調整のための区間を導出するための最小化問題の式を算出することができた.

付録 B シミュレーションの補足

付録 B-1

モデル補助デザインの早期完了の閾値を 0.35, 0.45 に変えた場合の結果

デザイン	閾値=0.35		閾値=0.40		閾値=0.45	
	%MTD	%early comp	%MTD	%early comp	%MTD	%early comp
固定シナリオ 1						

デザイン	閾値=0.35		閾値=0.40		閾値=0.45	
	%MTD	%early comp	%MTD	%early comp	%MTD	%early comp
mTPI-EC	92.3	99.8	92.4	99.7	91.4	99.4
Keyboard-EC	92.4	99.6	92.1	99.4	92.0	98.7
BOIN-EC	92.3	99.7	92.1	99.5	92.0	98.8
固定シナリオ 2						
mTPI-EC	41.1	91.0	40.6	90.3	40.5	79.8
Keyboard-EC	49.1	80.2	45.5	71.4	46.0	56.1
BOIN-EC	47.4	85.4	45.3	73.6	45.3	59.8
固定シナリオ 3						
mTPI-EC	30.0	88.6	30.3	88.0	34.2	78.1
Keyboard-EC	35.3	70.0	41.0	57.7	41.6	42.5
BOIN-EC	35.4	77.3	41.0	62.8	40.8	49.0
固定シナリオ 4						
mTPI-EC	36.8	88.1	36.9	87.9	39.5	81.8
Keyboard-EC	44.7	64.4	47.9	53.3	47.7	40.9
BOIN-EC	42.6	76.1	47.2	60.9	47.6	50.3
固定シナリオ 5						
mTPI-EC	42.1	91.7	42.2	91.3	44.1	85.6
Keyboard-EC	51.7	67.5	53.2	55.6	54.2	43.9
BOIN-EC	47.6	78.8	51.3	65.4	51.9	53.5
固定シナリオ 6						
mTPI-EC	46.9	95.2	47.9	94.6	51	89.4
Keyboard-EC	53.4	73.9	53.6	65.1	57.2	52.5
BOIN-EC	52.3	81.0	53.9	70.6	56.8	60.0
固定シナリオ 7						
mTPI-EC	69.8	97.8	69.9	97.2	70.5	94.3
Keyboard-EC	68.7	84.9	68.2	79.4	68.8	70.9
BOIN-EC	68.5	88.5	68.3	82.9	68.4	75.6
ランダムシナリオ 1 ($\mu = 0.5$)						
mTPI-EC	42.9	92.5	43.2	91.8	44.7	87.3
Keyboard-EC	48.1	74.1	50.5	66.1	49.5	54.0
BOIN-EC	47.1	81.6	49.5	70.8	49.0	61.6
ランダムシナリオ 2 ($\mu = 1.0$)						

デザイン	閾値=0.35		閾値=0.40		閾値=0.45	
	%MTD	%early comp	%MTD	%early comp	%MTD	%early comp
mTPI-EC	76.5	87.9	76.3	87.2	78.4	81.3
Keyboard-EC	81.0	66.8	82.3	60.4	82.7	50.5
BOIN-EC	79.9	76.2	82.0	66.3	82.3	58.0
ランダムシナリオ 3 ($\mu = 1.5$)						
mTPI-EC	93.9	83.2	94.3	82.3	95.4	79.0
Keyboard-EC	96.0	64.8	97.0	59.6	96.8	51.3
BOIN-EC	96.2	72.0	96.8	65.3	96.7	58.4

mTPI-EC: 早期完了を適用した mTPI デザイン; Keyboard-EC: 早期完了を適用したキーボードデザイン; BOIN-EC: 早期完了を適用した BOIN デザイン

付録 B-2

固定シナリオにおける各用量の DLT 確率

	用量					
	1	2	3	4	5	6
固定シナリオ 1	0.001	0.002	0.005	0.01	0.03	0.10
固定シナリオ 2	0.05	0.06	0.08	0.11	0.19	0.32
固定シナリオ 3	0.06	0.08	0.12	0.18	0.30	0.41
固定シナリオ 4	0.05	0.1	0.2	0.31	0.5	0.7
固定シナリオ 5	0.08	0.15	0.29	0.43	0.5	0.57
固定シナリオ 6	0.13	0.28	0.41	0.5	0.6	0.7
固定シナリオ 7	0.28	0.42	0.49	0.61	0.76	0.87

付録 B-3

ランダムシナリオにおける各用量の DLT 確率の生成アルゴリズム

アルゴリズム 1	MTD は 6 用量から一様な確率で選択される.
アルゴリズム 2	MTD として選ばれた用量 j の DLT 確率は $p_j = \Phi(\epsilon_j)$, $\epsilon_j \sim \mathcal{N}(\Phi^{-1}(0.3), 0.05^2)$ で, Φ は累積標準正規分布関数, Φ^{-1} は累積標準正規分布関数の逆関数とする. .
アルゴリズム 3	MTD の 1 つ前または 1 つ後の用量の DLT 確率は $p_{j-1} = \Phi(\Phi^{-1}(p_j) + (\Phi^{-1}(0.6 - p_j) - \Phi^{-1}(p_j))I(p_j > 0.3) - \epsilon_{j-1}^2)$, $p_{j+1} = \Phi(\Phi^{-1}(p_j) + (\Phi^{-1}(0.6 - p_j) - \Phi^{-1}(p_j))I(p_j < 0.3) + \epsilon_{j+1}^2)$, $\epsilon_{j-1} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.05^2)$, $\epsilon_{j+1} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.05^2)$ より生成する.
アルゴリズム 4	MTD より 2 つ離れている用量の DLT 確率は $p_{j+k}, p_{j+k}, k \geq 2$, $p_{j-k} = \Phi(\Phi^{-1}(p_{j-k+1}) - \epsilon_{j-k}^2)$, $p_{j+k} = \Phi(\Phi^{-1}(p_{j+k-1}) - \epsilon_{j+k}^2)$, $\epsilon_{j-k} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.05^2)$, $\epsilon_{j+k} \sim \mathcal{N}(\mu, 0.05^2)$ より生成する.

付録 B-4

シミュレーションの設定

3+3 デザインは、3 人または 6 人の患者で 2 つの DLT が観察された場合、または 6 人の患者が最高用量で治療された場合に試験を完了する。CRM デザインは、DLT の用量反応モデルは $p_j = a_j^{\exp(\beta)}$ 、スケルトン \mathbf{a} は (0.032,0.095,0.200,0.332,0.470,0.596) である。CRM デザインの早期完了は、O'Quigley が提案した二分木法に従う。CRM の早期完了法は、早期完了の判定に計算負荷がかかるため、残りの患者数が 6 人になってから実施する。mTPI デザインと Keyboard デザインでは、用量維持区間を(0.25,0.35)とした。BOIN デザインでは、用量維持区間を(0.18,0.42)とした。モデル補助デザインでは、現在の投与量で 3 人以上の患者が治療を受けている場合に早期完了の判断を行う。また、すべてのデザインにおいて、二段階以上の用量の増減を禁止する。シミュレーション回数は 10,000 回とした。ただし、CRM と CRM-EC は計算負荷が高いため、1,000 回とした。MTD は、目標とする DLT レベルに最も近い用量に基づいて選択される。

付録 B-5

固定シナリオにおけるシミュレーション結果のまとめ

デザイン		用量						平均 投与 例数	例数 削減 率	早期 完了 割合
		1	2	3	4	5	6			
固定シナ リオ 1	Pr Tox	0.001	0.002	0.005	0.01	0.03	0.10			
3+3	%MTD	0.0	0.1	0.2	1.1	11.6	87.2	21.3		
CRM	%MTD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	36.0		
CRM-EC	%MTD	0.0	0.0	0.0	0.5	18.1	81.4	30.6	15.1	94.4
mTPI	%MTD	0.1	0.5	0.8	2.0	6.3	90.2	36.0		
mTPI-EC	%MTD	0.1	0.3	0.8	1.5	5.0	92.4	21.6	40.1	99.7
Keyboard	%MTD	0.2	0.5	0.8	2.0	6.5	90.1	36.0		
Keyboard- EC	%MTD	0.1	0.4	0.8	1.6	5.1	92.1	22.1	38.5	99.4
BOIN	%MTD	0.2	0.5	0.8	2.0	6.5	90.1	36.0		
BOIN-EC	%MTD	0.1	0.4	0.8	1.6	5.1	92.1	22.1	38.6	99.5
固定シナ リオ 2	Pr Tox	0.05	0.06	0.08	0.11	0.19	0.32			
3+3	%MTD	6.4	5.6	9.4	21.3	36.2	21.2	20.2		
CRM	%MTD	0.0	0.1	1.9	10.1	37.7	50.2	36.0		
CRM-EC	%MTD	0.0	0.1	1.3	11.0	36.7	50.9	32.0	11.3	80.0
mTPI	%MTD	1.3	1.9	4.6	10.1	33.4	48.6	36.0		
mTPI-EC	%MTD	4.0	5.0	7.9	13.6	29.0	40.6	23.0	36.0	90.3
Keyboard	%MTD	1.8	2.5	4.7	9.3	30.8	51.0	36.0		
Keyboard- EC	%MTD	2.1	3.0	5.4	10.4	33.7	45.5	30.0	16.6	71.4
BOIN	%MTD	1.8	2.5	4.8	9.3	30.8	50.9	36.0		
BOIN-EC	%MTD	2.1	3.2	5.5	10.6	33.3	45.3	29.6	17.8	73.6
固定シナ リオ 3	Pr Tox	0.06	0.08	0.12	0.18	0.30	0.41			
3+3	%MTD	9.6	11.5	19.3	30.5	22.4	6.7	17.9		
CRM	%MTD	0.0	0.4	5.0	30.8	49.0	14.8	36.0		
CRM-EC	%MTD	0.0	0.1	4.7	29.3	49.5	16.4	32.6	9.4	71.6
mTPI	%MTD	1.6	3.4	9.9	28.4	40.4	16.3	36.0		
mTPI-EC	%MTD	5.5	8.4	14.6	26.1	30.3	15.1	21.8	39.5	88.0
Keyboard	%MTD	2.1	4.1	9.0	25.5	40.2	19.2	36.0		

デザイン		用量						平均 投与 例数	例数 削減 率	早期 完了 割合
		1	2	3	4	5	6			
Keyboard- EC	%MTD	2.3	3.4	10.1	25.9	41.0	17.4	31.4	12.8	57.7
BOIN	%MTD	2.1	4.0	9.2	25.6	40.1	19.0	36.0		
BOIN-EC	%MTD	2.2	3.7	9.6	26.1	41.0	17.4	30.6	15.0	62.8
固定シナ リオ 4	Pr Tox	0.05	0.1	0.2	0.31	0.5	0.7			
3+3	%MTD	11.8	26.2	34.0	23.5	4.5	0.1	14.9		
CRM	%MTD	0.0	1.2	26.8	60.9	11.1	0.0	36.0		
CRM-EC	%MTD	0.0	1.4	26.6	60.0	11.8	0.2	32.7	9.3	70.3
mTPI	%MTD	1.9	6.4	35.8	47.1	8.5	0.2	36.0		
mTPI-EC	%MTD	4.8	14.1	33.7	36.9	9.9	0.6	20.0	44.5	87.9
Keyboard	%MTD	2.3	7.0	33.0	47.5	10.0	0.3	36.0		
Keyboard- EC	%MTD	2.0	6.5	31.7	47.9	11.6	0.3	30.9	14.1	53.3
BOIN	%MTD	2.2	7.0	33.3	47.4	9.8	0.3	36.0		
BOIN-EC	%MTD	2.3	7.2	31.2	47.2	11.8	0.3	29.7	17.5	60.9
固定シナ リオ 5	Pr Tox	0.08	0.15	0.29	0.43	0.5	0.57			
3+3	%MTD	23.6	37.1	28.8	8.7	1.7	0.2	12.8		
CRM	%MTD	0.0	11.1	62.3	24.5	2.0	0.1	36.0		
CRM-EC	%MTD	0.1	10.1	60.2	26.4	2.8	0.4	32.8	8.8	67.3
mTPI	%MTD	3.8	19.8	56.8	16.6	2.7	0.4	36.0		
mTPI-EC	%MTD	10.9	26.3	42.2	17.0	2.8	0.8	17.8	50.4	91.3
Keyboard	%MTD	4.5	18.7	55.3	17.8	3.1	0.6	36.0		
Keyboard- EC	%MTD	4.8	17.9	53.2	20.0	3.7	0.4	30.1	16.5	55.6
BOIN	%MTD	4.5	19.0	55.6	17.4	3.0	0.5	36.0		
BOIN-EC	%MTD	4.8	19.4	51.3	20.5	3.6	0.5	28.6	20.6	65.4
固定シナ リオ 6	Pr Tox	0.13	0.28	0.41	0.5	0.6	0.7			
3+3	%MTD	54.0	32.7	11.1	2.0	0.2	0.0	10.2		
CRM	%MTD	6.7	57.3	32.2	3.8	0.0	0.0	36.0		

デザイン		用量						平均 投与 例数	例数 削減 率	早期 完了 割合
		1	2	3	4	5	6			
CRM-EC	%MTD	6.6	56.9	32.8	3.5	0.2	0.0	32.9	8.6	66.0
mTPI	%MTD	13.4	61.0	22.5	2.9	0.1	0.1	36.0		
mTPI-EC	%MTD	26.2	47.9	20.5	3.7	0.4	1.3	15.1	58.1	94.6
Keyboard	%MTD	13.2	59.5	23.6	3.5	0.3	0.1	36.0		
Keyboard- EC	%MTD	14.9	53.6	26.4	4.7	0.4	0.0	28.0	22.3	65.1
BOIN	%MTD	13.3	59.6	23.4	3.4	0.3	0.1	36.0		
BOIN-EC	%MTD	15.5	53.9	25.3	5.0	0.4	0.0	26.9	25.1	70.6
固定シナ リオ7	Pr Tox	0.28	0.42	0.49	0.61	0.76	0.87			
3+3	%MTD	84.8	12.5	2.5	0.2	0.0	0.0	7.4		
CRM	%MTD	64.8	31.7	3.4	0.1	0.0	0.0	36.0		
CRM-EC	%MTD	63.5	32.0	4.4	0.1	0.0	0.0	31.9	11.4	79.0
mTPI	%MTD	73.5	23.2	3.2	0.1	0.0	0.0	36.0		
mTPI-EC	%MTD	69.9	24.2	4.6	0.4	0.0	0.9	11.2	68.9	97.2
Keyboard	%MTD	71.4	25.1	3.4	0.1	0.0	0.0	36.0		
Keyboard- EC	%MTD	68.2	26.8	4.8	0.2	0.0	0.0	21.8	39.5	79.4
BOIN	%MTD	72.2	24.2	3.5	0.1	0.0	0.0	36.0		
BOIN-EC	%MTD	68.3	26.4	5.0	0.3	0.0	0.0	21.0	41.7	82.9

Pr Tox : 毒性割合, %MTD : MTD 特定割合

付録 B-6

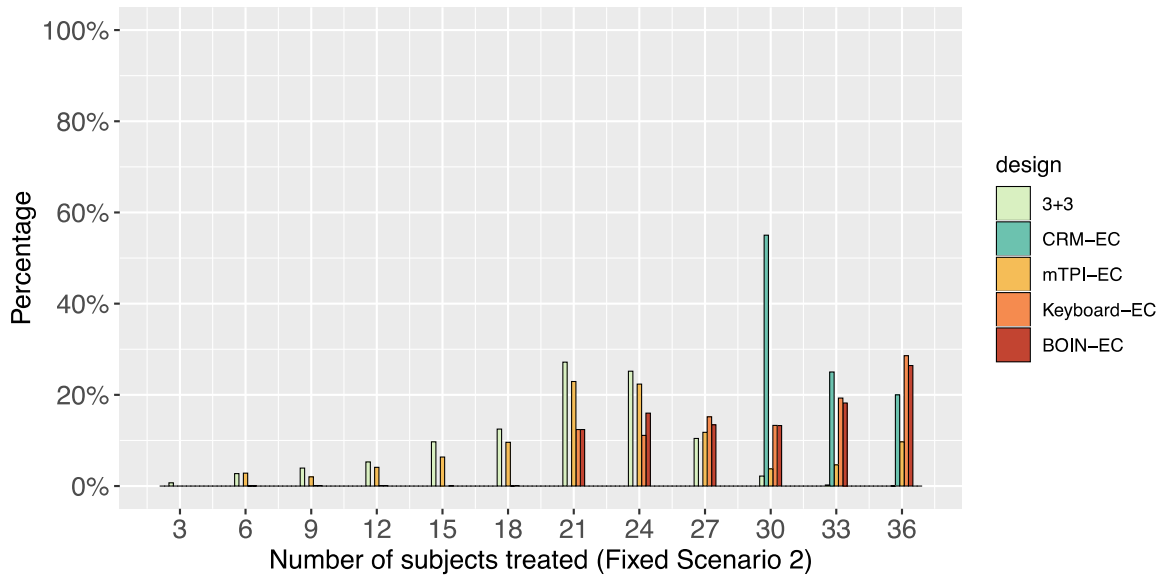
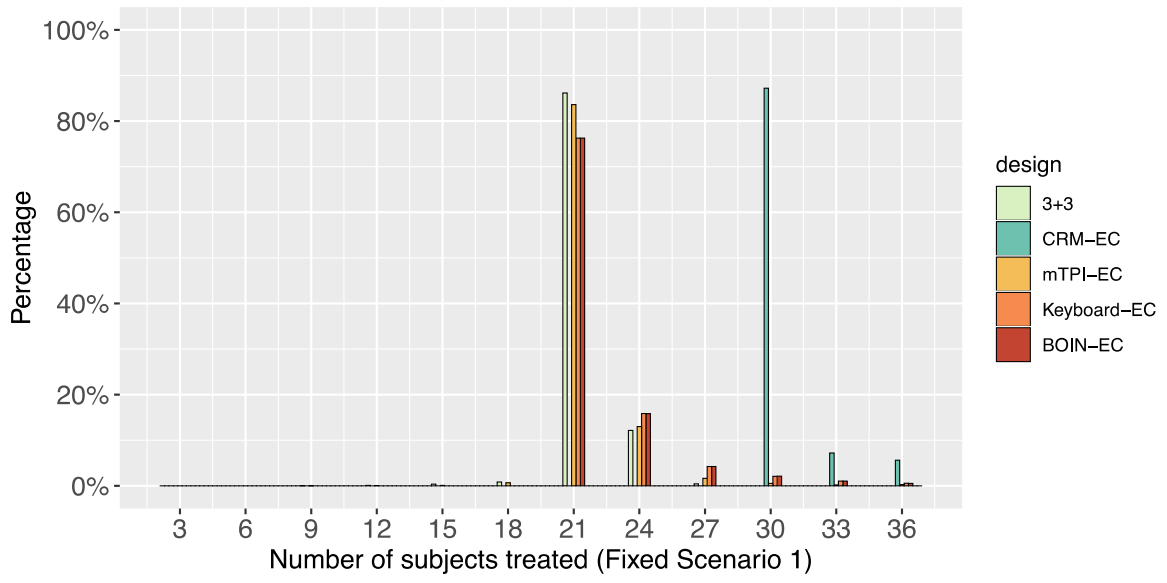
ランダムシナリオにおけるシミュレーション結果のまとめ

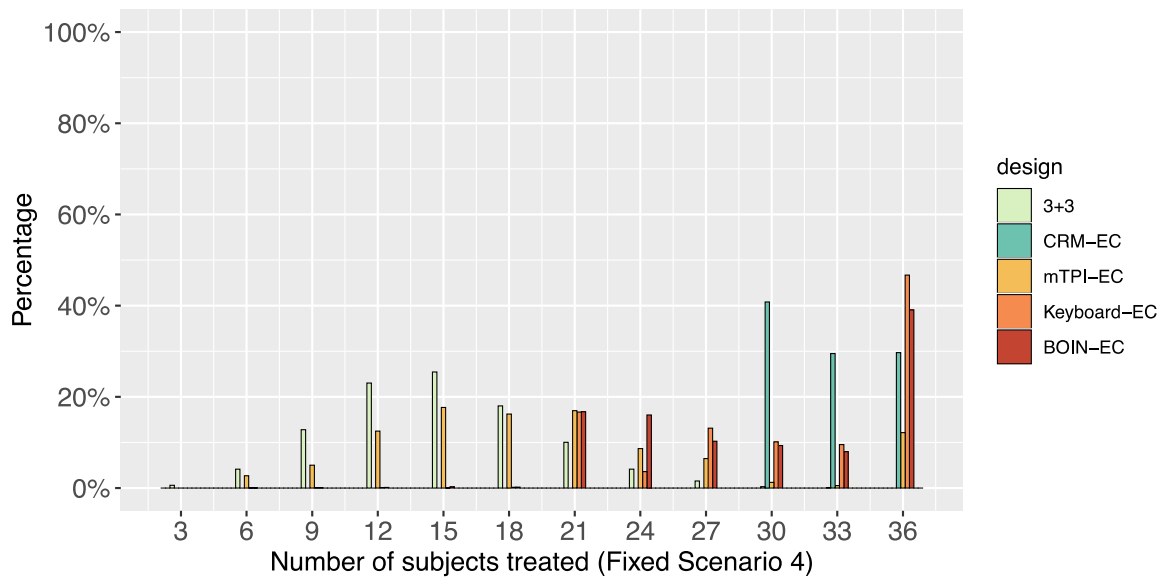
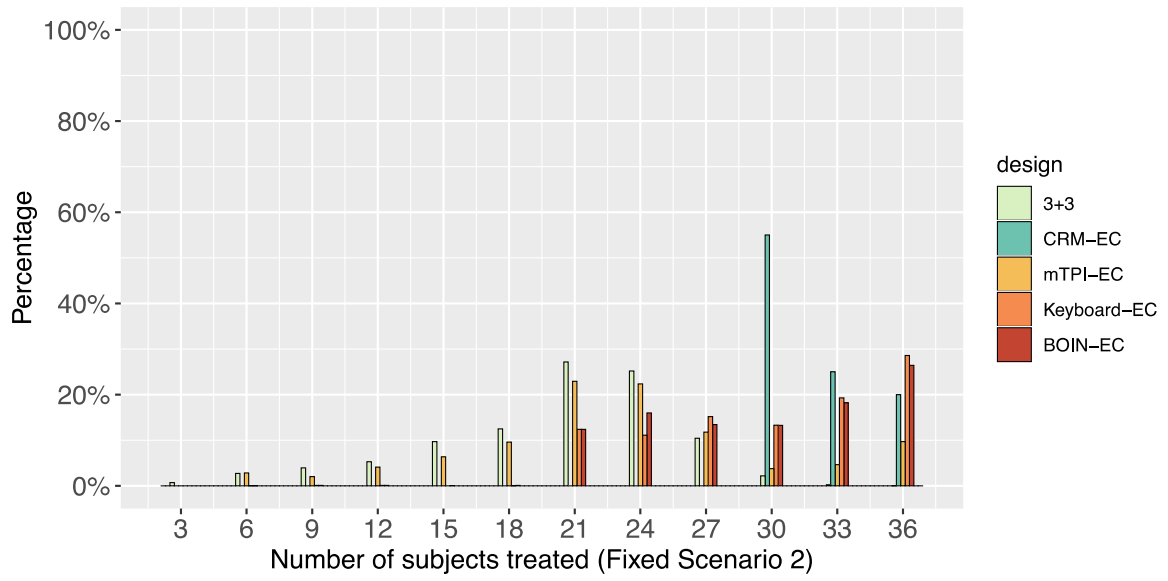
デザイン	MTD 特定率	平均投与例数	例数削減率	早期完了割合
ランダムデザイン 1 ($\mu = 0.5$)				
3+3	35.7	11.7		
CRM	52.7	36.0		

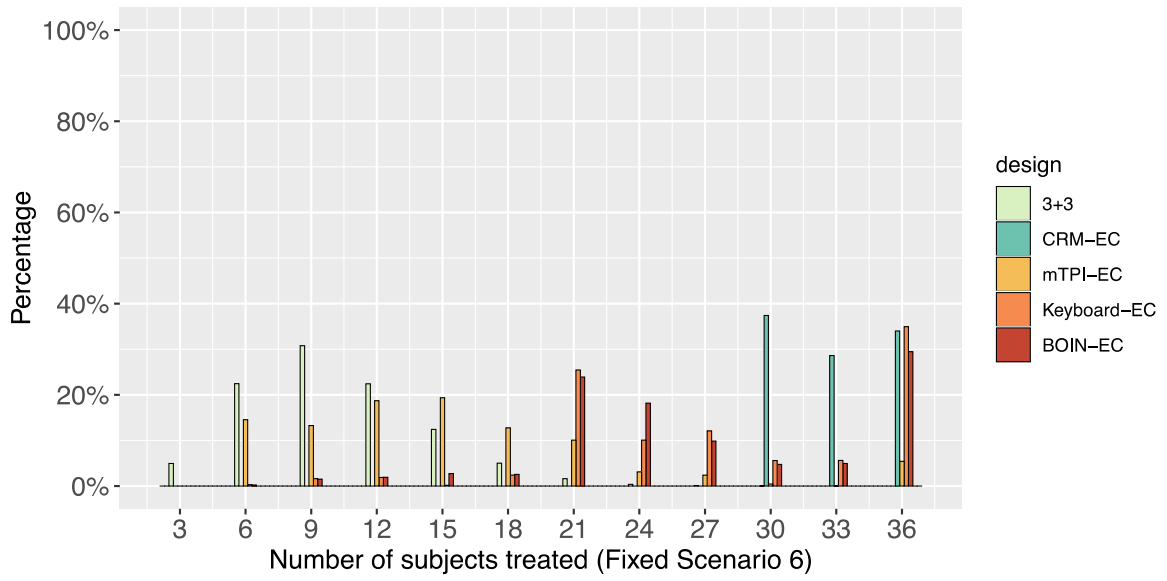
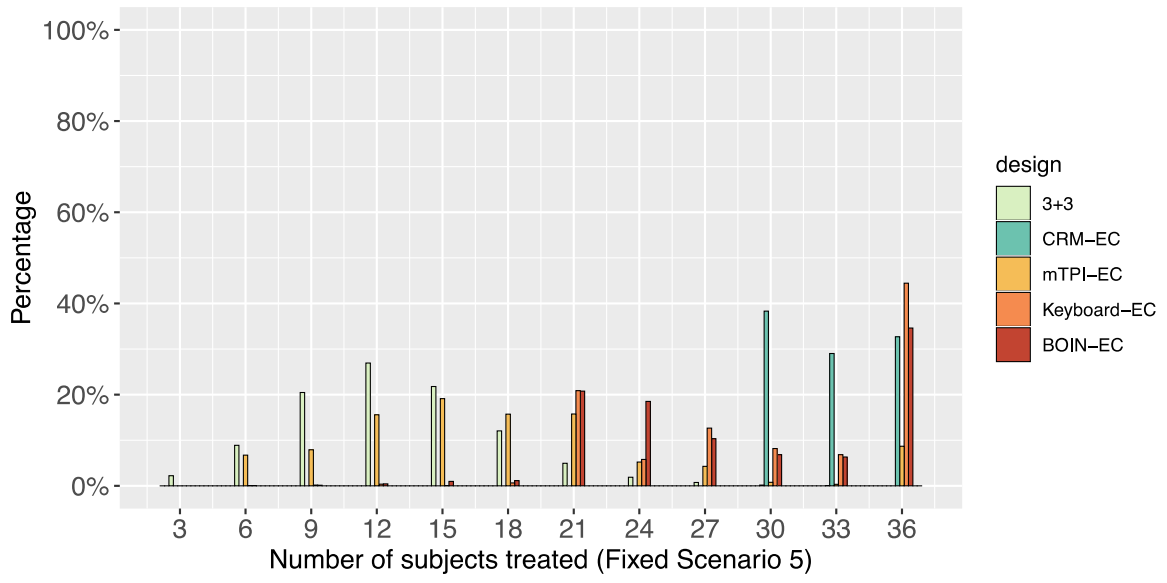
デザイン	MTD 特定率	平均投与例数	例数削減率	早期完了割合
CRM-EC	51.9	33.0	8.2	65.9
mTPI	50.9	36.0		
mTPI-EC	43.2	16.4	54.6	91.8
Keyboard	50.3	36.0		
Keyboard-EC	50.5	26.9	25.3	66.1
BOIN	50.3	36.0		
BOIN-EC	49.5	26.2	27.3	70.8
ランダムデザイン 2 ($\mu = 1.0$)				
3+3	51.9	12.4		
CRM	85.4	36.0		
CRM-EC	79.3	33.1	7.9	63.9
mTPI	83.6	36.0		
mTPI-EC	76.3	19.0	47.3	87.2
Keyboard	83.1	36.0		
Keyboard-EC	82.3	28.3	21.3	60.4
BOIN	83.1	36.0		
BOIN-EC	82.0	27.4	24.0	66.3
ランダムデザイン 3 ($\mu = 1.5$)				
3+3	58.7	12.2		
CRM	94.0	36.0		
CRM-EC	91.8	33.1	8.0	65.2
mTPI	96.9	36.0		
mTPI-EC	94.3	20.6	42.9	82.3
Keyboard	96.8	36.0		
Keyboard-EC	97.0	28.3	21.3	59.6
BOIN	96.8	36.0		
BOIN-EC	96.8	27.6	23.4	65.3

付録 B-7

固定シナリオにおける投与例数のヒストグラム







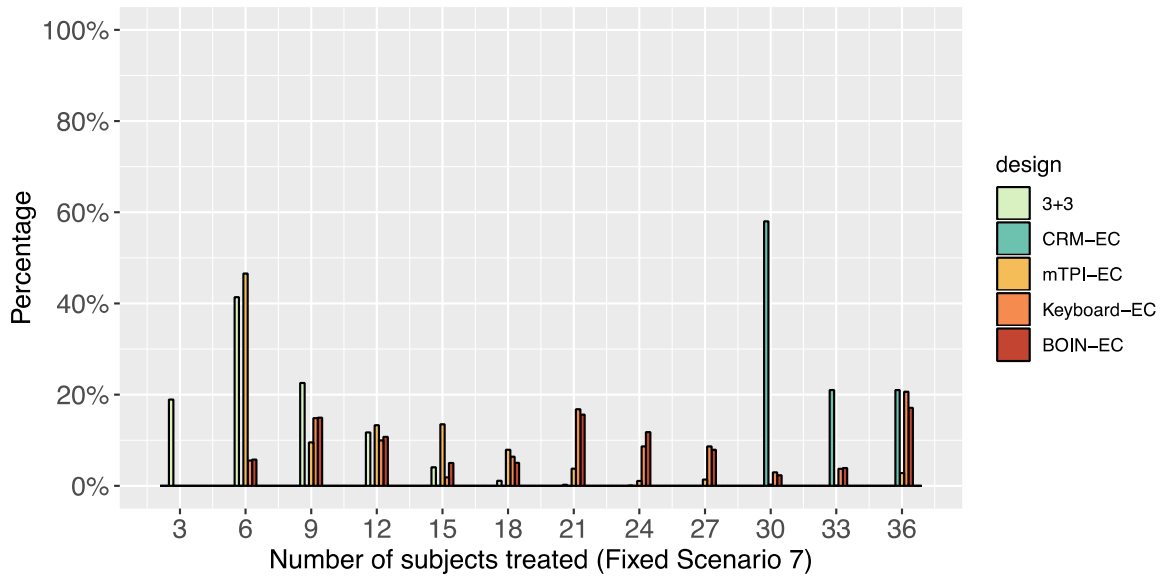
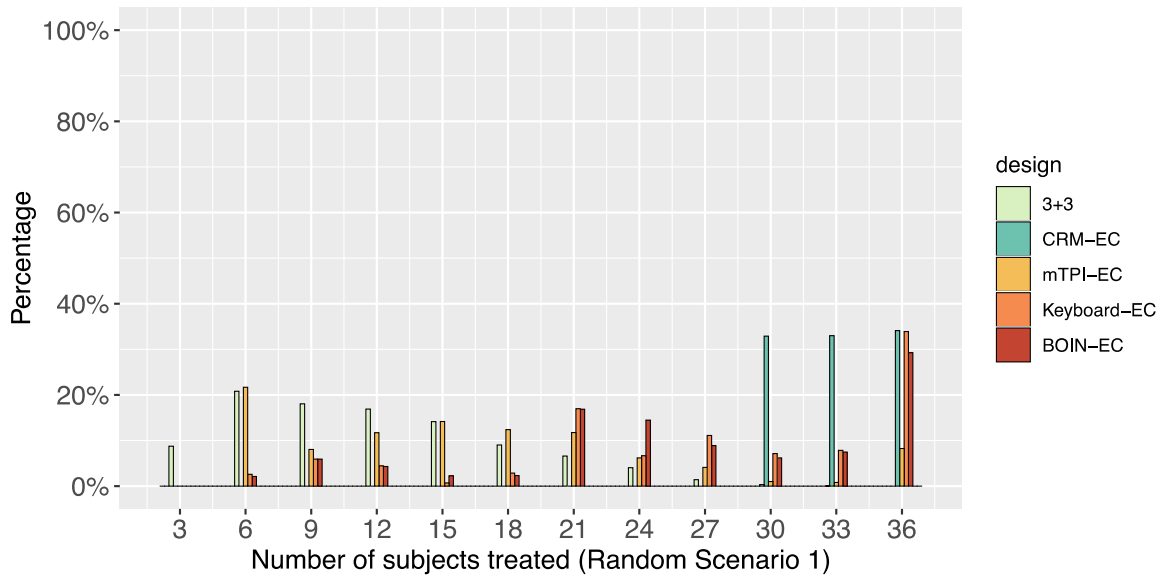


図 付録1 固定シナリオにおける投与例数のヒストグラム

付録 B-8

ランダムシナリオにおける投与例数のヒストグラム



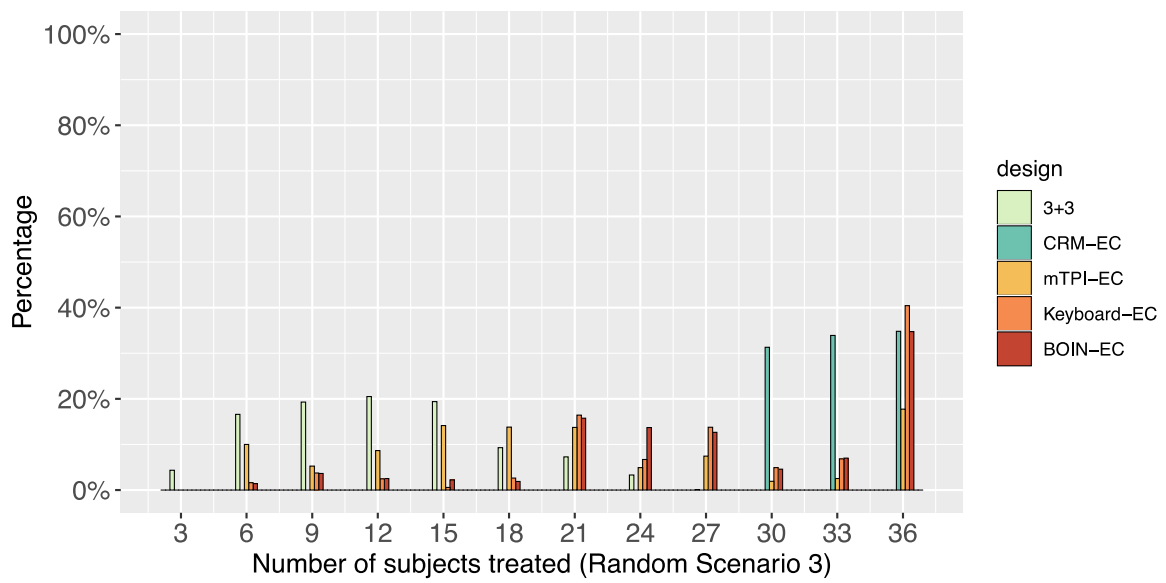
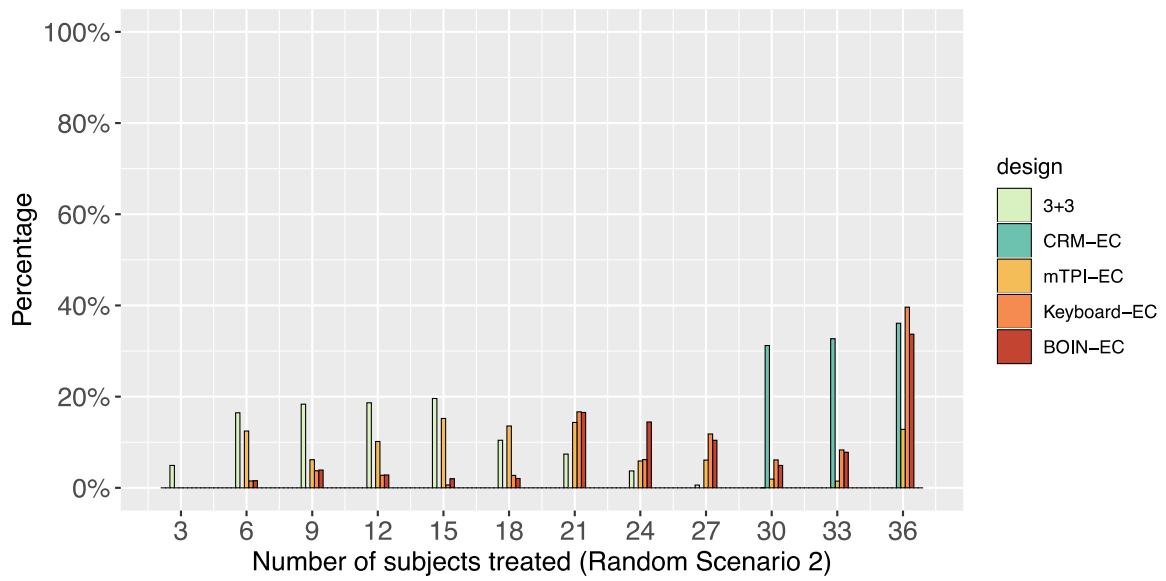


図 付録2 ランダムシナリオにおける投与例数のヒストグラム