

第3回データサイエンスラウンドテーブル会議
「臨床試験における Bayes 流統計手法の利用可能性」の参考資料

Continual Reassessment Method (CRM) の原著論文 :

1. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L. Continual reassessment method: A practical design for phase 1 clinical trials in cancer. *Biometrics* 1990; 46(1): 33–48.

CRM を解説している和書 :

2. Yin G (著). 臨床試験デザイン—ベイズ流・頻度流の適応的方法. 手良向 聡, 大門 貴志 (訳). メディカル・パブリケーションズ 2014.

Toxicity Posterior Interval (TPI) 法の原著論文 :

3. Ji Y, Li Y, Bekele BN. Dose-finding in phase I clinical trials based on toxicity probability intervals. *Clinical Trials* 2007; 4: 235–244.

Modified TPI 法に関する論文 :

4. Ji Y, Liu P, Li Y, Bekele BN. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. *Clinical Trials* 2010; 7(6):653-663.
5. Ji Y, Wang SJ. Modified Toxicity Probability Interval Design: A safer and more reliable method than the 3+3 design for practical phase I trials. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(14): 1785–1791.

TPI 法の概要

TPI 法の原著論文 (Ji *et al.* 2007) を基に, TPI 法の概要について説明する.

【Probability Model】

毒性の発現の有無という 2 値のアウトカムを考える. 各用量 i ($=1, \dots, d$) に対する毒性発現確率を p_i とする. また, 用量 i を投与された患者数を n_i 人とし, そのうち x_i 人で毒性が観察されたとする. ここで, $\mathbf{p} = (p_1, \dots, p_d)$ とすると, 尤度は以下の式で表される.

$$l(\mathbf{p}) \propto \prod_{i=1}^d p_i^{x_i} (1 - p_i)^{n_i - x_i} \quad (1)$$

候補となる用量の毒性発現確率について事前情報が少ない場合, 事前分布には **vague priors** を用いることが考えられる. この手法では, p_i の事前分布として **vague priors** を意図した独立なベータ分布 $\text{Beta}(0.005, 0.005)$, i. i. d. を用いる. (1) 式の尤度より, p_i に対する事後分布は $\text{Beta}(0.005 + x_i, 0.005 + n_i - x_i)$, i. i. d. となる.

【Dose-assignment rule】

あるコホートにおいて用量 i が投与された場合, 次に取りうる行動は用量 $i - 1$ に減量 (D), 同じ用量 i に維持 (S), または用量 $i + 1$ に増量 (E) の 3 つである. ここで区間 $(0, 1)$ を以下の 3 つに分割する.

$$\Delta = \{(0, p_T - K_1 \sigma_i), [p_T - K_1 \sigma_i, p_T + K_2 \sigma_i], (p_T + K_2 \sigma_i, 1)\}$$

なお, p_T は目標とする毒性発現確率, σ_i は p_i の事後標準偏差, K_1 及び K_2 は正の定数とする. もし, p_i の事後分布が区間 $(0, p_T - K_1 \sigma_i)$ に入る確率が高い場合, p_i は p_T よりも小さい可能性が高いため増量を検討する. 一方, 区間 $(p_T + K_2 \sigma_i, 1)$ に入る確率が高い場合, p_i は p_T よりも大きい可能性が高いため減量を検討する. 最後に, 区間 $[p_T - K_1 \sigma_i, p_T + K_2 \sigma_i]$ に入る確率が高い場合, p_i は p_T と同程度の可能性が高いため維持を検討する.

以上の考え方を定式化する. 各区間に入る確率を以下のように表す.

$$q(D, i) = P(p_i - p_T > K_2 \sigma_i | data) : \text{減量} \quad (2)$$

$$q(S, i) = P(-K_1 \sigma_i \leq p_i - p_T \leq K_2 \sigma_i | data) : \text{維持} \quad (3)$$

$$q(E, i) = P(p_i - p_T < -K_1 \sigma_i | data) : \text{増量} \quad (4)$$

次用量の割り付けは 3 つの確率に基づき

$$B_i = \arg \max_{m \in \{D, S, E\}} q(m, i) \quad (5)$$

と表される. ただし, 毒性の高い用量に割り付けられることは倫理的な観点から避けるべきである. そこで確率変数

$$\mathcal{T}_i = 1\{P(p_i > p_T | data) > \xi\}$$

を考える. なお, $1\{\}$ は指示関数, $\xi \in (0, 1)$ はカットオフ値を表し (e.g., $\xi = 0.95$), $\mathcal{T}_i = 1$ は用量 i が毒性を発現する確率が高く投与すべきではないことを意味する. この変数を用いて, 毒性の高い用量への増量を制限するため, (4) 式を $q(\tilde{E}, i) = q(E, i)(1 - \mathcal{T}_{i+1})$ と定義する. よ

って、次用量の割り付けは以下のように表される.

$$B_i^{(e)} = \arg \max_{m \in \{D, S, E\}} q(m, i)$$

【Dose-finding algorithm】

1. 現在のコホートに投与した用量を $i, i \in \{1, \dots, d\}$ とする. 現コホートにおける毒性の発現を観察した後, 割付ルール $B_i^{(e)}$ に基づき, 次のコホートに投与する用量を $\{(i-1), i, (i+1)\}$ より選択する.
2. もし, $\mathcal{T}_1 = 1$ の場合は試験を中止する. そうでなければ最大症例数まで試験を継続する. コホートサイズが 1 の場合は 2 例以上の被験者について評価されるまで, \mathcal{T}_i に基づく判断は適用しない.
3. $\mathcal{T}_i = 0$ となる用量の中から, $|\hat{p}_i^* - p_T|$ が最小となる用量を MTD とする. ここで, \hat{p}_i^* は事後平均 \hat{p}_i に PAVA (pooled adjacent violators algorithm) を用いることで得られる値である. もし, 2 つ以上の用量で $|\hat{p}_i^* - p_T|$ が最小となる場合, それらの用量における \hat{p}_i^* を \hat{p}^* として, 以下のルールに基づき MTD を決定する.
 - A) もし, $\hat{p}^* < p_T$ ならば, 候補となる用量の中で最高用量を MTD とする.
 - B) もし, $\hat{p}^* > p_T$ ならば, 候補となる用量の中で最低用量を MTD とする.

【Trial monitoring】

この方法では, p_T, n_i, x_i が与えられると, 事後分布 $\text{Beta}(0.005 + x_i, 0.005 + n_i - x_i)$ に基づき, 容易に $B_i^{(e)}$ を決定することができるため, 試験開始前に用量増減表を作成することができる. 以下の図は, $p_T = 0.3$, コホートサイズを 3, $K_1 = 1$, $K_2 = 1.5$ と設定した場合の用量増減表である.

Table 1 Dose-assignment actions based on the number of patients treated and the number of patients who experienced toxicity at dose i

Number of patients	Dose-assignment actions			
	3	6	9	12
Number of toxicities				
0	E	E	E	E
1	S	S	E	E
2	D	S	S	E
3	DU	D	S	S
4		DU	S	S
5		DU	D	S
6		DU	DU	D
7			DU	DU
8			DU	DU
9			DU	DU
10				DU
11				DU
12				DU

【Simulation results】

表中の“Bayes”がTPI法の結果を表す. 詳細は Ji *et al.* (2007)を参照のこと.

Table 2 Simulation results comparing the proposed method, the 3 + 3, the BCD, the CFM and the CRM

	Dose	Recommendation percentage at dose level, $p_T = 0.25$								Toxicity percentage ^a	Average number of patients	
		1	2	3	4	5	6	7	8			
Scenario 1		5	25	50	60	70	80	90	95	none		
Bayes	% MTD	13	79	8	0	0	0	0	0	0	25	30
	# Pts	7.7	16.1	5.8	0.5	0	0	0	0	0		
3 + 3	% MTD	24	58	16	2	0	0	0	0	0	25	12
	# Pts	4.0	5.0	2.6	0.4	0	0	0	0	0		
BCD	% MTD	10	78	11	1	0	0	0	0	0	24	30
	# Pts	11.4	11.5	5.2	1.4	0.3	0.1	0	0	0		
CFM	% MTD	6	80	14	0	0	0	0	0	0	29	30
	# Pts	5.2	16.3	7.5	0.9	0	0	0	0	0		
CRM	% MTD	6	83	11	0	0	0	0	0	0	27	30
	# Pts	5.7	18.6	4.9	1.0	0	0	0	0	0		
Scenario 2		1	2	3	4	5	6	25	50	none		
Bayes	% MTD	0	0	0	0	2	22	62	14	0	12	30
	# Pt	3.2	3.2	3.4	3.5	3.7	4.5	5.9	2.6	0		
3 + 3	% MTD	0	0	0	2	3	21	46	8	0	11	27
	# Pt	3.1	3.2	3.3	3.4	3.3	3.7	4.5	2.2	0		
BCD	% MTD	0	0	1	2	7	24	56	10	0	10	30
	# Pt	3.2	3.6	3.6	3.5	3.8	5.4	4.8	2.1	0		
CFM	% MTD	0	0	0	0	1	22	61	16	0	12	30
	# Pt	3.1	3.0	3.1	3.5	3.7	5.1	6.3	2.1	0		
CRM	% MTD	0	0	1	1	5	22	50	21	0	13	30
	# Pt	3.1	3.4	3.3	3.7	3.6	4.4	5.1	3.4	0		
Scenario 3		1	5	50	60	70	80	90	95	none		
Bayes	% MTD	0	79	21	0	0	0	0	0	0	22	30
	# Pt	5.5	13.2	10.2	1.0	0	0	0	0	0		
3 + 3	% MTD	0	70	28	2	0	0	0	0	0	22	13
	# Pt	3.1	5.2	4.4	0.7	0.1	0	0	0	0		

Table 2 (Continued)

	Dose	Recommendation percentage at dose level, $p_T = 0.25$								Toxicity percentage ^a	Average number of patients	
		1	2	3	4	5	6	7	8			
BCD	% MTD	0	60	39	1	0	0	0	0	0	22	30
	# Pt	4.9	14.3	8.2	2.2	0.4	0	0	0	0		
CFM	% MTD	0	56	44	0	0	0	0	0	0	28	30
	# Pt	3.1	11.7	13.1	2.0	0.1	0	0	0	0		
CRM	% MTD	0	49	51	0	0	0	0	0	0	26	30
	# Pt	3.1	13.0	12.0	1.8	0	0	0	0	0		
Scenario 4 ^b		40	50	60	70	80	90	95	99	none		
Bayes	% MTD	31	2	0	0	0	0	0	0	67	41	19
	# Pt	16.8	1.8	0.2	0	0	0	0	0	0		
3 + 3	% MTD	38	9	1	0	0	0	0	0	52	43	6
	# Pt	4.7	0.5	0.6	0.7	0	0	0	0	0		
BCD	% MTD	38	2	0	0	0	0	0	0	60	45	18
	# Pt	12.6	4.6	1.2	0.2	0	0	0	0	0		
CFM	% MTD	38	3	1	0	0	0	0	0	58	42	14
	# Pt	11.7	1.9	0.5	0.1	0	0	0	0	0		
CRM	% MTD	47	2	0	0	0	0	0	0	51	42	23
	# Pt	20.2	2.5	0.2	0	0	0	0	0	0		
Scenario 5		15	25	35	45	55	65	75	85	none		
Bayes	% MTD	31	41	21	7	0	0	0	0	0	24	30
	# Pt	12.4	9.5	5.5	1.9	0.3	0	0	0	0		
3 + 3	% MTD	29	37	20	7	1	0	0	0	8	26	12
	# Pt	4.4	3.9	2.4	0.9	0.2	0	0	0	0		
BCD	% MTD	21	46	22	6	1	0	0	0	5	26	29
	# Pt	10.6	9.2	5.7	2.5	0.8	0.1	0	0	0		
CFM	% MTD	15	44	32	7	0	0	0	0	0	27	30
	# Pt	8.0	10.6	8.0	2.6	0.4	0	0	0	0		
CRM	% MTD	36	47	14	2	0	0	0	0	0	23	30
	# Pt	13.8	11.4	3.6	0.9	0.2	0	0	0	0		
Scenario 6		5	15	25	35	45	55	65	75	none		
Bayes	% MTD	2	24	42	24	7	0	0	0	0	22	30
	# Pt	5.1	8.2	9.2	5.7	1.6	0.3	0	0	0		
3 + 3	% MTD	9	28	34	22	5	0	0	0	0	21	15
	# Pt	3.6	4.3	3.8	2.3	0.8	0.2	0	0	0		
BCD	% MTD	1	29	44	19	6	1	0	0	0	21	30
	# Pt	6.8	8.7	7.5	4.4	1.9	0.6	0.1	0	0		
CFM	% MTD	0	14	49	29	6	0	0	0	0	24	30
	# Pt	3.9	6.2	10.7	7.1	1.8	0.3	0	0	0		
CRM	% MTD	4	37	45	12	2	0	0	0	0	20	30
	# Pt	5.5	11.5	8.9	3.4	0.7	0.1	0	0	0		

The selection percentages for the true MTD are in bold face.

^aOverall % toxicity out of all the simulated trials.

^bThe same exclusion rule as the one we proposed for our design is implemented for the BCD and CFM so that the trial will stop early upon observation of excessive toxicity at dose 1.