

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 石 塚 直 樹

本研究はがん等の予後不良の疾患に対する治療法についての第 I 相試験デザインである Continual Reassessment Method(CRM)において、最大耐用量(MTD)を超える用量レベルが投与される患者数を減らすために用量割付ルールに改良を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. 現時点において標準的な 3 例のコホートを用いたデザインについて、低い用量レベルから順番に投与され、ある用量レベルで終了し MTD と判断される確率計算を二項確率から導出した。その計算方法を用いて、試験開始用量レベルが低く増量幅が狭いほど真の用量制限毒性(DLT)発現率が低い用量レベルを MTD として選択する確率が高く、目標とする毒性レベル(例えば DLT 発現率 33%)に至るまでに MTD と判断して試験が終了してしまう可能性が高いことが示された。逆に試験開始用量レベルを高くて増量幅が広いと目標を通過する可能性も高くなることが示された。
2. 従来の CRM の用量割付ルールが DLT 発現率の平均(期待値)に近似を用いていたことにより、試験早期に毒性を過小評価することを示し、事前分布の分散が大きく、かつ歪んでいることも考慮に含む正確に計算した平均(期待値)を用いることを提案した。また、用量反応モデルのパラメータの事前分布の確率密度関数から、確率変数の変数変換として各用量レベルにおける DLT 発現率の事前分布の導出を示し、グラフィカルにモニターすることを提案した。この提案が投与開始用量レベルと増量スピードを慎重にし、従来の CRM に比べて試験開始直後に危険な増量を防ぐことが可能であることが示された。

3. 最終的に選択される用量レベルにおいて、従来の CRM で用いられていた近似の期待値に基づいた割付けルールと、提案した正確な期待値に基づいた割付けルールにはシミュレーションにより差がなく、いずれも標準的な 3 例のコホートを用いたデザインより目標毒性レベルに近いことが示された。また、高用量レベルが投与される症例数を、提案した正確な期待値に基づいた割付けルールが従来の近似の期待値に基づいた割付けルールより減らしていることが示された。

4. 事前情報がある状況で進行非小細胞肺癌を対象とした 3 剤併用の JCOG9512 試験、VP-16 のアナログ化合物である TOP-53 の単剤試験の 2 試験において、提案した割付けルールが実地に適用可能であることが示された。さらに、それらの試験から中止規準として、

(1) 用量レベル間で DLT 発現率の事後密度関数がきれいに分離できれば試験を終了する。あるいは、分離ははっきりしていてもその範囲に目標とするレベルが存在しなければ新しい用量レベルを定める。

(2) 目標とする DLT 発現率のベイズ流信頼区間が十分に狭ければ試験を終了する。の可能性が示唆された。

以上、本論文は標準的な 3 例のコホートを用いたデザインの問題点、従来の CRM が目標より高い用量レベルを割付ける傾向があるという問題点を、各用量レベルの DLT 発現率の正確な期待値(平均)に基づく割付けルールを CRM に採用することにより改善することをはじめて示した。また、各用量レベルの DLT 発現率の事前分布の確率密度を有効活用できる可能性を示し、実施上でも重要な貢献があると考えられた。よって、学位の授与に値するものと考えられる。