SASによる反応適応的ランダム化の紹介

○矢田真城[1*]　浜田知久馬[2]

[1] エイツーヘルスケア株式会社 データサイエンス第2本部 生物統計部

[2] 東京理科大学 工学部 経営工学科

Outcome adaptive randomization by using SAS

Shinjo Yada[1*] and Chikuma Hamada[2]

[1] Biostatistics Department, Data Science Division II, A2 Healthcare Corporation

[2] Department of Management Science, Tokyo University of Science

要旨:

反応適応的ランダム化は，観測された反応結果に基づき動的に被験者を治療群に割り付ける.

本発表では，ベイズ流適応的ランダム化についてまとめ，SASを用いた事例としてシミュレーション実験による比較を紹介する.

キーワード:

Bayesian moving-reference adaptive randomization ,

ベイズ流階層モデル，MCMCプロシジャ

第I/II相薬物併用試験

- 薬物併用
  - 多くの場合，単剤よりも複数の薬剤（治療方法）を併用したほうが，相乗効果により，より高い治療効果が期待できる.
- 第1相試験と第2相試験との併合
  - 医薬品開発の促進，倫理的な観点から問題があると思われる臨床試験を避けるため，第1相試験と第2相試験を併合し，ひとつの試験をして行う.

第I/II相薬物併用試験

- 先行研究

  Bayesian phase I/II adaptively randomized oncology trials with combined drugs

  Yuan and Yin (2011)

  - 第1相構成部分:コピュラ回帰モデルに基づき,認容可能な用量組み合わせを決定.
  - 第2相構成部分:ベイズ流階層モデルをあてはめ,移動参照型適応的ランダム化により割り付ける.

➡ “移動参照型適応的ランダム化“ってなに？
ほかの適応的ランダム化とどう違うの？

ベイズ流階層モデル

- 確率モデル

薬剤群間で情報を互いに共有する

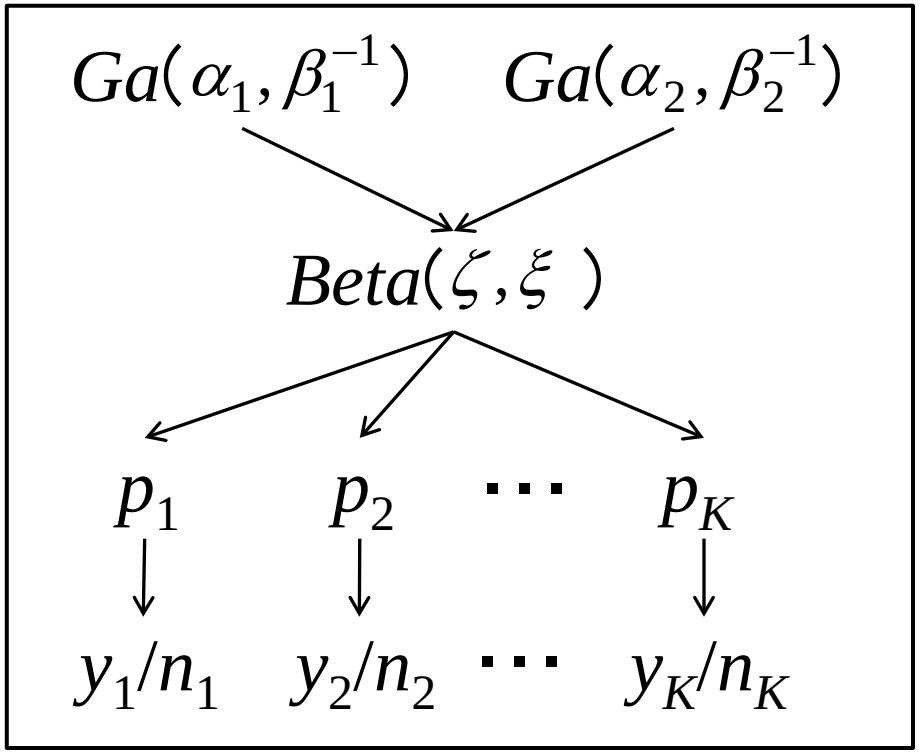
$$y_k \mid p_k \sim Bin(n_k, p_k)$$

$$p_k \sim Beta(\zeta, \xi)$$

$$\zeta \sim Ga(\alpha_1, \beta_1^{-1})$$

$$\xi \sim Ga(\alpha_2, \beta_2^{-1})$$

y_k: 群kにおける発現例数
n_k:群kにおける患者数
p_k:群kの発現確率



ベイズ流階層モデル

- 事後分布 $p(\mathbf{p}\,|\,\mathbf{y})$
  - $\boldsymbol{\varphi}$ が既知であれば

$$p(\mathbf{p}\,|\,\mathbf{y},\boldsymbol{\varphi}) = \frac{p(\mathbf{y},\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})}{p(\mathbf{y}\,|\,\boldsymbol{\varphi})} = \frac{f(\mathbf{y},\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})}{\int f(\mathbf{y},\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})d\boldsymbol{\theta}} = \frac{f(\mathbf{y}\,|\,\mathbf{p})\,g(\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})}{\int f(\mathbf{y}\,|\,\mathbf{p})\,g(\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})d\mathbf{p}}$$

  - $\boldsymbol{\varphi}$ に対しても事前分布を設定

$$p(\mathbf{p}\,|\,\mathbf{y}) = \frac{p(\mathbf{y},\mathbf{p})}{p(\mathbf{y})} = \frac{\int f(\mathbf{y},\mathbf{p},\boldsymbol{\varphi})d\boldsymbol{\varphi}}{\iint f(\mathbf{y},\mathbf{p},\boldsymbol{\varphi})d\mathbf{p}d\boldsymbol{\varphi}} = \frac{\int f(\mathbf{y}\,|\,\mathbf{p})\,f(\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})\,f(\boldsymbol{\varphi})d\boldsymbol{\varphi}}{\iint f(\mathbf{y}\,|\,\mathbf{p})\,f(\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})\,f(\boldsymbol{\varphi})\,d\mathbf{p}d\boldsymbol{\varphi}}$$

得られたデータ $\mathbf{y} = ((y_1,n_1),(y_2,n_2),\ldots,(y_K,n_K))$

興味のあるパラメータ $\mathbf{p} = (p_1, p_2,\ldots, p_K)$

$\mathbf{p}$ の事前分布を規定するパラメータ $\boldsymbol{\varphi} = (\zeta,\xi)$

ベイズ流階層モデル

- 事後分布 $p(\mathbf{p}\,|\,\mathbf{y})$

$$p(\mathbf{p}\,|\,\mathbf{y}) = \frac{\int f(\mathbf{y},\mathbf{p},\boldsymbol{\varphi})d\boldsymbol{\varphi}}{\iint f(\mathbf{y},\mathbf{p},\boldsymbol{\varphi})d\mathbf{p}d\boldsymbol{\varphi}} = \frac{\int f(\mathbf{y}\,|\,\mathbf{p})f(\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})f(\boldsymbol{\varphi})d\boldsymbol{\varphi}}{\iint f(\mathbf{y}\,|\,\mathbf{p})f(\mathbf{p}\,|\,\boldsymbol{\varphi})f(\boldsymbol{\varphi})d\mathbf{p}d\boldsymbol{\varphi}}$$

ここで

$$f(\mathbf{y},\mathbf{p},\boldsymbol{\varphi}) = \left\{\prod_{k=1}^{K}\binom{n_k}{y_k}p_k^{y_k}(1-p_k)^{n_k-y_k}\frac{p_k^{\zeta-1}(1-p_k)^{\xi-1}}{B(\zeta,\xi)}\right\}$$

$$\times\frac{\beta_1^{\zeta}\zeta^{\alpha_1-1}e^{-\beta_1\zeta}}{\Gamma(\alpha_1)}\frac{\beta_2^{\xi}\xi^{\alpha_2-1}e^{-\beta_2\xi}}{\Gamma(\alpha_2)}$$

$$\mathbf{y} = ((y_1,n_1),(y_2,n_2),\ldots,(y_K,n_K))$$

$$\mathbf{p} = (p_1,p_2,\ldots,p_K),\ \boldsymbol{\varphi} = (\zeta,\xi)$$

Fixed-reference adaptive randomization

- 固定参照型適応的ランダム化（FAR）

発現確率p_kを用いて割り付けを行う場合(k=1,…,K)

1) 群1をランダム化確率算出時の参照群とし

$R_k = \Pr(p_k > p_1 \mid D)$ (k=2,…,K)を求める.

2) R_1=0.5として，群kに対するランダム化確率は

$$\pi_k = \frac{R_k^{\lambda}}{\sum_{l=1}^{K} R_k^{\lambda}}$$

λ : tuning parameter

ベイズ流階層モデル

- SASプログラム例

```
proc mcmc data=SIM seed=150806
 nbi=1000 nmc=10000 nthin=10 outpost=NLOUT;

   parms zeta xi 1;
   prior zeta~gamma(0.01,iscale=0.01);
   prior xi  ~gamma(0.01,iscale=0.01);

   array p[4];
   parms p: 0.1;
   prior p:~beta(zeta,xi);
   model TRT~ binomial(TRTN, p[TRT01PN]);
run;
```

ハイパーパラメータに関する記述

パラメータに関する記述

モデルに関する記述

FARによるランダム化確率

- 2つの群に割り付ける場合
  - 確率モデル

$$p_k \sim Beta(\alpha_k, \beta_k)\ (k=1,2)$$

$$y_k \mid p_k \sim Bin(n_k, p_k)\ (k=1,2)$$

y_k: 群kでの発現例数, n_k:群kの患者数

p_k:群kの発現確率

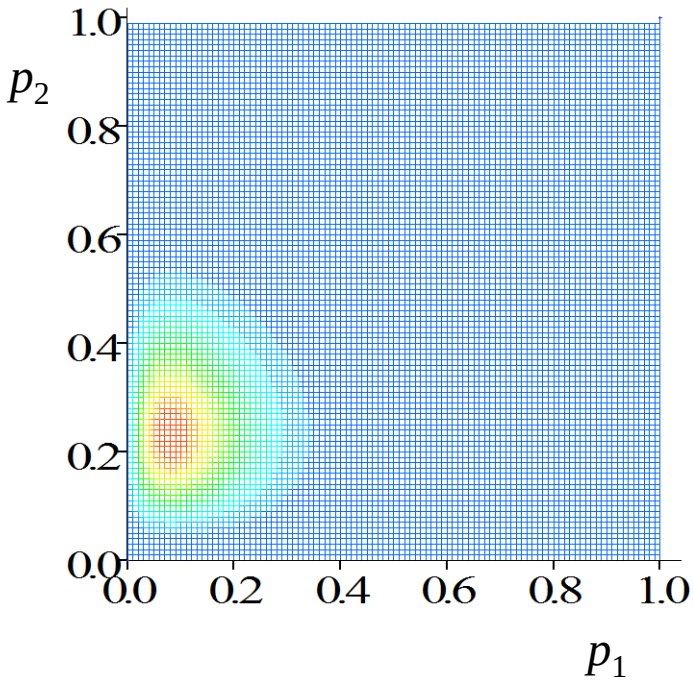
$$f(p_1, p_2 \mid \mathbf{y}) = f(p_1; \alpha_1 + y_1, \beta_1 + n_1 - y_1)\ f(p_2; \alpha_2 + y_2, \beta_2 + n_2 - y_2)$$

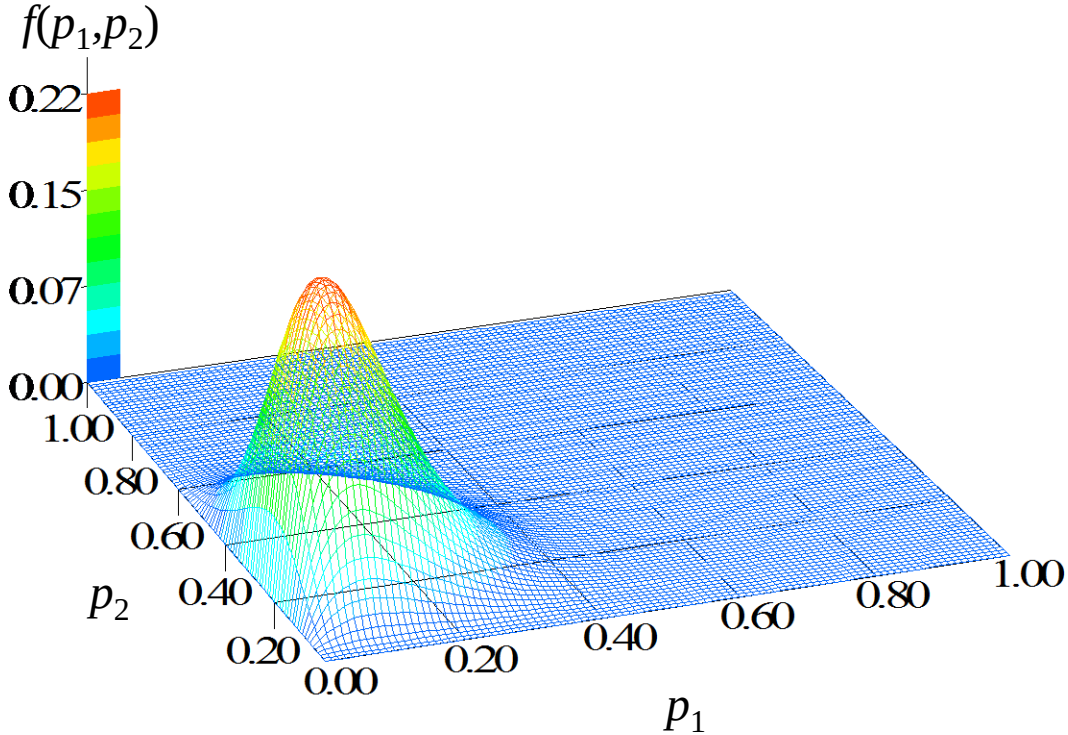
$$\Pr(p_2 > p_1 \mid \mathbf{y}) = \int_{p_1}^{1} [1 - F(p_1; \alpha_1 + y_1, \beta_1 + n_1 - y_1)]\, f(p_2; \alpha_2 + y_2, \beta_2 + n_2 - y_2) dp_2$$

$f(p;\alpha,\beta)$, $F(p;\alpha,\beta)$: $Beta(\alpha,\beta)$の確率密度関数及び分布関数

FARによるランダム化確率

- 2つの群に割り付ける場合
  - $f(p_1, p_2|\mathbf{y})$ の等高線プロットと3次元プロット



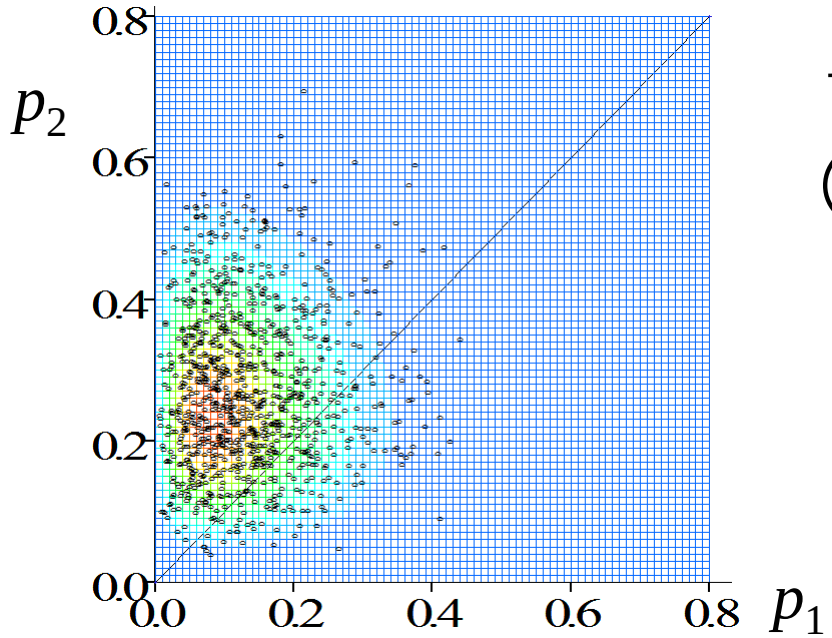


$p_k \sim Beta(0.1,0.1)$ $(k=1,2)$, $n_1=n_2=15$, $y_1=2$, $y_2=4$

FARによるランダム化確率

- 2つの群に割り付ける場合
  - 事後確率 $R_2 = \Pr(p_2 > p_1 \mid D)$

    MCMC法によりサンプリングされた事後発現確率のモンテカルロ標本を用いて近似的に算出



1000組のモンテカルロ標本 $(p_1^{(s)}, p_2^{(s)})$ (s=1,･･･,1000)のうち，$p_2^{(s)} > p_1^{(s)}$を満たす標本は842個

⇨ $R_2 = \Pr(p_2 > p_1 \mid D) = 0.842$

FARによるランダム化確率

- 2つの群に割り付ける場合
  - ランダム化確率

    $\lambda = 1$ とした場合

$$\pi_1 = \frac{R_1}{R_1 + R_2} = \frac{0.5}{0.5 + 0.842} = 0.373, \quad \pi_2 = 1 - \pi_1 = 0.627$$

- 3群以上に割り付ける場合
  - ランダム化確率算出時の参照群を，特定の群に固定させる対応は簡易版
  - 最も発現確率の高い群と比較して，ランダム化確率を算出することも可能

Bayesian moving reference adaptive randomization

- ベイズ流移動参照型適応的ランダム化（MAR）

  発現確率p_kを用いて割り付けを行う場合(k=1,…,K)

  1) Aをランダム化確率が割り当てられた群の集合とし，
  A={1,…,K}，$\overline{A}$ ={・}として開始する.

  2) Aに属する群の発現確率p_kの平均値$\overline{p}$を算出し，
  $R_k = \Pr(p_k > \overline{p} \mid D)$ (k=1,…,K)を求め，R_1,…,R_Kの
  最小値をR_lとする.

Bayesian moving reference adaptive randomization

- ベイズ流移動参照型適応的ランダム化（MAR）

3) 群lに対するランダム化確率を

$$\pi_l = \frac{R_l}{\sum_{k \in A} R_k}\left(1 - \sum_{m \in \bar{A}} \pi_m\right)$$

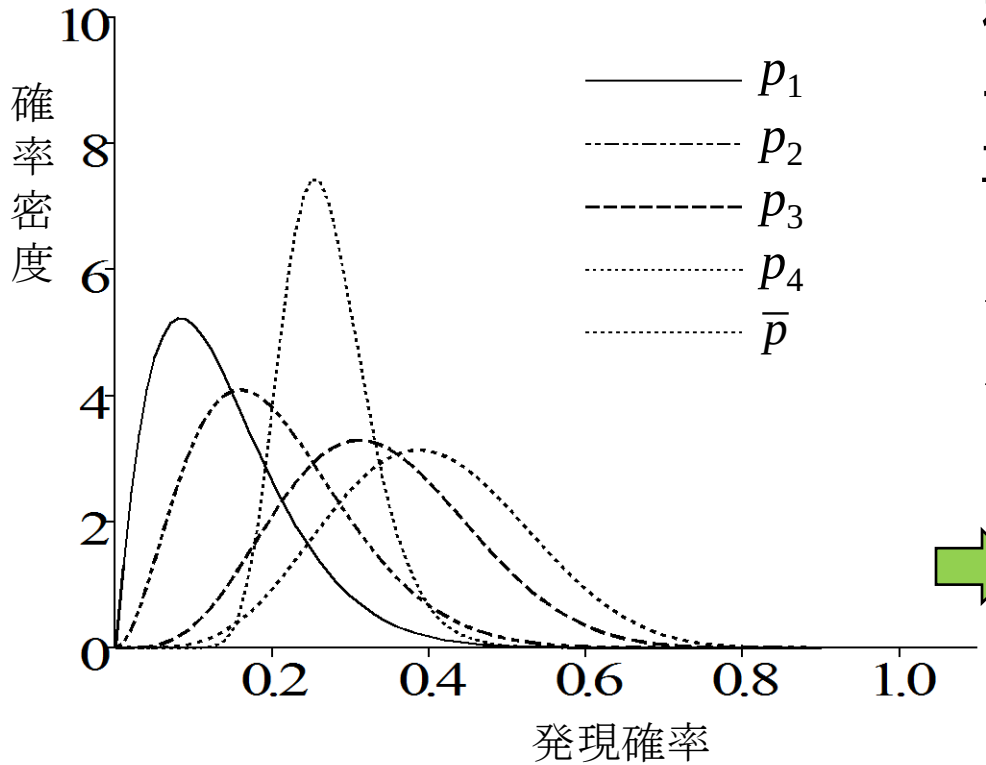
として算出し，Aと$\overline{A}$を更新する.

π_m:既に消費されていたランダム化確率

4) 全ての群に対してランダム化確率が求められるまで2)と3)を繰り返す.

MARによるランダム化確率

- 4つの群に割り付ける場合



4つの群の発現確率p_1,p_2,p_3,p_4の事後分布及び
これら4群の平均発現確率$\bar{p}$の事後分布

群kの発現確率p_kが
平均発現確率を超える
事後確率R_kを求めると,

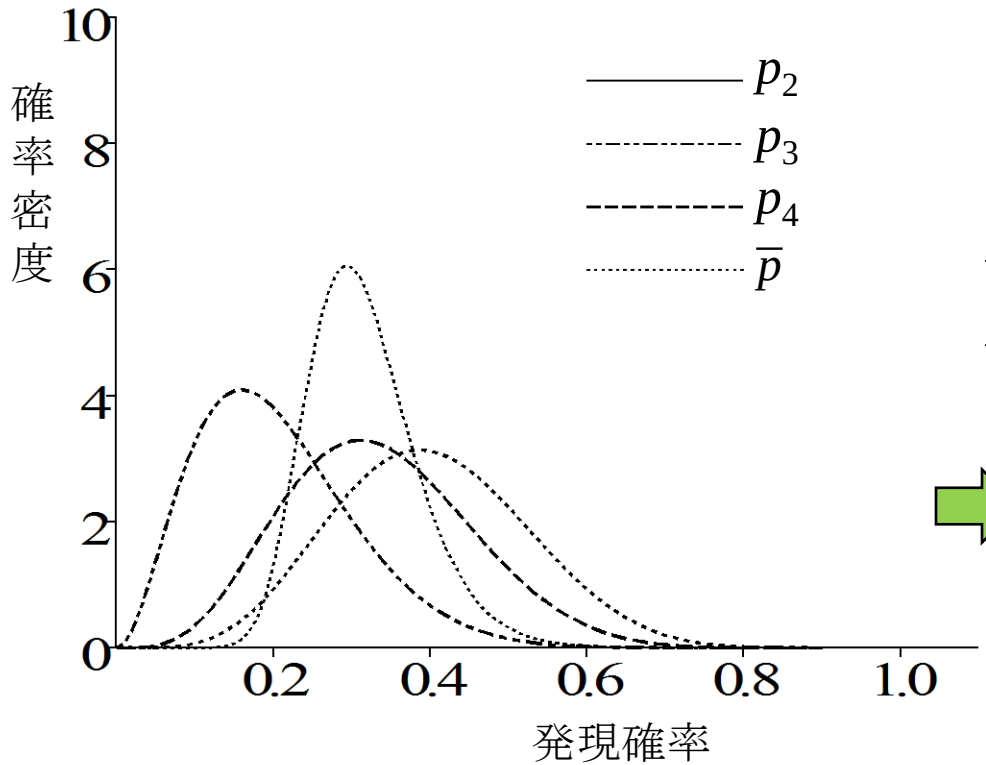
R_1= 0.072, R_2= 0.230,
R_3= 0.733, R_4= 0.866
となり，最小値はR_1

⇒ 群1に対するランダム化確率

$$\pi_1 = \frac{R_1}{R_1 + R_2 + R_3 + R_4} = 0.038$$

MARによるランダム化確率

- 4つの群に割り付ける場合



3つの群の発現確率p_2,p_3,p_4の事後分布及び
これら3群の平均発現確率$\bar{p}$の事後分布

残り3つの群に対する
ランダム確率を順に求める.

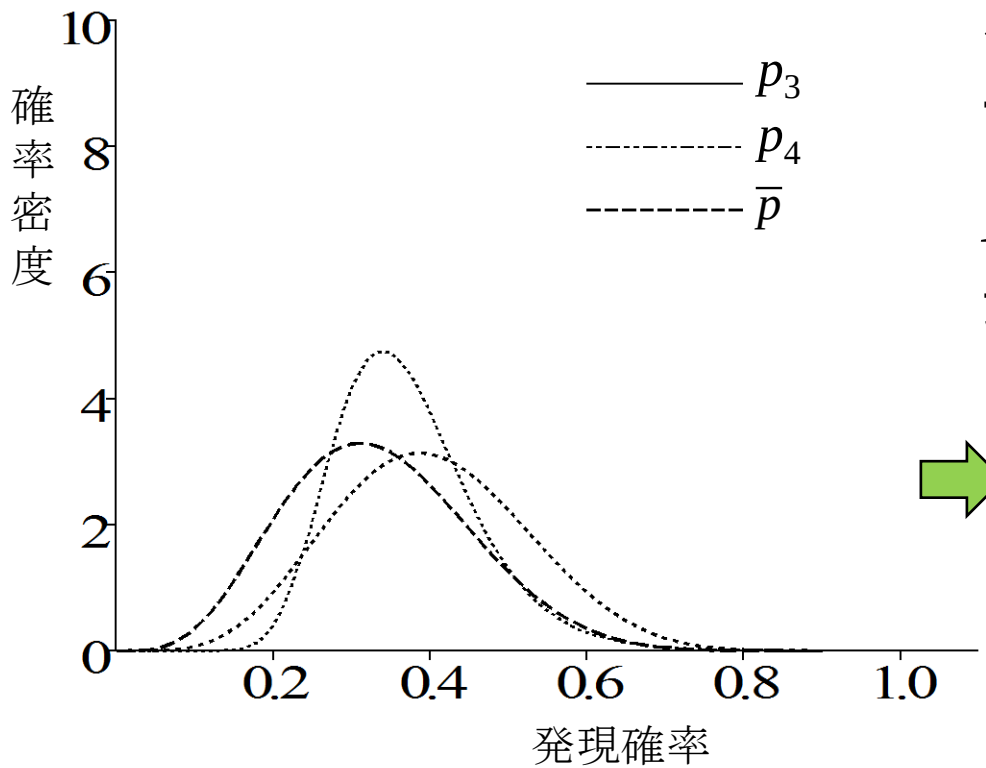
R_2= 0.125, R_3= 0.588,
R_4= 0.799であり，最小値はR_2

群2に対するランダム化確率

$$\pi_2 = \frac{R_2}{R_2 + R_3 + R_4}(1-\pi_1) = 0.080$$

MARによるランダム化確率

- 4つの群に割り付ける場合



2つの群の発現確率p_3,p_4の事後分布及びこれら2群の平均発現確率$\bar{p}$の事後分布

残り2つの群に対するランダム確率を求める.

R_3=0.368, R_4=0.632であり,
最小値はR_3

群3に対するランダム化確率

$$\pi_3 = \frac{R_3}{R_3 + R_4}(1 - \pi_1 - \pi_2) = 0.325$$

群4に対するランダム化確率

$$\pi_4 = 1 - \pi_1 - \pi_2 - \pi_3 = 0.557$$

シミュレーション実験

- 目的

  MARとFARの動作特性を比較する

  FARは，参照する群を群1に固定した場合（FAR1）と，
  固定せず最も有効な群と比較する場合（FAR2）の2種類

- 評価指標
  - 平均被験者数
  - 最適薬剤群選択率

シミュレーション実験

- 平均被験者数と最適薬剤群選択率

シナリオ番号		平均被験者数 薬剤群 1	2	3	4	最適薬剤群選択率(%) 薬剤群 1	2	3	4
1	真の発現確率	0.10	0.20	0.30	0.40				
	FAR1	15.8	20.8	27.2	36.1	0.1	2.3	19.9	77.7
	FAR2	7.4	12.2	25.7	54.7	0.3	2.2	18.0	79.5
	MAR	8.3	13.0	25.4	53.3	0.2	2.1	19.1	78.6
2	真の発現確率	0.05	0.10	0.15	0.45				
	FAR1	16.2	19.7	23.4	40.7	0.0	0.0	0.6	99.4
	FAR2	5.5	6.9	9.8	77.8	0.0	0.0	0.7	99.3
	MAR	6.7	8.0	10.7	74.6	0.0	0.0	0.6	99.4

シミュレーション実験

- 平均被験者数と最適薬剤群選択率

シナリオ番号		平均被験者数 薬剤群 1	2	3	4	最適薬剤群選択率(%) 薬剤群 1	2	3	4
3	真の発現確率	0.10	0.15	0.20	0.25				
	FAR1	18.3	20.7	26.9	34.1	2.3	9.6	29.6	58.6
	FAR2	11.3	16.6	28.5	43.5	2.6	9.1	27.9	60.4
	MAR	12.0	17.2	27.7	43.1	2.6	8.4	27.2	61.8
4	真の発現確率	0.05	0.10	0.30	0.30				
	FAR1	16.7	20.1	29.3	34.3	0.0	0.4	48.4	51.1
	FAR2	7.1	9.5	40.1	43.3	0.1	0.5	49.9	49.5
	MAR	7.9	10.6	38.4	43.1	0.1	0.3	47.6	52.0

シミュレーション実験

- 平均被験者数と最適薬剤群選択率

シナリオ番号		平均被験者数 薬剤群 1	2	3	4	最適薬剤群選択率(%) 薬剤群 1	2	3	4
5	真の発現確率	0.45	0.30	0.20	0.10				
	FAR1	49.9	21.8	16.9	11.4	86.8	11.7	1.4	0.1
	FAR2	52.5	24.0	14.9	8.7	81.2	16.7	2.1	0.0
	MAR	49.3	23.9	16.3	10.5	81.6	16.2	2.2	0.0
6	真の発現確率	0.20	0.20	0.20	0.20				
	FAR1	24.4	21.6	26.0	28.0	24.1	25.3	26.2	24.3
	FAR2	21.0	24.0	26.9	28.1	23.7	24.7	25.0	26.6
	MAR	20.3	23.6	27.1	29.0	23.2	25.9	25.2	25.6

まとめ

ベイズ流適応的ランダム化

- 固定参照型適応的ランダム化
- 移動参照型適応的ランダム化
- シミュレーション実験への適用

参考文献

[1] Yuan,Y. and Yin,G. (2011). Bayesian phase I/II adaptively randomized oncology trials with combined drugs. The annals of applied statistics, 5, 924-942.
[2] 石黒 真木夫, 乾 敏郎, 田辺 国士, 松本 隆著. (2004). 階層ベイズモデルとその周辺 (統計科学のフロンティア4). 岩波書店.
[3] 手良向 聡, 大門 貴志. (2014). 臨床試験デザイン ベイズ流・頻度流の適応的方法. メディカル・パブリケーションズ.
[4] Huang,X Biswas S, Oki Y, Issa J-P, Berry DA (2007). A parallel phase I/II clinical trial design for combination therapies. Biomatrics, 63, 429-436.
[5] Thall, P.F., Wathen, J.K.(2007). Practical Bayesian adaptive randomization in clinical trials. European Journal of Cancer, 43, 859-866. [6] Berry, S.M., Carlin,B.P., Lee,J.J. and Müller P (2011). Bayesian Adaptive Methods for Clinical Trials. New York: Chapman & Hall/CRC.
[7] 関根暁史. (2012). 色を自在に操る（HSVカラーコードのすすめ）, SASユーザー総会論文集, 421–431.
[8] J.アルバート著, 石田基広・石田和枝訳. (2012). Rで学ぶベイズ統計学入門. 丸善出版.
[9] Lee,J.J., Chen,N. and Yin,G. (2012). Worth adapting? Revisiting the usefulness of outcome-adaptive randomization. Clinical Cancer Research, 18, 4498-4507.