



大阪医学統計学セミナー 第62回

Osaka Biostatistics Seminar

6月30日 (金)
16:00~18:00

「用量反応試験における
患者の割り付けの深層強化学習による最適化」

講演者：松浦 健太郎

東京理科大学大学院工学研究科経営工学専攻 (修了)



OSAKA UNIVERSITY

場所：
オンライン開催
医学系研究科基礎研究棟L階
医学統計学研究室

参加ご希望の方は、前日までに下記
問い合わせ先にメールにてお申込み
ください。

概要：

用量反応試験では、用量反応曲線を推定して至適用量を決定することが目的とされる。用量反応曲線の推定には、ANOVA、MCP-Mod法、ベイズモデル平均化法など多くの方法が提案され適用されている。これらの方法では、各用量に被験者を均等に割り付けるのが一般的であるため、検出力・推定した至適用量の正解率・推定した用量反応曲線の誤差(平均絶対誤差)といった評価指標が十分に最適化されない。これに対して、D-optimal法・TD-optimal法・aMCP-Mod法など、適応的な割り付け法を含む最適な割り付け法が提案されている。これらの方法は漸近的に性能が保証されるが、実際の臨床試験のサンプルサイズのもとでは、評価指標が最適化されるとは限らない。

本研究では、評価指標を直接的に最適化する適応的な割り付け法を構築した(Matsuuraら, 2022)。具体的には、適切に定義された状態と報酬をもつ深層強化学習を用いることで、適応的な割り付けルール(状態 s において用量 k に割り付ける離散的な確率分布 $\pi^*(k|s)$)を数値的に導出した。状態 s は、各用量に割り付けられた被験者の応答変数の平均と標準偏差、被験者数の割合を並べたベクトルとした。報酬は、評価指標の一つを使って定義した。環境には、用量反応曲線を推定する方法のモデルの仮定を用いた。

学習で得られたルールを使うと、次のステップに従って臨床試験が進められる。(1)試験開始時に、 N_{ini} 人を用量 $k = 1, \dots, K$ に均等に割り付ける。(2)それまでに得られた情報から s を計算し、割り付けルール $\pi^*(k|s)$ に従って N_{block} 人のそれぞれを $k = 1, \dots, K$ のいずれかに割り付けて応答変数を観測する。試験開始前に決めた患者数の上限に達するまでこのステップを繰り返す。(3)試験終了時に、用量反応曲線と至適用量を推定して、すべての評価指標を算出する。

Bornkampら(2007)とDragalinら(2010)とほぼ同等の条件のもとで、シミュレーション実験によって提案法と既存の方法の性能を比較した。用量反応曲線を推定する方法はMCP-Mod法に固定した。提案法では、最適化する評価指標の性能が向上すること、特に、最適化する評価指標を平均絶対誤差にすると、他の指標の性能も向上しやすいこと、学習に用いた環境から外れたシナリオでも性能を維持しやすいことが確認された。

Matsuura et al. *Statistics in Medicine* 2022; 41(7): 1157–1171.

Bornkamp et al. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2007; 17(6): 965–995.

Dragalin et al. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2010; 2(4): 487–512.

お問い合わせ：大阪大学大学院医学系研究科 医学統計学講座
E-Mail : office@biostat.med.osaka-u.ac.jp TEL : 06-6879-3301