



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	臨床試験において既存対照データを利用するための検定併合法の研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岡田, 和史
Description	配架番号 : 2821
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15887号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91990
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OKADA_Kazufumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 岡田 和史

学 位 論 文 題 名

臨床試験において既存対照データを利用するための検定併合法の研究
(Studies on a test-then-pool method
for incorporating historical control data in clinical trials)

【背景と目的】

近年、無作為化臨床試験の対照群の一部に、既に得られているデータを用いる臨床試験デザインが注目されている。このような試験デザインは、ハイブリッド対照デザインと呼ばれる。用いられる対照データは、過去に行われた臨床試験や観察研究のデータ、リアルワールドデータなどである。本研究では、これらのデータを既存対照データと呼ぶ。既存対照データを新規試験の対照群の一部に用いることで、新規試験の参加者数を削減し、臨床試験の実施可能性を高めることができる。

既存対照データを新規試験の解析に利用する際の重要な仮定は、新規試験の対照データと既存対照データの従う母集団の同一性である。母集団が同一でない場合、治療効果の推定にバイアスが生じ、その方向に応じて第一種の過誤確率が上昇する、あるいは検出力が低下する恐れがある。

母集団の同一性を評価する定性的な項目として、データの収集時期や施設、地域、及び各データの患者背景分布等があげられる。これらの項目はできるだけ同じであることが望ましい。しかしながら、これらが完全に一致した既存対照が存在することは稀であり、また一致していたとしても、未知の要因によって母集団にずれが生じる可能性は否定できない。

したがって、ハイブリッド対照デザインを利用する際は、動的な既存対照併合法の利用が望ましい。動的な既存対照併合法は、既存対照と新規対照の母集団の同一性を、得られたデータから評価し、解析に与える既存対照の影響を制御する統計的な方法である。動的な既存対照併合法は、多数の方法が提案されている。どの方法も、既存対照データと新規対照データの差異が小さい場合に、既存対照データの影響を強め、差異が大きい場合に、既存対照データの影響を弱める方法である。

本研究では、動的な既存対照併合法の1つである、検定併合法に注目する。検定併合法は、既存対照と新規対照の差異を、統計的仮説検定を用いて評価する。帰無仮説が棄却された場合、併合が受け入れ不可能であると判断し、既存対照を併合しない解析を行う。一方で、帰無仮説が棄却されない場合、併合が許容できると判断し、既存対照を単純に併合した解析を行う。検定併合法の利点は、その他の既存対照併合法と比較して、既存対照の利用法に透明性があり、臨床家にも解析結果の解釈が容易である点にある。しかし、検定併合法にはいくつか課題も存在しており、ハイブリッド対照デザインの標準的な方法として位置づけられているわけではない。本研究の目的は、検定併合法の課題を解決する方法の提案を通して、検定併合法の利便性を高めることである。

【方法】

検定併合法の課題の1つに、第一種の過誤確率と検出力の制御に関して柔軟性が乏しい点がある。第二章では、この課題を解決するために、新しい検定併合法を提案する。従来の検定併合法は、既存対照の併合可否を判断するために、両側検定を用いており、併合のされやすさを制御するチューニングパラメータである検定の有意水準が1つのみである。そのため、この値を決めると、第一種の過誤確率と検出力が同時に定まる。そこで、既存対照の併合可否を判断するための両側検定を、2つの片側検定に分割し、それぞれに異なる片側有意水準を与える方法を提案する。片方の有意水準が第

一種の過誤確率の制御を担当し、もう片方の有意水準が検出力の制御を担当する。

検定併合法の批判の1つは、既存対照の併合可否を判断するための検定の有意水準の決め方にコンセンサスが得られた方法はないという点である。先行研究では、0.1や0.2が用いられているが、それらの値を用いる根拠はない。提案検定併合法では、有意水準が2つになるため、ますます有意水準を決めることが難しい。そこで、第二章では、最高第一種の過誤確率と最低検出力に基づいて検定併合法の有意水準を決める方法を併せて提案する。この方法は、最高第一種の過誤確率と最低検出力が許容水準に収まる有意水準の中で、新規対照と既存対照の差異がない場合の検出力が最も大きくなるものを選択する。

第三章では、検定併合法が、新規対照と既存対照のアウトカム分布の違いのみを考慮しており、患者背景の分布を考慮していない点を改良する。患者背景の違いを考慮するために、傾向スコアを用いた調整法と既存対照借用法を組み合わせる2段階法に注目する。2段階法では、1段階目に傾向スコア法を用いて、既存対照の患者背景を新規試験参加者に類似させた疑似集団を作成し、2段階目に既存対照借用法を用いて解析を行う。1段階目と2段階目に用いる方法の組合せは自由である。先行研究では、2段階目にベイズ流の既存対照借用法を利用した2段階法がいくつか提案されている。本研究では、1段階目に傾向スコア重み付け法、2段階目に検定併合法を利用する2段階法を提案する。

【結果と考察】

第二章では、仮想的な臨床試験を想定した数値実験を行った。数値実験の結果、提案有意水準選択法を用いると、提案検定併合法の2つの片側有意水準の内、1つは最高第一種の過誤確率を制御するように決まることが分かった。一方で、もう1つの片側有意水準は、最低検出力ではなく、新規対照と既存対照の差異がない場合の検出力を最大化するように決まることが分かった。提案有意水準選択法を用いると、提案検定併合法は、従来の検定併合法と比較して、新規対照と既存対照の差異がある場合の検出力の低下を防ぐ、あるいは新規対照と既存対照の差異がない場合の検出力を高めることが分かった。臨床試験の設定に依っては、第一種の過誤確率と検出力が、従来の検定併合法とほとんど変わらないにも関わらず、提案検定併合法の既存対照併合確率が、従来の検定併合法に劣る場合があった。これは、提案有意水準選択法が第一種の過誤確率と検出力のみを考慮しており、併合確率を考慮していないからである。提案有意水準選択法には、改良の余地が残されていると考えられる。

第三章では、すい臓がん患者を対象とした非劣性試験を参考にした数値実験を行った。数値実験の結果、極端な重みの影響を緩和する安定化重みを用いた傾向スコア重み付け法と検定併合法を組み合わせた2段階法が、検定併合法単体や傾向スコア重み付け法単体と比較して、バイアスの小さい推定を可能とし、第一種の過誤確率の上昇と検出力の低下を軽減することが分かった。本研究では、傾向スコア重み付け法と検定併合法の組合せのみを対象としている。傾向スコアマッチング法と検定併合法を組み合わせた2段階法や、ベイズ流の既存対照借用法を用いた2段階法との比較が望まれる。

【結論】

本研究では、検定併合法のいくつかの課題を解決するための方法を提案した。これらの提案は、互いに対立するものではなく、組み合わせて利用可能である。本研究の提案は、検定併合法の利便性を向上させるものであり、研究対象者数の制約による臨床試験の実施可能性が乏しい状況において、検定併合法を用いたハイブリッド対照デザインという選択肢を提供する。本研究は、臨床試験の実施可能性を向上させることを通して、医学研究の発展に寄与すると考えられる。