



Title	臨床試験の解析において重み付き推定を用いて複数の外部情報源を統合するための情報借用法に関する研究
Author(s)	高橋, 圭太
Description	配架番号 : 2993
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16900号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16900
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99745
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAHASHI_Keita_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 高 橋 圭 太

学 位 論 文 題 名

臨床試験の解析において重み付き推定を用いて複数の外部情報源を統合するための情報借用法に関する研究

(Studies on an adaptive constrained weighted estimation for incorporating multiple external information sources in clinical trials)

【背景と目的】

希少な疾患を対象とする臨床試験では、十分な数の対象者を登録することが難しいという観点から、ヒストリカルデータなどの外部情報を利用して情報量不足を補う（情報を借用する）選択肢が考慮される場合がある。特に近年は、外部情報を同時対照群の一部として用いるハイブリッド対照デザインが注目されており、また同デザインを採用した試験事例も報告されている。適切な外部情報を利用できれば、同時対照群に割り付ける対象者数を削減することで、試験の実施可能性および効率性を高められる可能性がある。

同時対照群と外部情報の同質性を判断するためには、原則としては情報源間で治療内容、対象集団、評価方法、施設、時期などが一致しているかを定性的に評価することが必要である。一方、現実的な応用では同質性の有無を二元論的に評価することは容易ではなく、また同質性があることを仮定できたとしてもそれが誤りである可能性は否定できない。

これらのことから、同時対照と外部情報源の間の同質性をデータによって評価し、その程度に基づいて借用量を適応させる定量的アプローチが注目されてきた。このアプローチは、情報借用の強みを活かしながらリスクを抑えるという観点から自然な発想に基づいているが、第一種の過誤確率および検出力を明示的に制御することができない。ほとんどの既存法では、手法固有のモデルパラメータをシミュレーションに基づいて調整することで動作特性を制御できるが、試験計画の観点では、重要な動作特性は解析手法の設計によって制御できることが望ましい。

また、情報借用に関する既存法の多くはベイズ法に基づいているが、第一種の過誤確率や検出力の明示的な制御という観点では頻度論的手法の方が整合的である。臨床試験において複数の外部情報源を適応的に利用することを念頭に置いて開発された頻度論的手法は、筆者の知る限り報告されていない。

以上を踏まえ、本研究では、第一種の過誤確率および検出力の明示的な制御と適応的借用を両立する方法を開発することを目的とする。特に、既存法では実現できていない、複数の外部情報源の頻度論的借用に焦点を当てる。

【方法】

本研究では、前述の課題に対処するために、対照群の有効サンプルサイズを一定に保つ制約条件を重み付き最尤推定に導入し、適応的な情報借用を頻度論に基づく制約付き最適化問題として設計する。具体的には、各外部情報源に個別の重みパラメータを設定し、対照群の有効サンプルサイズに関する制約のもとで重み付き対数尤度を最大化することで重みを推定する。制約付ける有効サンプルサイズは標準的なサンプルサイズ設計に基づく目標値、すなわち対照群に対する所望のサンプルサイズとする。これによって、すべての外部情報源が同時対照と同質である場合には第一種の過誤確率と検出力が名目水準に制御され、そうでない場合には適応的な重み付けを通じて第一種の過誤確率の増加を抑制しつつ、検出力を上昇させることを意図している。

数値例によって提案法の各外部情報源への重み付けの性質を探索する。モンテカルロシミュレーションによって第一種の過誤確率や検出力などの動作特性を評価する。実際の臨床試験データへの適用によって、提案法の現実的な挙動を確認する。上記のすべての検討は代表的な既存法と比較させたうえでを行い、提案法の統計的性質を様々な角度から検討する。

【結果】

数値例によって、提案法は同時対照と外部情報源の乖離に応じて重みを適応的に与える性質が確認された。乖離が著しく大きい外部情報源に対する重みは 0 となり、すべての外部情報源の標本平均が同値である場合には等しい重みを与える性質も確認された。同時対照と外部情報源の乖離だけでなく、サンプルサイズも重みにわずかに影響することがわかった。これは制約条件のもとで、サイズが小さい外部情報源により大きな重みを与える方が尤度の観点で有利であるためである。ただし、重み付きサンプルサイズのスケールではその影響は非常に小さいことも確認された。

モンテカルロシミュレーションによって、すべての外部情報源が同時対照と同質である場合には、提案法は第一種の過誤確率と検出力を名目水準に制御することが確認された。この性質は外部情報源の数およびサンプルサイズに依存しなかった。異質な外部情報源の存在下では、同時対照と類似した情報源により大きな重みを与える傾向が確認された。同時対照と外部情報源の乖離が大きいとも小さいとも言えない曖昧な状況では、提案法は既存法よりも検出力が高く、第一種の過誤確率が低い傾向があった。一部の外部情報源のみ同時対照と整合するシナリオでは、適切な情報源の特定に関して、提案法は一部の既存法に劣る場合があった。これは均一な重み付けが重み付き対数尤度の上昇に寄与する一つの要素だからである。

臨床試験データへの適用では、外部情報源の多くが同じ方向に偏っている状況では、重み付き推定量がその方向へ縮小しやすく、反対方向に位置する少数の外部情報源への重み付けが抑制される傾向がみられた。また、提案法の重み付けの挙動が既存法よりも安定していることも確認された。

【考察】

既存の適応的情報借用法は、対照情報源同士の同質性に基づいて借用量を適応させるアプローチを採用しているため、第一種の過誤確率と検出力を明示的に制御することができない。これは試験計画の観点では望ましくないため、これらの重要な計画事項をデザインによって保証しながら、適応的借用の利点（すなわち情報源間の同質性の解析への反映）を引き出すためにはどうしたらよいか、という問いが本研究の起点となった。本研究では、有効サンプルサイズを一定水準に制約付けるという、既存法とは逆の発想によってこの問いに応えた。

有効サンプルサイズを制約するという設計は、すべての外部情報源が同時対照と異なる場合にも借用することを意味し、これは望ましい性質ではない。一方で、同時対照と整合しない外部情報源に対する重みが 0 になるとは限らないという問題は既存法でも見られ、適応的な方法でこれを完全に防ぐことは難しいと考えられる。例えば既存法では、同時対照との乖離が著しく大きい外部情報源にも大きな重みが与えられることがあった。現実的に重要なことは、各手法が様々な種類の異質性のもとでどのような挙動を示すかを事前に理解していることである。本研究では主に 2 つの外部情報源を考慮したが、より多くの異質な外部情報源のもとでの提案法の性能評価は今後の研究課題である。

【結論】

本研究では、臨床試験において複数の外部情報源を利用する新たな適応的情報借用法を開発した。この方法は、適応的な重み付き最尤推定に有効サンプルサイズを一定に保つ制約条件を導入することで、頻度論の枠組みのもとで、すべての外部情報源が同時対照と同質である場合の第一種の過誤確率および検出力の名目水準への制御と適応的な借用を両立する。提案法は標準的な臨床試験の計画事項（有意水準、検出力、サンプルサイズ）に基づいて設計したものであるため、ハイブリッド対照試験を標準的な臨床試験の自然な拡張として位置付けることに寄与するかもしれない。これによって、情報借用の適用対象となりやすい希少な疾患領域を対象とした研究の発展につながることが期待される。