

令和元年5月14日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15951

研究課題名(和文)統計的因果推論の方法を用いたヒストリカルデータの活用

研究課題名(英文)Utilizing historical data based on causal inference

研究代表者

田栗 正隆(Masataka, Taguri)

横浜市立大学・データサイエンス学部・准教授

研究者番号：20587589

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文): 薬剤などの治療法開発のためのランダム化臨床試験では、対象者は新規治療か既存治療にランダムに割付けられ、結果が比較される。既存試験において得られたデータ(ヒストリカルデータ)を新規試験データと直接的に併合して用いることは、現状では積極的に行われていない。本研究では、動的利用を伴うベイズ流の手法のうち、階層モデルに着目し、ヒストリカルデータなどの事前情報に基づいて構成した興味のある統計量の事前分布について、事前平均を誤特定してしまった場合のバイアスの解析的な評価を行い、動的利用がなぜうまくいくかについて考察した。また、データに基づいてそのバイアスの補正やバイアスの最大値の制御を行う方法を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果による第一種の過誤を増大させず(バイアスが入らず)、かつ検出力の高い研究デザインを用いれば、効率的な薬剤開発につながる。希少疾患の領域では、対照群のデータを一部ヒストリカルデータで補うことにより、全体として、一定の統計的な評価・比較を可能にし、かつバイアスを抑えた、解析方法として用いると考えている。ヒストリカルデータを信頼できる方法で有効活用することで、前向き臨床試験相対的に短期間で試験を実施できるメリットがある。有効な治療をいち早く医療現場に届けることができることは、患者さんにとっても大きな利益につながりうると考えられる。

研究成果の概要(英文): In randomized clinical trials, treatment effects are usually evaluated based only on current study data. However, in many cases, data of previous trials for the control treatment are available. Here we focus on how to use the historical information effectively with negligible bias which leads to the control of type I error. It is important to reduce the risk of bias using the methods that borrows historical information most when the current data are consistent with historical data and borrows least when the current data are inconsistent. This kind of idea is sometimes called as dynamic borrowing. In this study, we explicitly derive the approximated bias formula in a simple hierarchical model with the prior mean fixed. Using the derived bias formula, we propose two approaches for bias and type I error control. Simulation studies showed our proposed estimators were performed reasonably well compared to other approaches.

研究分野：生物統計学

キーワード：ヒストリカルデータ 因果推論

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新規治療法開発を目的とした臨床試験において、既存試験で得られたヒストリカルデータを新規試験データに統合して解析することにより、より効率の高い治療法開発を行える可能性がある。例えば、ランダム化臨床試験では、対象患者が新治療群と既存治療群にランダムに割り当てられ、結果が比較されるが、既存治療に関しては既に臨床試験が実施され十分なデータが存在することが多い。これを新規試験の既存治療群のヒストリカルデータとして用いることで、全体の対象者数を変えずに新治療群への割合比率を上げることができる。この場合、新治療群に割り当てられる患者数が増加することにより、新治療に関する情報をより多く得られるという利点がある。また、新規試験と試験デザインや患者背景が類似した既存試験から得られるヒストリカルデータを併合することができれば、新規試験において検出力の増大や治療効果の推定精度の向上が期待される。逆に、試験間で患者背景が大きく異なる場合、単純な解析では治療効果の推定値に無視できないバイアスが生じる可能性が高く、患者背景(共変量)を適切に考慮した解析が必要となる。しかしながら、共変量調整の必要性はいくつかの総説論文で指摘されているものの(Pennello and Thompson, 2007; Viele et al., 2014)、現在この目的で共変量調整を行う方法は全く存在していないと言っても過言ではない。近年、米国の承認審査当局であるFDA(Food and Drug Administration)が、医療機器の開発におけるヒストリカルデータの活用についてガイダンスを出版しており(FDA, 2010)、今後本邦においても議論が活発化する可能性が十分に考えられるため、上記バイアスを補正した解析方法の開発を行うことは、重要である。共変量調整を行って群間の比較可能性を高めることは、因果推論における最も基本的かつ重要な問題であるため、この分野で提案された方法論を適切に発展させることで、上述の問題に対する1つの妥当な解決策を与えることができると考えた。

2. 研究の目的

治療法開発を目的とした臨床試験において、既存試験で得られたヒストリカルデータを新規試験データに統合して解析することにより、より効率の高い治療法開発を行える可能性がある。しかしながら、両試験間で対象患者の背景が大きく異なる場合、単純な解析では治療効果の推定値に無視できないバイアスが生じる可能性が高く、患者背景(共変量)を適切に考慮した解析が必要である。ところが、研究開始時点では、この目的で共変量調整を行う方法は全く存在していないと言っても過言ではない状況であった。本研究の目的は、臨床試験においてヒストリカルデータを利用する際に、研究代表者の専門領域である統計的因果推論の手法を応用することにより、上記バイアスを補正した新しい解析方法を提案すること、及びその方法を実際の臨床試験データに適用して評価することである。

3. 研究の方法

ヒストリカルデータの情報を柔軟に活用するためのベイズ流アプローチとして、power prior、階層モデル、g-prior、modified power prior、commensurate prior、commensurate power priorなどが知られている。これらのアプローチは、類似性の程度に応じてヒストリカルデータから利用する情報量を決定できる利点を持ち、新規試験データとヒストリカルデータが一致するとき、より積極的にヒストリカルデータを利用する動的利用(dynamic borrowing)が行える手法としてその活用が推奨されている(e.g. Viele et al., 2014; 武田ら, 2015; van Rosmalen, 2017; Held and Sauter, 2017)。しかしながら、これらの論文では、推定量の挙動についての評価はシミュレーションによる検討にとどまっていた。

本研究では、動的利用を伴うベイズ流の手法のうち、推定量の正規近似をした場合に解析的に扱いやすい階層モデルに着目し、ヒストリカルデータなどの事前情報に基づいて構成した興味のある統計量の事前分布について、事前平均を誤特定してしまった場合のバイアスの解析的な評価を研究者自身の知る限り初めて行い、動的利用がなぜうまくいくかについて考察した。また、その結果を利用して、データに基づいてそのバイアスの補正やバイアスの最大値の制御を行う試みをさらに推進し、具体的なデータ解析手法を開発した。ベイズ流階層モデルに基づく推定量を修正することで、標準化バイアスの最大値(あるいは α エラーの最大値)を臨床試験のデザイン時に定めた値以下に抑える方法を提案した。さらに、統計的因果推論の方法を用いて共変量調整を行う方法についても同時に提案した。

4. 研究成果

シミュレーションにより既存の階層モデルに基づく推定量、新規試験だけを用いた結果、過去試験のデータを完全に用いた結果等と比較し良好な結果を得た(図1)。また、適用事例として実際の臨床試験データを用いたデータ解析を行った。これらの結果を考察とともに学術論文にまとめ、論文投稿中である(Taguri, M., Sakamaki, K. and Morita, S. (2019). Incorporating historical information for randomized clinical trials: dynamic borrowing with bias reduction. Unpublished manuscript)。

本研究で開発した手法の適切な適用分野については、がん領域が候補となると考えている。高血圧や糖尿病などの慢性疾患と比較すると、がんは患者数が少なく解析に必要な対象者数を確保することが難しい。また、生存や増悪までの時間が興味のある転帰となるため、対象者の追跡に時間がかかる。がんは致死的な疾患であるからこそ、有効な新治療は速やかに臨床現場で用いられるべきであるが、これらの点が短期間での試験実施を困難にしている。ヒストリカルデータを信頼できる方法で有効活用することで、前向き臨床試験相対的に短期間で試験を実施できるメリットがある。有効な治療をいち早く医療現場に届けることができることは、患者さんにとっても大きな利益につながると考えられる。さらに、がんの分野では患者の全身状態やステージ、転移の有無などの共変量の生命予後への影響が

治療効果よりも大きいことが知られており、共変量調整が非常に重要である。本研究では、共変量の調整もバイアスの入らない形で適切に実施して併合を行った。近年広く実施されているがんのランダム化第 II 相試験では、デザイン段階で第一種の過誤や第二種の過誤を検証的な第 III 相試験と比較して緩めて実施することが多いが、これらの過誤を減らすための方策として、また第 III 相試験に開発を進めるべきか意思決定に役立つ情報源として、提案した方法は臨床試験の現場で直ちに用いることができる可能性がある。

本研究の成果により第一種の過誤を増大させず(バイアスが入らず)、かつ検出力の高い研究デザインを世の中に公表し、使えるようになれば、まずは研究者自身が関わるがんの研究者主導臨床試験において本研究デザインを用いた臨床試験を実施していくことができる。また、既存データベースをヒストリカルコントロールとして用いることは医療機器分野をはじめとした治験でも実施が検討されており、将来的には治験における効率的な薬剤開発についても用いようと考えている。また、がん以外の希少疾患の領域でも、対照群との比較的小規模のランダム化臨床試験を実施することが考えられるが、対照群へ割り付けたとしても割り付け比を小さく、また全体の症例数もそれほど多くないことが想定される。対照群のデータを一部ヒストリカルデータで補うことにより、全体として、一定の統計的な評価・比較を可能にし、かつバイアスを抑えた、解析方法として用いようと考えている。開発手法を用いる事で有効な新治療をより速やかに臨床現場に届けることが可能になると考えている。

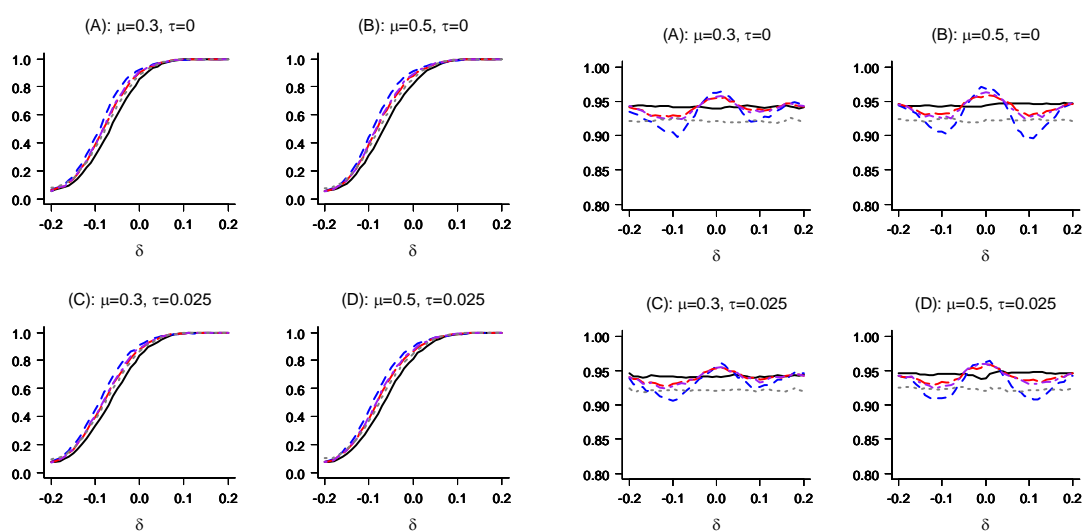


図 1: シミュレーション結果の一部; 左図はヒストリカルデータのバイアス と検出力の関係。右図はヒストリカルデータのバイアス と 95%信頼区間の被覆確率の関係。黒線: 新試験データのみを用いた場合、青線: 既存の階層モデルに基づく方法、赤線: 提案法 1 (エラーの最大値を 0.07 に制御する方法)、紫線: 提案法 2 (バイアス補正を行う方法)。提案法 1 と提案法 2 は、検出力が新試験データのみを用いた場合よりも高く、95%信頼区間の被覆確率も比較的良好に保たれていることがわかる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

Takeda K, Taguri M, Morita S. BOIN-ET: Bayesian optimal interval design for dose finding based on both efficacy and toxicity outcomes. *Pharmaceutical Statistics*. 2018; 17(4): 383-395. (査読あり) doi: 10.1002/pst.1864.

Taguri M, Kuchiba A. Decomposition of the population attributable fraction for two exposures *Annals of Epidemiology*. 2018; 28(5): 331-334.e1 (査読あり) doi: 10.1016/j.annepidem.2018.02.012

Taguri M, Izumi S. A global goodness-of-fit test for linear structural mean models. *Behaviormetrika*. 2017; 44(1): 253-262. (査読あり) doi: https://doi.org/10.1007/s41237-016-0003-7.

Taguri M, Featherstone J, Cheng J. Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered mediators. *Statistical Methods in Medical Research*. 2018; 27(1): 3-19. (査読あり) doi: 10.1177/0962280215615899.

[学会発表] (計 14 件)

Taguri M, Hayashi K. A new composite estimand for regulatory clinical trials with dropouts. 29th International Biometric Conference, Barcelona, Spain, July8-13, 2018. (Poster presentation)

田栗正隆. TMLE の理論と応用. 2018 年統計関連学会連合大会. 東京 Sep9-23, 2018(口演)

田栗正隆, 林賢一. 中間事象を伴う臨床試験における複合ストラテジーの検討. 2018 年度日本計量生物学会年会. 東京, Mar30, 2018. (口演)

Taguri M. Statistical inference based on the bootstrap method under covariate adaptive

randomization. 50th Anniversary Seminar Series, Department of Statistics and Actuarial Science, Hong Kong University, Hong Kong, China, May29, 2017. (Invited oral presentation)

田栗正隆. 中間変数が複数ある場合の直接効果・間接効果の推定. 2017 年度統計関連学会連合大会. 名古屋, Sep3-6, 2017. (口演 (企画セッション))

高橋政樹, 田栗正隆, 山中竹春. 共変量適応的ランダム化試験におけるブートストラップ法に基づく統計的推測. 2017 年日本計量生物学会年会. 東京, Mar16-17, 2017. (口演)

Taguri M, Takeda K, Morita S. Bayesian optimal interval design for dose finding based on both efficacy and toxicity outcomes. 10th International Chinese Statistical Association International Conference, Shanghai, China, Dec19-22, 2016. (Invited oral presentation)

Takeda K, Taguri M, Morita S. Bayesian optimal interval design for dose finding based on both efficacy and toxicity outcomes. 28th International Biometric Conference, Victoria, Canada, Jul10-15, 2016. (Oral presentation)

田栗正隆. 医学分野の観察研究における最近の話題と統計的課題. 2016 年度統計関連学会連合大会. 金沢, Sep4-7, 2016. (口演 (企画セッション))

田栗正隆. 構造平均モデルに基づく因果パラメータの推定とモデル選択. 第 10 回日本統計学会春季集会. 宮城, Mar5, 2016. (招待口演)

Taguri M, Kuchiba A. Decomposition of the population attributable fraction for two exposures. 5th East Asia Regional Biometric Conference, Fukuoka, Japan, Dec20-22, 2015. (Invited oral presentation)

Taguri M. Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered mediators. Pacific Rim Cancer Biostatistics Conference, Seattle, USA, Aug14-15, 2015. (Invited oral presentation)

Taguri M. Model selection and goodness-of-fit on models for causal inference. 60th International Statistical Institute World Statistics Congress, Rio de Janeiro, Brazil, Jul26-31, 2015. (Oral presentation)

田栗正隆, Jing Cheng. 中間変数が複数存在する場合の直接効果・間接効果とその評価. 2015 年度統計関連学会連合大会. 岡山, Sep6-9, 2015. (口演)

〔図書〕(計 1 件)

Taguri M. Mediation Analysis for Multiple Causal Mechanisms. In *Frontiers of Biostatistical Methods and Applications in Clinical Oncology*, Springer Singapore, Chapter 21 (pp. 343-357), 2017. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-10-0126-0_21.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。