

令和元年6月21日現在

機関番号：62603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15954

研究課題名（和文）セミパラメトリック統計理論と臨床研究・臨床試験の効率化のための統計的推測手法

研究課題名（英文）Semiparametric statistical theory and inference methods for efficient clinical studies

研究代表者

野間 久史 (Noma, Hisashi)

統計数理研究所・データ科学研究系・准教授

研究者番号：70633486

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：臨床研究・臨床試験を実施する上では、一般的に大きな費用と労力が必要となり、統計的な評価における推定精度・検出力の改善は、研究の実施可能性を左右することにもなる重要な問題となる。併せて、近年の先端医学研究では、ゲノム・オミックスレベルの大規模データも測定されるようになっており、これらの研究では、さらに膨大な実験コストが必要となる。また、同様に、これらの問題解決は、それらのエビデンス統合解析にも重要な問題となる。医学研究全般の科学的妥当性の保証と研究効率の向上のために、これらの基盤的方法論を整備することは重要な課題であり、本研究では、それらの研究開発に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において開発した統計手法は、臨床研究・臨床試験や、それらのエビデンス統合解析（メタアナリシスなどの手法）、大規模ゲノム・オミックス研究に、有効に活用することができ、また、いくつかの実証的評価も行っている。近年、社会の高齢化による医療費の高騰なども大きな問題になっているが、医療技術評価における Comparative Effective Research などにも、意義の大きな成果を得ることができている。

研究成果の概要（英文）：In clinical and epidemiological studies, improvements of statistical precision and powers are relevant problems that can influence the feasibility for these studies. In addition, in recent advanced medical studies, large-scale genome and omics data are also measured. In evidence synthesis for these studies, the statistical problems are also important. To assure scientific validity and to improve efficiency of these studies, improved statistical methods are required. We developed several effective statistical methods to address these issues.

研究分野：医療統計学

キーワード：セミパラメトリック統計理論 臨床研究 臨床試験 メタアナリシス ネットワークメタアナリシス  
不完全データ 漸近有効性 Precision Medicine

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

### 1. 研究開始当初の背景

臨床研究・臨床試験を実施する上では、一般的に大きな費用と労力が必要となり、統計的な評価における推定精度・検出力の改善は、研究の実施可能性を左右することにもなる重要な問題となる。併せて、近年の先端医学研究では、ゲノム・オミックスレベルの大規模データも測定されるようになっており、これらの研究では、さらに膨大な実験コストが必要となる。また、同様に、これらの問題解決は、それらのエビデンス統合解析にも重要な問題となる。医学研究全般の科学的妥当性の保証と研究効率の向上のために、これらの基盤的方法論を整備することは重要な課題であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、前節において述べた、医学研究における科学的妥当性の保証と研究効率の向上のために、特に、セミパラメトリック統計理論を中心とした、新規な統計的推測理論・方法についての研究を行うことを目的とした。また、さまざまな臨床医学研究に、それらを応用した実証研究を行い、実問題の解決を通して、医学・医療の発展に資する方法論の基盤整備を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究は、統計学・データサイエンスの方法論の開発を主とする研究であった。理論・方法論の開発については、まずは、数理的・理論的な論証を中心として行い、得られた結果の妥当性・有効性の評価については、コンピュータを用いたシミュレーション実験などを行った。大規模なゲノム・オミックスデータを扱う研究においては、スーパーコンピュータなどを用いた大規模シミュレーション実験なども行った。加えて、実際の臨床研究・臨床試験などの実データを用いた実証的な解析・評価なども行った。

### 4. 研究成果

#### 1. セミパラメトリック推定方程式の理論に基づくモデル誤特定のもとでの推測手法

セミパラメトリック推定方程式の理論に基づくモデル誤特定のもとでの推測手法についての研究を行い、臨床研究・疫学研究の実践で広く用いられている方法について、いくつかの応用上有益な知見を得た。その中でも、特に、分割表の層別解析で用いられる Mantel-Haenszel 推定量についての漸近的な挙動についての厳密な評価とそのロバストな漸近分散の推定量についてまとめた研究論文が、国際学術ジャーナルに採択された (Noma and Nagashima, 2016)。

#### 2. ネットワークメタアナリシスにおけるエビデンスの Inconsistency の評価方法

臨床疫学・医療技術評価の分野で、近年、大きな関心を集めている、Comparative Effectiveness Research のためのエビデンス統合方法であるネットワークメタアナリシスの不一致性 (inconsistency) の評価において、複合尤度法 (composite likelihood methods) を用いた有効な推測手法を開発し、生物統計学の一流ジャーナルである *Statistics in Medicine* 誌に、その成果を公表した (Noma, et al. 2017)。本研究は、京都大学、Oxford 大学などの国際共同研究として行われ、開発された手法を、*Lancet* 誌に発表された 12 種類の新世代抗うつ薬を比較したネットワークメタアナリシスである MANGA study に適用することにより、原著論文では明らかにされなかった、Industry Sponsorship Bias が疑われるエビデンスを同定し、また、その潜在的なバイアスが、最終的な解析結果にどの程度、影響を与えうるかを評価することができた。

#### 3. 分子疫学研究における稀な遺伝的変異の検出方法

また、近年の分子疫学研究において重要な関心を集めている、稀な遺伝的変異 (rare variant) の検出における柔軟な検定技法として、Mantel-Haenszel 型の有効な検定手法を開発した。新規開発手法を、Dallas Heart Study に適用することにより、既存のスタンダードな方法となっている、SKAT-0 や Kullback-Leibler distance test などに比較した有用性を示すことができた (Sugasawa, et al. 2017)。

#### 4. ネットワークメタアナリシスにおける正確な統計的推測手法

過去に行われた臨床研究・臨床試験のエビデンスの系統的な統合解析を行い、医薬品・医療技術の有効性・安全性についての総合的な評価を行うネットワークメタアナリシスの方法論において、従来からの尤度ベースの推測手法の枠組みでの方法論を多変量メタアナリシスのマルチレベルモデルのもとで整理し、漸近理論に基づく最強検定と有効な信頼区間の構成手法のためのアルゴリズムを与えた。また、これらの手法はあくまでも中心極限定理による大標本近似に基づくものであり、サンプルサイズが大きい場合には、現実的な条件下での妥当性が失われることが知られているが (例えば、信頼区間の真値の被覆確率が名目水準を大幅に下回る) ネットワークメタアナリシスでは統合解析を行う試験数が十分に大きくないという条件下での解析を行うことも多い。本研究では、このような現実的な条件下で、正確な統計的推測を可能とする高次漸近理論による手法の開発を行い、Bartlett 補正と Bootstrap 検定に基づく推測手

法を開発した。モンテカルロシミュレーションによる数値実験やいくつかの臨床試験の統合解析による評価によって、従来の標準的な方法が妥当性を失ってしまうような条件下でも、新手法からは正確な推測結果が得られることが示された (Noma et al., 2018)。また、条件付きモンテカルロ推測を用いた汎用的な推測手法についての開発にも成功した (Sugasawa and Noma, 2019)。

#### 5. Clinical Trial Data Sharing システムを利用したエビデンス統合解析

Clinical Trial Data Sharing (CTDS) システムを利用した、臨床試験の個人レベルデータ (individual participant data; IPD) に基づくメタアナリシスの方法論の研究開発を重点的に行った。特に、CTDS システムでは、複数の異なる製薬企業が公開する臨床試験データを、異なるプラットフォーム上でしか解析することができないという制約があるため、単純な1段階式の解析方法による有効な統計解析手法を適用することができない。特に、このIPDに基づくメタアナリシスでは、従来の個別の臨床試験の解析において困難とされてきた、治療と効果修飾因子の交互作用の検出において、検出力を大幅に向上することができることが期待されていたため、その効率の損失の問題は、応用上、極めて重要な問題となる。この異なるプラットフォーム上で、個別に解析した臨床試験の結果を、2段階方式で統合解析し、1段階法によって得られる大標本分散 (Cramer-Rao の限界に対応) と同等の精度を有する推定量と最強力検定を与える方法についての研究を行った。特に、近年の臨床試験の実践で広く普及している、プライマリアウトカムが繰り返し測定される試験において、欠測が生じて、妥当な統計的評価が可能となる混合効果モデルをもとに、部分的にモデルのパラメトリックな制約を取り除き、セミパラメトリックな定式化のもとで、最良の精度・検出力を有する方法を開発した (Noma, Maruo, et al., 2019)。これらの手法を、ファイザー、グラクソスミスクライン、塩野義製薬などと契約の上、IPDを提供していただいた新世代抗うつ薬の臨床試験のデータ解析に適用し、3000人規模の大規模な臨床試験統合解析から、多くの抗うつ薬の効果修飾因子の候補を有意に検出することに成功した (Noma, Furukawa, et al., 2019)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計10件)

1. Noma, H., Maruo, K., Goshō, M., Levine, S. Z., Goldberg, Y., Leucht, S., Furukawa, T. A. (2019). Efficient two-step multivariate random effects meta-analysis of individual participant data for longitudinal clinical trials using mixed effects models. *BMC Medical Research Methodology* **19**: 33. (査読あり)
2. Noma, H., Furukawa, T. A., Maruo, K., Imai, H., Shinohara, K., Tanaka, S., Ikeda, K., Yamawaki, S., Cipriani, A. (2019). Exploratory analyses of effect modifiers in the antidepressant treatment of major depression: Individual-participant data meta-analysis of 2803 participants in seven placebo-controlled randomized trials. *Journal of Affective Disorders* **250**: 419-424. (査読あり)
3. Sugasawa, S., Noma, H. (2019). A unified method for improved inference in random-effects meta-analysis. *Biostatistics*, doi: 10.1093/biostatistics/kxz020. (査読あり)
4. Ukyo, Y., Noma, H., Maruo, K., Goshō, M. (2019). Improved small sample inference methods for a mixed-effects model for repeated measures approach in incomplete longitudinal data analysis. *Stats* **2**: 174-188. (査読あり)
5. 右京芳文, 野間久史. (2019). 欠測を伴う経時測定データにおける MMRM (Mixed-Effects Model for Repeated Measures) の並べ替え法に基づく推測手法. 計量生物学, 採択済. (査読あり)
6. Noma, H., Nagashima, K., Maruo, K., Goshō, M., and Furukawa, T. A. (2018). Bartlett-type corrections and bootstrap adjustments of likelihood-based inference methods for network meta-analysis. *Statistics in Medicine* **37**: 1178-1190. (査読あり)
7. Otani, T., Noma, H., Nishino, J., and Matsui, S. (2018). Re-assessment of multiple testing strategies for more efficient genome-wide association studies. *European Journal of Human Genetics* **26**: 1038-1048. (査読あり)
8. Noma, H., Tanaka, S., Matsui, S., Cipriani, A., Furukawa, T. A. (2017). Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. *Statistics in Medicine* **36**: 917-927. (査読あり)
9. Sugasawa, S., Noma, H., Otani, T., Nishino, J., Matsui, S. (2017). An efficient and flexible test for rare variant effects. *European Journal of Human Genetics* **25**: 752-757. (査読あり)
10. Noma, H. and Nagashima, K. (2016). A note on the Mantel-Haenszel estimators when the common effect assumptions are violated. *Epidemiologic Methods* **5**: 19-35. (査読あり)

〔学会発表〕(計18件)

1. 野間久史 . (2019) . 大規模ゲノムワイド関連研究における遺伝-環境要因交互作用の検出のための包括最強力検定 . 第 59 回大分統計談話会大会 , 富士通大分システムラボラトリ , 大分 , 2019 年 2 月 .
2. 長島健悟 , 野間久史 . (2018) . 変量効果モデルによるメタアナリシスの予測区間 . 2018 年度統計関連学会連合大会 , 中央大学 , 東京 , 2018 年 9 月 .
3. Noma, H. (2018). Bartlett correction for multivariate meta-analysis and meta-regression. Joint International Society for Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference, Melbourne, Australia, Aug., 2018.
4. 野間久史 . (2018) . ネットワークメタ・アナリシスによる Comparative Effectiveness Research . 医学統計研究会 特定主題シンポジウム「臨床評価におけるデータの蓄積とその活用：臨床試験を越えて」, グラクソスミスクライン株式会社 , 東京 , 2018 年 8 月 .
5. Noma, H. (2018). An improved inference method for multivariate meta-analysis and meta-regression. 2018 Joint Statistical Meeting, Vancouver, Canada, Jul., 2018.
6. 野間久史 . (2018) . 先端医学研究の発展を担うデータサイエンス . 第 12 回日本統計学会春季集会 , 早稲田大学 , 東京 , 2018 年 3 月 .
7. 野間久史 . (2017) . ネットワークメタアナリシスによる Comparative Effectiveness Research と高次漸近理論に基づく推測手法 . 科研費シンポジウム「多様な分野における統計科学の総合的研究」, コープシティ花園 , 新潟 , 2017 年 11 月 .
8. Noma, H. (2017). Bartlett correction for multivariate random effects models in network meta-analysis. 2017 ASA Biopharmaceutical Section Regulatory-Industry Statistics Workshop, Washington, D.C., Sep., 2017.
9. Noma, H., Nagashima, K., Maruo, K., Goshō, M., Furukawa, T. A. (2017). Bartlett-type corrections and bootstrap adjustments of likelihood-based inference methods for network meta-analysis. CEN-ISBS Vienna 2017. Vienna, Austria, Aug., 2017.
10. 野間久史 . (2016) . 多重代入法におけるロバストな推測方法 . 2016 年度統計関連学会連合大会 , 金沢大学 , 金沢 , 2016 年 9 月 .
11. Noma, H., Goshō, M. (2016). A generalized Akaike's information criterion for multiple imputation. XXVIIIth International Biometric Conference, Victoria Convention Center, Victoria, Canada, Jul., 2016.
12. Noma, H., Nagashima, K. (2016). Asymptotic behaviors of the Mantel-Haenszel estimators and their robust variance estimators when the common effect assumptions are violated. Eastern North American Region International Biometric Society 2016 Spring Meeting, JW Marriott Austin, Austin, Texas, US, Mar., 2016.
13. Noma, H. (2016). Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. ISI-ISM-ISSAS Joint Conference 2016, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, Feb., 2016.
14. Noma, H., Tanaka, S., Matsui, S., Cipriani, A., Furukawa, T. A. (2015). Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. East Asia Regional Biometric Conference 2015, Kyushu University, Fukuoka, Japan, Dec., 2015.
15. Noma, H. (2015). Quantifying indirect evidence in network meta-analysis via composite likelihood methods: Evaluation of inconsistency and contribution rates of direct and indirect evidence. Joint Statistical Meeting 2015 (Japan): CSA-KSS-JSS Joint International Session, Okayama University, Okayama, Japan, Sep., 2015.
16. Noma, H. (2015). Efficient study designs for developing genomic biomarkers and semiparametric inference. Joint Statistical Meeting 2015 (U.S.), Washington State Convention Center, Seattle, US, Aug., 2015.
17. Noma, H. (2015). Efficient study designs and semiparametric inference methods for developing genomic biomarkers in cancer clinical research. Pacific Rim Cancer Biostatistics Conference, Washington Athletic Club, Seattle, US, Aug., 2015.
18. Noma, H., Tanaka, S., Furukawa, T. A. (2015). Decomposing direct and indirect comparison estimates in network meta-analysis: Evaluation of comparison-specific inconsistency. ISBS-DIA Joint Symposium on Biopharmaceutical Statistics, Beijing Marriott Hotel City Wall, Jul., 2015.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

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。