

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：83904

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03627

研究課題名（和文）集団類似性を利用した治療効果の一般化

研究課題名（英文）Generalization of treatment effect using similarity of populations

研究代表者

嘉田 晃子（Kada, Akiko）

独立行政法人国立病院機構（名古屋医療センター臨床研究センター）・その他部局等・室長

研究者番号：70399608

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、集団類似性を利用し治療効果を広い集団に一般化や移送する方法を小規模な介入試験に着目して検討した。移送する方法について、逆確率重み付け法、g公式、較正重み法、二重頑健な推定法の性能をシミュレーションで確認した。介入試験の対象者数が少ない状況では二重頑健な推定法の利点を確認された。単群試験のアウトカムが生存時間である状況において、サンプルサイズが小さい場合の制限付き平均生存時間の信頼区間について検討した。複数の変数変換を行った場合の性能評価を行い、その成果をまとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

稀少疾患など対象者数が少ない状況で介入試験を行う場合がある。そのような場合に疾患登録が利用できる状況であれば、対象集団の違いを特定し、解析方法を工夫することで、より広い集団での解釈につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Focusing on small clinical trials, we examined methods that use population similarity to generalize or transport treatment effects to a broader population. Simulations confirmed the performance of inverse probability of sampling weighting, g-formula, calibration weighting, and augmented method with doubly-robust estimator. In situations where the number of subjects in a clinical trial is small, the advantage of the method using a doubly-robust estimator was confirmed. Confidence intervals for the restricted mean survival time for small sample sizes were examined by simulation in situations of a single-arm trial. The performance of methods with four different types of transformations was evaluated.

研究分野：医療統計

キーワード：対象集団 疾患登録 外部対照 一般化

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

治療法開発を進めるうえで探索的な臨床試験の計画段階では、当該治療法での情報や厳密なコントロールの情報は限られている。効率よく治療法開発を進めるためには疾患登録などの情報を用いることが考えられる。その際、疾患登録などの対象集団と今後の臨床研究の集団がどのくらい類似しているか、違いを規定する変数は何かを特定すること、それら変数を調整したうえで治療効果の評価を行うことが重要になってくる。特に対象者数が少ない状況で治療法開発を行う場合、単群試験、またはコントロール群を設定した小規模な比較試験を実施することが多いが、それらの対象者集団は、本来適応したい対象者集団から偏っている可能性がある。

臨床研究の外的妥当性を確保し、臨床研究で得られた結果を一般化する方法についての研究がある。前提条件のもと潜在反応モデルにより適切な標的集団に結果を一般化する方法である。しかし、疾患登録の情報を有効活用する状況や、小規模な試験での状況は考慮されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、疾患登録が存在する状況において、集団類似性を利用し治療効果を広い集団に一般化する方法を開発することである。疾患登録を利用した場合に潜在反応モデルにおいて前提条件を緩めることが可能かどうかを、有向非巡回グラフによる検討から評価する。十分なコントロールを設定できないために生じる単群試験や小規模な試験の弱点を、疾患登録を利用することで克服することができるかを、直接一般化する方法や重み付き推定法などで検討する。

3. 研究の方法

(1) 疾患登録が存在する状況を想定し、有向非巡回グラフを用いて希少難治性てんかんの事例研究を表現し、変数の関係を明らかにする。介入研究の対象者は疾患登録の部分集団であるが、さまざまな選択除外基準や研究運用上の設定などにより、対象者が現実の集団と乖離する可能性がある。そこで疾患登録と介入研究の集団の類似性を確認し、違いを表す変数を特定する。因果グラフにおいて治療効果が推定可能な前提条件を特定する。

(2) 潜在反応モデルの前提条件として、条件付き交換可能性、正值性、治療状況の同一性、他の個体の影響を受けないこと、測定誤差のないこと、正しいモデルの特定の条件を確認する。疾患登録の対象集団と介入研究の対象集団の違い、それらを規定する変数、治療介入変数、結果変数を特定できれば、状況に応じ因果関係を移送できるかを検討する。

(3) 介入研究の対象者数の少ないことによる推定の不安定さがある中で、前提条件に基づいて治療効果を一般化する方法(g 公式、重み付き推定法)の性能評価をシミュレーションにより行う。

(4) 単群試験のアウトカムが生存時間である状況において、サンプルサイズが小さい場合の制限付き平均生存時間の信頼区間について検討する。

4. 研究成果

(1) 希少難治性てんかんの事例研究では、限局性皮質異形成 II 型の対象者数は薬剤介入試験が 15 人、疾患登録が 60 人であった。単群試験のため外部対照として疾患登録を利用した。結果への影響が考えられる変数は 8 変数が候補となり、特に 3 変数の偏りが大きく、集団間の違いを表現する傾向スコアの分布の違いとしてあらわれた。対象者数が少ない場合の共変量の特定の重要性が確認された。

(2) 集団類似性を利用し治療効果を広い集団に一般化や移送する方法を、小規模な比較試験の場合に検討した。アウトカム変数を連続値とし、正規分布に従う複数の共変量を設定した。集団間の違いを表すモデルとアウトカムモデルをそれぞれ変えたシナリオを設定した。移送先のサンプルサイズを 10000 とし、比較試験のサンプルサイズを 1000 以下の場合で検討した。移送先のサンプルサイズを 1000、500 の場合も検討した。解析方法は、逆確率重み付け法、g 公式、較正重み法、二重頑健な推定による逆確率重み付け法と較正重み法とした。比較試験の治療効果を広い集団に移送した場合、移送先の集団における治療効果の推定値の分布により性能を評価した。

比較試験のサンプルサイズが 100 以下の場合にいずれの方法も推定値のばらつきが大きくなった。解析モデルを誤特定した状況では、二重頑健な推定の場合、他の方法よりも推定値のバイアスとばらつきが小さいことが確認された。較正重み法では、推定値のばらつきは小さいものの、比較試験のサンプルサイズが 50 の場合に 5% の頻度で外れ値が存在した。また、移送先のサンプルサイズを減らした状況では、比較試験のサンプルサイズに比べるとサンプルサイズの減少が推定値に与える影響は小さかった。

治療効果を移送する場合、比較試験の対象者数が少ない状況では二重頑健な推定法の利点を確認された。較正重み法の共変量の含め方についてはさらに今後検討を行う。

(3) サンプルサイズが小さい場合の制限付き平均生存時間の信頼区間について、シミュレーションにより複数の変数変換（変換なし、逆正弦変換、ロジット変換、二重対数変換）を行った場合の性能を評価した。生存時間が Weibull 分布に従う 1 標本のデータを考えた。サンプルサイズは 25、50、100、200 を検討した。信頼区間が真値を含む割合、真値を上回る割合および下回る割合を評価の指標とした。サンプルサイズが小さい研究では無変換の信頼区間の使用は避けるべきであり変数変換が有効な対処法であること、特に Greenwood の公式の分散によるロジット変換を用いた制限付き平均生存時間の信頼区間の構築が望ましいことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hashimoto Hiroya, Kada Akiko	4. 巻 21
2. 論文標題 A note on confidence intervals for the restricted mean survival time based on transformations in small sample size	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Statistics	6. 最初と最後の頁 309 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pst.2170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kato Mitsuhiro, Kada Akiko, Shiraishi Hideaki, Tohyama Jun, Nakagawa Eiji, Takahashi Yukitoshi, Akiyama Tomoyuki, Kakita Akiyoshi, Miyake Noriko, Fujita Atsushi, Saito Akiko M., Inoue Yushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 181 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51505	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 KADA AKIKO, TOHYAMA JUN, SHIRAIISHI HIDEAKI, TAKAHASHI YUKITOSHI, NAKAGAWA EIJI, AKIYAMA TOMOYUKI, SAITO AKIKO M., INOUE YUSHI, KATO MITSUHIRO	4. 巻 66
2. 論文標題 A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type II: A Study Protocol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Kurume Medical Journal	6. 最初と最後の頁 115 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2739/kurumemedj.MS662007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 KADA AKIKO, KIKUTA ATSUSHI, SAITO AKIKO M., KATO KOJI, IGUCHI AKIHIRO, YABE HIROMASA, ISHIDA HIROYUKI, HYAKUNA NOBUYUKI, TAKAHASHI YOSHIYUKI, NAGASAWA MASAYUKI, HASHII YOSHIKO, UMEDA KATSUTSUGU, MATSUMOTO KIMIKAZU, FUJISAKI HIROYUKI, YANO MICHIIHIRO, NAKAZAWA YOZO, SANNO HIDEKI	4. 巻 66
2. 論文標題 Single-Arm Non-Blinded Multicenter Clinical Trial on T-Cell-Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Low-Dose Antithymocyte Globulin for Relapsed and Refractory Pediatric Acute Leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Kurume Medical Journal	6. 最初と最後の頁 161 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2739/kurumemedj.MS663004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Akiko Kada, Hiroya Hashimoto
2. 発表標題 Evaluation of treatment effect using propensity score in single-arm clinical trial and external control group
3. 学会等名 41st annual conference of the International Society for Clinical Biostatistics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroya Hashimoto, Akiko Kada
2. 発表標題 Transformations for estimation of restricted mean survival times in small sample size
3. 学会等名 41st annual conference of the International Society for Clinical Biostatistics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本大哉、嘉田晃子
2. 発表標題 制限付き平均生存時間に対する変数変換を用いた信頼区間推定
3. 学会等名 2022年度 日本計量生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本大哉、嘉田晃子
2. 発表標題 小標本の制限付き平均生存時間の推定に対する打ち切りの影響
3. 学会等名 2022年度 統計関連学会連合大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	橋本 大哉 (HASHIMOTO Hiroya) (50775715)	名古屋市立大学・薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------