

氏 名 青木 誠

学位(専攻分野) 博士(統計科学)

学位記番号 総研大甲第 2316 号

学位授与の日付 2022 年 3 月 24 日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 国際共同治験における外れ値となる地域の検出と影響力診断の方法

論文審査委員 主 査 二宮 嘉行
統計科学専攻 教授
野間 久史
統計科学専攻 准教授
逸見 昌之
統計科学専攻 准教授
土居 正明
京都大学 大学院医学研究科 准教授

(様式3)

博士論文の要旨

氏 名 青木 誠

論文題目 国際共同治験における外れ値となる地域の検出と影響力診断の方法

はじめに

医薬品の開発においては、2007年頃から新薬開発の効率化・迅速化のため、複数の地域で同時に一つの臨床試験を実施する国際共同治験が増加してきた。国際共同治験の主な目的は地域共通の治療効果を検証する事であるが、新薬の治療効果に関連する地域特有の遺伝子多型や医療習慣などの要因により、地域間で治療効果が異なる場合がある。そのため、地域共通の治療効果において有効性が示せた場合に各地域でも同様の治療効果があるかどうかの一貫性を評価し、一貫していない場合にその影響を評価する事は国際共同治験を実施する上で重要な統計的課題となっている。これまで、この一貫性を評価する方法として各地域の治療効果の推定値が事前に規定した基準値を超える場合に一貫した結果であると判断する方法が提案されている。この方法では各地域の真の治療効果が一貫している場合に高い確率で基準を満たすような症例数を確保する事が要求されているが、各地域で競合的に症例登録が行われるため、要求されている症例数が確保できない場合がある。また、この方法では各地域の治療効果が基準値を超えたかどうかの定性的な評価を与えるだけであり、一貫しない地域が地域共通の治療効果にどの程度影響しているかを評価する事は困難である。そこで、本研究では従来法とは異なる観点で回帰分析やメタアナリシスにおいてこれまで研究されてきた外れ値の検出とその影響力を評価する方法を国際共同治験の一貫性評価の枠組みに応用した。一貫しない地域を外れ値となる治療効果を持つ地域として検出する方法はこれまで提案されておらず、治療効果の分散を考慮してより詳細に評価できる点は有用である。また、本研究では事例解析を通じて実践上の有用性を評価した。

方法

国際共同治験においては、治療効果の推定に地域間の異質性があると仮定した変量効果モデルを用いる。この変量効果モデルに対して、外れ値となる地域の検出及び影響診断を目的とした方法として、(1) Leave-one-out cross-validation (LOOCV) 型のスチューデント化残差に基づく方法、(2) 尤度比検定に基づく方法、(3) 全体分散の相対的变化に基づく方法、(4) 地域間分散の相対的变化に基づく方法を提案した。LOOCV型のスチューデント化残差に基づく方法は、 i 番目の地域を除外して求めた治療効果の予測値と i 番目の地域の治療効果の推定値の間の乖離を標準誤差により基準化した統計量を評価する方法である。尤度比検定に基づく方法は、 i 番目の地域の治療効果のみが全体から乖離している

という移動平均モデルと全ての地域の治療効果が同じであるという帰無仮説モデルを検定する尤度比検定統計量を評価する方法である。全体分散の相対的变化に基づく方法は、 i 番目の地域を除いた時の全体分散と全体集団の全体分散の比による統計量を評価する方法である。地域間分散の相対的变化に基づく方法は、 i 番目の地域を除いた時の地域間分散と全体集団の地域間分散の比による統計量を評価する方法である。なお、LOOCV型のスチューデント化残差に基づく方法と尤度比検定に基づく方法は、治療効果の推定に地域間の異質性がないと仮定した固定効果モデルにも適用可能である。これらの統計量に対して、基準を設定し、統計的有意性を評価する際に、統計量のばらつきを考慮するため、帰無仮説の下での統計量の分布の推定にパラメトリックブートストラップ法を適用した。

事例解析とシミュレーション

ここではリバーロキサバン、ロサルタン、メトプロロールの3つの薬剤に対してそれぞれ実施された国際共同治験の事例に4つの提案法を応用した。いずれの事例においても、提案法により外れ値となる治療効果を持つ地域が検出された。また、提案法で検出された外れ値となる治療効果を持つ地域が仮に地域特有の治療効果に関連する因子の影響を受けていると仮定し、感度分析として該当地域を除外した時に全体の治療効果に対する結論を変えてしまうような影響力のある地域がある事も確認された。さらに、事例を基に(1)地域数が少なく、各地域の症例数が多い事を想定した地域内分散が小さい場合と(2)地域数が多く、各地域の症例数が少ない事を想定した地域内分散が大きい場合のシナリオを想定し、地域間分散及び外れ値を想定した地域の治療効果を変化させてシミュレーションを行った。その結果、いずれのシナリオでも外れ値を想定した地域の治療効果がその他の地域の治療効果から十分に外れていて、地域間分散が小さい場合には正しく外れ値となる治療効果を持つ地域が検出される事を確認できた。

考察

本研究では国際共同治験の一貫性の評価に外れ値となる地域の検出と影響力の評価の方法を提案した。これまでの研究では各地域の治療効果の推定値に基づいて治療効果の一貫性の評価がされており、十分な症例数が確保できなかった場合に一貫性に関する明確な結論を出す事に限界があった。そこで、提案法を用いる事により各地域の分散や地域間の異質性を考慮する事でより詳細に一貫性を評価することができ、地域共通の治療効果への影響を評価できる事が事例解析を通じて検証できた。また、事例解析とシミュレーションの結果より各地域の症例数が極端に小さくない限り、治療効果の乖離や地域間の異質性の程度に応じて、外れ値となる地域を検出し、その影響を評価できると考えられた。以上のことから、今後の国際共同治験で一貫性の評価において提案法が有用なツールとして利用でき、地域共通の治療効果に対するエビデンス構築に有用となる事が期待できる。

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 青木 誠

Title
論文題目 国際共同治験における外れ値となる地域の検出と影響力診断の方法

【論文の概要】

提出された論文は、医薬品開発の臨床試験を複数の国・地域で共同して実施する国際共同治験において、極端なプロファイルを持つ「外れ値」となる地域の検出とその影響力評価の方法を論じたものである。和文で書かれており、全4章と付録による、計60頁からなる。

第1章は、本論文の序章となっており、医薬品開発において、国際共同治験が導入された背景と現状、および、その方法論的課題について述べられている。第2章では、本研究で用いる統計モデルと、国際共同治験の統計解析において、これまで議論されてきた地域間一貫性の評価について解説がされている。第3章で、その外れ値検出と影響力評価のための4つの提案手法について述べられている。提案された方法は、(1) スチューデント化残差に基づく方法、(2) 尤度比検定に基づく方法、(3) 治療効果の推定量の分散の相対的変化に基づく方法、(4) 地域間分散の相対的変化に基づく方法となっている。(1)の方法は、個々の地域を除いた Leave-one-out 解析から得られるスチューデント化残差によって、地域ごとに観察された治療効果の推定値と全集団の推定値の乖離を評価する方法となっている。(2)の方法は、対象となった地域における治療効果が、他の地域と系統的に異なるかどうかを、モデルベースの検定によって評価するものとなっている。(3)、(4)の方法は、地域間の治療効果の異質性を考慮した変量効果モデルのもとでの治療効果の推定量の分散・地域間分散の推定値が、Leave-one-out 解析でどの程度変わるかを、その相対的変化量によって測る方法となっている。いずれの方法においても、影響力指標の統計的な誤差を正確に評価するために、ブートストラップ法を用いた標本分布の推定方法が提案されており、それによって、影響力の程度を定量的に評価する枠組みが提案されている。提案した方法の実践的な条件下での有用性は、RECORD 試験、RENAAL 試験、MERIT-HF 試験の3つの国際共同治験の事例解析を通して評価されている。提案した方法によって、従来の方法では、明確な評価をすることが困難であった極端なプロファイルを持つ地域の影響力を定量的に評価することができ、試験の結論に影響を及ぼし得る地域を検出できた分析結果等が報告されている。また、シミュレーション実験を通して、実際の外れ値となる地域の検出率と、手法間の比較有用性の評価がなされている。第4章では、本研究の結論が述べられている。

【論文の評価】

国際共同治験は、国・地域間での新薬の承認時期の格差をなくし、新薬開発を効率化・迅速化することを目的として、過去15年ほどで急速に普及してきた方法である。2017年

には、日米 EU 医薬品規制調和国際会議によるガイドラインも発出され、現在では、多くの新薬の開発が、国際共同治験の枠組みで行われている。しかしながら、地域間の社会的・生物学的要因や医療環境などの差異による、試験成績の地域間差は、試験の結論に影響を及ぼす重大な問題となる。これまでの国際共同治験の方法論の研究においては、地域間の治療効果の一貫性の評価に着目した研究が多数を占めており、個別の地域が、全集団の中で、どのようなプロファイルを持っているのか、あるいは、全集団の解析においてどの程度の影響力を持つのかについて評価するための方法は、ほとんど議論されてこなかった。本研究では、数理統計学の理論研究において発展してきた外れ値検出と影響力解析の方法を、国際共同治験の統計解析に系統的に応用した実践的な方法を新たに提案したものとなっている。特に、試験の主要な結論に影響し得る、極端なプロファイルを持つ地域について個別に分析を行うというアプローチは、これまで議論されてきた、全集団における地域間一貫性の評価とは、まったく別の観点からの有用な情報をもたらす方法であり、国際共同治験の統計解析の実践において、新たなデータ解析の枠組みを提案したものと評価することができる。

また、3つの事例解析、および、シミュレーション実験を通して、実践的な条件下においての有用性も明確に示されている。実際に、新薬の承認審査において、地域間の大きな異質性が問題となった事例においても、提案する方法によって、極端なプロファイルを持つ地域を正確に同定できることが示されている。これまでの方法論の枠組みでは、そのような影響力に関する精緻な分析は不可能であり、本研究で提案された方法は、国際共同治験の実務において、これまでにない有用な統計的情報を提供するものと考えられる。以上をもって、審査委員会では、本論文が博士（統計科学）の学位を授与するに十分な水準を達成するものであると判定した。

【その他】

本研究の内容をまとめた研究論文が、査読付き国際学術誌 *Biostatistics & Epidemiology* 誌に掲載されている。