





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1497 号	氏 名	金森 沙紀
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	岡田 信彦 田辺 光男 平山 武司 成川 衛	   
<p>〔論文題目〕</p> <p>Treatment effect estimation using the propensity score in clinical trials with historical control (ヒストリカルコントロールデータを活用した臨床試験における傾向スコアを用いた治療効果推定法の提案)</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>新たな治療法の効果を評価することを目的とする臨床試験では、純粋な治療効果の比較のために対照群を設けることが求められる。ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) は、客観的な効果を評価するために有用な検証的試験における基準的方法である。しかし、再生医療や希少疾病、難病に関する臨床試験では、対照群への参加者のランダムな割り当てが倫理的に困難な場合がある。近年、リアルワールドデータや疾患レジストリ構築などが盛んに行われており、臨床試験で対照群の参加者数を補う方法として、ヒストリカルコントロールデータの活用が注目されているが、その取り扱いについては、議論がなされている。</p> <p>治療群への割り付けがランダム化されていない観察研究データ等では、群間比較のために、傾向スコアが用いられることがある。傾向スコアは、年齢や性別等の背景因子を元に計算した治療割り付け確率であり、これを用いて、治療群間の参加者の年齢や性別等の背景因子を揃えることで、治療割り付けに対する交絡の影響を最小限にした治療効果の推定が可能になる。ヒストリカルコントロールデータを活用する際にも、参加者のアウトカムのみではなく、背景因子についても考慮する方法として、傾向スコアを用いたいくつかの統計的方法が提案されている。</p> <p>本研究では、RCT データとヒストリカルコントロールデータを組み合わせて活用する際、傾向スコアモデルに「RCT データか否かの情報 (変数X_r)」を新たに考慮する方法を提案する。治療効果を推定する際の提案法の性能について、主要評価項目が二値アウトカムである臨床試験において、新規の二群 RCT データに、ヒストリカルコントロールデータを対照群として併合して利用する臨床試験を想定し、シミュレーションデータを用いて評価を行った。</p>			

従来の傾向スコアモデル π を用いた既存法と、RCT データか否かの情報 X_r を含む傾向スコアモデル π^* を用いた提案法による治療効果を推定する際の性能は、RCT データとヒストリカルコントロールデータ間の共変量の分布の違いにより異なるかもしれないと考え、RCT データとヒストリカルコントロールデータ間で共変量の分布が類似している場合を Scenario I、RCT データとヒストリカルコントロールデータ間で共変量の分布が類似していない場合を Scenario II として、アウトカム発生割合やオッズ比を変化させた様々な設定でシミュレーションを行い、既存法を用いた場合と提案法を用いた場合について、治療効果の推定性能への影響を評価した。

Scenario I においては、提案法を用いる方と既存法を用いる方とで、真の対数オッズ比からの差 (Bias)、平均二乗誤差 (Mean squared error: MSE)、95%信頼区間のカバー率 (Coverage)、第一種の過誤率 (Type I error rate) の値に大きな差は見られなかった。

一方、Scenario II においては、提案法を用いる方が Bias は小さな値、Coverage は 95%に近い値、Type I error rate は 5%に近い値をとる傾向がみられ、提案法を用いる方と用いない方で、MSE の値に大きな差は見られなかった。

RCT データとヒストリカルコントロールデータ間で共変量の分布が類似している状況においては、治療効果の推定バイアスは、参加者データが RCT であるか否かの情報を傾向スコアモデルに含めることによる影響を受けないことが示唆された。一方、RCT データとヒストリカルコントロールデータ間で共変量の分布が類似していない状況においては、治療効果を推定する際に、参加者データが RCT であるか否かの情報を傾向スコアモデルに含めることで、治療効果を推定する性能が改善することが示された。臨床試験のデザインにおいて、RCT データとヒストリカルコントロールデータを組み合わせて、適切な活用を目指していく中で、今回の提案法である RCT データか否かの情報 X_r を考慮した傾向スコアの推定モデルは、対照群への参加者のランダムな割り当てが困難な場合における臨床効果を推定するのに有用であると考えられた。

本研究では、ヒストリカルコントロールデータを活用する臨床試験において、RCT データとヒストリカルコントロールデータが類似しているかどうか分からないような状況でも、傾向スコアモデルにより、ヒストリカルコントロールデータを活用して RCT で治療効果を適切に推定するのに有用であることを明らかにした。本提案法を活用することにより、RCT の対照群への割り付けられる参加者数を適切に少なくすることを可能にし、臨床試験の効率化や倫理的問題の解決につながることを期待される。

以上のことから、本研究は、博士 (薬学) の学位授与に値すると判断し、学位審査を合格と判定した。