

# 論文要旨

## Aggregated historical control に対する 調整生存関数の推定法の提案

生物統計情報学コース

49-216605

木村 拓路

新薬開発あるいは標準治療の確立を目指した研究開発では、各開発段階や研究の位置づけにより、既存情報が多少なりとも活用されており、ヒストリカルコントロールとの直接的または間接的な比較がなされているのが現状である。ヒストリカルコントロールと試験治療のデータのいずれにおいても、患者個々人のデータ (Individual Patient Data, IPD) が利用可能な場合、治療群間の比較可能性を高めるため、回帰モデルや傾向スコアに基づく調整解析を実施することが望ましいと考えられる。一方、公表された既存治療の情報が要約統計量 (Aggregated Data, AGD) に限られている場合が少なくない。一方の試験では IPD が利用可能でもう一方の試験では AGD しか利用できない場合の両試験の間接的な比較の方法は、回帰モデルに基づく方法と試験選択確率に基づく方法に大別される。回帰モデルに基づく間接比較は、IPD を用いてアウトカムに対する回帰モデルを推定し、推定したモデルに AGD の共変量の平均値を代入し、AGD 試験の集団が仮に IPD 試験の治療を受けた場合のアウトカムの標準化推定量を得る方法である。しかし、この方法ではアウトカムが連続量で線形回帰モデルの適用が可能な場合にしか利用できない。アウトカムが生存時間の場合に、回帰モデルに基づきアウトカムの推定を行うための手法として Direct Adjustment 法がある。Direct Adjustment 法は、ある集団の共変量セットを与え、推定した生存曲線を平均化することにより調整生存曲線を求める手法である。また、AGD 試験と IPD 試験の間接比較に利用可能なもう一つの手法である試験選択確率に基づく方法として、Matching

Adjusted Indirect Comparison(MAIC)法がある。MAIC 法は、傾向スコアなどの重み付き解析を、一部の試験で AGD が存在する場合に拡張した手法で、アウトカムに対する回帰モデルを利用しないため、前述の非線形回帰モデルに基づくバイアスの問題は生じない。しかし、Direct Adjustment 法自体は、もともと IPD が利用可能な状況で提案されていたものの、AGD のヒストリカルコントロールとの比較において適応された事例はなく、性能評価もされていない。MAIC 法については、二値アウトカムにおいて提案された手法であり、AGD のヒストリカルコントロールとの生存アウトカムの比較における MAIC 法の拡張法は未だ提案されていない。

本研究では、前述した回帰モデルに基づく方法と試験選択確率に基づく方法それぞれにおける、AGD を持つヒストリカルコントロールに対する調整生存関数の推定法を提案した。また、シミュレーション実験により提案法の性能評価を行った結果、両試験の母集団が本質的に同一であるという前提の下想定される、共変量の効果が試験間で共通である場合において、提案する Direct Adjustment 法及び MAIC 法はいずれもバイアスなく調整生存関数を推定可能であることが示された。