

ランダム化比較試験における外部対照データの利用： 重み付き推定方程式を用いた頻度流アプローチ

ランダム化比較試験（RCT）の対照群と外部対照データを統合した hybrid control を用いる臨床試験デザイン・解析方法は、大規模な RCT が実施困難な疾患領域における臨床開発を促進・効率化するための一つのアプローチとして期待されている。動的利用法(dynamic borrowing)は、新規試験データと外部対照データの間で結果が大きく異なる場合に外部対照の利用程度を割り引き、過度なバイアスや第一種の過誤の増大を軽減できる有用な方法と考えられている。

しかし、従来の方法はベイズ流の手法が多く、単一もしくは少数の外部データが利用可能な場合、観測データに基づき類似性を評価することが困難であることが指摘されている (Jiang et al., 2021)。また、比例ハザードモデルを用いた生存時間解析を考える場合、尤度を正しく特定する必要があり、基準ハザード関数のモデル化が必要となることは、実用上大きな障害となりうる。Test-then-pool 法は、セミパラメトリックモデルに対して唯一適用可能な頻度流の動的利用法であるが、RCT 対照群と外部データが交換可能な状況においても治療効果の検定に対する第一種の過誤率が名義水準を上回ることが報告されている (Li et al., 2020)。

本研究では、RCT 対照群と外部対照の類似性に応じて利用程度を調整する頻度流アプローチとして、RCT 対照群と外部対照の類似度を測る関数 (elastic 関数) を用いた重み付き推定方程式による推定量を提案し、提案する推定量に対する分散推定量を導出した。シミュレーション実験により提案法の統計学的性能を評価したところ、RCT 対照群と外部データが交換可能な状況においても治療効果の検定に対する第一種の過誤率を名義水準以下に保ちつつ、Test-then-pool 法以上の検出力が確認された。

当日の発表では、シミュレーション実験の結果と実データへ適用した場合の結果についてご報告し、今後の方針についてまとめる。

参考文献

- Jiang, L., Nie, L., & Yuan, Y. (2021). Elastic priors to dynamically borrow information from historical data in clinical trials. *Biometrics*, July 2020, 1–12. <https://doi.org/10.1111/biom.13551>
- Li, W., Liu, F., & Snaveley, D. (2020). Revisit of test-then-pool methods and some practical considerations. *Pharmaceutical Statistics*, 19(5), 498–517. <https://doi.org/10.1002/pst.2009>
- Shu, D., Young, J. G., Toh, S., & Wang, R. (2020). Variance estimation in inverse probability weighted Cox models. *Biometrics*, June 2019, 1–17. <https://doi.org/10.1111/biom.13332>