

## ヒストリカルコントロールデータを活用した Bayes 流の臨床試験

本抄読会では、ヒストリカルコントロールデータを活用した Bayes 流の臨床試験の方法論について発表を行う。研究のモチベーションは、再生医療の分野の臨床開発に携わった経験にある。再生医療の分野では、条件付き承認または本承認を目指して、中・小規模のランダム化臨床試験が実施されることがあるが、試験規模に限りがあることが多く、また対照群への割り付け比率を少なくすることもしばしばある。従って、特に、この領域における国内開発では、（何とか）ランダム化比較試験が計画・実施されたとしても、当該試験データのみでは、一定の結論や解釈が得られない可能性が懸念されている。そこで、ヒストリカルコントロールデータを活用しつつ、有効性に関する統計的評価を行い、一定のエビデンスを構築するための Bayes 流の臨床試験方法論が、上記のような状況において適用できる可能性があると考え、これらの方法論に興味を持った。本抄読会では、最初に、別添のスライド資料により、研究のモチベーションについて、補足説明する。

ヒストリカルコントロールデータを活用するために提案されている既存の Bayes 流の方法論では、事前情報をフルに、すなわちこれから前向きに実施する臨床試験データと同等の重みで利用するのではなく、ある程度割り引いて利用することが一般的である。重みの割引の表現の仕方によって、大きく **power priors** に基づく方法 (Ibrahim and Chen, 2000; Duan, Keying and Smith, 2006; Neuenschwander, Branson and Spiegelhalter, 2009; Hobbs et al., 2011; Psioda, Soukup and Ibrahim, 2018) と階層モデルに基づく方法 (Schmidli et al., 2014; Hobbs et al., 2017) が提案されている。事前分布をどのように表現し、ヒストリカルコントロールデータを活用するとしても、その割引の程度、すなわち事前情報に割り当てる重みをどのように決定するか、あるいはどの程度の重みを設定すればよいか、実際の応用では重要になってくると考えられる。最近では、重みの割引の程度を、これから前向きに実施する臨床試験データ（以後、新試験データ）に基づき決定する、**adaptive prior weighting** や動的利用 (**dynamic borrowing**) と呼ばれる方法がいくつか提案されており、本研究では、これらの方法論に注目する。2 節で **adaptive prior weighting** が可能ないくつかの方法を説明するが、2.3 節では、FDA の統計審査官が著者に入っており、2018 年の **Statistics in Medicine** 誌に掲載されたということもあり、今回注目した、ヒストリカルコントロールデータを活用した **adaptive design** を紹介する。さらに、これらの方法について勉強している中で、以下の 2 点について課題があると考えた。

1. ヒストリカルコントロールとデータとの乖離が大きくなるほど、統計的な枠組みに従って重みを小さくはするものの、臨床的あるいは実証的な観点から、乖離の程度の許容範囲については、考慮されていないこと
2. ヒストリカルコントロールデータとデータとの共変量の分布の違いを積極的に調整することにより、乖離を小さくすること、あるいは小さくした上で、**adaptive prior weighting** を行うこと、についてはあまり検討がなされていないこと

以上の 2 点が課題として考えられたことから、3 節で課題に対して検討した内容を示す。