

進行肺癌に対するランダム化比較試験における外部対照の活用事例

医薬品や医療機器等の有効性・安全性を評価する検証的試験では、ランダム化比較試験（以降、RCT）が最も推奨される試験デザインである。しかし、RCT には倫理的問題や一般化可能性を評価する上での問題等、一定の批判がある[1]。よって、近年新しい臨床試験デザインのあり方について世界中で検討が進められている。代表的な取り組みの一つに、2016 年に米国で制定された 21st century cures 法[2]があり、電子カルテ由来のデータベース等の臨床試験以外のデータソース（以降、外部データ）の利用の検討が進められている。

外部データを利用する臨床試験のデザイン・解析に関する考え方に、hybrid control アプローチと呼ばれる手法がある。例えば、試験治療群・プラセボ群に対象者を 75 例・25 例と不均等に割り付ける合計 100 例の RCT を考える。過去に実施された試験のプラセボ群のデータが 50 例分あり、これを外部データから抽出した外部対照として RCT 対照群に併合し、75 例・75 例を比較する合計 150 例の RCT と同等の解析結果が得られるなら、登録数削減・試験規模の縮小による効率化が図れる。ただし、hybrid control アプローチでは RCT（特に RCT の対照群）と外部対照の差異に注意しなければならず、外部データの利用程度を調整してバイアスや第 1 種の過誤率の問題を軽減するのは一案である。

本抄読会では、外部対照が複数ある状況で統計的性能に優れるとされる既存手法として 2 つの方法を紹介し、実データ解析を行う。1 つ目の方法は、RCT 対照群と複数ある外部対照の有効性アウトカムに対して、データソースをクラスターとして扱う階層ベイズモデルを当てはめる meta-analysis combined prior 法（MAC 法）[4]である。もう 1 つは、共変量とデータソースの識別変数を用いて複数のベイズ流回帰木をアンサンブル学習する Bayesian additive regression trees 法（BART 法）[5]である。残念ながら、両方法とも実データに適用した事例が少なく、適用上の論点が十分に整理されていないため、どの手法を優先的に用いるべきか分からない状況にある。将来的に行う実務上の課題整理に役立てることを目的に MAC 法と BART 法を実データに適用した。実データとしては、進行肺癌に対する 2 試験の RCT と国立がん研究センター中央病院・東病院の電子カルテデータを用いた。

参考文献

- [1] 野村尚吾, 大東智洋, 澤本涼 (2022). Hybrid control アプローチを用いるランダム化比較試験の計画と解析：外部データが要約統計量の場合. 計量生物学. 43(1), pp.63-96.
- [2] U.S. Food and Drug Administration (2020). 21st Century Cures Act. <https://www.fda.gov>.

gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act

- [3] Schmidli H, Gsteiger S, Roychoudhury S, et al (2014). Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information. *Biometrics*. 70, pp.1023-1032.
- [4] Roychoudhury S, Neuenschwander B (2020). Bayesian leveraging of historical control data for a clinical trial with time-to-event endpoint. *Stat Med*. 39(7), pp.984-995.
- [5] Zhou T, Ji Y (2021). Incorporating external data into the analysis of clinical trials via Bayesian additive regression trees. *Statistics in Medicine*. 40, pp.6421-6442.