

## 生物統計的検討に関する研究

担当責任者 森田智視 京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学 教授

### 研究要旨

移植医療領域において臨床研究を計画・実施するにあたって重要な事項がデータベースの構築と集積したデータの有効活用である。また、データの有効活用には統計的な手法が果たす役割が大きい。最近適用事例が増えているベイズ流統計手法の利用可能性について検討・評価を行った。

### A．研究目的

造血幹細胞移植領域において臨床試験を計画・実施するにあたって重要な事項がデータベースの構築と集積したデータの有効活用である。集積データあるいはヒストリカルデータを試験デザインのみならず実際の当該試験のデータ解析にも取り込む研究が盛んに行われている。その主なものがベイズ流統計手法を用いたものである。実際の臨床試験におけるベイズ手法の利用可能性について検討・評価を行う。

### B．研究方法

ベイズ流統計手法の特徴の一つは、研究開始前に利用可能な事前情報を当該研究の試験デザインに反映することができるだけでなく、実際のデータ解析に取り込むことが出来る点である。事前情報の利用方法について、最近公表された試験デザインに関する論文をレビューし、実際の臨床試験での活用価値が高いと考えられたものをまとめる。対象としたジャーナルは臨床試験デザインを多く取り上げている臨床統計に関するものに限定する。

### （倫理面への配慮）

特に必要なし

### C．研究結果

Bayes 統計は、研究開始前の事前情報（ヒストリカルデータ）に基づいて設定した事前分布を当該試験で観察されたデータで更新して得られる事後分布に従って統計的推測を行う方法である。ヒストリカルデータを利用する Bayes 統計手法の利点の一つは、ヒストリカルデータの信頼性（バラツキ）を考慮しながら事前分布として柔軟に取り込むことができる点であろう (Spiegelhalter et al. 2004, Gsteiger et al. 2013)。例えば、ヒストリカルデータの信頼性に応じて情報を“割り引いて(重みを軽くして)”用いることができる (Hueber et al. 2012)。ヒストリカルデータと当該試験データの間に“ずれ”があった場合、そのままデータ解析に反映させたのでは最終的なデータ解析に問題を生じさせるかもしれないためである。そこで、類似性の程度に応じてどの程度のヒストリカルデータを利用するか最適な重みを決定する方法論が研究された。最初の提案が power prior (Chen and Ibrahim, 2000) である。その後、様々な拡張がなされ現在では実際の臨床試験データの解析への適用が試みられている。統計学ではデータ情報を尤度としてあらず。Power prior ではヒストリカルデータの尤度を 0 と 1 の間の値を取るべき乗パラメータ (power parameter) でべき乗することにより、ヒストリカルデータの情報量を割り引く。Ibrahim and Chen (2000) は、このべき乗パラメータを用いてヒストリカルデータの情報を割り引く

conditional power prior を提案した。べき乗パラメータが 0 の時はヒストリカルデータを全く用いず、1 の時は事前情報すべてをそのまま事前分布に用いる。また、prior effective sample size を用いて conditional power prior の情報量を人数に換算して評価する方法も提案されている (Morita et al., 2008)。

Hobbs et al. (2011) は、ヒストリカルデータと新規試験データの類似性を直接パラメータ化し、共通性 (commensurability) と定義した。この共通性パラメータをデータ分析から推定し、べき乗パラメータを適切に設定することを提案した。現在、実際の臨床試験における適用が試みられている。

ここまでは一つのヒストリカルデータを用いた power prior についてまとめたが、複数の既存試験からのデータを包括的に扱うことで、power prior の適用範囲を複数のヒストリカルデータに拡張する方法も提案されている Ibrahim and Chen (2000)。

## D . 考察

研究実施前に利用可能な事前情報を積極的に活用するベイズ流統計手法を適切に用いるためには、事前情報のもとになるデータの質がある一定以上のものであることが重要である。また、臨床試験デザインを検討する上で、基礎研究および先に実施された臨床試験のデータを詳細に分析評価することは重要である。データ解析においては、取り込む事前情報の解析結果に与える影響の大きさを評価した上で最終結論を導き出すことが重要であろう。

## E . 結論

今後の臨床試験デザインを検討するに際し事前情報を活用し、効率的に臨床開発を推進することに貢献できるベイズ流アプローチの適用を考慮することは重要である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshimura K, Takabe K, Endo I. High expression of ATP-binding cassette transporter ABCB1 in breast tumors is associated with

aggressive subtypes and low disease-free survival. *Breast Cancer Research and Treatment* 137:773-782, 2013.

2. Kawahara T, Morita S, Ito H, Terao H, Sakata R, Ishiguro H, Tanaka K, Miyamoto H, Matsuzaki J, Kubota Y, Uemura H. Ramelteon combined with an alpha1-blocker might decrease nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *BMC Urology*. 13: 30, 2013.
  3. Paoletti X, Oba K, Bang YJ, Bleiberg H, Boku N, Bouché O, Catalano P, Fuse N, Michiels S, Moehler M, Morita S, Ohashi Y, Ohtsu A, Roth A, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Shitara K, Thuss-Patience P, Cutsem EV, Burzykowski T, Buyse M; on behalf of the GASTRIC group. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Advanced/Recurrent Gastric Cancer Trials: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*.105:1667-1670, 2013.
  4. Kakizume T, Morita S. A continual reassessment method with cohort size adaptation based on Bayesian posterior probabilities in phase I dose-finding studies. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 48: 213-219, 2014.
  5. Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, Urano T. Exploring ethnic differences in toxicity in early phase clinical trials for oncology drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 48: 644-650, 2014.
  6. Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, Baba H, Nakamura M, Yoshida K, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi T, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 1278-1286, 2013.
  7. Morita S, Yamamoto H, Sugitani Y. Biomarker-based Bayesian randomized phase II clinical trial design to identify a sensitive patient subpopulation. *Stat Med* 33: 4008-4018, 2014.
  8. Takeda K, Morita S. Incorporating historical data in Bayesian phase I trial design: The Caucasian-to-Asian toxicity tolerability problem. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* [Epub ahead of print]
- ### 2. 学会発表
- 特記すべき発表なし

**G .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)**

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3.その他  
なし

