

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K16017

研究課題名（和文）逐次治療の評価における重み付き並び替え法を用いた新規推定法の開発

研究課題名（英文）Development of new inferential method using weighted permutation method for evaluation of sequential treatment strategy

研究代表者

吉村 健一（YOSHIMURA, KENICHI）

広島大学・病院（医）・教授

研究者番号：30415517

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の主たる目的は、臨床研究において逐次的に実施される治療法を評価したい状況に対して、一連の治療法及び個々の治療法の評価について新規推定法を開発することにあった。既存の推定法では、強いモデルの仮定を要するが、開発した推定量ではそのような制約を受けない。臨床研究における典型的な設定を想定した上でシミュレーションによって評価を行い、従来法の限界でもあったモデルの仮定に対してもロバストであり、良好な結果を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2つ以上の治療法を組み合わせ、かつ逐次的に実施する治療法を逐次治療と言う。特に致死的な疾患においては、1つの治療法のみでは期待するような治療効果を得ることは稀であり、適切な逐次治療を開発することの意義は大きい。一方で、統計的に逐次治療の効果を評価する上では、従来の方法では統計モデル上に強い仮定が必要となるため、仮定が正しくない場合には適切な結論を導くのは困難であった。本研究では、この問題を解決する評価手法について、新たな方法を開発することができた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a new inferential method for the evaluation of effect of a series of treatments or a treatment in the setting of sequential intervention in clinical studies. Existing estimation methods require strong assumptions based on a statistical model in general, but a newly proposed estimator are not subject to such restrictions. The simulation study was performed under a typical setting in clinical studies, and it was robust against the assumption of the statistical model, which was the limit of the conventional method.

研究分野：統計学

キーワード：正確な推測 並び替え法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、癌など従来は致死性疾患として分類されてきたような疾患においても、従来に比して極めて有効性が高い治療薬が続々と開発され、当該疾患を原因とする死亡の確率が極めて小さくなるような長期生存を得られるケースが加速的に増加している。このため、新規治療を開発しようとして実施する臨床試験を取り巻く環境も大きく様相が変わりつつある。例えば、従来の初回治療(1st line)に限った薬効評価だけではなく、逐次的に行われる複数の連続する治療(逐次治療)の評価に関心が移ってきている。例として遙かに有効な分子標的薬が続々と開発された進行大腸癌では、直近 20 年で 2.5 倍の生存延長を患者にもたらした。即ち、初回治療が無効の後でも、他の薬剤の治療でも恩恵を受けられる可能性が高い。実際に大腸癌の臨床現場では 2 次治療、3 次治療、更にその後も有効な逐次的治療を受ける現状になった。

(2) 従来、特定の患者集団に対して、特定の治療の有効性の評価を行う場合、同時対照群を設定した上でランダム化試験を実施することがゴールドスタンダードであり、そこではランダム化に基づく比較として第一種の過誤を担保することが可能になる Intention-to-treat (ITT) 解析を用いることが標準法となっている。しかしながら、本研究で興味とするような複数の連続し、一般的には異なる複数の治療で構成される逐次治療の評価に対しては明らかに効率が極めて悪い。ここで簡単に、3 つの治療 (A、B、C) で構成される 3 次治療までの逐次治療の評価を考える。同一の分子標的薬を継続しても有効性がみられうること (Lancet Oncol 2013;14:29-37) や、また順列によっても治療効果も変わりうるというところを考慮すると、ランダム化試験による単純な群比較を行うパラダイムで最適な逐次治療を検出するには、最大 27 群 (復元抽出による順列数) の相互比較が必要になり、この点において非常に効率が悪い。時間の制約を考えると、ランダム化以外の効率的評価法が求められる。現在のニーズと照らし合わせた上で、逐次治療の評価に関して、新たなパラダイム、新たな統計手法の開発が強く望まれている。

(3) 逐次治療において、ランダム化に基づかない k 次治療 ($k \geq 2$) として実施する治療の選択には一般に患者背景に依存した選択バイアスを含む。このため、逐次治療の評価に際しては、この選択バイアスを考慮した特別な推測法が必要になる。本評価に関して、Robins らは Rubin 因果モデルに基づき、観察結果変数と「治療を受けなかった」とした場合の仮想結果変数の差を構造ネストモデルに基づいてモデル化することにより、仮想結果変数と割付治療の独立性に基づく因果母数の推測法を提案している。この方法は一般に G 推定法と呼ばれる。しかしながら、1) 複雑な逐次治療に対しては、因果母数の推定に際しての効率損失、2) しばしば強い仮定を必要とするパラメトリックモデルへの依存を必要とする。この 2 つの点は、このクラスの推測法を応用する上では非常に大きな限界になる。特に生存時間解析の場合、現状の G 推定の枠組みでは、必ずしも最適でないような統計量が推測の際に便宜的に利用される。また生存時間解析では、非単調関数上をグリッドサーチすることが一般的である。更には医学領域では慣習的に Cox 回帰などのセミパラメトリックモデルが一般に用いられていることに反して、現状の枠組みではパラメトリックモデルの利用がしばしば求められる。

2. 研究の目的

(1) 本研究計画では、以上を踏まえて、構造ネストモデルの推定法として重み付き並び替え法に基づく正確な推測法を導入し、G 推定の枠組みを拡張することで、逐次治療の評価に際して、高い実用性及び一般性を有する統計的手法を新たに開発することを主たる目的とした。

(2) 具体的には、以下の 5 点とした。

重み付き並び替え法に基づく推定法を、結果変数の型等に依らず一般性ある枠組みで開発する。

を連続量や二値の結果変数に対して、 k 次治療 ($k=2$) の単純な状況で推定法を構成する。

を生存時間解析に拡張する。この際、RPSAFT 等の加速モデルを用いずにモデル化する。

や を更に拡張し、 k 次治療 ($k \geq 3$) の状況にも応用範囲を広げる。

シミュレーション研究による性能評価と共に、実際の臨床試験データへ適用可能性を評価する。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、G 推定の枠組みで、重み付き並び替え法に基づく推測法を導入し、逐次治療評価の推測法を新規開発する。続いて具体的に、連続量や二値の結果変数に対して、2 次治療までの単純な状況での推測法、及びパラメトリックモデルに依らない、生存時間に対する推測法を新規開発し、またこれらの性能を評価する。また と では更に複雑な逐次治療にも対応できるように拡張する。

(2) 予備検討の結果として、最も単純な状況では、重み付き並び替え法により、因果母数を推定可能であり、幾つかの拡張を伴えば、より一般的な状況にも適用できる示唆が得られた。本研

究では、G 推定の枠組みで重み付き並び替え法に基づく推測法の導入し、逐次治療の評価に関して実用性高い統計的手法を新規に開発する。また更に複数の具体的な応用場面に対する具体的な推定量を導出する。

4 . 研究成果

(1) 重み付き並び替え法に基づく推定法を開発した。事前の予備的検討に基づいて一般化した。因果母数や局外母数の定式化を行い、推定においても重み付き並び替え法の確率的近似法による効率化を導入した拡張を行った。

(2) 連続変数や二値変数を結果変数とする場合の推測法を導出した。最も単純な設定として、最大で初期治療と後治療数の2つのシーケンスを逐次治療として実施し、なおかつ単調な治療変更のみであるシナリオ、ならびに途中で治療が中止される治療不遵守のシナリオを想定した上で導出した。シミュレーションによる性能評価（シミュレーション回数10,000）もを行い、上記で設定したシナリオにおいて推定値はパラメータにおおよそ一致していることを確認できた。治療変更の頻度、種類が複雑なより現実の治療に近い状況に拡張した。シミュレーションによる性能評価（シミュレーション回数10,000）もを行い、ここで設定したシナリオに対しても推定値はパラメータにおおよそ一致していることを確認できた。

(3) 打ち切りを含む生存時間に対する推測法を導出する。(2)の結果に基づき、最も単純な設定として、最大で初期治療と後治療数の2つのシーケンスを逐次治療として実施し、なおかつ単調な治療変更のみであるシナリオ、ならびに途中で治療が中止される治療不遵守のシナリオを想定した上で導出した。シミュレーションによる性能評価（シミュレーション回数10,000）もを行い、上記で設定したシナリオにおいて推定値はパラメータにおおよそ一致していることを確認できた。打ち切りを含む生存時間データに対しても、治療変更の頻度、種類が複雑な、より現実の治療に近い一般的な状況に拡張した。シミュレーションによる性能評価（シミュレーション回数10,000）も実施した。ここで設定したシナリオに対しても推定値はパラメータにおおよそ一致することを確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----