

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏名	小谷基
論文題目	A Bayesian meta-analytic approach for safety signal detection in randomized clinical trials (臨床試験データに基づいて安全性シグナルを検出するベイズ流メタアナリシスアプローチ)		
(論文内容の要旨) 背景：メタアナリシスは有害事象データに対してしばしば用いられ、その主要な目的は安全性シグナルの検出力を向上させることである。しかしながら、新薬の承認申請における医薬品の安全性評価においては、複数の臨床試験からの有害事象データを単純にプールする方法が通常用いられている。 目的：複数のランダム化臨床試験からの有害事象データに関する階層構造を考慮して、新規の階層的なベイズ流メタアナリシスアプローチを提案する。 方法：ベイズ流メタアナリシスモデルを構築するために、既存の3段階のベイズ階層モデルを拡張し、臨床試験のレベルの階層を追加した。タダラフィルの3つのランダム化臨床試験からの有害事象データ及びそのデータ構造を模したシミュレーションデータに提案するベイズ流メタアナリシスモデルを適用し、提案モデルの特性を評価した。 結果：提案モデルは4段階のベイズ階層モデルとなった。ベイズ流メタアナリシスモデルからの結果と単純にプールしたデータに対するFisherの正確確率検定からの結果を比較したところ、治療との関連の強さについて上位10位までに順位付けられた有害事象のうち6つの有害事象が共通していた。しかしながら、ベイズ流メタアナリシスモデルではFisherの正確確率検定と比較して、「筋骨格系および結合組織障害」の器官別大分類に所属する有害事象を数多く検出した。さらに、ベイズ流メタアナリシスモデルからの事後オッズ比の中央値と単純にプールしたデータから計算されたオッズ比を比較すると、事後オッズ比の中央値はほとんどの有害事象について治療との関連がない値に縮小推定されていた。シミュレーション研究の結果から、ベイズ流メタアナリシスモデルはFisherの正確確率検定と比較して、誤検出確率と検出力の適切なバランスを保つことができることが示唆された。例えば、シグナル検出のためのベイズ流事後確率の閾値を0.8と設定したとき、ベイズ流メタアナリシスモデルでは誤検出確率が41%で検出力が88%であった一方、Fisherの正確確率検定では誤検出確率が56%で検出力が86%であった。 考察：これらの結果はベイズ流メタアナリシスモデルが実際のデータに依存して器官別大分類の内外からの情報を利用可能であることによると考えられる。シグナル検出のためのベイズ流事後確率の閾値は偽陽性と偽陰性の確率のバランスに対する要求に依存するが、本データ構造に類似した有害事象データであれば、シグナル検出規則として0.9と設定することが可能であると考えられる(誤検出確率：6%、検出力63%)。 研究の限界：ベイズ流メタアナリシスモデルが有効であるためには、有害事象の階層構造及び分類の妥当性が重要である。 結論：提案したベイズ流メタアナリシスモデルを用いることで、試験の違いによる交絡を避けるために試験の効果を考慮することができ、有害事象の階層構造を考慮することによって効果の指標の合理的かつ安定した推定値を得ることが可能となる。			

(論文審査の結果の要旨)

複数の臨床試験からの有害事象データに関する階層構造を考慮して、新規の階層的なベイズ流メタアナリシスアプローチが提案された。ベイズ流メタアナリシスモデルを構築するために、既存の3段階のベイズ階層モデルを拡張し、臨床試験のレベルの階層を追加した。タダラフィルの3つのランダム化臨床試験からの有害事象データ及びそのデータ構造を模したシミュレーションデータに提案モデルを適用し、その特性が評価された。ベイズ流メタアナリシスモデルでは通常用いられているFisherの正確確率検定と比較して、「筋骨格系および結合組織障害」の器官別大分類に所属する有害事象を数多く検出した。さらに、シミュレーション研究の結果から、ベイズ流メタアナリシスモデルはFisherの正確確率検定と比較して、誤検出確率と検出力の適切なバランスを保つことができることが示唆された。本研究の限界としては、提案モデルが有用であるためには有害事象の階層構造や分類が妥当である、という仮定が必要な点が挙げられる。階層構造が妥当であれば、提案したベイズ流メタアナリシスモデルで有害事象の階層構造を考慮することによって、効果の指標の合理的かつ安定した推定値を得ることが可能となる。

以上の研究は、臨床試験で収集される有害事象データに対するベイズ流メタアナリシスの新しい方法を提案することで方法論の発展に貢献し、医薬品の安全性評価に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士(社会健康医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年1月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降