有害事象の発現頻度の国際比較 Cross-region Comparison of the Frequency of Adverse Event

鍵村達夫
Tatsuo Kagimura

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
Nippon Boehringer Ingelheim
e-mail:tatsuo.kagimura@boehringer-ingelheim.com

In the condition of multiregional clinical trial, we considered the comparison with the frequency of adverse event between regions. Several parameters, RRR (ratio of risk ratio), ORR (ratio of odds ratio) and PRRR (ratio of proportional reporting ratio), were defined to compare the frequency of adverse event. The influence of report bias was considered these parameters using modeled report bias for drug adverse event between regions. The RRR gave most robust estimator for several types report bias of adverse event between regions. The characteristics of RRR were examined by simulation using binomial random number on the several study conditions.

Key words: frequency of adverse event; multiregional trial; report bias; safety evaluation.

1. はじめに

近年 ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [日米 EU 医薬品規制調和国際会議]) の進展に伴い、医薬品の臨床開発において、海外の臨床試験結果を活用するだけでなく、最近では日本を 1 地域として含めた多地域共同試験が多く実施されている。海外の試験結果を用いて医薬品の安全性を評価する場合に、特定の地域や民族に特有な有害事象が認められるか、あるいは特定の有害事象の発現頻度が高くなるかが問題になることがある。例えば、多地域共同試験に参加した日本人集団と他民族集団とで、ある有害事象の発現頻度を比較したところ、特定の有害事象の発現頻度が日本人集団で 2 倍以上高かったとする。この結果から、この有害事象は日本人集団で特異的に頻発すると判断すべきだろうか？ この判断は、実際には、この多地域共同試験結果だけではなく、他の臨床試験結果、類似薬効薬との比較、前臨床試験との比較などから総合的に判断されるべき問題ではある。しかしながら、真に集団間で発生頻度に差がないときにその結果が得られた確率、あるいは臨床的に問題になるほどの差があるにもかかわらず差がないとしてしまう誤判断の確率など、統計的な検討課題も内包している。臨床試験結果の活用あるいは多地域共同試験での有効

性の地域間比較については多くの研究がなされているが(Uesaka 2009, Quan ら 2010), 安全性に関するこのような問題を統計的に十分に検討したものはない。

多地域間の安全性を統計的に比較する際の大きな問題点の一つとして、有害事象の「報告バイアス」があげられる。例えば、患者側から生じる報告の程度の違いとしては、同じ事象を別の表現で報告する(ある患者は、「倦怠感」といいある患者は「眠気」という)場合、また別の患者は有害事象と認識せず、報告しない場合などが考えられる。また、医師が疑わなければ質問せず、質問しなければ報告されないタイプの有害事象もある。これらの患者あるいは医師による有害事象の報告の違いが、地域によらず同様であれば問題は少ないが、往々にして地域間、民族間の歴史的文化的背景によりこれらの報告実態が系統的に異なることがある。例えば、欧米では「疲れ」という有害事象が本邦では「眠気」と表現されることがある。これは古くはヨーロッパの文化圏が「疲れ」=「眠気」と語彙的に同一視することがあったからといわれており、フィンランドではいまだに、疲れと眠気を区別する語彙がないといわれている。そのため、有害事象を地域間・民族間で比較するためには、有害事象の報告の程度はそもそも地域ごと・民族ごとに異なるかもしれない、という前提で考えなければならない。さらに有害事象の報告バイアスは、地域間差だけでなく、疾患領域、治療方法の違いなどからも考えられる。そのため、本研究では、無作為化二重盲検比較試験として実施された多地域共同試験を想定して、報告バイアスを考慮した上で、有害事象の発現頻度の地域間比較の問題を考えた。

最初に、ここで想定したような試験の結果から、地域間の有害事象の発現頻度を比較するための指標を検討した。バイアスをモデル化することにより、いくつかの指標の候補について、さまざまな想定下で頑健性を検討した。その後、この検討により得られた、比較的バイアスに強いと考えられる指標の特性を検討した。さらに、我が国で今日までに行われた多地域共同試験は症例数 1,000 例未満の事例が多く、日本人はその 20~30% 程度であると考えられるため、この条件下で、どの程度、有害事象の発現頻度に民族差があれば検出できるのかについても検討した。

2. 有害事象の比較指標

地域間で有害事象の頻度を比較するための指標を定義する。ここで用いる記号は以下の通りとする(表 1)。すなわち、比較を行いたい地域を J 、対照とする地域を G で表し、例えば、ある有害事象 i の地域 J での試験薬 T での発現率を p_{JT_i} 等と表す。

表 1. 指標の定義

	Region J		Region G	
	Test drug (T)	Control drug (C)	Test drug (T)	Control drug (C)
AE Item 1	p_{JT1}	p_{JC1}	p_{GT1}	p_{GC1}
...	...	...	...	...
AE Item i	p_{JT_i}	p_{JC_i}	p_{GT_i}	p_{GC_i}
...	...	...	...	...
AE Item m	p_{JT_m}	p_{JC_m}	p_{GT_m}	p_{GC_m}

リスク比の比

$$RRR_i = \frac{RR_{Ji}}{RR_{Gi}} = \frac{p_{JTi}/p_{JCi}}{p_{GTi}/p_{G Ci}} = \frac{p_{JTi}/p_{GTi}}{p_{JCi}/p_{G Ci}} = \frac{RR_{Ti}}{RR_{Ci}}$$

有害事象 i の地域 J のリスク比 RR_{Ji} と地域 G のリスク比 RR_{Gi} の比として定義されるが、式から明らかなように、有害事象 i の試験薬 T の地域 J と地域 G のリスク比 RR_{Ti} と対照薬 C のリスク比 RR_{Ci} の比でもある。

オッズ比の比

$$ORR_i = \frac{OR_{Ji}}{OR_{Gi}} = \frac{p_{JTi}(1-p_{JCi})/p_{JCi}(1-p_{JTi})}{p_{GTi}(1-p_{G Ci})/p_{G Ci}(1-p_{GTi})} = \frac{p_{JTi}(1-p_{GTi})/p_{GTi}(1-p_{JTi})}{p_{JCi}(1-p_{G Ci})/p_{G Ci}(1-p_{JCi})} = \frac{OR_{Ti}}{OR_{Ci}}$$

有害事象 i の地域 J のオッズ比 OR_{Ji} と地域 G のオッズ比 OR_{Gi} の比として定義されるが、式から明らかなように、有害事象 i の試験薬 T の地域 J と地域 G のオッズ比 OR_{Ti} と対照薬 C のオッズ比 OR_{Ci} の比でもある。

PRR(Proportional Reporting Ratio)の比の比

$$\begin{aligned} PRRR_i &= \frac{PRR_{Ji}}{PRR_{Gi}} = \frac{p_{JTi} / \sum_{i=1}^m p_{JTi}}{p_{JCi} / \sum_{i=1}^m p_{JCi}} \bigg/ \frac{p_{GTi} / \sum_{i=1}^m p_{GTi}}{p_{G Ci} / \sum_{i=1}^m p_{G Ci}} = \frac{p_{JTi} / \sum_{i=1}^m p_{JTi}}{p_{GTi} / \sum_{i=1}^m p_{GTi}} \bigg/ \frac{p_{JCi} / \sum_{i=1}^m p_{JCi}}{p_{G Ci} / \sum_{i=1}^m p_{G Ci}} \\ &= \frac{PRR_{Ti}}{PRR_{Ci}} \end{aligned}$$

PRRはシグナル検出の分野で用いられる指標で、分母情報として症例数ではなく報告数を用いることが特徴である。PRRの比、PRRRは、有害事象 i の地域 J の PRR_{Ji} と地域 G の PRR_{Gi} の比として定義されるが、式から明らかなように、有害事象 i の試験薬 T の地域 J と地域 G の PRR_{Ti} と対照薬 C の PRR_{Ci} の比でもある。

3. 報告バイアスが有害事象の比較指標に及ぼす影響

バイアスのモデル化

地域 J の試験薬 T での有害事象 i の報告の程度を r_{JTi} と表す ($0 \leq r_{JTi}$)。ここで $0 \leq r_{JTi} < 1$ の場合は過少報告となり、 $r_{JTi} = 1$ の場合はバイアスなし、 $1 < r_{JTi}$ の場合は過大報告を意味する。同様に対照薬 C での有害事象 i の報告の程度を r_{JCi} と表し、地域 G の試験薬と対照薬の有害事象 i の報告の程度をそれぞれ r_{GTi} と $r_{G Ci}$ で表す。

この時、観察された有害事象 i の発現率 $Obs(p_{JTi})$ は、真の有害事象 p_{JTi} に報告の程度 r_{JTi} をかけたものとした、次の様なモデルを考える。

$$Obs(p_{JTi}) = r_{JTi} p_{JTi}$$

$$Obs(p_{JCi}) = r_{JCi} p_{JCi}$$

$$Obs(p_{GTi}) = r_{GTi} p_{GTi}$$

$$Obs(p_{GCi}) = r_{GCi}p_{GCi}$$

例えば、「眠気」という有害事象の真の発現率が、薬剤によらず地域 J と地域 G で同じ 5% であっても ($p_{JT \text{ 眠気}} = p_{JC \text{ 眠気}} = p_{GT \text{ 眠気}} = p_{GC \text{ 眠気}} = 0.05$), 地域 J では、「眠気」という有害事象は何らかの要因で報告されることが少なく ($r_{JT \text{ 眠気}} = r_{JC \text{ 眠気}} = 0.5$), 地域 J で実際に観察される試験薬 T の眠気の有害事象の発現率 ($Obs(p_{JT \text{ 眠気}}) = r_{JT \text{ 眠気}} \times p_{JT \text{ 眠気}}$) が 2.5% となる ($Obs(p_{JT i}) = r_{JT \text{ 眠気}} \times p_{JT \text{ 眠気}}$) ような、報告バイアスを表す。

有害事象の項目によらず、地域間の有害事象の報告の程度が一樣： r_J/r_G

ここで、地域 J では、有害事象の項目、薬剤の種類に関わらず r_J 倍の割合で報告されやすく、地域 G では同様に r_G 倍のバイアスを受ける場合を考える。即ち以下の仮定を考える。

$$r_{JT i} = r_{JC i} = r_J, r_{GT i} = r_{GC i} = r_G$$

これは、例えば、日本という地域ではすべての有害事象が他の地域に比べて一定の割合 r_J/r_G で報告されにくいという場合を想定した場合である。このバイアスが有害事象の報告にかかった場合、観察されるリスク比の比は

$$Obs(RRR_i) = \frac{r_J p_{JT i} / r_J p_{JC i}}{r_G p_{GT i} / r_G p_{GC i}} = \frac{p_{JT i} / p_{JC i}}{p_{GT i} / p_{GC i}} = RRR_i$$

と表され、観察されるリスク比の比は、たとえこのバイアスが存在したとしても影響を受けない。

一方観察されるオッズ比の比は

$$Obs(ORR_i) = \frac{r_J p_{JT i} (1 - r_J p_{JC i}) / r_J p_{JC i} (1 - r_J p_{JT i})}{r_G p_{GT i} (1 - r_G p_{GC i}) / r_G p_{GC i} (1 - r_G p_{GT i})} = \frac{p_{JT i} (1 - r_J p_{JC i}) / p_{JC i} (1 - r_J p_{JT i})}{p_{GT i} (1 - r_G p_{GC i}) / p_{GC i} (1 - r_G p_{GT i})}$$

と表され、観察されるオッズ比の比は、このバイアスが存在した場合、真のオッズ比の比の一致推定量とは成りえない。

観察される PRR の比は

$$Obs(PRRR_i) =$$

$$\frac{r_J p_{JT i} / r_J \sum_{i=1}^m p_{JT i}}{r_J p_{JC i} / r_J \sum_{i=1}^m p_{JC i}} \bigg/ \frac{r_G p_{GT i} / r_G \sum_{i=1}^m p_{GT i}}{r_G p_{GC i} / r_G \sum_{i=1}^m p_{GC i}} = \frac{p_{JT i} / \sum_{i=1}^m p_{JT i}}{p_{JC i} / \sum_{i=1}^m p_{JC i}} \bigg/ \frac{p_{GT i} / \sum_{i=1}^m p_{GT i}}{p_{GC i} / \sum_{i=1}^m p_{GC i}} = PRRR_i$$

と表され、観察される PRR の比は、リスク比の比と同様にこのバイアスの影響を受けない。この、有害事象の項目によらず、少なくとも同じ地域内では報告の程度がすべて等しいというのは、現実的にはかなり強い仮定と考えられる。そこで、この条件をさらに緩和した条件を次に考える。

有害事象の項目ごとに、地域間の有害事象の報告の程度が一樣： r_{Ji}/r_{Gi}

次に、薬剤の種類によらず有害事象の項目ごと、地域ごとに r_{Ji} と r_{Gi} のバイアスがかかる場合を考える。即ち以下の仮定を考える。

$$r_{JT i} = r_{JC i} = r_{Ji}, r_{GT i} = r_{GC i} = r_{Gi}$$

これは、例えば、日本という地域では特定の有害事象 i (例えば眠気) が他の地域に比べて一定の比 r_{Ji}/r_{Gi} で報告され易いという場合である。二重盲検下で有害事象が観察される場合には、薬剤の種類によらず報告の程度は同様と考えられるので、この仮定は、二重盲検下で有害事象が観察される場合には一般に成り立っていると考えられる。

この場合の、観察されるリスク比の比、オッズ比の比、 PRR の比は

$$Obs(RRR_i) = \frac{r_{Ji}p_{JTi}/r_{Ji}p_{JCi}}{r_{Gi}p_{GTi}/r_{Gi}p_{GCi}} = \frac{p_{JTi}/p_{JCi}}{p_{GTi}/p_{GCi}} = RRR_i$$

$$Obs(ORR_i) =$$

$$\frac{r_{Ji}p_{JTi}(1-r_{Ji}p_{JCi})/r_{Ji}p_{JCi}(1-r_{Ji}p_{JTi})}{r_{Gi}p_{GTi}(1-r_{Gi}p_{GCi})/r_{Gi}p_{GCi}(1-r_{Gi}p_{GTi})} = \frac{p_{JTi}(1-r_{Ji}p_{JCi})/p_{JCi}(1-r_{Ji}p_{JTi})}{p_{GTi}(1-r_{Gi}p_{GCi})/p_{GCi}(1-r_{Gi}p_{GTi})}$$

$$Obs(PRRR_i) =$$

$$\frac{r_{Ji}p_{JTi} / \sum_{i=1}^m r_{Ji}p_{JTi}}{r_{Ji}p_{JCi} / \sum_{i=1}^m r_{Ji}p_{JCi}} \bigg/ \frac{r_{Gi}p_{GTi} / \sum_{i=1}^m r_{Gi}p_{GTi}}{r_{Gi}p_{GCi} / \sum_{i=1}^m r_{Gi}p_{GCi}} = \frac{p_{JTi} / \sum_{i=1}^m r_{Ji}p_{JTi}}{p_{JCi} / \sum_{i=1}^m r_{Ji}p_{JCi}} \bigg/ \frac{p_{GTi} / \sum_{i=1}^m r_{Gi}p_{GTi}}{p_{GCi} / \sum_{i=1}^m r_{Gi}p_{GCi}}$$

となり、観察されたリスク比の比は、二重盲検下で有害事象が観察される場合に一般的に成り立つバイアスの条件下においてもバイアスのない推定値を与える。この有害事象の種類によらずという条件を緩めるたバイアスの条件下では、観察された PRR の比が一致性を失うこともわかる。

有害事象ごとの報告の程度が、地域、投与群間で異なる

有害事象ごとの報告の程度が、地域、投与群間ですべて異なれば、バイアスの影響を受けない指標は一般にない。そこで、次の比が等しいという制約を考える。

$$\frac{r_{JTi}}{r_{JCi}} = \frac{r_{GTi}}{r_{GCi}} = r_{1i} \quad \text{あるいは} \quad \frac{r_{JTi}}{r_{GTi}} = \frac{r_{JCi}}{r_{GCi}} = r_{2i}$$

これは、例えば、投薬される薬剤がわかっている場合で、特定の有害事象 i (例えば眠気) が対照薬にくらべて試験薬では r_{1i} 倍報告され易くなるが、その報告され易さは地域間で変わらない場合、あるいは特定の有害事象 i が試験薬では地域 J と地域 G で比べると r_{2i} 倍報告され易くなるが、その報告され易さは対照薬でも変わらない、というような場合が想定される。

この場合にも、観察されるリスク比の比だけは

$$Obs(RRR_i) = \frac{r_{JTi}p_{JTi}/r_{JCi}p_{JCi}}{r_{GTi}p_{GTi}/r_{GCi}p_{GCi}} = \frac{p_{JTi}/p_{JCi}}{p_{GTi}/p_{GCi}} = RRR_i$$

となりバイアスの影響を受けない。

4. リスク比の比(RRR_i)の特性

上記により、3つの候補指標のうち、リスク比の比(RRR_i)がさまざまな報告バイアスの影響を受けにくいことが明らかになったので、 RRR_i の特徴をシミュレーションにより検討した。すなわち p_{JTi} , p_{JCi} , p_{GTi} , p_{GCi} に初期値を与えて2項乱数により RRR_i を発生させ、100,000 回繰り返しにより RRR_i の分布を得た。なお、2項乱数が頻度0となった時は、計算の都合上、一律 Jpn J Biomet Vol.32, Special Issue, 2011

に 0.5 の頻度を与えて計算を行った。計算は、2 群比較による総例数 1,000 例の多地域共同試験を想定し、地域 J の総観察数 200 例(各群 100 例)、地域 G の観察数 800 例(各群 400 例)とし、 $p_{JT_i} = p_{JC_i} = p_{GT_i} = p_{GC_i} = 0.05$ と置いた。この条件下、即ち RRR_i の真値を 1.0 とした場合にえられた RRR_i の分布を図 1 に示す。

RR_{J_i} は試験薬、対照薬それぞれ 100 例の地域 J でのリスク比であり、 RR_{G_i} は試験薬、対照薬それぞれ 400 例の地域 G でのリスク比である。地域間で観察数の偏りがあるために、地域 J のリスク比の分布は地域 G に比べて大きく裾を引いている。その結果、 RR_{G_i} と RR_{J_i} の比である RRR_i も地域 J のリスク比に似た裾を引いた分布となる。また RRR_i は真値を 2, 3 と置いた時も同様な分布となった。

次に、 RRR_i の真値を 1 から 5 まで動かした時の、 RRR_i が 2 以上の観察値が得られる確率を同様なシミュレーションによって求めた。即ち、地域 J の観察数を 200 例、地域 G の観察数を 800 例とし、地域 J の試験薬 T 以外の共通の発現率を $p_{JC_i} = p_{GT_i} = p_{GC_i} = 0.05$ と置き、 p_{JT_i} を 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25 としたときに求めた RRR_i の分布(100,000 回の 2 項乱数によるシミュレーション)より、 RRR_i が 2 以上の観察値を得る確率を求めた(図 2)。これより、1,000 例の 2 群比較の試験が、地域 J と地域 G で 2:8 の比で行われたときに、 RRR_i の真値が 1 ($p_{JT_i} = 0.05$) のときに観察された RRR_i が偶然に 2 以上になる確率は、5% の発現率の有害事象で約 18% であった。また RRR_i の真値が 3 ($p_{JT_i} = 0.15$) であれば 2.0 以上の RRR_i が観察される確率は約 78% となることを示している。

次に、共通の有害事象の発現率の大きさの違いが検出確率に及ぼす影響を検討するために、同様なシミュレーション条件で共通の発現率を $p_{JC_i} = p_{GT_i} = p_{GC_i} = 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10$ とした時の、 RRR_i の真値と、 RRR_i が 2 以上という観察値が得られる確率を求めた(図 3)。 RRR_i の真値が 1 のときに偶然に観察された RRR_i が 2 以上になる確率は、有害事象の発現率が 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10 の場合にそれぞれ 26, 21, 15, 11, 8% であった。また RRR_i の真値が 3 であれば 2.0 以上の RRR_i が観察される確率は、それぞれ 69, 75, 79, 83, 86% であった。即ち想定される有害事象の発現率が小さい場合には、 RRR_i を指標にした地域間での有害事象の発現率の違いを検出する際に誤判定が増加し、検出力も低下することが示された。1,000 例程度の多地域共同試験では、有害事象の発生率が 10% 未満であれば、有害事象の発現率に地域差がない $RRR_i = 1$ の場合でも、偶然に RRR_i として 2 以上の値を観察する確率が 10% 以上あることが明らかになった。

次に試験規模の違いが及ぼす影響を検討するために、同様なシミュレーション条件で地域 J と地域 G の観察数の割合を 2:8 に固定して、試験の総観察数を 500, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 例とした時の、 RRR_i の真値と、 RRR_i が 2 以上という観察値が得られる確率を求めた(図 4)。共通の有害事象の発現率を 0.05 として、 RRR_i の真値が 1 のときに偶然に観察された RRR_i が 2 以上になる確率は、試験の総観察数が 500, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 例の時に 25, 18, 9, 3, 0% であった。また RRR_i の真値が 3 であれば 2.0 以上の RRR_i が観察される確率は、それぞれ 72, 78, 85, 93, 98% であった。即ち実施される臨床試験の試験規模が大きくなれば、 RRR_i を指標にして地域間の有害事象の発現率の差を検出する際に誤判定が低下し、検出力も向上することが示された。

さらに、地域 J の観察数が総被験者数に占める割合の影響を検討するために、同様なシミュ

図 1. RR_{Ji} と RR_{Gi} および RRR_i の分布

地域 J の総観察数を 200 例, 地域 G の総観察数を 800 例とし, 発現率の真値を $p_{JT_i} = p_{JC_i} = p_{GT_i} = p_{GC_i} = 0.05$ (RRR_i の真値を 1) と置き, 2 項乱数を発生させ 100,000 回の繰り返しにより, RRR_i の分布を求めた.

図 2. RRR_i の真値と RRR_i が 2 以上の観察値が得られる確率

地域 J の観察数を 200 例, 地域 G の観察数を 800 例とし, 地域 J の試験薬 T 以外の共通の発現率を $p_{JCi} = p_{GTi} = p_{GCi} = 0.05$ と置き, p_{JT_i} を 0.05~0.25 まで動かしたときに求めた RRR_i の分布 (100,000 回の 2 項乱数によるシミュレーション) より, RRR_i が 2 以上の観察値を得る確率を求めた.

図 3. 共通の発現率と RRR_i の真値と RRR_i が 2 以上の観察値が得られる確率の関係

地域 J の観察数を 200 例, 地域 G の観察数を 800 例とし, 地域 J の試験薬 T 以外の共通の発現率を $p_{JCi} = p_{GTi} = p_{GCi} = 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10$ と置き, p_{JT_i} を 0.02~0.5 まで動かして RRR_i の真値を 1, 2, 3, 4, 5 としたときの RRR_i の分布 (100,000 回の 2 項乱数によるシミュレーション) より, RRR_i が 2 以上の観察値を得る確率を求めた.

図 4. 試験の規模と RRR_i の真値と RRR_i が 2 以上の観察値が得られる確率の関係

地域 J と地域 G の観察数の割合を 2:8 として、試験の総観察数を 500, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 例とした時の RRR_i の真値と RRR_i が 2 以上の観察値を得る確率は、地域 J の試験薬 T 以外の共通の発現率を $p_{JC_i} = p_{GT_i} = p_{GC_i} = 0.05$ として p_{JT_i} を 0.05~0.25 まで動かして RRR_i の真値を 1~5 としたときの RRR_i の分布 (100,000 回の 2 項乱数によるシミュレーション) より求めた。

レーション条件で地域 J の観察数を全体の 10%, 20%, 30%, 40%, 50% とした時の、 RRR_i の真値と、 RRR_i が 2 以上という観察値が得られる確率を求めた (図 5)。試験規模を 1,000 例、共通の有害事象の発現率を 0.05 としたときの、 RRR_i の真値が 1 のときに偶然に観察された RRR_i が 2 以上になる確率は、地域 J の観察数が占める割合が 10, 20, 30, 40, 50% の時に 24, 18, 14, 12, 11% であった。また RRR_i の真値が 3 であれば 2.0 以上の RRR_i が観察される確率は、それぞれ 73, 78, 80, 80, 80% であった。即ち臨床試験に占める地域 J と地域 G の観察数のアンバランスは誤判定や検出力の低下に影響する。しかしながら試験規模を 1,000 例、共通の有害事象の発現率を 0.05 とした条件では、地域 J からの症例数が試験に占める割合が 30% 以上になれば、誤判定や検出力に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

5. まとめ

バイアスに関する考察から、地域 J と地域 G のリスク比の比である RRR_i は、報告バイアスの影響を受けにくい指標であることが明らかとなった。シミュレーションによる RRR_i の分布の検討から、共通の有害事象発生割合が高く、試験規模が大きく、地域 J が占める割合が 50% に近付くほど、 RRR_i を指標とした有害事象の発現の違いの検出において、誤判定が低下し検出力が向上することが示された。1,000 例程度の多地域共同試験では、有害事象の発現率に地域差がない場合 (RRR_i の真値が 1) でも、発現率 10% 未満の有害事象については、 RRR_i が偶然に 2 以上になる確率が 10% 以上あり、発現率が 4% 以下では 20% 以上あることが明らかになった。1,000

図 5. 試験数に占める地域 J の割合と RRR_i の真値と RRR_i が 2 以上の観察値が得られる確率の関係

試験の総観察数を 1,000 例として、そのうち地域 J の観察数が占める割合を 10, 20, 30, 40, 50% としたときの RRR_i の真値と RRR_i が 2 以上の観察値を得る確率は、地域 J の試験薬 T 以外の共通の発現率を $p_{JCi} = p_{GTi} = p_{GCi} = 0.05$ として p_{JT_i} を 0.05~0.25 まで動かして RRR_i の真値を 1~5 としたときの RRR_i の分布 (100,000 回の 2 項乱数によるシミュレーション) より求めた。

例規模の他地域共同試験では地域・民族間である有害事象の発現率が RRR_i を指標として違いがあると言えるためには、少なくとも 10% 以上の頻度で発生する有害事象でないと難しいと考えられた。

RRR_i の分布は、試験規模、想定する有害事象の発生率などに大きく影響されることが明らかになった。今後は、今回明らかとなった RRR_i の性質から、 RRR_i を指標とした有害事象の発現の違いを検出する判定基準の提案とその特性を検討してゆきたい。

謝 辞

本研究はもともと、佐々木紀幸氏(日本アルコン)、小森哲志氏(バイエル)、杉谷康雄氏(中外)、叶 健氏(日本化薬)、福永至宏氏(ノボノルディスク)、岩崎倫久氏(田辺三菱)、田浦健一郎氏(トーアエイヨー)、木村友美氏(ヤンセン)と著者との共同研究の中間発表として、本セミナーのコーディネーターの依頼に基づいて 2010 年の計量生物セミナーで著者が代表として発表したものです。中間報告にも関わらず発表の機会を得、一層の議論を深める機会を得ることができました。この機会を与えていただいた本セミナーのコーディネーターの上坂さんと議論に参加いただいたセミナー参加者の皆さんに感謝いたします。

参考文献

- Quan, H. et al. (2010). Assessment of Consistency of Treatment Effects in Multiregional Clinical Trials. *Drug Information Journal*, **44**, 617–632.
- Uesaka, H (2009). Sample Size Allocation to Regions in a Multiregional Trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **19**, 580–594.