

令和元年6月18日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15957

研究課題名(和文)臨床試験における不確実下の合理的意思決定とリスクの定量化・可視化の統計的方法

研究課題名(英文) Statistical approaches for decision-making and assessing risks considering uncertainty in clinical trials

研究代表者

朝倉 こう子 (Asakura, Koko)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究開発基盤センター・特任研究員

研究者番号：70738690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：新規治療法を評価する臨床試験において、得られている情報の不確実性に適切に対処し、試験の各段階において治療効果の評価と意思決定を合理的に行うためのリスクの定量化・可視化に関する方法論の研究を行った。予測信頼区間(Predicted intervals; PIs)、群逐次デザイン、他の頻度流およびベイズ流アプローチを用いた治療効果の評価に基づくリスクの定量化と可視化について、複数の目的をもつ臨床試験への拡張を行い、その際明らかになった統計的問題の検討および方法論間の比較を行った。それらを纏めることにより実際の臨床試験においてより適切かつ合理的な意思決定を行うための指針を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究でとりあげる、試験途中でデザインを変更できる臨床試験についての議論では主に変更に伴うベネフィットに注意が払われ、また多くの方法論が個々に検討されており、モニタリングにおけるリスクの評価といった広い視点からの開発・整備は不十分である。また日本国内でそのような臨床試験が国内で即時に実施可能な状態とはまだ言い難い。

本研究により、試験の各段階で治療効果を適切に評価し合理的な意思決定を行うことで、治療効果の高い新規治療を早く確実に社会へ提供し、逆に治療効果の期待できない、または安全性に問題のある治療の開発を早期に中止し、患者がそのような治療に曝露するリスクを最小限に抑えることができる。

研究成果の概要(英文)：Many recent clinical trials consider multiple objectives in one trial. Such trials offer an attractive design feature as they capture a more complete characterization of the effect of an intervention. On the other hand, the design, conducting and analysis of such trials would be more complex and larger sample size is usually required. In this research we propose use of some practical approaches to increase efficiency and make complex scenarios more accessible, understandable and usable, with assessing or visualizing the benefit/risk, at interim, with continuation of the trial.

研究分野：統計科学

キーワード：臨床試験 多重性 中間解析 予測 群逐次デザイン 適応的デザイン 多重エンドポイント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、国際的に問題となっている新規医薬品・医療機器の開発過程の停滞を受け、日本国内でも開発の各段階における問題への取り組みが行われてきた。その結果、日本国内における新薬開発の成功率は全体的には改善されてきているが、Phase I から承認に至るまでの臨床開発の成功率は変わっておらず、海外開発先行品目の割合を考慮すれば、国内開発品目の成功率は実質低下している可能性が示唆されている(医薬品開発の期間と費用、医薬産業政策研究所、2013)。一方で、臨床開発に要する費用は増加の一途をたどっており、開発過程における問題は残されたままである。これらは研究者主導の臨床試験にもあてはまる問題である。

医学の進歩を受け、また開発過程の効率化と生産性の向上のため、臨床試験は年々複雑化・多様化してきている。たとえば複数の評価項目や目的を設定し、医薬品・医療機器の利用可能性を多面的に評価する、試験途中でデザインの変更を検討する等の革新的な試験デザインが提案され、実際の臨床試験でもしばしば用いられるようになってきている。

多様化・複雑化した臨床試験においては、限られた情報に基づき意思決定を行うことが求められるため、その決定には高い不確実性とリスクが伴う。たとえば、循環器領域やがん領域、HIV 感染症等の臨床試験においてしばしば見受けられる、複数の評価項目を長期にわたり観測せねばならない状況においては、試験計画時の不確実な情報を途中で見直すことができなかったために、被験者数が膨大になったり、どの項目についても効果が見いだせなかったといった事例が多く報告されている。

以上の背景より、試験の各段階において情報の不確実性に適切に対処し、治療効果の意思決定を合理的に行うことを可能とする統計的方法の開発・整備が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、最近の臨床試験においてしばしば見受けられる複数の目的をもつ臨床試験について、意思決定に伴うリスクの定量化と可視化を可能とする方法として、中間解析の実施による試験の早期中止の検討、被験者数の再評価やエンリッチメントの検討といった、デザインの変更を可能とする試験デザインや解析方法、治療効果の予測に基づく評価等についての方法論を検討する。実際の臨床試験に適用可能な方法論を開発・整備することで、試験の各段階における情報の不確実性に対処し、治療効果の適切な評価に基づき合理的な意思決定を行うことを目的とする。それにより治療効果の高い新規治療を早く確実に社会へ提供し、患者の手元へ届けることができ、逆に治療効果の期待できない、または安全性に問題のある治療の開発を早期に中止し、患者がそのような治療に曝露するリスクを最小限に抑えることが可能となる。

3. 研究の方法

複数の目的をもつ臨床試験について、中間解析によるリスクの定量化に基づき、試験の早期中止あるいは被験者数の再評価といったデザインの変更を可能とするような試験デザインにおける方法論の研究を実施する。具体的には試験途中で試験計画を見直すことによる単なる有意水準の調整の問題にとどまらずに、試験の検出力と中間解析、被験者数の再評価、デザインの変更の可能性を検討する。さらに、試験途中のモニタリングにおける治療効果の予測(Prediction)に基づく評価方法について検討する。Evans *et al.* (*Drug Inf J* 41, 733-742, 2007)が提案した Predicted Intervals (PIs)を複数の目的をもつ臨床試験に拡張し、試験途中までに観測されたデータの不確実性を考慮し、試験の中止や継続により予測されるリスクを定量化・可視化する方法論を研究する。得られた成果について事例研究を通じて実地への適用可能性を評価する。

各年度末までに、得られた成果と研究経過での課題・問題点を整理し、研究の進捗を評価する。その結果、研究が計画通りに進んでいない場合には、研究目標について、計画や方法の順序を見直し、研究協力者からの助言を受ける、また本研究に関連する分野における第一人者である海外の研究者から専門的知識の提供を受ける機会を設ける等により対処する。

研究成果を中間報告(あるいは最終報告)として論文にまとめ、国内外の学会や学術雑誌などを通じて結果を広め、客観的評価をうける。

4. 研究成果

中間解析までに観測されたデータに基づき、試験を継続するリスクを評価し、リスクが大きい場合には試験の早期中止あるいは被験者数の再評価といった試験デザインの変更を検討できる

ような方法論を検討し、複数の目的をもつ臨床試験に見受けられる、異なる評価項目や異なる意思決定手順への拡張を進めた。またそれら方法論のうち実地でとくに採用される群逐次デザインに焦点を当て、より現実的で幅広い場面に適用する際の意思決定の方式、過誤確率の制御、検出力、早期中止確率および試験終了までに必要な事象数や被験者数の評価における問題にとり組んだ。その結果、複数の目的を同時に検討する際に生じる特有の問題に対処しかつ柔軟な意思決定を可能とする方法論を提示するとともに、中間解析の時期、有意水準分配の方法、複数の目的や評価項目間の相関と検出力や必要事象数、被験者数との関係性および挙動を示すことができた。

また予測を用いた治療効果の評価に基づくリスクの定量化と可視化に関し、PIs を複数の目的をもつ臨床試験へ拡張し、PIs を多次元にて構築、提示する際に生じる問題への対処、coverage probability の評価、試験の早期中止やデザインの変更を可能とする他の頻度流およびベイズ流アプローチとの特徴、性能の比較、およびモニタリングの時期(早期・中期・後期)による情報の不確実性の程度と予測される治療効果や意思決定への影響についての評価を行い、PIs を構築する際に想定するシナリオ、モニタリング時期の選定、他の方法論と併せて意思決定を行う際の方式等、実地にて考慮すべき内容を整理した。これらの成果を纏め、実際の臨床試験においてより適切かつ合理的な意思決定を行うための指針を得た。

以上の成果について国際学会での発表を行い、学術論文として纏めた。これらの提案した方法論について解析プログラム(R)を整備し、実際の臨床試験に広く利用できるようにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6件)

1. Hamasaki T, Evans SR, Asakura K. Design, data monitoring and analysis of clinical trials with co-primary endpoints: a review. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 28, 28-51, 2018. DOI: 10.1080/10543406.2017.1378668 (査読有)
2. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints. *Biometrical Journal* 59, 703-731, 2017. DOI: 10.1002/bimj.201600026 (査読有)
3. Ochiai T, Hamasaki T, Evans SR, Asakura K, Ohno Y. Group-sequential three-arm noninferiority clinical trial designs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 27, 1-24, 2017. DOI: 10.1080/10543406.2016.1148710 (査読有)
4. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Sozu T. Group-sequential designs when considering two binary outcomes as co-primary endpoints. In *Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trials Design*, Chen Z, Liu A, Qu Y, Tang L, Ting N, Tsong Y (eds.), Chap. 14, 235-262, Springer, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-12694-4_14 (査読有)
5. Ando Y, Hamasaki T, Evans SR, Asakura K, Sugimoto T, Sozu T, Ohno Y. Sample size considerations in clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary relative risk contrasts. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 7, 81-94, 2015. DOI: 10.1080/19466315.2015.1006373 (査読有)
6. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies in clinical trials with multiple co-primary outcomes. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 7, 36-54, 2015. DOI: 10.1080/19466315.2014.1003090 (査読有)

〔学会発表〕(計 26件)

1. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR. Interim monitoring for futility in clinical trials with co-primary endpoints. The 2018 ASA Biopharmaceutical Section Regulatory-Industry Statistics Workshop, Washington DC, USA, September 12-14, 2018. (Poster Competition Winner)

2. Hamasaki T, Evans SR, Asakura K. Statistical monitoring of semi-competing risk outcomes in clinical trials. 2018 Joint Statistical Meetings, Bancouver, Canada, July 28 - August 2, 2018.
3. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR, Halabi S, Hsiao C, Sugimoto T, Yamamoto H. Interim Evaluation of Efficacy or Futility in Group-Sequential Trials with Two Time-to-Event Outcomes. The 39th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Portland, USA, May 20-23, 2018.
4. Hamasaki T, Evans SR, Halabi S, Sugimoto T, Asakura K. Group-Sequential Logrank-based Methods for Monitoring Bivariate Non-Competing Event-Time Outcomes in Clinical Trials. DIA/FDA Biostatistics Industry and Regulator Forum, Washington DC, USA, Apr 23-25, 2018.
5. Hamasaki T, Evans SR, Halabi S, Sugimoto T, Asakura K. Group-sequential strategies in clinical trials with bivariate time-to event outcomes. ENAR 2018 Spring Meeting, Atlanta, USA, Mar 25-28, 2018.
6. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR. Interim evaluation of futility in clinical trials with co-primary endpoints. CEN-ISBS, Vienna, Austria, Aug 28 - Sep 1, 2017. (Topic-Contributed Presentation)
7. Hamasaki T, Evans SR, Asakura K. Design, data monitoring and analysis of clinical trials with co-primary endpoints. CEN-ISBS, Vienna, Austria, Aug 28-Sep 1, 2017. (Invited Presentation)
8. Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Asakura K. Designing multi-stage clinical trials with multiple event-time endpoints. 2017 Joint Statistical Meetings, Boltimore, USA, Jul 29-Aug 3, 2017. (Topic-Contributed Presentation)
9. Asakura K. Interim monitoring of clinical trials with co-primary endpoints. The 26th South Taiwan Statistical Conference, Taipei, Taiwan, June 23-24, 2017. (Invited Presentation)
10. Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Asakura K. Statistical monitoring of clinical trials with semi competing risks outcomes. The 2017 ICSA Applied Statistics Symposium, Chicago, USA, Jun 25-28, 2017.
11. Hamasaki T, Asakura K, Sugimoto T, Evans SR, Yamamoto H, Hsiao CF. Efficient group-sequential designs for monitoring two time-to-event outcomes in clinical trials. The 37th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Liverpool, UK, May 7-10, 2017.
12. Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Asakura K. Statistical monitoring of clinical trials with semi-competing risks outcomes. ENAR 2017 Spring Meeting, Washington DC, USA, Mar 12-15, 2017.
13. Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Evans SR. Early evaluation of efficacy in group-sequential clinical trials with two time-to-event outcomes. The 2016 ASA Biopharmaceutical Section Regulatory-Industry Statistics Workshop, Washington DC, USA, Sep 28-30, 2016. (Poster Competition Winner)
14. Asakura K, Hamasaki T, König F, Posch M. Improved group sequential clinical trial designs with multiple co-primary endpoints. 2016 Joint Statistical Meetings, Chicago, USA, Jul 30-Aug 4, 2016.
15. Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential clinical trials for comparing two interventions using two time-to-event outcomes. 2016 Joint Statistical Meetings, Chicago, USA, Jul 30-Aug 4, 2016.
16. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Hsiao CF, Fukuda M, Yamamoto H. Interim monitoring of clinical trials with co-primary endpoints using predicted intervals. The 37th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Montreal, Canada, May 15-18, 2016.

17. Hamasaki T, Ochiai T, Evans SR, Asakura K, Fukuda M, Yamamoto H. Group-sequential three-arm noninferiority clinical trial designs. The 37th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Montreal, Canada, May 15-18, 2016.
18. Asakura K. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints. National Health Research Institute, Miaoli, Taiwan, December 9-10, 2015 (Invited Presentation).
19. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Early stopping for futility or efficacy in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 9th International Conference on Multiple Comparison Procedure, Hyderabad, India, Sep 2-5, 2015.
20. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR. Early stopping for futility or efficacy in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. 2015 Joint Statistical Meetings, Seattle, USA, August 8-13, 2015.
21. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies for clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary endpoints. 2015 Joint Statistical Meetings, Seattle, USA, August 8-13, 2015. Joint ICOSA and Graybill Conference, Fort Collins, USA, July 15-17, 2015.
22. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Early stopping for futility or efficacy in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints.
23. Hamasaki T, Evans SR, Asakura K. Group-sequential clinical trials when considering multiple outcomes as co-primary endpoints. Joint ICOSA and Graybill Conference, Fort Collins, USA, July 15-17, 2015.
24. Hamasaki T, Evans SR, Asakura K. Group-sequential strategies for clinical trials when considering multiple endpoints as co-primary. The 2015 ISBS/DIA Joint Symposium, Beijing, China, Jun 29-July 1, 2015.
25. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Fukuda M, Yamamoto H. Group-sequential strategies for clinical trials with co-primary endpoints. The 36th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Arlington, USA, May 17-20, 2015.
26. Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Evans SR, Fukuda F, Yamamoto H. Sample size considerations for clinical trials with two co-primary time-to-event outcomes. The 36th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Arlington, USA, May 17-20, 2015.

〔図書〕(計 1件)

1. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR, Ochiai T. Group-Sequential Clinical Trials with Multiple Co-Objectives. Springer, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

該当なし

取得状況(計 0件)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：濱崎 俊光
ローマ字氏名：HAMASAKI, Toshimitsu

(3)研究協力者
研究協力者氏名：EVANS, Scott R
ローマ字氏名：同上