

平成 31 年 4 月 16 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00058

研究課題名(和文) 臨床試験の効率化と迅速化に向けた試験デザインの開発

研究課題名(英文) A study design for achieving efficient and rapid clinical trials

研究代表者

寒水 孝司 (Sozu, Takashi)

東京理科大学・工学部情報工学科・准教授

研究者番号：80408723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：臨床試験の効率化と迅速化を目指して、次の4つの試験デザインとデータ解析に関する方法を検討・開発した。課題(1) 複数の評価項目と部分集団解析を設定する臨床試験における標本サイズ設計、課題(2) 生存時間解析を主解析とする臨床試験における標本サイズ設計の感度解析、課題(3) 臨床試験の累積データを新規試験データに組み込む方法の実用化、課題(4) 3群比較臨床試験における優越性検定と非劣性検定を考慮した2段階試験デザインの構築。課題(2)については、研究成果を論文として投稿済み(査読対応中)であり、課題(4)については論文の草稿が完成している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果の学術的意義は、新しい臨床試験のデザインとデータ解析に関する方法の検討と開発により、臨床試験の方法論を発展させることである。課題(1)と課題(3)では、既存のデータ解析法の動作特性と今後の課題を明らかにした。とくに、課題(3)については、医療関連データベースが構築される現状を踏まえると今後の展開が必要である。課題(2)と課題(4)では、臨床試験の試験期間の不確実性を評価する方法と3群比較臨床試験新しい試験のデザインを開発した。研究成果の社会的意義は、得られた研究成果と継続的な研究を合わせることで、医薬品の開発費用の抑制や開発期間の短縮に寄与することである。

研究成果の概要(英文)：We evaluated and developed the following four study designs and analysis methods in order to achieve efficient and rapid clinical trials.

(1) Sample size determination in clinical trials with multiple endpoints and subgroup analysis. (2) Predicting study duration in clinical trials with time-to-event endpoints (the paper have been submitted and review process is completed (revising the manuscript to correspond to the review).) (3) Bayesian methods considering the difference in patient characteristics in clinical trials using historical data (4) Current study designs and multiple adjustment methods in multi-arm clinical trials (the draft has been completed.)

研究分野：医療統計学

キーワード：医薬品開発 臨床試験デザイン 多群比較臨床試験 多重性 生存時間解析 Bayes法 階層モデル

## 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、医薬品開発では、開発費用の増大、開発期間の長さ、試験治療の有効性が検証できる確率（成功確率）の低さが世界的な問題となっている（Hay et al., 2014; 八木, 大久保 2010）。臨床試験の費用の適正化や医療施設などの開発環境の改善が図られているものの、問題の解決には至っていない。このような背景から、臨床試験の効率化と迅速化を実現する試験デザインを開発することの意義は大きい。実際に、対象疾患や試験の目的に応じて、新しい試験デザインが提案・採用されているが、質的にも量的にも十分ではない。医療費の増大を抑制するためにも、早急な問題解決が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究では、臨床試験の効率化と迅速化を目指して、次の4つの課題を解決することを目的とする。（課題(4)は2年目に追加したものである。）

#### 課題(1) 複数の評価項目と部分集団解析を設定する臨床試験における標本サイズ設計

「複数の評価項目」と「部分集団解析」を設定する臨床試験のデータ解析（多重推測）については、いくつかの方法があるが、試験デザイン（とくに標本サイズ設計）に関する検討は少ない。本課題では、多重推測における複数の仮説間の相関構造を考慮した標本サイズ設計の方法を構築する。

#### 課題(2) 生存時間解析を主解析とする臨床試験における標本サイズ設計の感度解析

生存時間解析を主解析とする臨床試験の標本サイズ設計では、最初に試験に必要な「イベント数」が計算される。その後、試験参加者の登録期間・速さ・費用、追跡期間などを考慮して、試験に必要な「標本サイズ（試験の参加者数）」が決定される。標本サイズに影響する要因は複数あるため、感度解析という枠組みで、多くの試験デザインが検討される。本課題では、標本サイズに影響する複数の要因間の関係を視覚的に表現する方法を構築する。

#### 課題(3) 臨床試験の既存データを新規試験データに組み込む方法の実用化

既存の臨床試験データ（既存データ）を新規の臨床試験データ（新規データ）に組み込んで、試験治療の有効性や安全性を評価するベイズ流解析法の注目が高まっている。ところが、既存データと新規データに不均一性があると、試験治療の効果が過大または過小に評価されてしまう。本課題では、この問題を解決する。

#### 課題(4) 多群比較臨床試験の試験デザインと多重性調整法の現状の調査と新しい試験デザインの構築

臨床試験では、試験治療の候補は通常1つであるが、複数の用量や治療法の違いを検討するために、試験治療の候補を2つ（以上）設定することがある。本課題では、乳がん領域の多群比較臨床試験について、実際に使用されている試験デザインや多重性調整法の実態を明らかにする（課題(4-1)）。2つの試験治療と対照治療の有効性の比較（優越性検定）と、試験治療間の有効性の比較（非劣性検定）の検出力を考慮して、これらの検定を2段階試験の枠組みで実施する試験デザインを構築する（課題(4-2)）。

### 3. 研究の方法

#### 課題(1)

全体集団と標的部分集団における試験治療の有効性を同時に評価するための多重比較法として、Constant function法（以下、CF法）と4A function法（以下、4AF法）をとりあげる。これまでに検討されている2つの推測目標（(1) 全体集団における試験治療の有効性を示す、(2) 標的部分集団のみで試験治療の有効性を示す）に加えて、「(3) 全体集団または標的部分集団の少なくともどちらか一方で試験治療の有効性を示す」という推測目標を設定する。各種条件のもとで、CF法と4AF法の第1種の過誤確率と検出力を計算する。参考として、Bonferroni法とHolm法の第1種の過誤確率と検出力を計算する。

#### 課題(2)

標本サイズと試験期間の組み合わせを視覚的に捉えるための方法、試験期間の不確実性を評価するための方法、試験の実施途中の情報を使用して、試験期間の不確実性を更新する方法を構築する。各種条件のもとで、構築した方法の動作特性を評価する。

#### 課題(3)

既存データと新規データの不均一性は、両データ間の患者背景の違いで説明できるものとする。既存の方法は、患者背景の違いを考慮できるが、実際のデータ解析で、両データの不均一性に影響する患者背景を正しく特定できるとは限らない。そこで、両データの不均一性に影響する患者背景を正しく特定した場合と誤特定した場合のもとで、既存法の動作特性を評価する。

#### 課題(4-1)

2010年以降の Journal of Clinical Oncology, The New England Journal of Medicine, The Lancet, The Lancet Oncology の公表論文のうち、乳がん領域における3群以上の比較臨床試験の論文を調査の対象とする。医学・生物文献データベース PubMed を利用して論文の検索を行い、各論文の要旨から選択・除外基準に従って対象とする論文を選定する。調査項目の情報源は(1) 論文の本文、(2) 試験実施計画書、(3) ClinicalTrials.gov または WHO Primary Registry として認められた臨床試験登録機関の登録システムとする。主な調査項目は(1) 試験情報、(2) 試験デザインと解析法、(3) 多重性調整法とする。

#### 課題(4-2)

2つの試験治療と対照治療の有効性の比較(優越性検定)と、試験治療間の有効性の比較(非劣性検定)を2段階試験の枠組みで実施する試験デザインを数学的に定式化する。検定統計量間の相関と検定結果の組み合わせ事象を導出する。主要評価項目は連続量で正規分布に従うものとする。構築した2段階試験デザインと2つの試験を個別に実施するデザインの総期待標本サイズを比較する。

### 4. 研究成果

#### 課題(1)

全体集団と標的部分集団に対する有意水準の配分量によらず、すべての方法について、第1種の過誤確率は有意水準以下であった。推測目標(1)のもとで、CF法と4AF法の検出力に実質的な差はなかった。推測目標(2)・(3)のもとで、CF法の方が4AF法より検出力が大きかった。とくに、全体集団における標的部分集団の割合が大きいほど、CF法と4AF法の検出力の差は大きかった。得られた成果を国内学会(2017年3月(ポスター)[学会発表(6)])で発表した。

#### 課題(2)

標本サイズと試験期間の組み合わせを視覚的に捉えるための方法として、両者の数理的な関係を導出した。試験期間の不確実性を評価するための方法として、試験期間の確率密度関数を導出した。得られた成果を、国際学会(2016年8月(ポスター)[学会発表(9)])と国内学会(2016年11月(口頭)[学会発表(8)]、2017年3月(口頭)[学会発表(7)])で発表した。試験の実施途中の情報を使用して、試験期間の確率密度関数を更新する方法を構築した。これらの研究成果を学術雑誌に投稿し、査読の結果を受け、投稿論文の内容を修正している。

#### 課題(3)

既存データと新規データの不均一性に依りて試験群と対照群の成功確率の差の事後分布を調整して、試験治療の有効性を評価する方法を提案した。得られた成果を国内学会(2017年3月(ポスター)[学会発表(5)])で発表した。両データの不均一性に影響する患者背景を正しく解析モデルに組み込むと、第1種の過誤確率は有意水準以下であり、検出力は既存データを使用しない方法の検出力よりも5%程度高かった。得られた成果を研究会(2018年9月(口頭))と国際会議(2018年7月(ポスター)[学会発表(2)]、2019年3月(ポスター)[学会発表(1)])で発表した。

#### 課題(4-1)

PubMedで検索の結果の468報の論文から、選択・除外基準に従って、52報の論文(45試験)を調査対象とした。各調査項目の結果から、乳がん領域の多群比較臨床試験で使用されている試験デザインと多重性調整法の実態を明らかにした。得られた成果を国際会議(2018年3月(ポスター)[学会発表(4)])で発表した。

#### 課題(4-2)

2つの試験治療と対照治療の有効性の比較(優越性検定)と、試験治療間の有効性の比較(非劣性検定)の検出力を考慮して、これらの検定を2段階試験の枠組みで実施する試験デザインを構築した。2段階試験デザインの総期待標本サイズは、個別デザインに比べて約20%小さかった。得られた成果を国際会議(2018年3月(ポスター)[学会発表(3)])で発表した。さらに、投稿論文の草稿を作成した。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計9件)

(1) Ohigashi T, [Sozu T](#), Tsuchida J. Covariate adjustment for considering between-trial heterogeneity in clinical trials using historical data for evaluating the treatment efficacy. ENAR 2019 Spring Meeting. Philadelphia, PA, USA, March 24-27, 2019.

(2) Ohigashi T, [Sozu T](#). Bayesian methods for evaluating the efficacy of a new treatment considering between-trial heterogeneity in clinical trials using historical data. XXIX International Biometric Conference. Barcelona, Spain. July 8-13, 2018.

(3) Ajisawa Y, Nomura S, [Sozu T](#). Two-stage design considering superiority and non-inferiority tests in three-arm clinical trials. ENAR 2018 Spring Meeting. Atlanta,

GA, USA, March 25-28, 2018.

(4) Miyauchi Y, Nomura S, Ajisawa Y, Sozu T. Breast cancer multi-arm clinical trials with multiple objectives: A literature review of major journals. ENAR 2018 Spring Meeting. Atlanta, GA, USA, March 25-28, 2018.

(5) 加藤雄一郎, 寒水孝司. 臨床試験における累積データの不均一性を考慮して試験治療の有効性を評価するベイズ流解析法. 2017 年度日本計量生物学会年会. 中央大学. 東京都文京区. 2017 年 3 月 16 日-17 日.

(6) 玉井宗一郎, 寒水孝司. 標的部分集団解析を設定する臨床試験における多重比較法に関する研究. 2017 年度日本計量生物学会年会. 中央大学. 東京都文京区. 2017 年 3 月 16 日-17 日.

(7) 町田龍之介, 藤井陽介, 寒水孝司. 生存時間解析を主解析とする臨床試験の標本サイズと試験期間の設計. 2017 年度日本計量生物学会年会. 中央大学. 東京都文京区. 2017 年 3 月 16 日-17 日.

(8) 町田龍之介, 藤井陽介, 寒水孝司. 生存時間解析を主解析とする臨床試験の標本サイズと試験期間の設計. 日本計算機統計学会第 30 回シンポジウム. プラサ ヴェルデ. 静岡県沼津市. 2016 年 11 月 24 日-25 日.

(9) Machida R, Fujii Y, Sozu T. Sample size and duration of study in clinical trials with time-to-event endpoint. Joint Statistical Meetings 2016. Chicago, IL, USA. July 30 - August 4, 2016.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。