

令和 2 年 9 月 10 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15836

研究課題名(和文) リスクスコアに基づく経済的エンリッチメントデザインの構築

研究課題名(英文) A cost-evaluate enrichment design based on risk scores

研究代表者

室谷 健太 (Murotani, Kenta)

久留米大学・付置研究所・准教授

研究者番号：10626443

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの臨床試験は、基準を満たした患者群全員に割付治療を施し効果を評価してきたが、昨今のリスクスコア開発によって、イベントを起こしやすい症例の同定が比較的容易に出来るようになってきた。患者群をリスクスコアを用いて予め高リスク集団に絞る(エンリッチメントする)ことで試験の効率化を進めることが期待できるが、他方、スコア算出によるコストが高むのであれば、従来通りの試験を行う方が総コスト的に低く済む場合もある。本研究では、従来(一律、全員治療)の方法で評価された試験結果から想定される群間差と、リスクスコアの感度・特異度からエンリッチメントデザインを構築し、コスト評価を行うための方法論を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

昨今の臨床試験のトレンドはリスクスコア(バイオマーカーを含む)に基づいて患者集団を絞り込み効率化を図ることである。予後を正確に反映するリスクスコア開発が進む一方、真に臨床的意義のあるものから、そうでもないと考えられるものまで、様々なリスクスコアが乱立している。本研究は仮にあるリスクスコアを使って臨床試験を行った場合の総コスト評価を可能にするものである。より良い医療開発という目的の中には、コスト評価も重要な要素である。本研究は今後更に増えるであろうリスクスコアに基づく効率的な臨床試験のコスト評価の一助になることが期待できるものである。

研究成果の概要(英文)：Although conventional clinical trials conducted to date are uniformly assigned to all patients, following which the therapeutic efficacy is evaluated, investigators have recently been able to identify cases susceptible to events with comparatively high sensitivity and specificity following the advent of risk scores. By stratifying (enriching) certain patients to a high-risk group in advance using a risk score, investigators can expect to improve the overall efficiency and proficiency of conducting clinical trials; however, if the cost of score calculation increases, then following a conventional-style study protocol may result in lower total expenses in certain cases. Therefore, we developed an enrichment design based on the differences between groups and the sensitivity/specificity of the risk scores estimated with reference to test results evaluated by applying the conventional clinical trial results. We also developed a methodology for evaluating the costs of this design.

研究分野：バイオ統計学

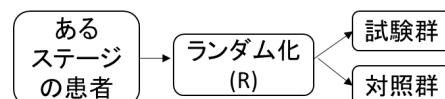
キーワード：エンリッチメントデザイン 感度・特異度 生物統計学 リスクスコア

1. 研究開始当初の背景

2015年の厚生労働省の調査によると、がん部位別死者数のトップ3は胃がん、大腸がん、肺がんであった。死因別死者数統計において、がんによる死亡は1981年にトップとなって以来、未だ増え続けており、がんの制圧は国民の健康における最重要課題である。

がん治療の2大柱は外科的切除と抗がん剤治療である。抗がん剤治療の種類には大きく2つあり、1つは外科的切除後の再発予防を主な目的とした術後補助化学療法、もう1つは切除不能進行再発患者に対して自分らしく生きるための抗がん剤治療である。抗がん剤は日進月歩で開発され続けてきたが、特に大きな転機が2015年にあった。それは、切除不能進行再発肺がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブが適応拡大となったことである。ニボルマブの特徴は、効果も勿論であるが、高い薬価にある。その額は仮に患者1人が1年使い続ければ3500万円に上ると言われ、約3%の自己負担以外は全て公的負担によって支払われている。今後、ニボルマブは胃がんでの適応拡大も予想されており、この超高額薬価に対する対応は喫緊の課題である。

(A) 従来のがん臨床試験デザイン



(B) がんエンリッチメントデザイン

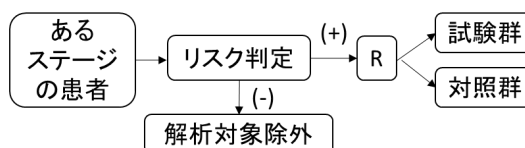


図1. 従来法とエンリッチメントデザイン骨子

これまでの抗がん剤治療は、あるステージに属する全患者に対して、一律投与されるものであった。それが近年、医学の発展に伴い変わりつつある。例えば、術後補助化学療法であれば、遺伝子に基づくリスクスコア開発や血中循環腫瘍細胞(Circulating Tumor Cells; CTC)による高再発リスク症例の同定が高い感度、特異度で可能となった。他に進行再発症例においても、治療効果予測因子が臨床的に解明されつつある。これら新しい技術によって、我々はステージに関わらず、再発リスク及び治療効果を高い感度、特異度で予測できるようになりつつある。

これを受けて、再発リスクや治療効果予測を考慮に入れた臨床試験が今後実施されると予想される。すなわち、高リスク患者をリスクスコアに基づき選定(エンリッチメント)し、その患者を解析対象集団として、臨床試験が実施されると予想される(図1)。これまで症例数設計をするためには、過去の試験結果から想定される群間差、エラー、検出力を決定し、算出ソフトウェアを使って算出されてきたが、その群間差は全患者に抗がん剤を適用して得られたデータに基づいて想定されるため、リスクスコアで高リスクと判定された患者集団に対して想定される群間差とは隔たりがあることは自明である。しかし、今のように、リスクスコアを使って真にその抗がん剤を使用すべき集団を選定した上で、必要症例数を計算しようとした場合、そのとき必要な症例数設計の方法は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

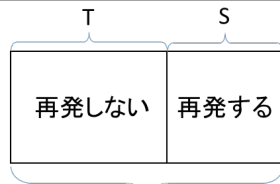
本研究では具体的に以下のことを明らかにする。

- 1) リスクスコアの感度・特異度の情報、全患者に対して適用して得られた群間差の情報から、エンリッチメントデザイン実施に必要な症例数設計方法を開発する。
- 2) 1) で開発した方法を用いて総コストを見える化する。リスクスコアに基づいた構築した試験計画とそうでない(従来)の試験計画での総コスト評価を行える仕組みを作る

3. 研究の方法

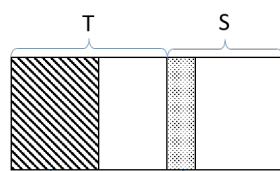
症例数設計に必要な4要素は「群間差」「バラツキ」「エラー」「検出力」であり、従来の臨床試験では、群間差とバラツキに関する情報は、過去の試験結果から想定されることが多い。しかし、リスクスコアに基づいて高リスク集団を絞り込む(エンリッチメント)する場合、過去の試験結果よりも群間差は広がることが想定されるため、過去の試験結果をそのまま引用することは群間差を小さく見積もることになってしまう(図2)。そこで、エンリッチメント後の予測群間差を計算する。

A) エンリッチメント前の症例構成



総数: $N = T + S$

B) エンリッチメント後の症例構成



$T \times (\text{特異度})$ $S \times (\text{感度})$

リスクスコアで絞った後の総数:
 $N' = T \times (\text{特異度}) + S \times (\text{感度})$

割合をエンドポイントとした並行群間比較試験を考える。例えば再発の有無、奏功の有無などを考える。ここではイベント発生有無を2値で予測するリスクスコアMがあり、Mは感度 Sens、特異度 Spec を持つとする。また、Mを使ってエンリッチメントしないときのA群、B群のエンドポイントの値（過去の文献から取得した情報等）を $p1=t1/n1$ 、 $p2=t2/n2$ とする。ここで $(t1, n1, t2, n2)$ は先行研究から得られるパラメータであることに注意して欲しい。

このときMによってエンリッチメントしたときのA群、B群それぞれの予測治療効果を $R_j (j=1,2)$ とすると、 R_j は次の式で得られる。

$$R_j = \frac{t_j(1 - \text{Sens})}{n_j - t_j \text{Sens} - (1 - t_j) \text{Spec}}$$

図2. エンリッチメント前後の集団の違い

$R_j (j=1,2)$ をデータより算出し、予測治療効果を求め、それに対して症例数設計を行う。ここで生存

時間エンドポイントについては、X年生存率のように割合とほぼ同じ議論を行えるエンドポイントであれば検討可能である。一般的な形での症例数設計法について継続して研究を進めている。

次にコスト評価法について議論する。A群、B群それぞれの1例あたりの薬剤費を $D1, D2$ 円とし、患者1人あたりのリスクスコア測定費用を C 円とする。リスクスコアを使わない臨床試験デザインに必要な症例数を N_1, N_2 例、スコアを使ったときに必要な症例数を X_1, X_2 例とする。リスクスコアを使わないときの総コストを Ordinary Total Cost (OTC)、リスクスコアを使ったときの総コストを Enrichment Total Cost (ETC) としたとき、次式で与えられる。

$$OTC = N_1 D_1 + N_2 D_2,$$

$$ETC = (X_1 D_1 + X_2 D_2) + (X_1 + X_2) C$$

$= OTC - ETC$ とすると、 >0 ならば OTC > ETC、 <0 ならば OTC < ETC。

1つ具体的な評価の例を示す。A治療 vs B治療の2群比較を考え再発割合をエンドポイントとする。All comer で評価した先行研究によるとA群75% (=300/400)、B群50% (=200/400) だったとする。再発有無を予測するマーカーの感度、特異度はそれぞれ80%、65%であったとする。このとき、マーカーを利用したときの予測再発割合は計算するとA群63.2%、B群36.4%と試算される。これらの情報より必要な症例数を試算すると1群あたり61例(2群合計122例)が必要となる。仮にマーカーを使わないで症例数を設計すると1群あたり165例(2群合計330例)となり、マーカーを利用することによってトータル208例の削減が見込まれる。症例数の算出には SAS 9.4 の PROC POWER の twosamplefreq を用いている。

コスト評価の例を次に示す。仮にマーカーを測定するために1人あたり20000円が必要であり、凡そA群、B群1人登録にあたりかかる総費用が100000円(2群共通)であったとすると、 $OTC=3300$ 万、 $ETC=1464$ 万となり $=1836$ 万だけマーカー利用することでコスト削減となる。しかし、仮にマーカーの測定系が高価なため1人あたりの測定に200000円が必要であるときは、 $OTC=3300$ 万、 $ETC=3660$ 万となり $= -360$ 万となるため、逆にコストが増加することが見込まれる。このように既知の情報のみから事前にある程度のコスト評価が可能となる。これらは具体的な数値で計算しているが、様々なシナリオでシミュレーションすることで可視化することも出来る。

このように先行研究の治療効果に関する情報、感度、特異度、1人あたりの測定コストの関数として見ることで凡その試験規模の評価が可能となった。さらに、コストの視点からも評価することでリスクスコアの経済的な位置づけも評価することが出来る。

4. 研究成果

エンドポイントが割合のとき、先行研究の治療成績とリスクスコアの感度・特異度の値から予測治療効果を導出し、その値に基づいてリスクスコアを使ったときの必要症例数算定方法を開発した。

リスクスコアを使うときと使わないときのそれぞれに対してコストを定義し、エンリッチメント前後のコスト評価を議論した

生存時間エンドポイントについてはイベント発生が時間に依るため、開発法では特定の時間で切る等しなければ利用が困難であることが課題である。より一般的な状況下での手法の発展は今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 室谷健太
2. 発表標題 基礎研究で発見された複数の予後予測マーカーのintegrated panel開発 - 臨床医との共同研究から
3. 学会等名 統計学・機械学習若手シンポジウム「大規模複雑データに対する統計・機械学習のアプローチ」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 室谷健太
2. 発表標題 割合をエンドポイントとしたときのエンリッチメントデザインのための症例数設計
3. 学会等名 第16回久留米大学バイオ統計学フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武富奈菜美、室谷健太
2. 発表標題 生存時間解析における層別ハザード比の補完法の開発
3. 学会等名 2019年度日本計量生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 室谷健太
2. 発表標題 統計解析における交絡因子の調整方法の実際
3. 学会等名 第18回久留米大学バイオ統計学フォーラム
4. 発表年 2019年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----