

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18900

研究課題名（和文）臨床試験における適応的な試験計画の最適化に関する統計的方法の研究

研究課題名（英文）Statistical approaches for optimizing the design and analysis of 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・病院・室長

研究者番号：70738690

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：新規治療法の臨床評価における適応的な試験計画の最適化に関する統計的方法の研究を行った。具体的には仮説の適応的選択、解析計画の最適化および小規模試験の計画と意思決定について、従来の方法における問題点に対処することにより、その適用範囲において検討すべき仮説、被験者数、解析計画、有意水準の調整等の試験計画と試験途中での意思決定の方式を最適化するための方法を検討し、提案した方法による性能を調べることで、実際の臨床試験への適用可能性を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床試験の効率化を目的としたデザインや解析に関する統計的方法が活発に議論されてきたが、各々の試験に最適なデザインとその設定の選択に関し、一致した見解をもって即時に実施可能な状態とは言い難い。そのために最適な統計手法を実地で選択・活用できる環境の整備が望まれている。

本研究により、試験の主要なゴールは一貫させたもとの、試験途中で検討する仮説の数や順序または重みを最適化することが可能となり、既存の手法とは異なる方向性で試験の成功確率および効率性を高めることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this research, we proposed statistical methods for optimising the adaptive design of a clinical trial to evaluate the efficacy of new treatments. Specifically, we investigated methods for study design and interim decision making for adaptive hypothesis selection, analysis plan optimisation and small clinical trial planning.

The applicability of the proposed method to actual clinical trials was evaluated by examining the performance of the proposed method in terms of power and sample size under Type I error control.

研究分野：生物統計学

キーワード：臨床試験 多重性 中間解析 適応的デザイン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新規治療の臨床開発に要する期間、費用は増加の一途をたどり、企業や研究者が研究開発を進めるうえで大きな足枷となっている。有効な新規治療を一日も早く社会へ提供するため、臨床試験の効率化を目的としたデザインや解析に関する統計的方法が活発に議論されてきたが、実際の臨床試験では、一旦は効率化を見込めるデザインを検討しても、最終的には従来通りのデザインが採用される傾向にあることが報告されており (*Trials* 2018;19:642-655)、各々の試験に最適なデザインとその設定の選択に関し、一致した見解をもって即時に実施可能な状態とは言い難い。しかしながら治療の有効性・安全性の臨床評価に長い年月を要する疾患領域の中には重篤性の高いものが多く、病気の進行が不可逆的で生命や日常生活に大きな影響を与える、既存の治療法では不十分であるなどの理由から、有効な新規治療の開発の迅速化、効率化が急務であり、そのために最適な統計手法を実地で選択・活用できる環境の整備が望まれている。

このような重篤な疾患であって有効な治療方法に乏しく患者数が少ない疾患等を対象とする医薬品の承認申請について、国内では検証的試験の結果を待たず早期に評価された一定の有効性・安全性に基づき承認を与える条件付き早期承認制度の実施が2017年に始まった。すでに欧州EMAでは10年以上、米国FDAでは25年以上にわたり同様の制度が採用されているが、たとえば2009年から2013年の間にFDAより迅速承認を受けた新薬とその適応のうち、承認時の要件であった承認後の検証的試験により数年以内に有効性を示すことができたのはその半数に満たなかったことが報告されている (*JAMA* 2017;318(7):626-636)。早期に有効性を示すことができない理由として、承認は代替指標により評価された有効性に基づくことが多く、臨床的な有益性を計る指標として検証的試験にて評価される主要評価項目と必ずしも結果が一致しないこと、臨床的な主要評価項目を観測するまで時間を要し、また必要な被験者数が大きいため試験期間が長くなることが考えられる。これらの問題について、承認前後にそれぞれ実施される試験を一つの試験として実施し、試験途中で有効性の評価項目を見直したり、承認申請前に観察された症例やデータを承認後の有効性の評価にも利用したりすることで、試験期間を短く、被験者数を少なくし、また成功率を改善することが期待できる。しかしながら、試験途中までの限られた被験者数や期間による不確実性のなかで、承認申請や試験継続を可能とする有効性・安全性の根拠を得るためにいつ、どのような規準で意思決定を行うか、承認後・試験継続決定後の試験デザインをどのように計画すればよいか、等の問い答えられなければ、前述の例と同様に早期承認を受けた、または試験継続を決定した治療法について早期に有効性を示せず、臨床的效果が明らかでない治療が患者へ施され続け、開発に必要な費用や資源も増大することとなる。

以上の背景より、中間解析により有効性・安全性を適切に評価し、デザインの変更も可能とする柔軟かつ最適な試験計画に関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

本研究が臨床開発の効率化に寄与する場面として心不全、アルツハイマー、がん等の、検証的試験の実施に相当の年月を要し重篤性の高い疾患領域での臨床試験が挙げられるが、そのような試験では代替指標により有効性を早期に評価し試験継続の意思決定を行った後に、最終的には臨床的な主要評価項目により試験治療の有効性を示すといったように、複数の仮説を検討することで試験の目的を達成する状況が多く想定できることから、本研究では二つ以上の仮説を同時に検討する臨床試験を主にとりあげ、解析計画の最適化に関する研究、仮説の適応的選択に関する研究、および小規模試験の計画と意思決定に関する研究に取り組む。これらの研究により、試験の主要なゴールは一貫させたもとの、試験途中で検討する仮説の数や順序または重みを最適化することが可能となり、既存の手法とは異なる方向性で試験の成功率および効率性を高めることが期待できる。

3. 研究の方法

解析計画の最適化に関し、観測データに依存した解析計画の変更による性能と過誤率の増大等の統計的な問題点を理論的・数値的に評価し、それらに対応する方法論を検討する。具体的には問題点への対処のみならず、試験途中でどの程度の成功の見込みが得られた場合に、事前に計

画した解析回数や解析時期および有意水準の消費方法をどういった規準に基づき変更すれば、試験の成功確率、期待被験者数および試験期間等の観点から解析計画を最適化できるかを含めた検討を行う。

また仮説の適応的選択に関し、二つ以上の仮説を同時に検討することで第 1 種の過誤確率が增大する状況と第 2 種の過誤確率が增大する状況を区別し、試験途中で仮説を見直すことによる統計的な問題を洗い出し、それらに対処する形で方法論の研究を行う。具体的には、治療群や用量等の選択と有効性の検証を同一試験内で実施する seamless II/III 試験でのアイデアの応用を検討する。その際、複数の仮説を検討することや、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、仮説の選択に関する意思決定の方針、試験の早期中止や被験者数の変更等の他のデザイン変更の可能性を併せて検討し、試験の成功確率や期待被験者数等によりその性能を理論的・数値的に評価する。さらに事例研究により実地への適用可能性を検討する。

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す、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。

4. 研究成果

解析計画の最適化に関し、観測データに依存した解析計画の変更による性能と統計的な問題点を理論的・数値的に評価し、それらに対応する方法論に取り組んだ。具体的には、過誤確率の増大等の統計的な問題が発生する状況を整理し、その対処として、中間解析時に観察された統計量に基づき棄却限界値を計算しなおすのではなく、考えられる解析計画の変更内容に対応した意思決定規則を事前規定する方法を検討した。その後観測データに依存した解析計画の変更に伴う統計的な問題点に対処する方法について、新規提案を含め複数検討し、意思決定規則の事前規定の有無、試験の成功確率、期待被験者数および試験期間等の評価を通じて実地への適用可能性を吟味した。これにより、臨床試験において望まれる事前規定のもとで、過誤確率を増大させず観測データに依存した変更を行う方法を提案した。

また仮説の適応的選択に関し、すでに提案されている治療群や用量等の選択と有効性の検証を同一試験内で実施するアイデアの応用を検討した。その際、複数の仮説を評価することや、試験計画を見直すことによる有意水準の調整の問題に加え、仮説の選択に関する意思決定の方針についても検討し、試験の早期中止や被験者数の変更等の他のデザイン変更の可能性を考慮した場合の性能を併せて評価した。その後評価対象となる集団に関する適応的選択についての検討を追加し、異なる種類の過誤を同時に考慮せねばならない場面での統計的意思決定に取り組んだ。またその際の集団の大きさ、意思決定の方法や規準に関しても検討を行い、提案した適応的選択の方法による性能を試験の成功率や必要標本サイズ等の観点から評価した。

さらに小規模試験の計画と意思決定に関し、被験者数を多く設定できない試験において早期中止や標本サイズの再計算を検討する状況を考え、従来の漸近正規性に基づく方法での第 1 種の過誤確率や成功確率の挙動を評価し統計的な問題点を整理した。また代替としての検定統計量に分布を仮定しない方法について検討を行った。

以上の研究成果について国際学会での発表を行い、客観的評価をうけるとともに、研究論文発表の準備を進めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 朝倉こう子
2. 発表標題 複数の主要評価項目をもつ臨床試験における 試験途中での解析計画の変更
3. 学会等名 2022年度統計関連学会連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中健太, 朝倉こう子, 大前勝弘
2. 発表標題 リスクスコアの開発におけるカットオフ値と重みの同時推定について
3. 学会等名 2022年度統計関連学会連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Asakura K, Hamasaki T, Uschner D, Bretz F
2. 発表標題 Changing frequency of analyses with multiple endpoints in group-sequential clinical trials
3. 学会等名 2021 Joint Statistical Meetings (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hamasaki T, Asakura K, Bretz F
2. 発表標題 Group-sequential design strategies for testing co-primary endpoints in clinical trials
3. 学会等名 2020 Joint Statistical Meetings (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Asakura K, Hamasaki T, Bretz F
2. 発表標題 Adaptive enrichment designs for clinical trials with multiple endpoints
3. 学会等名 The 5th Conference of the Central European Network (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------