

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11784

研究課題名（和文）外部情報を活用して分析感度を評価する新たな臨床試験デザインと統計手法の開発

研究課題名（英文）Development of new clinical trial designs and statistical methods to assess assay sensitivity using external information.

研究代表者

飛田 英祐 (Hida, Eisuke)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授（常勤）

研究者番号：30469952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、治療効果を適切に評価するために必要な分析感度が問題となる臨床試験デザインにおいて、試験治療が有すべき許容最小有効量と、臨床試験データと外部データとを利用して分析感度を有した治療効果の推定が可能な方法を新たに開発することを目的とした。本研究の成果としては、単群試験に対するdelayed-start designを導入することで、対象者数を増加させることなく、かつ、付加的なエビデンスを獲得できる新たな評価方法と、2群非劣性試験に過去の臨床試験成績との被験者背景の分布の違いを調整した間接比較法を用いることで、外部データから分析感度を定量的に評価する2つの方法を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は治療効果を適切に評価する上で重要とされているが、未だ十分な方法論が確立していない分析感度に対して、実装可能かつ定量的に評価可能な新たな方法論を統計学及びデータサイエンスの両側面から導出することである。分析感度が保証された下で新規治療法の有効性を適切に証明できることができれば、新たなエビデンス構築の一助となり、画期的な治療法の開発期間の短縮、アンメット・メディカルニーズに対する医薬品等の早期承認など医療水準の向上に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to develop new statistical methods for evaluating treatment effects with assay sensitivity in clinical trial designs. Specifically, we aimed to establish methods for estimating treatment effects with assay sensitivity using both the minimum acceptable effect value that the trial treatment should have and clinical trial data, along with external data.

As a result of this study, we proposed 1) a new evaluation method that can obtain additional evidence without increasing the sample size by introducing a delayed-start design for single-arm trials, 2) how to quantitatively assess the assay sensitivity from external data by using an indirect comparison method that adjusts for differences in the distribution of subject backgrounds with previous clinical trial results in a two-arm non-inferiority trial.

研究分野：生物統計／臨床試験

キーワード：臨床試験デザイン リアルワールドデータ 分析感度 非劣性試験 単群閾値比較試験

## 様式 C-19, F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品開発やエビデンス創出の鍵となる臨床試験において治療効果を証明するためには、有効な治療と有効性が低い/無効な治療とを区別する能力と定義されている分析感度 (assay sensitivity) (ICH E10, 2000) を有する試験デザインを適切に計画し、実施することが必須条件となる。分析感度が低い臨床試験では、効果が期待される治療法でも有効性が証明されない可能性や、非劣性試験や単群試験など陽性対照となるコントロールが存在しないデザインの試験では、無効な治療であっても対照治療や閾値に劣らないと判断され、誤って有効と結論されてしまう可能性がある。非劣性試験における分析感度については、ガイドライン (ICH E10, FDA NI guidance, 2016) で薬剤効果に対する感度の既存の証拠, constancy assumption, 試験の適切な実施から推測することと、概念的な説明に留まり、分析感度を定量的かつ解析的に評価する具体的な方法論は十分に確立されていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、分析感度が問題となる臨床試験デザインに対し、これまでに我々が提案した試験治療に対する許容最小有効量と、臨床試験データと質の異なるリアルワールドデータとをデータ分析的に統合可能性の評価をし、分析感度を有した治療効果が推定可能な解析方法を新たに開発することを目的とする。

本研究により、分析感度を有する有効性の評価が可能になれば、画期的な治療法の開発期間の短縮や早期承認など医療水準の向上に繋がることが期待される。

### 3. 研究の方法

分析感度が問題となる非劣性試験及び単群試験に対して、臨床試験データ及び外部データを活用した新たな臨床試験デザインと評価方法を提案するために、下記の 4 つのステップに基づき検討を行った。

#### (1) データベース品質/分析感度の評価に関する既存文献の調査・把握

- ① 公表文献/既承認の医薬品承認審査時の情報調査：本研究の目的や提案法と同様な研究成果が公表されているか随時確認し、同様の研究が公表されていれば、作成予定の論文に本研究の特色と既存の研究との差異について検討する。
- ② 公開資料 (医薬品医療機器総合機構 (PMDA), 米国 FDA および欧州 EMA 審査報告書/申請資料) を利用し、既承認の医薬品の承認審査において分析感度が問題とされた試験デザイン及び有効性評価方法等の調査を行う。

#### (2) 外部情報の品質の評価方法と分析感度の定量評価法の開発

- ① 外部データを利用した 2 群非劣性試験の分析感度を定量的に評価する解析手順の開発：複数の臨床試験データを (network) meta-analysis により統合解析し、試験治療の効果量を推定することは可能だが、本研究では臨床試験とは異なる外部データである医療データベースなどを利用する。これらの外部データをもとにして、申請者がこれまでに提案した試験治療の許容最小有効量の推定を行うことから、既存の統合解析手法とは異なる。そのため、network meta-analysis の解析方法を一部利用し、分析感度を定量的に評価する新たな解析手法の導出と、臨床試験における必要症例数の設定方法などの試験デザインの検討を行う。
- ② 臨床試験データと統合させるために必要となる外部情報の品質の評価方法の開発：医療データベースの特徴を把握するための可視化方法を検討するために実施している臨床研究によるデータの特徴や質を可視化するツールを用いて、外部データと実際の臨床試験データを比較し、被験者背景情報や評価項目となるデータの特徴や質の相違や傾向を分析する。その特徴や質に違いがあることを前提として、臨床試験データと外部データとを統合するための条件や許容可能な相違点に関するデータ分析・評価方法を検討する。

#### (3) 提案法の性能評価

提案法の性能評価と実用化：提案する検定方法及び症例数設定の妥当性を理論的な評価だけでなく、実用化に向けた数値的な検討として、既承認の医薬品における治験成績と医療データベースを利用し、現状に近い設定での様々なシナリオの下でのシミュレーションにより症例数, effect size, 分析感度の推定精度, 検出力及び type I error などから、その挙動や性能の評価を試みる。

- (4) 本研究結果の公表および臨床試験への適応
- ① 提案法に対する結果の公表: 本研究テーマである分析感度に着目した試験デザインについては、まだ国内では十分に議論されていない研究課題である。そのため、研究の途中経過を含めた研究成果については、積極的に国内外の関連学会で発表を行うことを予定している。特に、海外で発表や意見交換を行い、情報収集し、新たな課題や修正点をフィードバックすることは、本研究を効率的・効果的に進めていくために大変重要である。
  - ② 提案法の実際の臨床試験への適応: 医学系研究者からの臨床試験に対しての計画立案の相談の際に、可能な限り、本研究で提案する試験デザインや解析・評価手法の適応、実装可能性を検討する。

#### 4. 研究成果

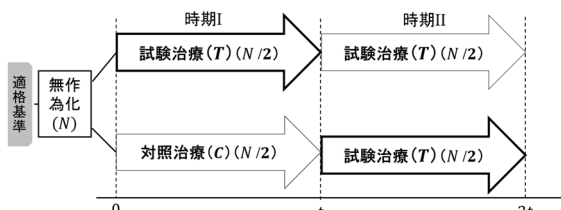
本研究における成果として、以下の新たな試験デザイン・評価手法を提案した。

##### (1) 希少疾患領域における delayed-start design のモデリングと推定法

臨床試験では、通常、バイアスを避け、客観的な比較を可能とするランダム化並行群間比較試験による治療効果の評価がゴールドスタンダードとされている。希少疾患や小児疾患では、有病率や同意取得率の低さにより、サンプルサイズが制限されるため、通常の RCT が実施困難な状況や課題などが報告されている [1]。非盲検単群試験は、介入前のベースラインにおけるアウトカムと、介入後のアウトカムの変化量または発症率などから推定される治療効果と、外部情報に基づいて事前に設定される閾値とを比較して有効性の評価が行われるが、治療効果以外のバイアスが混在するため、試験デザイン上の問題があることはよく知られている [2]。そのため、実施可能性から単群でしか臨床試験を実施できない疾患領域などでは、単群試験であってもよりエビデンスレベルの高い情報を提供する新たな試験デザインの確立が求められている。

本研究では、希少疾患など実施可能性から単群でしか臨床試験を実施できない状況において、単群試験で推定される治療効果に加え、一部の患者群における投与開始時期を遅らせることにより、同時対照との比較が可能となる delayed-start design に着目し、単群試験と比べて、対象者数を増加させることなく、かつ、付加的なエビデンスを獲得できる新たな評価方法を提案した。

Delayed-start design は Leber (1997) [4] により提案された、疾患修飾薬の効果を実証するための方法である。Delayed-start design は 1 期目に RCT を行い、2 期目にオープンラベルの追加試験を行っている構造をしており、通常の RCT の結果に加え、全被験者から得られる試験成績を基に介入の効果を評価できる点で優れている。そのため、2 群 2 期での設定であれば、4 パターンの治療効果を評価できるため、従来の単群試験における閾値との比較に加えて、対照治療との比較も可能となる。しかしながら、疾患の自然経過や時期効果を考慮した評価を行う必要があり、2 群 2 期の 4 パターンにモデル化を行い、治療効果及び閾値との比較、対照治療との比較に対する統計量を理論的に導出した。



また、いくつかの実際の単群閾値比較試験の治療効果を基にしたシナリオの下で、シミュレーションを行い、数値的に推定精度、バイアス、検出力を算出し、提案方法の妥当性を評価した。この成果については、日本計量生物学会年会 [4] 及び International Society For Clinical Biostatistics (ISCB 2021, 2023) [5], [6] で報告を行い、論文投稿の準備に至った。

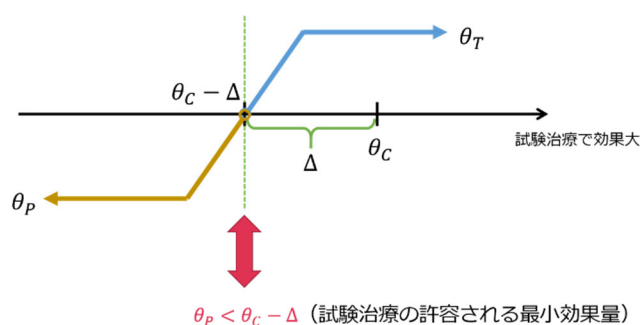
#### 参考文献等

- [1] Institute of Medicine (US) Committee on Strategies for Small-Number-Participant Clinical Research Trials; Editors: Charles H. Evans, Jr. and Suzanne T. Ildstad. Small clinical trials. Issues and challenges.
- [2] Abrahamyan L, Li CS, Beyene J, Willan AR, Feldman BM. Survival distributions impact the power of randomized placebo-phase design and parallel groups randomized clinical trials. J Clin Epidemiol. 2011;64(3):286-92.
- [3] Leber P. Slowing the progression of Alzheimer disease: Methodological issues. Alzheimer Dis Assoc Disord, 11 (1997), pp. S10-S21.
- [4] 佐藤倫治, 三宅顕光, 山田知美, 飛田英祐. 単群試験における治療効果に与えるバイアスの影響を軽減する試験デザインの提案. 2021年度日本計量生物学会.
- [5] Miyake A, Sato T, Yamada T, Hida E. One small clinical trial design to provide additional evidence of treatment effects than single-arm trials. ISCB 2021 Conference.
- [6] Sato T, Hida E. Clinical trial design and estimation methods that can yield additional information than single-arm trials. ISCB 2023 Conference.

## (2) 2群非劣性試験デザインにおける分析感度の定量的な評価方法

非劣性試験における分析感度は、重要な問題の1つであるが、通常の2群（試験治療群と対照治療群）の非劣性試験では直接評価できる内部コントロールがないため、外部情報（標準治療の過去に実施したプラセボ比較試験成績）から判断せざるを得ない（ICH E10[1]）。その解決方法の1つはプラセボを含めた3群での非劣性試験デザイン（Gold Standard Designと呼ばれている）である[2], [3]。しかし、現実問題として、分析感度の検討は可能になるものの、実薬同時の比較試験にプラセボ群を追加することの倫理的問題や、2群から3群になることで期待される必要症例数の増大などのデメリットがあり、実臨床試験への適応は馴染みにくいことが考えられる。そこで、プラセボ群を追加することなく、かつ、必要症例数を増加させることなく分析感度が保証された下で、試験治療の対照治療に対する非劣性を証明できる新たなアプローチが必要となる。そのため、非劣性試験は2群で実施する前提の下でプラセボ群との比較試験（historical data）とを併合して解析を行うことが可能なNetwork Meta-Analysis（NWM）及び費用対効果評価領域で利用されている母集団調製法による間接比較（Matching Adjusted Indirect Comparison(MAIC)/ Simulated Treatment Comparison(STC))を用いる方法を検討した。Lin. et.al, 2016 [4], Schmidli H. et al., 2013 [5]では、対照治療群とプラセボとの既存の臨床試験データと試験治療群と対照治療群との非劣性試験のNetwork Meta-Analysisから、試験治療とプラセボとの間接的効果を推定する方法を提案している。しかし、分析感度を保証した下で試験治療の標準治療に対する非劣性の証明は、本質的に(1)で提案した $\theta_T > \theta_C - \Delta > \theta_P$ の大小関係（非劣性仮説及び試験治療に許容される最小の効果量の仮説）が成り立つ必要がある。

そこで、本研究では医薬品開発で非劣性試験を実施するケースとして、①先行試験として、試験治療とプラセボ/試験治療（低用量）比較試験が存在する、②非劣性試験の前提として（複数の）対照治療とプラセボ比較試験が存在する前提の下、 $\theta_C - \Delta > \theta_P$ の大小関係をNWMを利用して間接的に推定する方法を提案した。また、過去に実施された対照治療群とプラセボ群との比較試験は集団レベルのデータ



(Aggregate data)しか得られないが、非劣性試験では個別患者データ（Individual Participant Data, IPD）の利用が可能であることから、両試験間の効果修飾因子の分布の違いを考慮し、非劣性試験における患者背景の分布下で、 $\theta_C - \Delta > \theta_P$ の大小関係を推定する方法についても提案した。

試験間の効果修飾因子の分布の違いを考慮するため、Historical trials間の異質性から交互作用の推定可能性の検討を行い、いくつか実際の非劣性試験（IPDの利用可能性も含めて）に基づいた数値的シミュレーションを実行し、その成果についてはInternational Society For Clinical Biostatistics(ISCB 2021, 2023)[6], [7]で報告を行った。

## 参考文献等

- [1] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000.
- [2] Guidance for Industry. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. FDA. 2016.
- [3] Hida E, Tango T. Design and analysis of a three-arm non-inferiority trial with a prespecified margin for the hazard ratio. *Pharmaceutical Statistics*. 2018. October; (17): 489-503.
- [4] Lin J, Gamalo-Siebers M, Tiwari R. Non-inferiority and networks: inferring efficacy from a web of data. *Pharmaceutical Statistics*. 2016; 15(1):54-67.
- [5] Schmidli H, Wandel S, Neuenschwander B. The network meta-analytic-predictive approach to non-inferiority trials. *Statistical Methods in Medical Research*. 2013; 22(2):219-40.
- [6] Hida E, Tango T. Non-inferiority trials with indirect evidence of assay sensitivity using network meta-analysis. ISCB 2021 Conference.
- [7] Okamura S, Hida E. Clinical trial design and estimation methods that can yield additional information than single-arm trials. ISCB 2023 Conference.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ishizuka Takami, Komaki Hirofumi, Asahina Yasuko, Nakamura Harumasa, Motohashi Norio, Takeshita Eri, Shimizu Motohashi Yuko, Ishiyama Akihiko, Yonee Chihiro, Maruyama Shinsuke, Hida Eisuke, Aoki Yoshitsugu	4. 巻 43
2. 論文標題 Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS 089/NCNP 02 for skipping of exon 44 in patients with Duchenne muscular dystrophy: Study protocol for a phase I/II clinical trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 277 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamori Masayuki, Nakatani Daisaku, Sato Tomoharu, Hasuike Yuhei, Kon Seiko, Saito Toshio, Nakamura Harumasa, Takahashi Masanori P., Hida Eisuke, Komaki Hirofumi, Matsumura Tsuyoshi, Takada Hiroto, Mochizuki Hideki	4. 巻 67
2. 論文標題 Erythromycin for myotonic dystrophy type 1: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 eClinicalMedicine	6. 最初と最後の頁 102390 ~ 102390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eclinm.2023.102390	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Maeda Makiko, Humber Douglas, Hida Eisuke, Ohtani Tomohito, Wang Guannan, Wu Tong, Takeda Shiori, Situ Jacinta N., Hayashi Jun, Nonen Shinpei, Takeda Toshihiro, Okamoto Hiroshi, Hori Masatsugu, Sakata Yasushi, Fujio Yasushi, Tsunoda Shirley M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Lower doses of carvedilol in Japanese heart failure patients with reduced ejection fraction could show the potential to be non-inferior to higher doses in US patients: An international collaborative observational study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0299510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0299510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 荒木浩之, 惟高裕一, 佐藤倫治, 長谷川貴大, 小林典弘, 山田知美, 飛田英祐.	4. 巻 50
2. 論文標題 医学研究に二次利用するための医療情報データの特徴・性質調査 - 大阪大学医学部附属病院 単施設の状況 -	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 37-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato T, Matsubara N, Shiota M, Eto M, Osawa T, Abe T, Shinohara N, Yasumizu Y, Tanaka N, Oya M, Nishimoto K, Hayashi T, Nakayama M, Kojima T, Namikawa K, Fujisawa T, Okano S, Hida E, Nakamura Y, Bando H, Yoshino T, Nonomura N	4. 巻 22
2. 論文標題 IMAGENE trial: multicenter, proof-of-concept, phase II study evaluating the efficacy and safety of combination therapy of niraparib with PD-1 inhibitor in solid cancer patients with homologous recombination repair genes mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-022-10398-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Masaya, Akamatsu Masatoshi, Shima Toshihide, Ikegami Tadashi, Yanase Mikio, Mikami Shintaro, Imamura Jun, Nakatsuka Takuma, Tateishi Ryosuke, Yamauchi Naoko, Ushiku Tetsuo, Okanoue Takeshi, Fujishiro Mitsuhiro, Hida Eisuke, Koike Kazuhiko	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Impact of a Novel Digital Therapeutics System on Nonalcoholic Steatohepatitis: The NASH App Clinical Trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ajg.0000000000002143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 佐藤倫治, 高橋祐策, 惟高裕一, 米田卓司, 小山高史, 北西由武, 飛田英祐.
2. 発表標題 医療情報データから見るCOVID-19の影響調査.
3. 学会等名 日本臨床試験学会第14回学術集会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sato T, Hida E.
2. 発表標題 Clinical trial design and estimation methods that can yield additional information than single-arm trials.
3. 学会等名 ISCB 2023 Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okamura S, Hida E.
2. 発表標題 Non-inferiority trials with evidence of assay sensitivity using population adjustment method.
3. 学会等名 ISCB 2023 Conference. (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飛田英祐
2. 発表標題 オープンサイエンス推進に向けた産学におけるデータマネジメントと利活用の取組と展望
3. 学会等名 第37回人工知能学会全国大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安福祐一, 米田卓司, 笹原祐介, 佐藤倫治, 小山高史, 惟高裕一, 山口学, 相田航, 土井健太郎, 北西由武, 飛田英祐.
2. 発表標題 COVID-19パンデミック下における患者の受診動向調査: 大阪大学医学部附属病院のReal World Dataを用いた時系列分析による異常検知の試み.
3. 学会等名 日本臨床試験学会第15回学術集会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 佐藤倫治, 高橋祐策, 惟高裕一, 米田卓司, 小山高史, 北西由武, 飛田英祐.
2. 発表標題 医療情報データから見るCOVID-19の影響調査.
3. 学会等名 日本臨床試験学会第14回学術集会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐藤倫治, 三宅顕光, 山田知美, 飛田英祐
2. 発表標題 単群試験における治療効果に与えるバイアスの影響を軽減する試験デザインの提案
3. 学会等名 2021年度日本計量生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyake A, Sato T, Yamada T, Hida E.
2. 発表標題 One small clinical trial design to provide additional evidence of treatment effects than single-arm trials.
3. 学会等名 ISCB 2021 Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hida E, Tango T.
2. 発表標題 Non-inferiority trials with indirect evidence of assay sensitivity using network meta-analysis.
3. 学会等名 ISCB 2021 Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 荒木浩之, 惟高裕一, 佐藤倫治, 山田知美, 飛田英祐.
2. 発表標題 リアルワールドデータを構成する医療情報データの特徴と性質について
3. 学会等名 日本臨床試験学会 第13回学術集会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 丹後 俊郎、松井 茂之	4. 発行年 2023年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 608
3. 書名 臨床試験の事典	

〔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
研究分担者	荒木 浩之 (Araki Hiroyuki) (10604671)	大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)  (14401)	
研究分担者	佐藤 倫治 (Sato Tomoharu) (80865220)	大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤)  (14401)	

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
---------	---------