

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700290

研究課題名（和文） 主要評価変数が複数ある臨床試験の計画と解析に関する研究

研究課題名（英文） Design and Analysis of Clinical Trials with Multiple Co-primary Endpoints

研究代表者

寒水 孝司（SOZU TAKASHI）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80408723

研究成果の概要（和文）：

すべての主要（評価）変数の有意性を示すことを目的とする臨床試験の計画と解析について、統計的方法の研究・開発を行った。（1）主要変数の型ごとに標本サイズ設計法を構築した。そのうち、主要変数が連続量で正規分布に従う場合について、標本サイズの簡便公式を導出し、標本サイズと相関係数の関係を数理的に明らかにした。（2）試験治療の対照治療に対する優越性と非劣性を組み合わせて評価する方法の改善の可能性を示した。（3）検定の保守性を緩和させる2つの方法を比較し、試験に必要な標本サイズに実質的な差が生じないことを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Statistical methodologies for design and analysis of clinical trials with multiple co-primary endpoints were developed, where the study objective of the trials is to demonstrate statistical significance for all of the endpoints. (1) Power and sample size determinations for each scale of endpoint were provided. The derived convenient sample size formula for continuous normally distributed endpoints provided a clear relationship between the required sample size and the correlations among the endpoints. (2) A further investigation was necessary to improve the testing method combining superiority and non-inferiority of a new treatment compared to a control treatment. (3) The required sample sizes of two methods to alleviate conservative approach of testing co-primary endpoints were practically comparable in typical clinical trial settings.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：医療統計学

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医薬品開発，臨床試験，標本サイズ，生物統計学，多重性，優越性，非劣性

1. 研究開始当初の背景

臨床試験では、試験治療の有効性や安全性を多面・包括的に評価するために、臨床症状、

生理学的所見、血液検査、有害事象など、複数の評価指標が観察される。特に、近年の診断技術の向上や薬物療法の多様・複雑化によ

り、多くの評価指標が観察される傾向がある (Bloch *et al.* (2007)). 通常の臨床試験では、そのような複数の評価指標から主要な評価変数 (以下、主要変数) を1つ選択し、その変数に基づいて、標本サイズの大きさや主解析などの試験デザインを設計するのが一般的である。とくに、「臨床試験のための統計的原則」では、検証的臨床試験における主要変数をできるだけ1つに絞ることを原則としている。

ところが、いくつかの疾患では、試験治療の有効性や安全性の評価や、それらの臨床的な位置づけを明確にするために、複数の主要変数に基づいて試験デザインを設計することがある。とくに、検証的な臨床試験では、少なくとも1つの主要変数の優越性 (や非劣性) を示すだけでは検証的な目的を十分に果たすとは限らないので、すべての主要変数の優越性 (や非劣性) を示すことを目的とすることがある。

たとえば、米国製薬工業協会は、規制当局が複数の主要変数の優越性を示すことを要求した疾患として、アルハイマー病や片頭痛など 20 の疾患を例示している (Offen *et al.* (2007)). さらに、例示された 20 の疾患やそれ以外の疾患について、複数の主要変数の優越性を示すことを目的とした臨床試験の結果が多く報告されている (例: Ho *et al.* (2008), Breedveld *et al.* (2006)).

このように、最近の臨床試験では、試験の目的に応じて、複数の主要変数について、試験治療が対照治療に優っていること (優越性)、または劣っていないこと (非劣性) を示すことが必要となることがある。ところが、試験の計画と解析で複数の主要変数をどのように扱うかということについて、次のような問題が生じている。

(1) 標本サイズ設計法の構築

主要変数間の相関を考慮した検出力の計算法、および標本サイズ設計法が確立していない。現実に採用されている標本サイズ設計法は、各主要変数を独立なものとして扱って標本サイズを設計したり、主要変数ごとの標本サイズの大きい方を採用したりするものであり、いずれも試験に必要な標本サイズを過小・過大に見積もる可能性が大きい (吉村 (2007)).

(2) 優越性・非劣性の同時適用

少なくとも1つの主要変数で優越性を示し残りの主要変数で非劣性を示すための Intersection union 検定 (以下、IUT 検定) が提案されているが (Bloch *et al.* (2001),

Perlman and Wu. (2004)), 検定が過度に保守的である。また、検定統計量の計算が複雑で実用的でない。

(3) 検定の保守性の緩和

複数の検定を同時に適用するため、検定が過度に保守的になり、試験に必要な標本サイズが過度に大きくなることもある。状況によっては、標本サイズが実施可能数を超えてしまうことがある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、2つの治療を比較する状況で、すべての主要変数の有意性を示すことを目的とする臨床試験の計画と解析における統計学的諸問題を検討することである。具体的達成目標は、既述の3つの問題に対する回答を次のように導くことである。

課題(1) 標本サイズ設計法の構築

2つの主要変数が2変量正規分布に従う場合について、これまでに提案されている標本サイズ設計法 (Sozu. *et al.* (2006)) を次の3つの場合に発展させる。

- ① 正規分布に従う主要変数が3つ以上ある場合
- ② 主要変数が2値変数の場合
- ③ 正規分布に従う主要変数と2値変数の主要変数が混在する場合

課題(2) 優越性・非劣性の同時適用

近年提案された優越性と非劣性を組み合わせて評価する IUT 検定を、汎用的なソフトウェアで実行できるようにする。さらに、IUT 検定における片側尤度比検定を近似片側尤度比検定に置き換えてその性能を評価する。ただし、近似片側尤度比検定を適用すると、第1種の過誤確率を適切に制御できなくなるので、その原因・条件を数理的に検討する。

課題(3) 検定の保守性の緩和

検定の保守性を緩和させるために「平均的な第一種の過誤確率」という概念を定式化して、それを制御する方法が提案されている (Chuang-Stein *et al.* (2007), Offen *et al.* (2007)). この方法の妥当性を検討するとともに、帰無仮説の領域に設定する事前分布の影響を評価する。

3. 研究の方法

はじめの1年半は個別の課題についての具体的な検討を中心に研究を進めた。残りの半年は、研究成果の投稿、報告書の作成を中心に研究を進めた。

○ 平成 22 年度（初年度）

課題(1), (2)を重点的に, 次のように研究を進めた.

(1) 標本サイズ設計法の構築

① 正規分布に従う主要変数が 3 つ以上ある場合について, これまでの研究成果を直接的に拡張させた. ただし, とり扱う問題が多次元になるので, 効率的な標本サイズの計算法を検討した.

② 主要変数が 2 値変数の場合について, 研究成果を学術雑誌に投稿中であつたので, 査読結果の内容に応じて研究を進めた.

③ 正規分布に従う主要変数と 2 値変数の主要変数が混在する場合について, これまでの研究成果を拡張的に統合する形で標本サイズの設計法を構築した.

(2) 優越性・非劣性の同時適用

近年提案された優越性と非劣性を組み合わせて評価する IUT 検定を, 汎用的なソフトウェアで実行できるようにした. さらに, IUT 検定における片側尤度比検定を近似片側尤度比検定に置き換えて IUT 検定の実用可能性を高めたが, 主要変数間の相関が高いときに, 第 1 種の過誤確率を適切に制御できなくなるので, 主要変数の数を 2 つに限定して, その原因・条件を数理的に検討した.

○ 平成 23 年度（次年度）前期

(3) 検定の保守性の緩和

研究の計画段階では, 「平均的な第一種の過誤確率」を制御する方法を改善する予定であつたが, 研究開始後に, その方法の代替案として, 主要変数の有意性を均衡させる方法が提案されたため, 計画を修正し, 両者の関係を数理的に明らかにし, 試験に必要な標本サイズの挙動を数値実験により比較した.

○ 平成 23 年度（次年度）後期

研究成果の整理, 学術雑誌への投稿, 書籍の原稿執筆, 汎用プログラムの作成・公開の準備, 研究成果報告書の作成を行った.

4. 研究成果

(1) 標本サイズ設計法の構築

① 正規分布に従う主要変数が 3 つ以上ある場合

これまでの研究成果を一般化し, 標本サイズの挙動や実際の臨床試験を想定した計算例を提示した. 得られた成果を国際会議で発表し[学会発表③], 論文として公表した[雑誌論文②]. さらに, 標本サイズの簡便公式を導出し, 標本サイズと相関係数の関係を数理的に明らかにした. 得られた成果を国際・国内会議でそれぞれ発表し[学会発表③・④], 論文として公表した[雑誌論文①].

② 主要変数が 2 値変数の場合

主要変数間の関連を定義する量として, 多変量 Bernoulli 分布の相関, オッズ比, 潜在分布の相関の関係を整理し, 検出力の計算式を導出し, サンプルサイズの挙動を評価した. 得られた成果を国際会議で発表し[学会発表③], 論文として公表した[雑誌論文②・③].

③ 正規分布に従う主要変数と 2 値変数の主要変数が混在する場合

これまでの研究成果を拡張的に統合する形で標本サイズの設計法を構築し, 得られた成果を国際・国内会議で発表し[学会発表③・⑦・⑧]. 学術雑誌については現在投稿中である.

さらに, 研究計画以上の成果として, 主要変数が事象時間データの場合の標本サイズ設計法を構築し, 得られた成果を国際会議で発表し[学会発表②・⑥]. 学術雑誌については現在投稿中である. さらに, 2 つの主要変数が連続量で 2 変量正規分布に従う場合について, 群逐次試験デザインのもとでの標本サイズ設計法を構築し, 得られた成果を国内会議で発表し[学会発表⑤].

これらの研究成果により, すべての主要変数の有意性を示すことを目的とする臨床試験の標本サイズ設計で, 主要変数間の相関をどのように考慮すべきかが主要変数の型ごとに明らかになった. この成果は, 医薬品開発の計画の幅を広げ, 科学的かつ効率的な臨床試験の実施・実現に寄与するものである.

今後の展望として, 主要変数がカテゴリカルデータの場合や複数の型の主要変数が混在する場合の標本サイズ設計法や本研究成果をまとめた教科書が必要である. さらに, 適応的試験や用量反応試験といった各種試験デザインのもとでの応用や実際の医学研究への適用を通じた検討が必要である.

(2) 優越性・非劣性の同時適用

優越性と非劣性を組み合わせて評価する IUT 検定を, 汎用的なソフトウェア(SAS)で実行できるようにした. ただし, 片側尤度比検定を近似片側尤度比検定に置き換えた IUT 検定の第 1 種の過誤確率を制御する方法を見出すことはできなかった. 本課題については, さらなる検討が必要である.

(3) 検定の保守性の緩和

「平均的な第一種の過誤確率」を制御する方法(平均制御法)と主要変数の有意性を均衡させる方法(均衡法)との関係を数理的に明らかにした. とくに, (保守性の緩和を意図

しない) 通常の方法, 均衡法, 平均制御法の順に仮説検定における棄却域が広くなり, 結果として, 検出力が高くなることで検定の保守性が緩和されるが, 典型的な臨床試験の状況下では平均制御法と均衡法の標本サイズに実質的な差が生じないことを示した. 得られた成果を国際会議で発表した[学会発表①]. この課題については, 米国FDA(食品医薬品局)の生物統計審査官2名と意見交換をしてから研究を進めた.

今後の展望として, 主要変数が3つ以上ある場合についての評価や研究成果を論文として公表することが必要である.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

- ① Sugimoto T, Sozu T, Hamasaki T. A convenient formula for sample size calculations in clinical trials with multiple co-primary continuous endpoints. *Pharmaceutical Statistics* 2012; **11**:118-128. DOI: 10.1002/pst.505. 査読有
- ② Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Sample size determination in superiority clinical trials with multiple co-primary correlated endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2011; **21**:650-668. DOI: 10.1080/10543406.2011.551329. 査読有
- ③ Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary binary endpoints. *Statistics in Medicine* 2010; **29**(21):2169-2179. DOI: 10.1002/sim.3972. 査読有

[学会発表] (計8件)

- ① Sozu T, Hamasaki T. Adjustment methods for testing co-primary endpoints in clinical trials. The 3rd East Asia Regional Biometric Conference 2012. February 2-3, 2012. Seoul, Korea. (Poster presentation)
- ② Hamasaki T, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Sample size determination for clinical trials with two correlated time-to-event co-primary endpoints.

Joint Meeting of the 2011 Taipei International Statistical Symposium and 7th Conference of the Asian Regional Section of the IASC. December 17, 2011. Taipei, Taiwan. (招待講演)

- ③ Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary endpoints. Joint Meeting of the 2011 Taipei International Statistical Symposium and 7th Conference of the Asian Regional Section of the IASC. December 16, 2011. Taipei, Taiwan. (Invited Presentation)
- ④ 寒水孝司, 杉本知之, 濱崎俊光. 複数の主要評価変数をもつ臨床試験における標本サイズの公式. 2011年度統計関連学会連合大会. 2011年9月6日. 九州大学, 福岡県福岡市.
- ⑤ 朝倉こう子, 林賢一, 杉本知之, 寒水孝司, 濱崎俊光. 二つの主要変数をもつ群逐次試験の標本サイズの設計. 2011年度統計関連学会連合大会. 2011年9月6日. 九州大学, 福岡県福岡市.
- ⑥ Sugimoto T, Hamasaki T, Sozu T. Sample size determination in clinical trials with two correlated time-to-event endpoints. The 7th International Conference on Multiple Comparison Procedures. August 31, 2011. Washington, DC, USA. (Poster presentation)
- ⑦ Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary endpoints including mixed continuous and binary variables. XXVth International Biometric Conference. December 6, 2010. Florianopolis, Brazil.
- ⑧ 寒水孝司, 杉本知之, 濱崎俊光. 複数の主要評価変数をもつ臨床試験の症例数設計: 正規変数と2値変数が存在する場合. 2010年度日本計量生物学会年会. 2010年5月21日. 統計数理研究所, 東京都立川市.

[その他]

ホームページ等

<http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/sozu/software.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寒水 孝司 (SOZU TAKASHI)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 80408723