様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　６ 月　８ 日現在

機関番号：１４３０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１２６４９

研究課題名（和文）生存時間解析における例数設計方法の開発と臨床研究への応用

研究課題名（英文）Sample size determination for survival analysis

研究代表者
魚住　龍史（Uozumi, Ryuji）

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：３０７３８８３６

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）：生存時間データに対する例数設計方法に関連した諸問題を解決することを目指して，①アダプティブ集団選択デザインにおける患者登録方法の提案，②アダプティブ集団選択デザインの中間解析における閾値の設定方法の開発，③比例ハザード性が成り立たない状況における例数設計方法の開発を行った．それぞれの研究成果については，論文公表・学会発表を行った．また，京都大学が企画する『国民との科学・技術対話活動（京都大学アカデミックデイ）』に参加し，国民との対話を通じて本研究課題の成果を社会・国民に発信した（http://research.kyoto-u.ac.jp/academic-day/2019/50/).

研究成果の学術的意義や社会的意義
臨床研究において，必要例数を過剰に多く見積もることは，経済的・倫理的観点から許容されない．一方，必要例数を過小に見積もることは，統計的な検出力が低くなり，何もエビデンスを発信できずに無駄な研究となり得るリスクが高くなってしまう．したがって，適切な例数設計のもと，臨床研究を計画することは，生物統計家として重要な責務であるといえる．本研究課題の目的が達成されることによって，臨床研究者・生物統計家に対して，より適切な臨床研究実施の一助となることが期待される．適切な臨床研究が多く実施されることで，社会に対するエビデンス発信の促進にもつながり，医療の発展および国民の健康に大きく寄与するといえる．

研究成果の概要（英文）：To address the issues associated with sample size determination for survival data, the principal investigator worked on the following projects: (i) Proposal of patient recruitment methods in adaptive population selection designs; (ii) Development of a method for setting thresholds for an interim analysis in adaptive population selection designs; (iii) Development of a sample size determination method for a non-proportional hazards setting. The research outcomes have been published in international peer-review journals in English and presented in major (bio)statistical conferences. In addition, the principal investigator participated in the Dialogue Activity on Science and Technology with Citizens (called “Kyoto University Academic Day”) to disseminate the outcomes to society and citizens through dialogue with citizens (http://research.kyoto-u.ac.jp/academic-day/2019/50/).

研究分野：医学統計学

キーワード：生存時間データ　医薬品開発　臨床試験　統計的推測　サンプルサイズ　研究デザイン

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

臨床研究では，必要例数を事前に設定すること（以下，例数設計）が求められる．臨床研究の評価項目が生存時間データの場合，イベント数が情報量になり，群間のリスク比に相当する指標であるハザード比を仮定したもとで，フォローアップ期間中に生じる期待イベント数を見積もり，イベント発生割合から逆算することで例数設計が行われる．なお，イベント発生割合に影響を与える因子として，登録期間，フォローアップ期間，登録パターンなどが挙げられる．このような生存時間データに対する例数設計について，研究代表者が共著者として執筆した『生存時間解析 応用編』の第 4 章で，詳しく解説されている（大橋・浜田・魚住，2016）．

研究代表者は，これまで生存時間データを評価項目とした臨床研究における効率化を目指して，分子標的薬の開発に有用なアダプティブ集団選択デザインに関する研究活動に従事した (Uozumi and Hamada, 2017)．アダプティブ集団選択デザインとは，研究計画段階で有望なバイオマーカーが存在する場合，最初は全集団を対象に研究を実施し，中間解析の結果に基づき，全集団あるいは部分集団のみを対象にした研究に切り替えることを可能にしたデザインである．アダプティブ集団選択デザインが臨床研究に応用されることによって，がんの分子標的薬の開発が促進されることが期待されている．しかし，アダプティブ集団選択デザインを臨床研究へ応用する際の課題として，計画段階の例数設計にさまざまな因子を考慮する必要がある点に着目した．例えば，中間解析で集団選択を行う基準である閾値を事前に設定することが容易ではなく，関連する統計的手法は確立されていない現状である．

上記のアダプティブ集団選択デザインを含めて，生存時間データを評価項目とした臨床研究の例数設計では，比例ハザード性を仮定したもとで計算されている．比例ハザード性とは，ハザード比が時点に依らず一定であるという性質である．臨床研究における生存時間データに対しては，比例ハザード性を仮定した，比例ハザードモデルによる生存時間解析が常套手段として用いられている．しかし，近年の生存時間データでは，比例ハザード性が成り立たないことが多く，ハザード比に代わる生存時間データの要約指標が求められている．そのため，臨床研究の例数設計においても，比例ハザード性が成り立たない状況に対する方法論の整備が求められている現状である．

２．研究の目的

本研究では，これまでの研究代表者の研究成果をもとに，生存時間データに対する例数設計方法に関連した諸問題を解決することを目的として，下記の 3 つの課題に取り組む．

課題①　アダプティブ集団選択デザインにおける患者登録方法の提案

アダプティブ集団選択デザインでは，臨床研究の途中段階で中間解析を行うために，患者登録を一旦中断したもとで，中間解析後の対象集団の選択に関する意思決定が行われる．目標例数が集積される前に中間解析を行う場合，研究全体の期待例数は少なくなる一方，患者登録を一旦中断することで，研究期間が長期化する問題が挙げられる．本課題では，アダプティブ集団選択デザインで適用可能な，患者登録方法を提案し，必要例数に与える影響を評価する．

課題②　アダプティブ集団選択デザインの中間解析における閾値の設定方法の開発

アダプティブ集団選択デザインの中間解析における閾値の設定は容易ではなく，臨床研究の計画段階において，入念なシミュレーションを行った結果に基づき設定されることが多い．本課題では，アダプティブ集団選択デザインの中間解析における閾値の設定方法を開発する．

課題③　比例ハザード性が成り立たない状況における例数設計方法の開発

臨床研究の計画段階では，海外の先行研究の結果や類似治療の成績を参考にして例数設計が行われる．しかし，研究の途中段階で新たに情報が得られる場合，その情報を利活用することは，臨床研究の効率化につながる可能性がある．本課題では，研究の途中段階で，比例ハザード性が成り立たないことが判明した場合における例数再設計方法および統計解析手法を開発する．

３．研究の方法

課題①

通常のアダプティブ集団選択デザインでは，中間解析による対象集団の選択に関する意思決定の期間，患者登録が中断される．これに対して，中間解析の期間中も，対象となる全集団に該当する患者の登録を継続する方法，部分集団に該当する患者のみ登録を継続する方法を考える．これらの患者登録方法に対して，期待例数，最大例数，期待研究期間の観点から考察する．

課題②

本課題では，効用関数を活用した閾値の設定方法を開発する．中間解析および最終解析を想定したシミュレーションデータを用いて，効用関数を最大化させる閾値を探索する．生存時間データに対する最終解析としては層別ログランク検定，中間解析の指標としてはハザード比あるいは予測検出力を適用することを想定したもとで，開発した方法の妥当性の評価を行う．

課題③
　まず，臨床研究の外部情報を利活用した統計解析手法を開発する．次に，比例ハザード性が成り立たない統計解析手法の開発を行う．さらに，比例ハザード性が成り立たない状況として，競合リスクを考慮した統計解析手法の開発を行う．これらの統計解析手法を開発することで，本課題の目標達成に向けた基盤を確立する．そのうえで，臨床研究の途中段階で，新たに情報が得られた状況設定のもと，例数再設計方法を開発する．

４．研究成果
　本研究課題の研究成果は，京都大学が企画する『国民との科学・技術対話活動（京都大学アカデミックデイ）』に参加し，国民との対話を通じて社会・国民に発信した (http://research.kyoto-u.ac.jp/academic-day/2019/50/)．各課題の研究成果は下記の通りである．

課題①
　アダプティブ集団選択デザインのもと，フォローアップ期間よりも登録期間の方が長く設定する必要がある生存時間データの場合，新たな患者登録方法を適用することによって，期待研究期間の短縮が実現されることが示唆された．研究成果は BMC Medical Research Methodology 誌に掲載された (Uozumi et al., 2019)．

課題②
　アダプティブ集団選択デザインのもと，生存時間データに対する例数設計を行う場合に必要となる，中間解析での閾値の設定方法を開発した．結果，中間解析において適切に患者集団を特定できる閾値が設定されることが示唆された．研究成果は Statistics in Biopharmaceutical Research 誌に掲載された (Uozumi and Hamada, 2019)．

課題③
　まず，臨床研究の外部情報を事前情報として活用したベイズ流の統計解析手法を開発した．次に，比例ハザード性が成り立たない設定のもと，境界付き生存時間を活用した統計的推測手法を開発した．さらに，競合リスクを考慮した統計解析手法および例数設計方法を開発した．そのうえで，臨床研究の途中段階で，新たに情報が得られた状況設定のもと，例数再設計方法を開発した．これらの研究成果については，論文投稿中である．なお，これらの研究を実施中に，モデル解析による共変量調整が必要な状況設定でも検討する必要があると考え，関連する新たな統計解析手法を開発した．研究成果は Communications in Statistics - Simulation and Computation 誌に掲載された (Uozumi et al., 2020)．

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計14件（うち査読付論文　3件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　12件）

1．著者名 Ryuji Uozumi, Shinjo Yada, Atsushi Kawaguchi	4．巻 19
2．論文標題 Patient recruitment strategies for adaptive enrichment designs with time-to-event endpoints	5．発行年 2019年
3．雑誌名 BMC Medical Research Methodology	6．最初と最後の頁 159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12874-019-0800-2	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 Ryuji Uozumi, Chikuma Hamada	4．巻 available online
2．論文標題 Utility-based interim decision rule planning in adaptive population selection designs with survival endpoints	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Statistics in Biopharmaceutical Research	6．最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19466315.2019.1689844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Ryuji Uozumi, Shinjo Yada, Kazushi Maruo, Atsushi Kawaguchi	4．巻 available online
2．論文標題 Confidence intervals for difference between two binomial proportions derived from logistic regression	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Communications in Statistics - Simulation and Computation	6．最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/03610918.2019.1710195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 魚住龍史，矢田真城，浜田知久馬	4．巻 2017
2．論文標題 PHREGプロシジャにおける共変量調整解析に関連したオプション機能	5．発行年 2017年
3．雑誌名 SASユーザー総会論文集	6．最初と最後の頁 237-248
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 無
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 魚住龍史，矢田真城，山本倫生，川口淳	4．巻 2017
2．論文標題 SASによる傾向スコアマッチング	5．発行年 2017年
3．雑誌名 SASユーザー総会論文集	6．最初と最後の頁 263-281
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 無
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 矢田真城，魚住龍史，浜田知久馬	4．巻 2017
2．論文標題 区分指数モデル及びフレイルティモデルに対するベイズ流生存時間解析	5．発行年 2017年
3．雑誌名 SASユーザー総会論文集	6．最初と最後の頁 249-260
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 無
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 魚住龍史，浜田知久馬	4．巻 2018
2．論文標題 SASによる競合リスクを伴う生存時間解析の理解	5．発行年 2018年
3．雑誌名 SASユーザー総会論文集	6．最初と最後の頁 75-90
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 無
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 魚住龍史，矢田真城，篠崎智大，川口淳，浜田知久馬	4．巻 2018
2．論文標題 SASによる時間依存性ROC曲線とC統計量	5．発行年 2018年
3．雑誌名 SASユーザー総会論文集	6．最初と最後の頁 6-24
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 無
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 今泉敦，魚住龍史，浜田知久馬	４．巻 2018
２．論文標題 競合リスクが存在する下での生存時間分布の検定法の性能評価	５．発行年 2018年
３．雑誌名 SASユーザー総会論文集	６．最初と最後の頁 91-104
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 無
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 矢田真城，魚住龍史，浜田知久馬	４．巻 2018
２．論文標題 MCMCプロシジャによるコンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析	５．発行年 2018年
３．雑誌名 SASユーザー総会論文集	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 無
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 魚住龍史，中川雄貴，矢田真城	４．巻 2019
２．論文標題 SASによる区間打ち切りデータを伴う生存関数の推定	５．発行年 2019年
３．雑誌名 SASユーザー総会論文集	６．最初と最後の頁 3-17
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 無
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 今泉敦，魚住龍史	４．巻 2019
２．論文標題 POWERプロシジャを用いた生存時間データのサンプルサイズ設計～数値計算アルゴリズムをひも解く～	５．発行年 2019年
３．雑誌名 SASユーザー総会論文集	６．最初と最後の頁 87-97
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 無
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 矢田真城，魚住龍史	4．巻 2019
2．論文標題 CAUSALMEDプロシジャによる媒介分析	5．発行年 2019年
3．雑誌名 SASユーザー総会論文集	6．最初と最後の頁 29-50
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 無
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 矢田真城，魚住龍史	4．巻 2019
2．論文標題 CAUSALGRAPHプロシジャによる因果効果の識別	5．発行年 2019年
3．雑誌名 SASユーザー総会論文集	6．最初と最後の頁 51-72
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 無
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17件（うち招待講演　7件／うち国際学会　7件）

1．発表者名 Ryuji Uozumi, Chikuma Hamada
2．発表標題 Planning adaptive population selection design with survival endpoints
3．学会等名 38th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics（国際学会）
4．発表年 2017年

1．発表者名 Ryuji Uozumi, Chikuma Hamada
2．発表標題 Interim decision rule in adaptive designs with population selection
3．学会等名 統計関連学会連合大会
4．発表年 2017年

１．発表者名 Ryuji Uozumi, Shinjo Yada, Kazushi Maruo, Atsushi Kawaguchi
２．発表標題 Formulation of Confidence Intervals for Difference Between Two Binomial Proportions from Logistic Regression
３．学会等名 ENAR 2018 Spring Meeting（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Ryuji Uozumi, Shinjo Yada
２．発表標題 Evaluation of regional efficacy equivalence in developing biosimilars
３．学会等名 Joint Statistical Meetings（国際学会）
４．発表年 2018年

１．発表者名 Ryuji Uozumi, Shinjo Yada
２．発表標題 Use of external information for assessing efficacy equivalence in biosimilar clinical trials
３．学会等名 統計関連学会連合大会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Ryuji Uozumi
２．発表標題 Restricted mean survival times for the one-sample problem
３．学会等名 40th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名
Shinjo Yada, Ryuji Uozumi

２．発表標題
A Bayesian simulation considering late-onset outcomes for phase I/II designs of anticancer drug combinations

３．学会等名
40th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Ryuji Uozumi, Shinjo Yada

２．発表標題
Blinded sample size re-estimation with survival data

３．学会等名
The VIth International Symposium on Biopharmaceutical Statistics（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Ryuji Uozumi

２．発表標題
How to Establish Pharmacokinetic and Efficacy Equivalence in Biosimilar Clinical Trials: The Use of Adaptive Seamless Strategies

３．学会等名
ASA Biopharmaceutical Section Regulatory-Industry Statistics Workshop（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
魚住龍史

２．発表標題
臨床研究に必要な統計解析入門

３．学会等名
日本臨床腫瘍薬学会 学術大会2018（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名 魚住龍史
２．発表標題 ランダム化と症例数設計
３．学会等名 第25回EXSUSユーザー会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 魚住龍史
２．発表標題 医薬統計学を駆使した医薬品開発の最前線
３．学会等名 理窓博士会
４．発表年 2018年

１．発表者名 魚住龍史
２．発表標題 臨床研究における傾向スコアを活用した統計解析
３．学会等名 第28回日本医療薬学会年会（招待講演）
４．発表年 2018年

１．発表者名 魚住龍史
２．発表標題 各種統計解析ソフトウエアの概観
３．学会等名 第26回EXSUSユーザー会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 魚住龍史
２．発表標題 統計的推測の基本的な考え方
３．学会等名 第27回EXSUSユーザー会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 魚住龍史
２．発表標題 くすりの効果を評価する：統計学の研究
３．学会等名 京都大学アカデミックデイ2019
４．発表年 2019年

１．発表者名 魚住龍史
２．発表標題 各種ガイドラインから学ぶ生物統計学の応用
３．学会等名 第28回EXSUSユーザー会（招待講演）
４．発表年 2020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