

平成30年6月9日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26330037

研究課題名(和文) 小規模臨床試験についての統計的デザインの開発

研究課題名(英文) Development of statistical design for small clinical trials

研究代表者

手良向 聡 (Teramukai, Satoshi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20359798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：(1) PSSDに安全性モニタリングを加えた新規デザインを提案し、論文として公表した(Teramukai S, et al. Stat Med, 2015)。(2) ベイズ流臨床試験デザインの具体的方法を著書で解説した(手良向聡・金芳堂、2017)。(3) バスケット試験デザインに関する論文をレビューした上で、新規デザインを提案し、学会で発表した(手良向聡ほか・日本臨床試験学会第9回学術集会総会、2018)。(4) JCCG (Japan Children's Cancer Group)横紋筋肉腫委員会が実施する「横紋筋肉腫高リスク群患者に対する第II相臨床試験」において、PSSDを適用した。

研究成果の概要(英文)：(1) We proposed an extension of a Bayesian adaptive design denoted by the PSSD (predictive sample size selection design), to monitor efficacy, adapt the sample size during the trial and add continuous monitoring safety (Teramukai S, et al. Statistics in Medicine, 2015;34:3029-3039). (2) I published a textbook for introducing the Bayesian clinical trial design (Teramukai S. Naze Bayes-wo tsukawanainoka? Kinpodo, 2017). (3) We reviewed the basket trial design and proposed the new Bayesian design using the similarity measure among posterior distributions (Teramukai S, et al. Japan Society of Clinical Trials and Research, the 9th Annual Meeting, 2018). (4) We applied the PSSD to the phase II clinical trials for high risk rhabdomyosarcoma patients, sponsored by JCCG (Japan Children's Cancer Group).

研究分野：生物統計学

キーワード：臨床試験デザイン ベイズ流統計学 適応的デザイン 標本サイズ設定

1. 研究開始当初の背景

(1) 臨床医学は、確率と意思決定の世界であり、基礎医学での研究のように任意に条件を決めて、決定論的な解釈やアプローチが通用する分野ではない。臨床試験においては、個体のばらつきを前提とした統計的評価が必須であるため、その意思決定には確率が伴う。1950年代に臨床試験の方法論が確立して以来、統計的評価の方法として、R.A.フィッシャー、J.ネイマン、E.S.ピアソンが考案した頻度流の仮説検定・推定が主に用いられてきた。しかし最近になり、頻度流アプローチの限界が、特に意思決定への応用の難しさから指摘されるようになってきている。

(2) 研究代表者は、医療機関に所属する統計学の専門家として、ベイズ流アプローチに基づく臨床試験デザインに関するいくつかの提案を行ってきた (Teramukai S, et al. *Statistics in Medicine* 2012; 31:4243-4254, Zohar S, Teramukai S, et al. *Contemporary Clinical Trials* 2008;29:608-616)。しかしながら、我が国においては医療機関に所属する統計学の専門家が欧米に比べて明らかに不足していることもあり、特に臨床試験デザインのような実践的な方法論に関する研究は大きく遅れている。また、小規模臨床試験の計画と解析に関しては、製薬業界や規制当局 (例えば、EMA: European Medicines Agency の「Guideline on Clinical Trials in Small Populations」など) の関心も高く、本 EMA ガイドラインにおいてもベイズ流統計学利用の可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

近年、医療分野では遺伝子診断の普及、分子標的治療の開発などにより、疾患概念の細分化が進んでいる。これにより、臨床試験を実施する際に、対象となる被験者数が限られるために、統計学的評価が困難になるという状況が生まれ、今後その傾向はますます高まると推察される。ベイズ流統計学 (Bayesian Statistics) は、様々な分野において利用されているが、臨床試験分野での普及はそれほど進んでいない。本研究の目的は、ベイズ流統計学の利点を生かして、疾患データベース等を活用しながら、対象数の限られた疾患に対する小規模臨床試験の新規統計的デザインを開発することである。

3. 研究の方法

本研究計画は、PSSD (Predictive Sample size Selection Design) の多方面への拡張を基本戦略とする。特に、2 値評価項目から他の型の評価項目、および単群試験から多群試験への拡張を中心に方法論開発を行う。また、可能な限り、実際の臨床試験への適応 (計画 B) を試みる。

(1) 安全性モニタリングを伴う単群試験 (2

値評価項目) への拡張

有効性と安全性を組み合わせた評価項目のベイズ流臨床試験デザインが提唱されている (Brutti P, et al. *Stat Med* 2011)。有効性モニタリングのみを行う PSSD に安全性モニタリングを加え、動作特性を評価する。

(2) ランダム化多群試験 (2 値評価項目) への拡張

PSSD を 2 値評価項目をもつ第 II 相ランダム化多群試験デザインに拡張する。その際、標本サイズ設定と中間モニタリングの一貫性を重視する。

(3) 層別化デザイン (2 項評価項目、単群試験) への拡張

がんの第 II 相試験において、腫瘍のサブタイプを考慮した頻度流デザインがいくつか提唱されている (LeBlanc M, et al. *Clin Cancer Res* 2009, Roberts JD, et al. *Clin Cancer Res* 2011)。また、小児がんの領域でも、被験者の異質性を考慮した臨床試験デザイン (Chang MN, et al. *Stat Med* 2012) が提唱されている。ベイズ流アプローチについては、Thall PF, et al. (*Stat Med* 2003)、Wathen JK, et al. (*Stat Med* 2008) などの提案があるが、実際の適用範囲は限られているため、汎用性の高いデザインの開発を目指す。

(4) 実際の臨床試験への適用

PSSD あるいはその拡張版を事前情報が活用可能な臨床試験 (終了試験、あるいは新規試験) に適応する。

4. 研究成果

(1) PSSD に安全性モニタリングを加えた新規デザインを提案し、論文として公表した (Teramukai S, et al. *Stat Med*, 2015)。中間モニタリングを行った際に、その中間時点までの情報を用いて、その後の標本サイズを見直すというデザインは標本サイズ再設定 (sample size re-estimation) と呼ばれる。2 値評価項目の単群試験において提案されているものの 1 つがベイズ流予測標本サイズ選択デザイン (Bayesian Predictive Sample size Selection Design: PSSD) であり、その方法の概略は以下のとおりである (Teramukai, et al. *Stat Med*. 2012)。

1. 計画時に、臨床的デザイン事前分布 (臨床的に妥当と考えられるデザイン事前分布) を用いて標本サイズ N を設定するとともに、懐疑的デザイン分布 (やや保守的に見積もったデザイン事前分布) を用いて最大標本サイズ N_{max} を設定する。

2. 予測確率を用いた効果の中間モニタリングを複数回計画し、1 回目の中間モニタリングの結果に基づいて、計算された予測確率の

値から

- A) 無効のため試験を中止する
 - B) 標本サイズを N として試験を継続する
 - C) 標本サイズを N_{max} として試験を継続する
- の3つの選択肢のうち、1つを選択する。

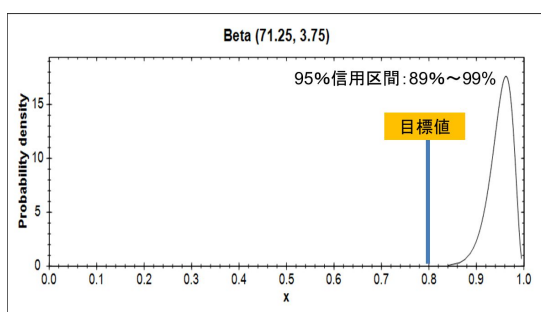
3.2 回目以降の中間モニタリングは、1 回目に選択された標本サイズ (N または N_{max}) に基づく予測確率を用いて行う。

これまでは効果または安全性の中間モニタリングのどちらかだけを考えていたが、両者を組み合わせて中間モニタリングを行う方法に拡張することも可能である。その場合は、上で述べた方法に、安全性に関する事後確率に基づく中間モニタリングを追加することになる。効果のモニタリングに比して、安全性のモニタリングをより頻回に実施したいこともあるため、それらの中間モニタリング時点は一致していなくてもよい。

(2) ベイズ流臨床試験デザインの方法、例えば、2つの事前分布アプローチを用いた標本サイズ設定をランダム化試験に適用する際の具体的方法などを著書で解説した(手良向聡・金芳堂、2017)。

(3) バスケット試験デザインに関する論文をレビューした上で、新規デザインを提案し、学会で発表した(手良向聡ほか・日本臨床試験学会第9回学術集会総会、2018)。

(4) JCCG (Japan Children's Cancer Group) 横紋筋肉腫委員会が実施する「横紋筋肉腫高リスク群患者に対する VI/VPC/IE/VAC 療法の有効性及び安全性の評価 - 第 II 相臨床試験」において、PSSD を適用した。



目標値とデザイン事前分布

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1件)

Teramukai S, Daimon T, Zohar S. An extension of Bayesian predictive sample size selection designs for monitoring efficacy and safety. *Statistics in Medicine*, 査読有, 34 巻,

2015, 3029-3039.

[学会発表](計5件)

手良向聡. 医学研究会特定主題シンポジウム 2015「臨床評価における Bayes 流接近法」, 2015.2.7, 東京.

Teramukai S. Bayesian phase II design. Pacific Rim Biostatistics Workshop, 2015.8.14, Seattle, USA.

手良向聡. ベイズ流標本サイズ設定と中間モニタリング. ARO 協議会第3回生物統計セミナー. 2015.9.18, 東京.

手良向聡. ベイズ流意思決定の基本的考え方. 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2017.7.28, 神戸.

手良向聡, 藤川桂, 横田勲, 大門貴志. 事後分布の類似度に基づいて他の層から借りる情報の量を定めるベイズ流バスケット試験デザイン. 日本臨床試験学会第9回学術集会総会. 2018.2.23, 仙台.

[図書](計3件)

手良向聡, 大門貴志 訳. 臨床試験デザイン - ベイズ流・頻度流の適応的方法. メディカル・パブリケーションズ, 2014.

手良向聡. なぜベイズを使わないのか!? - 臨床試験デザインのために. 金芳堂, 2017.

Teramukai S. Bayesian phase II single-arm designs. In: Matsui S, Crowley J, eds. *Frontiers of Biostatistical Methods and Applications in Clinical Oncology*. Springer, 2017.

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学ホームページ:

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/biostat/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

手良向 聡 (TERAMUKAI, Satoshi)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 20359798

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

大門貴志 (DAIMON, Takashi)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40372156

吉村健一 (YOSHIMURA, Kenichi)
金沢大学附属病院・特任教授
研究者番号：30415517

(4)研究協力者
なし