

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26330055

研究課題名(和文) イベント発現時間推定に競合リスクを加味した臨床試験のデザインに関する統計学的研究

研究課題名(英文) Research on design of clinical trials where competing risks should be taken into account to evaluate time to event data

研究代表者

西川 正子(Nishikawa, Masako)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：50373395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：臨床試験現場では無視できない競合リスクが存在することも多い。臨床試験において経時的データが何らかの理由により完全には観測できない場合について、何らかの理由を競合リスクとして扱い優越性試験および非劣性試験それぞれの状況設定でデザインと評価方法を検討した。被験者の便益という新たな観点から評価方法の改良を検討し、結果を国際学会などで発表した。また、入院治療においては、退院理由は軽快とは限らず、悪化や死亡もありこれらは競合リスクとなる。看護必要度と経時的理由別退院との関連性の分析に関して競合リスクを考慮した解析方法を例示し、国内外の学会で発表した。

研究成果の概要(英文)：In clinical trials, there is a problem of competing risks. Longitudinal data often suffer from missing due to several reasons. We treated such reasons as competing risks to data to be observed, and considered a trial design and methods for evaluation. We improved conventional method of evaluation by introducing a new concept of beneficial effect for patients, and reported the results at international conferences. For hospitalized patients, the reason of discharge from hospital is not always due to improved condition. Some are worsening, and others are death. These reasons are competing risks. We considered an appropriate analysis to explore the association between intensity of nursing care needs indexes and cause-specific discharge from hospital taking the competing risks into account and reported the results at international conferences.

研究分野：医学生物統計

キーワード：医療・福祉 医薬生物統計 臨床試験 医療評価 医療統計

## 1. 研究開始当初の背景

承認申請のための治験（臨床試験）の計画・実施・管理・評価は、臨床試験の実施の基準（GCP、厚生労働省令）という法的規制に基づいて厳格になされる。最近、某社の解析に統計処理上の問題が発覚し、GCPを治験以外の一般の臨床試験にも適用しようという議論が加速されている。科学面では、統計ガイドラインにおいて統計的な偏りを極力抑えること、および第1種の過誤を増大させないことを求めている。このため検定の多重性の調整が必要となり、多くの場合、治療の有効性に関する評価項目が一義的に採用され、安全性は相対的に重視されない傾向にある。その結果、例えば、関節リウマチでは、近年、生物学的製剤と呼ばれる非常に有効な治療薬が出現しているが、それらは間質性肺炎などの重篤な有害反応を頻繁に引き起こすという問題がある。

これらの問題に対処するため研究代表者らはこれまでに、有効性と安全性のバランスを医学的に勘案し、これらを定量的に統合評価する検定方法を開発してきた。平成18年度より「医学的な重要性を加味した臨床試験のデザインと評価方法に関する統計学的研究」を実施し、複数のイベント（死亡、心筋梗塞、脳卒中、心疾患の理由による入院など）の発現時間から合成されるエンドポイントについてそれぞれの項目の医学的重大さを反映した検定方法を考案し、国際学会等で発表した。平成20年度からは、その成果を発展させて、治療方法の有効性のみならず安全性をも同時に精度良く検定し得る評価方法を考案し、国際学会等で発表した。これらで用いられるイベント発現時間は、例えば、がんの再発時間は、再発が認められた最初の検査時点とその直前の検査時点の間のある時点ということしか分からないように、実際の臨床試験では正確に把握できないことが多い。そのため平成23年度より、研究代表者らはイベント発現時間が区間でしか与えられない「区間打ち切りデータ」に基づいて、有効性と安全性のバランスを勘案した信頼性の高い臨床試験の評価方法を考案し、統計解析汎用ソフトウェアRのあるパッケージの問題点と救済法について国際学会等で発表した。

上記の臨床試験において、1つのイベントに対して複数の原因やイベントタイプなどが考えられる場合、1つの原因又はイベントタイプが観測されれば、他のそれらは観測できない（観察打ち切りが起こる）場合がある。このとき、ある原因又はイベントタイプは他のそれらとリスクを競合し、競合リスク要因と呼ばれる。例えば、心血管系の疾患の治療法又は予防法の比較において、その疾患に

よる死亡時間に関心を持つが、他の理由（がん、事故など）で死亡してしまう場合があり、それにより「心血管系の疾患による死亡」は観測できなくなる。逆に、心血管系の疾患により死亡した症例では「他の理由による死亡」は観測できない。つまり「心血管系の疾患による死亡」と「他の理由による死亡」は互いに競合リスク要因である。応用分野においては、死因間の独立性を仮定した文献が多く見受けられるが、実際の死因（例：癌死、心疾患死、脳血管疾患死）は互いに独立とは言えない。また、医療行政においては、入院期間の分布を正しく評価する必要があるが、退院理由は「軽快」とは限らず、「悪化」や「死亡」もありこれらは競合リスクとなる。もし、単に入院期間を短縮することを評価してしまうと、医療の本来の目的とは乖離する。退院理由を無視して入院期間のみを評価するのは、本来の意図からはずれた評価になりかねない危険がある。「軽快」退院と「悪化」・「死亡」退院は負の相関があると考えられるが、独立性を仮定した文献が多く見受けられる。

競合リスクが存在する場合、観測可能な原因別ハザードは競合リスクのハザードの影響を受ける。一方、観測できない周辺ハザードは競合リスクの影響は受けないが、従来の解析では競合リスクの独立性が仮定されている。研究代表者らの研究により、競合リスクの独立性が満たされない場合、従来提案されている Ad hoc なログランク検定を用いた解析には重大な問題が発生することが判明している。従来は両側検定での議論が殆どであったが、研究代表者らの研究は、効果の有無を解釈する片側検定の視点に着目し、競合リスク要因の相関に依存して、検定のサイズが名目よりも甘いとは限らず、厳しすぎることもあることがわかった。また、応用現場では、原因別ハザードと周辺ハザードとの混同も多くみかけられる。従来方法として、比例ハザードモデルを用いる方法があるが、その検討も競合リスク要因に独立性を仮定した報告であった。

## 2. 研究の目的

有効で安全な最適な治療方法を確立するためには、その有効性・安全性を確認する信頼性の高い臨床試験デザイン（方法）と評価の開発が必須である。競合リスクが存在する場合のイベント発現までの時間の多くの解析方法は、競合リスク要因は独立と仮定している。しかし、競合リスク要因は互いに独立かどうかはデータで確認できず、実際には互いに独立とは考えにくいことも多い。そこで本研究では、競合リスクの存在を考慮して、イベント発現までの時間に基づいて有効性

と安全性のバランスを勘案した信頼性の高い臨床試験の評価方法を確立する。

### 3. 研究の方法

競合リスクが存在する場合の治療法の有効性・安全性の評価手法について予備研究を行った結果、周辺ハザードの比較に、一般的に用いられているログランク検定を用いた場合に評価結果の信頼性に疑問の余地があることが判明した。研究開始後に、臨床試験において経時データが何らかの理由により完全には観測できない(欠測になる)場合の評価方法が国際的に大きな問題となり、ICH 統計ガイドラインの補遺作成のワーキンググループが設置されそこでの検討課題となった。この件はこれまでも問題視されていたが、それが今回大きく取り上げられた。経時データが何らかの理由により完全には観測できない(欠測になる)場合、何らかの理由は競合リスクとして考えることができ、本研究課題でこの問題の対処方法を検討した。本研究では上記のような評価結果の信頼性保証と問題解決法の提案をするため、以下の手順で競合リスクが存在する場合の合理的な解析方法を検討した。

- (1) 従来の解析手法の種々の問題点を解決するために、まず、現在用いられている競合リスクが存在する場合の解析法をさらに詳細に分析し、関連する手法を調査した。
- (2) 複合エンドポイントの各成分への治療の影響が同じ方向であるか(脳卒中を減らす効果があって、同時に心筋梗塞も減らす効果があるか)についての検定方法に関して、検出力の高い調整方法を考案した。
- (3) 周辺ハザードの比較に一般的に用いられているログランク検定を用いた場合について、ブートストラップ法を適用することによる調整について simulation 解析プログラムを作成し、simulation による検討を行った。ブートストラップの条件を変更するなど simulation 解析プログラムを修正して改良について検討を行った。
- (4) 臨床試験において経時的データが何らかの理由により完全には観測できない(欠測になる)問題の対処法として、競合リスクになることを考慮した評価方法と臨床試験デザインを優越性試験および非劣性試験それぞれの状況設定で検討した。国際学会等で報告を行い研究者と意見交換を行った。上記の評価方法について被験者の便益という観点から新たな改良を検討した。
- (5) 治療のための入院から退院までの期間(入院期間)の評価においても、退院理由は競合リスクになる。臨床試験に適応する解析方法の参考にするために、医療評価分野で現在用いられている評価方法を調査した。競合

リスクになることを考慮した研究報告は皆無であった。競合リスク解析の改良法のテスト用及び医療評価分野への競合リスク解析方法の例題として入手可能な入院データについて調査を行った。入院期間の評価において、退院理由が競合リスクになることを考慮した解析プログラムの作成を行い、医療評価分野の入手可能な入院データを使って解析を行った。入院データに、観測が開始された時点ですでに数日から数ヶ月以上の入院をしているデータ(左トランケートデータ)が含まれている場合にも対処するような評価方法と解析プログラムを検討し、開発した解析プログラムを用いて解析を行った。

(6) 実際の臨床試験環境において競合リスクが存在する状況(試験デザインやエンドポイント等)や、関連する治療領域、関連する解析方法・試験デザイン・エンドポイント等についての最新情報を、文献や国内外の学会参加などにより適宜収集し、専門家らと意見交換などを行い提案方法の改良や本法の応用領域での普及を図った。

(7) 本研究に関連する方法を用いた疫学研究や前臨床試験についての発表を行った。本研究に関連する書籍を執筆した。

### 4. 研究成果

(1) 従来の競合リスクが存在する場合の解析手法の種々の問題点を解決するために、現在用いられているハザードや累積発現率の検定方法とモデル化等の解析法をさらに詳細に分析した。Lunn のモデルについて検討を行い、結果を国際学会で報告した。

(2) 複合エンドポイントの各成分への治療の影響が同じ方向であるか(脳卒中を減らす効果があって、同時に心筋梗塞も減らす効果があるか)についての検定方法に関して、検出力の高い調整方法を考案した。

(3) 競合リスクが存在する場合に、周辺ハザードの比較に一般的に用いられるログランク検定について、ブートストラップ法を適用することによって、有意水準の調整を検討した。simulation 解析プログラムを作成し、注目するイベントおよび競合リスク要因の周辺ハザード比の設定を変えながら、ブートストラップ法を適用することによって、simulation により競合リスクの影響の調整について検討を行った。ブートストラップの条件を変更するなど新たな改良方法を考案し、解析プログラムを修正した。それにより、周辺ハザードの比較にログランク検定を利用した場合の性能改良を検討した。

(4) 臨床試験において血糖値や血圧値などの経時的データが何らかの理由により完全には観測できない(欠測になる)場合の評価方法を、競合リスクが存在する場合の考え方

を応用して検討した。イベントを「軽快・改善」とし、「軽快・改善」を客観的に定義し、何らかの理由で欠測になることを競合リスクとして取り扱う評価方法と臨床試験デザインを優越性試験および非劣性試験それぞれの状況設定で検討し、結果について国際学会等で報告を行った。

この評価方法に、被験者の便益という新たな観点から評価方法の改良を検討した。この方法は、有効性と安全性のバランスを便益という視点で勘案できる。非劣性試験の設定で結果をまとめ国際学会で発表した。

(5) . 治療のための入院から退院までの期間(入院期間)の評価において、現在用いられている評価方法を調査した。退院理由(例: 軽快, 悪化, 死亡)が競合リスクになることを考慮した研究報告は皆無であった。関連分野に競合リスクになることを考慮した適切な解析事例を提示することも重要と考え、医療評価分野への競合リスク解析方法の例題として入手可能な入院データについて調査を行った。

入院期間の評価で退院理由が競合リスクになることを考慮した解析プログラムの作成を行い、大規模な入院データについても解析可能な準備をした。入手可能であった大規模入院データを使って、開発した解析プログラムを用いて理由別累積退院率の解析を行った。このデータには、臨床試験では通常見られないような、観測が開始された時点ですでに数日から数ヶ月以上の入院をしているデータ(左トランケートデータ)も含まれていた。一方、臨床研究では左トランケートデータは珍しくないが、これらのデータが必ずしも適切に利用されているわけではない。関連分野に適切な解析事例を提示することも重要と考え、左トランケートデータがある場合にも正確に対処するような評価方法と解析プログラム等を検討した。看護必要度と理由別退院との関連性を検討する解析プログラムを作成し、その結果を踏まえ学会発表などとおして当該分野の専門家にも本方法の有用性を広めた。

(6) . 本研究に関連する書籍を執筆した。

(7) . 位置付けとインパクト、今後の展望

上述したような位置付けのほか、臨床試験における欠測値になる場合の対処として、被験者の便益という新たな観点から評価方法の改良を行い提案した方法は、もっと汎用性の高い応用も可能である。たとえば、最近提示された糖尿病の治療ガイドラインでは、高齢・非高齢など患者背景によってHbA1c値の治療目標が多少変更された。従来の考え方の延長では高齢・非高齢別々の臨床試験が必要になる可能性が高いが、被験者の便益という患者の観点をとり入れた提案方法を用いれ

ば同一の臨床試験で統合評価が可能となり、被験者の集積も早くなる。患者にとって真に有用な治療を見極めるまでの時間と労力が短縮できることが示唆される。

看護必要度と理由別退院との関連性の結果により、看護必要度は軽快退院を薦める基準として利用可能であることが示唆された。提示したような看護必要度の利用をすることで、病院管理側としては病院の人員配置管理などを効率的・計画的に行える。行政側としては、不必要な入院継続が短縮される可能性も高く、保険医療費の高騰抑制に資する可能性が高い。提示した分析を疾患別や治療法別に行うなど詳細な検討がなされて結果が公開されていけば、患者自身や国民が治療を選択する際に費用対効果の観点から検討する一助となると考えられる。

## 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 2 件)

Kiyomi F, Nishikawa M, Yoshida Y, Noda K. Comparison of intra-individual coefficients of variation on the paired sampling data when inter-individual variations are different between measures. BMC Research Notes 2016; 9: 115. DOI 10.1186/s13104-016-1912-y.

Abe T, et al. Takayuki Abe, Kiyozo Morita, Gen Shinohara, Kazuhiro Hashimoto and Masako Nishikawa. Synergistic effects of remote preconditioning with terminal blood cardioplegia in an in vivo piglet model. European Journal of Cardio- Thoracic Surgery 2017; 52: 479-484.

[学会発表](計 9 件)

Otaga M, Nishikawa M, Tsutsui T. Analysis of cause-specific hazards for discharge of hospitalized patients in acute phase hospitals in Japan using intensity of nursing care needs indexes as time-dependent variables. IBC 2018 (*XXXth International Biometric Conference*). XXIX<sup>TH</sup> INTERNATIONAL BIOMETRIC CONFERENCE, Barcelona, Spain, 8-13 July 2018.  
Nishikawa M, Otaga M, Tsutsui T. Analysis of cause-specific hazards using time- dependent variables and delayed entry for discharge in hospitalized patients in Japan's acute hospital- Utilization of intensity of

nursing care needs indexes -. 2017  
Chinese Statistical Association  
(Taiwan) - Korean Statistical Society  
- Japanese Statistical Society  
International Statistical Symposium.  
桃園市, 台湾, 2017.12.8.

西川正子, 大畠賀政昭, 筒井孝子. 看護  
必要度データを用いた急性期医療機関に  
おける入院患者の退院理由別予測の検討.  
第76回日本公衆衛生学会, 鹿児島市  
2017.10.31 -11.2. 日本公衆衛生雑誌  
60,10:p264.

Nishikawa M, Kiyomi F, Tango T . New  
concept of non-inferiority test from  
the point of effectiveness when  
longitudinal data may be missing. IBC  
2016 (XXVIIIth International  
Biometric Conference). Victoria,  
British Columbia, Canada, July 10-15  
2016. [Web Author search]

清見文明, 西川正子, 吉田陽一郎, 野田  
慶太. 個体内変動係数の比較: 対応のある  
データで個体間変動が Measure 間で異  
なる場合. 日本計算機統計学会第 30 回大  
会 2016 年 5 月 19 - 20 日, 京都.

Nishikawa M. Primary effectiveness  
analysis when longitudinal data may  
not be followed completely. ISCB 2015  
(36<sup>th</sup> Annual Conference of the  
International Society for Clinical  
Biostatistics). Utrecht, Aug.23-27  
2015. [CD Author search]

Nishikawa M, Kiyomi, Tango T. Primary  
effectiveness analysis in non-  
inferiority study when longitudinal  
data may be missing. EARBC 2015 (East  
Asia Regional Biometric Conference  
2015). Fukuoka, Dec.20-22 2015. [East  
Asia Regional Biometric Conference  
2015 Program & Abstract; 61]

西川正子, 森川敏彦. 部分区間打ち切り  
データに対する 'IntCox' の適用の問題  
について. 日本計算機統計学会 第 28  
回シンポジウム. 2014.11.14 - 15. 沖縄  
県.

Matsuba, Nishikawa, Yokoyama. The  
analysis of multiple events in cohort  
study. XXVII International Biometric  
Conference. Florence, Italy, July 6-11  
2014.

〔図書〕(計 5 件)

西川正子. 競合リスク. 丹後俊郎, 松井  
茂之, 編集. 新版 医学統計学ハンド  
ブック. 東京: 朝倉書店; p.211-214.

西川正子. 有害事象の経時的発現状況の推

測. 丹後俊郎, 松井茂之, 編集. 新版 医  
学統計学ハンドブック. 東京: 朝倉書店;  
p.214-216. 2018.

西川正子. 区間打ち切りデータの解析.  
丹後俊郎, 松井茂之, 編集. 新版 医学  
統計学ハンドブック. 東京: 朝倉書店;  
p.207-210. 2018.

西川正子. 有害事象と副作用. 丹後俊郎,  
松井茂之, 編集. 新版 医学統計学ハン  
ドブック. 東京: 朝倉書店; p.468-471.  
2018.

西川正子. 「統計学ワンポイントシリーズ」  
Kaplan Meier 推定 生存率関数の推定 .  
鎌倉稔成編集委員長. 東京: 共立出版株式  
会社; 2018.

〔その他〕

西川正子. 臨床試験の ABC(I) 優越性試験と  
非劣性試験とは. ドクターサロン  
2016;60:381-5.

西川正子. 臨床試験の ABC(II) 生存時間分析  
とは. ドクターサロン 2016;60:440-5.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西川 正子 ( NISHIKAWA MASAKO )  
東京慈恵会医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 50373395

### (2) 研究分担者

筒井 孝子 ( TSUTSUI TAKAKO )  
兵庫県立大学・経営研究科・教授  
研究者番号: 20300923  
大畠賀 政昭 ( OTAGA MASA AKI )  
国立保健医療科学院・医療・福祉サービ  
ス研究部・主任研究官  
研究者番号: 90619115

### (3) 連携研究者

該当なし

### (4) 研究協力者

該当なし