

令和元年5月23日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00049

研究課題名(和文) 希少疾病用医薬品等の開発における検証的試験デザインと統計解析に関する研究

研究課題名(英文) On the clinical trial design and statistical analysis in development of orphan drug for rare diseases

研究代表者

飛田 英祐 (Hida, Eisuke)

大阪大学・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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究における成果として、非劣性試験を中心としたSCTsに対する新たな試験デザイン・評価法を提案した。特に、非劣性試験における分析感度は、直接評価できる内部コントロールがないため外部情報から判断せざるを得ない。そこで、分析感度を保証した下で適切に非劣性の評価が可能となる2通りの方法を提案した。1つは、プラセボ群を含む3群非劣性試験デザインとその解析法、症例数設計法を提案し、その成果はPharmaceutical Statisticsで公表した。もう1つは、Network Meta-Analysisを用いて間接的に分析感度を評価する方法について検討を行い、国内外の学会等で報告を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、SCTsという適切な規模での臨床試験の実施が困難な場合における問題点を解決する新たな臨床試験デザインを提案することが目的である。非劣性試験はSCTsにおいても重要な比較デザインであり、非劣性試験が有する問題点である分析感度の保証に関しての新たなアプローチの提案は、SCTsに限定されることなく全ての疾患領域において、新治療薬に対する有効性を適切に評価することが可能なアプローチである。したがって、本研究により提案法を利用することで、画期的な治療の開発期間が短縮でき、有用な治療が早期承認されることに繋がることが予想される。

研究成果の概要(英文)：As a result of this research, a new trial design and evaluation method for SCTs focusing on non-inferiority trials was proposed. In particular, assay sensitivity in non-inferiority trials must be evaluated from external information, because there is no internal control that can be evaluated directly. Therefore, we proposed two methods that can evaluate non-inferiority with the assay sensitivity. One is the proposal of the analysis method and the sample size calculation for the 3-arm non-inferiority trial including the placebo group. The results were published in Pharmaceutical Statistics. The other is the consideration of the method to evaluate the analysis sensitivity indirectly using Network Meta-Analysis, we reported the results at domestic and international conferences.

研究分野：生物統計学

キーワード：small clinical trial 臨床試験デザイン 分析感度 非劣性試験 Network Meta-Analysis

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発では、通常は検証的試験(第III相試験)において、統計学的な検証仮説(臨床試験の目的に直結した治療効果(有効性/安全性)を証明するため仮説)を証明する必要がある。しかし、そもそも対象となる患者数が少ない場合(国内対象患者数が5万人未満の希少疾病領域)や、小児患者のように患者数は多いものの臨床試験の負担が多くて臨床試験への参加が予定通りに進まない場合のように適切な症例数での試験実施が不可能な場合がある。このような被験者収集が極めて困難な状況において、検証仮説に対して何らかの結論を得るための臨床試験が Small Clinical Trials (SCTs) とされている。SCTs に関しては、IOM (Institute of medicine) が 2001 年に発出したレポートや欧州規制当局のガイドライン等に、試験デザインや統計解析が例示されているが、通常の臨床試験の枠組みと比べ革新的な方法論が提案されている訳ではない。特に、希少疾患への医薬品開発や臨床研究は所謂アンメット・メディカルニーズ(未充足の医療ニーズ)であるものの、SCTs による薬効評価法は未だに十分に整理されていない現状であり、国際的にも医薬品開発の遅れに対する早急な整備が求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、被験者収集が極めて困難な状況の中で、検証仮説に対して何らかの結論を得るための臨床試験である SCTs に対して、臨床試験を計画する時点で有している疾患の経時的な状態変化や新規治療法の情報を最大限に利用するベイズ統計学や臨床試験の外部情報を統合する手法などに基づき、少数例の被験者でも十分な精度での治療効果を推定できる新たな臨床試験デザインと評価方法の開発を目的とする。

本研究により、難病・希少疾病領域等での新治療薬に対する有効性及び安全性が適切に証明され、画期的な治療の開発期間が短縮でき、有用な治療が早期承認されることに繋がること予想される。

3. 研究の方法

対象患者数が限定された SCTs で、試験計画時までの事前情報を最大限に利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開発する。

(1) 既存の SCTs の臨床試験デザイン、評価方法等の調査・把握

公表文献の調査: SCTs に関する公表論文の調査と内容の確認、及び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の議論を検討する。

既承認の医薬品での SCTs 臨床試験デザイン、評価方法等の調査: 公開資料(PMDA 審査報告書/申請資料、米国 FDA、欧州 EMA の医薬品承認情報)を利用し、既承認の難病・希少疾病用医薬品における試験デザイン、評価項目、症例数、評価方法等の調査を行う。

SCTs 臨床試験デザイン、評価方法の分類: SCTs に関する収集情報から、SCTs の臨床試験デザインが症例報告からランダム化比較試験まで幅広いデザインで実施されているため、潜在的な患者数、特定の疾患領域ごとに検討を行うためのグループ化を行う。

(2) SCTs に対する新たな試験デザイン・評価手法の開発

分析感度を保証した下での治療効果の検証法の提案: 対象患者数が少数であるため並行群間比較試験の実施が不可能と考えられる疾患領域において、分析感度を保証した下での比較デザインを既存の情報と試験で得られる情報を利用し、かつ統一的な評価が可能となる Bayes 法とは異なる合理的な改良法について検討を行う。既存情報と試験情報の相関のある 2 変量正規分布の確率点を利用し、分析感度を保証した下で治療効果を検証するための必要最小症例数を理論的に導出する方法を検討する。

提案手法の適切性に関する検討: 国内外での臨床試験や医学統計に関する学会に参加し、最新の動向の情報収集を行うとともに、提案する試験デザイン・評価方法に関する報告を行い、新たな課題や修正点をフィードバックする。

(3) 提案手法の妥当性の確認

必要最小症例数の理論的な導出が困難であるため、effect size を見積り、有意水準を与えた下での検出力と各群への症例数のバランスを保ちながら数値的なライン・サーチ法により、総症例数が最小となる最適な目標症例数を設定する方法を検討する。

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、数値的な検討として、既承認の医薬品における治験成績を利用し、現実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、その挙動や性能を評価する。

提案する方法の性能が明確になった段階で、従来から SCTs で報告されている試験デザインや評価方法との性能比較を現実に近い SCTs の設定の下でシミュレーションにより行い、試験の効率性やエビデンスレベル、規制当局における承認審査の視点から適切性を評価する。

(4) 結果の公表と実際の SCTs への適応:

上記の内容を纏め、国内外の生物統計学の学術誌に投稿するとともに、提案したデザインで実際の SCTs を実施するための実施計画書を医学系研究者と協力して策定し、臨床試験を実施する。

4. 研究成果

本研究における成果として、SCTs に対する新たな試験デザイン・評価手法を提案した。

(1) プラセボ群を含む3群での非劣性試験デザイン

非劣性試験は SCTs においても重要な比較試験であるが、非劣性マージンの設定方法と有効な治療と無効な治療を区別する能力である分析感度の保証が重要な問題とされている。分析感度の保証について、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])。そこで、直接的に内部妥当性を評価するため試験治療、標準治療に加えてプラセボを含めた3群での非劣性試験デザイン (Gold Standard Design と呼ばれている) が提案されている (ICH E10 [1], ICH E9 [2], EMEA ガイドライン [3], FDA ガイダンス [4])。

3群非劣性試験では、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を証明することが可能であり、そのためには、治療効果に関するパラメータ (試験治療群: θ_T , 対照治療群: θ_C , プラセボ群: θ_P) と事前に臨床的に設定した非劣性マージン $\Delta (>0)$ との間に、 $\theta_T > \theta_C - \Delta > \theta_P$ の大小関係が成り立つ必要がある (Hida & Tango 2011, 2013 [5], [6])。つまり、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を証明する仮説検定問題としては、

$$\begin{aligned} H_0: \theta_T \leq \theta_C - \Delta \quad \text{vs.} \quad H_1: \theta_T > \theta_C - \Delta \\ K_0: \theta_C \leq \theta_P + \Delta \quad \text{vs.} \quad K_1: \theta_C > \theta_P + \Delta \end{aligned}$$

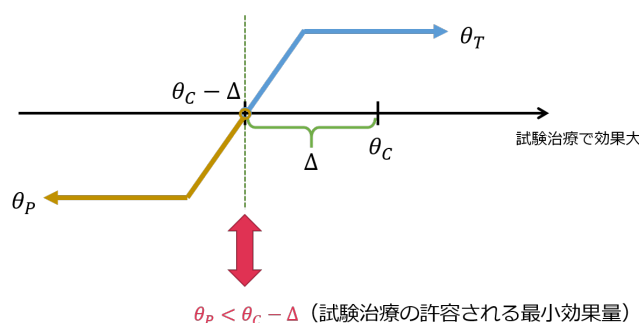
の2つの帰無仮説 (H_0, K_0) を同時に有意水準 $\alpha/2$ で棄却することに帰着できる。仮説 H は通常の2群での非劣性の仮説と同じである。

一方、仮説 K は分析感度の保証として、非劣性試験における試験治療に許容される最小の効果量である $\theta_C - \Delta$ が、プラセボの効果 θ_P を上回ることを仮説である。

この3群非劣性試験デザインである Gold Standard Design については、非劣性マージンを事前に決める臨床的に意味のない値として設定する Fixed margin methods と、非劣性試験で推定される対照治療とプラセボの群間差 (計画時点では未知) と事前に決める割合 f ($0 < f < 1$) の積で設定する Fraction margin methods があり、その多くの研究報告は Fraction margin methods である。しかし、通常の2群での非劣性試験では Fixed margin methods による非劣性マージンの設定が一般的であることから、3群へも自然な拡張として考えることができる。

本研究では、主要評価項目がイベント発現期間などの生存時間データに対して、Fixed margin methods による3群での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試験デザインについて、解析方法と必要となる症例数の設定方法を新たに提案し、現実の臨床試験データを利用したシミュレーションによる性能を評価した。

本研究成果については、Pharmaceutical Statistics. 2018. 17: 489-503.[7] に掲載されるとともに、XXIXth International Biometric Conference. 2018 (Barcelona, Spain)にて、報告を行った。



参考文献

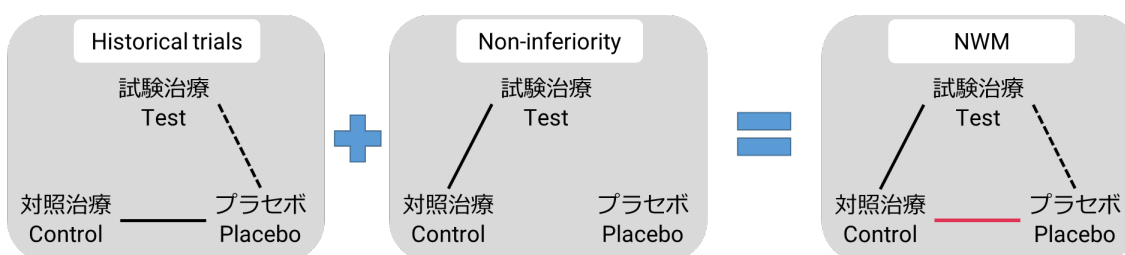
- [1] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000.
- [2] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.
- [3] Guideline on the choice of the non-inferiority margin (Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99). 2005.
- [4] Guidance for Industry. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. FDA. 2016.
- [5] Hida E. & Tango T. On the three-arm non-inferiority trial including a placebo with a prespecified margin. Statistics in Medicine. 2011; 30(3): 224-231.
- [6] Hida E. & Tango T. Three-arm noninferiority trials with a prespecified margin for inference of the difference in the proportions of binary endpoints. Journal of Biopharmaceutical Statistics. 2013; 23(4): 774-789.
- [7] 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.

(2) Network Meta-Analysis を用いた非劣性試験デザイン

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 (1) で検討したプラセボを含めた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。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、SCTs 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) を用いる方法を検討した。Lin. et.al, 2016 [8], Schmidli H. et al., 2013 [9]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、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、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、NWM を利用して $\theta_{C-\Delta} > \theta_P$ の大小関係を間接的に推定する方法を提案した。



現在までに、実際の臨床試験成績を利用した様々なシナリオの下でシミュレーションによる提案方法の妥当性と適切性について検討を行っている。例えば、対照治療とプラセボとの historical data と非劣性試験の NWM による $\theta_{C-\Delta} > \theta_P$ の検出力は名目の水準に近い値となる一方で、試験治療とプラセボとの historical data と非劣性試験では $\theta_{C-\Delta} > \theta_P$ の検出力が約 20~25% となる。この結果は、通常の 2 群での非劣性試験では分析感度が保証されていない可能性が高いことを示しており、適切に非劣性を証明し、非劣性試験から試験治療の効果を証明する際には、何らかの追加条件あるいは検討が必要となることを示唆していることが分かった。本研究成果の論文化については、さらなる検討が必要であるものの、これまでの進捗状況等については、国内外の学会等で報告を行った。

参考文献

- [8] 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.
- [9] 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.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Nomura A, Tateno H, Masaki K, Muto T, Suzuki S, Satake K, Hida E, Fukunaga K. A Novel Smoking Cessation Smartphone App Integrated With a Mobile Carbon Monoxide Checker for Smoking Cessation Treatment: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*. 査読有り, Vol.8(2), e12252, 2019, 1-10. doi: 10.2196/12252.

Hida E, Tango T. Design and analysis of a three-arm non-inferiority trial with a pre-specified margin for the hazard ratio. *Pharmaceutical Statistics*. 査読有り, Vol.17(5), 2018, 489-503. doi: 10.1002/pst.1875.

Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Oda N, Kishimoto S, Hashimoto H, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Hida E, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Yusoff FM, Noma K, Kuwahara Y, Matsubara A, Higashi Y. Endothelial dysfunction, abnormal vascular structure and lower urinary tract symptoms in men and women. *International Journal of Cardiology*. 査読有り, Vol.261(15), 2018, 196-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.041.

Ikawa F, Abiko M, Ishii D, Ohshita J, Matsushige T, Okazaki T, Sakamoto S, Hida E, Kobayashi S, Kurisu K. Analysis of outcome at discharge after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Japan according to the Japanese stroke databank. *Neurosurgical Review*. 査読有り, Vol.41(2), 2018, 567-574. doi: 10.1007/s10143-017-0894-0.

Tsubokawa N, Tsutani Y, Miyata Y, Handa Y, Misumi K, Hanaki H, Hida E, Okada M. Segmentectomy Versus Lobectomy for Radiologically Pure Solid Clinical T1a-bN0M0

Lung Cancer. World Journal of Surgery. 査読有り, Vol.42(8), 2018, 2493-2501. doi: 10.1007/s00268-018-4514-0.

Morimoto C, Hida E, Shima K, Okamura H. Temporal Processing Instability with Millisecond Accuracy is a Cardinal Feature of Sensorimotor Impairments in Autism Spectrum Disorder: Analysis Using the Synchronized Finger-Tapping Task. Journal of Autism and Developmental Disorders. 査読有り, Vol.48(2), 2018, 351-360. doi: 10.1007/s10803-017-3334-7.

Maruhashi T, Iwamoto Y, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Aibara Y, Yusoff FM, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Goto C, Hida E, Higashi Y. Interrelationships Among Flow-Mediated Vasodilation, Nitroglycerine-Induced Vasodilation, Baseline Brachial Artery Diameter, Hyperemic Shear Stress, and Cardiovascular Risk Factors. Journal of the American Heart Association. 査読有り, Vol.7(1), 2018, 1-9. doi: 10.1161/JAHA.117.006797.

Matsui S, Kajikawa M, Hida E, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Oda N, Kishimoto S, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Yusoff FB, Noma K, Higashi Y. Optimal Target Level of Low-density Lipoprotein Cholesterol for Vascular Function in Statin Naive Individuals. Scientific Reports. 査読有り, Vol.7, 2017, 1-10. doi: 10.1038/s41598-017-09043-1.

Morimoto H, Kajikawa M, Oda N, Idei N, Hirano H, Hida E, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Aibara Y, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Ukawa T, Tsuji T, Higashi Y. Endothelial Function Assessed by Automatic Measurement of Enclosed Zone Flow-Mediated Vasodilation Using an Oscillometric Method Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events. Journal of the American Heart Association. 査読有り, Vol.5(12), 2016, 1-9. doi: 10.1161/JAHA.116.004385.

〔学会発表〕(計 6件)

飛田英祐. RWD を用いた非劣性の検証について. RIMS 共同研究 最尤法とベイズ法. 2019. March 6-8. Kyoto.

Hida E, Tango T. One approach to the assurance of assay sensitivity in non-inferiority trials with network meta-analysis. The Joint International Society for Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference. 2018 August 26-30. Melbourne, Australia.

Hida E, Tango T. Consideration of three-arm non-inferiority trial design and analysis with a pre-specified margin for a survival endpoint. XXIXth International Biometric Conference. 2018 July 8-13. Barcelona, Spain.

Hida E, Tango T. The design of non-inferiority trial using Network Meta-Analysis to assess the assay sensitivity. Joint Conference on Biometrics & Biopharmaceutical Statistics 2017. 2017 August 28 – September 1, Vienna, Austria.

Hida E, Yamaoka K, Tango T. Consideration of hybrid non-inferiority trials design using Network-Meta-Analysis. 38th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics. 2017 July 9-13. Vigo, Spain.

飛田英祐, 丹後俊郎. Network-Meta-Analysis を利用した非劣性試験デザインの検討. 2017 年度 日本計量生物学会年会. 2017. March 16-17.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 丹後 俊郎

ローマ字氏名 : (TANGO toshiro)

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。