

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K11194

研究課題名(和文) ベイズ流意思決定に基づく適応的な医療技術評価法の開発

研究課題名(英文) Adaptive development of medical technology assessment based on Bayesian decision making

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：オリジナルな発想に基づく新規バスケット試験デザインの開発を行い、公表した(Biometrical Journal 2020;62:330-338.)。希少疾患を対象としたベイズ流臨床試験デザインに関する総説を公表した(計量生物学、薬理と治療、医学のあゆみなど多数)。また、ベイズ流臨床試験デザイン標本サイズ設定(2値変数、単群)を簡便に行えるツール(R Shinyアプリケーション利用)を開発し、京都府立医科大学生物統計学教室ホームページに公開した。希少疾患の臨床試験の事後的解析にベイズ流の方法を活用した事例を公表した(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、医療分野では診断技術の進歩、標的治療の開発により、疾患概念の細分化が進んでいる。これにより、臨床試験の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強くなると推察される。このような状況において、特に探索的臨床試験で効率よく医療技術を評価することは大きな意義がある。そこでは古典的な方法(主に頻度流統計学に基づく方法)を超えたアプローチが必要である。本研究において、医薬品・医療機器・再生医療製品など多様な先端医療技術を正しく評価するために、ベイズ流統計学に基づく意思決定を適応的に用いる臨床試験デザインの開発を行った。

研究成果の概要(英文)：We proposed a novel basket trial design "A Bayesian basket trial design that borrows information across strata based on the similarity between the posterior distributions of the response probability" (Biometrical Journal 2020;62:330-338.). Review articles for Bayesian adaptive design in small clinical trials were published (Yakuri to Chiryō 2021;49(suppl.1):s9-s11, Igaku no Ayumi 2022;280(5):428-434). Also, we developed the web application (R Shiny) for Bayesian clinical trial design (<https://www.kpum-biostat.jp/calculation/>). The real world application for Bayesian analysis in rare disease was published (Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science 2019;50:770-778.).

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 中間モニタリング 希少疾患 バスケット試験

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近年、医療分野では診断技術の進歩、標的治療の開発により、疾患概念の細分化が進んでいる。これにより、臨床試験の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強くなると推察される。このような状況において、特に探索的臨床試験（主に第Ⅰ相、第Ⅱ相）で効率よく医療技術を評価することは大きな意義がある。このような制約のある臨床試験においても何らかの意思決定を行うためには、古典的な方法（主に頻度流の方法）を超えたアプローチが必要である。

- (1) 近年、大学などの研究機関で行われているトランスレーショナル・リサーチ（基礎医学から臨床医学への橋渡しを行う研究）においては、革新的な診断・予防・治療法の臨床開発が盛んである。新規医療技術を開発するためには、限られた対象数でしか臨床試験が実施できない状況でも、臨床試験を実施して評価を行い、何らかの意思決定を行わなければならない。しかも、臨床試験の被験者数は少ないほどよく、意思決定は早く正確であるほどよい。このような状況においては、個々の目的に合わせた最適な臨床試験デザインの選択が重要である。研究代表者は、10年以上前からベイズ流意思決定に基づく適応的臨床試験デザインの研究を行ってきた。特に、2012年に我々が提案した PSSD (Predictive Sample size Selection Design) は、計画段階で2つの標本サイズを設定し、臨床試験の中間段階で、ベイズ流予測確率に基づいて、その後の標本サイズを選択する適応的デザインである。ただし、これは2値評価項目の単群臨床試験にのみ適用できる方法であり、この一貫したベイズ流意思決定方式を多様な評価項目（連続尺度、時間イベント尺度）や試験デザイン（多群試験、外部対照試験など）に拡張する必要がある。
- (2) 頻度流アプローチの特徴は、デザインと解析の一貫性にあり、検証的臨床試験のデザインに適している。しかしながら、外部情報を正式に取り込んで意思決定を行うことができないという大きな欠点を有する。一方、ベイズ流アプローチの利点は、外部情報を自然な形で明示的に意思決定に取り込むことができるという点にある。従って、本研究では主に探索的臨床試験デザインの開発を目指す。希少疾患においては、大規模な検証的臨床試験自体が困難であり、下図のように、臨床試験の中間データに外部情報を統合しながら、効率的に試験を進めていくベイズ流適応的デザインが有用と考える。このような戦略により、臨床試験の計画・解析段階において疾患レジストリデータベースや観察研究のデータを利用すること、臨床試験の実施段階において外部の情報を利用して適応的にデザインを最適化すること、最終的にはメタアナリシスの手法を用いてすべてのデータを統合することにより、最新の情報を診療ガイドライン等に反映することが可能になる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、医薬品・医療機器・再生医療製品など多様な先端医療技術を正しく評価するために、ベイズ流統計学に基づく意思決定を適応的に用いる臨床試験デザインを開発することである。

3. 研究の方法

主に探索的臨床試験に焦点を当てて、新しい臨床試験のデザインおよびそれらを実装するツールの開発を行う。具体的には、以下のテーマについて取り組む。

テーマ1：バスケット試験デザインの開発

がんの分子標的薬の第Ⅱ相単群試験において、がん腫/サブタイプを層とした頻度流/ベイズ流デザインがいくつか提案されている。それらを参考に、より簡便、柔軟かつ効率的なベイズ流の試験デザインを開発する。

テーマ2：中間モニタリング方法の開発

小規模臨床試験に中間モニタリングを導入した場合の各手法の動作特性を明らかにし、できるだけ効率的に試験の早期中止を行えるようなデザインの評価および開発を検討する。ここでは、頻度流の方法（逐次検定など）とベイズ流の方法（事後確率、予測確率に基づく方法）を比較してより効率のよい方法を選択することも必要となる。

テーマ3：既存データの利用方法に関する研究

臨床試験における既存データの利用に関する統計的方法論については、ベイズ流の枠組みで様々な提案があるが、実際のデータに適用された事例はそれほど多くない。まずは、実際の臨床試験に適用する際の課題について整理する。その上で、臨床試験のデザイン段階で既存データ（疾患レジストリデータなど）を利用するための条件について具体的な事例を用いて検討する。

4. 研究成果

テーマ1：新規バスケット試験デザインの開発を行い、Joint International Society of Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference 2018, Melbourne, 2018.8.26-30 において発表した。論文としては「A Bayesian basket trial design that borrows information across strata based on the similarity between the posterior distributions of the response probability」を2019年10月に公表した（Biometrical Journal 2020;62:330-338.）

テーマ2：アダプティブデザイン・ベイズ流アプローチについては、「小児がん領域のベイズ流臨床試験 - 事例紹介 . AMED 合同シンポジウム「これからの臨床試験：新機軸の展開」(WEB 開催). 2020.12.8.」および「小規模臨床試験デザイン . 第12回日本臨床試験学会学術集会総会シンポジウム(WEB 開催). 2021.2.12.」において発表し、多くの専門家と議論を行った。AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業（研究代表者：平川晃弘）と共同策定した「希少疾患領域の臨床試験におけるベイズ流アプローチの適用に関する基本指針」を日本語および英語の雑誌において公表した（薬理と治療（日本臨床試験学会誌 21） 2021;49 (suppl.1):s72-s79.、Pharmaceutical Statistics 2022;21:691-695.）。希少疾患を対象とした小規模試験デザインおよびベイズ流臨床試験デザインに関する総説を公表した（薬理と治療（日本臨床試験学会誌 21） 2021;49 (suppl. 1):s9-s11.、医学のあゆみ「現代の臨床研究のための統計学 2022」. 2022;280(5):428-434.）。また、ARO 協議会学術集会セミナーにおいて「ベイズ流統計学を用いた臨床試験デザイン」に関する発表を行い、専門家と議論を行った。特に JCCG（日本小児がん研究グループ）が実施中の臨床試験の中間モニタリングにベイズ流の方法を適用した事例は今後の発展が期待できる。アダプティブデザインに関して「プレジジョンメディシンに向けた適応的デザイン . Precision Medicine 2020;3:1202-1205.」を公表した。また、ベイズ流標本サイズ設定（2 値変数、単群）を簡便に行えるツール（Shiny アプリケーション利用）を開発し、教室 HP（<https://www.kpum-biostat.jp/calculation/>）に公開した。

テーマ3：既存データの利用法に関する研究については、希少疾患の臨床試験の事後的解析にベイズ流の方法を活用した事例が「再生医療製品におけるレギュラトリーサイエンスの要諦」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌に掲載された。実践においては、2つの臨床試験において、ベイズ流のデザインを考案した（両方とも AMED からの資金を得て実施中）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 平川晃弘、佐藤宏征、井桁正亮、藤川桂、堀口剛、大門貴志、手良向聡	4. 巻 49
2. 論文標題 希少疾患領域の治験におけるベイズ流アプローチの利用可能性と留意事項	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬理と治療（日本臨床試験学会誌）	6. 最初と最後の頁 s72-s79
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 手良向聡	4. 巻 49
2. 論文標題 小規模臨床試験デザイン	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬理と治療（日本臨床試験学会誌）	6. 最初と最後の頁 s9-s11
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 手良向聡	4. 巻 49
2. 論文標題 生物統計学の制度化と臨床試験の質の向上	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬理と治療（日本臨床試験学会誌）	6. 最初と最後の頁 s105-s114
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 手良向聡	4. 巻 280
2. 論文標題 ベイズ流統計学の臨床試験への応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 4280434
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 Hirakawa A, Sato H, Igeta M, Fujikawa K, Daimon T, Teramukai S.	4. 巻 21
2. 論文標題 Regulatory issues and the potential use of Bayesian approaches for early drug approval systems in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Statistics	6. 最初と最後の頁 691-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pst.2192.	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 手良向聡	4. 巻 41
2. 論文標題 臨床試験におけるランダム化の意義と限界	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 37-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5691/jjb.41.37	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 堀口剛、藤川桂、手良向聡	4. 巻 3
2. 論文標題 プレジジョンメディシンに向けた適応的デザイン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1202-1205
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 Fujikawa K, Teramukai S, Yokota I, Daimon T	4. 巻 62
2. 論文標題 A Bayesian basket trial design that borrows information across strata based on the similarity between the posterior distributions of the response probability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biometrical Journal	6. 最初と最後の頁 330-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bimj.201800404.	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 手良向聡	4. 巻 24
2. 論文標題 試験統計家の責任と役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 薬剤疫学	6. 最初と最後の頁 79-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3820/jjpe.24.79	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 尾前薫、山本健策、手良向聡、福島雅典	4. 巻 50
2. 論文標題 再生医療製品におけるレギュラトリーサイエンスの要諦	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	6. 最初と最後の頁 770-778
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 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 手良向聡	4. 巻 56
2. 論文標題 希少がんに対する臨床試験デザイン	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児血液・がん学会誌	6. 最初と最後の頁 425-428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11412/jspho.56.425	査読の有無 無
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 山川直利、手良向聡、八田朋大、漆原尚巳	4. 巻 50
2. 論文標題 日米における適応的デザインを用いた臨床試験の現状	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床薬理	6. 最初と最後の頁 149-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3999/jscpt.50.149	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 平川晃弘、浅野淳一、佐藤宏征、手良向聡	4. 巻 39
2. 論文標題 マスタープロトコルに基づくがん臨床試験	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 85 ~ 101
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 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 平川晃弘、浅野淳一、佐藤宏征、橋本大哉、手良向聡	4. 巻 39
2. 論文標題 がん臨床試験におけるベイズ流バスケットデザインの理論と実装	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 103 ~ 122
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 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 Hirakawa A, Asano J, Sato H, Teramukai S	4. 巻 12
2. 論文標題 Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Contemporary Clinical Trials Communications	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.conctc.2018.08.009	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 ベイズ流統計学を用いた臨床試験デザイン
3. 学会等名 ARO協議会第8回学術集会セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 試験統計家の役割と臨床研究方法論の教育
3. 学会等名 統計数理研究所医療健康センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 使用成績調査の標本サイズ設定はどうあるべきか
3. 学会等名 第26回日本薬剤疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 小児がん領域のベイズ流臨床試験 - 事例紹介
3. 学会等名 AMED合同シンポジウム「これからの臨床試験：新機軸の展開」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 小規模臨床試験デザイン
3. 学会等名 第12回日本臨床試験学会学術集会総会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 臨床試験不正はなぜ起こるのか
3. 学会等名 第62回日本婦人科腫瘍学会学術講演会会長特別企画（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 臨床予測モデル
3. 学会等名 2020年度統計関連連合大会企画セッション「医療におけるデータ駆動型科学（ヘルスデータサイエンス）の実践」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 ヘルスデータサイエンス：臨床予測モデルの構築
3. 学会等名 第12回日本臨床試験学会学術集会総会教育講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 希少がんに対する臨床試験デザイン
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会小児血液・がんセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 医療現場で必要とされているベイズ流意思決定
3. 学会等名 スタッコム特別講演会「最新の臨床試験方法論：ベイズ流アプローチ」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 臨床試験デザイン：プロトコルの統計学的考慮点
3. 学会等名 西日本ウロオンコロジーグループセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 予後予測の精度についての考察
3. 学会等名 ヘルスデータサイエンス研究会第1回勉強会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 メタアナリシスの方法と解釈
3. 学会等名 第18回BMD WEB conference（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Teramukai S, Fujikawa K, Yokota I, Daimon T
2. 発表標題 Bayesian basket designs with borrowing information across strata based on similarity between posterior distributions of response probability
3. 学会等名 Joint International Society for Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 頻度流の限界とベイズ流の可能性
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会会長特別企画 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 手良向聡
2. 発表標題 試験デザインの統計学的考慮点
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 手良向聡 (分担執筆)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 834
3. 書名 新版 医学統計学ハンドブック	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------