

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17325

研究課題名（和文）小規模臨床試験における割付手法及びスクリーニング検査の比較手法に関する研究

研究課題名（英文）Research on randomization methods and comparative methods of screening tests in small clinical trials

研究代表者

高橋 佳苗（Takahashi, Kanae）

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：80726761

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：小規模臨床試験における、割付手法の選択に関するガイドンスの提案およびスクリーニング検査法の比較のための解析手法の提案を目的に研究を実施した。割付手法の選択に関しては、小規模臨床試験においても治療効果に影響を及ぼす予後因子を考慮する割付手法のほうが性能がよいこと、また予後因子を考慮する割付手法間では性能にあまり差がみられないことを示した。スクリーニング検査法の比較のための解析手法に関しては、陽性的中率および陰性的中率の正確検定、非劣性検定を開発し、さらに陽性的中率、陰性的中率のどちらか一方の優越性、他方の非劣性を示したい場合の同時検定手順についても開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小規模臨床試験に対しては、単純なランダム化では群間で偏りが生じる可能性が高いため、動的割り付けなど複雑な手法が選択される傾向にある。小規模臨床試験に着目してアウトカム尺度別に割付手法の比較を行った本研究の成果は、小規模臨床試験における割付方法の選択の一助になると考えられる。また、スクリーニング検査法の解析手法に関しては、陽性的中率および陰性的中率の検定手法として、小規模臨床試験にも適用可能な正確検定のほかに、非劣性検定や同時検定手順についても開発した。これらの検定手法は、小規模臨床試験を含め、今後の陽性的中率および陰性的中率に関する研究に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to propose guidance for the selection of randomization methods and an to propose analysis methods for comparison of the performance of screening tests in small-size clinical trials. Regarding the choice of randomization method, we showed that randomization methods that consider prognostic factors perform better in small clinical trials, and that there is little difference in performance among randomization methods that take prognostic factors into account. For analysis methods to compare the performance of screening tests, we developed exact tests and non-inferiority tests for positive and negative predictive values, as well as a simultaneous test procedure to demonstrate the superiority of either positive or negative predictive value, the non-inferiority of the other.

研究分野：生物統計学

キーワード：ランダム化 陽性的中率 陰性的中率

1. 研究開始当初の背景

医師主導で実施される臨床試験には、試験を実施する上で企業主導の臨床試験以上に資金や研究期間の制限があり、また希少疾患を対象とする場合もしばしばあることから、小規模臨床試験が計画されることも多かった。EBM の観点から、ほぼ全ての並行群間比較デザインの臨床試験においてランダム化が用いられるが、小規模臨床試験の場合、単純なランダム化では群間で偏りが生じる可能性が高いため、動的割り付けなど複雑な手法を選択する傾向にあった。しかし複雑な手法を選択すると、割付システム整備が煩雑になり、費用が割高になるなどの問題が生じる。また、新たな割付手法が世界各国で提案され続けているが、実際の臨床試験では以前から使われている古典的な割付手法が踏襲されがちな傾向にあった。中には動的割り付けよりも実施が簡便で、小規模臨床試験により適している割付手法が存在する可能性もあったが、十分に検討されてはいなかった。

また、医療においてスクリーニング検査は疾患の早期発見・早期治療のために重要な役割を果たしており、スクリーニング検査の性能をあらわす指標としては感度、特異度の他に陽性的中率および陰性的中率がしばしば用いられていた。2つのスクリーニング検査法の性能を比べる際、感度・特異度については主流となる解析手法が確立しているが、陽性的中率・陰性的中率についてはいくつかの手法が提案されているのみであった。その上、提案されているいずれの手法も中心極限定理が用いられており、対象者の少ない小規模臨床試験への適用に問題がないかは未だ検討されていなかった。また、実臨床上では陽性的中率、陰性的中率両方の優越性までは求められず、どちらか一方の優越性、他方の非劣性を示すことができれば十分な場合も考えられるが、そのような試験デザイン及び解析方法についても検討されていなかった。

2. 研究の目的

- (目的 1) 小規模臨床試験における割付手法の選択に関する実用的なガイダンスの提案
- (目的 2) 小規模臨床試験におけるスクリーニング検査法の比較のための推奨される解析手法の提案

3. 研究の方法

(目的 1)

①治療効果を連続値とした場合、②2値とした場合、③生存時間とした場合それぞれについて、既存の割付手法の性能評価を小規模臨床試験に対して行い、各治療効果の尺度で推奨される割付手法を検討した。

①に関しては、臨床試験で主に使用されている代表的な割付手法(完全ランダム化法、置換ブロック法、層別ランダム化法、最小化法)の性能比較を行い、②および③については、比較的近年開発された割付手法(Hu and Hu の方法、共変量調整偏コインデザイン、Shao の方法)も含めて性能比較を行った。いずれも、症例数 50 例以下の小規模臨床試験を想定し、シミュレーションにて性能評価を行った。性能評価の指標には経験有意水準、経験検出力を用いた。

(目的 2)

- ① 既存の陽性的中率および陰性的中率に対する検定手法の性能評価を小規模臨床試験に対して行った。小規模臨床試験を想定し、症例数 50 例以下の試験データをシミュレーションにて生成し、適用可否を評価した。評価の指標には経験有意水準、経験検出力を用いた。
- ② 中心極限定理を用いない、小規模臨床試験においても適用可能な正確検定について検討した。
- ③ 陽性的中率、陰性的中率のどちらか一方の優越性、他方の非劣性を示したい場合の試験における、陽性的中率と陰性的中率の同時検定手順について検討した。

4. 研究成果

(目的 1)

①治療効果を連続値とした場合、治療効果に影響を及ぼす予後因子の治療群間での不均衡を考慮する割付手法(層別ランダム化法, 最小化法)のほうが、予後因子の不均衡を考慮しない割付手法(完全ランダム化法, 置換ブロック法)よりも経験検出力が高く、またいずれの割付手法も経験有意水準が名目有意水準(5%に設定)を上回ることはなかった。なお、予後因子を考慮した割付手法の間では、複雑な動的割り付け(最小化法)と比較し、実施が簡便な静的割り付け(層別ランダム化)の性能は大きくは劣らなかった。比較的近年開発された割付手法も含めて性能比較を行った②③においても同様の傾向がみられたため、医師主導の小規模臨床試験において、費用や人員に制限がある場合は、予後因子を考慮した静的割り付けの利用も推奨されうると考えられた。

(目的 2)

①小規模臨床試験における既存の解析手法の性能評価を行ったところ、重み付き一般化スコア統計量を用いた方法が最も性能がよいと考えられた。しかし、シナリオによっては経験有意水準が名目有意水準(5%に設定)を上回り、適用に問題がある可能性も示唆された。一方、本研究で提案した②中心極限定理を用いない、小規模臨床試験においても適用可能な正確検定は、経験検出力は既存の検定手法にやや劣るものの、経験検出力が名目有意水準を上回ることはなかった。このことから、小規模臨床試験において有意水準を厳密に制御する必要があるもとで陽性的中率や陰性的中率を検定する場合、提案した正確検定が有用と考えられた。また、②の派生として、曲線下面積を用いた陽性的中率、陰性的中率の検定についても検討した。

③については、陽性的中率、陰性的中率の非劣性検定が未だ提案されていなかったため、まず非劣性検定を開発した。さらに、尤度比検定法に基づく多変量片側検定の考え方を応用し、陽性的中率、陰性的中率のどちらか一方の優越性を評価する検定も検討した。そして、2つの検定を組み合わせ、陽性的中率、陰性的中率のどちらか一方の優越性、他方の非劣性を示す同時検定手順を開発した。

さらに、目的 2 を発展させ、スクリーニング検査の検査結果が二値(陽性、陰性)ではなく多値となった場合についても検討した。多値分類の場合の感度を示す、micro-recall および macro-recall、陽性的中率を示す micro-precision および macro-precision、そして、感度と陽性的中率の調和平均である F1 score の多値分類版である micro-F1 score および macro-F1 score の信頼区間について提案した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahashi Kanae, Yamamoto Kouji, Kuchiba Aya, Koyama Tatsuki	4. 巻 52
2. 論文標題 Confidence interval for micro-averaged F1 and macro-averaged F1 scores	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Intelligence	6. 最初と最後の頁 4961 ~ 4972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10489-021-02635-5	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 該当する

1. 著者名 Kanae Takahashi, Kouji Yamamoto	4. 巻 19
2. 論文標題 An exact test for comparing two predictive values in small size clinical trials	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Statistics	6. 最初と最後の頁 31-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pst.1968	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 Kanae Takahashi, Kouji Yamamoto	4. 巻 -
2. 論文標題 A non-inferiority test and sample size determination for comparing two predictive values of diagnostic tests	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications in Statistics: Case Studies, Data Analysis and Applications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23737484.2020.1719559	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 Takahashi Kanae, Yamamoto Kouji	4. 巻 30
2. 論文標題 THE PERFORMANCE OF RANDOMIZATION METHODS IN CONSIDERATION OF PROGNOSTIC FACTORS FOR SMALL-SIZE CLINICAL TRIALS: A SIMULATION STUDY	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Japanese Society of Computational Statistics	6. 最初と最後の頁 65-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5183/jjscs.1707001_236	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Takahashi Kanae, Yamamoto Kouji
2. 発表標題 A one-sided testing procedure for comparing predictive values of two diagnostic tests simultaneously
3. 学会等名 14th International Conference of the ERCIM WG on Computational and Methodological Statistics (CMStatistics 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi Kanae, Yamamoto Kouji
2. 発表標題 A Combined Superiority and Non-Inferiority Procedure for Comparing Predictive Values of Two Diagnostic Tests
3. 学会等名 ENAR 2022 Spring Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto K, Takahashi K, Kuchiba A, Koyama T
2. 発表標題 Statistical Inferences for F1-scores in Multi-Class Classification Problems
3. 学会等名 ENAR 2020 Spring Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanae Takahashi, Kouji Yamamoto
2. 発表標題 Comparing two predictive values of diagnostic tests using area under the curve of predictive values
3. 学会等名 2019 WNAR/IMS/JR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋佳苗、口羽文、山本紘司
2. 発表標題 多値分類問題におけるF1 score の信頼区間の提案
3. 学会等名 2019年度統計関連連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanae Takahashi, Kouji Yamamoto
2. 発表標題 A non-inferiority test for comparing two predictive values of diagnostic tests
3. 学会等名 ENAR 2019 Spring Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanae Takahashi, Kouji Yamamoto
2. 発表標題 Sample size determination for non-inferiority testing for comparing predictive values in paired designs
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 高橋佳苗、山本紘司
2. 発表標題 陽性的中率・陰性的中率の比較における正確検定
3. 学会等名 応用統計学会2019年度年会
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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		
米国	Vanderbilt University Medical Center		