

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19383

研究課題名（和文）複数の評価項目を用いる臨床試験における統計学的方法の開発

研究課題名（英文）Development of Statistical Methods for Clinical Trials Using Multiple Endpoints

研究代表者

坂巻 顕太郎（Sakamaki, Kentaro）

順天堂大学・健康データサイエンス学部・准教授

研究者番号：30644819

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：複数の評価項目を用いる臨床試験に関する研究を行い、関連論文や関連書籍を発表した。研究の基盤となる中間解析を伴わない試験での評価方法をまとめ、中間解析を伴う試験でも複数の評価項目が用いられていることを明らかにした。また、SARS-CoV-2、高カリウム血症、がん臨床試験における治療効果評価の研究を行い、複合評価項目の新たな定義やその性能を示した。さらに、複数の生存時間アウトカムを効率よく評価するための臨床試験デザインも開発し、提案手法の有効性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数の評価項目を用いる臨床試験の新しい統計手法を開発した。また、Bonferroni手順や閉検定手順を用いた多重性調整により、複数の生存時間アウトカムを効率的に評価する臨床試験デザインを提案し、その性能をシミュレーションにより確認した。これらは、抗がん剤やCOVID-19治療薬などを短期間で評価できるようにし、医療現場への迅速な治療提供に貢献する可能性がある。また、開発した手法は将来の臨床試験デザインの基盤となり、広範な疾患領域での応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：We researched clinical trials using multiple endpoints and published related papers and books. We summarized evaluation methods for trials without interim analysis, revealing that multiple endpoints are also used in trials with interim analysis. Additionally, we researched the evaluation of treatment effects in clinical trials for SARS-CoV-2, hyperkalemia, and cancer, demonstrating new definitions and the performance of composite endpoints. Furthermore, we developed clinical trial designs to efficiently evaluate multiple survival outcomes, demonstrating the effectiveness of our proposed methods.

研究分野：臨床試験

キーワード：多重評価項目 複合評価項目 多重比較 臨床試験

1. 研究開始当初の背景

より良い治療を迅速に医療現場で提供するためには、治療効果をより明確かつ短期間で評価できる新しい臨床試験のデザインと解析が求められている。例えば、抗がん剤の治療効果を評価する臨床試験では、治療開始からがんが悪化するまでの時間や治療開始から死亡までの時間を評価するが、これらを観察するには5年や10年といった長期間の臨床試験が必要になることがある。研究開発当初、臨床試験に関する国際会議(ICH)で治療効果の評価に関する議論(ICH E9 R1)が活発に行われていたが、複数の評価項目を用いた治療効果の評価や臨床試験の効率化に関する問題を解決するための研究は依然として不足していた。

2. 研究の目的

本研究では、複数の評価項目を用いる臨床試験に関する新たな統計手法を開発し、開発手法の性能を明らかにすることである。具体的には複数の生存時間アウトカム(評価項目)を効率よく評価するための臨床試験デザインを開発し、性能評価を行う。

3. 研究の方法

複数の評価項目を効率的に利用する臨床試験デザインに関する統計手法を開発し、シミュレーション研究により、提案手法の性能を評価する。具体的には、
(1) Bonferroni 手順を用いた場合の効率的な試験デザインの開発
(2) 閉検定手順を用いる方法による汎用的な試験デザインの開発
(3) 検出力とサンプルサイズに関する検討
を行う。また、これらに関連した具体事例に基づく統計手法の開発やその性能評価も行う。

4. 研究成果

複数の評価項目を用いる臨床試験の実態調査に関する論文(Sakamaki et al., Ther Innov Regul Sci, 2020)と、多重比較法に関する書籍(坂巻ら, 朝倉書店, 2019)を出版した。これらには、中間解析を伴わない臨床試験において複数の評価項目を統計学的にどう評価するかをまとめた内容が含まれている。また、実態調査に関する論文から、中間解析を伴う臨床試験においても複数の評価項目が用いられていることが明らかになった。これらの結果から、研究の背景を整理することができた。

さらに、SARS-CoV-2 に対する治療効果の評価に用いる複数の評価項目の検討(Sakamaki et al., Trials, 2021)、高カリウム血症に対する治療効果の評価に用いる経時測定データの利用方法に関する研究(Tsuchikawa and Sakamaki, Stat Biopharm Res, 2023)、がん臨床試験における生存時間アウトカムと Quality of Life (QOL) に対する治療効果の評価方法に関する研究(Sakamaki and Kawahara, BMC Med Res Methodol., 2022)を行った。SARS-CoV-2 の治療に関する研究では、重症度、観察期間、臨床経過に関連する評価項目の特徴を ClinicalTrials.gov に登録されている計 406 の第 III 相ランダム化試験から分析し、重症患者を対象とした臨床試験での観察期間が長いこと、臨床経過によって異なる型の評価項目が用いられたこと、約 25% の臨床試験で複数の主要評価項目が使用されたことを明らかにした。高カリウム血症の治療に関する研究では、治療中止を伴う維持療法を経時データを用いて評価する臨床試験における、中間事象と最終測定時点でのカリウム値という二つの情報に関して優先順位を付けた複合評価項目を提案し、レスポナー分析や混合効果モデルなどの既存の分析手法を含めたエスティマンド(estimand)の定義と各手法の動作特性の評価を行った。エスティマンドとして複合変数戦略(composite variable strategy)を考える方法の中で、提案した方法の性能が良いことが示された。生存時間アウトカムと QOL に関する研究では、死亡までの時間を生存時間アウトカムとして扱うとき、QOL が死亡により観察されない可能性があるため、多重エンドポイントの一つの要素として QOL が評価できないという問題を取り扱った。実際の対処方法として、観察された QOL のみを扱ったり、いくつかの仮定において QOL が比較可能な状態を作ったりすることが考えられるが、生存時間と QOL を複合的に(複合評価項目を用いて)評価することで異なる見え方があることが示された。

また、複数の生存時間アウトカム(評価項目)を効率よく評価するための臨床試験デザインとして、複数の評価項目に関しては Bonferroni 手順に基づく多重性の調整を行い、中間解析に関しては保守的となる多重性の調整方法を用いるデザインを開発した。実際には、(1)中間解析に関する検定統計量の相関に関して保守的な相関を用いる、(2)中間解析を実際実施したかにかかわらず予定通り多重性を調整する、という考えに基づき、保守的な調整方法を提案した。その結果、二つの生存時間アウトカムに明確な順序が存在する場合、その順序性がない(もしくは無視した)既存研究で見られた問題がほとんど起こらないことがわかった(図 1, 図 2)。開発した手法は保守的な手法となっており、この方法を使うことでデメリット(検出力の低下)が生じるため、開発した手法が機能する状況の探索や新たなデザインの開発が今後の課題となることがわかった。提案デザインをシミュレーション研究により評価した結果は、The 6th International

Symposium on Biopharmaceutical Statistics において学会発表した。

以下の図1, 図2は, 無再発生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) の2つの生存時間が主要評価項目となっている臨床試験における中間解析の実施方法に関する提案手法の性能を評価した結果である。Strategy 1は前段に記載した提案手法を用いる戦略, Strategy 2はPFSの解析が有意になった時点以降の解析のみをOSの解析として実施する戦略である。データの発生は, copula model という2つの生存時間の相関を考慮できる手法を用いて行った。評価項目に順序性が存在しない場合, Strategy 2の第1種の過誤確率は5%より大きくなることが期待される。しかし, 今回の設定では, いずれの中間解析での消費関数 (O'Brien-Fleming type, Pocock type) を用いても, そのような現象は観察されなかった。多くの場合で提案手法を用いる損失はなかったが, 相関が高く, 打ち切りが多い状況では保守的になっており, 検出力が低下する状況になっていることがわかった。

Copula parameter
Independent ➔ Highly correlated

		0	1	3	5	10	
Censoring proportion ↓ Highly censored	No censoring	0	4.77	4.35	3.95	3.83	3.46
	0.1	4.65	4.42	4.08	3.97	3.75	
	0.2	4.66	4.55	4.19	4.01	3.90	
	0.3	4.74	4.52	4.24	4.30	4.19	
	0.4	4.74	4.60	4.50	4.49	4.46	

図1 第1種の過誤確率 (PFS, OS のどちらに対しても効果がない場合)

Strategy 1 (O'Brien-Fleming type)						Strategy 2 (O'Brien-Fleming type)					
	0	1	3	5	10		0	1	3	5	10
0	4.06	3.90	3.91	4.13	4.36	0	4.06	3.9	3.87	4.12	4.37
0.1	4.02	3.92	3.99	4.2	4.45	0.1	4.02	3.9	3.92	4.18	4.49
0.2	4.02	3.94	4.06	4.29	4.5	0.2	4.03	3.94	4.07	4.32	4.53
0.3	4.02	3.92	4.11	4.36	4.53	0.3	3.98	3.94	4.13	4.36	4.6
0.4	4.02	3.97	4.19	4.29	4.48	0.4	4.04	4	4.23	4.42	4.64

Strategy 1 (Pocock type)						Strategy 2 (Pocock type)					
	0	1	3	5	10		0	1	3	5	10
0	3.79	3.87	3.9	4.12	4.33	0	3.79	3.9	3.96	4.21	4.48
0.1	3.78	3.85	3.95	4.14	4.35	0.1	3.79	3.94	4.07	4.35	4.69
0.2	3.78	3.89	3.92	4.1	4.21	0.2	3.84	4.01	4.25	4.44	4.6
0.3	3.73	3.78	3.77	3.88	3.88	0.3	3.89	4.2	4.25	4.39	4.65
0.4	3.68	3.47	3.46	3.56	3.57	0.4	4.15	4.18	4.33	4.51	4.7

図2 第1種の過誤確率 (OS のみに効果がない場合)

引用文献

- 1) 坂巻顕太郎, 寒水孝司, 濱崎俊光. 多重比較法. 朝倉書店 2019.
- 2) Sakamaki K, Morita Y, Iba K, Kamiura T, Yoshida S, Ogawa N, Suganami H, Tsuchiya S, Fukimbara S. Multiplicity adjustment and sample size calculation in clinical trials with multiple endpoints: An industry survey of current practices in Japan. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2020; 54(5):1097-1105.
- 3) Sakamaki K, Yoshida S, Morita Y, Kamiura T, Iba K, Ogawa N, Suganami H, Tsuchiya S, Fukimbara S. Challenges on multiple endpoints in clinical trials: an industry survey in Japan. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2020; 54(3): 528-533.
- 4) Sakamaki K, Uemura Y, Shimizu Y. Definitions and elements of endpoints in phase III randomized trials for the treatment of COVID-19: a cross-sectional analysis of trials registered in ClinicalTrials.gov. Trials 2021; 22(1): 788.
- 5) Sakamaki K, Kawahara T. Statistical methods and graphical displays of quality of life with survival outcomes in oncology clinical trials for supporting the estimand framework. BMC Medical Research Methodology 2022; 22(1): 259.
- 6) Tsuchikawa M, Sakamaki K. Estimands for continuous longitudinal outcomes in the

presence of treatment discontinuation—a simulation study in hyperkalemia treatments.
Statistics in Biopharmaceutical Research 2023; 15(2): 359-371.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sakamaki Kentaro, Kawahara Takuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Statistical methods and graphical displays of quality of life with survival outcomes in oncology clinical trials for supporting the estimand framework	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Research Methodology	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） 10.1186/s12874-022-01735-1	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 Sakamaki Kentaro, Uemura Yukari, Shimizu Yosuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Definitions and elements of endpoints in phase III randomized trials for the treatment of COVID-19: a cross-sectional analysis of trials registered in ClinicalTrials.gov	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trials	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） 10.1186/s13063-021-05763-y	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 Tsuchikawa Masaru, Sakamaki Kentaro	4. 巻 15
2. 論文標題 Estimands for Continuous Longitudinal Outcomes in the Presence of Treatment Discontinuation?A Simulation Study in Hyperkalemia Treatments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Statistics in Biopharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 359 ~ 371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19466315.2022.2050289	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 該当する
1. 著者名 Sakamaki Kentaro, Kanekiyo Michio, Ohwada Shoichi, Matsuura Kentaro, Kakizume Tomoyuki, Takahashi Fumihiro, Takazawa Akira, Hagihara Shunsuke, Morita Satoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Bayesian decision theory for clinical trials: Utility and sample size determination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Biometrics	6. 最初と最後の頁 55 ~ 91
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5691/jjb.41.55	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 Sakamaki Kentaro, Yoshida Seitaro, Morita Yusuke, Kamiura Toshifumi, Iba Katsuhiko, Ogawa Naoyuki, Suganami Hideki, Tsuchiya Satoru, Fukimbara Satoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Challenges on Multiple Endpoints in Clinical Trials: An Industry Survey in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Innovation & Regulatory Science	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) 10.1177/2168479019855994	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 Sakamaki Kentaro, Morita Yusuke, Iba Katsuhiko, Kamiura Toshifumi, Yoshida Seitaro, Ogawa Naoyuki, Suganami Hideki, Tsuchiya Satoru, Fukimbara Satoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiplicity Adjustment and Sample Size Calculation in Clinical Trials with Multiple Endpoints: An Industry Survey of Current Practices in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Innovation & Regulatory Science	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) 10.1007/s43441-020-00126-2	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kentaro Sakamaki
2. 発表標題 Group Sequential Designs for Clinical Trials with Multiple Survival Endpoints
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Biopharmaceutical Statistics (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 坂巻 顕太郎、寒水 孝司、濱崎 俊光	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 168
3. 書名 多重比較法	

〔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
---------	---------