

機関番号：14401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500255

研究課題名 (和文) 医薬品開発における予測可能性の向上のための統計的方法の研究

研究課題名 (英文) Statistical Methodologies for Improving Predictability in Clinical Research and Development of Drugs

研究代表者

濱崎 俊光 (HAMASAKI TOSHIMITSU)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40379243

研究成果の概要 (和文)：効率的な医薬品開発の実現の促進、有益な医薬品の患者への迅速な提供に対する貢献を最終目標として、臨床試験の被験者数の縮減や治験期間の短縮、意思決定に関する情報の精度と確度の向上を目指した統計的方法の研究・開発を行なった。とくに、1) 疾患の治癒率の向上するなかで、疾患の再発を構造的に解析するための治癒-生存時間分類樹木法の開発、2) 標本サイズの修正を想定する群逐次臨床試験デザインの開発、3) 複数の主要評価変数をもつ臨床試験の標本サイズの設計の方法を提示した。

研究成果の概要 (英文)：Statistical methodologies for Improving predictability in clinical research and development of drugs with shorten the time, saving the cost, and improving productivity were considered. (1) the exponential cure classification and regression tree (CART) was newly developed to identify the patients group with higher risks of remissions and recurrence of diseases, especially with application of major depressive disorder and the statistical simulation for assessment of clinical trial designs were performed with the models suggested model. (2) Performances of randomization methods frequently used in clinical trials were theoretically and numerically assessed. In addition, issues in groups sequential design with sample size modification based on multiple co-primary endpoints were discussed. (3) Power and sample size determinations in clinical trials with multiple correlated continuous, binary and time to events endpoints were discussed and some guidance was provided to how to consider the correlation between the endpoints in power and sample size determinations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医薬品開発, 生物統計学, 標本サイズ, 臨床試験, 多重評価項目, 統計的シミュレーション

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 医薬品の開発過程は、医薬品の「有効性の確認」と「安全性の評価」を最終目的として、段階的に実施される非臨床試験と臨床試験

の連鎖からなる。非臨床試験では、医薬品の生理学的・毒性学的作用やヒト・患者に対する投与の量と期間の選択ための情報を得ることを目標として、動物がその評価の対象と

なる。この後、ヒト(健康成人)を対象とする医薬品の薬物動態と安全性の評価(第1相)、患者を対象とする医薬品の用量反応性と推奨用量範囲の設定(第2相)、および治療の有効性の相対比較と安全性の評価(第3相)を通して、疾患に対して医薬品がどの程度有効か、副作用はどの程度まで発現するかなどが、「疾患対 医薬品」の観点で検討される(集団評価)。この一連の過程において評価対象は、「動物」→「ヒト(健康成人)」→「計画書に適合する患者」→「実際の患者」と変化する。医薬品開発を成功裏に進めるためには、この「評価対象」の変化において適切に情報を評価・変換・接合し、次段階の様相を適切に予測し、試験計画を設計することが鍵となる。

(2) 医薬品開発の成功率は近年徐々に低下し、約8候補品のうち僅かに1品目しか医薬品として患者に提供されていないとの報告がある(「医薬品開発における期間と費用」, 医薬産業政策研究所, 2001)。その主因の一つとして、「動物」→「ヒト」→「患者(計画書)」→「患者」の移行において、前段階の経験・情報が次段階の計画・設計に十分に活かされず、医薬品の利用可能性(Availability)が科学的に適切に評価・予測されていないとの指摘がある(“Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medicine Process”, US FDA, 2004)。事実、動物データからのヒト・患者への予測可能性は低い。このとき、動物モデルやIn silico humanモデルなどの理論モデルやシミュレーションによる生体機能・病態・治療効果・副作用などの予測が一つの方策として考えられる。そして、これらの理論モデルに基づく予測の問題を統計的観点から洗いだし、モデル構築・モデルに基づく予測の確度・精度をさらに向上させるための、統計的手法の開発・整備が早急の課題とされている。

(3) 日本は世界的に基礎研究が大変に盛んだが(世界4位)、それらの成果を患者に提供するための臨床研究が遅れをとっている(世界14位)(New England Journal of Medicine 347, 1211-1212, 2002)。有用な候補物質が基礎・探索研究でみだされたとしても、その物質の医薬品としての利用可能性は、臨床の場でヒト・患者に実際に投与・使用せねば評価できない。そして、科学的に適切な評価方法によらねば、革新的な物質であっても、その真の価値を明らかにできない。そこでは当然、予測される益(Benefit)に対して予期される害(Risk)を最小にさせるように試験を設計することが求められる。このようななかで、最近、医薬品の臨床評価では、一つの評価項目に依存するのではなく、多数の評価指標を用いて、医薬品が標準薬に優っていること(優越性)、劣っていないこと(非劣性)を同時に検討するといった、医薬品を多面的に評価する試みがある。また、経験や事前情報を適切に活用し

ながら、試験を適応的にデザインし、データ収集とモニタリングを行い、得られるべき情報をできるだけ確実に、かつその量を最大にするような試みもある。このとき、これら試みを十分に支えるための統計的方法の開発・整備が早急に必要とされている。適切な設計の試験デザインにより収集されたデータは先の予測可能性の向上に大きく寄与する。

## 2. 研究の目的

(1) 「動物→ヒト→患者(計画書)→患者」の移行過程における予測可能性の向上のための動物モデルやIn silico humanモデルといった理論モデルを統計的観点から見直し、モデルの構築と予測を支援するため臨床試験のシミュレーションの統計的方法論の研究・開発にとり組む。

① 動物モデルやIn silico humanモデルなどの理論モデルの問題点を統計的観点から洗いだし、モデル構築・モデルによる予測の確度・精度を向上させるための、臨床試験シミュレーションの統計的方法論を開発・整備する。Sato et al.(2005)では、遺伝子欠損モデルによるALSの症状進行の解析を行なった。そこで得られた成果を拡張させ、理論モデルの統計モデルへの適切な転換、それらのモデルの統計的シミュレーションによる毒性と効果の予測、用法・用量といった臨床試験パラメータの予測と選択、信頼性の高いデータを提供する臨床試験の重要なデザイン規定と評価指標の選定、臨床試験の結果の予測などへの応用を試みる。また、Kamijima et al. (2006)および小山 他 (2006)で薬剤反応者を対象としたうつ病患者の治療の臨床試験において、これらに関わる種々の問題を明らかにした。それらの問題から、より具体的に、潜在的患者のマーカの状態に関するデータをどのように用いるか、選択されなかった患者のデータはどの程度まで必要か、事後的に特定された反応患者集団に対してどのような形での解析が妥当であるかといった問題に対する回答を、臨床試験シミュレーションを通して用意する。

(2) 経験や事前情報を活かした効率的な試験デザインと対応する解析法の研究・開発にとり組む。

① 経験と事前情報の活用として、臨床試験におけるデザインの変更として、単に有意水準の調整の問題にとどまらずに、試験の検出力と中間解析、標本サイズの再設定、確率化の方法、デザインの可能性を検討する。このとき、処理群を明らかにする状況、処理群を明らかにしないか、あるいはそれに近い形の状況の二つの場を想定して研究を行う。加えて、用量反応試験、癌の生存時間研究に代表されるような事象発生までの時間をとり扱うような場も研究の俎上にあげる。

(3) 多重評価指標をもつ試験デザインの設計と解析方法の研究・開発にとり組む。

① 最近、臨床試験では、医薬品の利用可能性を探索的に多面的に検討するため、複数の評価指標を用いる試みがある。とくに、初期に複数の評価指標を用いることで、後期でどの評価指標を用いることがより適切かを判断するための情報が得られる。このとき、試験の計画と解析では、それらの評価項目が独立であるかのようにそれらの間の関係を見直し、評価指標のおのおのについて別々に検定が施されている。このため、標本サイズが必要以上に大きくなったり、実際には存在しない差が認められるという結果の検出力が高くなるといった問題が生じる。寒水 他(2006)では、二つの治療の比較において、多変量への展開の基盤となる2変量正規分布に従う二つの評価指標(以降では正規評価指標と呼ぶ)の場合を中心として、標本サイズの算出と検出力の検討を行なった。この研究を発展させる形で、(a)二つの治療で分散共分散行列が異なる正規評価指標、(b)正規評価指標をとるクロスオーバー試験、(c)正規分布に従わない定量的評価指標、(d)2値評価指標、(e)ログランク検定を用いた生存時間データの場合について、デザイン、とくに標本サイズの設計とそれに対応する解析法を研究する。さらに、優越性・非劣性が同時に検討される状況もとり扱う。

### 3. 研究の方法

(1) 研究の開始にあたって、本研究の代表・分担研究者が中心となって企画したシンポジウム「医薬品評価における統計的方法の新展開」(平成19年1月25日-26日、大阪大学中ノ島センター)にて、本研究でとり扱う問題、(1)臨床試験の統計的シミュレーション、(2)効率的な試験デザインの設計と解析、(3)多重評価指標に基づく試験デザインの設計と解析について、最新の研究の状況を確認し、とり組むべき内容とその方向性を確認した。

(2) 初年度の平成20年度では、(1)、(2)、(3)のいずれにおいても、後続の研究の基盤となる基礎的研究を中心に行なった。このとき、(2)の経験と事前情報の活用として、標本サイズの変更を含む群逐次デザインの検討を行った。

(3) 平成21年度では、平成20年度で得られた基礎的結果の継続的研究、および平成21年度の実践的研究の準備として、応用的研究を中心に行なった。このとき、(2)では、経験と事前情報の活用と多重評価指標に基づく試験のデザインと解析に加えて、薬剤反応者を対象とする試験デザインとその解析の研究を開始した。

(3) 最終年度の平成21年度では、これまでに得られた結果を総合的に纏め公表し、客観的評価をうけるために、シンポジウム「医薬品評価における統計的方法の新展開」(平成23年1月17日-18日、大阪大学中ノ島センター)を開催した。

### 4. 研究成果

(1) 臨床試験の統計的シミュレーション  
① いくつかの疾患領域で示されている理論モデルと理論モデルに基づくシミュレーションの問題点を統計的観点から洗い出した。とくに、Kamijima(2006)で得られたデータに基づき、大うつ病の再発に対する治療に対して治療-比例ハザード・モデルを適用し、大うつ病の再発に対する影響因子の特定を行った。また、新たに治療-生存時間CARTを開発し、これまでに一般的に用いられていた通常のCARTと生存時間CARTとの対比しながら、大うつ病の再発リスクをもつ患者集団の同定を行った。これらの結果から、シミュレーションで使用する統計モデルを構築し、シミュレーションにより、どのような大うつ病の再発の評価において、推奨される臨床試験デザインの検討を行った。

(2) 効率的な試験デザインの設計と解析

① 臨床試験で一般的に用いられている確率化操作の方法を整理し、それらの特徴と性能を評価した。とくに、群間の例数不均衡が検定の検出力に及ぼす影響、偶然的な共変量の不均衡の治療効果の推定に及ぼす影響を指標として、確率化操作の方法の性能を数値的に検討した。

② 経験と事前情報の活用として、臨床試験におけるデザインの変更として、中間解析を伴う群逐次試験における標本サイズの再設定の問題を検討した。主要評価変数が連続変数である場合に限り、単に主要評価変数が一つ以上の場合を検討し、標本サイズの設計の問題点を明らかにした。

(3) 多重評価指標に基づく試験のデザインと解析

① 主要評価指標が連続、2値および生存時間、さらにはこれらの変数の組み合わせで与えられ、主要評価項目が二つ以上ある状況における標本サイズの設計を重点的に研究した。主要変数間の相関と検出力の関係を明らかにし、相関をどのように標本サイズの設計に考慮すべきかを明らかにした。

## 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11件)

- ① Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T (2011). Sample size determination in superiority clinical trials with multiple co-primary correlated endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* (in press). 査読有
- ② Hamasaki T, Sugimoto T, Kim SY (2011). A simple modification of the Box and Cox transformation to scale stability and invariance. *Journal of the Japanese Society of Computational Statistics* (in press). 査読有
- ③ 朝倉こう子, 上坂浩之, 杉本知之, 濱崎俊光 (2011). 相関をもつ二つの変数の比に対する解析. 応用統計学 (印刷中). 査読有
- ④ Ando Y, Hamasaki T (2010). Practical issues and lessons learned from multi-regional clinical trials via case examples: A Japanese perspective. *Pharmaceutical Statistics* **9**, 190-200. 査読有
- ⑤ Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T (2010). Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary binary endpoints. *Statistics in Medicine* **29**, 2169-2179. 査読有
- ⑥ Arano I, Sugimoto T, Hamasaki T, Ohno Y (2010). Practical application of cure mixture model to long-term censored survivor data from a withdrawal clinical trial of patients with major depressive disorder. *BMC Medical Research Methodology* **10**(33). 査読有
- ⑦ Yokoe M, Okuno R, Hamasaki T, Kurachi Y, Akasawa K, Sakoda S (2009). Opening velocity, a novel parameter, for finger tapping test in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* **15**, 440-444. 査読有
- ⑧ Nomura K, Fukada K, Azuma T, Hamasaki T, Sakoda S, Nomura T (2009). Quantitative characterizations of postural sway during human quiet standing using a thin pressure distribution measurement system. *Gait & Posture* **29**, 654-657. 査読有
- ⑨ Uesaka H. (2009). Sample size allocation to regions in a multiregional trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **19**, 580-594. 査読有
- ⑩ Ogawa S, Sekiguchi R, Uesaka H. (2009). Practical Considerations in Sample Size Determination of Japanese Subgroup for a Multi-Regional Oncology Clinical Trial. *Japanese Journal of Biometrics* **30**, 81-107. 査読有
- ⑪ Kim SY, Hamasaki T. (2008). Evaluation of clustering base on preprocessing in gene expression data. *International Journal of Biological & Life Sciences* **3**, 48-53. 査読有

[学会発表] (計11件)

- ① Uesaka H. (2011). Statistical considerations for a multiregional bridging trial. *The Second International Symposium on Biopharmaceutical*

*Statistics*, Berlin, Germany, March 1-3, 2011.

- ② Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. (2010). Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary binary endpoints. *The XXVth International Biometric Conference*, Florianópolis, Brazil, December 5-10.
- ③ 寒水孝司, 杉本知之, 濱崎俊光 (2010). 複数の主要評価変数をもつ臨床試験の症例数設計: 正規変数と2値変数が存在する場合. 日本計量生物学会・2010年度年会, 講演予稿集, 13-18, 統計数理研究所, 2010年5月21日-22日.
- ④ Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. (2009). Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary binary endpoints. US Food and Drug Administration, December 11, 2009 (Invited Presentation).
- ⑤ Uesaka H. (2009). Statistical issues in global clinical drug development with close look at Japan and the Asian region. *The 57th Session of the International Statistical Institute*, Durban, South Africa, August 16-22, 2009.
- ⑥ Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. (2009). Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary binary endpoints. *Joint Statistical Meeting 2009*, Washington D.C., August 1-6.
- ⑦ 朝倉こう子, 上坂浩之, 杉本知之, 濱崎俊光 (2009). 相関をもつ二つの変数の比に対する解析. 応用統計学会・2009年度年会予稿集, 76-77, 統計数理研究所, 2009年8月1日.
- ⑧ Hamasaki T, Sugimoto T, Arano I. (2009). An analysis of long-term censored data from a randomized withdrawal study in patients with major depressive disorder. *The 8th Annual Hawaii International Conference on Statistics, Mathematics and Related Fields*, Honolulu, Hawaii, USA, January 13-15, 2009.
- ⑨ Hamasaki T. (2008). Professional and continuing education for biostatisticians in Japan. *The First Symposium on Biopharmaceutical Statistics*, Shanghai, China, June 30-July 2 (Invited Presentation).
- ⑩ Hamasaki T. (2008). Panel Discussion: Preparing the next generation of applied statistician: A global aspect. *The First Symposium on Biopharmaceutical Statistics*, Shanghai, China, June 30-July 2 (Invited Presentation).
- ⑪ Arano I, Hamasaki T, Sugimoto T. (2008). Further analysis of randomized withdrawal studies: An application of a Cox cure regression to a sertraline clinical study for patients with major depressive disorder. *Graybill Conference VII*, Fort Collins, Colorado, USA, June 11-13.

[図書] (計3件)

- ① 濱崎俊光 (2010). 臨床試験の統計的エッセンス. 大阪大学出版会
- ② Hamasaki T. (2011). History of clinical trials. In *International Encyclopedia of Statistical*

*Science*, M. Lovric (Ed), vol.1, 254-256, Berlin: Springer.

③ Uesaka H. (2011) Clinical trials: Overview. In *International Encyclopedia of Statistical Science*, M. Lovric (Ed), vol.1, 256-259, Berlin: Springer.

[その他]

ホームページ等

<http://www.medstat.med.osaka-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

濱崎 俊光 (HAMASAKI TOSHIMITSU)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40379243

### (2) 研究分担者

杉本 知之 (SUGIMOTO TOMOYUKI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70324829

寒水 孝司 (SOZU TAKASHI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80408723

上坂 浩之 (UESAKA HIROYUKI)

大阪大学・臨床医工学融合研究教育センター

・特任教授

研究者番号：60446250

(H21から研究分担者として参画)

### (3) 連携研究者

該当なし