

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11717

研究課題名（和文）臨床試験の効率化と迅速化を実現する統計学的方法の構築

研究課題名（英文）A statistical method for achieving efficient and rapid clinical trials

研究代表者

寒水 孝司（Takashi, Sozu）

東京理科大学・工学部情報工学科・教授

研究者番号：80408723

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：臨床試験の効率化と迅速化を目指して、次の統計学的方法を構築・発展させた。(1) 3群比較臨床試験と2段階試験デザインのデータ解析法、(2) 事象時間データを主解析とする臨床試験の試験期間とそばらつきを評価する方法、(3) 既存データを利用する臨床試験のデザインとデータ解析法。各課題について、研究成果を学術論文に掲載済みである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果の学術的意義は、臨床試験のデザインとデータ解析に関する新しい方法の開発と評価により、臨床試験の方法論を発展させることである。課題(1)の成果により、事象時間データを主解析とする3群比較臨床試験の試験期間を短くできる。潜在的なレスポンスを考慮した生存関数の定式化により、2段階臨床試験の治療効果が解釈しやすくなる。課題(2)の成果により、臨床試験が運営しやすくなる。課題(3)の成果により、既存データの利用可能性が高まる。研究成果の社会的意義は、得られた研究成果の実用化を通じて、医薬品の開発費用の抑制や開発期間の短縮に寄与することである。

研究成果の概要（英文）：We developed the following statistical methods for clinical trials in order to increase the efficiency and accelerate the process of clinical trials.

(1) A data analysis method for three-arm clinical trials and two-stage clinical trials. (2) A method for predicting study duration and its variation of clinical trials with time-to-event endpoint. (3) A design and data analysis method for clinical trials using historical data. The research findings for each topic have been published in academic journals.

(1) Tsuchida J, Miyachi Y, Ando S, Sozu T. (Statistics in Biopharmaceutical Research, 2022), (2) Machida R, Fujii Y, Sozu T. (Statistics in Medicine, 2021), (3) Ohigashi T, Maruo K, Sozu T, Goshio M. (Statistical Methods in Medical Research, 2022), Hashizume K, Tsuchida J, Sozu T. (Statistics in Biopharmaceutical Research, (Accepted)).

研究分野：医療統計学

キーワード：医薬品開発 臨床試験 3群比較試験 事象時間データ 既存データ 2段階試験 試験期間 多重性

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。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、医薬品開発では、開発費用の高騰(数百億円以上)、開発期間の長期化(10年以上)、成功確率の低下(初回の臨床試験から医薬品として承認される割合は7%)が世界的な問題となっている(欧州製薬団体連合会, 2018; Dowden H and Munro J, 2019). 開発環境の改善, 薬事規制改革, 疾患登録システム(患者レジストリ)の構築等が進んでいるが、問題の解決には至っていない(厚生労働省, 2018).

医薬品開発における臨床試験の費用は約70%, その期間は約半分を占める。したがって、問題の解決には、臨床試験の効率化と迅速化が必要である。対象疾患や試験の目的に応じて、臨床試験の新しい方法論が提案・採用されているが、質的にも量的にも不十分である。

### 2. 研究の目的

本研究では、臨床試験の効率化と迅速化を実現させるために、次の統計学的方法を構築・発展させる。

#### 課題(1) 3群比較臨床試験と2段階臨床試験デザインのデータ解析法

本課題については、申請時点では、(最終的に)3群比較と2段階デザインの良さを両立させることであったが、それぞれについて課題が残されているため個別に検討を進めた。

2段階試験デザインである Sequential Parallel Comparison Design (以下, SPCD) では、第1段階では全被験者、第2段階では第1段階でプラセボ群に割り当てられた被験者(第2集団)のうち、応答変数がある値以下(また以上)となった被験者(部分集団)を試験に組み入れる。第1段階と第2段階の応答変数に2変量正規分布を仮定すると、部分集団の応答変数は(正規分布ではなく)歪正規分布に従う。この特徴を考慮して、第2段階目の集団(第2集団)の治療効果(試験治療のプラセボ治療に対する効果)を検定する方法を構築する。

多群比較試験のもとで、応答変数が生存時間データの場合について、中間解析の結果に応じて、各試験治療の被験者の登録の中止を判断する試験デザインが提案されている。ところが、先行研究には、(1) 試験全体の検出力が考慮されていない、(2) 複数の試験治療に関する検定間の相関が考慮されていない、(3) 被験者の登録期間が考慮されていない、(4) 複数の治療の効果の大きさが異なる状況が想定されていない、という課題がある。これらの課題を解決するための試験デザインを構築する。

血液がんの2段階試験デザインのもとで、試験治療の対照治療に対する効果(治療効果)を推定する方法が提案されている。ところが、先行研究には、(1) 第1段階の治療(導入療法)と第2段階の治療(維持療法)のハザードが等しい、(2) 導入療法の効果判定によって、レスポナーのみを維持療法に組み込むという試験デザインの特性が十分に考慮されていない、という課題がある。これらの課題を解決する治療効果の推定方法を構築する。

#### 課題(2) 事象時間データを主解析とする臨床試験の試験期間とそのばらつきを評価する方法

事象時間データを主解析とする臨床試験の試験期間は、一般的に、対象とする事象が目標数に到達する時間として設定されるため不確実性を伴う。そのような臨床試験の試験期間の不確実性を評価する方法を構築する。

#### 課題(3) 既存データを利用する臨床試験のデザインとデータ解析法

複数の過去の臨床試験のデータ(既存データ)を利用できる場合、既存法には、検出力の向上が僅かである、事象時間データを扱えない、といった課題がある。この課題を解決するために、既存データと新規試験データの対照群の確率分布のパラメータの差に対して、縮小事前分布を仮定する方法を構築する。さらに、両者のパラメータの差の原因を潜在的な母集団の違いと捉えて、クラスタリングにより解析に使用する既存データを選択する方法を構築する。

抗がん剤の併用療法の第1相用量探索試験では、単剤療法の試験のデータ(既存データ)を利用できることがある。既存データを利用することで、併用療法の最大耐用量の同定割合が向上することが期待できるが、両データ(新規データと既存データ)の不均一性が最大耐用量の同定割合に与える影響は明らかではない。両データの不均一性の程度、既存データの活用量、最大耐用量の同定割合の関係を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 課題(1)

- ・部分集団の治療効果の推定量の期待値を求めて、第2集団の治療効果に対するバイアスを評価した。
- ・前述の評価で得られたバイアスを補正して、漸近的に標準正規分布に従う検定統計量を構築し

た。

・提案した検定方法と既存の検定方法(バイアスを補正しない方法)の第1種の過誤確率と検出力を評価した。

・第1種の過誤確率, 試験全体の検出力, 登録期間, 複数の検定間の相関を考慮した試験デザインとして, 次の3つの試験デザイン(方法)を定式化して, それらの違いを整理した。

方法1: 2つの試験治療の効果を同じ時点で評価する

方法2: 2つの試験治療の効果を異なる時点で評価する

方法3: 方法2に中間解析を導入する

・2つの試験治療の(対照治療に対する)効果の差について大小2つの状況と, 試験全体の被験者数について3つの状況を想定し, 3つの方法の試験期間の期待値を評価した。

・潜在的なレスポonderとノンレスポonderの生存関数には, 導入療法と維持療法ごとにハザードが一定であることを仮定し, その混合分布を集団全体の生存関数とした。

・治療効果の指標として, 導入療法には集団全体の境界内平均生存期間(RMST: Restricted Mean Survival Time), 維持療法には潜在的なレスポonderのハザード比を採用した。

・EM アルゴリズムによって治療効果を推定する方法(提案法)と Kaplan-Meier 法, Cox 回帰モデル, 指数分布モデルによって治療効果を推定する方法(既存法)の性能を評価した。

#### 課題(2)

・試験期間の確率分布(以下, 試験期間の分布)を導出して, 試験の実施途中の情報を使用して, 試験期間の分布を更新する方法を構築した。

・被験者の登録の速さが変化する状況のもとで, 試験期間の分布を導出した。

・指定した条件のもとで, 試験期間の分布やその要約指標を出力する Web アプリを作成した。

#### 課題(3)

・縮小事前分布には, horseshoe prior, Dirichlet-Laplace prior, spike-and-slab prior を用いた。

・応答変数が二値データや事象時間データの場合, 患者単位の既存データが利用できる場合について, 提案法の性能を評価した。

・潜在的に母集団が同じである既存データを特定するために, Dirichlet 過程混合モデルを用いる方法を構築して, その性能を評価した。

・新規データ(併用療法の試験)と既存データ(単剤療法の試験)の不均一性の指標として, 単剤療法の試験の毒性発現確率と併用療法の試験の仮想的な毒性発現確率の差を採用した。

・既存データを使用する方法として修正コピュラ型モデルを採用した。

・Pan et al. (Contemporary Clinical Trials, 2020)の方法を参考に作成したランダムな毒性シナリオ 100000 個のもとで不均一性がある場合とない場合のデータを生成した。

・両データの不均一性の程度, 既存データの活用量, 最大耐用量の同定割合の関係を評価した。

## 4. 研究成果

### 課題(1)

・同一被験者の応答変数間の相関係数が群ごとで異なる状況では, 既存法の第1種の過誤確率は有意水準を大きく超えた。提案法の第1種の過誤確率は有意水準以下に制御された。

・同一被験者の応答変数間の相関係数が群間で等しい状況では, 提案法と既存法の第1種の過誤確率は有意水準以下に制御され, 提案法の検出力は既存法の検出力を僅かに上回った。

・研究成果を国内学会(2021年5月)で口頭発表した。研究成果は2021年3月に学術雑誌に採択された(Tsuchida J, Miyauchi Y, Ando S, Sozu T. Statistics in Biopharmaceutical Research)。

・2つの試験治療の効果の大きさによらず, 方法2と方法3は方法1より試験期間の期待値が小さかった。

・検定間の相関を無視すると, イベント数は必要数を下回り, 検出力は目標値を3~8%下回った。

・検定間の相関を考慮すると, イベント数は必要数に, 検出力は目標値にほぼ一致した。

提案法と既存法の RMST のバイアスはほぼ 0 であった。標本サイズが大きくなるにつれて RMST の

推定量のばらつきは小さくなった。提案法と既存法ともにハザード比のバイアスが大きかった。提案法の被覆確率は目標値から大きく乖離した。得られた成果を国内学会（2022年9月）で口頭発表した。

#### 課題(2)

- ・試験期間の分布を導出し、それを試験の実施途中の情報で更新する方法を構築した。研究成果は2021年1月に学術雑誌に採択された(Machida R, Fujii Y, Sozu T, *Statistics in Medicine*)。
- ・登録の速さについて「登録期間の中期の登録が遅い状況」と「登録期間の初期と終期の登録が遅い状況」を表現できるように、Urbas et al. (*Biostatistics*, 2020)の登録モデルを拡張して、シミュレーションまたは近似式を用いて、試験期間の分布を導出した。研究成果を国内学会（2022年5月）で口頭発表した。
- ・指定した条件のもとで、試験期間の分布やその要約指標を出力する Web アプリを作成した。

#### 課題(3)

- ・複数の既存データを利用して、新しい臨床試験の試験治療群と対照治療群の比較を行うために、horseshoe prior を使用する方法を提案した。研究成果を国内学会（2021年5月）で口頭発表した。研究成果は2022年3月に学術雑誌に採択された(Ohigashi et al. *Statistical Methods in Medical Research*)。
- ・提案した方法を拡張し、様々な縮小事前分布を用いた既存データの利用方法を提案した。得られた成果を国際学会（2022年6月）、国内学会（2022年5月）で口頭発表した。
- ・Dirichlet 過程混合モデルによって既存データをクラスタリングする方法を提案した。得られた成果を国内学会（2023年4月）で口頭発表した。

両データに不均一性がない場合、最大耐用量の同定割合が向上し、不均一性がある場合でも既存データの活用量を20%程度以下にすれば、最大耐用量の同定割合が大きく悪化しないことを明らかにした。得られた成果を国際学会（2022年7月）で口頭発表した。研究成果は2023年3月に学術雑誌に採択された(Hashizume K, Tsuchida J, Sozu T. *Statistics in Biopharmaceutical Research*)。

## 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 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ohigashi Tomohiro, Maruo Kazushi, Sozu Takashi, Gosho Masahiko	4. 巻 31
2. 論文標題 Using horseshoe prior for incorporating multiple historical control data in randomized controlled trials	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Statistical Methods in Medical Research	6. 最初と最後の頁 1392 ~ 1404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/09622802221090752	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 Machida Ryunosuke, Fujii Yosuke, Sozu Takashi	4. 巻 40
2. 論文標題 Predicting study duration in clinical trials with a time to event endpoint	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 2413 ~ 2421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sim.8911	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 Tsuchida Jun, Miyauchi Yu, Ando Shuji, Sozu Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 A Test for Treatment Effects Based on the Exact Distribution of an Ordinary Least-Square Estimator in Sequential Parallel Comparison Design	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Statistics in Biopharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 314 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19466315.2021.1924257	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 Hashizume Koichi, Tsuchida Jun, Sozu Takashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Copula-based model for incorporating single-agent historical data into dual-agent phase I cancer trials	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Statistics in Biopharmaceutical Research	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) 10.1080/19466315.2023.2190932	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8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 土田潤, 宮内佑, 安藤宗司, 寒水孝司
2. 発表標題 Sequential parallel comparison design における部分集団の結果変数の非正規性を考慮した検定法
3. 学会等名 応用統計学会2021年年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大東智洋, 丸尾和司, 寒水孝司, 五所正彦
2. 発表標題 既存試験データを用いたhorseshoe priorに基づく二値応答の群間比較法
3. 学会等名 2021年度日本計量生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大東智洋, 丸尾和司, 寒水孝司, 澤本涼, 五所正彦
2. 発表標題 既存試験データを利用するためのBayesian shrinkage priorに基づく方法の提案
3. 学会等名 2022年度日本計量生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三枝美耶, 町田龍之介, 寒水孝司
2. 発表標題 臨床試験の被験者登録の時間変化を考慮した試験期間の不確実性の評価
3. 学会等名 2022年度日本計量生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohigashi T, Maruo K, Sozu T, Sawamoto R, Goshio M
2. 発表標題 Dynamic borrowing from multiple historical control data by shrinkage priors
3. 学会等名 2022 WNAR/IMS/JR Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hashizume K, Tsuchida J, Sozu T
2. 発表標題 Copula-based model for incorporating single-agent historical data into dual-agent phase I cancer trials
3. 学会等名 31st International Biometric Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 入江佳輝, 寒水孝司, 土田潤
2. 発表標題 潜在的レスポンスを仮定した2段階ランダム化デザインにおける治療効果の推定
3. 学会等名 2022年度統計関連学会連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大東智洋, 丸尾和司, 寒水孝司, 五所正彦
2. 発表標題 Dirichlet過程混合モデルを用いたクラスタリングによる既存データ利用法の提案
3. 学会等名 2023年度日本計量生物学会年会
4. 発表年 2023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
研究 分担者	五所 正彦  (Gosho Masahiko)  (70701019)	筑波大学・医学医療系・教授   (12102)	

	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
研究 協力者	町田 龍之介  (Machida Ryunosuke)		
研究 協力者	大東 智洋  (Ohigashi Tomohiro)		
研究 協力者	土田 潤  (Tsuchida Jun)		
研究 協力者	橋詰 公一  (Hashizume Koichi)		

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
---------	---------