

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10296

研究課題名（和文）新興感染症領域の臨床試験で用いる新たな評価項目と解析方法の開発

研究課題名（英文）Development of new endpoints and analysis methods for clinical trials in emerging infectious diseases

研究代表者

上村 夕香理（Uemura, Yukari）

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・臨床研究センター・臨床研究センター データサイエンス部 生物統計研究室 室長

研究者番号：80548537

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）：新興感染症アウトブレイク下での医薬品開発では感染症および医薬品の情報が限られる状況で幅広い重症度の患者を同時に臨床試験に登録し、迅速な承認を得ることが重要である。しかしながら、新興感染症は悪化と改善の両方向の臨床経過を辿るため、治療効果を検証可能な適切な主要評価項目の設定が困難である。

実際にCOVID-19を対象とした臨床試験では、様々な評価項目が設定されていたことが明らかとなった。このような両方向の臨床経過をまとめた包括的な治療効果を評価する際には、prioritized composite outcomeが有効であると考えられ、シミュレーション実験によりその動作特性を評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は新興感染症領域における臨床試験に対し、悪化と改善の両方向の臨床経過を包括的な評価可能な prioritized composite outcome (PCE) を主要評価項目と設定することを提案した。悪化と改善の両方向の臨床的効果を評価する他の方法として、複数評価項目を設定して多重性により考慮する方法や競合リスクを用いた方法が考えうるが、それら方法とPCEの動作特性の違いについてシミュレーション実験を通じて評価した。

研究成果の概要（英文）：In drug development during emerging infectious disease outbreaks, it is important to simultaneously enroll patients with a wide range of disease severity into clinical trials and obtain rapid approval, given the limited information available on infectious diseases and drugs. However, because emerging infectious diseases have both worsening and improving clinical courses, it is difficult to define appropriate primary endpoints that can validate treatment efficacy.

In fact, clinical trials of COVID-19 have revealed that a variety of endpoints have been established. A prioritized composite outcome was considered to be effective in evaluating a comprehensive treatment effect that summarizes the clinical course in both directions, and its operational characteristics were evaluated through simulation experiments.

研究分野：生物統計学

キーワード：主要評価項目 新興感染症 検出力 臨床試験

1. 研究開始当初の背景

2019年12月に中国武漢にてCOVID-19患者の発症が報告されて以降、世界中でその患者数は急激に増加し、COVID-19に対する臨床試験は多く実施されてきた。一方で、COVID-19のような新興感染症がアウトブレイクした際には、本疾患に対する情報が不確実であるため、適切な試験デザインの設定が難しいことが指摘されている¹。治療効果を適切に評価するために必要な臨床試験の症例数や有効な薬剤を検出する確率(検出力)は主要評価項目に依存するため、適切な評価項目の設定が特に重要であるが、その疾患に対する事前情報が限られている状況では容易でない。例えば、COVID-19患者を対象に実施された米国立衛生研究所アレルギー感染症研究所(以下、NIH/NIAID)主導の国際共同ランダム化大規模臨床試験であるAdaptive Covid-19 Treatment Trial(以下、ACTT-1)は、WHOより提唱された8段階の順序尺度スコアを改変したスコアを主要評価項目として試験開始時に設定したものの、試験開始1か月後には感度が低いことが懸念され、試験途中で主要評価項目は「改善までの時間」に変更された²。

一般に主要評価項目は、当該疾患の臨床症状を適切に捉えることが可能な、臨床的に意味がある評価項目を設定する必要がある。COVID-19を始めとする新興呼吸器感染症は臨床経過が多岐に渡る疾患が少なくないため、主要評価項目を一意に定め、適切に治療効果を評価するのは極めて難しい。例えば、COVID-19患者には改善する症例(酸素投与外れる、退院等)、悪化する症例(人工呼吸器や死亡等)の両者が存在し、さらに改善や悪化のイベントが発生するまでの期間が様々である。

複数の評価項目を主要評価項目に設定し評価する方法として、BuyseらによりGeneralized Pairwise Comparison(以下、GPC)法³等が提案されている。複数の主要評価項目を設定する場合は、多重性を考慮する必要があるが、GPC法は多重性を考慮したもとの評価可能である。有事に際して事前知識が限られている場面においても、複数の主要評価項目を設定してランダム化臨床試験を計画し、治療効果を検出する感度を高めることが可能となると考える。しかしながら、新興呼吸器感染症領域に対してGPC法を適用した際の統計学的な性質を評価した報告はない。

2. 研究の目的

新興感染症領域における検証的臨床試験に対し、重要度を考慮した複数の主要評価項目の設定を提案し、提案する評価項目および解析手法の統計的性質について評価する。

3. 研究の方法

1) COVID-19で用いられている主要評価項目の文献調査

clinical.govに登録されているCOVID-19患者に対する介入を伴うランダム化臨床試験で用いられている主要評価項目、副次評価項目、症例数、患者の重症度についてデータを入力し結果をまとめる。COVID-19の臨床試験で多く用いられる評価項目、主要評価項目毎の目標症例数等を評価する。

2) 呼吸器新興感染症領域

呼吸器新興感染症に対する薬剤開発において重要な評価項目候補を選定し、GPC法で評価する主要評価項目を設定する。

3) 設定する主要評価項目に対する解析法の統計的性能のシミュレーション評価

ACTT-1データを参考にCOVID-19症例の経過を反映したシミュレーションデータを発生する。呼吸器新興感染症で重要と考えられる評価項目に対して、GPC法含めて複数通りで主要評価項目を評価した場合の α エラーや検出力等の統計的性質を評価する。

4. 研究成果

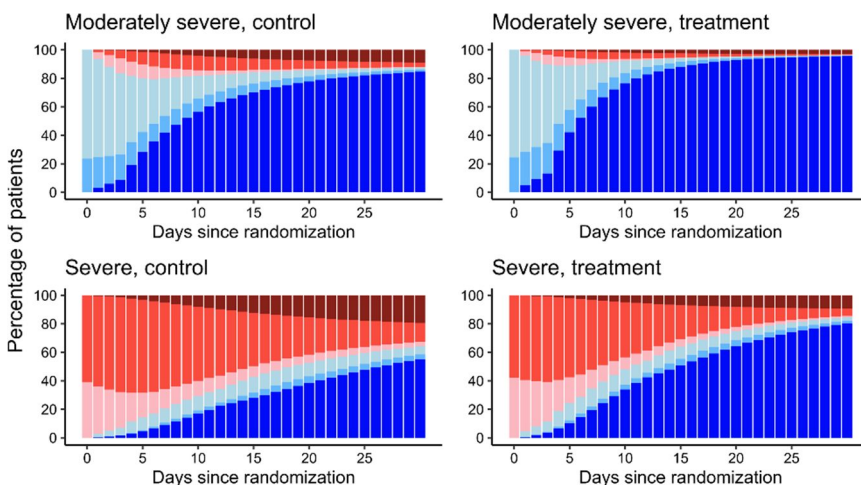
申請者らはClinicalTrials.govに登録されているCOVID-19患者を対象とした臨床試験のデザインの特徴を整理し、主要評価項目を1つに限定して適切に治療効果を評価することが極めて難しいことを明らかにした⁴。さらに、選択される主要評価項目が重症度(サブ集団)に応じて異なることを提示した。具体的には、重症例では悪化傾向、軽症例では改善傾向の主要評価項目が設定される傾向にあった。

Table 4 Relationships between primary endpoints and secondary endpoints

Secondary endpoints	Trials with severe patients			Trials with non-severe patients		
	Primary endpoints			Primary endpoints		
	Improvement ^a (N=45)	Worsening ^a (N=39)	Unknown ^a (N=13)	Improvement ^a (N=97)	Worsening ^a (N=117)	Unknown ^a (N=51)
Binary						
Improvement	18 (40.0%)	7 (17.9%)	13 (100.0%)	29 (29.9%)	28 (23.9%)	8 (15.7%)
Recovery	3 (6.7%)	2 (5.1%)	13 (100.0%)	5 (5.2%)	2 (1.7%)	51 (100.0%)
Mortality	27 (60.0%)	26 (66.7%)	4 (30.8%)	43 (44.3%)	49 (41.9%)	24 (47.1%)
Time-to-event						
Improvement	20 (44.4%)	14 (35.9%)	5 (38.5%)	29 (29.9%)	31 (26.5%)	8 (15.7%)
Recovery	3 (6.7%)	4 (10.3%)	2 (15.4%)	8 (8.2%)	5 (4.3%)	4 (7.8%)
Mortality	7 (15.6%)	9 (23.1%)	3 (23.1%)	10 (10.3%)	12 (10.3%)	5 (9.8%)
Ordinal						
One time point	9 (20.0%)	6 (15.4%)	2 (15.4%)	10 (10.3%)	20 (17.1%)	6 (11.8%)
Longitudinal	7 (15.6%)	10 (25.6%)	1 (7.7%)	7 (7.2%)	12 (10.3%)	2 (3.9%)

^aBinary and time-to-event endpoints of primary endpoints

また、上記の文献調査や感染症専門医との議論を踏まえ、呼吸器新興感染症において重要な主要評価項目として「死亡」「改善までの時間」「悪化までの時間」であることを特定した。それら評価項目を主要評価項目として設定した場合の GPC 法や競合リスク法の検出力や α エラーの統計的性質をシミュレーション実験によりによって評価した。シミュレーション実験のデータは Fintzi らの論文で報告されている multi-state モデルのパラメータを参照し発生した（下図参照）。



本シミュレーションでは、GPC 法で評価する 3 つの主要評価項目の優先度を「死亡」「改善までの時間」「悪化までの時間」の順番とした。

またシミュレーションの結果、イベントが多い評価項目（本設定では「改善までの時間」）の設定では「改善までの時間」のみを主要評価項目としたシナリオで最も検出力が高くなったが、その差は GPC 法とわずかであった。一方で、効果がない評価項目を誤って選択し、唯一の主要評価項目に設定してしまった場合の検出力は非常に低い、GPC 法では一定の検出力を保っていた。

5. 考察

また、シミュレーションの結果により、有効性を有する評価項目に絞れた場合には主要評価項目を限定することが最も検出力が高くなる傾向にあった。しかしながら、有事の際には必ずしも疾患や薬剤に関する事前情報は多くない。そのような状況において GPC 法により臨床的に優先度が高い評価項目を設定することで、検出力の低下を抑えつつ、臨床的に解釈しやすい結果が得られると考える。

【文献】

1. Dodd LE, et al. 2020;17(5):472-82.
2. Beigel JH et al. *N Engl J Med.* 2020 NEJMoa2007764.
3. Buyse M. *Stat Med.* 2010 30;29(30):3245-57.
4. Sakamaki K, et al. *Trials* 2021;22(1):788.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kentaro Sakamaki, Yukari Uemura, Yosuke Shimizu	4. 巻 22(1)
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 788
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

〔学会発表〕 計0件

〔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	坂巻 顕太郎 (Sakamaki Kentaro) (30644819)	順天堂大学・健康データサイエンス学部・准教授 (22701)	

	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	清水 陽介 (Shimizu Yousuke)	国立国際医療研究センター・臨床研究センター・上級研究員	

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