

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500348

研究課題名(和文) 医薬品の臨床評価の複雑性に対する統計的方法の研究

研究課題名(英文) Statistical Issues in Complex Medical Product Development

研究代表者

濱崎 俊光 (Toshimitsu, Hamasaki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40379243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：近年の医薬品の臨床開発は、成功率を向上させるための諸種の試みが行われている一方で、評価の複雑性が増している。本研究では、医薬品開発に伴う複雑性がもたらす意思決定の困難さに対処するための統計的方法論の研究を行った。とくに、社会的要請と貢献の高い統計的課題として、(1)複数の評価項目と仮説を伴う臨床試験、(2)予測バイオマーカーに基づくEnrichment集団を対象とする臨床試験、(3)国際共同臨床試験をとりあげ、それらの試験のデザイン・解析・表示・解釈・診断・提示の方法を検討し、統計的推論過程として示した。

研究成果の概要(英文)：The major objective of the research was on the challenging issues and recent methodological developments that may be applicable in the rapid growing area of research on innovative clinical trials design and analysis including adaptive designs, enrichment designs, analysis for multiple objectives. We provides efficient strategies for designing the clinical trials with multiple co-primary endpoints within group-sequential designs. In addition, we discuss adaptive enrichment method in confirmatory clinical trials, using method combing the partition testing and graphical approach. we also identify common practical issues in multi-regional clinical trials via case studies.

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：生物統計学 臨床試験 個別化医療 医薬品開発 国際共同臨床試験

1. 研究開始当初の背景

近年の医薬品臨床開発における成功率は、21世紀の科学的な進歩と反比例するように13%程度と極端に低下している(「医薬品開発における期間と費用」, 医薬産業政策研究所, 2001)。その主因として、医薬品の臨床開発の第I相→第II相→第III相の段階的評価の過程で、医薬品の利用可能性が科学的に適切に評価されず、前段階で得られた情報が次段階の試験計画に十分に活かされていないとの指摘がある(“Challenge & Opportunity on the Critical Path to New Medicine Process”, FDA, 2004)。

この問題に対する一つの解決策として、臨床試験では最近、医薬品の利用可能性を多面的に評価しより多くの情報を収集することを目的として、これまでの単一の主評価指標や単一の統計的仮説でなく、複数の主評価指標や仮説を同一の試験で設定する試みがある。例えば、アルツハイマー病では、認知機能・日常生活動作・全般臨床症状改善のいずれか二つの評価指標(The Committee for Medicinal Products for Human Use Guideline, 2008)、過敏性腸症候群では腹痛と便回数の二つの評価指標(US FDA IBS Draft Guideline, 2010)が医薬品の効果を測る主評価指標として推奨されている。さらに、このような複数の評価指標のすべてについて、医薬品の対照薬に対する効果を(優越性仮説・非劣性仮説の組み合わせのもとで)同時に示す(Intersection-Union Problem)といった困難な要件のもとでの評価が求められるようになっている。

検討対象の医薬品がどのような患者で効果を発揮するかを予測することが困難であったため、これまでは広範な患者を対象として臨床試験が実施されてきた。最近、諸種の予測バイオマーカーが見いだされ、より高い精度で「潜在的な薬剤陽性反応患者集団」(Enrichment 集団)を特定できるようになりつつあり、成功率を向上させる手段として、試験開始時(あるいは試験途中)から Enrichment 集団のみを対象とする臨床試験の実施可能性が探られている。この接近法は医薬品開発の成功率を向上させる可能性をもつが、その一方で(a)予測バイオマーカーで薬剤反応性が陽性と診断されても実際には陰性であったときの事後的な分類に基づく統計的推測、(b)実際には陽性患者と陰性患者での実質的に効果の差がないような状況である場合、Enrichment 集団のみでどのように医薬品の効果を推測できるかといった問題を含んでいる。

欧米と比較した場合、日本では、画期的な治療方法や新薬が開発され、それらが有益な医薬品として必要とする患者に提供できるまでにかかる費用が高く、しかもその開発期間も長いことが指摘されている。これは医薬品の『ドラッグラグ』として社会的に広く認知

され、国民の健康と福祉における早急に解決すべき課題とされている(厚生労働省「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書, 2007)。このドラッグラグ問題を解消する有効な手段として、国際共同試験の活用が日本だけでなく欧米でも注目されている。国際共同試験は、臨床試験の被験者数の縮減や試験期間の短縮などの可能性を秘めている。しかし、その一方で、医療環境や生活・教育環境が異なり、また遺伝的に異なる複数の民族を同時に評価対象として、医薬品の効果の一貫性を検討することから、試験デザイン、解析、結果の提示、および結果に基づく意思決定は、通常の単一地域で実施される臨床試験よりもより複雑である。現在は、日米欧のいずれの地域においても、その評価は“Case by Case”での対応をとらざるえない状況が続いている。

2. 研究の目的

近年の医薬品の臨床開発は、成功率を向上させるための諸種の試みが行われている一方で、評価の複雑性が増している。本研究では、医薬品開発に伴う複雑性もたらす意思決定の困難さに対処するための統計的方法論の研究を行う。とくに、社会的要請と貢献の高い統計的課題として、(1)複数の評価項目と仮説を伴う臨床試験、(2)予測バイオマーカーに基づく Enrichment 集団を対象とする臨床試験、(3)国際共同臨床試験をとりあげ、それらの試験のデザイン・解析・表示・解釈・診断・提示の方法を検討し、統計的推論過程として提示することを目標とする。単に理論的な研究にとどまらず、実際の臨床試験データへの適用を通して、提案する方法の適用可能性を評価し、実のある形で提示する。

3. 研究の方法

研究代表者・研究分担者の個々の専門分野と研究の特色を活かしながら、研究の支援体制を強固するため、研究体制として2名以上の研究グループを構成し研究を推進した。研究活動を促進させ、研究者間あるいは研究グループ間の相互理解を深めるために、1ヵ月に1度程度の割合で、定期研究連絡会を開き、研究の進捗状況の把握、研究の問題の共有、研究結果の確認などを行った。2年次および3年次は、結果を広め客観的評価と批判をうけるために、とくに実地での適用拡大と方法論の標準化の二つに重点をおきながら、初年度からの研究を発展・拡大させた。研究代表者・分担者は年度末にそれぞれの結果をもち寄って議論し課題・問題点を整理し、そのうえで総合的な評価を試み、また、その段階で進捗状況を整理し、進展が著しい、あるいは進展がとくに期待されるか、または他の領域に大きい影響を及ぼすと考えられる研究箇所は適宜に役割分担を追加もしくは入れ替

えといった調整を行い，研究計画・方法を見直した．

4．研究成果

複数の評価項目と仮説を伴う臨床試験：(1) 評価指標が事象時間変数で，ログランク検定統計量に基づく場合，およびより簡便な方法として(2) 事象時間変数に指数分布を仮定した場合(成果は *Biostatistics* および *Pharmaceutical Statistics* に掲載された)，(3) 2 値評価指標と事象までの時間が混在する場合の標本サイズの設計の方法を整備した(成果は *Biometrical Journal* に掲載された)．また，これらの検討ではすべての評価指標について統計的有意性を主張する場合は，症例数が評価指標の個数に応じて増加するが，それは変数間の相関を考慮したとしても十分に抑制できないことがある．そこで，救済的であるが，現実的な方法として，群逐次デザインの枠組みのなかで症例数設計の方法を検討した(*Statistics in Medicine* に掲載された)．

課題 の「Enrichment 集団を対象とする臨床試験のデザインと解析」については，Enrichment 集団の解析を部分集団解析として捉え，その多重性を考慮した解析方法の問題点を整理し，Gatekeeping 法に基づく方法の適用可能性を検討した(*Biometrical Journal* に掲載された)．

課題 の「国際共同試験のデザインと解析」については，継続して国際共同試験データを利用して日本で承認された医薬品について事例研究を継続して行った(*Pharmaceutical Statistics* に掲載された)．

以上，得られた成果については，国内・海外の学会などを通じて結果を広め，また，国際研究会(2012年8月)を開催し，先鋭の研究者との交流を行い，客観的評価と批判をうけた．

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12件)

Asakura K, Hamasaki T, Sugimoto T, Hayashi K, Evans S, Sozu T. Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints. *Statistics in Medicine*, 査読有, 2014(First published online: 27 March 2014)
DOI: 10.1002/sim.6154

寒水孝司・杉本知之・濱崎俊光. 主要評価変数が複数ある臨床試験の統計的諸問題. *計量生物学*, 査読有, 2013, 34, 35-52.

DOI: 10.5691/jjb.34.35

Sugitani T, Hamasaki T, Hamada C. Partition testing in confirmatory adaptive designs with structured objectives. *Biometrical Journal*, 査読有, 55, 341-359, 2013

DOI: 10.1002/bimj.201200218

Sugimoto T, Sozu T, Hamasaki T, Evans SR. A logrank test-based method for sizing clinical trials with two co-primary time-to-events endpoints. *Biostatistics*, 査読有, 14, 409-421, 2013.

DOI: 10.1093/biostatistics/kxs057

Hamasaki T, Sugimoto T, Evans SR, Sozu T. Sample size determination for clinical trials with co-primary outcomes. Exponential event-times. *Pharmaceutical Statistics*, 査読有, 12, 28-34, 2013.

DOI: 10.1002/pst.1545

濱崎俊光・Scott R Evans. 非劣性試験の選択: デザイン, モニタリング, 統計解析における問題. *医学のあゆみ*, 査読無, 244, 1212-1216, 2013.

Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Sample size determination in clinical trials with multiple co-primary endpoints including mixed continuous and binary variables. *Biometrical Journal*, 査読有, 54, 716-729, 2012.

DOI: 10.1002/bimj.201100221.

Sugimoto T, Sozu T, Hamasaki T. A convenient formula for sample size calculations in clinical trials with multiple co-primary continuous endpoints. *Pharmaceutical Statistics*, 査読有, 11, 118-128, 2012.

DOI: 10.1002/pst.505)

Hamasaki T, Sugimoto T, Kim SY. A simple modification of the Box and Cox transformation to scale stability and invariance. *Journal of the Japanese Society of Computational Statistics*, 査読有, 24(1), 13-26, 2011

DOI: 10.5183/jjscs.1005001_187

朝倉こう子・上坂浩之・杉本知之・濱崎俊光. 相関をもつ二つの変数の比に対する解析. *応用統計学*, 査読有, 40, 53-71, 2011.

DOI: 10.5023/jappstat.40.53

Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Sample size determination in superiority clinical trials with multiple co-primary correlated endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 査読有, 21, 650-668, 2011
DOI: 10.1080/10543406.2011. 551329.

Hamasaki T. History of clinical trials. In *International Encyclopedia of Statistical Science*, 査読無, M. Lovric (ed), vol.1, 254-256, Berlin. Springer, 2011.

[学会発表](計29件)

Hamasaki T, Asakura K, Sugimoto T, Evans SR. Sample size modification in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints. In Proceedings of Joint Meeting of the IASC Satellite Conference and 8th Conference of the Asian Regional Section of the IASC, 311-317, Seoul, Korea, August 21-14, 2013 (Invited Paper)

Sugitani T, Bretz F, Maurer W, Hamasaki T. Graphical approach for adaptive group-sequential designs with dose selection at interim. The Ninth ICOSA International Conference, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China, December 20-24, 2013. (Invited Presentation)

Hamasaki T, Asakura K, Sugimoto T, Evans S. Sample size considerations when using multiple co-primary endpoints for comparing two interventions in clinical trials. The Ninth ICOSA International Conference, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China, December 20-24, 2013.

Hamasaki T. Sample size considerations when using two time-to-event outcomes for comparing two interventions in clinical trials. Workshop on Statistics in Clinical Trials, Institute of Statistical Science, Academia Sinica, Taiwan, September 26, 2013 (Invited Presentation).

Asakura K, Hayashi K, Sugimoto T, Sozu T, Hamasaki T. Sample size evaluation in group sequential designs for clinical trials with two continuous endpoints as co-primary contrasts. Joint Statistical Meetings 2013, Montreal, Quebec, Canada, August 3 - 8, 2013.

Ochiai T, Sugitani T, Ohno Y, Hamasaki T. A comparison of group sequential strategies for three-arm non-inferiority trial. Joint Statistical Meetings 2013, Montreal, Quebec, Canada, August 3 - 8, 2013.

Sugimoto T, Hamasaki T, Sozu T, Evans SR. Sample size considerations when using two time-to-event outcomes for comparing two interventions in clinical trials. Joint Statistical Meetings 2013, Montreal, Quebec, Canada, August 3-8, 2013.

Hamasaki T, Sozu T, Sugimoto T, Evans SR. Sample size considerations in complex clinical trials. The 8th International Conference on Multiple Comparison Procedures, University of Southampton, UK, July 8- 11, 2013.

Sugitani T, Bretz F, Maurer W, Hamasaki T. Sequentially rejective graphical procedures in adaptive treatment selection designs. The 8th International Conference on Multiple Comparison Procedures, University of

Southampton, United Kingdom, July 8- 11, 2013.

Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T. Mid-course sample size modification in group-sequential designs with co-primary endpoints. Joint Conference by the International Chinese Statistical Association (ICSA) and the International Society for Biopharmaceutical Statistics (ISBS), Washington DC, United States, June 8-12, 2013 (Invited Presentation).

Hamasaki T, Sozu T, Sugimoto T, Evans SR. Sample size evaluation in clinical trials with co-primary endpoints. 2013 ENAR Spring Meeting, Orlando, Florida, United States, March 10-13, 2013 (Invited Presentation).

Hamasaki T, Sozu T, Sugimoto T, Evans SR. Power and sample size determination in clinical trials with multiple correlated endpoints. Advances in Clinical Trial Statistics, National Health Research Institute, Taiwan, November 20, 2012 (Invited Presentation).

杉谷利文・浜田知久馬・瀧崎俊光. 用量探索試験における適応的ゲートキーピング法. 2012年度統計関連学会連合大会, 北海道大学, 2012年9月9日-12日.

寒水孝司・杉本知之・瀧崎俊光. 複数の主要評価変数の費用効率を考慮した臨床試験のデザイン. 2012年度統計関連学会連合大会, 北海道大学, 2012年9月9日-12日.

Asakura K, Hayashi K, Sugimoto T, Sozu T, Hamasaki T. Sample size determination in group sequential trials with two co-primary endpoints. The XXVIth International Biometric Conference, Kobe, Japan, August 26-31, 2012.

Hamasaki T, Sozu T, Sugimoto T, Evans SR. Sample size determination in clinical trials with multiple correlated endpoints. Joint Statistical Meetings 2012, San Diego, United States, July 28 - August 2, 2012 (Topic contributed paper).

朝倉こう子・林 賢一・杉本知之・寒水孝司・瀧崎俊光. 二つの主要変数をもつ群逐次試験の標本サイズ的设计と評価. 日本計量生物学会 2012年度年会・講演予稿集, 13-18. 統計数理研究所, 東京, 2012年5月25日-26日.

Hamasaki T, Sugimoto T, Sozu T, Evans SR. Sample size determination in clinical trials with two correlated time-to-events endpoints as primary contrasts. The 6th Annual FDA-DIA Statistics Forum, Bethesda, United States, April 23-25, 2012.

Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Sozu T. Sample size determination in clinical trials with multiple binary relative risks. 2012 ENAR Spring Meeting, Washington DC,

- United States, April 1-4, 2012 (Topic contributed paper).
Sozu T, Hamasaki T. Adjustment methods for testing co-primary endpoints in clinical trials. East Asia Regional Biometric Conference 2012, Seoul, Korea February 2-3, 2012
- 21 Sugitami T, Hamada C, Hamasaki T. An adaptive graphical approach for testing several doses in seamless phase II/III clinical trials with a-priori ordered efficacy endpoints. East Asia Regional Biometric Conference 2012, February 2-3, 2012
- 22 Evans SR, Hamasaki T, Hayashi K. Design and data monitoring of clinical trials with co-primary benefit:risk endpoints using prediction. Joint Meeting of the 2011 Taipei International Statistical Symposium and the 7th Conference of Asian Regional Section of the IASC, Taipei, Taiwan, December 16-19, 2011.
- 23 Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Sozu T. Sample size determination for clinical trials with two correlated time-to-event co-primary endpoints. Joint Meeting of the 2011 Taipei International Statistical Symposium and the 7th Conference of Asian Regional Section of the IASC, Taipei, Taiwan, December 16-19, 2011.
- 24 Sozu T, Hamasaki T, Sugimoto, T. Sample size determination in clinical trials with multiple correlated endpoints. Joint Meeting of the 2011 Taipei International Statistical Symposium and the 7th Conference of Asian Regional Section of the IASC, Taipei, Taiwan, December 16-19, 2011 (Invited Presentation).
- 25 朝倉こう子・林 賢一・杉本知之・寒水孝司・濱崎俊光. 二つの主要変数をもつ群逐次試験の標本サイズの設計. 2011 年度統計関連学会連合大会, 九州大学, 2011 年 9 月 4 日-7 日.
- 26 寒水孝司・杉本知之・濱崎俊光. 複数の主要評価変数をもつ臨床試験における標本サイズの公式. 2011 年度統計関連学会連合大会, 九州大学, 2011 年 9 月 4 日-7 日.
- 27 Sugimoto T, Hamasaki T, Sozu T. Sample size determination in clinical trials with two correlated co-primary time-to-event endpoints. The 7th International Conference on Multiple Comparison Procedures, Washington DC, USA, August 29-September 1, 2011.
- 28 堀芽久美・大野ゆう子・清水佐知子・歌田真衣・早田みどり・濱崎俊光. がんの生存率に対するマルコフモデルの適用について. 応用統計学会 2011 年度年会・講演予稿集, 112-113, 大阪大学, 2011 年 6 月 3 日-4 日.
- 29 Hamasaki T, Evans SR. Power and sample

size determination for clinical trials with two correlated binary relative risks. The 2011 International Conference on Applied Statistics, National Taipei University, Taipei, Taiwan, May 26-27, 2011 (Invited Presentation).

〔産業財産権〕
 取得状況（計 1 件）

名称：筋トーン測定装置
 発明者：佐古田三郎, 濱崎俊光, 遠藤卓行
 権利者：同上
 種類：特許
 番号：特許第 5339260 号
 取得年月日：2013 年 8 月 16 日
 国内外の別：国内

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱崎 俊光 (HAMASAKI, Toshimitsu)
 大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号：4 0 3 7 9 2 4 3

(2) 研究分担者

杉本 知之 (SUGIMOTO, Tomoyuki)
 弘前大学・大学院理工学研究科・准教授
 研究者番号：7 0 3 2 4 8 2 9

上坂 浩之 (UESAKA, Hiroyuki)
 大阪大学・学内共同利用施設・研究員
 研究者番号：6 0 4 4 6 2 5 0

林 賢一 (HAYASHI, Kenichi)
 大阪大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：7 0 6 2 6 8 7 9

杉谷 利文 (SUGITANI, Toshifumi)
 大阪大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：7 0 6 2 6 8 7 9

寒水 孝司 (SOZU, Takashi)
 京都大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：8 0 4 0 8 7 2 3