

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870332

研究課題名(和文) 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の構築

研究課題名(英文) A new clinical trial design considering the efficiency of multiple primary endpoints

研究代表者

寒水 孝司 (Sozu, Takashi)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80408723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：複数の主要(評価)変数を設定して2つの治療を比較する臨床試験について、各主要変数の費用効率と検出力を考慮して、主要変数ごとに必要な測定数を決定するという試験デザインを構築した。通常の試験デザインと提案する試験デザインのもとで、3つの費用効率の指標(1.参加者数, 2.総測定数, 3.総費用)を比較し、提案する試験デザインが有用となる条件を明らかにした。さらに、提案する試験デザインを群逐次デザインに拡張した。

研究成果の概要(英文)：We developed a new design for clinical trials comparing two treatments using multiple primary endpoints in which the number of necessary measurements is determined for each of the endpoints, taking into consideration both the cost and the individual power for each endpoint. We compared the efficiency of the proposed design with that of the conventional design using three variables: (1) the number of participants in the study, (2) the total number of measurements for all endpoints, and (3) the cost of enrolling the participants and obtaining the measurements for all endpoints. The conditions for the proposed design to be useful were found. We extended the proposed design to a group-sequential design.

研究分野：医療統計学

キーワード：医薬品開発 治験 主要評価変数 エンドポイント 費用効率 多重性 サンプルサイズ 群逐次デザイン

1. 研究開始当初の背景

臨床試験では、試験治療の有効性や安全性を多面・包括的に評価するために、臨床症状、生理学的所見、血液検査、有害事象など、複数の評価指標が観察・測定される。通常の臨床試験では、そのような評価指標から、試験の目的に直結した主要な評価変数（以下、主要変数）が1つ選択され、その変数に基づいて、標本サイズや主解析などの試験デザインが設計される。

ところが、いくつかの疾患領域では、複数の主要変数を用いるのが望ましいとされている。たとえば、米国製薬工業協会は、規制当局が複数の主要変数について試験治療の対照治療に対する優越性を示すことを要求した疾患として、アルツハイマー病や片頭痛など20の疾患を例示している (Offen *et al.*, 2007)。このように、最近の臨床試験では、複数の主要変数を用いることがある (Hung and Wang, 2009)。

一方で、評価指標の中には、検査や測定に伴う侵襲性がある、費用や労力がかかる、長期にわたる観察を必要とする、特定の医療機関でないと測定できない、といった特徴がみられることが多い。このような評価指標の特徴（以下、費用効率）を十分に検討せずに、主要変数の1つとして選択すると、試験の効率が低下してしまう。とくに、本研究で対象とする主要変数が複数ある臨床試験では、それらの費用効率を試験デザインに反映させることが、試験の効率化に不可欠である。これは国内外に共通する課題である。とくに国内では「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会(平成22年)」により「治験にかかるコスト・スピード・質の適正化」や「治験・臨床研究の効率化」が、取り組みをより加速かつ強化すべき課題として挙げられている。

本研究の着想に至った経緯は2つある。ひとつは、製薬企業の統計担当者から、主要変数が複数ある臨床試験の計画について、検査費用の問題から、すべての参加者に対してすべての主要変数を測定するのが難しい、という相談を受けたことである。もうひとつは、申請者が所属する医学部の附属病院での見学を通じて、患者さんや医療スタッフの検査に伴う負担を目の当たりして、無駄な検査は無くしたいと日々実感していたことである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、複数の主要変数を用いて2つの治療を比較する臨床試験について、試験全体の検出力を確保しつつ、主要変数の費用効率を考慮できる試験デザインを構築することである。具体的には、個々の主要変数の検出力をもとに、試験の効率に影響しない変数の測定数（参加者数）を増やし、試験の効

率を低下させる変数の測定数を（一部の参加者のみで測定することで）減らし、試験全体として、患者負担の軽減、費用の削減、期間の短縮が可能であることを、実際の臨床試験に即して明らかにすることである。

3. 研究の方法

平成25年度（初年度）

(1) 試験全体の検出力の導出

2つの主要変数が2変量正規分布に従う場合をとりあげた。「2つの主要変数について試験治療の対照治療に対する優越性を示すという達成基準(AND基準)」と「少なくとも1つの主要変数について試験治療の対照治療に対する優越性を示すという達成基準(OR基準)」の両者について、主要変数間の相関を考慮した試験全体の検出力を導出した。

(2) 代表的な3つの試験デザインの比較

当初計画していた3つの試験デザインのうち「主要変数ごとに試験を実施するデザイン」については、性能の試算結果と実用性の観点から、検討の対象外とした。これより、通常の（基本的な）試験デザイン（以下、基本試験デザイン）と提案する試験デザインのもとで、(a)参加者数、(b)総測定数、(c)総費用を比較した。

(3) 実際の臨床試験における主要変数の費用効率の調査と試算

主要変数が複数ある臨床試験の典型例として、アルツハイマー病の臨床試験を対象に、治験における医療機関との契約の仕方や保険点数など、費用効率の試算に必要な情報を調査した。医療機関との治験の契約を担当する企業の専門家や学内の医療経済学の専門家に意見を伺った。

平成26年度（次年度（最終年度））

提案する試験デザインを群逐次デザインに拡張し、(中間解析を実施しない通常の)固定デザインとの性能の違いを評価した。AND基準を中心に、基本試験デザインにおける標本サイズ設計法を効果の指標が割合の比またはオッズ比の場合に拡張した。OR基準について、検定の多重性を調整する代表的な方法の理論的背景や特徴を整理した。「少なくとも1つの主要変数について試験治療の対照治療に対する優越性を示し、残りの主要変数については非劣性を示すという達成基準」に対する Intersection union 検定の保守性を改善する方法を提案した。研究成果の整理、書籍の原稿執筆の準備、研究成果報告書の作成を行った。

4. 研究成果

(1) 研究の意義と必要性

研究の基盤として、本研究の意義と必要性を示した[雑誌論文]。

(2) 基本試験デザインと提案する試験デザインの比較

AND基準とOR基準の2つの達成基準について、主要変数間の相関を考慮した試験全体の検出力を導出した。後者のOR基準をとり扱ったことは、研究計画以上の成果である。

基本試験デザインと提案する試験デザインのもとで、(a)参加者数、(b)総測定数、(c)総費用を比較し、次の知見を得た。

【AND基準】

・費用の高い主要変数が他の主要変数より検出力が(十分)大きい場合、提案する試験デザインは、参加者数を増やすことなく総測定数を減らし、総費用を減らす。

・費用の高い主要変数と他の主要変数の検出力が同程度の場合、提案する試験デザインは、参加者数と総測定数を増やし、総費用を増やしてしまう。

・提案する試験デザインを群逐次デザインに拡張すると、固定デザインよりも、総測定数の期待値を減らす。

【OR基準】

・ある主要変数の費用が極端に高く他の主要変数と検出力が同程度でない場合を除き、提案する試験デザインは、参加者数と総測定数を増やし、総費用を増やしてしまう。

AND基準のもとで、費用の高い主要変数が他の主要変数より検出力が(十分)大きいときに、提案する試験デザインの適用を検討すべきである、というのが実務者に向けたメッセージである。得られた成果を国際会議で発表し[学会発表]、論文として公表した[雑誌論文]。提案する試験デザインを群逐次デザインに拡張したことは、研究計画以上の成果である。

OR基準のもとでは、検定の多重性を調整する方法がいくつか提案・利用されているため、代表的な方法の理論的背景や特徴を整理した[学会(セミナー)発表]。

(3) 実際の臨床試験における主要変数の費用効率の調査と試算

医療機関との治験の契約を担当する専門家に意見を伺ったところ「臨床試験における研究経費ポイント算出」の内容の複雑性と秘匿性により、主要変数の費用を試算することの難しさが明らかになった。これについては、今後の課題にした。

(4) 提案する試験デザインの拡張に向けた基盤の構築

AND基準を中心に、基本試験デザインにおける標本サイズ設計法を、主要変数が事象時間データの場合[学会発表]、効果の指標が割合の差またはオッズ比の場合[図書、雑誌論文]に拡張した。さらに、基本試験デザインにおける標本サイズ設計法を群逐次

デザインに拡張した[雑誌論文]、学会発表]。

「少なくとも1つの主要変数について試験治療の対照治療に対する優越性を示し、残りの主要変数については非劣性を示すという達成基準」に対する Intersection union 検定 (Bloch *et al.*, 2001; Perlman and Wu, 2004) の保守性を改善する方法を提案した[雑誌論文]。さらに、提案した方法を汎用的なソフトウェア(SAS)で実行できるようにした。

主要変数の特徴に応じて、提案する試験デザインを適用することにより、患者負担の軽減、試験費用の削減、試験期間の短縮といった効果が期待できる。提案する試験デザインは単純であるため、実際の臨床試験に導入しやすいと考える。本研究の成果は、医薬品開発の計画の幅を広げ、科学的かつ効率的な臨床試験の実施・実現に寄与するものと考えられる。

今後の展望として、主要変数が二値変数やカテゴリカルデータの場合や複数の型の主要変数が混在する場合への拡張が必要である。さらに、提案する試験デザインを実際の臨床試験に適用し、その有用性を検討することが必要である。

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6件)

Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Reducing unnecessary measurements in clinical trials with multiple primary endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* (accepted). 査読有

Ando Y, Hamasaki T, Evans SR, Asakura K, Sugimoto T, Sozu T, Ohno Y. Sample size considerations in clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary binary relative risk contrasts. *Statistics in Biopharmaceutical Research* (accepted). 査読有

Hamasaki H, Asakura K, Evans, SR, Sugimoto T, Sozu T. Group-sequential strategies in clinical trials with multiple co-primary outcomes. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015; 7:36-54. %DOI: 10.1080/19466315.2014.1003090. 査読有

Nakazuru Y, Sozu T, Hamada C, Yoshimura I. A new procedure of one-sided test in clinical trials with multiple endpoints. *Japanese Journal*

of *Biometrics* 2014; **35**:17-35. 査読有
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*
2014; **33**:2897-2913. %DOI:
10.1002/sim.6154. 査読有
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* 2013; **34**:35-52.
査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寒水 孝司 (SOZU TAKASHI)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：80408723

〔学会発表〕(計6件)

寒水孝司. 臨床試験における多重性の
諸問題. 2014年計量生物セミナー. キ
ャンパスプラザ京都. 京都府京都市.
2014年12月19日.

寒水孝司. 主要評価変数が複数ある臨
床試験の統計的諸問題. バイオ統計セ
ンター公開セミナー. 久留米大学. 福
岡県久留米市. 2014年10月9日.

Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. A
cost-effective clinical trial design
with multiple primary endpoints.
XXVII International Biometric
Conference. Florence, Italy. July
10-11, 2014.

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, Canada. August 7, 2013.

Hamasaki T, Sugimoto 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, Canada.
August 5, 2013.

Hamasaki T, Sugimoto T, Sozu T, Evans
SR. Sample size considerations in
complex clinical trials. The 8th
International Conference on Multiple
Comparison Procedure. The University
of Southampton, UK. July 10, 2013.

〔図書〕(計1件)

Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T, Evans
SR. Sample Size Determination in
Clinical Trials with Multiple Primary
Endpoints. Springer. (in press). 査
読有

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/sozu/
software.html](http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/sozu/software.html)