

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26330038

研究課題名(和文) 医薬品開発の複雑性と多様性に対する統計的意思決定の方法の理論と展開

研究課題名(英文) Statistical frameworks for efficient decision-making in complex clinical trial designs

研究代表者

濱崎 俊光 (Hamasaki, Toshimitsu)

大阪大学・国際医工情報センター・招へい教授

研究者番号：40379243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、近年の複雑性を増す医薬品の臨床試験において、適切な意思決定を行うための統計的方法論を研究した。とくに、社会的要請と貢献の高い統計的課題として、複数の達成目標を設定する臨床試験(たとえば、複数の評価指標を主要変数として設定し、それらのいずれか、あるいはすべてについて統計的有意性を評価する、非劣性評価と優越性評価を同時に評価する)において、試験の効率性と生産性の向上を目指し、群逐次デザインおよび適応的デザインにおいて、適切な意思決定を行うための統計的な枠組みを検討した。

研究成果の概要(英文)：Many recent clinical trials for evaluating efficacy and safety of new interventions include multiple objectives, especially in medical product development. There are advantages of clinical trials with multiple objectives over trials with a single objective saving time and resources and more completely characterizing the intervention effects. However, such clinical trials require conducting a number of statistical tests and analyses associated with multiple objectives, and then, complex multiplicity or multiple testing problems occur. In this project, our team has conducted research on the design and analysis of such clinical trials, especially focusing on group-sequential and adaptive designs for clinical trials with multiple objectives, including design modification during trials

研究分野：統計科学

キーワード：臨床試験 多重性 群逐次デザイン 適応的デザイン 多重エンドポイント

1. 研究開始当初の背景

近年、新医薬品・医療機器開発にかかわる人的・資源環境の基盤が集中的に整備されてきたにもかかわらず、臨床試験の期間や開発全体の期間は長期化する傾向にあり、そこにかかる費用は年々増加する傾向にある。加えて、新医薬品の臨床試験の成功率は徐々に低下し、非臨床試験から承認までの成功率は18%、第1相試験からは22%と高くない(「医薬品開発の期間と費用」, JPMA News Letter 136, 2010)。医薬品が国を超えて世界同時開発される現在、これはドラッグラグ・デバイスラグの問題が顕在化している我が国だけの問題でなく、世界共通の問題でもある。欧米では、米国・Food and Drug Administration や欧州・European Medicines Agency などの医薬品の規制当局が中心となり、効率的で生産性の高い臨床試験の計画と実施、解析方法の選択および解析結果の解釈とそれに基づく適切な意思決定を支えるための、革新的な臨床試験デザインとそれにかかわる統計的方法に関する議論が活発に行われている。上記の問題に対する一つの試みとして、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で成功率を向上するような試み、すなわち一つの臨床試験のなかで、複数の主評価指標を設定する試みが実行されている。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。複数の評価項目の仮説を設定する臨床試験デザインの殆どで大抵、それらの評価項目の間には関連がないとして扱い、標本サイズが設定されている。これにより必要な被験者数が膨大する。

2. 研究の目的

近年の医薬品の臨床試験では、生産性と効率性を向上させるための諸種の新しい試みが提案され、それらが現実の場で実行に移されているが、これらの新しい試みは試験デザイン・データ解析・結果の解釈および解釈に基づく意志決定を複雑にする。本研究では、このような複雑性を増す臨床試験における適切な意思決定を行うための統計的方法論を研究する。とくに、社会的要請と貢献の高い統計的課題として、複数の達成目的を設定する臨床試験における統計的意思決定の方法を検討する。さらに、試験の効率性と生産性の向上を目指し、得られた成果を群逐次デザイン/適応的デザインの枠組みでも検討する。これらの成果を通し、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・意志決定過程として提示する。

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名の研究グループを構成し研究を推進する。各研究項目ごとに全体としての達成目標と年度毎のマイルストーンを定める。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、研究者の地理的な関係も考慮し1カ月に1度程度の割合でインターネットを介して定期研究連絡会、半年に1度程度で定期対面会議を開催し、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う。結果を広め客観的評価と批判をうけるために、各年度毎に、内容・結果を中間報告として冊子に纏め公表・配布し、国内・海外の学会・学術誌への結果を公表する。また、初年度にはキックオフとして、最終年度には研究のまとめとして、研究集会を開催し、問題の整理・研究成果の成果を共有する。

4. 研究成果

先行の研究では事象時間指標のすべてが致死的な事象でないとして検討を行ったが、例えば循環器領域では死亡までの時間と入院までの時間、がん領域では死亡までの時間と再発までの時間といったように、致死的な事象が他方の事象を打ち切る関係にあり、それらの事象が強く関連をもつ準競合リスクである場合が一般的である。そこで、本研究では、このような準競合リスクの問題を扱うための方法の拡張を検討した。複数仮説を考慮する場合の検出力、標本サイズおよび第1種の過誤確率が相関とどのように関連し、挙動するかを明らかにした。実際場面においてこれらの方法を利用するにあたり、評価指標間の相関は未知であるか、推定のためのデータが利用可能であっても限定的で、それを利用するにしても推定値に伴う変動をどのようにデザインに考慮するかが問題である。本研究では評価項目間の相関に絡む不確実性を考慮する方法を検討し、試験デザインにおいてどのように相関を考慮すればよいかを検討した。

上記で得られた成果を群逐次・適応的デザインへ拡張した。ここでは試験途中で、評価指標の変更と選択、試験仮説の変更、標本サイズの再設定などを、意思決定に伴う不確実性の影響を最小限にとどめ試験途中でも合理的な選択ができるような統計的方法を頻度流接近法の枠組みで検討した。とくに試験の無効中止と有効中止を組み合わせた方法を検討した。提案方法について利用可能な解析プログラム(R/Fortran)、より利用が簡便なソフトウェアとして提示し、広く実地で使用できるように配慮した。

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 8 件)

Sugimoto T, Hamasaki T, Evans SR, Sozu T. Sizing clinical trials when comparing bivariate time-to-event outcomes. *Statistics in Medicine*, 査読有, 36, 1363-1382, 2017. DOI: 10.1002/sim.7225.

Ochiai T, Hamasaki T, Evans SR, Asakura K, Ohno Y. Group-sequential three arm noninferiority clinical trials designs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 査読有, 27, 2017, 1-24. DOI: 10.1080/10543406.2016.1148710.

Asakura K, Hamasaki T, Evans SR. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints. *Biometrical Journal* 査読有, 2016 (印刷中). DOI: 10.1002/bimj.200800143)

Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. Reducing unnecessary measurements in clinical trials with multiple primary endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 読有, 26, 631-643, 2016. DOI: 10.1080/10543406.2015.1052497

Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Sozu T. Group-sequential designs when considering two binary outcomes as co-primary endpoints. In *Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trials Design*, 査読有 Chen Z, Liu A, Qu Y, Tang L, Ting, N, Tsong Y (eds.), Chap. 14, 235-262, Springer, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-12694-4_14

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*, 査読有, 7, 81-94, 2015. DOI: 10.1080/19466315.2015.1006373

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

Asakura K, Hamasaki T, Sugimoto T, Hayashi K, Evans SR, Sozu T. Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints. *Statistics in Medicine*, 査読有, 33, 2897-2913, 2014. DOI: 10.1002/sim.6154

〔学会発表〕(計 38 件)

Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Asakura K. Statistical monitoring of clinical trials with semi-competing risks outcomes. ENAR 2017 Spring Meeting, Washington, DC, USA, March 12-15, 2017.

Hamasaki T. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 10th International Chinese Statistical Association International Conference, Shanghai, China, December 19-22, 2016. (招待講演)

Hamasaki T. Improving the Quality of Clinical Trials in Network for Clinical Stroke Trials. *New Trends in Clinical Trials*, Taipei, Taiwan, November 23, 2016. (招待講演)

Hamasaki T. Statistical monitoring of clinical trials with two event-time outcomes. Graduate Institute of Statistics, National Central University, Taipei, Taiwan, November 22, 2016. (招待講演)

Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Evans SR. Early evaluation of efficacy in group-sequential clinical trials with two time-to-event outcome. The 2016 ASA Biopharmaceutical Section Regulatory-Industry Statistics Workshop. Washington, DC, USA, September 28-30, 2016. (Poster Competition Winner).

Hamasaki T. Improved group sequential clinical trial designs when comparing two interventions using two time-event outcomes. The 2016 International Indian Statistical Association Conference on Statistics, Corvallis, Oregon, USA, August 18-21, 2016. (招待講演)

Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential clinical trials for comparing two interventions using two time-to-event outcomes. Joint Statistical Meetings 2016, Chicago, USA, July 30 - August 4, 2016.

Asakura K, Hamasaki T, Koenig F, Posch M. Improved group sequential clinical trial designs with multiple co-primary endpoints. Joint Statistical Meetings 2016, Chicago, USA, July 30 - August 4, 2016.

Hamasaki T. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints. The 25th South Taiwan Statistics Conference, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung, Taiwan, R.O.C., June 24-25, 2016. (招待講演)

Hamasaki T, Ochiai T, Evans SR, Asakura K, Fukuda M, Yamamoto H. Group-sequential three-arm noninferiority clinical trial designs. The 37th Annual Meeting of the

Society for Clinical Trials, Montreal, Quebec, Canada, May 15-18, 2016.

Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Hsiao CF, Fukuda M, Yamamoto H. Interim monitoring of clinical trials with co-primary endpoints using predicted intervals. The 37th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials Montreal, Quebec, Canada, May 15-18, 2016.

Hamasaki T, Sugimoto T, Evans SR, Sozu T. Sample size determination in clinical trials with two time-to-event outcomes. DIA/FDA Statistics 2016 Forum, Bethesda, MD, USA, April 25-27, 2016.

Hamasaki T. Group-sequential methods in clinical trials with multiple primary endpoints. Joint Meeting of National Research Health Institutes and National Cerebral and Cardiovascular Center, National Research Health Institutes, Zhunan, Taiwan, December 9-10, 2015. (招待講演)

Hamasaki T. Group-sequential methods in clinical trials when considering multiple outcomes as co-primary. Statistical Seminar, Institute of Statistical Science, Academia Sinica, Taipei, Taiwan, December 8, 2015. (招待講演)

Hamasaki T. Monitoring clinical trials when considering multiple outcomes as co-primary endpoints. 2015 Novartis Biostatistics Meeting, Basel, Switzerland, October 12-13, 2015. (招待講演)

Hamasaki T. Sizing clinical trials when comparing two interventions using two time-to-event outcomes. WBS Herbstseminar 2015 "Advances in Trial Design", Wiener Biometrische Sektion (WBS) der Internationalen Biometrischen Gesellschaft Region Österreich-Schweiz (ROeS), Medical University of Vienna, Austria, October 7, 2015. (招待講演)

Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Early stopping for futility or efficacy in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 9th International Conference on Multiple Comparison Procedure, Hyderabad, India, September 2-5, 2015

Sugimoto T, Hamasaki T, Evans SR, Sozu T. Sizing clinical trials when comparing two interventions using two time-to-event outcomes. Joint Statistical Meetings 2015, Seattle, USA, August 9-13, 2015.

Asakura K, Hamasaki T, Evans SR. Early stopping for futility or efficacy in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. Joint Statistical Meetings 2015, Seattle, USA, August 9-13, 2015.

- Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies for clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary endpoints. Joint Statistical Meetings 2015, Seattle, USA, August 9-13, 2015. (Topic-Contributed Presentation)
- 21 Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies for clinical trials when considering multiple endpoints as co-primary. The ISBS/DIA Symposium on Biopharmaceutical Statistics, Beijing, China, June 29-July 1, 2015. (招待講演)
- 22 Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Early stopping for futility or efficacy in group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. The ISBS/DIA Symposium on Biopharmaceutical Statistics, Beijing, China, June 29-July 1, 2015. (招待講演)
- 23 Hamasaki T, Evans SR, Asakura K. Group-sequential strategies for clinical trials with multiple endpoints. The Joint 24th ICSA Applied Statistics Symposium and 13th Graybill Conference, Fort Collins, Colorado, USA, June 14-17, 2015. (招待講演)
- 24 Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Fukuda M, Yamamoto H. Group-sequential strategies for clinical trials with co-primary endpoints. The 36th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Arlington, Virginia, USA, May 17-20, 2015.
- 25 Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Evans SR, Fukuda M, Yamamoto H. Sample size considerations for clinical trials with two primary time-to-event outcomes. The 36th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Arlington, Virginia, USA, May 17-20, 2015.
- 26 Hamasaki T. Group-sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. Austria-Japan Joint Statistics Workshop on Innovative Clinical Trial Designs and Personalized Medicine for Accelerating Medical Product Development, March 25-27, 2015.
- 27 Hamasaki T. Group-sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. National Health Research Institute, Taiwan, December 17-18, 2014. (Invited Presentation)
- 28 Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple outcomes as co-primary in clinical trials. The 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Vienna, Austria, August 24-28 2014.
- 29 Hamasaki T, Asakura K, Evans SR.

- Group-sequential strategies when considering multiple binary outcomes as co-primary endpoints. Joint Statistical Meetings 2014, Boston, USA, August 2-7, 2014.
- 30 Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y. A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials. Joint Statistical Meetings 2014, Boston, USA, August 2-7, 2014.
- 31 Ochiai T, Ohno Y, Hamasaki T. Mid-course sample size modification in group-sequential designs for three-arm non-inferiority clinical trials. Joint Statistical Meetings 2014, Boston, USA, August 2-7, 2014.
- 32 Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. A cost-effective clinical trial design with multiple primary endpoints. The XXVII International Biometric Conference, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
- 33 Takahashi K, Hamasaki T, Asakura K, Yamamoto H. A practical comparison of restricted and covariate-adaptive methods for treatment allocation in clinical trials. The XXVII International Biometric Conference, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
- 34 Ando Y, Hamasaki T, Ohno Y. Multiple comparison procedures when considering two time-to-event outcomes as primary contrasts in clinical trials. The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014. (Topic Contributed Presentation)
- 35 Asakura K, Hamasaki T, Evans S. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
- 36 Hamasaki T. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 23rd South Taiwan Statistics Conference and 2014 Chinese Institute of Probability and Statistics Annual Meeting, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan, June 27-28, 2014. (Invited Presentation)
- 37 Takahashi K, Hamasaki T, Yamamoto H. An e-mail based system for patient registration and treatment randomization with the application to a real randomized controlled trial. The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.
- 38 Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Yamamoto H. Designing and monitoring

group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.

〔図書〕(計 2件)

- 39 Hamasaki T, Asakura K, Ochiai T, Evans SR. Group-Sequential Clinical Trials with Multiple Co-Objectives. Cham/Heidelberg/New York: Springer, 2016.
- 40 Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T, Evans SR. Sample Size Determination in Clinical Trials with Multiple Endpoints. Cham/Heidelberg/New York: Springer, 2015.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

該当なし

○取得状況(計 0件)

該当なし

〔その他〕
ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

濱崎 俊光 (HAMASAKI, Toshimitsu)
大阪大学・国際医工情報センター・招へい教授
研究者番号：40379243

(2)研究分担者

杉本 知之 (SUGIMOTO, Tomoyuki)
鹿児島大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号：70324829

(3)研究分担者

寒水 孝司 (SOZU, Takashi)
東京理科大学・工学部・准教授
研究者番号：80408723