The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Emerging Statistical Issues in Medical Product Development : Streamlining Clinical Trials for a Better Medical Product to Patients
Author(s)	安藤, 友紀
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53918
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　安藤　友紀　　）	
論文題名	Emerging Statistical Issues in Medical Product Development – Streamlining Clinical Trials for a Better Medical Product to Patients （医薬品開発における臨床試験の効率化に関する最近の統計的諸問題）

論文内容の要旨

【背景】臨床試験は医薬品や医療機器の開発における有効性、安全性の評価に関し最も信頼性の高い方法である。一方で、被験者数や扱うデータ量の大きさから開発の中で最も負担が大きく、それ自体が重要な新薬の出現を妨げる要因になる可能性がある。このため近年、臨床試験の効率化を図るための試験デザインや解析方法が提案されてきている。

【目的】本研究では、新医薬品を患者に早く届けるための臨床試験を効率化に用いられている様々な方法の中から、本邦における臨床開発に対して影響が大きいと考えられる、国際共同治験の利用及び複数の主要評価項目を用いる臨床試験を取り上げ、その特徴及び留意点を示すことを目的とした。

【国際共同治験】複数の国又は地域において同一の試験実施計画書を用いて実施される国際共同治験では、内因性及び外因性の民族的要因の差異の考慮が必要となる。これを踏まえ本邦では、世界に先駆けて国際共同治験に関するガイドラインが発出されている。本研究では、実際に国際共同治験を利用して承認を得た新医薬品の事例に基づき、国際共同治験における特定地域の結果の評価、大規模な国際共同治験の評価について、評価の際の留意点を検討した。また、ガイドラインで例示されている特定地域の被験者数設定の2つの方法の特徴を示した。事例の検討から、地域間で差異が見られた試験成績や試験規模、特定地域の被験者数割合によっては、ガイドラインの現在の記載に基づく特定地域の評価や地域間差異の検討が困難な場合があることが示された。また、被験者数設定の2つの方法の利用はそれぞれ状況により制限があり、慎重に選択する必要があると考えられた。

【複数の主要評価項目を用いた臨床試験】複数の主要評価項目を用いた臨床試験は、一試験で複数の医薬品の特徴を主張することが可能であり、近年利用される頻度が高くなっている。本研究ではその中でも、2つの二値変数の主要評価項目がそれぞれ相対リスクにより評価される場合の必要被験者数の設定について検討し、被験者数と検出力への変数間の相関による影響を示した。また、正規近似法の実用性について、モンテカルロシミュレーションにより検討した。結果として、2つの変数の相対リスクが極端に異ならない場合には、変数間の相関を考慮した場合に必要被験者数が減少することが示された。また、正規近似法は多くの場合で利用可能だが、相対リスクが大きい場合には第一種の過誤が増大する傾向が示された。

【考察】国際共同治験における特定地域の結果の評価方法、被験者数の設定方法については、事例も踏まえて今後更なる検討が必要であることが示唆された。2つの二値変数の主要評価項目がそれぞれ相対リスクにより評価される試験では、変数間に相関が想定される場合にはそれを考慮するべきであると考えられた。国際共同治験及び複数の評価項目を用いた臨床試験は、対象が国際的な開発全体又は個々の申請と規模は異なるが、どちらも医薬品開発の効率化を図る手法である。しかしながら民族的要因の差異の可能性や評価項目間の相関等を評価及び解析時に考慮して適切に使用するべきである。本研究においてこれらの留意点、特徴を示したことは、今後、両手法を用いて臨床試験の効率化を図り、新医薬品開発の円滑化を進めるにあたり意義があると考える。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　安藤　友紀　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主査	教授	大野　ゆう子
	副査	教授	三善　英知
	副査	招へい教授	濱﨑　俊光

論文審査の結果の要旨

Emerging Statistical Issues in Medical Product Development

- Streamlining Clinical Trials for a Better Medical Product to Patients

（医薬品開発における臨床試験の効率化に関する最近の統計的諸問題）

臨床試験は医薬品や医療機器の開発における有効性、安全性の評価に関し最も信頼性の高い方法であるが、被験者数、期間や扱うデータ量の大きさからそれ自体が重要な新薬の出現を妨げる要因になる可能性がある。臨床試験効率化は、医学統計分野において現在最も研究が必要とされている分野である。本研究では、その中で近年増えてきている国際共同治験の利用及び複数の主要評価項目を用いる臨床試験について、その特徴及び留意点を統計的に検討し、学術的にも臨床応用的にも新規かつ重要な知見を得ている。

【国際共同治験における本邦の問題】国際共同治験においては、対象全集団における日本人割合が少ない場合や、全集団と日本人部分集団での試験結果の一貫性に疑義がある場合など、本邦での承認において一考を要する場合も生じるが、対応については十分には検討されてきていない。本研究では、事例をもとにガイドライン記載内容の検討を行うとともに、ガイドラインで例示されている特定地域の被験者数設定の2つの方法について統計的実験を行った。方法1は、集団で見られた効果の一定以上の割合が特定地域でも認められるという一貫性を示せるよう設定する方法、方法2は、特定地域を含む参加全地域の効果が同じ方向であるという一貫性を示せるよう設定する方法である。シミュレーションに基づく検討の結果、方法1において80%の確率で一貫性を示すためには、全集団の例数にかかわらず特定地域において20%以上の被験者数が必要となることが示された。このため大規模臨床試験等では一つの地域で集積できない例数となり、結果として実施可能性により設定された被験者数で一貫性が示されないという事例が生じると考えられた。また、方法2においては、全集団で統計的有意差が示されるための検出力を90%と設定した場合でも80%の確率で一貫性の基準を満たすことができる最大の参加地域数は4となり、利用できる状況に限界があることが示された。

【複数の主要評価項目を用いた臨床試験における問題】一つの臨床試験において複数の主要評価項目を設定する方法は、一度に医薬品の複数の特徴が検討可能となるため近年利用頻度が高い。通常、設定される複数の主要評価項目間には相関関係があることが多く、これを考慮することによりサンプルサイズが減少し、試験の効率化が図れる可能性がある。本研究では、これまで検討がそれほど進んでいない、二値変数の複数の主要評価項目がそれぞれ相対リスクにより評価される場合の必要被験者数の実際的な設定方法を構成し、その性能を検討するとともに、変数間の相関による被験者数への影響を検討した。構成した設定方法では、計算の負担が多大となる直接確率計算ではなく効率を重視した正規近似法を用いたが、モンテカルロシミュレーションによる実用性の検討により、両変数で相対リスクが0.5以下（50%以上のリスク減少）の場合には第一種の過誤が増大する可能性があるものの、一般的な臨床試験の設定では問題なく使用できることが示された。また、実際の臨床試験での数値を利用した検討により、変数間の相関を考慮した場合には必要被験者数が減少することが示された。減少の程度は各変数間の相対リスクの大きさの関係に依存し、シミュレーション結果から、各変数の相対リスクが大きく異ならない場合には相関を考慮するべきだが、変数のエフェクト

サイズの比が1.6を超える程度に異なる場合には必ずしも相関を考慮する必要はなく、簡便な方法を用いることができることが示された。

以上のように本論文は、国際共同治験及び複数の評価項目を用いた臨床試験における課題について、ガイドラインに記載された内容に関する特徴、実際の留意点を明らかにし、特定の試験デザインについて実用的な被験者数の設定方法を提案した研究であり、今後、臨床試験の効率化を図り、新医薬品開発の円滑化を進めるにあたり大きな貢献を為す研究といえる。よって、本論文は博士（保健学）の学位授与に値すると考える。