

(4) 登録・割付**◆登録**

- 登録手順の記載がわかりやすいか

◆割付

- 割付け方法の確認、手順の理解



19

(5) 治療計画・変更基準

まずは一日の流れをイメージ

特に

- ①登録日
- ②投与開始日(投与日)
- ③観察日(減量・休止・再開基準)
- ④評価日
- ⑤終了・中止時 など



20

(5) 治療計画・変更基準**①登録日**

- ・登録 登録前の条件は何か(術後6週間以内など)
 - ・必要な検査・観察項目は何か
- 例)他院での登録前検査(画像評価や検査値)は許容される?



21

(5) 治療計画・変更基準**②投与開始日(投与日)****◆注射薬**

- ・投与順(指定あり?指定なし?)
- ・プレ Medikation
- ・特別な調剤方法?
- ・必要な特殊器具?(シリンジポンプ、点滴ルートの確保)



22

(5) 治療計画・変更基準**②投与開始日(投与日)****◆内服薬:**

- ・包装形態(どういう形で患者に供給されるか)
- ・服薬方法や規定が複雑な場合、誤解を生じないか
必要に応じて、ツールを検討する
(朝/夕で服薬するカプセルの種類、服薬数が異なるような場合)
- ・服薬状況の確認方法(患者日誌?)
- ・服用後のカラの回収義務(必須/任意?)



23

(5) 治療計画・変更基準**③観察日****◆減量・休止・再開基準が明確でわかりやすいか?**

- 適切に表現されており、各々に不整合がないか
- 日以内、第●日目、●日後になど日数をカウントする場合、その起点日は誰もが誤解しない表現か



24

(5) 治療計画・変更基準**④ 評価日**

- 評価日の設定は明確か(コース毎? 前回から● 過後?)
- 評価使用機器の条件(CTスライス厚の指定の有無など)
- 画像複製の有無(外部評価委員への提出の有無など)
- 検査データ提出の方法(転記? 検査伝票そのまま提出?)
- 評価に必要なその他のデータ(病理報告書、手術記録、退院サマリーなど)の提出必須項目と提出方法が明記されているか?

25

(5) 治療計画・変更基準**⑤ 終了・中止時 など**

突然くる! 終了・中止時に備えて...

- 終了・中止時の検査は何かを必須かを明確にする(画像は必須?)
- 中止までの来院時実施した検査で「終了・中止時」の検査データとして代用できるか否かの確認(患者さんに不必要な負担をかけない。統一したデータ収集を行う。)

25

(6) 有害事象関連 (重篤な有害事象報告を含む)**● 有害事象**

- 「予期される有害事象」について、各薬剤の有害事象なのか、併用療法としての有害事象なのかを明確に区別して記載されていること
- 毒性・grade・頻度がわかりやすく示されていること。文献がある場合は数値で明記されていること
- 有害事象を追跡する期間が明記されていること
 - 例) 遅発性毒性(放射線照射開始から90日以降に発現したもの)

● 重篤な有害事象

- 当該プロトコルにおいて特別な設定はないかどうか
 - 例) Grade 4以上の検査値異常
 - 例) 過量投与等を重篤な有害事象として扱い、同様の報告手順が必要となる場合など

27

(7) 評価 ー① 評価項目

- 検査項目と頻度が明記されていること「登録前」「治療中」「治療終了後」
- 検査は行方がデータ提出(CRF記載)は必要ないという項目はあってもよい
- 日常診療として一般的でない検査項目はないか
 - 必要最低限の検査項目に絞る努力が必要
 - 「可能なら実施」という検査項目は設定しないほうがよい
 - 全施設で検査できる項目か
 - 治験以外の臨床試験の場合: 保険適応外の検査・研究費から支出する等の支払い方法について記載されているか
- 検査方法について統一理解がなされるように記載されていること
 - 例) CT: 単純CT、造影CT、単純または造影CT

28

(7) 評価 ー② スケジュール**妥当性、科学性**

- 設定されている検査時期は適切か
 - 例) 間質性肺炎の有害事象報告がある薬剤
 - 適切な検査(レントゲン、CTなど)が設定されているなど
 - 早期に副作用を抽出できるスケジュールになっているか
- 比較試験において、群間で評価間隔に差がないか

倫理性

- 過度に患者に負担がかかるスケジュールになっていないかどうか
 - 例) 心負荷の報告がある薬剤→「投与期間中、毎週ECG必須」の規定
 - ⇒ 多発時期(初~4週、or、6ヶ月以降)に限り頻回に検査
 - 例) 脳メタの確認→「8週に1度全身検査必須」の規定
 - ⇒ 症状が発現した場合、医師が必要と判断した場合のみに実施

実施可能性

- スケジュールが複雑な場合、表や図で補足しているか
- スケジュール表の注釈は適切か、また本文への記載が不十分で注釈のみの規定/取扱いがないか

29

(8) データ収集

- プロトコルの記載とCRFは整合性があるか
 - データ収集項目
 - データ収集時期
 - ⇒ それが原資料として確保できるか
- データ収集の方法は対応可能であるか
 - EDC(Electronic Data Capture)
 - インターネットや電話回線(デジタル回線、アナログ回線)が必要
 - 専用の端末(PC)を設置する際の問題
 - 英語でのCRF記載
 - ⇒ 実施する環境が整備されているか

30

(9) 効果判定

- 定義が明確で、統一した効果判定がなされる記載とあっているか
- 例) RECIST
 - 測定可能病変と測定不能病変の定義が明記されているか
 - 例) 皮膚の測定可能病変は、メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径20mm以上
 - 測定可能病変のうち、長径の大きい順にいくつまでを効果判定の標的病変とするのか
 - 適格基準から考えてあり得ない病変が、測定不能病変にあがっていないか
 - 例) 乳がんの試験以外での「炎症性乳がん」、骨転移があると不適格となる試験での「骨病変」
 - 最良総合効果のCR/PR判定に、Confirmationを必要とするかどうか明記されているか
 - SD判定に関する規定として、治療開始後最低週間の間隔があれば、SDと判定してもよいか明記されているか

31

(10) 統計

- 解析対象集団の定義が明記されているか
 - 「全登録例」「全適格例」「全治療例」
- エンドポイントの定義が明確か
 - 「全生存期間」「無増悪生存期間」「無再発生存期間」「無病生存期間」「治療成功期間」「奏効率」「有害事象発生割合」
- 中間解析の有無に関する確認、その間登録が中断されるのか

⇒「統計」のセクションを飛ばさないで、読みましょう！ 32

(11) 倫理

- 試験実施が妥当かどうか (rationalは十分か)
- 補償に関する記述があるか、記載は適切か
- 患者の問い合わせ／苦情窓口が設定されているか
- 治験以外の臨床試験の場合：
 - 患者の同意情報として何を用いるかの確認
 - カルテ番号、イニシャル、生年月日の使用が施設で許容されるか

33

(12) モニタリング・監査

- モニタリング・監査について手順等が定められているか
 - (データマネジメント計画との整合性)
- カルテを直接閲覧する可能性のある人について明記されているか

34

(13) その他 ①

- ◆ 薬剤関連情報を把握する
 - 薬剤の特徴
 - (作用機序、有効性、安全性のプロファイルなど)
 - 安全性において、早期に適切に有害事象を検出できる検査項目・時期が設定されているか
また過度に検査項目・時期が設定されていないか
 - 副作用がおきた時の推奨対応方法があるかどうか
(特に早期開発段階で投与経験の少ない場合など)
- ⇒ 予測される副作用への事前対策を周知徹底し、安全に臨床試験を遂行する 35

(13) その他 ②

- ◆ 併用禁止薬の確認
 - 記載内容および制限範囲の明確化
 - 「抗てんかん薬」「筋弛緩剤」という表記の場合、薬効分類から判別する場合、認識が異なる場合があるので、あらかじめリストを作成して、薬剤を特定しておくことよい
 - 必要以上に制限がかかっているか
 - データがないのに必要以上に制限をかけている場合、患者の治療に差し支える場合がある。
 - 薬剤の評価が可能な範囲での妥当な設定になっているかどうか確認
 - 施設、疾患領域において多分に併用される可能性がある薬剤を検出し、その場合の対処方法(併用可能な代替薬)等について検討しておくことよい
- 禁止薬は選択/除外基準と整合性があるか
 - 選択/除外基準で「特定の薬剤を使用している患者」を除外しているが、併用禁止薬に同様の規定がない場合、それが適切かどうか 36

(13)その他 ③

◆原データ・原資料の特定

- 原データ・原資料の範囲が明記されているか
 - 「別途、治験責任医師と協議の上、合意する」
 - 通常診療で記録されにくいデータ(皮下注射の投与部位、併用薬使用理由、PK採血の全ポイント採血時間等)が原データに特定されていない場合、原資料に残す工夫)
- 保管期間が明示されているか、必要以上に制限がかかっていないか
 - 保管期間の設定に施設が対応可能か確認する

37

プロトコルとは

研究の
倫理性(研究の妥当性、被験者の人権と
安全性)
と
科学性(客観性、正確性)
を確保するための要である

38


3. 今後の課題

- プロトコル作成の段階からのDM関与は必須!
 - DMのプロトコルへのインプットはデータ収集の部分だけに限定されない!
 - DMが読まなくてもよいセクションはない!
- ・実施施設からプロトコル固定後に指摘されるであろう「共通の問題点」に対して事前に対応することにより、プロトコルの共通理解と試験導入がスムーズになる
- ・試験の主旨に沿い、かつ、効率的なデータ収集手順を事前に考慮することにより、実現可能なプロトコルとなる
→的確なデータ収集が可能になる(逸脱の防止)
- ・試験実施主体において、医師以外の立場でプロトコルを検討できる
→理解しやすい表現で記載されているかを確認できる

データマネジャーは、この機能を果たせるよう
研鑽しましょう!!

データの集計、解析と報告

2007年2月8日
北里大学 薬学部 臨床統計部門
高橋 史朗

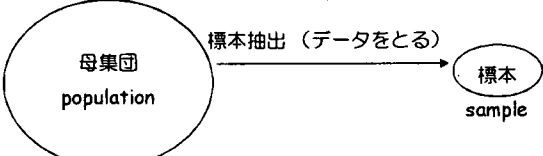


今日の内容

- 統計的推測 (Statistical Inference)
- 仮説検定の理屈と理解のためのポイント
- 統計的推測の重要ポイント：
 仮想的実験の繰り返し
- いろいろな検定手法とその適用場面

2

統計的推測 (Statistical Inference)



母集団 (population) → 標本抽出 (データをとる) → 標本 (sample)

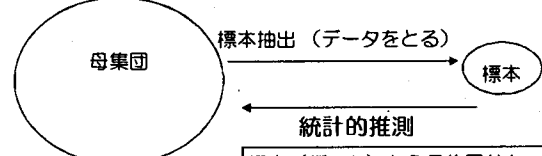
母集団分布

母集団分布の特徴

- ・ 平均
- ・ 分散
- ・ 標準偏差など...

3

統計的推測 (Statistical Inference)



母集団 → 標本抽出 (データをとる) → 標本

← 統計的推測

標本 (データ) から母集団分布の特徴 (平均など) を推測すること。

注意事項

- 標本は全体を代表している
- 標本はランダムに抽出
- 標本が大きいほど精度は高い

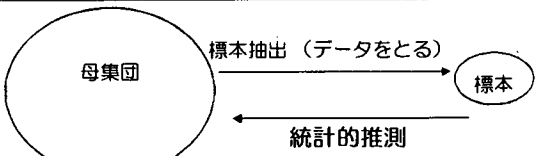
母集団分布

母集団分布の特徴

- ・ 平均
- ・ 分散
- ・ 標準偏差など...

4

統計的推測 (Statistical Inference)



母集団 → 標本抽出 (データをとる) → 標本

← 統計的推測

標本 (データ) から母集団分布の特徴 (平均など) を推測すること。

- ① 点推定 (μ の値はいくつ?)
- ② 区間推定 (μ が存在する範囲は?)
- ③ 検定 ($\mu = \mu_0$ か否か?)

今、母集団分布の平均 (μ) についての推測がしたいとすると...

5

仮説検定の基礎概念

例) 12週後の血圧下降量のデータ

プラセボ群	2	-9	-10	5	1	平均: 1.1
	4	-6	14	2	8	SD: 7.6
実薬群	-16	-4	-2	1	-10	平均: -5.0
	-14	-12	6	3	-2	SD: 7.6

実薬はプラセボよりも優れているか?

他の人も納得する客観的かつ合理的な判定方法が必要

Yes/No判断に適した方法 → 仮説検定

6

仮説検定のポイント (例：製薬企業の開発マン)

- 帰無仮説および対立仮説の設定について
 - ◆ 主張したい内容を対立仮説に設定すること
 - 我が社の新しい降圧薬の効果はプラセボとは違う (優れている) !! → 対立仮説に設定
 - ◆ 自動的に、主張したい反対の内容が帰無仮説となる
 - 我が社の新しい降圧薬は既存の薬と同じである → 帰無仮説に設定
- 検定による判定の根拠について (重要!)
 - ◆ 百歩譲って、帰無仮説が正しい (仮にうちの薬は既存薬と同じとして) として得られたデータを見てみる。
 - ◆ もし帰無仮説が正しい (うちの薬は既存薬と同じ) とき、そんなデータが得られる可能性が小さければ、『帰無仮説が正しいわけがない (うちの薬は既存薬と同じでない!)』と言っても良いでしょう!

9

仮説検定のポイント (例：製薬企業の開発マン)

続き・・・

- 検定による判定の根拠について
 - ◆ 百歩譲って、帰無仮説が正しい (仮にうちの薬は既存薬と同じとして) として得られたデータを見てみる。
 - ◆ もし帰無仮説が正しい (うちの薬は既存薬と同じ) とき、そんなデータが得られる可能性が小さければ、『帰無仮説が正しいわけがない (うちの薬は既存薬と同じでない!)』と言っても良いでしょう!
- どうやって下線部の可能性を数値化するのか?
 - ◆ ここで統計の理論を使う。
 - ◆ 帰無仮説が正しいなら、よく知られた分布 (標準正規分布、t分布) から得られたデータと考えられるようなデータのまとめ方がわかっている (検定統計量)。
 - ◆ 実際に観測された検定統計量の値よりもより極端な (起き難い) 値が得られる確率 (p値) を計算できる (標準正規分布表、t分布表、コンピューターソフトを利用)

9

仮説検定のポイント (例：両側検定)

帰無仮説が正しい (薬効差がない) という仮定の下で、理論的に標準正規分布に従う検定統計量 (データのまとめ方) を考える。

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$$

もし、帰無仮説が正しいならそのような方法でまとめたデータは、以下の分布 (標準正規分布) に従う。ならば、実際に観測された実現値が以下の分布の端のほうの値となる確率は小さいはず!

赤い領域からより端に実現値がきたら帰無仮説は正しくないとする。この面積を「有意水準」という。

黄色い領域の面積を「p値」

観測値 (観測された値)

これはおきやすい (これはおきにくい) → 帰無仮説は間違い!

9

ポイント：仮想的な標本抽出の繰り返しと標本分布

母集団

母集団分布

標本1

標本2

標本3

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$$

標本1: $x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1n} \rightarrow Z_1$

標本2: $x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2n} \rightarrow Z_2$

標本3: $x_{31}, x_{32}, \dots, x_{3n} \rightarrow Z_3$

標本分布

10

ポイント：帰無仮説下での検定統計量の理論分布

仮想的実験の繰り返し!

1回の実験で得られるZ

中心 (母数 $\mu=0$)

バラツキの尺度 (標準偏差: SD=1)

標準正規分布

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$$

11

仮説検定のポイント (例：両側検定)

帰無仮説が正しい (薬効差がない) という仮定の下で、理論的に標準正規分布に従う検定統計量 (データのまとめ方) を考える。

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$$

もし、帰無仮説が正しいならそのような方法でまとめたデータは、以下の分布 (標準正規分布) に従う。ならば、実際に観測された実現値が以下の分布の端のほうの値となる確率は小さいはず!

赤い領域からより端に実現値がきたら帰無仮説は正しくないとする。この面積を「有意水準」という。

黄色い領域の面積を「p値」

観測値 (観測された値)

これはおきやすい (これはおきにくい) → 帰無仮説は間違い!

12

標準正規分布表 ($\mu=0, \sigma=1$)

TABLE A.3
Areas in the upper tail of the standard normal distribution

z	0.00	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
0.0	0.5000	0.4960	0.4920	0.4880	0.4840	0.4800	0.4760	0.4720	0.4680	0.4640
0.1	0.4600	0.4560	0.4520	0.4480	0.4440	0.4400	0.4360	0.4320	0.4280	0.4240
0.2	0.4200	0.4160	0.4120	0.4080	0.4040	0.4000	0.3960	0.3920	0.3880	0.3840
0.3	0.3800	0.3760	0.3720	0.3680	0.3640	0.3600	0.3560	0.3520	0.3480	0.3440
0.4	0.3400	0.3360	0.3320	0.3280	0.3240	0.3200	0.3160	0.3120	0.3080	0.3040
0.5	0.3000	0.2960	0.2920	0.2880	0.2840	0.2800	0.2760	0.2720	0.2680	0.2640
0.6	0.2600	0.2560	0.2520	0.2480	0.2440	0.2400	0.2360	0.2320	0.2280	0.2240
0.7	0.2200	0.2160	0.2120	0.2080	0.2040	0.2000	0.1960	0.1920	0.1880	0.1840
0.8	0.1800	0.1760	0.1720	0.1680	0.1640	0.1600	0.1560	0.1520	0.1480	0.1440
0.9	0.1400	0.1360	0.1320	0.1280	0.1240	0.1200	0.1160	0.1120	0.1080	0.1040
1.0	0.1000	0.0960	0.0920	0.0880	0.0840	0.0800	0.0760	0.0720	0.0680	0.0640
1.1	0.0600	0.0560	0.0520	0.0480	0.0440	0.0400	0.0360	0.0320	0.0280	0.0240
1.2	0.0200	0.0160	0.0120	0.0080	0.0040	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.4	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.5	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.6	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.7	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.8	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.9	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

© Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

2種類の仮説と判定に伴う2種類の誤り (覚え方)

		真実(誰にもわからない...)	
		「2標本の平均が異なる」 対立仮説が正しい (薬効差があるが正しい)	「2標本の平均が同じ」 帰無仮説が正しい (薬効差がないが正しい)
判定	「2標本の平均が異なる」 対立仮説が正しい (薬効差があるが正しい) ...帰無仮説を棄却	正解! 検出力	第1種の過誤 (type I error) α エラー あ(A)わて者の誤り
	「2標本の平均が同じ」 帰無仮説が正しい (薬効差がないが正しい) ...帰無仮説を受容	第2種の過誤 (type II error) β エラー ぼ(B)んやり者の誤り	正解!

© Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

仮説検定の手順 (1標本, Z検定)

真実として... 血圧変化量が平均 μ (未知), 標準偏差 σ (既知) の分布に従うという状況.

- 帰無仮説を設定する ($H_0: \mu = \mu_0$)
- 対立仮説を設定する ($H_A: \mu \neq \mu_0$)
- 有意水準 α を決める (0.05)
- 標本を抽出し検定統計量を算出する $Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}}$
- 統計数値表をみてp値を得る.
- 得られたp値と α を比べる.
- H_0 を棄却する, あるいは棄却しない.

© Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

例: 1標本検定 (Z検定)

米国における喫煙習慣のある高血圧症男性の血清コレステロール値(以下, TC値)は, 一般男性と異なる??

- 一般男性の値はわかっている...
平均TC値=211mg/100mL, 標準偏差=46mg/100mL
- 仮説の設定: 異なることを積極的に言いたいとすると...
◆ 対立仮説: H_A : 喫煙+高血圧症男性のTC値 $\neq 211$ mg/100mL
◆ 帰無仮説: H_0 : 喫煙+高血圧症男性のTC値=211mg/100mL
- 喫煙+高血圧症男性を全部調査できないので, 標本を抽出(大きさ25人)して推測する. 25人のTC値を観測したら, 標本平均の値は220mg/100mL
- 検定統計量と帰無仮説下の分布: $\mu=211$ (既知)
◆ 標準正規分布
 $Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma / \sqrt{n}} = \frac{220 - 211}{46 / \sqrt{25}} = 0.978... \approx 0.98$ ****▶ この値を分布表と比べる

© Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

仮説検定の適用(何をを使うか?)

実験データの性質に応じて

- 計量値と計数値
- 想定される分布の型
- 母数に関する事前情報の有無
- 外れ値の有無
- 群の数

目的(想定する仮説)に応じて

例: A群の平均 \neq B群の平均
A群の平均 $<$ B群の平均 $<$ C群の平均
A群とB群とC群の平均はどこか違う

© Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

仮説検定の適用(何をを使うか?)

- 計量値と計数値
計量値: 血圧, 血糖値, 身長, 体重など
計数値: 分割表の頻度(総合評価, 陰性/陽性など)
(さらに, カテゴリに順序性のあるものないもの)
- 想定される分布の型
計量値: 正規分布, 対数正規分布, 指数分布, ワイブル分布
計数値: ポアソン分布, 2項分布など

© Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

仮説検定の適用(何を使うか?)

(3)母数(パラメータ)に関する事前情報の有無
正規分布を仮定した場合の分散についての情報
(既知 or 未知 で用いる方法が異なる)

(4)外れ値の有無
データ中に極端に大きな値もしくは小さな値がある
かないか?

(5)群の数
1群 : 群間比較というようなことはない
2群 : 2群間の比較ということも考えられる
3群以上 : 傾向性, 2群毎の対比較なども
考えられる

19

予備的な解析

想定した分布のチェック方法 (グラフィカルな方法)
ヒストグラム
幹葉樹 (Stem and leaf plot)
箱ヒゲ図
正規確率プロット

想定した分布のチェック方法 (数値計算)
正規性の検定 (Shapiro-Wilk検定)
歪度、尖度の算出
等分散性の検定 (F検定、バートレット検定)
外れ値の検定 (スミルノフ・グラブス検定)

20

グラフィカルな方法

例: 体重データ [kg]

81.4	81.9	91.6	67.3	61.2	66.5	69.6	73.4
89.5	89.0	73.4	73.7	76.3	87.7	83.1	85.8
77.5	76.0	81.4	76.3	70.9	68.2	79.4	79.2
73.0	75.1	77.9	82.8	59.1	81.2	91.6	

21

グラフィカルな方法

ヒストグラム

幹葉樹

```

Stem Leaf
0 22 2
0 000 4
0 11233 6
7 5007000 8
7 013334 9
0 070 3
0 1 1
5 9 1
                    
```

22

グラフィカルな方法

箱ヒゲ図

箱ヒゲ図の見方

- 平均値: *
- 中央値: 中央の横線
- 四分位点:
- 中央値: 上下の横線
- ヒゲからヒゲの長さ: ほぼ分布の範囲
- やや外れた値: ◇
- 外れ値の候補: □

23

グラフィカルな方法

正規確率プロット

Normal Probability Plot

24

予備的な解析 (続き)

外れ値が認められた場合の方策

1. 外れ値の得られた原因について、その測定例および実験全体を吟味する。
2. 測定例についてのみの明らかな測定ミスの場合は、再測定可能ならば測定しなおす。
3. 実験全体も疑わしいということであれば実験全体をやりなおす
4. 外れ値を除いた場合と外れ値を含めた場合の両方の解析を行う
5. 外れ値の影響を受けにくい手法 (分布型を仮定しない方法) で解析する

正規分布の仮定が疑わしいときの方策

変数変換法 (対数変換, 平方根変換, 逆正弦変換など)

→

仮説検定の適用 (何をを使うか?)

分布の型, 正規性の仮定, 等分散性, 変数の尺度の順序

群の数が1つの計量値データの場合

データ	検定	目的	分布の仮定
計量値	1標本t検定	平均値の検定	正規分布
計量値	1標本Wilcoxon検定	平均値の検定	不要

群の数が1つの計数値データの場合

データ	検定	目的	分布の仮定
計数値	2項出現確率の検定	2項分布の母数の検定	2項分布
計数値	ポアソン分布の検定	ポアソン分布の母数の検定	ポアソン分布
割合	中央値の検定	中央値の検定	対称

仮説検定の適用 (何をを使うか?)

分布の型, 正規性の仮定, 等分散性, 変数の尺度の順序

群の数が2の計量値データの場合

2群の場合	分布の仮定	
	正規分布	等分散性
2標本t検定	必要	必要
Welchの検定	必要	不要
2標本Wilcoxon検定	不要	必要

群の数が3以上の計量値データの場合

3群以上	分布の仮定		
	正規分布	等分散性	群の間に順序
1元配置分散分析	必要	必要	ない
対比を利用した検定	必要	必要	ある
Kruskal-Wallis検定	不要	必要	ない
Jonckheere検定	不要	必要	ある

Q: 平均値に違いはあるか?

仮説検定の適用 (何をを使うか?)

分布の型, 正規性の仮定, 等分散性, 変数の尺度の順序

群の数が2つ以上の計数値データの場合

	カテゴリ数 row x col	順序性 (row, col)
分割表カイ二乗検定 (Fisher) 直接確率計算法	ともに問わず 大きいと計算困難	ともに問わず
Cochran-Armitage検定	片方が2値 (Ior0)	あり (片方は2値)
Kruskal-Wallis検定	ともに問わず	片方あり
2標本Wilcoxon検定	片方が2値	あり (片方は2値)
Spearman順位相関検定	ともに問わず	ともにあり

Q: 行(row)と列(col)の間に関連性はあるか?

仮説検定の適用 (何をを使うか?)

分割表 χ^2 検定と2標本Wilcoxon検定の目的 (患者背景の集計を例に・・・)

1)	A群 100例	B群 100例	分割 χ^2 検定	2標本 Wilcoxon検定
20代	●	●	N.S.	N.S.
30代	●	●		
40代	●	●		
40代	●	●		
50代	●	●		

2)	A群 100例	B群 100例	分割 χ^2 検定	2標本 Wilcoxon検定
20代	●	●	*	N.S.
30代	●	●		
40代	●	●		
40代	●	●		
50代	●	●		

3)	A群 100例	B群 100例	分割 χ^2 検定	2標本 Wilcoxon検定
20代	●	●	N.S.	*
30代	●	●		
40代	●	●		
40代	●	●		
50代	●	●		

仮説検定の適用 (何をを使うか?)

Kruskal-Wallis検定とCMH検定の目的 (改善度評価の集計を例に・・・)

群の為に
順序を考慮しない順序を考慮した
Kruskal-Wallis 検定手法

1)	著明改善	中等度改善	軽度改善	不安	悪化		
A群	●	●	●	●	●	N.S.	N.S.
B群	●	●	●	●	●		
C群	●	●	●	●	●		

2)	著明改善	中等度改善	軽度改善	不安	悪化		
A群	●	●	●	●	●	*	N.S.
B群	●	●	●	●	●		
C群	●	●	●	●	●		


3)	著明改善	中等度改善	軽度改善	不安	悪化		
A群	●	●	●	●	●	*	*
B群	●	●	●	●	●		
C群	●	●	●	●	●		

or NS?

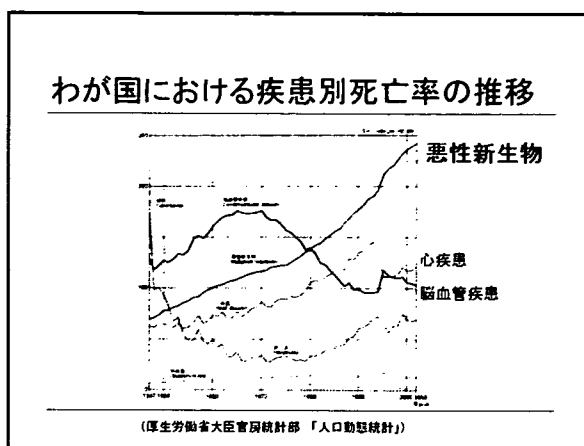
参考：臨床試験によく用いられる統計手法の概観			
データの型	2値	連続	生存時間
目的			
集計・記述 1変量 2変量(関連)	頻度集計 分割表	ヒストグラム, 要約統計量, 散布図, 相関係数	カプラン・マイヤー法 中央値の推定
群間比較	分割表カイ2乗検定 Fisher Exact	t検定, 分散分析, ノンパラ検定	ログランク検定
群間比較 (調整)	マンテル・ヘンセル検定, logistic回帰	分散分析, 回帰分析	層別ログランク検定, Cox回帰

参考
統計ソフト
<ul style="list-style-type: none"> ■ SAS (製薬企業では世界標準) ■ JMP (GUI環境で使いやすい) ■ SPSS ■ R (http://www.r-project.org) フリーソフト。オープンソースで日々進化している。豊富なパッケージ。グラフも強力 ■ Stata (ハーバード公衆衛生大学院のコースで使用されている)
テキスト
<ul style="list-style-type: none"> ■ ハーバード講義テキスト「生物統計学入門」、竹内正弘監訳、丸善(北里大学薬学部の講義で使用しております。)

データマネジメント教育プログラム
**セントラルDMに必要な
 臨床腫瘍学入門**



埼玉医科大学国際医療センター
 包括的がんセンター・腫瘍内科
 佐々木 康綱
 ysasaki@saitama-med.ac.jp
 2008年2月13日 北里大学




悪性新生物死亡数の推移

	1980	1998	2003	1980	1998	2003
	男	男	男	女	女	女
胃	30845	32798	32142	19598	17852	17393
大腸	7724	19868	21026	7015	16080	17883
肝	9741	23602	23376	4227	10379	10713
肺	15438	39053	41634	5856	14671	15086
子宮				5465	5202	5302
乳房				4141	9171	9806

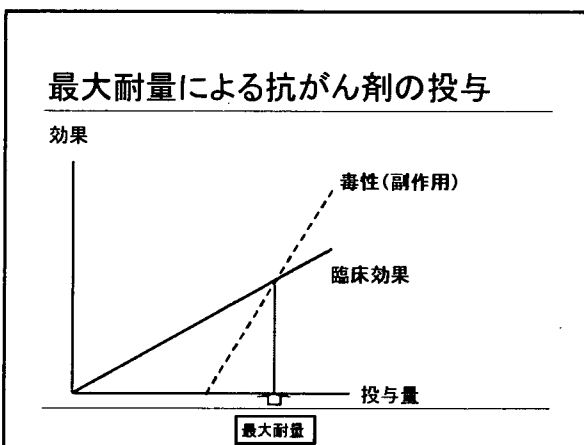
(2005年「国民衛生の動向」)

- がんの治療**
- 局所療法
 - 手術
 - 放射線
 - 全身療法
 - 薬物療法

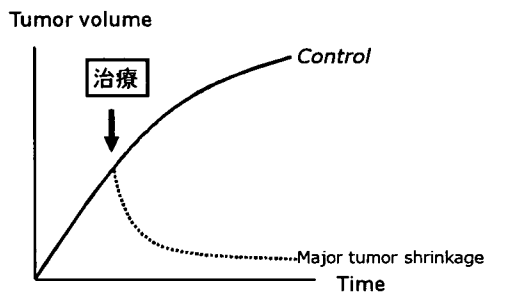
抗がん剤への批判



- 強い副作用
 - 脱毛
 - 吐き気・全身倦怠感
 - 時として命を落とすほどに強い副作用
- 弱い効果
 - 「苦しみながら亡くなった」
 - 効果がない
- 高い薬代
- 長い入院



化学療法薬による腫瘍の縮小



腫瘍縮小効果

18歳男性:ホジキンリンパ腫



治療前



治療後

抗がん剤の誤投与死

主治医ら大筋認める

- 川越市の埼玉医大総合医療センターで一昨年10月、鴻巣市の高校2年〇〇〇〇さんが、抗がん剤を過剰投与され死亡した医療過誤で、業務上過失致死に問われた×××被告らの初公判がさいたま地裁で行われた。
 - 滑膜肉腫に対するevidenceのない術後補助化学療法
 - 滑膜肉腫に対する誤ったregimenの選択
 - 誤ったregimenの誤った投与法

(讀賣新聞 2002年12月13日)

がん薬物療法

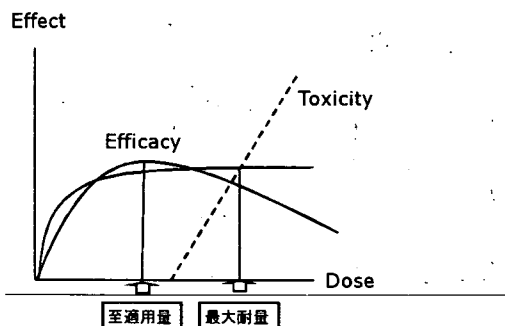
- 化学療法
 - 狭義の抗がん剤
- 内分泌療法
- 分子標的療法



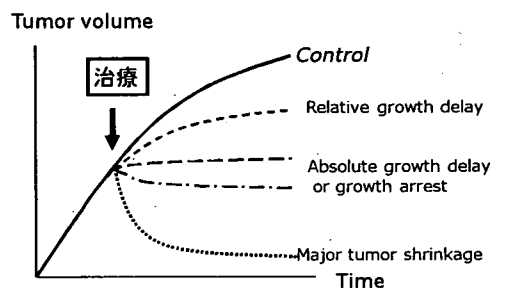
分子標的抗悪性腫瘍薬

- がん細胞選択的に作用
- 薬剤の生物活性に基づいて、至適投与量を決定
- 異なる有害反応パターンと比較的軽い骨髓抑制/消化器毒性/脱毛
- 長期にわたる内服 (一部静脈内投与)
- 一部の症例に劇的な臨床効果
- これまで無効であった腫瘍系に対する新たな標準治療の構築
- 有効性が期待できる症例の絞り込み

内分泌薬・分子標的抗悪性腫瘍薬 生物学的至適用量による投与



内分泌薬・分子標的薬による増殖抑制



抗がん剤治療の問題点

- 腫瘍により一律の「標準治療」
 - 時として重篤・致命的な副作用
 - 悪心・嘔吐
 - 骨髄抑制→感染症
 - 脱毛
 - 効果の予測が困難
 - 副作用のみを経験して、全く治療効果が得られないことも稀ではない。

がん遺伝子

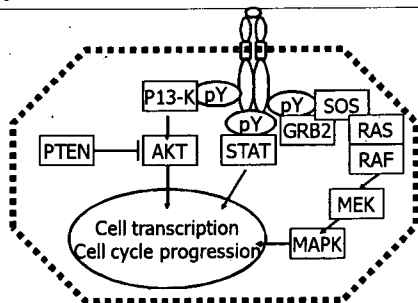
- 増殖因子
 - *sis, int-2, hst1*
- 受容体型チロシンキナーゼ
 - *fms, kit, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, erbB1, erbB2, erbB3, erbB4, met, trk, ret, K-sam/bek*
- 非受容体型チロシンキナーゼ
 - *src, abl, fyn, lyn, lck*
- セリン・スレオニンキナーゼ
 - *raf, mos*

治療標的としての発がん遺伝子 EGFR2 または Her-2

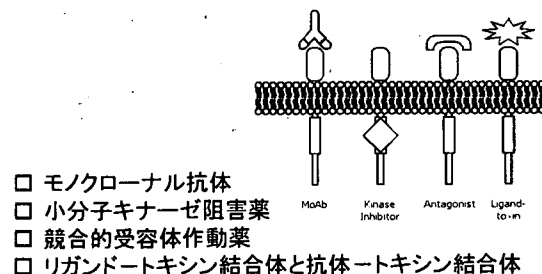
- HER2 過剰発現は、乳がん全体の20%
 - このような場合悪性度が高く寿命が短い
 - 分子標的薬の“標的”



治療標的としての発がん遺伝子 EGFR2 または Her-2



EGFRを標的とした治療戦略



- モノクローナル抗体
- 小分子キナーゼ阻害薬
- 競合的受容体作動薬
- リガンドトキシン結合体と抗体トキシン結合体

がん医療に用いる薬

- 抗悪性腫瘍薬
 - 化学療法薬
 - 内分泌薬
 - 分子標的薬
 - サイトカイン
- 支持療法薬
 - 制吐薬
 - 止痢薬/下剤
 - 造血薬
 - 抗菌薬
- 緩和医療薬
 - 鎮痛・解熱薬
 - 麻薬
 - 鎮痛補助薬
 - 鎮咳・去痰薬
 - 抗うつ薬
- その他
 - 骨・カルシウム代謝薬

腫瘍内科医とは



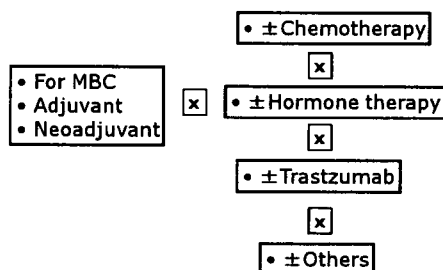
- 抗がん剤治療の専門家
- 多種類のがんに対する豊富な治療経験
- 新規薬剤の開発・治験
- 「がん薬物療法専門医」制度が発足
 - 日本臨床腫瘍学会

FOLFIRI vs. FOLFOX in M-CRC French Trial

A		FU bolus 400 mg m ²	
D1	D2	D1	D2
FLV 200 mg m ²		FLV 200 mg m ²	FU infusion 2400-3000 mg/m ²
Irinotecan 180 mg m ²			
0h	2h	<FOLFIRI>	
			48h
B		FU bolus 400 mg m ²	
D1	D2	D1	D2
FLV 200 mg m ²		FLV 200 mg m ²	Oxaliplatin 100 mg m ²
0h	2h	<FOLFOX>	
			48h

(Tournigand, C. et al. J Clin Oncol; 22:229-237 2004)

乳がん薬物療法の多様性



What is a Clinical Trial?

- A clinical trial is defined as a carefully designed, prospective medical study which attempt to answer a precisely defined set of questions with respect to the effects of a particular treatment.

「治験」とは

- 薬事法下で企業が新薬の製造承認または輸入承認の申請に必要な臨床試験データを得るために臨床的な有用性(有効性)を検討することを目的として行う臨床試験で、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験研究を含んでいる。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価

- 第 I 相試験(治験)
 - 最大耐量、用量規制毒性、至適投与量の評価
- 第 II 相試験(治験)
 - 仮の治療効果判定 (surrogate endpoint)
 - 腫瘍縮小

抗悪性腫瘍薬の臨床評価

- 第 III 相試験(市販後調査→治験): ランダム化比較試験
 - 真の治療効果判定
 - 治癒・延命
 - 症状緩和
 - 手術後の再発予防

新しいガイドラインでは主要臓器がんに対する治験としての第 III 相試験を義務化!

抗悪性腫瘍薬の臨床試験

相	目的	投与量	試験デザイン	症例数
I	最大耐量 至適投与量 薬理学的検討	増量	単一群 複数のステップ	20-40
II	腫瘍縮小	固定	単一群	20-100
III	生存 増悪までの時間 QOL	固定	比較試験	100-10000

試験実施計画書

- タイトルページ
- 背景と緒言
- 試験の目的
- 対象の選択基準
- 試験デザイン
- 治療レジメンと減量規定
- 必要な評価項目
- 評価基準
- 症例登録とrandomization
- データの集積方法
- 統計学的側面
- 試験組織
- 同意の取得と倫理事項
- 参考文献
- 付録

臨床試験の最終目標

- 「エンドポイント」(endpoint)
 - 評価指標
 - 評価項目
- 「患者のbenefitを測る物差し」
 "Criterion by which patient benefit is measured" by Richard Simon

(国立がんセンター 福田治彦先生のスライドを改変)

臨床試験におけるエンドポイント

- True endpoint
 - 患者のbenefitを直接反映しているエンドポイント
- Surrogate endpoint
 - 真のエンドポイントの代わりに使われる
 - より簡便で早く結果が入手できる
 - 真のエンドポイントと評価の結果が一致することが条件
- Hard endpoint
 - 誰が見ても同じ結果
 - 何回見ても同じ結果
- Soft endpoint
 - 見る者によって異なる
 - 他の影響を受けやすい

(国立がんセンター 福田治彦先生のスライドを改変)

臨床試験におけるエンドポイント

	真のエンドポイント	中間・二次的	代わりのエンドポイント
抗悪性腫瘍薬	延命効果 QOLの改善	再発抑制効果 (無再発生存期間・再発率)	腫瘍縮小効果 (奏効率) QOL score モルヒネの必要量
一般薬	死亡率 心筋梗塞発症率 不整脈発症率 糖尿病性網膜症 発症率など	自覚症状改善効果	平均拡張期圧低下割合 安静時の不整脈頻度 HbA1c改善率

(国立がんセンター 福田治彦先生のスライドを改変)

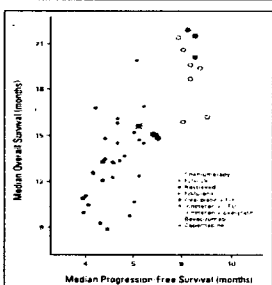
「抗がん剤が効いていること」の指標

- | | | |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> □ 腫瘍縮小 <ul style="list-style-type: none"> ■ WHOの基準 ■ RECIST ■ CR 完全奏効 ■ PR 部分奏効 ■ NC 不変 ■ PD 増悪 | ⇒ | <ul style="list-style-type: none"> □ 全生存期間
(overall survival: OS) □ 無増悪生存期間
(time to progression: TTP) □ 症状緩和効果 <ul style="list-style-type: none"> ■ QOL score |
|--|---|---|

Surrogate Endpoint

True Endpoint

Correlation between Median PFS and Median OS in M-CRC



(Tang, P. A. et al. J Clin Oncol; 25:4562-4568 2007)

Copyright © American Society of Clinical Oncology

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

- 臨床試験はヒトを対象とするため、平成9年10月から施行された厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成15年7月30日及び平成17年4月1日に一部改正が行われている。これらを含めて、以下「新GCP」という。)及び関係するその他のガイドラインに従い、治験実施計画書を立案する必要がある。
- また、臨床薬物動態の検討は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」(平成13年6月1日医薬審発第796号)に基づき、さらに、統計学的事項に関しては、「臨床試験のための統計的原則について」(平成10年11月30日医薬審第1047号)に基づき、治験実施計画書を立案する必要がある。

(厚生労働省平成17年11月)

抗悪性腫瘍薬治験の特殊性

- 対象者の多くは致死的状态にある
 - 切除不能悪性腫瘍に罹患
 - 例外的に術後補助化学療法の有用性を検討する臨床試験が存在
- 被験者全員ががん患者である
 - 第Ⅰ相試験: 健康者の志願者を登録することは極めて稀
 - 第Ⅰ相試験と一部第Ⅱ相、第Ⅲ相試験では標準治療がすべて失敗に終わった患者が被験者となる

抗悪性腫瘍薬治験の特殊性

- 対象者の多くにとって代替療法の治療効果が不確実
 - 抗生剤
 - 降圧剤
 - 抗高脂血症剤
- 患者に対する同情と科学性の追及
 - “Therapy with Science and Compassion”

抗悪性腫瘍薬治験の特殊性

- 多種の決め事
 - PS
 - NCI-CTCAE
 - RECIST
 - QOL score
- 複雑な用語の定義
 - Overall survival
 - Progression free survival
 - Time to progression
 - Relapse free survival

治験薬概要書の見方

- 非臨床試験
 - 毒性のプロファイル
 - 有効性の試験成績
 - 薬物特性
 - 作用機序
 - 薬物代謝酵素と代謝マップ
 - PKおよびPK/PD

治験薬概要書の見方

- 先行する臨床試験
 - 毒性のプロファイル
 - 種類と重篤性
 - 可逆性
 - 薬物特性
 - PKおよびPK/PD
 - 人種差の可能性
 - バイオマーカー
 - 有効性
 - 標的腫瘍

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

- 第 I 相試験
 - 第 I 相試験は非臨床試験成績を基に治験薬を初めてヒトに投与する段階である。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した治験薬の安全性を検討するのが主な目的であり、以下の項目について検討を行う。
 - 至適用量 (optimal dose) 又は臨床上適切な用量、例えば最大耐量 (MTD: maximum tolerated dose)、最大許容量 (MAD: maximum accepted dose) の推定
 - 薬物動態学的検討
 - 第 II 相試験で推奨される投与量の決定
 - 治療効果の観察
 - 治療効果を予測するマーカーの探索 (分子標的薬等)

(厚生労働省平成17年11月)

第 I 相試験 課題

- 第 I 相試験の対象は、前治療に奏効しなかったがん患者、もしくは標準治療が存在しないがん患者を対象とする
 - 対象症例の前治療歴
 - 最大耐量と用量規制毒性の定義
 - 薬物有害反応の評価法
 - 初回投与量と増量計画
 - 次相への推奨用量の決定
 - 海外類似試験結果の活用

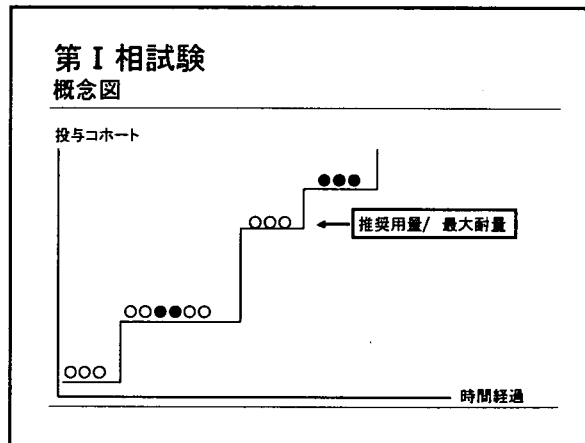
第 I 相試験 課題

- 増量試験
- 少量では薬効が期待し得ず、大量では致死薬物有害反応の危険
- 試験に参加すること自体の利益を保証し得ない
- 対象者に対する正確な情報の開示と自主的判断による試験への参加
- 少数の専門施設による試験の実施

用量規制毒性

Dose Limiting Toxicity: DLT

- CTCAE v3.0
 - Common Terminology Criteria for Adverse Events: 日本語訳JCOG/JSCO版
 - Grade 3 非血液毒性
 - Grade 4 血液毒性
 - 2/6 or 3/6 ≥
 - 試験実施計画書に規定



抗がん剤第 I 相試験

用量-反応関係

% Dose for Phase II	# of CR	# of PR	# of Responder
0-25%		2	
26-75%		5	4
76-125%	10	25	6
126%-	8	6	

(Itoh, Sasaki: Cancer Chemother Pharmacol 34: 451, 1994)

- ### 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験
- #### 増量計画
- 通常の方法
 - Fibonacci or modified Fibonacci sequence
 - 大胆な増量
 - Pharmacokinetically guided dose escalation (PGDE)
 - Continual reassessment method (CRM) or modified CRM
 - Model guided dose escalation
 - Accelerated titration design

- ### 第 I 相試験
- #### 説明同意文書を吟味するためのポイント
- 臨床的評価に耐えうる非臨床試験の結果
 - 延命を保証できる代替治療はない
 - 全面的な緩和医療への移行もあり得る
 - 試験に参加することにより臨床効果を保証できない
 - 薬物動態用の採血などの負担
 - 時として重篤な薬物有害反応の可能性
 - いつでも希望により中止できる
 - 参加しないことで医療上の不利益を受けない

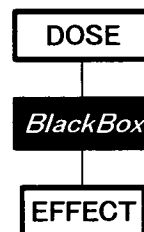
- ### 被験者への説明
- #### 試験に参加することのメリットとデメリット
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 欧米で進行中の試験もしくはわが国で世界に先駆けた試験 <ul style="list-style-type: none"> ■ 治療効果の不確実性 ■ 薬物有害反応の不確実性 | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 欧米での認可後の「後追い型」の試験 <ul style="list-style-type: none"> ■ 一定の効果が期待できる ■ 薬物有害反応についての豊富な情報 |
|---|---|

抗悪性腫瘍薬の治験

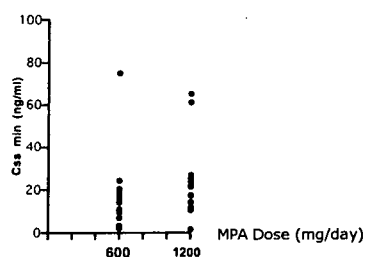
第1相試験の実施が可能な専門施設

- 国立がんセンター
 - 中央病院
 - 東病院
- 近畿大学
 - 国際医療センター腫瘍内科
- 埼玉医科大学
- 癌研有明病院
- 静岡県立がんセンター

実地医療における観察

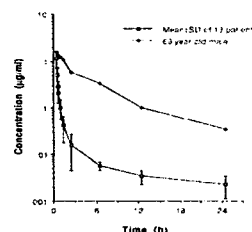


投与薬剂量と血中濃度 Medroxyprogesterone Acetate



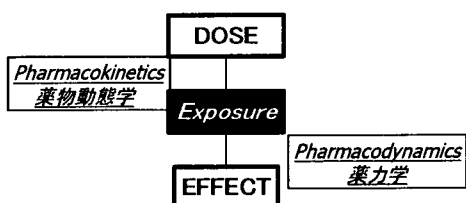
(Ohtsu et.al. Cancer Chemother Pharmacol 42: 1, 1998)

投与薬剂量と血中濃度 Mitomycin C



(Miya et.al. Jpn J Cancer Res 83: 1382, 1992)

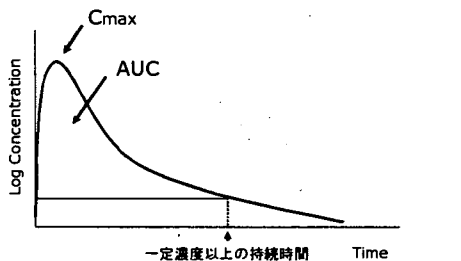
臨床薬理学的解析



薬物動態パラメータ

- AUC
 - Area under the concentration vs. time curve
- C_{max}
- C_{ss}
- 一定濃度以上の持続時間

薬物動態パラメータ

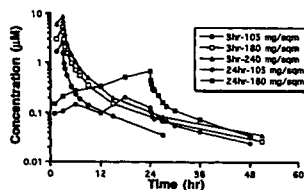


薬力パラメータ

- 毒性
 - 血液毒性
 - 非血液毒性
- 効果
 - 腫瘍縮小
 - OS, TTP
 - 再発率
 - QOLの変化
- Surrogate markers/ Biomarkers

Paclitaxel

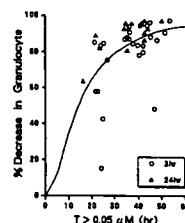
PK/PD Analysis in Phase I Study



(Ohtsu T. Clin Cancer Res 1:599-606,1995)

Paclitaxel

PK/PD Analysis in Phase I Study



- Neutropenia with paclitaxel is correlated with time above plasma threshold (> 0.05µmol)

(Ohtsu T. Clin Cancer Res 1:599-606,1995)

分子標的抗悪性腫瘍薬

Targeted Cancer Therapies

- 当初より標的分子を指向して薬剤スクリーニング
- 必ずしも「最大耐量」が「至適投与量」ではない
 - 単一用量が臨床用量ではない
- 異なる有害反応パターン
 - 骨髓抑制、消化器毒性、脱毛が軽度
 - 時として重篤な非血液毒性
 - 最大耐量が存在しない場合もあり得る
- 第Ⅰ相試験から対象症例の選択を行う可能性

分子標的抗悪性腫瘍薬

生物学的至適用量による投与

Effect

