10-13, 2007.

2）Hatta M, **Origasa H** : Factor validation by cluster analysis and structural equation modeling. 14th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research, Toronto, October 10-13, 2007.

H．知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に関する研究

分担研究者　赤澤　宏平
新潟大学医歯学総合病院 医療情報部　教授

研究要旨：本研究では、「高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験」の実施に際し、試験実施計画書の統計学的事項について検討している。本試験は、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験を多施設で実施し、その安全性と有効性を確認するものである。安全性は重篤な有害事象の発生率、また、有効性は術前化学療法の奏効率や生存率等で評価する。カフェインを併用した場合の発生率、奏効率、生存率を本試験で収集し、カフェインを併用しなかったときのこれらの値（文献調査に基づく値）に比べて有意差があるかどうかを、母比率の検定とログランク検定で検定する。今回は、特に必要症例数に焦点を当ててその推定値を求めた。

A．研究目的

臨床試験から確証的なエビデンスを得るためには、その計画を立案する時点で統計学的検討を加える必要がある。評価尺度の選定方法、評価に必要なデータ項目とその粒度、統計学的な解析方法、および、サンプルサイズの推定などが正しく行なわれなければならない。今回、高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の有効性と安全性を多施設共同研究により確認する臨床試験が実施される。

そこで、本研究では、この臨床試験の計画書を統計学的に検討し、確証的なエビデンスを得るための詳細な手法等を提唱することを本年度の研究目的とした。具体的には、主要評価尺度と副次的な評価尺度の各々について、想定される統計解析手法とそれに対応するサンプルサイズを求めた。

B．方法

本研究では、主要評価尺度が術前化学療法の奏効率、副次評価尺度として、有害事象発生率と生存時間を採用する。それぞれの評価尺度に対応する統計解析手法を適切に選定した。

カフェインを併用しなかったときの奏効率、有害事象の発生率、生存率を、既存の研究結果から推定した。必要症例数の推定は、専用のソフトウエアnQuery Advisor 5.0により算出した。

C．結果

1．術前化学療法の奏効割合

奏功率を評価尺度としてカフェイン併用療法の有効性を評価することを考える。検定方法は、カフェインを併用しないときの術前化学療法の奏効率p_0に比べて、カフェインを併用したときの奏効率が有意に高い（または、低い）か否かを「母比率の検定」（二項分布の正規近似によるZ検定統計量を用いた両側検定）で検定する。　検定に際して、有意水準は0.05、検出力を0.8とする。骨腫瘍の場合、p_0＝0.50、カフェイン併用による期待奏効率を0.70とすると、必要症例数は47例と推定される。また、軟部腫瘍の場合、p_0＝0.30、期待奏効率を0.50とすると、必要症例数は44例と推定される。よって、術前化学療法の奏効率による有効性の評価には、10%のプロトコール逸脱等を見込んで、予定登録症例数を骨腫瘍50例、軟部腫瘍50例とするのが妥当である。

2．有害事象発生割合

重篤な有害事象の発生割合の評価に必要な症例数を、カフェインを併用しないときの発生割合p_0に比べて併用した方の割合が有意に高い（または、低い）か否かを「母比率の検定」（二項分布の正規近似によるZ検定統計量を用いた両側検定）で検定する。検定に際して、有意水準は0.05、検出力を0.8とする。p_0＝0.10、最も発生率の高い場合の割合を0.30（重篤な有害事象の予測割合を10%とし、30%以上なら試験中止）とした場合、必要症例数は24例と推定される。上述では、カフェイン併用群の有害事象発生率がある基準値より有意に高いかを評価する有意差検定である。しかしながら、本来は従来の有害事象発生率に比べて、同等かそれ以下であることを示すための同等性の検定を行うべきである。そこで、参考値として同等性の検定に必要なサンプルサイズを求めてみた。有意水準と検出力を、それぞれ、0.05と0.8、カフェインを併用しないときの有害事象発生率（基準値）を0.1

、許容値を0.1、カフェイン併用の有害事象発生率を0.3とすると、必要症例数は186例と推定される。

3．全生存期間

研究実施計画書によると、骨腫瘍、軟部腫瘍の5年生存率は、それぞれ、70%と60%と推定されている。カフェイン併用群と非併用群の2群を設定し、5年間の生存率曲線の有意差検定を行うとすると、ログランク検定を行なうことになる。この場合、有意水準0.05、検出力0.8の両側ログランク検定を実施するとして、それぞれの腫瘍で生存率5%の上乗せ効果があったとすると、必要症例数はそれぞれ、1群あたり1250例、1450例と推定される。

今回の臨床使用確認試験で集積されるカフェイン併用群の5年生存率が、カフェインを併用しないときの生存率70%（骨腫瘍）、60%（軟部腫瘍）に比べて高いか否かを評価するためには、本試験のデータに基づきGreenwoodの公式で算出される信頼区間に、基準値70%、60%が含まれるかどうかを確かめればよい。

今回の研究は2年間で打ち切る計画なので、実際には5年生存率での症例数算出では不完全である。したがって、2年生存率あるいは2年無病率の推定値を得ることが本研究の目的となる。

D. 考察

本研究で推定した必要症例数は、症例群が均一であることを仮定した場合の推定値である。しかしながら、実際の臨床試験では、症例が均一であるとはいえず、検出力がさらに低下する可能性がある。

E．結論

骨腫瘍と軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床試験プロトコールについて、統計学的観点から考察した結果、研究デザインは概ね妥当であるが、実データの解析では、不均一の原因となりうるいくつかの因子を考慮にいれ層別解析を行なうなどの配慮が必要と考えられる。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ajiro J, Alchi B, Narita I, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Mortality predictors after 10 years of dialysis:a prospective study of Japanese hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Jul; 2(4):653-60.
2. Sakai S, Kobayashi K, Nakamura J, Toyabe S, Akazawa K. Accuracy in the Diagnostic Prediction of Acute Appendicitis Based on the Bayesian Network Model. Methods of information in medicine. 2007 ;46(6):723-6.
3. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, Sugiyama M, Kondo S, Yoneda A Yamaoka, H Tajiri T, Akazawa K, Ohtaki M. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age:a retrospective population-based cohort study. The Lancet (in press)
4. Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. J Viral Hepat. 2008 Apr;15(4):293-9.
5. Kitamura N, Akazawa K, Toyabe SI, Miyashita A, Kuwano R, Nakamura J. Sample-size properties of a case-control association analysis of multistage SNP studies for identifying disease susceptibility genes.J Hum Genet. 2008 Feb 21. 〔Epub ahead of print〕
6. Wakai T, Shirai Y, Tsuchiya Y, Nomura T, Akazawa K, Hatakeyama K. Combined Major Hepatectomy and Pancreaticoduodenectomy for Locally Advanced Biliary Carcinoma: Long-Term Results. World J Surg. 2008 Jan 30. 〔Epub ahead of print〕
7. Toyabe S, Mtsuto T, Ushiki T, Akazawa K. Image Database and Image Analysis of Chromosome Information. Choromosome Nanoscience and Technology. 2007 :245-57.
8. Akazawa K, Toyabe S, Sakata N, Murase S, Iguchi S, Kaidu M. Telemedicine and Distance Education in the Medical Field in Japan. Distance Education Issues and Challenges. Nova Science Publishers, Inc. 2007: 65-91.

2．学会発表

1. 赤澤 宏平：イブニングセミナー「医学研究の統計解析におけるPitfallsとその解決策」 第107回日本外科学会定期学術大会 2007年4月11日
2. 赤澤 宏平：臨床研究セミナー 座長

「臨床研究の基礎講座」 第107回日本外科学会定期学術大会 2007年4月12日

3. 瀧井康公、山崎俊幸、船越和博、太田宏信、谷達夫、岡田貴幸、酒井靖夫、須田武保、赤澤宏平、畠山勝義：進行・再発大腸癌に対する2nd lineとしてのTS-1/CPT-11併用療法の第I/II相臨床試験 日本癌治療学会誌42巻2号 Page850（2007年9月）
4. 丸山聡、瀧井康公、山崎俊幸、古川浩一、須田武保、岡本春彦、飯合恒夫、赤澤宏平、畠山勝義：術前リンパ節転移陽性大腸癌に対するTS-1/CPT-11併用術前化学療法の検討（NCCSG-03） 日本癌治療学会誌42巻2号 Page486（2007年9月）
5. 谷達夫、瀧井康公、太田宏信、古川浩一、酒井靖夫、須田武保、岡本春彦、山崎俊幸、赤澤宏平、畠山勝義：高度進行大腸癌に対するTS-1/CPT-11併用術前化学療法の検討（NCCSG-03）日本癌治療学会誌42巻2号 Page483（2007年9月）
6. 萬代望、赤澤 宏平：ヒヤリ・ハット情報を活用した処方オーダミス防止システムの提案 医療情報学連合大会論文集27回 Page998-999 （2007年11月）
7. 中村潤一郎、小林太一朗、鳥谷部真一、赤澤宏平：C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン、リハビリン併用療法について、Genotype,ウイルス量及び早期ウイルス陰性化に着目した費用対効果分析 医療情報学連合大会論文集27回 Page943-946 （2007年11月）
8. 小薬祐子、吉田保子、中村潤一郎、鳥谷部真一、赤澤宏平：外来看護師の適正人員配置に関する定量的評価 医療情報学連合大会論文集27回 Page733-735（2007年11月）
9. 松戸隆之、牛木辰男、赤澤宏平、岡田正彦：走査型電子顕微鏡画像の立体化 医療情報学連合大会論文集27回 Page411-412 （2007年11月）
10. 安藤清宏、大平美紀、尾崎俊文、小出佳代子、景山肇、中川温子、赤澤宏平、上條岳彦、村上義則、中川原章：神経芽腫における11q23のがん抑制候補遺伝子TSLC1の解析 小児がん44巻プログラム・総会号 Page227（2007年12月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
折笠秀樹	カプラン・マイヤー推定	杉山高一、ほか	統計データ科学事典	朝倉書店	東京	2007	630-631

a

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokoyama M, Origasa H, et al	Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis.	Lancet	369	1090-1098	2007
Chen X, Origasa H, et al.	Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ (PedsQL™) short form 15 generic core scales in Japan.	Quality of Life Research	16	1239-1249	2007
折笠秀樹	コホート研究を計画する時に考えるべき統計学的事項 —REACH, J-TRACE, MAGIC スタディの経験を通じて—	日本統計学会誌	36(2)	93-101	2007
折笠秀樹	ＱＯＬ研究のための計量心理学及び統計学の知識.	臨床看護	33(12)	1692-1700	2007
Takeuchi A, Tsuchiya H, et al.	Caffeine-potentiated chemotherapy for patients with high-grade soft tissue sarcoma: long-term clinical outcome.	Anticancer Res	27	3489-3496	2007
Kawai A, Hosono A, Tsuchiya H, et al	Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients.	Cancer	109	109-116	2007

Hayashi K, Yamauchi K, Tsuchiya H, et al	Dual-color imaging of angiogenesis and its inhibition in bone and soft tissue sarcoma.	J Surg Res	140	165-170	2007
Ji Y, Hayashi K, Tsuchiya H, et al	The camptothecin derivative CPT-11 inhibits angiogenesis in a dual-color imageable orthotropic metastatic nude mouse model of human colon cancer	Anticancer Res	27	713-718,	2007.
Murakami H, Kawahara N, Tsuchiya H, et al	Invasive features of spinal osteosarcoma obtained from whole-mount sections of total en bloc spondylectomy	J Orthop Sci	12	311-315	2007
Takeuchi A, Yamamoto Y, Tsuchiya H, et al	Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts as a novel prognostic marker in chondrosarcoma	Cancer	109	2532-2540	2007
Hayashi K, Yamauchi K, Tsuchiya H, et al	Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels.	Cancer Res	67:	8223-8228,	2007.
Yamauchi K, Yang M, Tsuchiya H, et al	Imaging of nuclear dynamics during the cell cycle of cancer cells in live mice.	Cell Cycle	6:	2706-2708	2007.
Taki J, Higuchi T, Tsuchiya H, et al	Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: Comparison with Tl-201 imaging.	J Orthop Res	26	411-418	2008
福田 一, 帖佐悦男, 久保紳一郎, 他	MRI にて腫瘍性病変が疑われた胸腰椎圧迫骨折の一例	整形外科と災害外科(	56	394-398	2007
Taguchi S, Namikawa T, Ieguchi M, Takaoka K	Reconstruction of bone defects using rhBMP-2-coated devitalized bone	Clin Orthop Relat Res	461	162-169	2007
星 学、家口 尚、田口 晋、他	自然退縮した類骨骨腫の１例	中部日本整形外科災害外科学会雑誌	50	1123-1124	2007

星 学、家口 尚、田口 晋、他	下肢に発生した顆粒細胞腫の1例	臨床整形外科	42	825-830	2007
Kenshi Sakayama, Naohiko Mashima, Teruki Kidani, et al	Effect of cortisol on cell proliferation and the expression of lipoprotein lipase and vascular endothelial growth factor in human osteosarcoma cell line.	Cancer Chemother Pharmacol.	61	471-479	2008
Kenshi Sakayama, Yoshifumi Sugawara, et al	Diagnostic and therapeutic problems of giant cell tumor in the proximal femur.	Orthop Traum a Surg Arch	127	867-872	2007
Makoto Kajihara, Yoshifumi Sugawara, Kenshi Sakayama, et al	Evaluation of tumor blood flow in musculoskeletal lesions: dyanmic contrast-enhanced MR imaging and its possibility when monitoring the response to preoperative chemotherapy - work in progress.	Radiat Med	25	94-105	2007
Yoshifumi Sugawara, Kenya Murase, Kenshi Sakayama, et al	Measurement of tumor blood flow using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and deconvolution analysis: A preliminary study in musculoskeletal tumors.	J Comput Assist Tomogr	30	983-990	2007
Hakozaki, M., Hojo, H., Tajino, T., et al	Periosteal Ewing sarcoma family of tumors of the femur confirmed by molecular detection of EWS-FLI1 fusion gene transcripts: A case report and review of the literature Journal of Pediatric Hematology	Oncology	29	561-565	2007
Okada, K., Hasegawa, T., Tajino, T., et al	Cinical relevance of pathological grades of malignant peripheral nerve sheath tumor: A multi-institution TMTS study of 56 cases in northern Japan.	Annals of Surgical Oncology	14	597-604	2007
Nishida, J., Morita, T., Tajino, T., et al.	Imaging characteristics of deep-seated lipomatous tumors: Intramuscular lipoma, intermuscular lipoma, and lipoma-like liposarcoma.	Journal of Orthopaedic Science	12	533-541	2007

田地野崇宏, 菊地臣一, 紺野慎一, 他	イホスファミド脳症に対するメチレンブルーの治療的・予防的効果骨軟部肉腫に対する化学療法での検討	臨床整形外科	42	107-114	2007
Ajiro J, Alchi B, Akazawa K, et al	Mortality predictors after 10 years of dialysis:a prospective study of Japanese hemodialysis patients.	Clin J Am Soc Nephrol.	2	653-660	2007
Sakai S, Kobayashi K, Akazawa K, et al.	Accuracy in the Diagnostic Prediction of Acute Appendicitis Based on the Bayesian Network Model.	Methods of information in medicine	6	723-726	2007
Hiyama E, Iehara T, Akazawa K, et al.	Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age:a retrospective population-based cohort study.	The Lancet		In press	
Toyabe S, Mtsuto T, Akazawa K, et al.	Image Database and Image Analysis of Chromosome Information.	Choromosome Nanoscience and Technology.		245-257	2007