

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および  
新規診断・治療の開発研究に関する研究

分担研究：低・中間リスク標準的治療確立のための臨床試験

研究分担者 家原知子 京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学講師

研究要旨：日本における低・中間リスク神経芽腫に対して、副作用を最小限に抑えた標準治療を確立することを目的とする。過去の我が国の乳児神経芽腫統一治療プロトコルの成績と諸外国の同群に対する治療成績を解析することにより、新規標準治療を確立する。

低リスク患者に対する、諸外国の基本的な治療方針は手術が中心で、3年又は5年生存率は、88～100%と極めて良好であった。新規低リスク研究では Image Defined Risk Factors (IDRF) に基づいて、手術のリスクを推定し、初期手術の適応を判定することにより、手術合併症を減らすことを目的とした。

中間リスク患者に対する、我が国の乳児治療プロトコル及び諸外国の治療 2～4 剤を併用し、周期的に行う強力なものであり、5～6 年 EFS は 74%～93%であった。新規試験では、乳児治療プロトコルで使用した D 2 レジメンを中心に低・中容量の抗がん剤の導入化学療法を施行し、反応性に応じて、薬剤投与量及び薬剤の強度を増す手法をとることにより、重篤な副作用の発生を抑える方針とした。

JNBSG 施設への調査では、低リスクには年間 20 例が、中間リスクは限局群が年間 10 例、遠隔群が 5.5 例の症例集積が可能と考えられた。

これらの試験の実施によって、副作用を最小限に抑えた低・中間リスク群に対する標準治療の確立ができるものとする。

#### A. 研究目的

我が国における、低・中間リスク神経芽腫に対する標準治療を確立することを目的とする。低リスク群に関しては、治療の合併症を最小限に抑え、治療成績を維持することを目的とした治療法の確立を目指す。中間リスク群に関しては治療期間の短縮と治療合併症の軽減を目的とした治療法の確立を目指す。さらには、症例の集積を通じて、各群の生物学的因子や病理学的情報、臨床経過の結果の解析を通じて、新規リスク分類や新規治療法の作成を目的とする。

#### B. 研究方法

過去の我が国の乳児神経芽腫統一治療プロトコル登録例の解析結果や、諸外国の治療成績、治療関連合併症の発生頻度の結果を詳細に検討した。その結果から、低・中間リスクに最適な標準治療法を決定する。同時に我が国での神経芽腫の発生状況を知る目的で、JNBSG 参加 107 施設に調査票を配布し、マスキング終了後の 2004 年 4 月 1 日～2008 年 3 月 31 日の 3 年間で神経芽腫発生状況を調査し、臨床試験の症例集積見込みを計算した。

### C. 研究結果

低リスクの神経芽腫の治療；

基本的な治療方針は手術のみである。海外の報告での3年又は5年生存率は、88~100%と極めて良好であった。本邦における乳児神経芽腫治療プロトコルにおける対象の大部分はマスキリング発見例であり、stage 1は手術のみ、stage 2A/2Bは9405研究では手術+化学療法群と手術のみ群の比較を行い、9805研究では手術のみを施行し、stage 4Sに対しては手術+化学療法を行った。stage 3に対しては手術のみ、手術+化学療法による治療を行った。5年OSは94%-100%と極めて良好な結果であった。

本研究においては、Image Defined Risk Factors (IDRF) に基づいて、手術のリスクを推定し、初期手術の適応を判定する。これにより、手術合併症の減少が得られる。化学療法は、摘出不能例に対して行い、乳児神経芽腫プロトコルで採用したVCR+CPAを使用し、治療反応性によりCPAの2段階増量とTHPとCBDCAの併用することで治療強度を上げる。欧米で頻用されてきたVP16は2次がんの危険性があるため、またCCDPは腎毒性と聴力毒性のために使用しない方針とした。さらに、次期試験研究のためのパイロット研究として、予後良好が予想される群に対して、血清遊離DNAからの生物学的診断を併用した、無治療観察研究を行う予定である。

中間リスク；諸外国の成績をまとめると、限局例に対しては、米国CCGでは、CCDP、DXR、CPA、VP-16から構成され、このうち2~4剤を併用し、周期的に行う強力なものである。フランスのSFOPではCPM、VCR、CBDCA、VP-16、DXRの組み合わせによる化学療法が行われている。イタリアのAIEOPではCPA、TEPA、VP-16、CBDCA、Deferoxamineを用いた治療が行われている。5~6年EFSは74%-93%であった。

乳児の病期4症例においては本邦における乳児神経芽腫治療プロトコルの治療成績によると乳児のMYCN非増幅の病期4症例の5年EFSは93%であった。病期3症例に関しては、Favorable Histologyであっても年長児の症例が入ること、また12-18カ月症例ではUnfavorable Histologyの症例も対象とする

ことなどから、低リスク群治療よりも治療強度を上げてVCR+CPA+CBDCA(C1)の治療を初期治療に用いることとした。そして治療反応性によりCPAの増量とTHPの併用、CBDCAのCCDPへの変更(D2)を行い、さらに治療強度を上げて治療成績向上を図ることとした。

また、病期4症例に対しては本邦乳児神経芽腫プロトコルで用いられてきたD2レジメンを基本治療とした。総計5ないし6クルの治療を行う中で遠隔転移が制御され、摘出手術が可能となった段階で手術を行う方針とした。

### D. 考察

日本での発生状況はJNBSSG施設への調査の結果から、低リスクが15.5%、中間リスクが30.3%と予想された。この結果から、年間症例集積見込みを算出した。低リスク群においては、国際的なコンセンサスとなりつつあるIDRFを諸外国に先駆けて導入することにより、手術による治療合併症を最小限に抑えた治療法で治療成績を損なわない成績が得られるものと期待される。

中間リスク群においては、低容量または中等量の抗がん剤の組み合わせで導入化学療法を施行し、反応性に応じて、薬剤投与量及び薬剤の強度を増し、治療効果を上げる手法をとることにより、重篤な副作用の発生を抑えることが可能と考えた。中間リスクに対しては、我が国で今まで治療法が確立していなかったが、この試験によって標準治療の確立ができるものと考えた。

### E. 結論

JNBSSG施設への調査により、マスキリング休止後の我が国の神経芽腫発生割合が推測され、その症例数から臨床試験の予想集積数が算出可能となった。

低リスク群に関しては、IDRFを世界に先駆けて導入し、手術の合併症を最小限に抑えさせることを目的とした治療計画を立てた。

中間リスク群に関しては、治療反応性に応じて低容量から順に薬剤量の増量を図ること、副作用を最小限に抑えた、臨床試験を組む計画を立てた。

F. 健康危険情報

該当するものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yagyu S, Iehara T, et al. Circulating methylated-DCR2 gene in serum as an indicator of prognosis and therapeutic efficacy in patients with MYCN nonamplified neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2008 Nov 1;14(21):7011-9.

2) Osone S, Iehara T, et al. Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2008 Nov;30(11):853-6.

3) Misawa A, Iehara T, et al. RASSF1A hypermethylation in pretreatment serum DNA of neuroblastoma patients. Br J Cancer Jan 2009. 27;100(2) 399-404.

4) Susan L Cohn, Tomoko Iehara, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System. J Clin Onco. 2009 Jan 10;27(2):289-97

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

希少疾患に対する臨床試験におけるサイズ設計式の比較研究  
—生存時間解析における Lawless 式と Lachin 式, および Freedman 式の比較—

分担研究者 高橋秀人 筑波大学大学院人間総合科学研究科(医学) 准教授

研究要旨

【目的】神経芽腫のような希少疾患に関する臨床試験では、新治療群と対照群の2群に対し、エフェクトサイズを明らかにするために統計学検定するという一般的なアプローチでは必要症例数を確保できないという問題があり、実行可能性の観点から小さいサイズが望まれている。少ないサイズでの症例設計をより充実させるために、サイズ設計式を検証する。特に生存時間解析が必要な主要評価項目について、比較的小さいサイズを呈するサイズ設計式(Lawless 式と Lachin and Foulkes 式(以下 Lachin 式), および Freedman 式)について、特徴を明らかにし、今後に資することを目的とする。

【方法】サイズ設計の一般論に基づいて Lawless 式と Lachin, および Freedman 式について、式構造, およびサイズ設計の原理を提示し、その特徴を(ア)既知母数との比較, (イ)二群の比較, (ウ)信頼区間による方法, それぞれについて明らかにした。数値例として3年生存確率(3年累積生存率)について数組を比較した。

【結果】Lawless 式, Lachin 式はパラメトリック論から指数分布を基にしており、ハザード  $\lambda$  について、それぞれ  $\lambda^{1/3}$ ,  $\lambda$  が正規分布(分散は異なる)に近似的に従うことから計算されている。特に Lachin 式では症例集積期間において症例集積の状況を切断指数分布でモデル化し指数分布に組み入れている。また Freedman 型はセミパラメトリックの立場で、累積生存率曲線に比例ハザード性を仮定し、ハザード比を基にして、logrank 検定( $\chi^2$  検定)およびその同値な漸近正規分布を基にサイズ設計している。3年生存確率の比較では、(イ)二群の比較においては Lawless 型が小さいサイズを与える傾向があるが、(ア)既知母数との比較, (ウ)信頼区間による方法, では Lachin 型が小さいサイズを与える傾向がある。しかし Lachin 型では例数が少なすぎ漸近正規性の仮定の成立が不明である可能性がある。Freedman 型では比較的大なサイズが導出された。

【結論】生存時間解析でよく用いられている3手法について、サイズ設計の原理を提示し、数値例を示した。これらの原理を基に、精度ベースでサイズ設計する方法を含めて、希少疾患での対応を深めていく必要がある。

A 研究目的

神経芽腫の発症はよく知られているように、年間の発症例が200例程度であり、臨床試験は大きくその症例数の影響を受けている。本研究は神経芽腫の臨床試験におい

て必要となるサイズ設計について、生存時間解析が必要な主要評価項目について、比較的小さいサイズを呈する2つのサイズ設計式(Lawless式とLachin and Foulkes式(以下Lachin式)), およびおおよびFreedman式について、特徴を明らかに今後に資することを目的とする。

## B 研究方法

サイズ設計の一般論に基づいて Lawless式とLachin, およびFreedman式について、式構造, およびサイズ設計の原理を提示し, その特徴を(ア)既知母数との比較, (イ)二群の比較, (ウ)信頼区間による方法について明らかにした。数値例として3年生存確率(3年累積生存率)について, 標準治療の生存確率70,75,80%のときに, よりよい成績が見込まれる新治療の生存確率75,80,85%の場合に関するサイズを, (ア)既知母数との比較, (イ)二群の比較, (ウ)信頼区間, のそれぞれの場合について記した。

## C 研究成果

【サイズ設計一般論】漸近正規性が成立する場合, サイズ設計に関する一般論は以下のとおりである。

$$H_0: \theta = \theta_0$$

$$H_1: \theta = \theta_1$$

なる検定に関し,  $T$  を次のような漸近正規分布に従う検定統計量とする。

$$T \sim \begin{cases} N(\mu_{H_0}, \nu_{H_0}), H_0 \text{ の下で,} \\ N(\mu_{H_1}, \nu_{H_1}), H_1 \text{ の下で,} \end{cases}$$

このとき両側検定(有意水準 $\alpha$ , 検出力 $1-\beta$ )に関するサイズ設計式は, ある値 $c$

があつて, 帰無仮説 $H_0$ に従う分布の下で

は $T \geq c$ となる確率が $\frac{\alpha}{2}$ , 対立仮説 $H_1$ に従う分布の下では $T \geq c$ となる確率が $1-\beta$  ( $T \leq c$ となる確率が $\beta$ )であることから,

$$\frac{c - \mu_{H_0}}{\sqrt{\nu_{H_0}}} = z_{\frac{\alpha}{2}}, \quad \frac{c - \mu_{H_1}}{\sqrt{\nu_{H_1}}} = -z_{\beta}, \text{ となり, 定}$$

数 $c$ を消去することにより,

$$\mu_{H_1} - \mu_{H_0} = z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\nu_{H_0}} + z_{\beta} \sqrt{\nu_{H_1}} \cdots (*)$$

となり, ここから $\nu_{H_0}, \nu_{H_1}$ 内にある $n$ について解けば, 必要サイズ $n$ を求めることができる( $z_{\alpha}$ は標準正規分布 $N(0,1)$ の上側 $\alpha\%$ 点を表す)。

このとき検定方式として(ア)定母数との比較検定, (イ)2群の母数の比較検定の2通り, また信頼区間の幅の精度から, サイズ設計を考えることができる。

### (ア) 定母数との比較検定

これは下記のように,  $\theta = \theta_0$  か  $\theta = \theta_1$

かどうかを検定する方法で, 1標本による検定となる。

$$H_0: \theta = \theta_0$$

$$H_1: \theta = \theta_1$$

(例)母比率に関する検定:

$$H_0: p = p_0$$

$$H_1: p = p_1$$

検定統計量を,  $T = \frac{X}{n}$  とすると(“成功

“確率 $p_1$ である,  $n$ 回の試行のうちの

“成功”イベント数が  $X$  回で、 $X$  は二項分布  $b(n, p_i)$  に従うとする、( $i=0,1$ ),

$$T \sim \begin{cases} N\left(p_0, \frac{p_0(1-p_0)}{n}\right), H_0 \text{の下で,} \\ N\left(p_1, \frac{p_1(1-p_1)}{n}\right), H_1 \text{の下で,} \end{cases}$$

なので(\*)式より,

$$p_1 - p_0 = z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n}}$$

ゆえに,

$$n = \frac{\left(z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{p_0(1-p_0)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1)}\right)^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

(イ) 2母数の差の比較検定(2群の差の検定)

これは下記のように、二群間に差がない

( $\theta=0$ )か、差があるのか( $\theta=\theta_1$ )を検定する

方法で、2標本による検定となる。

(例)母比率に関する検定:

$$H_0: p_2 - p_1 = 0$$

$$H_1: p_1 - p_1 = \tilde{p}$$

両群の“割合”の差に関する統計量を

$$T = \frac{X_1}{n_1} - \frac{X_2}{n_2} \text{ とする } (X_1, X_2 \text{ はそれぞれ}$$

二項分布  $b(n_1, p_1), b(n_2, p_2)$  に従うとす

る)。簡単のため  $n_1 = n_2 = n$  とする。

$$T \sim \begin{cases} N\left(0, \frac{2\bar{p}(1-\bar{p})}{n}\right), H_0 \text{の下で,} \\ N\left(p_2 - p_1, \frac{p_1(1-p_1)}{n} + \frac{p_2(1-p_2)}{n}\right), H_1 \text{の下で,} \end{cases}$$

(\*) 式より

$$p_2 - p_1 = z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{2\bar{p}(1-\bar{p})}{n}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n} + \frac{p_2(1-p_2)}{n}}$$

ゆえに,

$$n = \frac{\left(z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}\right)^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

(ウ)信頼区間からのサイズ設計(精度ベース)

このときは、 $T_{\theta} \sim N(\mu, \nu)$  なる統計量より

信頼度  $1-\alpha$  の  $\theta$  の信頼区間  $[c_L, c_U]$  を求

めて、その幅  $c_U - c_L$  を与えるサイズを求め

るか、 $H_0: \theta = \theta_0, H_1: \theta = \theta_1$  において、 $\theta_1$

の信頼区間  $[c_{LU}, c_{LU}]$  を求めて、その信頼区

間が  $\theta_0$  を含まないようなサイズを求める。

(例)母比率に関する検定

$H_0: p = p_0, H_1: p = p_1$  について:

$$T \sim N\left(p_1, \frac{p_1(1-p_1)}{n}\right)$$

なので,  $p_1$  に関する信頼度  $1-\alpha$  の信頼区

$$\text{間, } p_1 \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n}}$$

が  $p_0$  を含まないようにするためには,

$$p_0 \leq p_1 - z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n}},$$

$$\text{すなわち } n = \frac{\left(z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{p_1(1-p_1)}\right)^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

【数値例 0】

$p_0 = 0.70, p_1 = 0.85$  (あるいは

$p_1 = 0.70, p_2 = 0.85$ ) のとき, 上記の方法

で次のように必要サイズが計算される.

(ア): 64 例

(イ): 各群 121 例

(ウ): 36 例

次に, このサイズ設計を生存時間解析でよく用いられる Lawless 式, Lachin 式, Freedman 式で検討する.

[1] Lawless(1982)による方法.

$t_1, \dots, t_n$  を観測時刻,  $T_1, \dots, T_n$  をイベント

発症時刻,  $L_1, \dots, L_n$  を打ち切り時刻とする.

発症時刻と打ち切り時刻の小さい方が観測される(第一種打ち切り)ので,

$t_i = \min(T_i, L_i)$ , ( $i=1, \dots, n$ ) であり, 打ち

切り変数  $\delta_i = \begin{cases} 1 & \text{if } t_i = T_i \\ 0 & \text{if } t_i = L_i \end{cases}$  を用いて, 観

測値は  $(t_i, \delta_i)$  と書き表される. このとき仮

定する分布は定数ハザード  $\lambda$  の下で導かれる指数分布(確率密度関数は

$f(x, \lambda) = \lambda e^{-\lambda x}$ , ( $t \geq 0$ ) )である(指数分

布のパラメータについては  $\frac{1}{\theta} = \lambda$ )である.

この下で尤度関数  $L(\theta)$  は

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \left( \frac{1}{\theta} e^{-\frac{t_i \delta_i}{\theta}} \right) e^{-\frac{L_i(1-\delta_i)}{\theta}} = \frac{1}{\theta^n} e^{-\sum_{i=1}^n \frac{t_i}{\theta}}$$

となる. ここで  $r = \sum_{i=1}^n \delta_i$  とおく

( $r$  はイベント発症者総数). このとき正

規理論により,  $\theta$  の最尤推定量  $\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^n t_i}{r}$

について,

$$\frac{\hat{\theta} - \theta}{I(\hat{\theta})^{-\frac{1}{2}}} \sim N(0, 1)$$

が近似的に成立する。ここで  $I(\hat{\theta})$  は、 $\theta$  に  
関する Fisher 情報量に推定量  $\hat{\theta}$  を代入した  
もので、

$$I(\theta) = E\left(\frac{-d \log L}{d\theta^2}\right) = \frac{1}{\theta^2} \sum_{i=1}^n \left(1 - e^{-\frac{t_i}{\theta}}\right) \\ = \frac{E(r)}{\theta^2} \Big|_{\theta=\hat{\theta}} \doteq \frac{r}{\hat{\theta}^2}$$

と近似できる。これらのことから、

$$\frac{\hat{\theta} - \theta}{\left(\frac{\hat{\theta}^2}{r}\right)^{\frac{1}{2}}} \sim N(0,1)$$

が近似的に成立する。しかし上式は標準的  
なサイズでは当てはまりが不十分であるこ  
とが指摘されており、これについて、Sprot

ら(1973)が  $\hat{\theta}$  の代わりに  $\hat{\phi} = \hat{\theta}^{-\frac{1}{3}}$  を用いる  
ことにより正規分布への近似がよいことを  
示した。 $\hat{\phi}$  の分布は近似的に平均  $\phi = \theta^{-\frac{1}{3}}$ 、

分散  $\frac{\phi^2}{9E(r)}$  の正規分布に従うので、

$$\frac{\hat{\phi} - \phi}{\left(\frac{\hat{\phi}^2}{9r}\right)^{\frac{1}{2}}} \sim N(0,1)$$

と書き表わすことができる。

$\phi = \theta^{-\frac{1}{3}} = \lambda^{\frac{1}{3}}$  の関係より、

$$\hat{\lambda}^{1/3} - \lambda^{1/3} \sim N\left(0, \frac{\lambda^{2/3}}{9r}\right)$$

となる。

#### [1-ア] 定母数との比較検定

生存確率の比較をハザードに直して定式化

する。 $\lambda_1, \lambda_0$  については、 $S(t^*) = e^{-\lambda t^*}$  より

十分大な大きな時刻  $t^*$  における生存確率より  
求める。本方法は下記のように、

$\lambda = \lambda_0$  か  $\lambda = \lambda_1$  かどうかを検定する方法で、

1 標本による検定となる。

$$H_0: \lambda = \lambda_0$$

$$H_1: \lambda = \lambda_1$$

統計量  $\hat{\lambda}^{\frac{1}{3}}$  の分布は以下の通りである。

$$\hat{\lambda}^{\frac{1}{3}} \sim \begin{cases} N\left(\lambda_0^{\frac{1}{3}}, \frac{\lambda_0^{\frac{2}{3}}}{9r}\right), & H_0 \text{ の下で,} \\ N\left(\lambda_1^{\frac{1}{3}}, \frac{\lambda_1^{\frac{2}{3}}}{9r}\right), & H_1 \text{ の下で,} \end{cases}$$

$$(*) \text{ 式より } \lambda_1^{\frac{1}{3}} - \lambda_0^{\frac{1}{3}} = z_{\alpha} \frac{\lambda_0^{\frac{1}{3}}}{3\sqrt{r}} + z_{\beta} \frac{\lambda_1^{\frac{1}{3}}}{3\sqrt{r}}$$

$$\text{ゆえに } r = \frac{\left(z_{\alpha/2} \lambda_0^{\frac{1}{3}} + z_{\beta} \lambda_1^{\frac{1}{3}}\right)^2}{9\left(\lambda_1^{\frac{1}{3}} - \lambda_0^{\frac{1}{3}}\right)^2}. \text{ 十分大きな}$$

時刻  $t^*$  を用いて、 $n = \frac{r}{1-S(t^*)}$  よりサイズ  
を求めることができる。

#### [1-イ] 2 母数の差の比較検定(2 群の差の 検定)

これは下記のように、 $\lambda_1 - \lambda_0$  に差があるか



どうかを検定する方法で、2標本による検定となる。

$$H_0: \lambda_1 - \lambda_0 = 0$$

$$H_1: \lambda_1 - \lambda_0 = \tilde{\lambda}$$

統計量  $\hat{\lambda}^{\frac{1}{3}}$  の分布は同様に

$$\hat{\lambda}_1^{\frac{1}{3}} - \hat{\lambda}_0^{\frac{1}{3}} \sim \begin{cases} N\left(0, \frac{2\lambda_0^{\frac{2}{3}}}{9r}\right), & H_0 \text{の下で,} \\ N\left(\frac{\tilde{\lambda}^{\frac{1}{3}}}{2}, \frac{\lambda_0^{\frac{2}{3}} + \lambda_1^{\frac{2}{3}}}{9r}\right), & H_1 \text{の下で,} \end{cases}$$

なので、

$$\hat{\lambda}_1^{\frac{1}{3}} - \hat{\lambda}_0^{\frac{1}{3}} = z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{2\lambda_0^{\frac{2}{3}}}{9r}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{\lambda_0^{\frac{2}{3}} + \lambda_1^{\frac{2}{3}}}{9r}},$$

$$\left(\frac{\lambda_0 + \lambda_1}{2}\right),$$

$$\text{ゆえに } r = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\lambda_0^{\frac{2}{3}}} + z_{\beta} \sqrt{\lambda_0^{\frac{2}{3}} + \lambda_1^{\frac{2}{3}}}\right)^2}{9\left(\lambda_1^{\frac{1}{3}} - \lambda_0^{\frac{1}{3}}\right)^2}.$$

十分大きな時刻  $t^*$  を用いて、

$$n = \frac{r}{(1 - S_0(t^*)) + (1 - S_1(t^*))} \text{ よりサイズを}$$

求めることができる。ここで、

$$S_i(t) = e^{-\lambda_i t}, (i=0,1).$$

[1・ウ] 信頼区間からのサイズ設計 (精度ベース)

$$\hat{\lambda}^{\frac{1}{3}} - \lambda^{\frac{1}{3}} \sim N\left(0, \frac{\lambda^{\frac{2}{3}}}{9r}\right) \text{ より, } \lambda_1^{\frac{1}{3}} \text{ に関する}$$

$$\text{信頼度 } 1 - \alpha \text{ の信頼区間, } \lambda_1^{\frac{1}{3}} \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \frac{\lambda_1^{\frac{2}{3}}}{3\sqrt{r}},$$

が  $\lambda_0^{\frac{1}{3}}$  を含まないようにするためには、

$$\lambda_0^{\frac{1}{3}} \leq \lambda_1^{\frac{1}{3}} - z_{\frac{\alpha}{2}} \frac{\lambda_1^{\frac{2}{3}}}{3\sqrt{r}},$$

$$\text{すなわち } r = \frac{\left(z_{\frac{\alpha}{2}} \lambda_1^{\frac{1}{3}}\right)^2}{9\left(\lambda_1^{\frac{1}{3}} - \lambda_0^{\frac{1}{3}}\right)^2}$$

十分大きな時刻  $t^*$  を用いて、 $n = \frac{r}{1 - S(t^*)}$

よりサイズを求めることができる。

#### 【数値例 1】

$S_0(3) = 0.70, S_1(3) = 0.85$  のとき

( $\lambda_0 = 0.1188916, \lambda_1 = 0.05417298$ ) のとき、

上記の方法で次のように必要サイズが計算される (表 1~3 参照)。

[1・ア]: 95 例

[1・イ]: 各群 59 例(118 例)

[1・ウ]: 32 例

表 1~3 に標準治療の生存確率 70,75,80% のときに、よりよい成績が見込まれる新治療の生存確率 75,80,85% の場合に関するサイズを、表 2(ア)既知母数との比較、表 3(イ)二群の比較、表 4(ウ)信頼区間、のそれぞれ

の方法の場合について記した。

[2] Lachin and Foulkes(1986)による方法.

Lachin の方法では症例集積のパターンの情報を考慮する. すなわち,  $T, T_0$  を研究終了時刻, および登録終了時刻とする. このとき  $T - T_0$  は追跡期間となる.  $T_1, \dots, T_n$  をイベント発症時刻, 各症例の登録時刻を  $a_1, \dots, a_n$  とする. 観測値  $(t_i, \delta_i)$  は,

$$(t_i, \delta_i) = (\min(T_i, T - a_i), I[T_i < T - a_i])$$

と書き表せる. ここで,

$$I[x < a] = \begin{cases} 1 & \text{if } x < a \\ 0 & \text{if } x \geq a \end{cases}$$

である.

仮定する分布は定数ハザード  $\lambda$  の下で導かれる指数分布 (確率密度関数は

$$f(x, \lambda) = \lambda e^{-\lambda x}, \quad (x \geq 0)$$

また, 時刻  $t = z$  における症例集積状況を表す関数を  $g(z)$  とし, 以下のように切断指数

分布で定義する. 各症例の登録時刻  $a_i$  は下

記の密度関数に従うと仮定する.

$$g(z) = \begin{cases} \frac{\gamma e^{-\gamma z}}{1 - e^{-\gamma T_0}} : \text{切断指数分布}, (\gamma \neq 0) \\ \frac{1}{T_0} : \text{一様分布} (\gamma = 0) \end{cases}, \quad (0 < z < T_0)$$

$T_0$  は症例集積時刻を表し,  $\gamma > 0$  であれば

症例集積パターンが右下がり, 登録開始時に症例が多く集まったが, 時間とともに

集積状況が悪化している状況を表す.  $\gamma < 0$  であれば右上がり, これは, 登録開始時は症例の集まりは悪かったが, 時間とともに好転していくパターンを表す.  $\gamma = 0$  のときは, 集積状況は時刻に関わらず常に一定であることに対応している. 後で出てくる  $T$  は研究終了時刻を表す ( $T - T_0$  は追跡時間を表している). この下

で尤度関数  $L(\lambda)$  は

$$L(\lambda) = \frac{\gamma^n e^{-\gamma \sum_{i=1}^n a_i}}{(1 - e^{-\gamma T_0})^n} \lambda^{\sum_{i=1}^n \delta_i} e^{-\lambda \sum_{i=1}^n t_i},$$

となる. このとき最尤推定量 (Maximum Likelihood Estimator) は

$$\hat{\lambda} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta_i}{\sum_{i=1}^n t_i}$$

となる. 中心極限定理により,

$$\begin{aligned} & \sqrt{n}(\hat{\lambda} - \lambda) \\ &= \sqrt{n} \frac{\sum_{i=1}^n (\delta_i - \lambda t_i)}{\sum_{i=1}^n t_i} \\ &= \frac{1}{E(t_i)} \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n (\delta_i - \lambda t_i) + o_p(1), \quad (n \rightarrow \infty) \\ & \rightarrow_d N(0, \sigma^2(\lambda)), \end{aligned}$$

ただし,  $\sigma^2(\lambda) = \frac{\text{Var}(\delta_i - \lambda t_i)}{E(t_i)^2}$

が近似的に成立する. ここで  $O_p(1)$  は確率

有界, " $\rightarrow_d$ " は分布として収束することを示

している。ここで、

$$E(\delta_i) = E(\delta_i^2) = 1 - \int_0^{T_0} g(a) e^{-\lambda(T-a)} da$$

$$= \begin{cases} 1 + \frac{\gamma e^{-\lambda T} (1 - e^{-(\lambda-\gamma)T_0})}{(\lambda-\gamma)(1 - e^{-\gamma T_0})}, (\gamma \neq 0), \\ 1 + \frac{e^{-\lambda T} (1 - e^{-\lambda T_0})}{\lambda T_0}, (\gamma = 0) \end{cases}$$

$$E(t_i) = \int_0^{T_0} g(a) \int_0^{T-a} t \lambda e^{-\lambda t} dadt + (T-a) e^{-\lambda(T-a)} \lambda = \lambda_0 \text{ か } \lambda = \lambda_1 \text{ か どうかを検定する方法で、}$$

$$= \int_0^{T_0} g(a) \frac{1 - e^{-\lambda(T-a)}}{\lambda} da$$

$$= \frac{E(\delta_i)}{\lambda}$$

$$E(\delta_i t_i) = \int_0^{T_0} g(a) \int_0^{T-a} t \lambda e^{-\lambda t} dadt,$$

$$E(t_i^2) = \int_0^{T_0} g(a) \int_0^{T-a} t^2 \lambda e^{-\lambda t} dadt + (T-a)^2 e^{-\lambda(T-a)}$$

$$= \frac{2E(\delta_i t_i)}{\lambda_1}$$

以上のことから、

$$\text{Var}(\delta_i - \lambda_i t_i)$$

$$= E(\delta_i^2) - 2\lambda E(\delta_i t_i) + \lambda^2 E(t_i^2).$$

$$= E(\delta_i)$$

すなわち、

$$\sigma^2(\lambda) = \frac{\lambda^2}{E(\delta_i)}$$

$$= \begin{cases} \lambda^2 \left( 1 + \frac{\gamma e^{-\lambda T} (1 - e^{-(\lambda-\gamma)T_0})}{(\lambda-\gamma)(1 - e^{-\gamma T_0})} \right)^{-1}, (\gamma \neq 0) \\ \lambda^2 \left( 1 + \frac{e^{-\lambda T} (1 - e^{-\lambda T_0})}{\lambda T_0} \right)^{-1}, (\gamma = 0) \end{cases}$$

となる。

## [2-ア] 定母数との比較検定

生存確率の比較をハザードに直して定式化

する。  $\lambda_1, \lambda_0$  については、  $S(t^*) = e^{-\lambda t^*}$  より

十分大な大きな時刻  $t^*$  における生存確率より求める。本方法は下記のように、

1 標本による検定となる。

$$H_0: \lambda = \lambda_0$$

$$H_1: \lambda = \lambda_1$$

統計量  $\hat{\lambda}$  の漸近分布は以下の通りである。

$$\hat{\lambda} \sim \begin{cases} N\left(\lambda_0, \frac{\sigma(\lambda_0)^2}{n}\right), H_0 \text{ の下で,} \\ N\left(\lambda_1, \frac{\sigma(\lambda_1)^2}{n}\right), H_1 \text{ の下で,} \end{cases}$$

$$\sigma^2(\lambda) = \frac{\lambda^2}{E(\delta_i)} = \begin{cases} \lambda^2 \left( 1 + \frac{\gamma e^{-\lambda T} (1 - e^{-(\lambda-\gamma)T_0})}{(\lambda-\gamma)(1 - e^{-\gamma T_0})} \right)^{-1}, (\gamma \neq 0) \\ \lambda^2 \left( 1 + \frac{e^{-\lambda T} (1 - e^{-\lambda T_0})}{\lambda T_0} \right)^{-1}, (\gamma = 0) \end{cases}$$

$$(*) \text{ 式より } \hat{\lambda}_1 - \hat{\lambda}_0 = z_{\frac{\alpha}{2}} \frac{\sigma(\lambda_0)}{\sqrt{n}} + z_{\beta} \frac{\sigma(\lambda_1)}{\sqrt{n}},$$

$$\text{ゆえに } n = \frac{(z_{\alpha/2} \sigma(\lambda_0) + z_{\beta} \sigma(\lambda_1))^2}{(\lambda_1 - \lambda_0)^2}$$

[2-イ] 2 母数の差の比較検定 (2 群の差の検定)

これは下記のように、 $\lambda_1 - \lambda_0$  に差があるかどうかを検定する方法で、2標本による検定となる。

$$H_0: \lambda_1 - \lambda_0 = 0$$

$$H_1: \lambda_1 - \lambda_0 = \tilde{\lambda}$$

統計量  $\hat{\lambda}_1 - \hat{\lambda}_0$  の漸近分布は以下の通りである。

$$\hat{\lambda}_1 - \hat{\lambda}_0 \sim \begin{cases} N\left(0, \frac{2\sigma(\bar{\lambda})^2}{n}\right), H_0 \text{ の下で,} \\ N\left(\lambda_1 - \lambda_0, \frac{\sigma(\lambda_0)^2}{n} + \frac{\sigma(\lambda_1)^2}{n}\right), H_1 \text{ の下で,} \end{cases}$$

$$\text{ただし, } \bar{\lambda} = \frac{\lambda_0 + \lambda_1}{2}.$$

(\*) 式より

$$\begin{aligned} & \hat{\lambda}_1 - \hat{\lambda}_0 \\ &= z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{2\sigma(\bar{\lambda})^2}{n}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{\sigma(\lambda_0)^2}{n} + \frac{\sigma(\lambda_1)^2}{n}} \end{aligned}$$

ゆえに

$$n = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\sigma(\bar{\lambda})^2} + z_{\beta} \sqrt{\sigma(\lambda_0)^2 + \sigma(\lambda_1)^2}\right)^2}{(\lambda_1 - \lambda_0)^2}$$

[2・ウ] 信頼区間からのサイズ設計 (精度ベース)

$$\lambda \sim N\left(0, \frac{\sigma(\lambda)^2}{n}\right) \text{ より, } \lambda_1 \text{ に関する信頼度}$$

$$1 - \alpha \text{ の信頼区間, } \lambda_1 \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \frac{\sigma(\lambda_1)}{\sqrt{n}},$$

が  $\lambda_0$  を含まないようにするためには、

$$\lambda_0 \leq \lambda_1 - z_{\frac{\alpha}{2}} \frac{\sigma(\lambda_1)}{\sqrt{n}},$$

$$\text{すなわち } n = \frac{\left(z_{\frac{\alpha}{2}} \sigma(\lambda_1)\right)^2}{(\lambda_1 - \lambda_0)^2}$$

【数値例 2】 症例集積時刻、および研究終了時刻を、それぞれ  $T_0 = 4, T = 7$  とする。

$$S_0(3) = 0.70, S_1(3) = 0.85 \text{ のとき}$$

$$(\lambda_0 = 0.1188916, \lambda_1 = 0.05417298) \text{ のとき,}$$

上記の方法で次のように必要サイズが計算される (表 1-3 参照)

[2・ア]: 48 例

[2・イ]: 各群 82 例(164 例)

[2・ウ]: 12 例

[3] logrank 検定(Freedman(1982))によるサイズ設計式。

観測症例数を  $n$  とする。真にイベントが発生した時刻を  $t_1 < t_2 < \dots < t_m$  とする。開始

時刻を  $t_0 = 0$  と定義し次の仮定をおく。

① 時刻  $t_j$  での発症例数は  $d_j$  例 ( $d_0 = 0$ ) とする。イベント総数は  $\tau = \sum_{j=1}^m d_j$  である。

②  $t_j \leq t < t_{j+1}$  おいて、 $w_j$  例が打ち切りになるとすると、時刻  $t_j$  の直前のイベン

ト未発症者数は  $R(t_j) = \sum_{s=j}^m (d_s + w_s)$

例となる。

③ 時刻  $t_j$  における、発症状況が表 4 のようになつたとする。

表 4 時刻  $t_j$  におけるイベント発症状況

治療群	イベント発症者数	未発症例数	リスク者総数
新治療群 ( $x=1$ )	$d_{1j}$	$n_{1j} - d_{1j}$	$n_{1j}$
標準治療群 ( $x=0$ )	$d_{0j}$	$n_{0j} - d_{0j}$	$n_{0j}$
合計	$d_j$	$n_j - d_j$	$n_j$

④ 治療群間に比例ハザード性を仮定する。

$$\lambda(t) = \theta \lambda_0(t), \quad \theta = e^{\beta x}, \quad x=1 \text{ (新治療)}, \\ x=0 \text{ (標準治療)}$$

このとき、 $H_0: \theta=1, H_1: \theta \neq 1$  なる仮説検定を考える。両側検定(有意水準  $\alpha$ , 検出力  $1-\beta$ )とすると、logrank 検定として次の検定が導かれる。

$$\frac{\left\{ \sum_{j=1}^m (d_{1j} - E_{H_0}(d_{1j})) \right\}^2}{\sum_{j=1}^m v_{H_0}(d_{1j})} \sim \chi_1^2 \text{ (近似的に)}$$

ここで、

$$E_{H_0}(d_{1j}) = n_{1j} \frac{d_j}{n_j}$$

$$v_{H_0}(d_{1j}) = \frac{n_j - n_{1j}}{n_j - 1} n_{1j} \frac{d_j}{n_j} \left( 1 - \frac{d_j}{n_j} \right)$$

である。(1)式は

$$\sum_{j=1}^m (d_{1j}) \sim N \left( \sum_{j=1}^m E_{H_0}(d_{1j}), \sum_{j=1}^m v_{H_0}(d_{1j}) \right), \text{ (} H_0 \text{の下で)}$$

$$\sum_{j=1}^m (d_{1j}) \sim N \left( \sum_{j=1}^m E_{H_1}(d_{1j}), \sum_{j=1}^m v_{H_1}(d_{1j}) \right), \text{ (} H_1 \text{の下で)}$$

となり、対立仮説  $H_1$  の下で

$$E_{H_1}(d_{1j}) = n_{1j} \frac{\theta d_j}{\theta n_{1j} + n_{0j}}$$

$$v_{H_1}(d_{1j}) = \frac{n_{0j}}{\theta n_{1j} + n_{0j} - \theta} n_{1j} \frac{\theta d_j}{\theta n_{1j} + n_{0j}} \left( 1 - \frac{\theta d_j}{\theta n_{1j} + n_{0j}} \right)$$

となる。十分時間間隔を細かくとると

$d_j = 1$  と仮定でき、各時刻において

$s_j = \frac{n_{1j}}{n_{0j}}$  とおく。  $s_j = 1$ ,  $r$  をイベント発症

総数とおくと、

$$\sum_{j=1}^m E_{H_0}(d_{1j}) = \sum_{j=1}^m n_{1j} \frac{d_j}{n_j} = \sum_{j=1}^m \frac{s_j}{1+s_j} \rightarrow \frac{r}{2}$$

$$\sum_{j=1}^m v_{H_0}(d_{1j}) = \sum_{j=1}^m \frac{n_j - n_{1j}}{n_j - 1} n_{1j} \frac{d_j}{n_j} \left( 1 - \frac{d_j}{n_j} \right) = \sum_{j=1}^m \frac{s_j}{(1+s_j)^2} \rightarrow \frac{r}{4}$$

$$\sum_{j=1}^m E_{H_1}(d_{1j}) = \sum_{j=1}^m n_{1j} \frac{\theta d_j}{\theta n_{1j} + n_{0j}} = \sum_{j=1}^m \frac{\theta s_j}{1+\theta s_j} \rightarrow \frac{r\theta}{1+\theta}$$

$$\sum_{j=1}^m v_{H_1}(d_{1j}) = \sum_{j=1}^m \frac{n_{0j}}{\theta n_{1j} + n_{0j} - \theta} n_{1j} \frac{\theta d_j}{\theta n_{1j} + n_{0j}} \left( 1 - \frac{\theta d_j}{\theta n_{1j} + n_{0j}} \right) = \sum_{j=1}^m \frac{\theta s_j}{(1+\theta s_j)^2} \rightarrow \frac{r\theta}{(1+\theta)^2}$$

さて、サイズ設計は、下記の両仮説に対して、

$$H_0: \theta = 1$$

$$H_1: \theta = \theta_1$$

統計量  $\sum_{j=1}^m (d_{1j})$  の漸近分布を考えるこ

とにより求まる。

$$\sum_{j=1}^m (d_{1j}) \sim \begin{cases} N\left(\sum_{j=1}^m E_{H_0}(d_{1j}), \sum_{j=1}^m v_{H_0}(d_{1j})\right), H_0 \text{ の下で,} \\ N\left(\sum_{j=1}^m E_{H_1}(d_{1j}), \sum_{j=1}^m v_{H_1}(d_{1j})\right), H_1 \text{ の下で,} \end{cases}$$

(\*)式より

$$\frac{r\theta}{1+\theta} - \frac{r}{2} = z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{r}{4}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{r\theta}{(1+\theta)^2}}$$

ゆえに、

$$r = \frac{\left( z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{4}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{\theta}{(1+\theta)^2}} \right)^2}{\left( \frac{\theta}{1+\theta} - \frac{1}{2} \right)^2} = \left( \frac{\theta+1}{\theta-1} \right)^2 \left( z_{\alpha/2} + z_{\beta} \right)^2 \dots (**)$$

となる。ここで  $\frac{\theta}{\sqrt{(1+\theta)^2}} \approx \frac{1}{2}$  を用いた。

十分大きな時刻  $t^*$  を用いて、

$$n = \frac{r}{1 - S_1(t^*) + 1 - S_0(t^*)} \text{ よりサイズを求}$$

めることができる。

Freedman による本方法は、「(ア) 定母数との比較検定」により、総イベント数を求め、それを両群によるイベント総数と読み替えることからサイズを求めている。

本研究流に計算すると、

$$\sum_{j=1}^m (d_{1j})_{H_1} - \sum_{j=1}^m (d_{1j})_{H_0}$$

$$\sim \begin{cases} N\left(0, 2 \sum_{j=1}^m \nu_{H_0}(d_{1j})\right), H_0 \text{ の下で,} \\ N\left(\sum_{j=1}^m E_{H_1}(d_{1j}) - \sum_{j=1}^m E_{H_0}(d_{1j}), \sum_{j=1}^m \nu_{H_0}(d_{1j}) + \sum_{j=1}^m \nu_{H_1}(d_{1j})\right), H_1 \text{ の下で,} \end{cases}$$

(\*)式より

$$\frac{r\theta}{1+\theta} - \frac{r}{2} = z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2 \frac{r}{4}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{r}{4} + \frac{r\theta}{(1+\theta)^2}}$$

$$r = \frac{\left( z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{1}{2}} + z_{\beta} \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{\theta}{(1+\theta)^2}} \right)^2}{\left( \frac{\theta}{1+\theta} - \frac{1}{2} \right)^2}$$

十分大きな時刻  $t^*$  を用いて、

$$n = \frac{r}{1 - S_1(t^*) + 1 - S_0(t^*)} \text{ よりサイズを求}$$

めることができる。

[3・ア] 定母数との比較検定

(\*\*)式によって求まる  $r$  について、十分大きな時刻  $t^*$  を用いて、 $n = \frac{r}{1 - S_1(t^*)}$  よりサイズを求めることができる。

[3・イ] 2 母数の差の比較検定(2 群の差の検定)

$$H_0: \theta = 1$$

$$H_1: \theta = \theta$$

について、統計量

$$\sum_{j=1}^m (d_{1j})_{H_1} - \sum_{j=1}^m (d_{1j})_{H_0} \text{ の漸近分布}$$

を考えることにより求まる。

[3・ウ] 信頼区間からのサイズ設計 (精度ベース)

$$\sum_{j=1}^m (d_{1j}) \sim N\left(\sum_{j=1}^m E_{H_1}(d_{1j}), \sum_{j=1}^m \nu_{H_1}(d_{1j})\right)$$

より、 $\sum_{j=1}^m E_{H_1}(d_{1j})$  に関する信頼度  $1 - \alpha$  の信頼区間、

$$\sum_{j=1}^m (d_{1j}) \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\sum_{j=1}^m \nu_{H_1}(d_{1j})},$$

が帰無仮説  $\sum_{j=1}^m E_{H_0}(d_{1j}) = \frac{r}{2}$  を含まない

ことから,  $\frac{r}{2} \leq \frac{r\theta}{1+\theta} - z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{r\theta}{(1+\theta)^2}}$ , すな

わち

$$r = \frac{\left( z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{\theta}{(1+\theta)^2}} \right)^2}{\left( \frac{\theta}{1+\theta} - \frac{1}{2} \right)^2} = \frac{4(z_{\alpha/2})^2 \theta}{(\theta-1)^2}$$

十分大きな時刻  $t^*$  を用いて,  $n = \frac{r}{1-S_1(t^*)}$

よりサイズを求めることができる。

### 【数値例 3】

$S_0(3) = 0.70, S_1(3) = 0.85$  のとき

( $\lambda_0 = 0.1188916, \lambda_1 = 0.05417298$ ) のとき

( $\theta = \frac{0.0542}{0.119} = 0.456$ ), 上記の方法で次の

ように必要サイズが計算される (表 1-3 参照)。

Freedman によるサイズ各群 125 例(250 例)

[3-ア]: 375 例

[3-イ]: 各群 245 例(490 例)

[3-ウ]: 158 例

### D 考察

神経芽腫のような希少疾患(日本全国において年間 200 例程度発症)に関する臨床試験を考えたとき, 新治療群と対照群の 2 群に対し, エフェクトサイズを明らかにするために統計学検定するという一般的なアプローチでは, 必要症例数を揃えるためには長期間の集積期間を設ける必要があった

り,あるいはほぼ現実的には不可能であったりさえする。このような場合, 検証する立場からではなく, 新治療群の成績を予測し, 従来値(対照値)と比較することから効果を予測するという方法が考えられる。これであれば 1 群で検討ができるために, 症例数を少なく抑えることができ, かつ効率的に推定の精度を高めることが可能となる。

しかしこれには「ヒストリカルコントロールとの比較」という大きな問題がある。つまり比較対象とする成績が過去のものであり, 比較可能性が大きく損なわれている(比較することに意味があるのか?), という問題である。通常の臨床研究であればこのような「ヒストリカルコントロール」を用いる研究は推奨されないが, 希少疾患で臨床試験を実施しようと考えた場合, 通常の枠組みでは, サイズ不足により試験が計画できないということがあるので, 試験で何を最優先させるのかという点を考える必要がある。つまり, 2 群を設定し比較する場合は「比較可能性を重要したが, 結果(差があるかどうか)については, サイズ不足による検出力低下のためにはっきりしない」という結論が予想されるし, 1 群で対照値との比較を行う場合は, 「比較性に意味があるかどうかはあやしいが, 新治療の成績の推定はある程度の精度を保つことができる」ということになり, 前者の「比較」を重視するのか後者の「推定精度」を重視するのか?, この 2 者のどちらを重視するのかという選択である。

この選択についてはたとえ比較の厳密性が担保されないとしても, 新治療の成績が精度高く推定できるのであれば, それは意



味があるのではないかと。「サイズが決定的に不足している状況で、究極の選択をせよ」という状況では、「推定値」の精度が高い分だけ後者の「精度を高める」という選択は、多くの研究者に支持されるのではないかと考える。

このような考えの下で、新治療の成績をある精度で推定する問題を考える。このとき求められる精度は、従来考えられてきた成績、あるいは、最低認められる成績(閾値成績)などと異なるかどうか分かる精度とするのは、自然な考え方であろう。

本研究はこの考えも取り入れ、生存時間解析における2群の比較におけるサイズ設計を検定ベースで2通り、推定ベースで1通りを取りあげ、その原理を明示するとともに、標準治療での3年生存率70%に対し、新治療の期待生存率85%について、それぞれのサイズ式で計算される例数を求めた。

Lawless型およびLachin型はパラメトリックな立場で指数分布を基にしている。Lachin型は症例集積期間において症例集積の状況を切断指数分布でモデル化し指数分布に組み込んでいる。またFreedman型はセミパラメトリックの立場で、累積生存率曲線に比例ハザード性を仮定し、ハザード比を基にして、logrank検定( $\chi^2$ 検定)を基にサイズ設計している。一般に用いられているFreedmanの設計式は、(ア)既知母数との比較に対応しているが、総イベント数が両群によるイベント数ということからサイズを設計している点が一般論とは異なっている。

Lachin式の(ウ)信頼区間を基にした設計では、極端にサイズが小さい値が導出され

た。ここまで小さいサイズでは、漸近正規性が問題となるだろう(正規分布への当てはまりが悪くなっている)。正規分布への収束性を確認する必要がある。また希少疾患の試験であることを考えると、漸近正規性の仮定を外した、正確な検定などを考える必要がありそうである。

## E 結論

神経芽腫のような希少疾患(日本全国において年間200例程度発症)に関する臨床試験を考えたとき、新治療群と対照群の2群に対し、エフェクトサイズを明らかにするために統計学検定するという一般的なアプローチでは対応できない問題がある。この問題に対して、よく用いられている3手法について、方法論として原理を提示し、数値例を示した。これらの原理を基に、精度ベースでサイズ設計する方法を含めて、希少疾患での対応を深めていく必要がある。

## F 参考文献

Lawless, J.F., *Statistical models and methods for lifetime data*, Wiley, New York, 1982.

Lachin J.M. and Foulkes M.A., Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification, *Biometrics*, 42(3), 507-19, 1986.

Freedman L.S., *Tables of the number of patients required in clinical trials using*

the logrank test, Stat Med, 1(2):121-9,1982.

Sprott DA., Normal likelihoods and relation to a large sample theory of estimation., Biometrika, 60,457-465,1973.

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表

Hideto Takahashi, Simulation-based confidence interval of standardized mortality/morbidity ratio(SMR) when reference deaths/incidences have random variation, Medicine and Biology,2009, (in press)

Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M, and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Joint Working Groups for Guidelines for Prophylaxis, Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease., Risk Factors for In-hospital Mortality during Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease., Am J Cardiol,2008,101,114-118

Nitta T, Tanaka M, Sun B, Sugihara E, Kimura M, Kamada Y, Takahashi H, Hanai S, Jiang, S-W, Fujisawa J, Miwa M, Reduction of human T-cell leukemia virus type-1 infection in mice lacking NF-kB-inducing kinase., Cancer Science, 2008,99(5),872-878

Enbo Ma, Hiroyasu Iso, Hideto Takahashi, Kazumasa Yamagishi, Takeshi Tanigawa, Age-period-cohort analysis of mortality due to ischemic heart disease in Japan, 1955 to 2000., Circulation Journal,72,966-972.

Masao Yoshinaga, Koji Sameshima, Yuji Tanaka, Michiko Arata, Akihiro Wada, Hideto Takahashi, Association Between the Number of Cardiovascular Risk Factors and Each Risk Factor Level in Elementary School Children. Circulation Journal,2008,72(10),1594-1597.

##### 2. 学会発表

Hideto Takahashi, The size of distortion in incident rate ratio caused by nondifferential misclassification in cohort study -an approximate expression-, XVIII IEA World Congress of Epidemiology, 2008.

高橋秀人, 二段階クラスターランダム化デザインにおけるクラスター効果, 2008年度統計関連学会連合大会 2008.

高橋秀人, 西連地利己, 福田洋, 春山康夫, 橋本充代, 武藤孝司, 健診検査値および生活習慣の差異とメタボリック関連年間外来医療費, 第 67 回日本公衆衛生学会 2008.

高橋秀人, WEB 生活習慣予防システム導入により見込まれる職域におけるメタボリック関連の削減医療費(外来)の推定, 第 19

回日本疫学会学術総会 2009.

加藤剛平, 田宮菜奈子, 柏木聖代, 林原好美, 佐藤幹也, 高橋秀人, 在宅介護保険サービス利用者の介護度変化に関連する要因の検証, 第 43 回日本理学療法学会大会 2008.

春山康夫, 福田洋, 橋本充代, 中出麻紀子, 高橋秀人, 生山匡, 武藤孝司, IT を使った生活習慣病予防プログラムの医療経済評価 [第 2 報] 研究デザインとプロセス評価, 第 81 回日本産業衛生学会 2008.

山縣邦弘, 白井丈一, 齋藤知栄, 高橋秀人, 急速進行性糸球体腎炎の診療指針 2007 年における検討, 第 51 回日本腎臓学会 2008.

上野健太郎, 福重寿郎, 和田昭宏, 田中裕治, 野村裕一, 高橋秀人, 吉永正夫, Fridericia 補正による小児期の QT 延長, QT 短縮の基準値の検討, 第 44 回日本小児循環器学会総会・学術総会 2008.

高橋秀人, 玉田孝幸, 西連地利己, 福田洋, 春山康夫, 橋本充代, 武藤孝司, 健診結果, 生活習慣の差異における年間外来メタボリック関連医療費, 第 17 回日本健康教育学会 2008.

福田洋, 新居智恵, 春山康夫, 橋本充代, 西連地利己, 藤井紘子, 武藤孝司, 中出麻紀子, 生山匡, 高橋秀人, 職業における IT を活用した生活習慣病予防プログラムの評価, 第 17 回日本健康教育学会 2008.

上野健太郎, 榎木大祐, 江口太助, 福重寿郎, 野村裕一, 河野嘉文, 和田昭宏, 田中裕治, 吉永正夫, 高橋秀人, Fridericia 補正による小児期の QT 延長の基準値の検討, 第 44 回日本小児循環器学会総会・学術総会 2008.

吉永正夫, 篠宮正樹, 宮崎あゆみ, 市田落子, 高橋秀人, 岡田知雄, 大関武彦, 高校生ボランティアにおける心血管 (CV) リスクファクタ集積を予測するアディポカインの検討, 第 29 回日本肥満研究学会 2008.

林原好美, 田宮菜奈子, 柏木聖代, 佐藤幹也, 高橋秀人, 居住費・食費の自己負担発生前後における介護療養型医療施設から在宅への退所者の比較, 第 67 回日本公衆衛生学会 2008.

柏木聖代, 田宮菜奈子, 佐藤幹也, 高橋秀人, 要介護高齢者の死亡当月の介護保険サービス利用の実態～某市の全介護レセプト分析から, 第 67 回日本公衆衛生学会 2008.

陳礼美, 田宮菜奈子, 柏木聖代, 高橋秀人, 佐藤幹也, 介護保険居宅サービス利用者の施設入所要因一医療行動説明モデルアプローチ, 第 67 回日本公衆衛生学会 2008.

西晃弘, 田宮菜奈子, 柏木聖代, 高橋秀人, 佐藤幹也, 介護保険居宅サービス利用者の生命予後—主な家族介護者の続柄の違いによる比較—, 第 67 回日本公衆衛生学会 2008.

表1 標準治療および新治療による生存確率の差を検出するための必要サイズ(既知母数との比較による)										
新治療(%)										
75					80					
(ア)既知母数との比較		Lawless型	Lachin型	Freedman型	Lawless型	Lachin型	Freedman型	Lawless型	Lachin型	Freedman型
標準治療(%)	70	700	439	2739	191	108	740	95	48	375
	75	-	-	-	630	380	59	174	92	677
	80	-	-	-	-	-	-	544	312	2118
表2 標準治療および新治療による生存確率の差を検出するための必要サイズ(二群の比較による)										
新治療(%)										
75					80					
(イ)二群の比較		Lawless型	Lachin型	Freedman型	Lawless型*	Lachin型	Freedman型	Lawless型	Lachin型	Freedman型
標準治療(%)	70	620 × 2	834 × 2	2486 × 2	1245 × 2	145 × 2	195 × 2	588 × 2	296 × 2	59 × 2
	75	-	-	-	-	543 × 2	717 × 2	2181 × 2	1093 × 2	123 × 2
	80	-	-	-	-	-	-	-	-	450 × 2
*Freedmanによるlogrank検定のためのサイズ										
表3 標準治療および新治療による生存確率の差を検出するための必要サイズ(信頼区間による)										
新治療(%)										
75					80					
(ウ)信頼区間		Lawless型	Lachin型	Freedman型	Lawless型	Lachin型	Freedman型	Lawless型	Lachin型	Freedman型
標準治療(%)	70	310	178	132	75	35	343	32	12	158
	75	-	-	-	254	150	185	65	28	305
	80	-	-	-	-	-	-	230	118	1011