

## イレッサを適切に評価するには

- ◆ 1次治療としての評価
- ◆ 適格条件の選定
- ◆ エンドポイントの選択
  - 生存のハザード比は適切か？
  - PFS(進行までの時間)あるいは
  - QALY(QOLを考慮した質調整生存年)？
- ◆ 後治療の影響評価による解釈の補い
- ◆ IPASS(アジア)試験が実施
  - 肺癌、非あるいは軽い喫煙者対象、カルボプラチン・パクリタキセルとの比較、PFSが主たるエンドポイント
  - しかし、ハザード比の限界3=1.2の非劣性試験

## IPASS試験結果の公表

そして変異例を対象とした前向き試験結果の公表

やっぱりね...

Tony S. Mok et al.  
NEJM 2009;  
361:947-57.

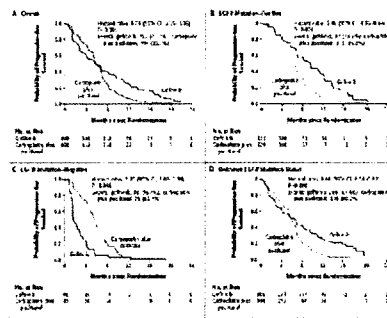


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for progression-free survival (PFS) comparing carboplatin-paclitaxel (n=100) and gefitinib (n=100). The figure shows four panels (A, B, C, D) representing different subgroups based on EGFR mutation status and baseline characteristics. The curves generally favor carboplatin-paclitaxel, with a statistically significant difference (P=0.001) noted in the overall population.

## 予測値とベイズの定理

### Predictive value and Bayes Theorem

胃がんX線検査でがん疑いの結果が出た。どう解釈するか？

感度 90% 特異度 95%

妊娠検査で陽性の結果が出た。どう解釈するか？

感度 90% 特異度 95%

## 検査の特性

|        | Disease +      |                | Disease - |
|--------|----------------|----------------|-----------|
| Test + | True-Positive  | False-Positive |           |
| Test - | False-Negative | True-Negative  |           |

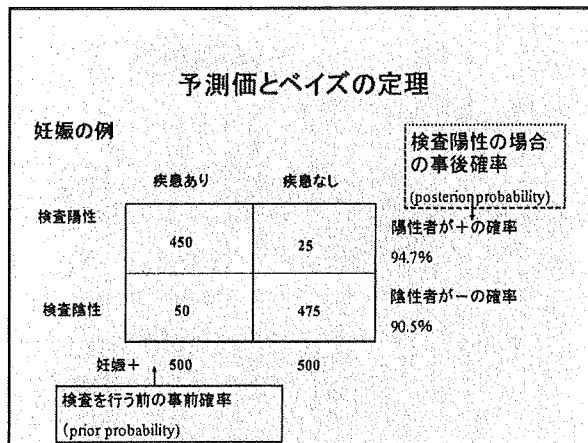
100%

感度 Sensitivity =  $TP/(TP+FN)$  PID  
 特異度 Specificity =  $TN/(FP+TN)$  NiH

## 予測値とベイズの定理

胃がんの例

|      |         |        |                                       |
|------|---------|--------|---------------------------------------|
|      | 疾患あり    | 疾患なし   | (正の予測値)                               |
| 検査陽性 | 4.5     | 49.75  | 陽性者ががん有りの確率<br>4.5/(4.5+49.75) = 8.3% |
| 検査陰性 | 0.5     | 945.25 | 陰性者ががんなしの確率<br>99.95%                 |
|      | 胃がんあり 5 | 995    | 陰性的中度                                 |
|      | 有病率     |        |                                       |



### ベイズの定理(条件付確率の計算)

2つの事象 A, B があるとき,

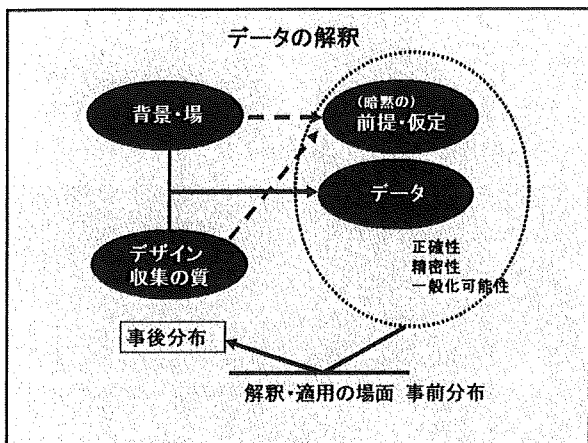
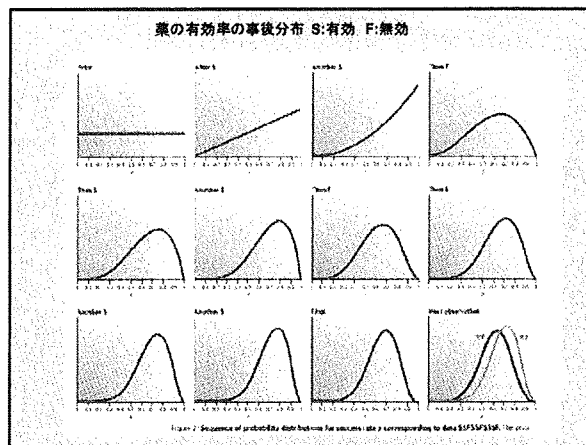
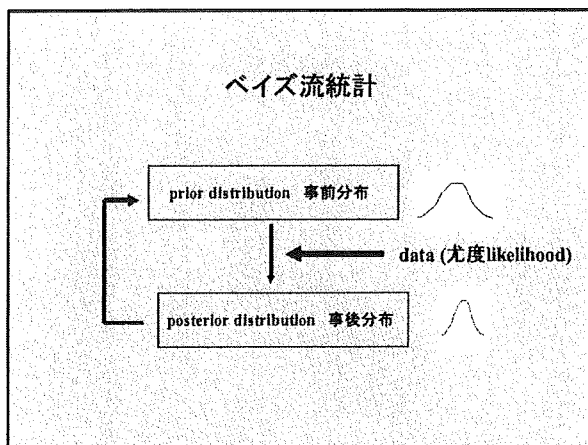
$$\Pr\{B|A\} = \frac{\Pr\{A \cap B\}}{\Pr\{A\}} = \frac{\Pr\{B\} \times \Pr\{A|B\}}{\Pr\{B\} \times \Pr\{A|B\} + \Pr\{\bar{B}\} \times \Pr\{A|\bar{B}\}}$$

をベイズの定理という。

一般的には, B が r 個の排反事象に分かれるとき, 観察された事象 A の原因が B<sub>i</sub> である確率は,

$$\Pr\{B_i|A\} = \frac{\Pr\{A \cap B_i\}}{\Pr\{A\}} = \frac{\Pr\{B_i\} \times \Pr\{A|B_i\}}{\sum_{j=1}^r \Pr\{B_j\} \times \Pr\{A|B_j\}}$$

となる。Pr(B<sub>i</sub>) は事前確率, Pr(B<sub>i</sub> | A) は事後確率と呼ばれる。



### なぜ生物統計?

Design Design Design Design Design Design  
 Design Design Design Design Design Design  
 Design Design Design Design Design Design  
 Design Design Analysis Design Design  
 Design Design Design Design Design Design  
 Design Design Design Design Design Design  
 Design Design Design Design Design Design  
 Design Design Design Design Design Design

+ Interpretation and Communication

### 理解を確認するための質問

- ◆ ランダム化と無作為抽出の違いが説明できるか？
- ◆ 臨床試験において、なぜランダム化が必要なのか？
- ◆ p値とは何か？実例をあげて説明できるか？
- ◆ 統計解析はデータの要約、要約には前提が必要。前提が成り立たない場合には誤った解釈が起こりうる。

### 生物統計学の定評のある教科書

丹後俊郎：新版 医学への統計学、朝倉書店、1993。  
 吉村功編著：毒性・薬効データの統計解析、サイエンティスト社、1987。  
 吉村功他：医学・薬学・健康の統計学、サイエンティスト社、2009。  
 Altman DG: *Practical Statistics for Medical Research*, Chapman and Hall, 1991.  
 (佐久間昭監訳：「医学研究における実用統計学」、サイエンティスト社、1999)  
 Armitage P and Berry G: *Statistical Methods in Medical Research*, 3rd ed.,  
 Blackwell, 1994. (樽井智子・樽井計共訳：「医学研究のための統計的方法」、  
 サイエンティスト社、2001)  
 浜田知久編：学会論文発表のための統計学、真興交易医書、1999。

大橋増雄：医師のための臨床統計学、「医学のあゆみ」2008年11月から連載

- ◆ 一般的な統計学の教科書：「良くない」教科書の見分けかた  
 ランダム化がきちんと書いてあるか？  
 「分散が異なるとき、正規分布の当てはまりが悪いときは検定を  
 使ってはいけない」は真実ではない！  
 「サンプルサイズが小さいときはノンパラ」は大嘘！

### 日本臨床試験研究会 Japan Society of Clinical Trials and Research

社団として9月1日設立  
 ミッション 臨床試験・研究支援スタッフの生涯教育  
 キャリアパスの提供  
 設立時理事 大橋増雄、黒川達夫、川上浩二  
 対象 CRC、モニター、プロジェクトマネージャー、  
 生物統計、DM、IT、QC/QA、メディカルライター等  
 第1回年会 2010年1月22日(金曜)消防会館



<http://www.j-sctr.org> 10月末オープン

## 小児臨床試験の生物統計概論

治験管理室／臨床研究センター 齊藤真梨

## 臨床研究における生物統計の役割

- ▶ 研究を計画する段階でクリニカルクエスチョンをきき結果をイメージする
  - ▶ 何と比べるか
  - ▶ 比較の邪魔になるものをいかに減らすか
- ▶ 「データを見て解析だけ」「とっぜん症例数計算」難しい
- ▶ 何検定、何々回帰、というのは臨床研究における統計の本質ではない

▶ 2

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 研究プロトコル(研究実施計画書)

- ▶ この作成が最初の作業
- ▶ 試験の意義を示す声明文
- ▶ 試験の実施手順書
- ▶ どういう理由で、誰に、何をして、どう評価するを記載
  - ▶ 観察研究の場合「何をされた、誰を」

▶ 3

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## プロトコルの要素

- ▶ 目的
  - ▶ 背景
  - ▶ 対象者選択基準
  - ▶ 治療計画
  - ▶ 登録、割付計画
  - ▶ 観察計画
  - ▶ エンドポイント
  - ▶ 統計解析
  - ▶ 対象数、研究期間
  - ▶ 倫理的事項
  - ▶ 参加施設、研究者COI、公表の取り決め
- } どう評価する

▶ 4

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## まずは仮説から

- ▶ クリニカルクエスチョン(臨床的な仮説)
  - ▶ これ、効くと思う
- ▶ リサーチクエスチョン(研究仮説)
  - ▶ Aに対する治療Bは、Cに比べて有効性が高い
    - ▶ 有効性で負けはしない
    - ▶ コストが安い
    - ▶ 実施が容易
  - ▶ クリニカルクエスチョンを具体的に検討するための仮説

▶ 5

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 仮説を評価する方法

- ▶ リサーチクエスチョンから、エンドポイント
  - ▶ エンドポイントは興味ある現象を評価するモノサシ
  - ▶ 精度と正確性が必要
- ▶ エンドポイントから、解析方法
  - ▶ ある程度決まっている
- ▶ 先行研究の知見と現状から、研究デザイン

▶ 6

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 研究デザイン

- ▶ ランダム化検証試験が全てではない
- ▶ 観察研究か介入研究か
- ▶ なにと比較するか
- ▶ 大規模か小規模か
- ▶ 早期か後期かが影響
  - ▶ その治療法が考案されたばかり
  - ▶ 認知され始めている
  - ▶ エビデンスの蓄積があり、ひろく実施されている

▶ 7

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 早期か後期か

- ▶ 研究の目的によって、デザインが異なる
- ▶ 新しい治療法が実施可能か、安全か
  - ▶ ケースシリーズ、パイロット研究
- ▶ 用量、手技、併用治療などの最適化
  - ▶ 量的に評価する小規模試験
- ▶ 現在の標準治療より確実に良いことを証明する
  - ▶ ランダム化検証試験
- ▶ 観察研究

▶ 8

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 観察研究か介入研究か

- ▶ 介入研究の方がコントロールラブル
  - ▶ 治療法、観察項目、観察タイミング、...
- ▶ 観察研究を行う状況
  - ▶ 現状がわからない
    - ▶ 全国の患者数、新規発症数、治療法、転帰、危険因子...
  - ▶ 確立された治療法がすでにある
  - ▶ 治療方法を実験的に変えられない

▶ 9

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## なにと比較するか

- ▶ 単群試験
  - ▶ 既存の情報と比較(ヒストリカルコントロール)
    - ▶ 海外の臨床研究の結果
    - ▶ 過去のカルテ情報、など
- ▶ クロスオーバー試験
  - ▶ 本人の、別の治療をした結果と比較
- ▶ 複数群試験
  - ▶ ランダムに分けた群間で比較
- ▶ 観察研究
  - ▶ 対象集団内の違う要因をもった人同士で比較

▶ 10

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 変更計画も考える

- ▶ 「研究を始めてみたら予想と違った」があるかもしれない
- ▶ 中間解析
  - ▶ 大きな差があれば有効中止
  - ▶ 有意差がでる見込みがなければ意味なし中止
  - ▶ 予想より危険なら安全性中止
  - ▶ 観察期間や対象者数がやや足りない場合は追跡期間の延長、サンプルサイズの変更
- ▶ 事前にルールをきめておく
- ▶ 第三者だけが結果を知る

▶ 11

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## サンプルサイズ設計

- ▶ 必要な情報
  - ▶ 研究仮説、エンドポイント、研究デザイン、中間解析、従来の治療法の成績、新治療に期待する成績
  - ▶ 疾患のprevalence
- ▶ 有意水準( $\alpha$ )
  - ▶ p値に対する、差あり/なしの判断基準
- ▶ 検出力
  - ▶ 「効果の予測が正しいときに有意差を検出できる」力
    - ▶ 生データにはバラツキがある
    - ▶ 対象者が多いほど大きくなる

▶ 12

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## ほぼ毎回

- ▶ サンプルサイズが足りない
- ▶ できるだけ精度の高いエンドポイント
- ▶ 検出力を妥協(70%くらいでも仕方ない)
- ▶ 参加施設を増やす
  - ▶ 学会などで宣伝して紹介してもらう
- ▶ 試験開始後にも気をつける
  - ▶ 追跡できなくなるやデータの漏れがあるとサンプルサイズ不足とおなじことになる

13

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## それでも足りない

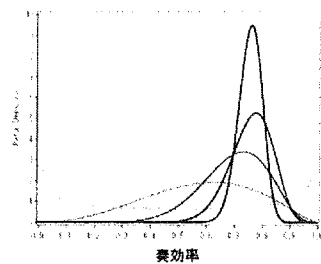
- ▶ 2つの考え方
  - ▶ 正しい結論を出せないかもしれない
  - ▶ そんな実験は行うべきでない
  - ▶ とにかくランダム化し、きちんと試験し、メタアナリシスに委ねる
- ▶ p値に頼ること自体をあきらめる
  - ▶ 全数調査なら検定は不要
  - ▶ 早期の試験では重視しない
  - ▶ ベイズ流の考え方
    - ▶ 臨床家に受け入れやすいはず

14

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## ベイズ流の考え方

- ▶ 事前の情報+えられたデータ=新しい情報
- ▶ 情報量が増えるほど、精度の高い推定値になる

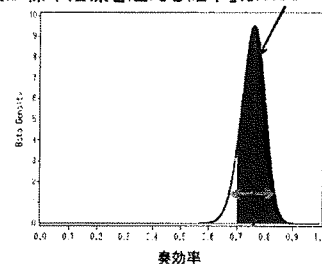


15

真効率

## 95%信用区間や事後確率

- ▶ 奏効率の推定値は75.1%
  - ▶ 95%信用区間(真値っぽい区間)は66.4~82.7%
- ▶ 「新治療が標準治療を超える確率」は0.88



16

真効率

## 教科書がピンとこない

- ▶ 第I相、第II相、第III相などがよくわからない
- ▶ 臨床家の研究
  - ▶ 疾患ベース
- ▶ 薬剤の研究開発、治験
  - ▶ 薬剤ベース
    - ▶ その化合物を市場に出すことが主目的
- ▶ がんの研究
  - ▶ 多くの候補、多剤併用、資源、蓄積された経験・知識
  - ▶ 共通の薬剤
- ▶ 目的と現状にあわせたデザインを考える

17

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## この領域ならではの問題

- ▶ エンドポイントが見つからない
  - ▶ 参考のできる先行研究が少ない
  - ▶ QOLなど小児用の日本語の調査票で信頼性・妥当性のあるものが少ない
  - ▶ つくる、訳す、使ってみるしかない
- ▶ 状態が評価しづらい
  - ▶ 訴えない、泣く、寝る
  - ▶ 客観的に判断できる指標を探す
- ▶ 発達が評価にバラツキをもたらす
  - ▶ 評価者を統一する
  - ▶ 客観的に判断できる指標を探す

18

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 目の前の問題

- ▶ 先行研究、事前情報が少ない
  - ▶ まず全国調査
    - ▶ その後の介入試験の協力施設づくりにもなる
  - ▶ 安全性や用量を調べる小規模試験
  - ▶ 欧米の情報を検索
- ▶ 対照にしたい治療法にもエビデンスがない
  - ▶ 日常診療の情報をもとに観察研究
    - ▶ 治療の有効性、安全性を評価する重要な情報

▶ 19

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 臨床試験の結果を読む場合

- ▶ しばらくは自分で研究しない
- ▶ 論文の結果、指標の意味が知りたい

▶ 20

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## 結果の解釈

- ▶ p値
  - ▶ 「効果がない仮説」とデータが食い違っている程度
  - ▶ 有意水準5%以下うんぬんは単なるルール
- ▶ リスクや効果の指標
  - ▶ オッズ比、ハザード比、リスク比
    - ▶ 基準グループに比べて何倍の危険(効果)があるか
- ▶ 95%信頼区間
  - ▶ その区間が真値を含む確率は95%

▶ 21

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## まとめ

- ▶ 研究デザインは目的、状況にあわせてえらぶ
  - ▶ 選択肢は多く、柔軟
- ▶ p値ばかりに頼らない
- ▶ 症例数が少ないなどの問題への対処

▶ 22

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

## エンドポイントと解析方法

| 目的   | アウトカムのタイプ             |                      |                      |
|------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|      | 2値                    | 連続                   | 生存時間                 |
| 要約   | 分割表                   | 平均と標準偏差<br>パーセント点と範囲 | パーセント点と範囲<br>時点生存率   |
| 図示   | ヒストグラム                | 散布図<br>箱ひげ図          | カプランマイヤー曲線           |
| 2群比較 | カイ自乗検定<br>Fisherの直接検定 | t検定<br>ウィルコクソン検定     | ログランク検定<br>ウィルコクソン検定 |
| モデル  | ロジスティック回帰             | 重回帰                  | Cox回帰                |

- ▶ 教科書、統計ソフトがたくさんあるので、あまり心配ない

▶ 23

2009/12/18 成育臨床研究セミナー

