

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立  
生物統計

研究分担者：熱田 由子（名古屋大学大学院医学系研究科・招聘教員）

研究要旨

臨床試験計画においては臨床医学のみではなく臨床試験方法論やデータ管理学などの知識が必要である。これは、臨床試験計画チームに専門家が必要であるのみならず、臨床試験を計画する臨床家が臨床試験方法論などに関して必要十分の知識をもつことが必要である。試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。臨床試験のデータの質管理が厳しく問われるようになってきており、その質管理を効率性を踏まえて検討した。また、研究活動をより広い視点でとらえた場合に、本邦内で存在する別の研究組織との連携がスムーズにいくことも重要である。

A．研究目的

臨床試験の立案から、プロトコルを固定し、実際の登録が始まるまでには、年単位での時間がかかることが多い。臨床試験の計画チーム内で十分な議論の時間を要すること、定義や治療内容の詳細にわたるプロトコルを作り上げるまでの膨大な作業量に要する時間なども理由に挙げられる。しかし、より重要な要素として、試験デザインを含むプロトコル骨子（プロトコルコンセプト）が固定するまでに時間がかかることが多く、対象・介入内容・評価内容・および試験デザインの臨床試験骨子自体が二転三転することによって、より時間がかかることがしばしば見られる。

臨床試験計画においては臨床医学のみではなく臨床試験方法論やデータ管理学などの知識が必要である。臨床試験計画チームに専門家が必要だけでなく、臨床試験を計画する臨床家が臨床試験方法論などに関して必要十分の知識をもつこと

が必要である。臨床家とのスムーズな議論により、より適切なデザインおよび最終解析の計画を担当すること、および臨床家が特に理解しておくべき事柄に関して整理し、臨床家の観点から説明を行う方法を研究することを本研究の目的とした。いくつかの試験計画に統計担当者として参加すると同時に、2011年度は第三相試験の最終解析を踏まえた上で、デザインに関して、特に非劣性試験で設定される $\delta$ 値に関して、2012年度は白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関して、2013年度は中央モニタリングにおける質と効率性に関する検討および解説を行った。

B．研究方法

臨床試験計画において、科学的に理解するためには、 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラー、および統計学的検出力（ $1-\beta$ ）に関する理解が必要である。さらに基礎的

事項としてランダム化の手法や、最終解析の際に実施する検定についても理解しておく必要がある。これらの基礎知識を踏まえた上で、非劣勢試験での計画方法および最終解析の方法を解説した。(2011年度)

白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関しても検討した。(2012年度)臨床試験の品質管理していくために、モニタリングは重要な役割を担う。監査が研究/データ管理部門とは独立した第3者が行う品質保証的役割を担うのに対して、モニタリングはデータセンター/研究グループが中心になり実施する品質管理である。この、特に中央モニタリング(データセンター内で実施するモニタリング)に関してその質と効率性に関する検討を行った。(2013年度)

## C. 研究結果

C-1. 第三相試験における最終解析を踏まえた計画方法および非劣性試験での  $\delta$  の設定に関する検討

### 1. 科学的な対象数の設定

科学的に妥当である対象数の決定のために、症例数の算定が試験計画の際になされ、その算定根拠とともに試験計画書に明記される。予定症例数は科学的に妥当であることはもちろんのこと、現実的である必要がある。 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラー、および統計学的検出力(1- $\beta$ )に関する理解が必要であるが、臨床家には、何度聞いてもなじみにくい用語であると聞く。そこで、200例(標準治療100例、B試験治療100例)の模擬データを作成し解説した。割り付けから24カ月の時点で標準治療群の全生存率77%、試験治療群の全生存率は87%でB治療群により10%の改善が認められているが、ログランク検定結果は $P=0.06$ と有意差を認めなかった。研究者が、試験治療が24カ月の生存率として10%の改善があった場合には、新規治療は有用だという clinical question を持っていたとすると、実際に求めていた差があったにも関わらず、

優位性を証明できなかったということとなる。この模擬データをコピーペーストすることにより単純に二倍にした400例のデータセットで解析した場合、当然生存曲線は全くかさなり、200例の場合と同じ24カ月での生存率が得られるが、検定結果は $P=0.008$ となり、結論が変わる。200例の場合の統計学的検出力は54%であり、これを80%に上げるためには392例が必要となる。200例の場合、真に10%の差があった場合でも、これを検出できる確率が約1/2ということであり、200例の患者の協力と多額の資金を用いて行う臨床試験として、その科学性に大きな問題があったことがわかる。

### 2. デルタ値に関して

デルタとは、「臨床的に許容される差(clinical accepted difference)」と説明されており、臨床的に無視できる治療効果の違いを医学的に試験計画の中に設定する。我々の領域では-10(-5)から-15%のデルタ値が用いられることが多いが、上記表現が用いられていることにより「デルタ」が治療効果の点推定値の差として許容される数値であると誤解されていることが多い。

治療奏効割合の模擬データを治療効果の差および症例数を変更して幾通りか作成し、シミュレーションを行い、提示した。デルタが-15%で有る場合においても一群が100例で200例の対象の場合は、試験治療効果と標準治療効果の差が-5%(試験治療群の奏効45例、標準治療群の奏効50例)であった場合は、治療効果の差の95%信頼区間は-19%から9%となり、その下限が-15%を下回るため、非劣性を証明できない、ということを示した。ちなみに、この場合同じ奏効割合で症例数を倍に増やすと信頼区間の幅が狭くなることにより治療効果の差の点推定値は-5%で変わらないが、95%信頼区間は-14.8%から5%となり、その下限が-15%を下回らないため非劣性を証明できる。

C-2. 白血病の治療方針に欠かせない造血幹細胞移植研究組織との連携に関する検討

日本造血細胞移植学会の中に、2010 年末にテーマごとの 23 のワーキンググループ (WG) が設置された。2013 年 12 月までに、178 の登録研究が承認・遂行され、143 件の学会発表がなされており、このうち 27 件が論文公表された。23 の WG の中で、成人急性骨髄性白血病 WG、成人急性リンパ性白血病 WG、成人慢性骨髄性白血病 WG、成人骨髄異形成症候群 WG は、本研究班遂行臨床試験・観察研究と重複しうるテーマで研究活動が行われていること、また造血幹細胞移植に関するデータベースがすでに存在していることから、連携することにより、効率的にデータ収集や研究活動が行われることが確認された。

### C-3. 中央モニタリングの質と効率性に関する検討

#### 1. 患者・調査票集積状況の管理

患者登録および調査票提出状況の管理およびレビューを実施する。患者登録に関しては、患者登録ペースと予測ペースを比較し、予測ペースに比べて集積スピードが遅い場合には、その理由の調査・検討を実施する。施設別登録件数の集計などが効果ある場合がある。これらの状況をふまえ、研究者が登録キャンペーンを積極的に実施する必要がある。調査票が予定通り集積されているかの注意深い確認も重要である。施設別調査票提出状況、あるいは調査票督促回数の集計なども管理に効果的である。

#### 2. 対象の確認

臨床試験においては、適格基準・除外基準で厳格に規定された対象において、介入の安全性・効果を検証する。そのため、対象の確認は重要な質管理のひとつである。中央モニタリング時には、誤登録、重複登録のチェック、登録時の背景因子集計、治療前調査票データを用いて適格性の再確認を実施する。プロトコル・調査票からチェックリストを作成し、リストに従った登録全症例の確認を行う。チェック項目数と登録症例数によるが、通常の方法で行いつつ行う場合には約 2 週間の作業時間を見積もることが多い。5%未満で

あることが多いが、登録後不適格判明症例がここで確認される。

#### 3. 安全性情報 (毒性情報) の確認

調査票で収集した治療関連毒性情報の集計を実施する。調査票毒性情報の入力、問い合わせとクリーニングが順調に出来ていればスムーズに実施できる。このほかに、有害事象報告例のまとめ、すなわち有害事象報告と研究代表者・効果安全性評価委員とのやりとり記録の整理、を実施する。有害事象は 1 例 1 例事象が起こった際に審議、判断がなされるが、まとめて確認を行うというステップも重要である。他に、プロトコル中止例のまとめを実施する。

#### 4. プロトコル逸脱の確認

治療介入、あるいは検査 (評価、効果判定における) でのプロトコルで規定された治療方法や検査方法、日程と調査票報告情報を比べた上で、逸脱の確認を実施する。治療介入の確認では、体表面積計算、薬剤投与量、薬剤投与スケジュールの確認を実施する。この確認には多大な労力が必要となる。これまでの経験では、極端なデータは問い合わせにより誤記載であったものが多く、臨床的妥当な逸脱、あるいは逸脱ではなく、違反とレビューされたものは極めてまれであった。検査 (評価、効果判定) の確認では、評価項目の確認とチェックリストの作成時には医師が関与することが多い場合必要となる。評価方法が複雑なものは、調査票の主治医による効果判定とレビュー結果が異なることも認められ、最終解析前には必須である。

#### D. 考察

試験デザインやその背景となる統計学的事項に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、計画される臨床試験の質の向上のみならず、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化していくことができると考えられる。

多くの場合、臨床試験参加医師にとって、データセンターはうるさい存在となる。しかし、臨床試験のデータの質管理が厳しく問われるようになってきており、その質管理の重要性を具体的な方法と効率性を踏まえて解説することにより、サイト側での質の向上を図っていくことも可能である。

## E . 結論

試験デザインやその背景となる統計学的事項、あるいは質の高いデータ管理の方法や重要性に関して、臨床家が理解しにくい点などを整理し、教育的説明などを行うことにより、臨床試験計画時におけるプロセスをより合理化し、研究の質を上げていくことが重要である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H. and Kodera Y.: Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 2014 (in press)
2. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2013 ;121(16):3095-102.
3. Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, Morishima Y, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Ohashi K, Ohno Y, Onishi Y, Aotsuka N, Nagamura-Inoue T, Kato K, Kanda Y. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia. *Haematologica*. 2013 ;98(5):814-22.
4. Mizuno H, Sawa M, Yanada M, Shirahata M, Watanabe M, Kato T, Nagai H, Ozawa Y, Morishita T, Tsuzuki M, Goto E, Tsujimura A, Suzuki R, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: multicenter phase 2 study. *Int J Hematol*. 2013 ;98(2):231-6
5. Kai S, Wake A, Okada M, Kurata M, Atsuta Y, Ishikawa J, Nakamae H, Aotsuka N, Kasai M, Misawa M, Taniguchi S, Kato S. Double-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning for Patients with Hematologic Malignancies: A Multicenter Phase II Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(5):812-9.
6. Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T. Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis*. 2013;17(6):e385-90.
7. Kuwatsuka Y, Kohno A, Terakura S, Saito S, Shimada K, Yasuda T, Inamoto Y, Miyamura K, Sawa M, Murata M,

- Karasuno T, Taniguchi S, Nagafuji K, Atsuta Y, Suzuki R, Fukumoto M, Naoe T, Morishita Y; the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Phase II study of dose-modified busulfan by real-time targeting in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancy. *Cancer Sci*. 2012;103(9):1688-1694.
8. Atsuta Y, Morishima Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kobayashi N, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Mori T, Tsuchida M, Kawase T, Kawa K, Kodaera Y and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network: Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA mismatched unrelated bone marrow transplantation for adults with leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:780-787.
  9. Ishiyama K, Takami A, Kanda Y, Nakao S, Hidaka M, Maeda T, Naoe T, Taniguchi S, Kawa K, Nagamura T, Tabuchi K, Atsuta Y, Sakamaki H. Prognostic factors for acute myeloid leukemia patients with t(6;9)(p23;q34) who underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia*. 2012;26:1416-9.
  10. Terakura S, Atsuta Y, Sawa M, Ohashi H, Kato T, Nishiwaki S, Imahashi N, Yasuda T, Murata M, Miyamura K, Suzuki R, Naoe T, Ito T, Morishita Y; for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. A prospective dose-finding trial using a modified continual reassessment method for optimization of fludarabine plus melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors in patients with hematopoietic malignancies. *Ann Oncol*. 2011;22:1865-71.
  11. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, Yujiri T, Hatta Y, Kimura Y, Ueda Y, Kanamori H, Usui N, Akiyama H, Miyazaki Y, Ohtake S, Atsuta Y, Sakamaki H, Kawa K, Morishima Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011;25:41-7.
  12. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011;25:259-65.
- G . 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」
  3. その他  
「該当なし」