

がん臨床試験で必要な 最低限の統計知識

～第3相ランダム化比較試験の結果を解釈するためのポイント～

JCOGデータセンター

横山 昌幸

第27回JCOG臨床試験セミナー（入門編）

2024年10月5日（土）

ランダム化比較試験の

結果を解釈したい！

肝胆膵グループ
JCOG1202

胆道癌根治切除後
20歳以上80歳以下、PS : 0-1

ランダム割付

(標準治療)

222例

手術単独
(observation)

不適格例 5例
適格例 217例

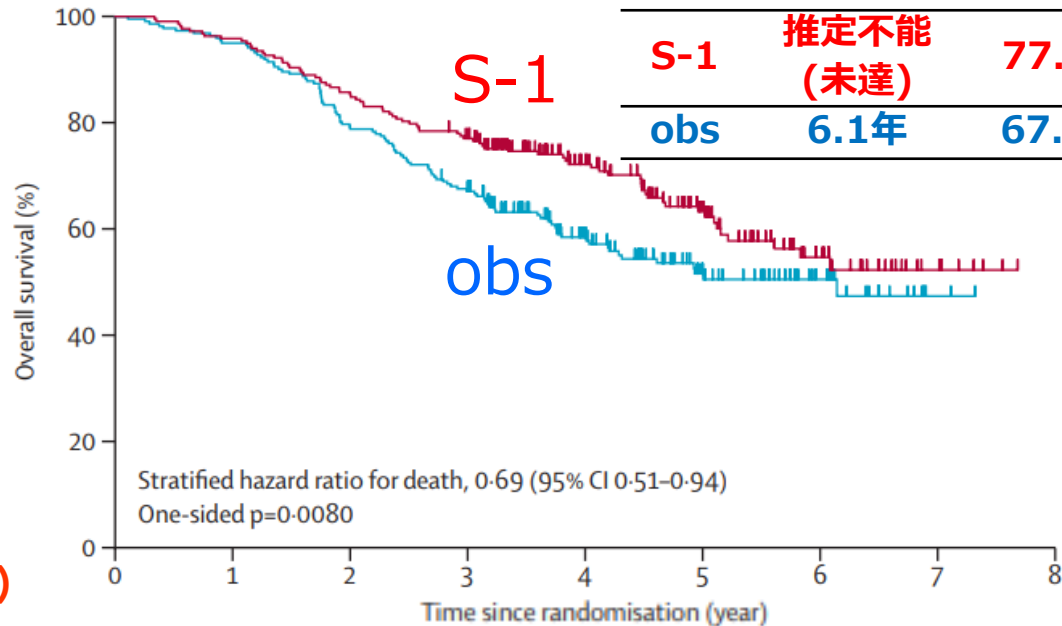
(新治療)

218例

手術 + 術後S-1療法
(S-1)

不適格例 6例
S-1施行例 207例
S-1完遂 150例
S-1非完遂 57例

未治療例 5例



結論：S-1はobservationと比較して臨床的に意味のあるベネフィットがあり、S-1はこの対象に対して標準治療として考慮されるべき治療法である

何故このような結論になるの？



Outline ~ランダム化試験を解釈するために知っておくべきこと~

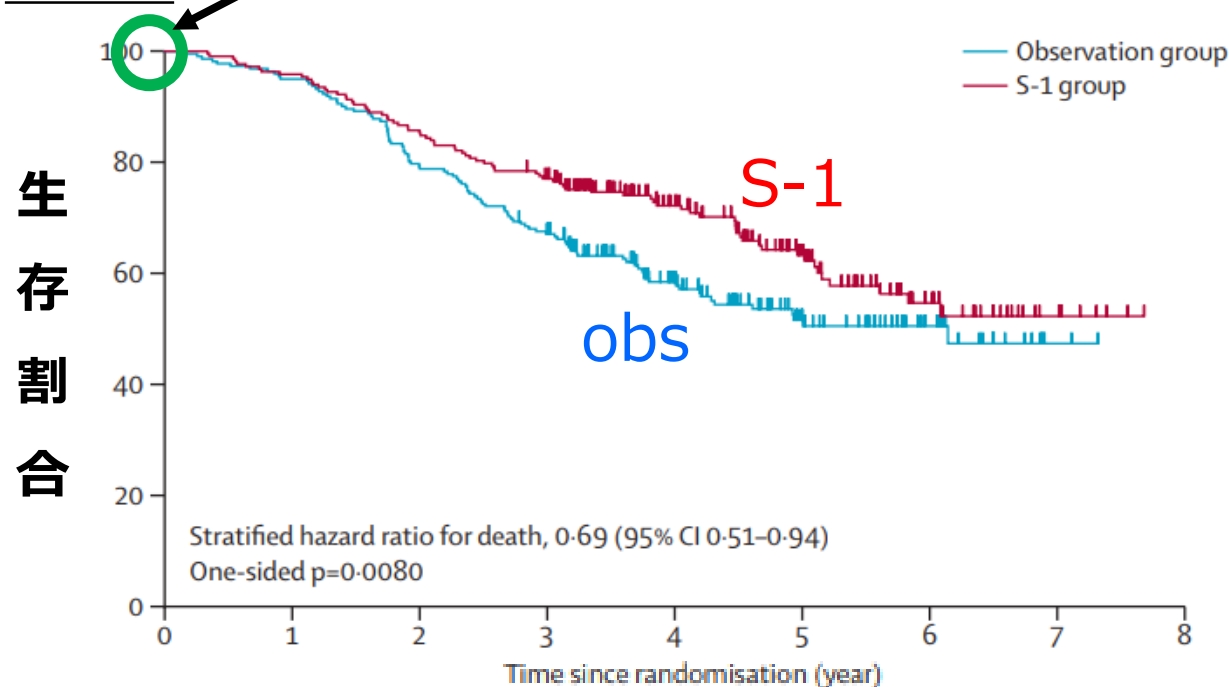
- **生存曲線**で結果を判断
 - 年次生存割合、生存期間中央値
- **ランダム化**はなぜ必要か？
 - **交絡とランダム化**
- 結果の検証方法
 - **仮説検定**の考え方と**p値**の意味
 - **α エラー**、 **β エラー**、**検出力**の理解
- 治療効果の大きさの見方
 - **ハザード比**の意味
- 解析対象は？
 - **Intention-To-Treat解析** (ITT解析)

生存曲線

生存曲線とは

- 横軸に時間、縦軸に生存割合をとり、集団における各時点の生存割合をつないだもの
- 死亡が発生するとその時点で生存割合が減少する

100% 時点0の時は全員生存している=100%



S-1群の生存曲線は
observation群よりも
全体的に上にある
= **S-1群**に登録された
集団の方がより長く生存
した

追跡調査用紙

までにデータセンターに郵送

施設名 ○○○○○がんセンター

担当医 ○× ○×

患者ID
(カルテ番号) 12345-6789

患者イニシャル 姓 A 名 A

登録番号 ****

記入者名: CRC記入可(自署)

西暦 年 月 日

転帰

SSORRES

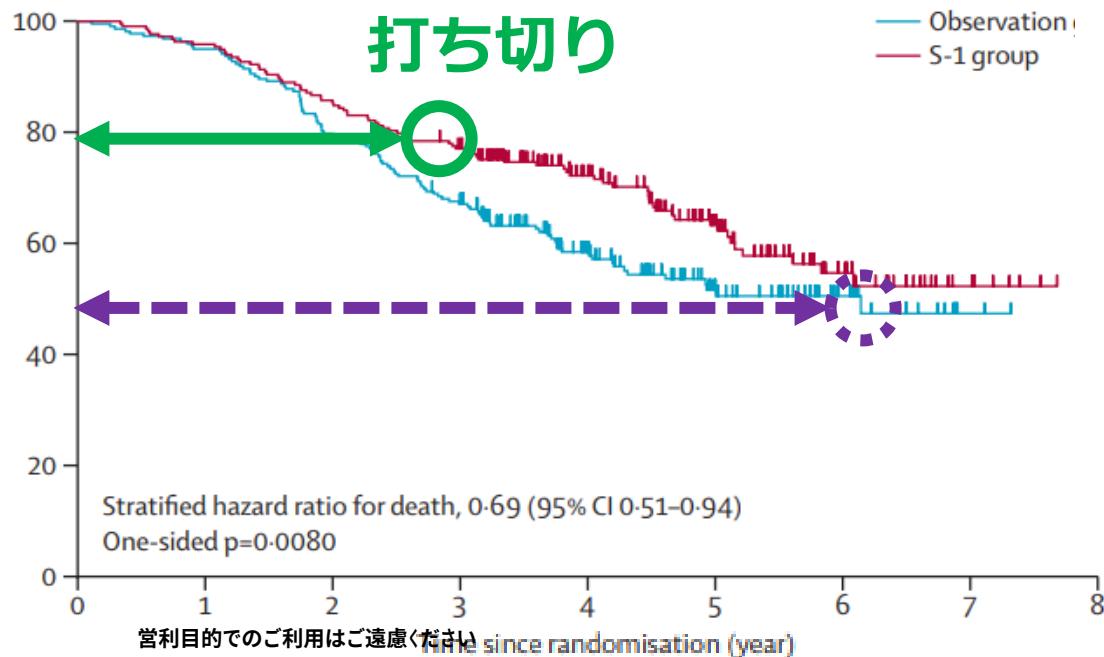
前回調査までの報告

0 □ 生存 最終生存確認日 西暦 SSDAT 月 日

1 □ 死亡 死亡日 西暦 DDDAT 月 日

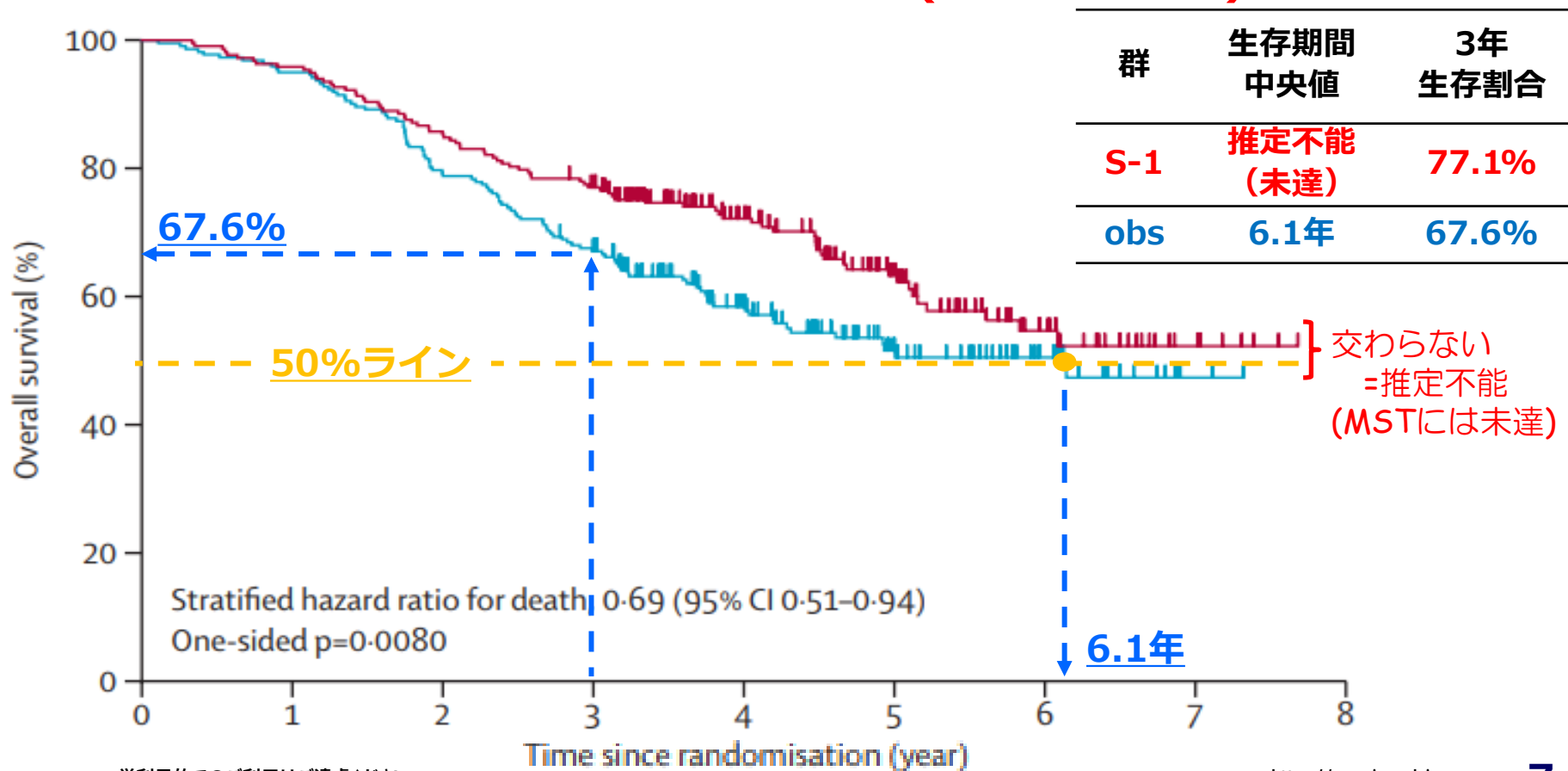
- ヒゲの印は打ち切り例を表す
 - その時点まではイベントが起きていないことはわかっているが、それ以降の情報がない患者のこと
 - 最終生存確認日で打ち切り
- 階段は死亡例を表す
 - 死亡日でイベント

打ち切り



生存曲線から得られる要約値

- 生存期間中央値(MST; Median survival time)、年次生存割合
 - obs群の生存期間中央値は6.1年、3年生存割合は67.6%
 - S-1群の生存期間中央値は“**推定不能(MSTには未達)**”



交絡とランダム化

ランダム化??

肝胆膵グループ
JCOG1202

ランダム化(ランダム割付)って
何のためにやっているの？
医師や患者が好きな治療をすれば
良いのでは？



胆道癌根治切除後
20歳以上80歳以下、PS : 0-1

ランダム割付

222例

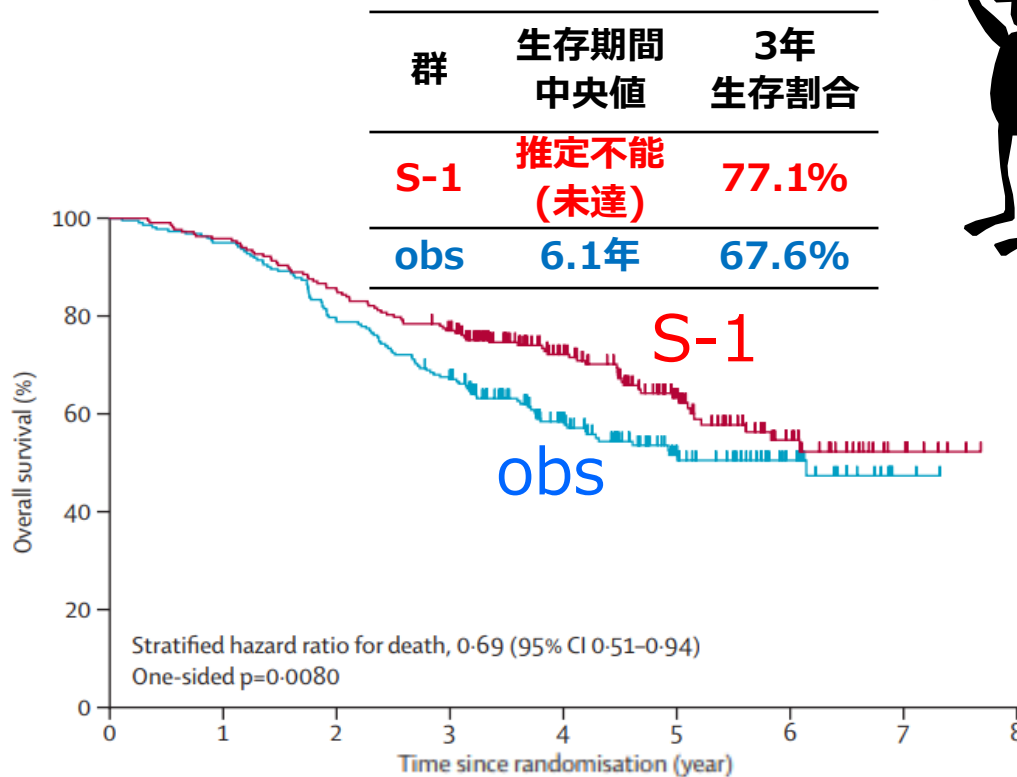
218例

手術単独
(observation)

手術+術後S-1療法
(S-1)

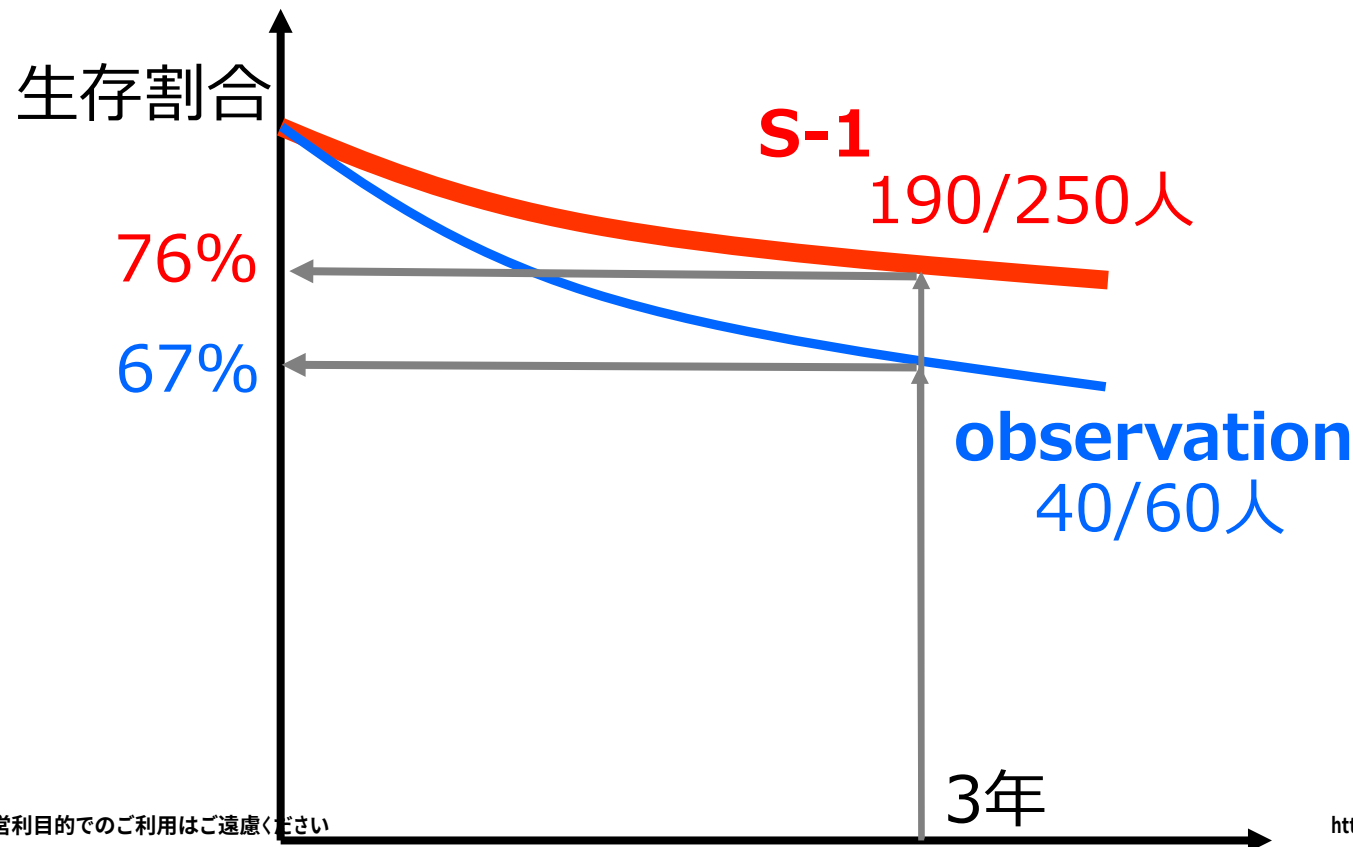
(標準治療)

(新治療)



学会で見かける発表

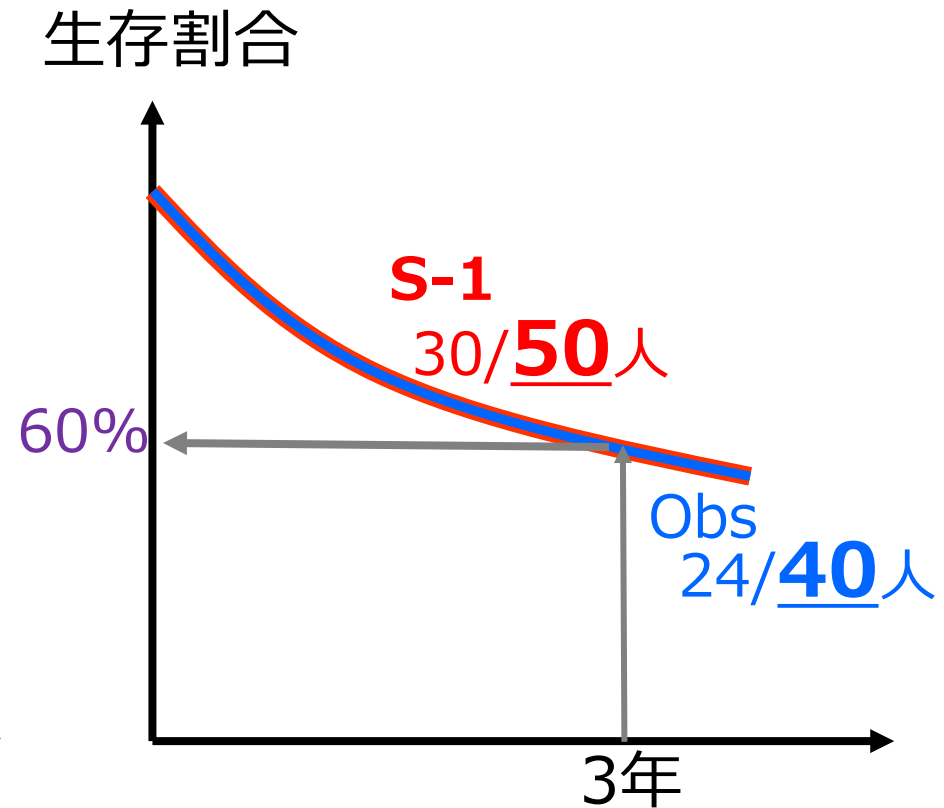
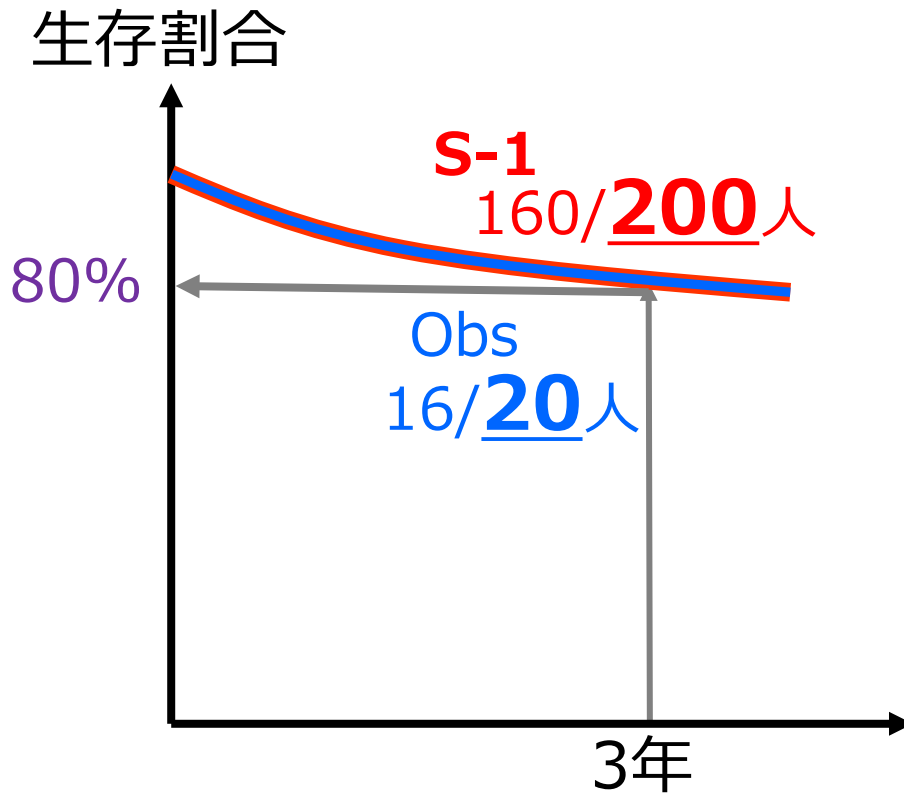
- 当院における適格規準XXを満たす患者を**S-1群**(250例)と**obs群**(60例)に分けてレトロスペクティブに検討した。
- **S-1群**は**obs群**と比較し予後良好であった。
- この対象には**S-1**を投与することが推奨される。



仮に年齢で分けた場合の予後

74歳以下

75歳以上



年齢で分けると**S-1**と**Observation**の予後は
変わらない

問題① 正しい解釈は？

どれか一つを選択してください。

- ① 全体の結果が正しい（S-1とObsの効果に差がある）
- ② 年齢別の結果が正しい（S-1とObsの効果に差がない）
- ③ 全体と年齢別の結果がどちらも正しい
（全体では効果に差があるが、年齢別では差がない）
- ④ 全体と年齢別の結果がどちらも誤り

比較したいのは**S-1**と**obs**の違いだから

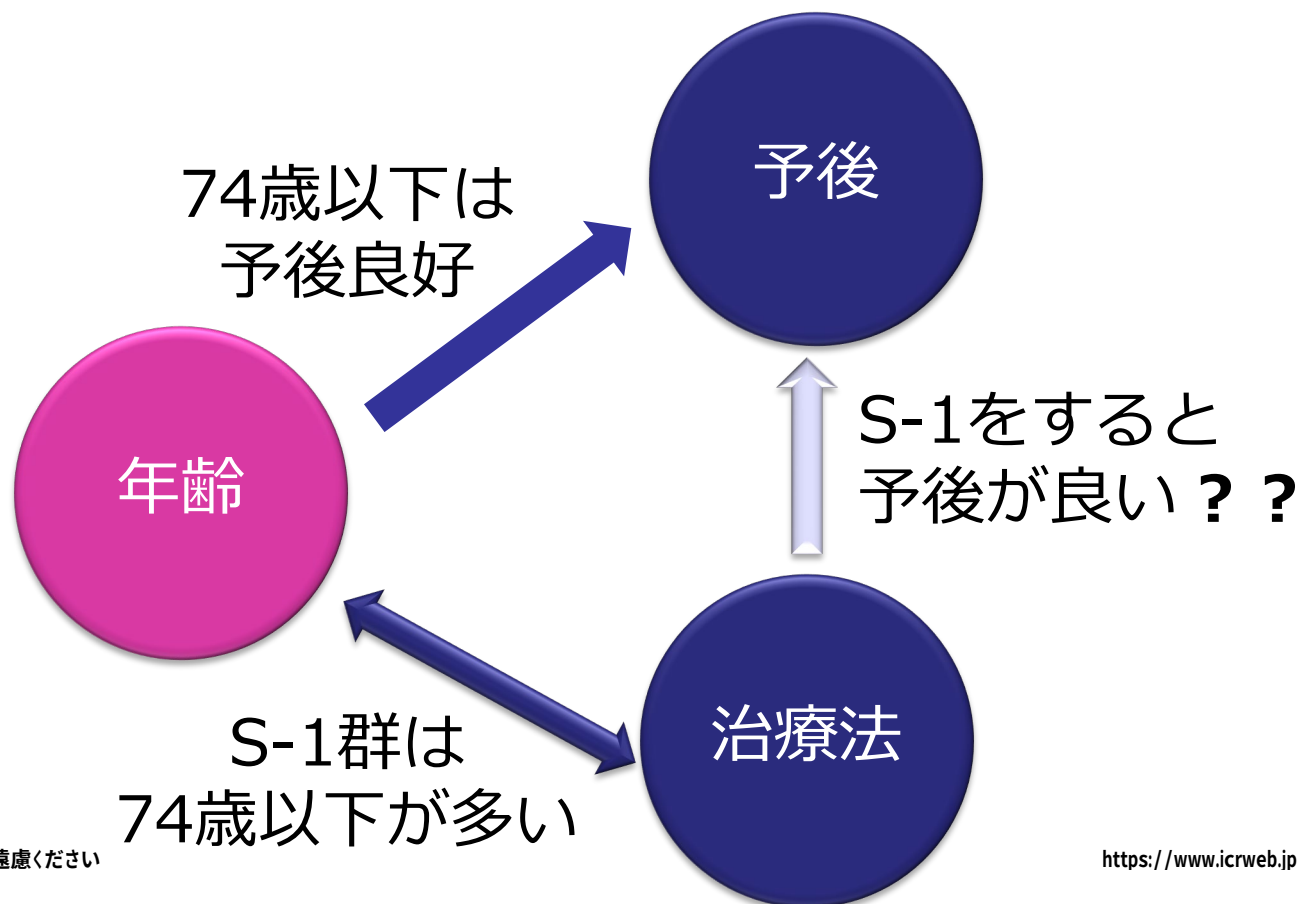
- 治療法以外の予後に影響する要因の条件が同じでなければ、“比較”にならない！！

治療法	74歳以下		75歳以上	合計
S-1	200人 (80%)	>>	50人	250人
obs	20人 (33.3%)	<<	40人	60人

- S-1**は**obs**と比べ「74歳以下」の割合が高い
- 年齢によって予後が異なる(74歳以下は予後良)

交絡についてのまとめ

- 治療法と予後に関連する第3の因子（年齢）によって見かけ上の関連が生じてしまう現象のこと
 - 交絡を引き起こす因子（=年齢）のことを交絡因子という



交絡がないことを保証するには

- 治療群間で予後に関係する背景因子を揃える
 - 年齢
 - Stage（がんの進行度）
 - Performance Status（全身状態）
 - その他（未知の因子も含めて）

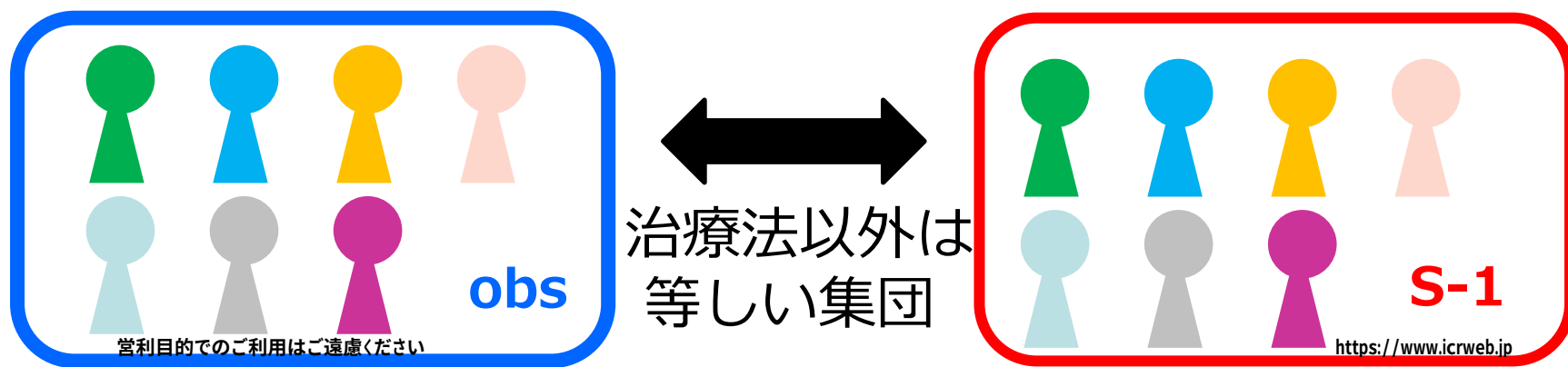
因子がたくさんある・未知の因子があるために
全てを考慮できない



治療法を**ランダム**に決める

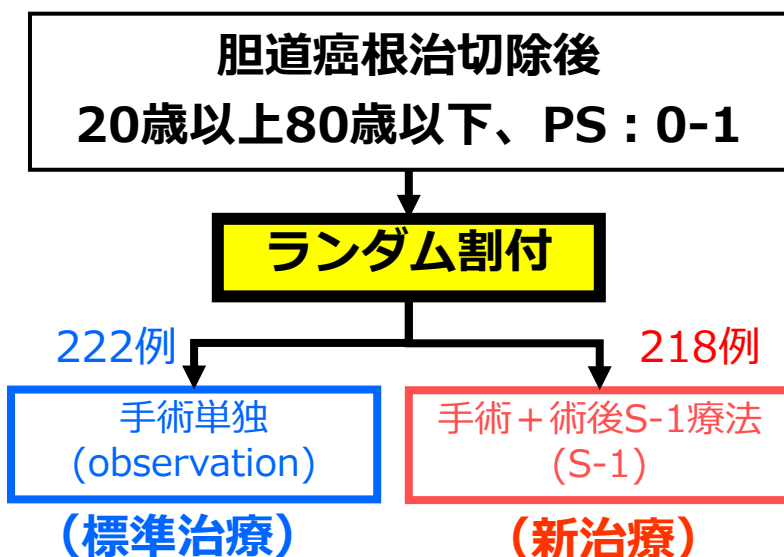
ランダム化 randomization

- 医師あるいは患者の意思によらず、確率に基づいて各治療群に患者を割り付ける
- 予見による患者選択の偏りの防止
 - 状態の良い患者はS-1に割り付けられやすくなる、などを防ぐ
- 比較可能性（内的妥当性）が担保される
 - 治療法以外は等しい集団 → 効果に差があれば治療法の違い

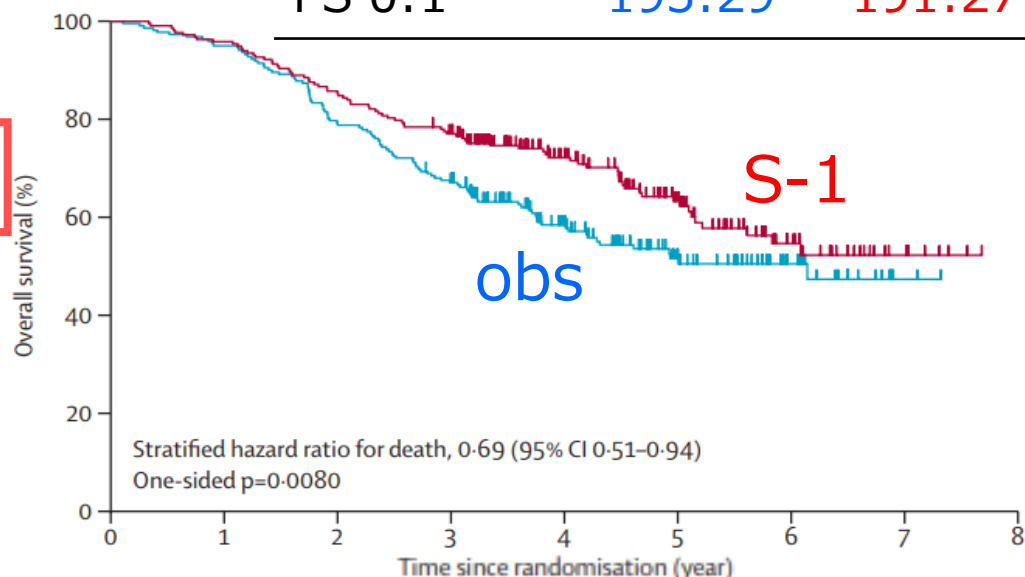


JCOG1202の場合

- **Observation**と**S-1**を比較するために**ランダムに割り付けた**
 - 治療法以外の背景因子は平均的に治療群間で同じ
 - 生存曲線の違いは治療法による違いであると期待できる



	obs	S-1
年齢中央値	70歳	68歳
男性 : 女性	152:70	162:56
PS 0:1	193:29	191:27



仮説検定

S-1群は勝ったの？

肝胆膵グループ
JCOG1202

ランダム化しているから比較可能性
があることはわかった。確かに、
S-1群の生存曲線が**obs**群よりも上に
あるけど、ランダム化して生存曲線
が上にあれば**S-1**群が勝ったと言って
良いの？

胆道癌根治切除後
20歳以上80歳以下、PS : 0-1

ランダム割付

222例

218例

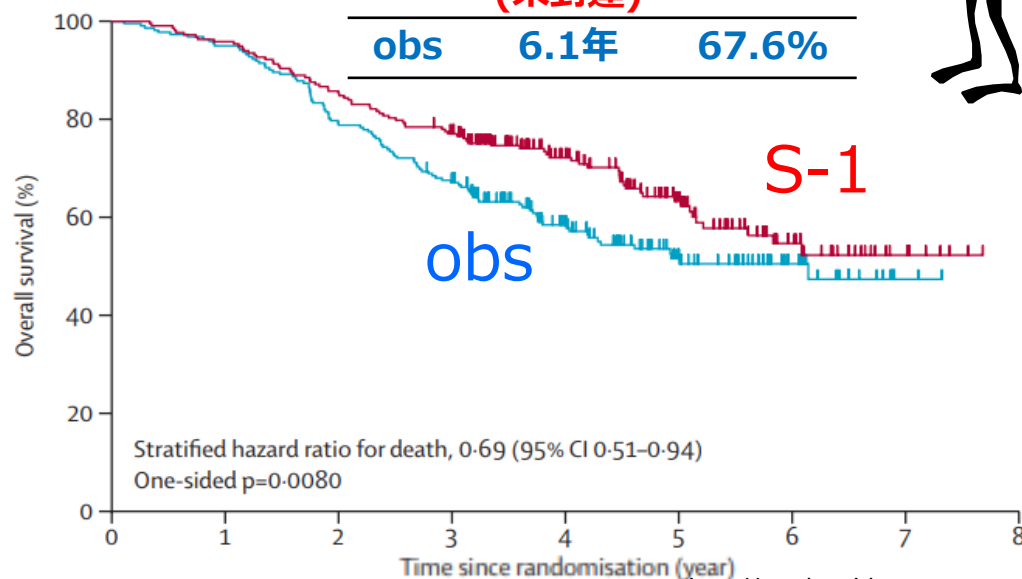
手術単独
(observation)

(標準治療)

手術+術後S-1療法
(S-1)

(新治療)

群	生存期間 中央値	3年 生存割合
S-1	推定不能 (未到達)	77.1%
obs	6.1年	67.6%

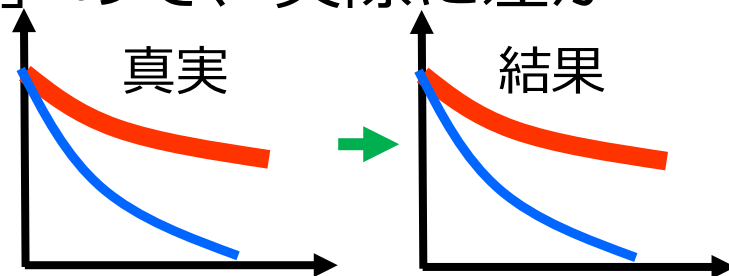


生存曲線が開いている時の解釈

- 2つの可能性がある。どちらが正しい？

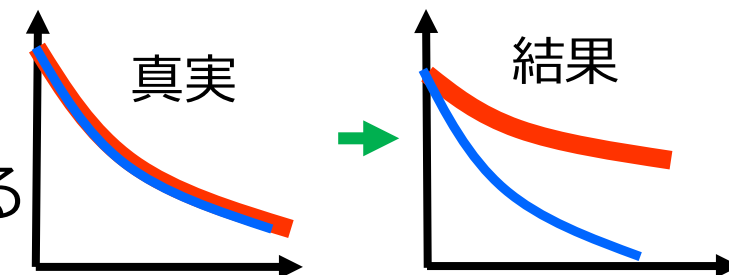
- 本当に「**obs**と**S-1**に差がある」ので、実際に差が出た

- 正しい結論を得ている



- 本当は「**obs**と**S-1**に差がない」のに、偶然差があるように見えた

- 誤った結論をしてしまっている



どちらが正しいか、得られた結果から確かめたい！

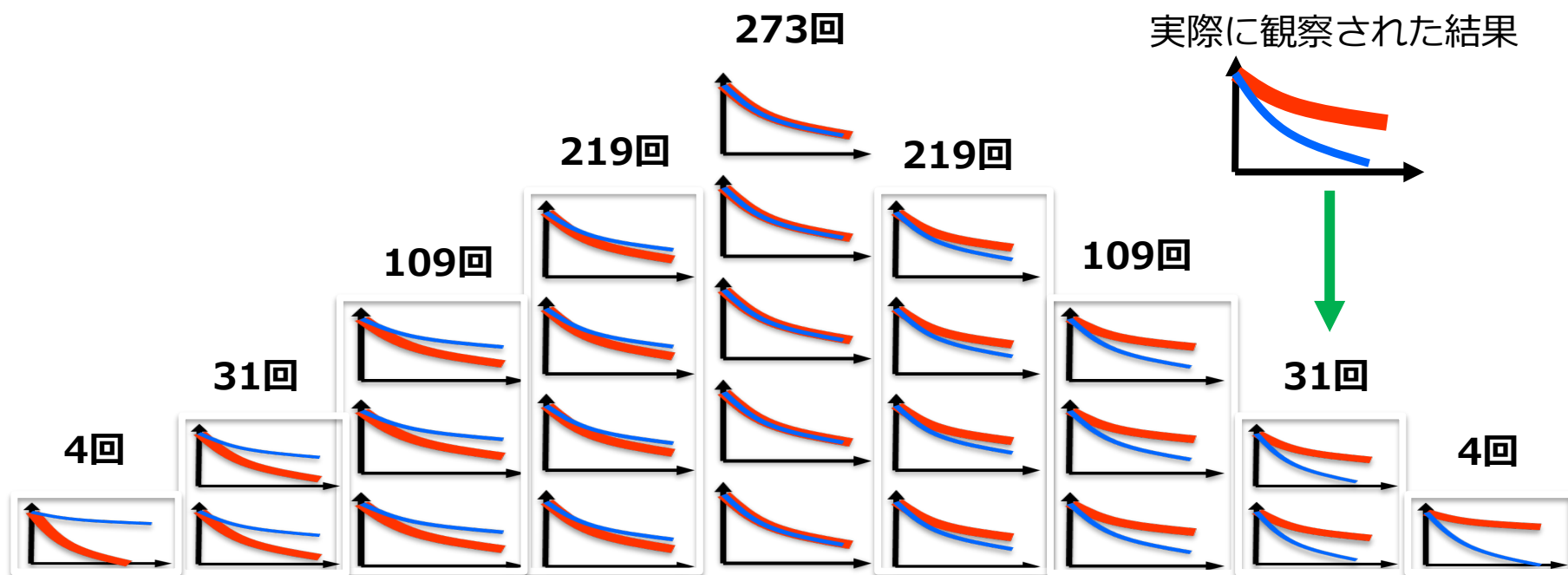
確かめる方法：仮説検定

- 証明したいことは、「**obs**と**S-1**に差がある」 ですが、
 1. 「**obs**と**S-1**に差がない」という仮説を置く
 - この仮説を帰無仮説という
 2. 「**obs**と**S-1**に差がない」という仮説の下で、何回も試験をした場合に得られる結果の分布を調べる
 3. 「**obs**と**S-1**に差がない」という仮説の下で、実際に観察された**obs**と**S-1**の差以上に大きな差になる確率を調べる
 4. この確率が小さければ、そもそも「**obs**と**S-1**に差がない」という仮説（帰無仮説）が間違っていた、と判断する
 5. 「**obs**と**S-1**に差がある」が正しいと判断する

obsとS-1の生存曲線に【差がない】下での結果の分布

もし、obsとS-1の生存曲線に【差がない】が真実なら…

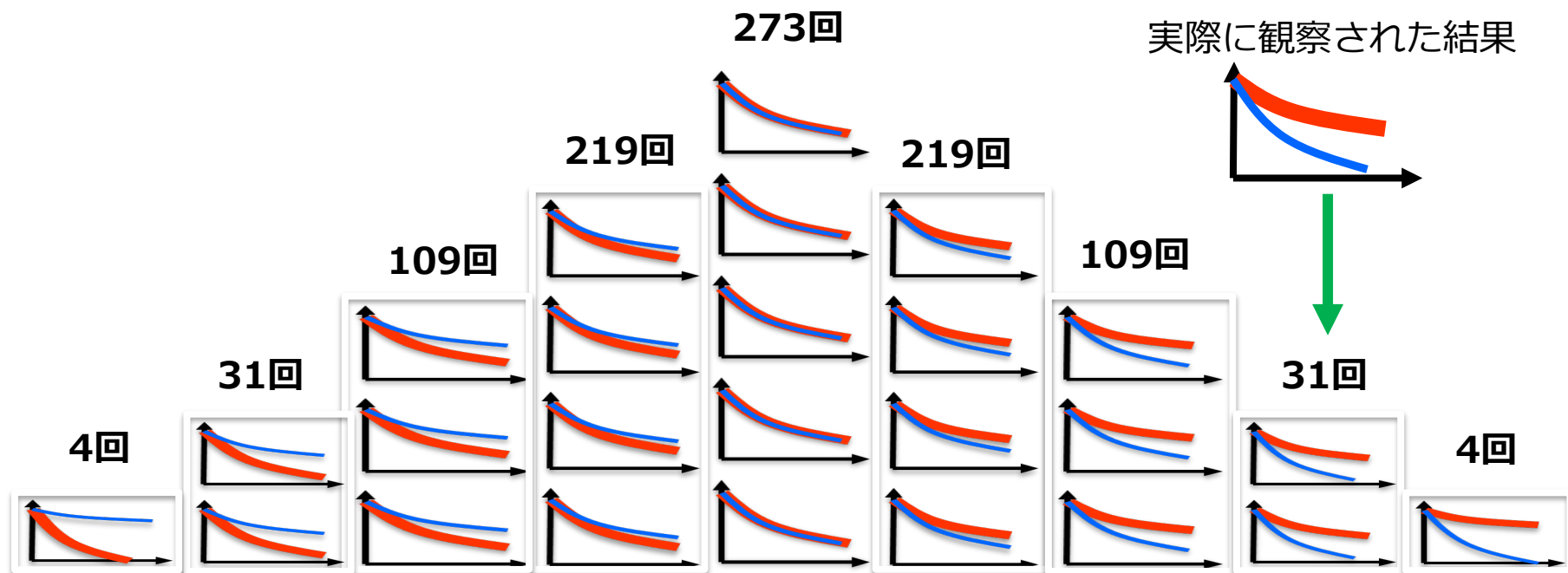
日本全国の胆道癌根治切除後、20歳以上80歳以下、PS：0-1
の患者から440人選んで1000回試験すると、、、



【差がない】結果が最も多く観察される

P値の計算

- 実際に観察された結果以上に大きな差になる確率 (Probability)は、 $35/1000 = \underline{\underline{3.5\%}}$
 - この確率のことをp値という
- 実際に観察された結果は【差がない】が真実だとしたら、1000回中35回くらいしか起こらないような稀な結果 (?)

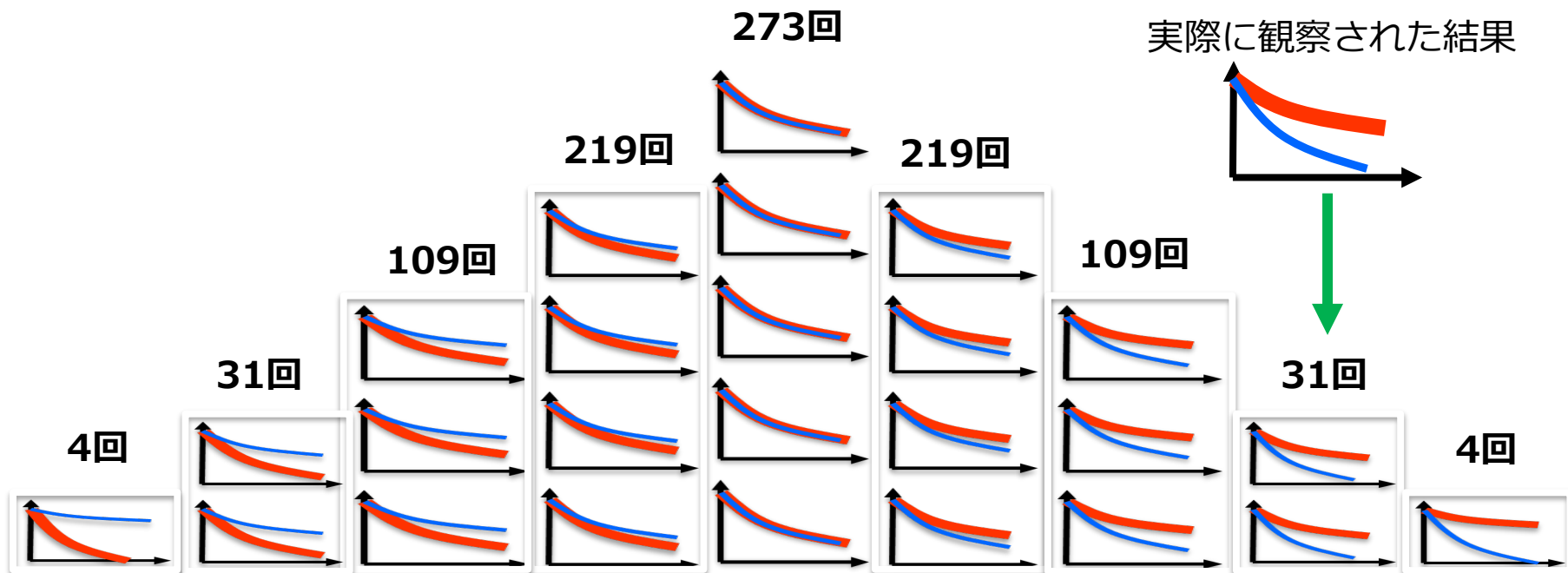


3.5%は稀な結果？

- 3.5%は**稀な結果と考える**場合
 - そもそも【差がない】という仮説が間違っていたと判断し、obsとS-1は**差があると結論する** = 【有意差あり】
- 3.5%は**稀な結果とは考えない**場合
 - 【差がない】という仮説は間違っているとは言えないので、obsとS-1に**差があるとは言えないと結論する** = 【有意差なし】
- 結果を見てから稀かどうかを判断すると後付けになってしまうので、事前に稀かどうかの規準を決めておく
 - この規準のことを**有意水準(α level)**という
 - P値が有意水準を下回ったら、【有意差あり】と結論する

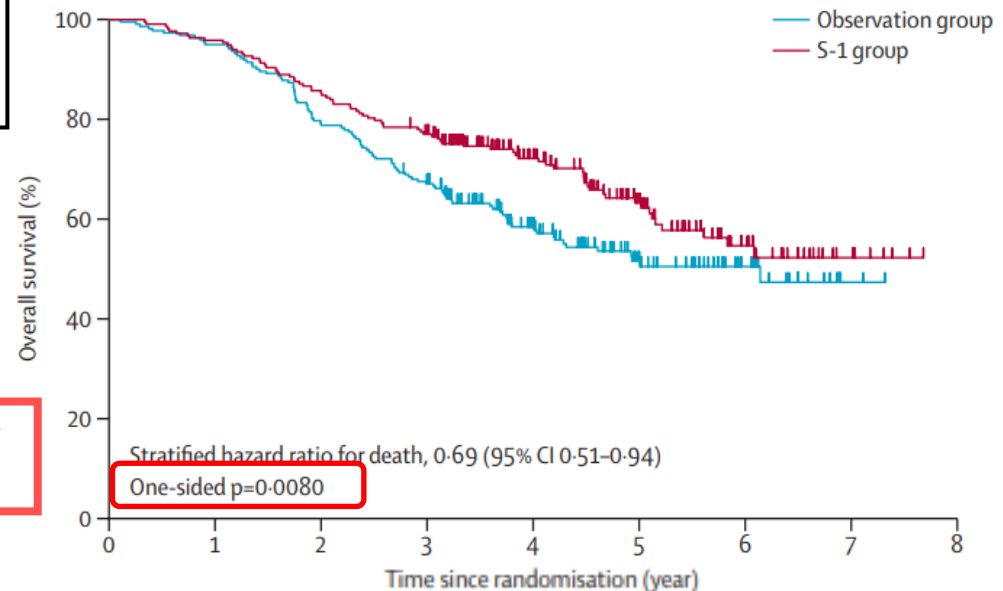
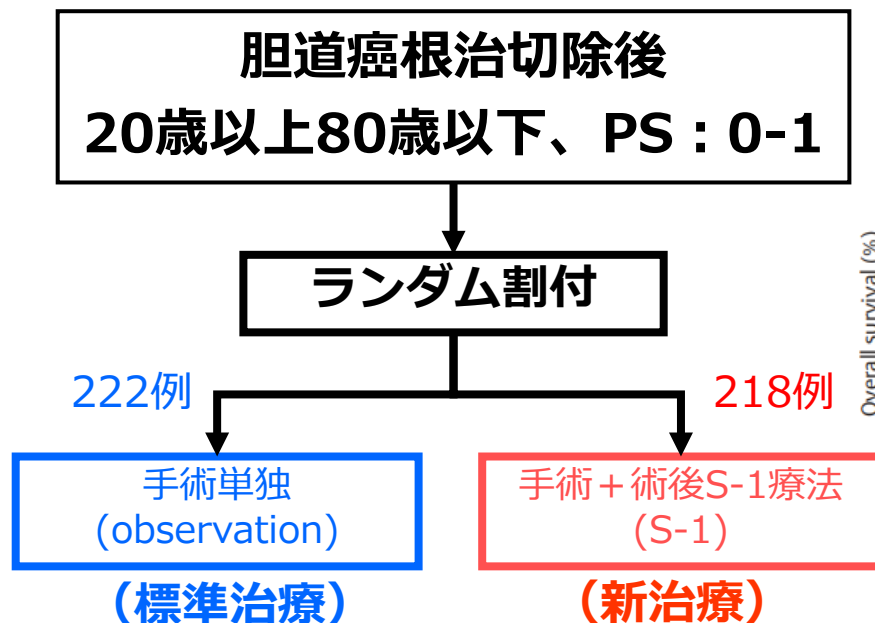
検定結果

- P値=3.5%だった
 - 実際に観察された結果は【差がない】が真実だとしたら、1000回中35回くらいしか起こらないような結果
- 有意水準を5%に設定していたとしたら、有意差あり
- 有意水準を2.5%に設定していたとしたら、有意差なし



JCOG1202の場合

- $p=0.0080$: 両群に差がないとしたら1000回中8回くらいしか起こらない
 - 事前に決めた試験全体の規準 p 値 $\leq 5\%$ を満たす(有意水準5%)
 - **S-1**は**obs**と比較して優れていると判断



α エラー、 β エラー、検出力

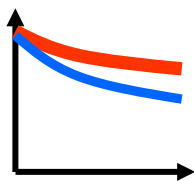
仮説検定の結果は絶対正しい??

必ずしも検定の結果は正しいとは限らない

- 実際に得られた結果はP値=3.5%
 - これは稀にしか起こらないので、【差がない】という仮説は誤っていると判断した
 - 逆に言えば、【差がない】が真実の場合に稀には起こる
- 真実が【差がない】時に、誤って【差がある】と判断してしまうのは誤った判断をしていることになる
 - この誤りのことを[**αエラー**](#)という
 - 【差がない】時に【差がある】と判断する確率は有意水準以下なので、αエラーを起こす確率は有意水準以下

【差がある】のに有意差なしとしてしまう

- この誤りのことを、**" β エラー"** と呼ぶ
 - 本当は効果がある治療を真実に反して捨ててしまう誤り
- 検出力** (確率は **$1-\beta$**)
 - 「差がある」ものを正しく「差がある」と判断する確率

		真実	
		帰無仮説 (差がない)	対立仮説 (差がある)
検定結果 	有意差なし	正しい	誤り (βエラー)
	有意差あり	誤り (αエラー)	正しい (検出力 $1-\beta$)

治療効果の推定

p値ではわからないこと

S-1はどのくらい良い治療？

肝胆膵グループ JCOG1202

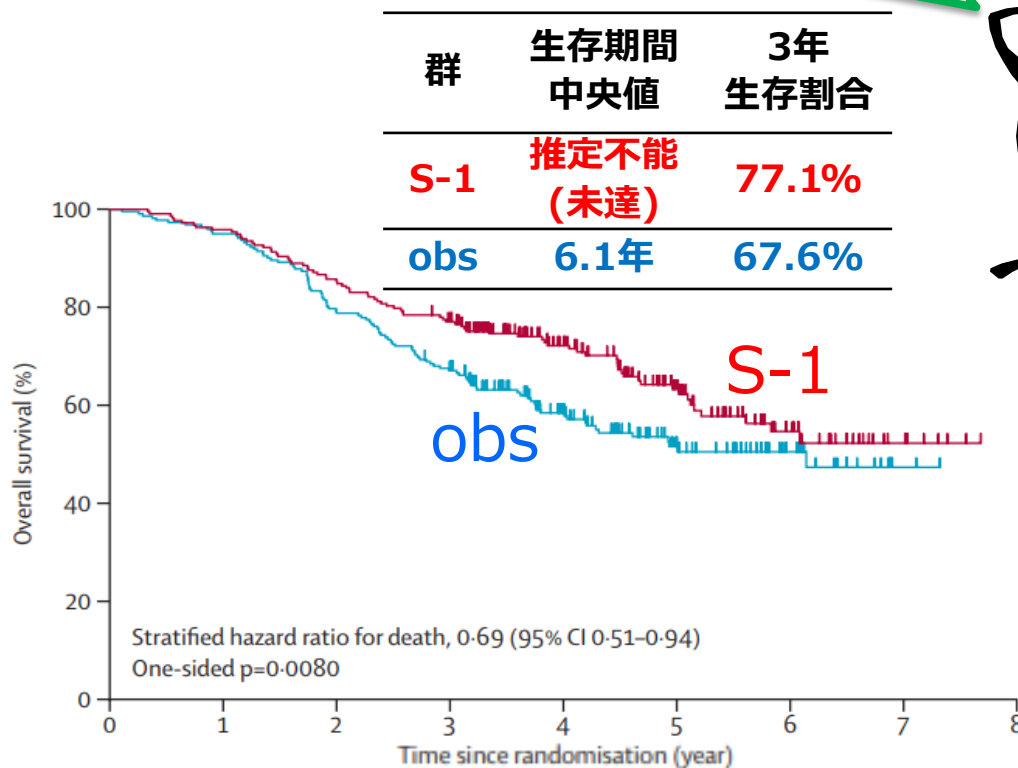
胆道癌根治切除後
20歳以上80歳以下、PS : 0-1

ランダム割付

222例
手術単独
(observation)
(標準治療)

218例
手術+術後S-1療法
(S-1)
(新治療)

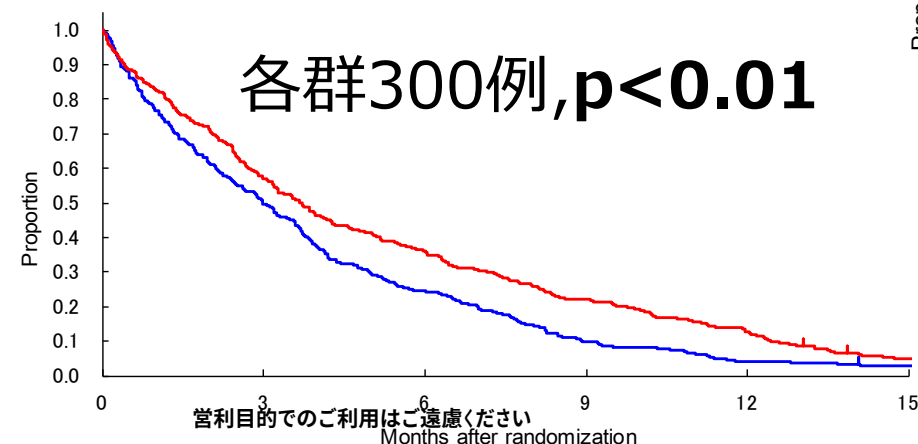
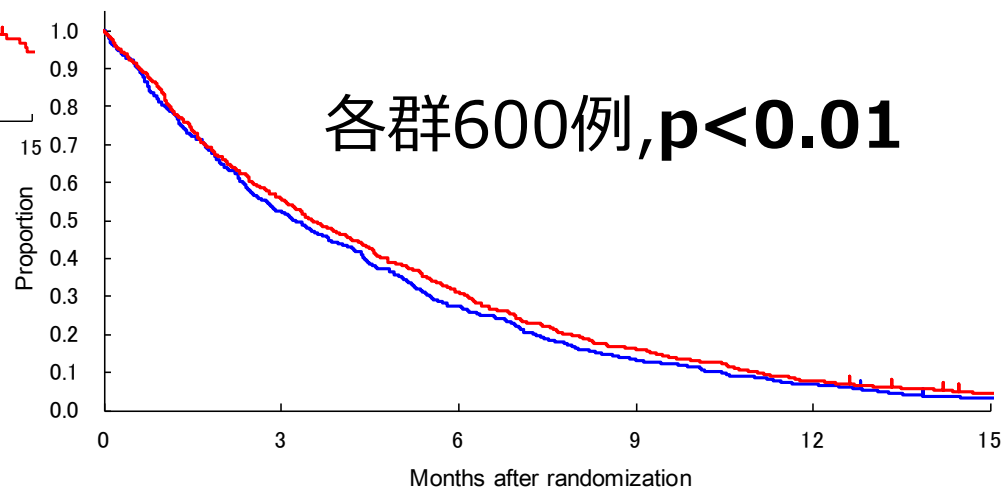
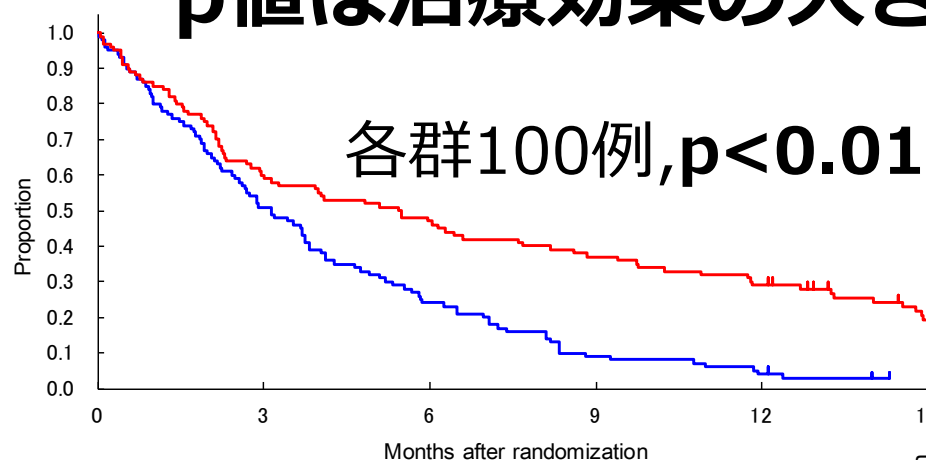
S-1群がobs群よりも良いことはわかった。
でも、どのくらい良い治療法なの？
P値が小さければ良い治療？



統計的有意差 $\neq$ 臨床的有意差

同じ $p < 0.01$ でも臨床的意味は異なる

p値は治療効果の大きさを表す指標ではない

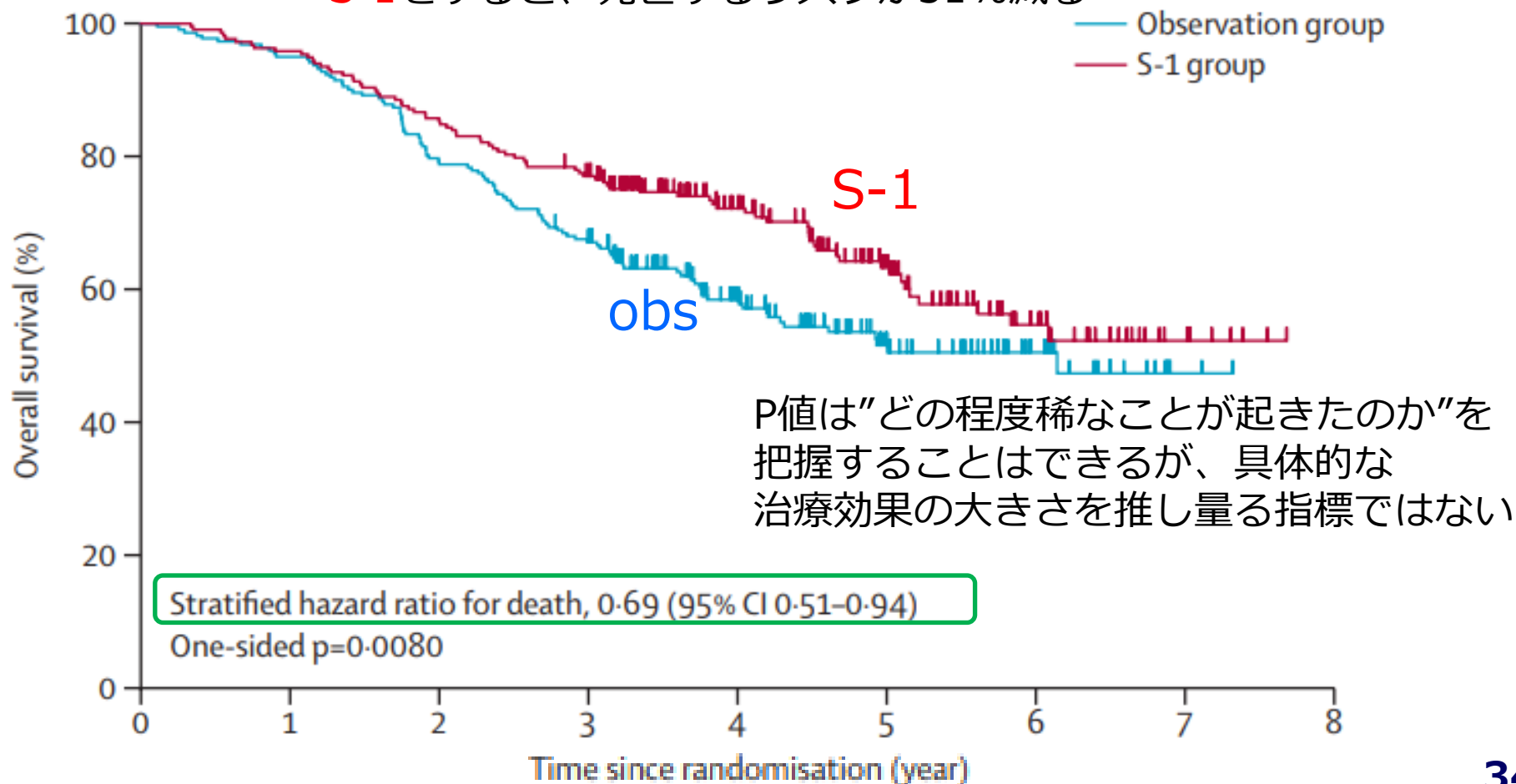


治療効果の大きさを表す指標

- 曲線のある1時点に着目した指標
 - 年次生存割合の差
 - 3年生存割合 **S-1**:77.1% vs **obs**:67.6%
 - 生存期間中央値 (MST) の差
 - **S-1**: 推定不能 vs **obs**: 6.1年
- 曲線全体を一つの効果にまとめた指標
 - **ハザード比**(**HR** : **H**azard **R**atio)
 - 群間のハザード (瞬間死亡率) の比をとったもの

JCOG1202における解釈

- **obs**群に対する**S-1**群のハザード比(HR)が**0.69**
 - **S-1**をすると、死亡するリスクが0.69倍になる
 - **S-1**をすると、死亡するリスクが31%減る



Intent(ion)-To-Treat

ちゃんと治療していない患者の扱いは？

肝胆膵グループ
JCOG1202

胆道癌根治切除後
20歳以上80歳以下、PS : 0-1

ランダム割付

(標準治療)

222例

(新治療)

218例

手術単独
(observation)

手術 + 術後S-1療法
(S-1)

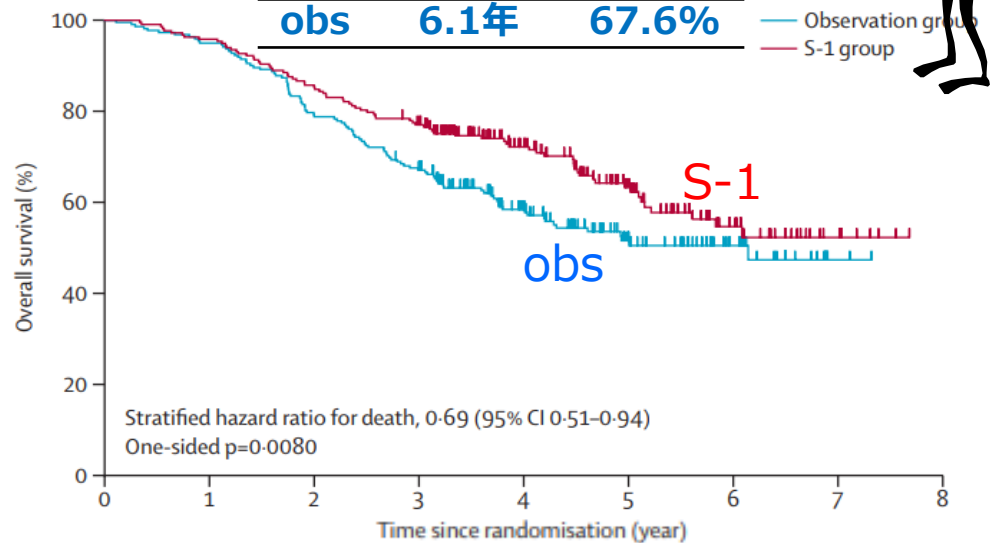
不適格例 5例
適格例 217例

不適格例 6例
S-1施行例 207例
S-1完遂 150例
S-1非完遂 57例

未治療例 5例

obs群にもS-1群にも、不適格な人やちゃんと治療が出来てない人がいるぞ!?
この患者は生存曲線の群間比較の解析に含まれているのかな？

群	生存期間 中央値	3年 生存割合
S-1	推定不能 (未達)	77.1%
obs	6.1年	67.6%



問題② あなたならどの解析法を選びますか？

- 簡単のために右のような状況の場合どの解析法を選ぶのが良い？

- どれか一つを選択してください

① プロトコール遵守例どうして比較

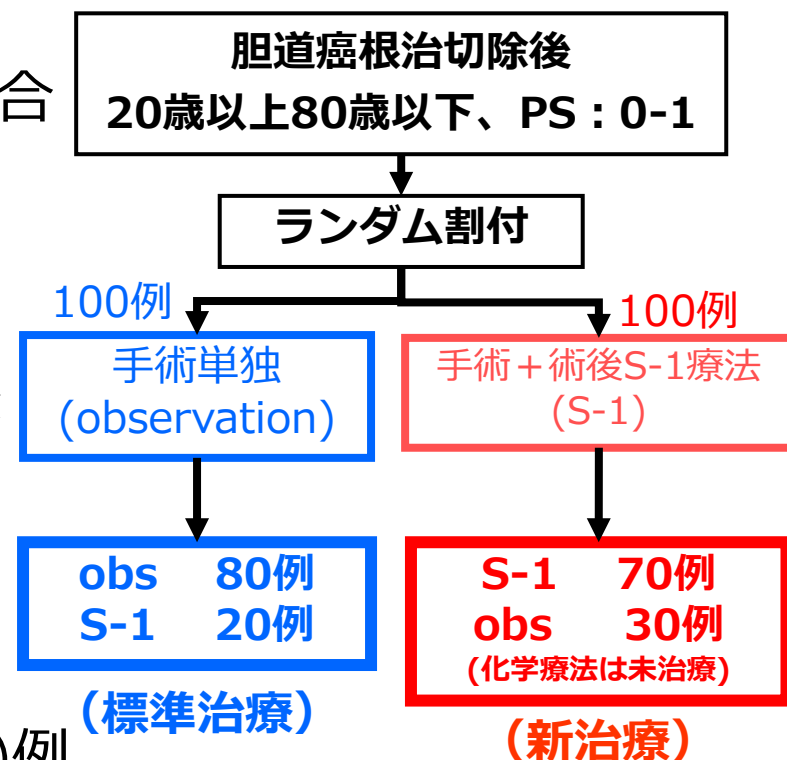
obs 80例 vs. S-1 70例

② 実際に行った治療どうして比較

obs (80+30)例 vs. S-1 (70+20)例

③ ランダム化で割り付けられたどうして比較

obs 100例 vs. S-1 100例



どんな結果が予測されるか考えると

aエラーup

差がないのに誤って差がある
と云ってしまう確率up

① プロトコール遵守例どうして比較 obs 80例 vs. S-1 70例

- obs例は、S-1ができた元気な人を除いた集団
- S-1例は、obsしかできなかった元気でない人を除いた集団

② 実際に行った治療どうして比較 obs (80+30)例 vs. S-1 (70+20)例

- obs例は、obsしかできなかった元気でない人を含む集団
- S-1例は、S-1ができた元気な人を含む集団

⇒ ①、②の比較では群間で背景因子が揃わなくなり、
ランダム化した意味がなくなってしまう

検出力down

正しく差がないとは言える
差がない時は

③ ランダム化で割り付けられたどうして比較 obs 100例 vs. S-1 100例

- 本当にS-1に効果がある場合、S-1に割り付けられたけどobsをした人がいると、治療効果が薄まってしまう

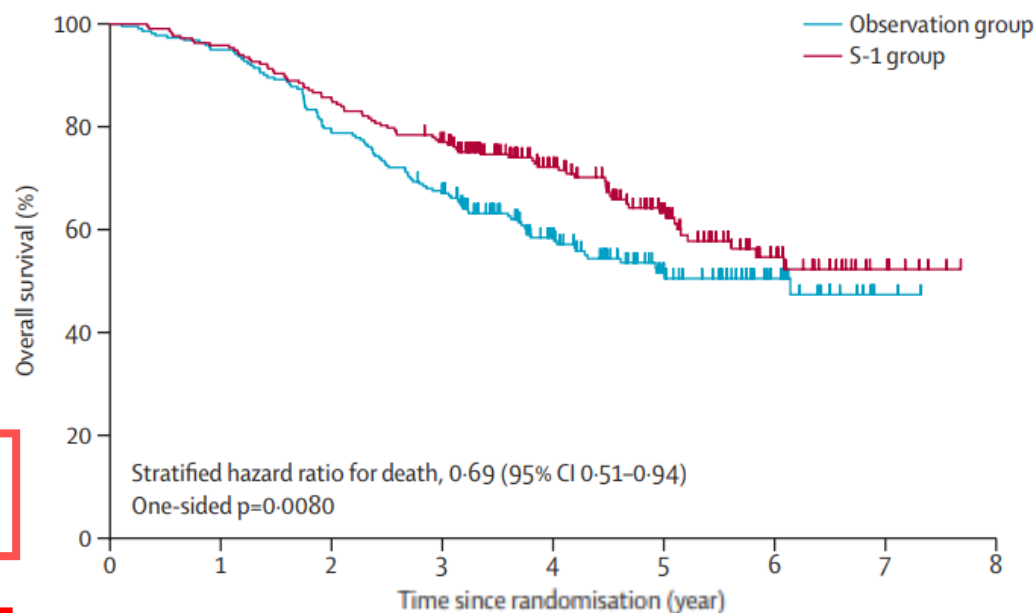
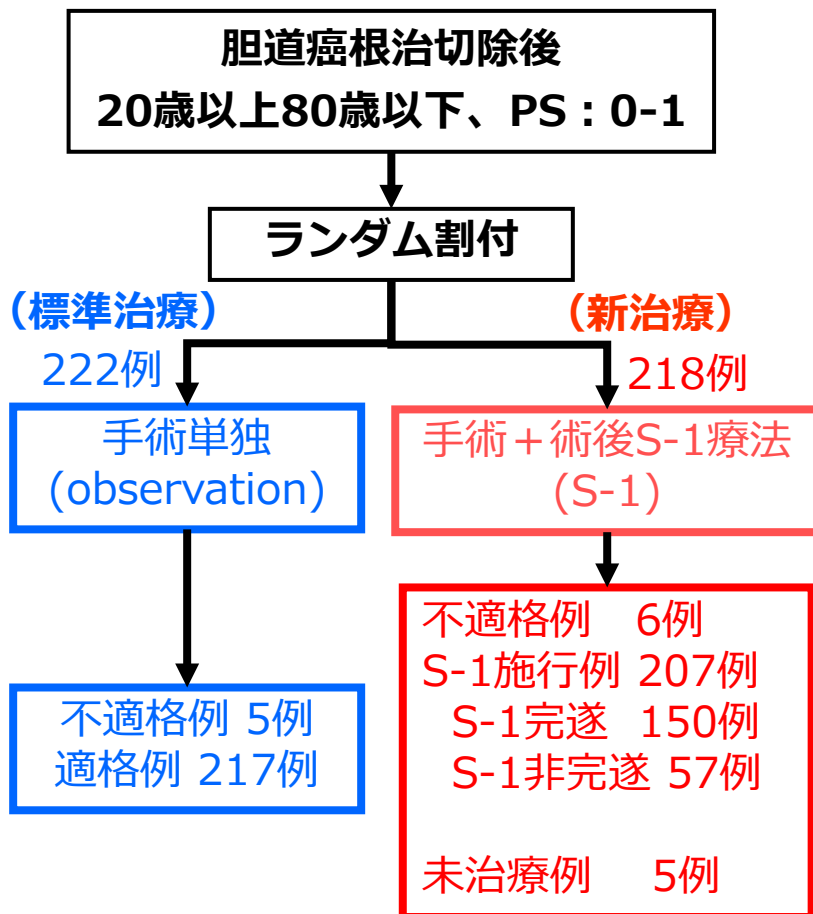
Intention-to treat解析(ITT解析)

- ランダム化によって割り付けられた通りの治療群で行う解析（③の対象で解析する方法）のこと
 - **ITT解析**をすれば、 α エラーを起こす確率は大きくなる
 - 有意になりにくいという意味で「保守的(conservative)」な解析法
- ITT解析でも有意差があったのなら、自信を持って差があると判断できる
 - 「少なくともXXXくらいの治療効果があります！」と言える
 - **ITT解析がランダム化比較試験の主たる解析の標準的方法**

JCOG1202の場合

- 主たる解析は治療非完遂例、未治療例などを含めた**ITT解析**
 - S-1**は**obs**を上回っていると判断できる

肝胆膵グループ JCOG1202



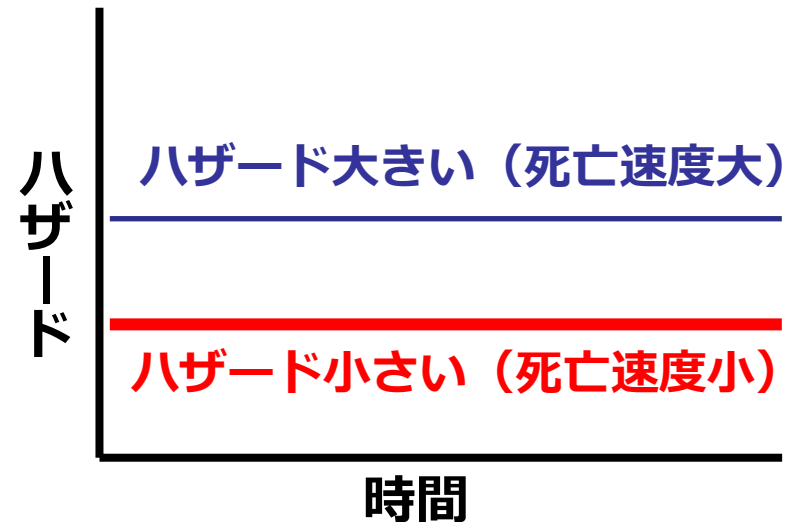
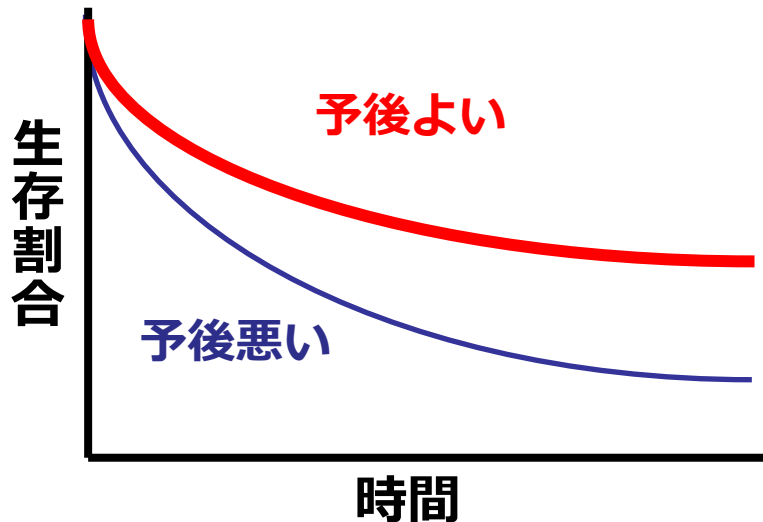
まとめ

- **生存曲線**は生存割合を時間に対してプロット。結果を視覚的に判断できる
- **ランダム化**によって交絡を除去し、治療法の適切な比較が可能
- 結果は仮説**検定**によって求めた**p値**が**有意水準（ α ）**を下回ったら差があると判断
- 治療効果の大きさはp値ではなく、**ハザード比**や生存割合で判断
- 臨床試験の主たる解析は割り付けられた通りの治療群で行う
（ITT解析）

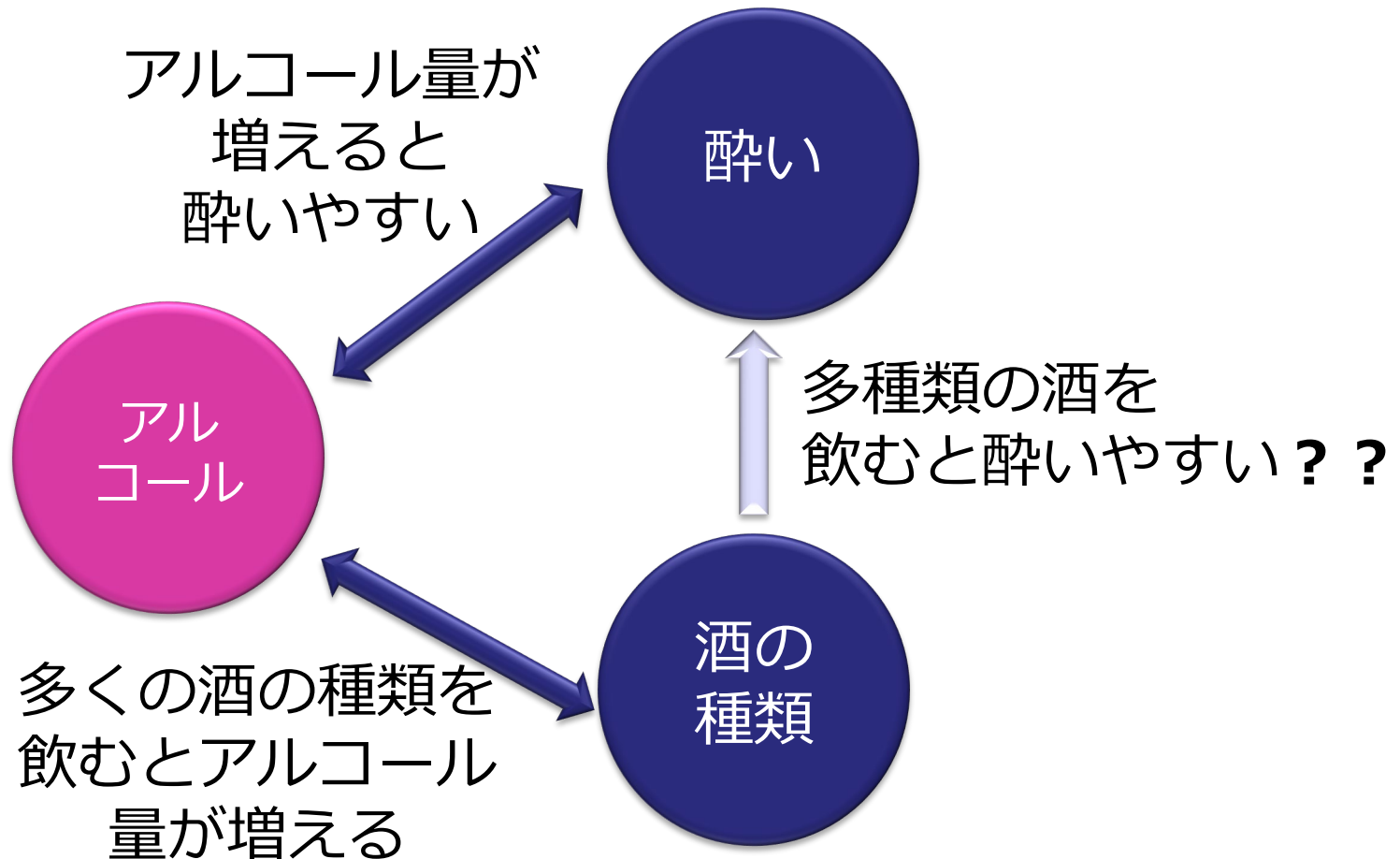
Appendix

生存曲線とハザード

- ハザード：瞬間死亡率
 - 単位時間あたりに死亡する確率
- 指数分布/指数曲線
 - ハザードが一定なのが指数曲線
 - 傾きがなめらかに緩くなる
- 生存曲線とハザードには数学的に1対1の対応関係がある



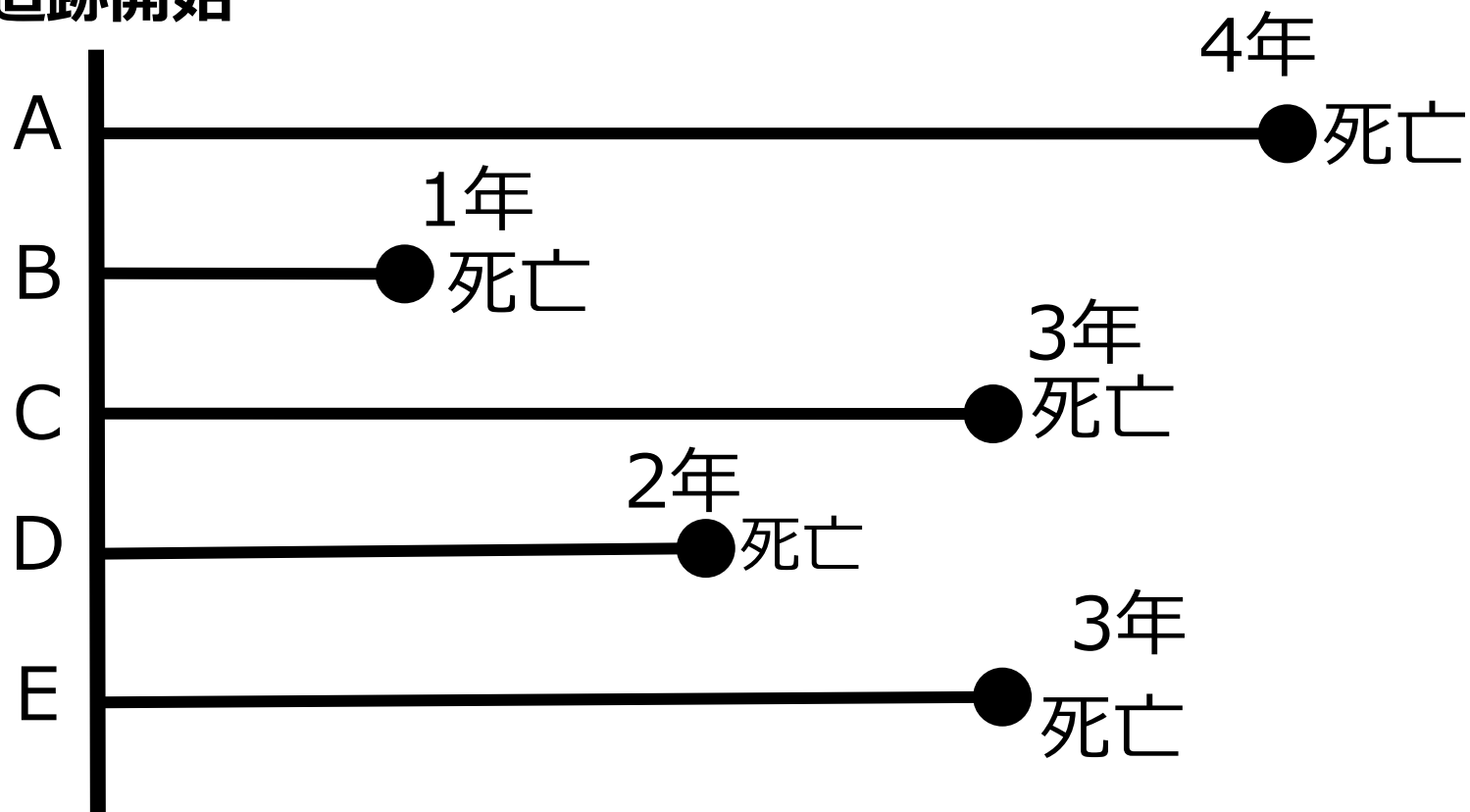
日常に存在する交絡の例



生存曲線の推定

- 5人の患者についての生存曲線は？

追跡開始



生存曲線(Kaplan-Meier曲線) 打ち切りなしの場合

時点毎の集団の生存している割合を要約
・ 生存数 ÷ 対象数と同じ！

