JCOG
Japan Clinical Oncology Group

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

若林 将史

第19回JCOG臨床試験セミナー（入門編）

2016. 10.15 (土)

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ランダム化比較試験の結果を解釈したい！

肺がん内科グループ
JCOG0301

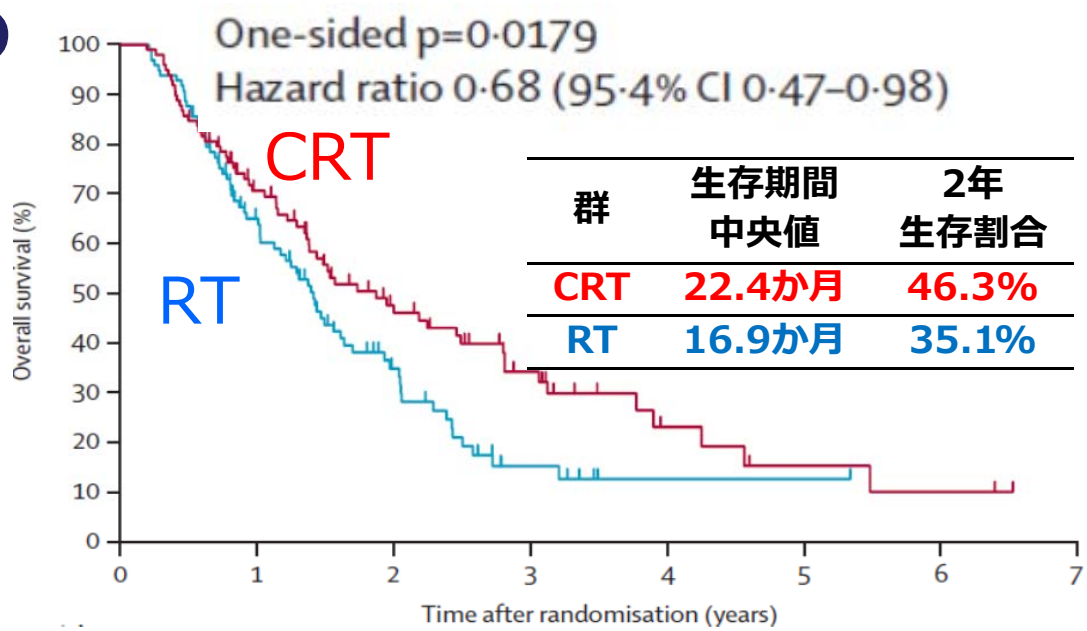
切除不能III期 非小細胞肺癌
71才以上

↓

ランダム割付

（標準治療） 100例 → 放射線単独（RT）

（新治療） 100例 → 放射線+化学療法（CRT）



群	生存期間中央値	2年生存割合
CRT	22.4か月	46.3%
RT	16.9か月	35.1%

結論：CRTはRTと比較して臨床的に意味のあるベネフィットがあり、CRTはこの対象に対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？

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

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

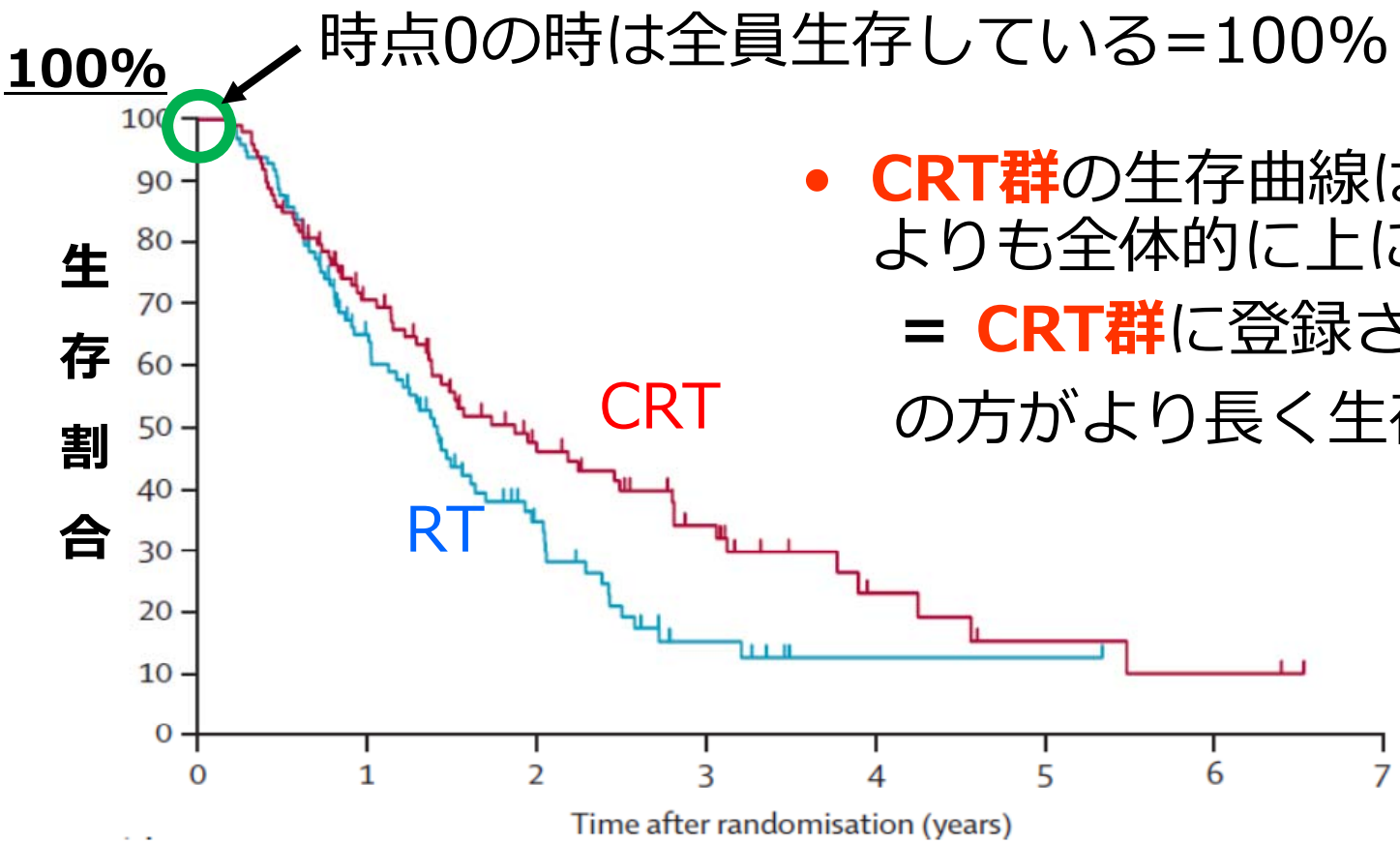
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

生存曲線

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

生存曲線とは

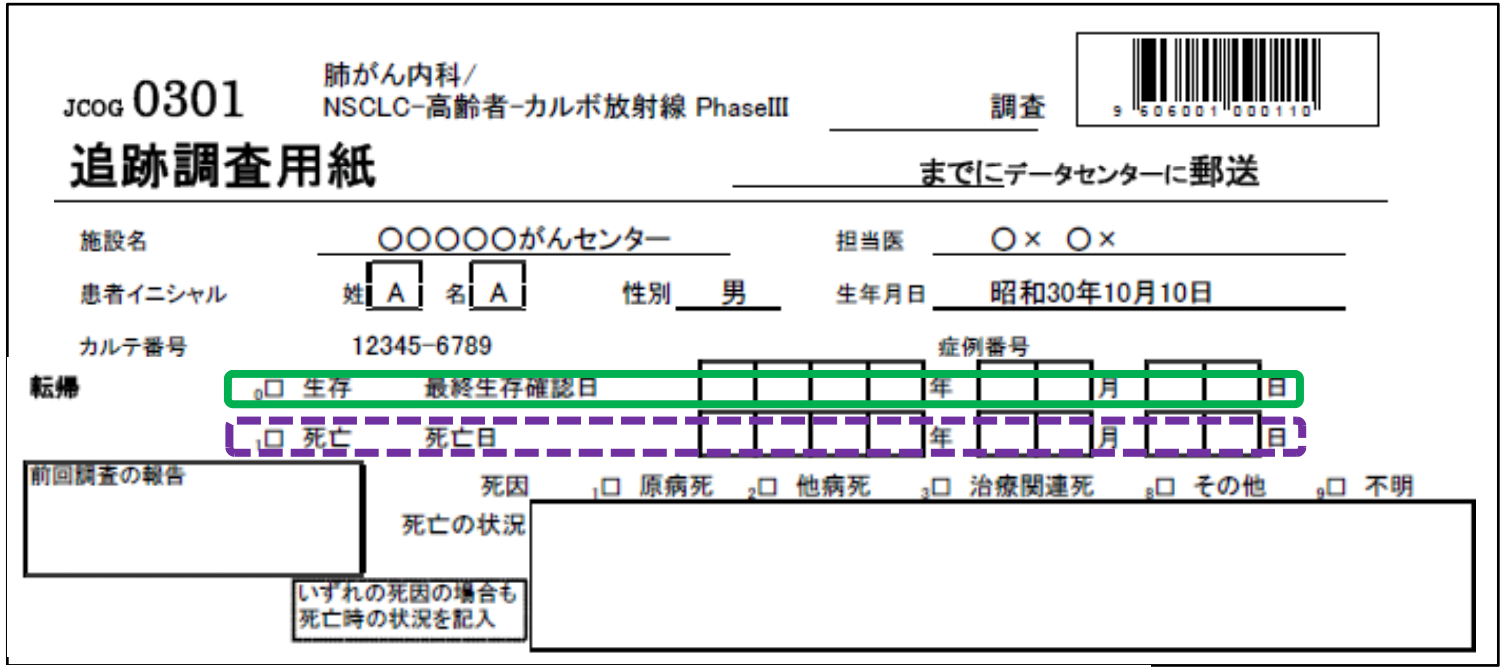
- 縦軸に生存割合、横軸に時間をとり、集団における各時点の生存割合をつないだもの
- 死亡が発生するとその時点で生存割合が減少する



- **CRT群**の生存曲線は**RT群**よりも全体的に上にある
  = **CRT群**に登録された集団の方がより長く生存した

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。



JCOG 0301　肺がん内科/ NSCLC-高齢者-カルボ放射線 PhaseIII　調査

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　○× ○×

患者イニシャル　姓 A　名 A　性別 男　生年月日 昭和30年10月10日

カルテ番号　12345-6789　症例番号

転帰　0□ 生存　最終生存確認日　年　月　日

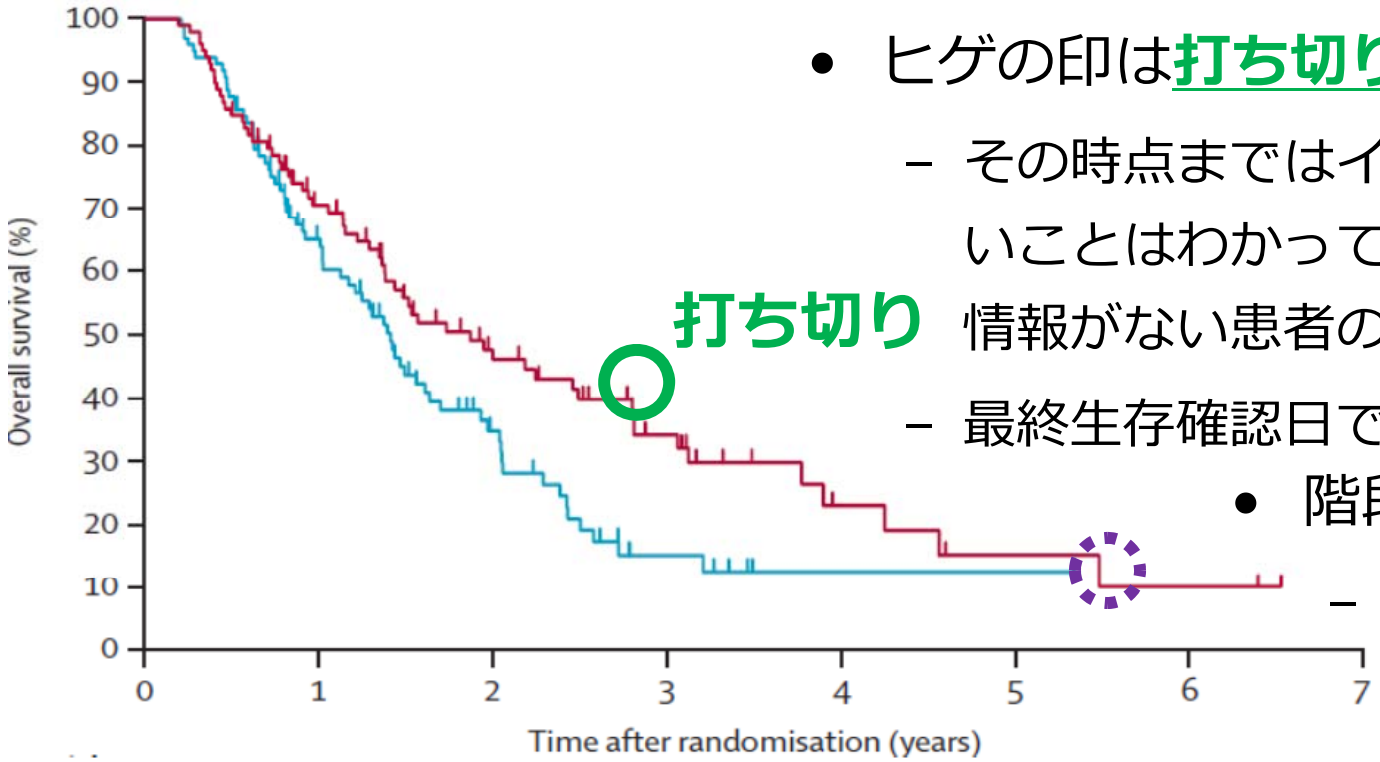
1□ 死亡　死亡日　年　月　日

前回調査の報告

死因　1□ 原病死　2□ 他病死　3□ 治療関連死　8□ その他　9□ 不明

死亡の状況

いずれの死因の場合も死亡時の状況を記入

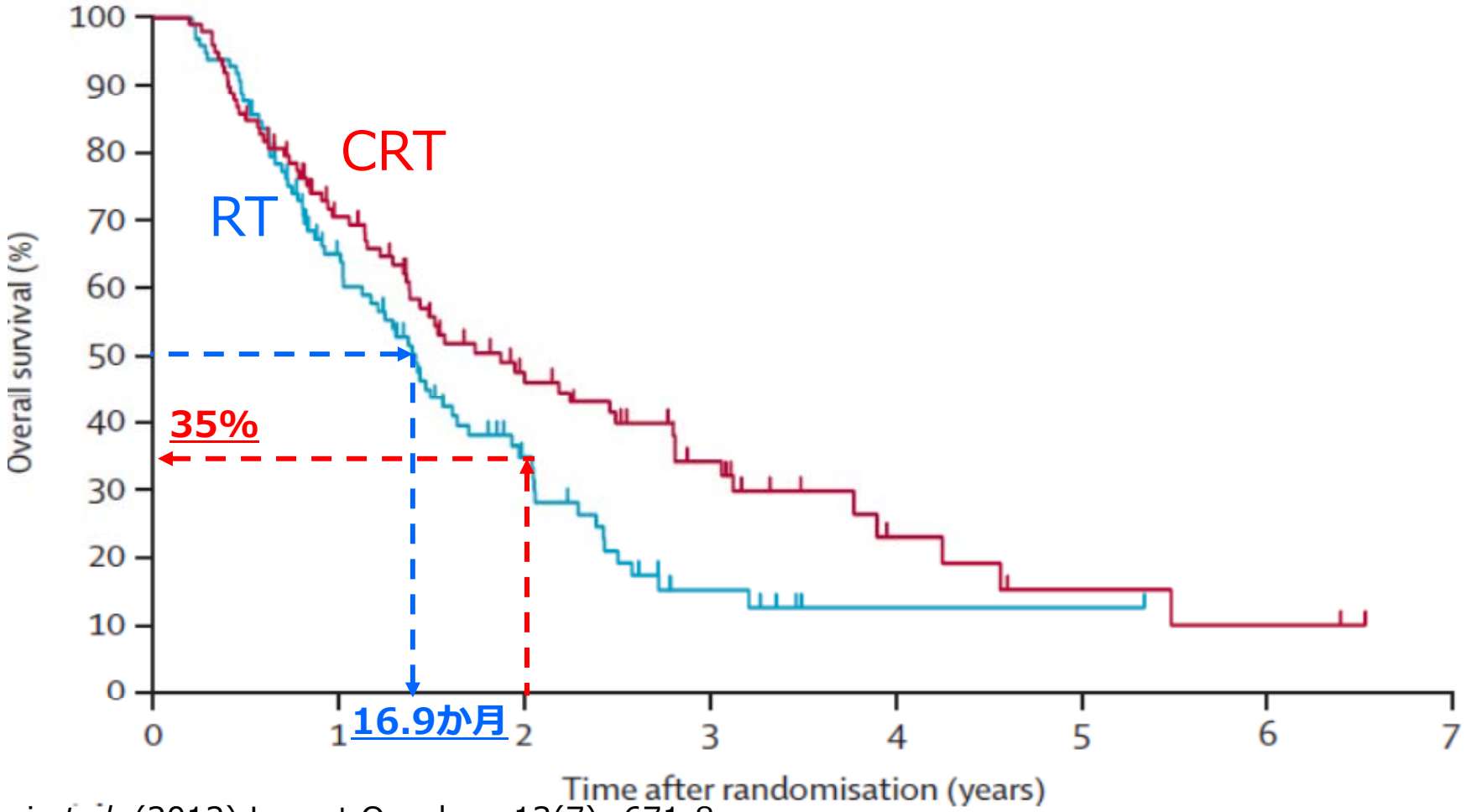


- ヒゲの印は**打ち切り例**を表す
  - その時点まではイベントが起きていないことはわかっているが、それ以降の情報がない患者のこと
  - 最終生存確認日で打ち切り
- 階段は**死亡例**を表す
  - 死亡日でイベント

営利目的でのご利用はご遠慮ください。　ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

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
  - RT群の生存期間中央値は**16.9か月**、2年生存割合は**35%**



Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

交絡とランダム化

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ランダム化？？

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？

肺がん内科グループ
JCOG0301

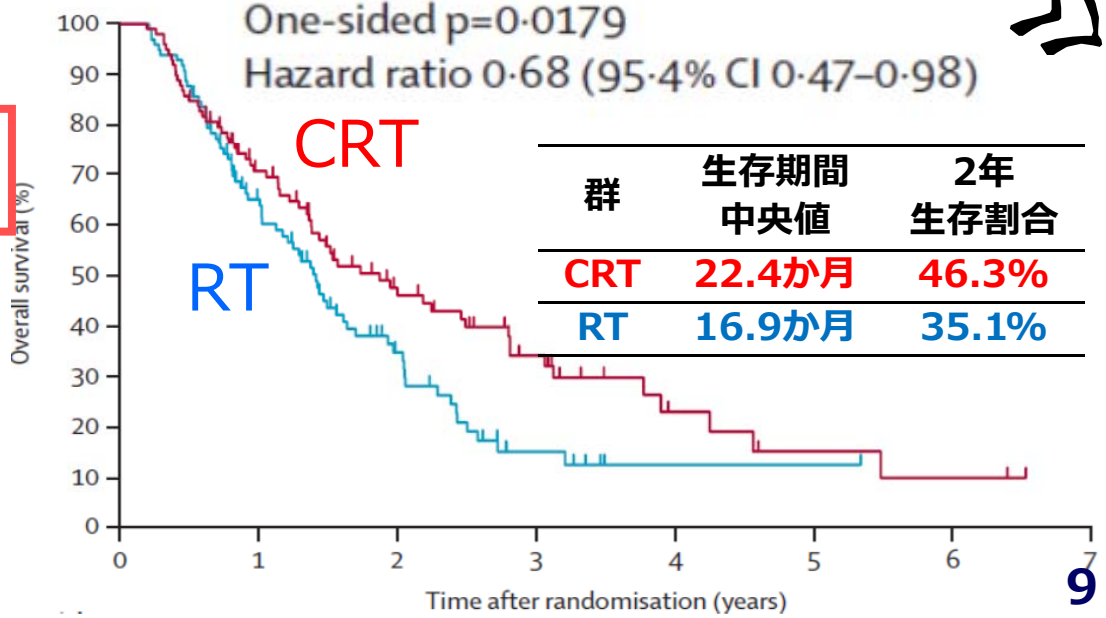
切除不能III期 非小細胞肺癌
71才以上

↓

ランダム割付

100例 → **放射線単独 (RT)** **（標準治療）**

100例 → **放射線+化学療法 (CRT)** **（新治療）**



群	生存期間中央値	2年生存割合
CRT	22.4か月	46.3%
RT	16.9か月	35.1%

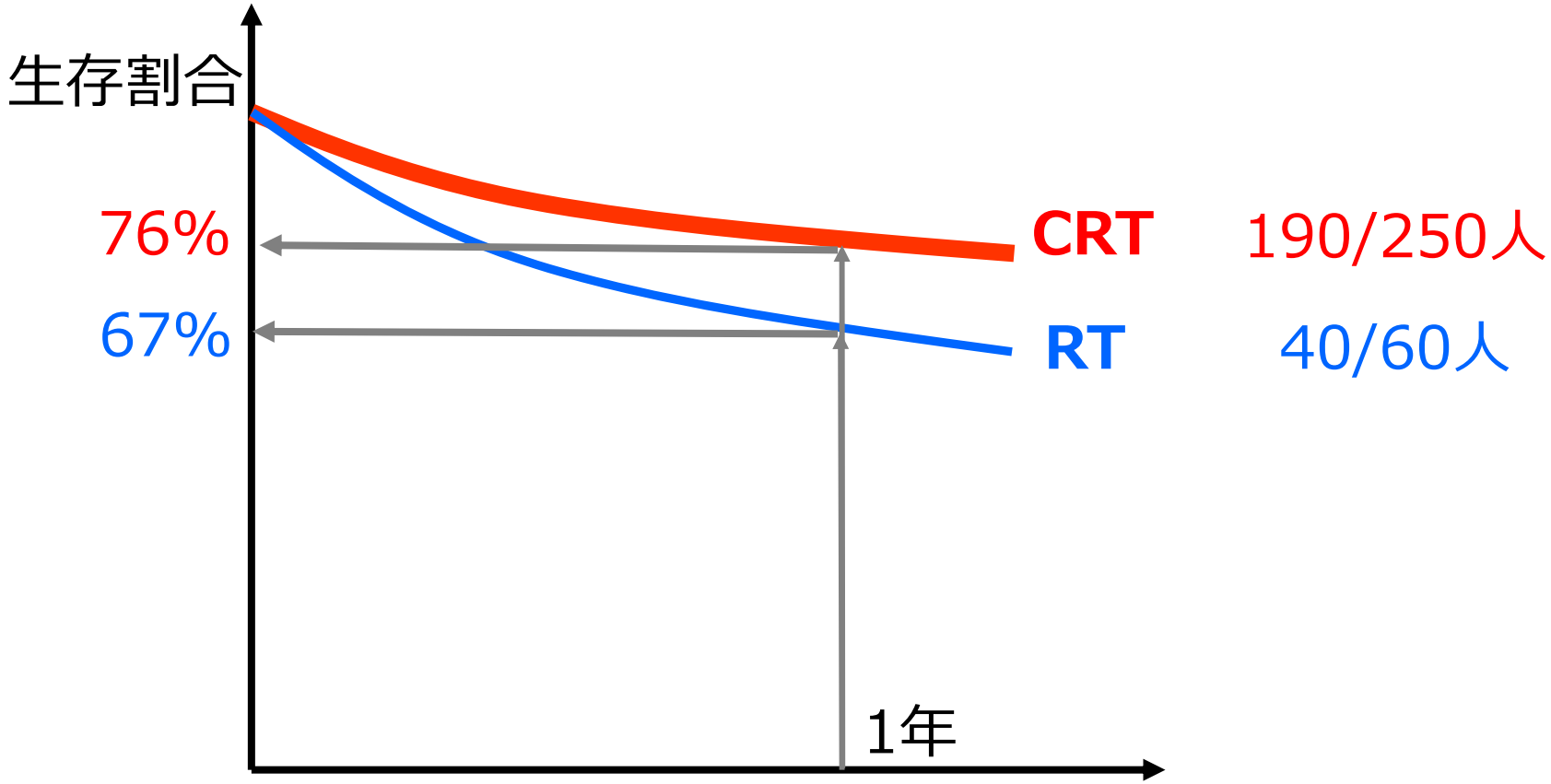
Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

注：仮想例

国内の学会で見かける発表

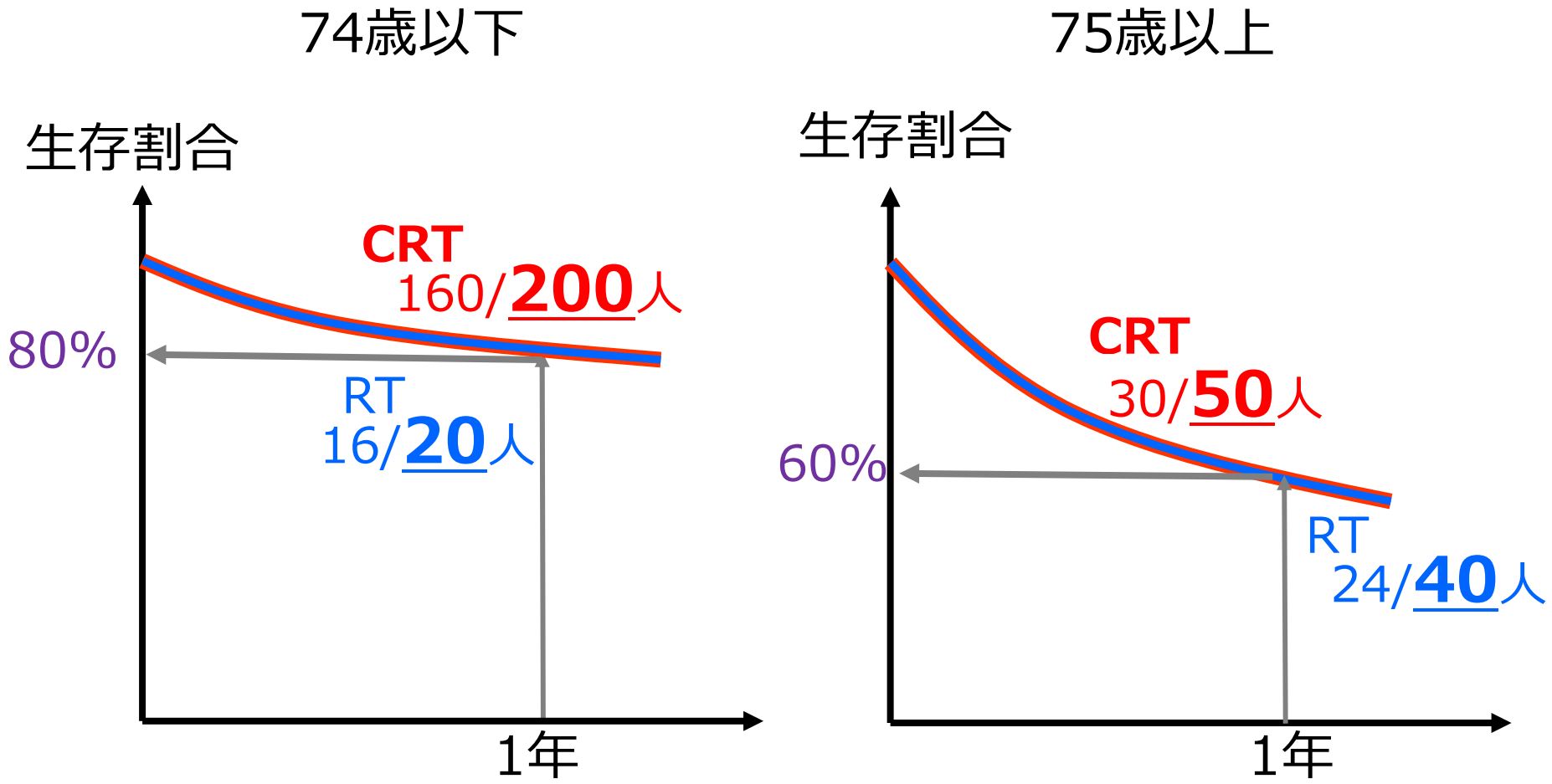
- 当院における適格規準XXを満たす患者を**CRT群**(250例)と**RT群**(60例)に分けてレトロスペクティブに検討した。
- **CRT群**は**RT群**と比較し予後良好であった。
- この対象に**CRT**をすることが推奨される。



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

注：仮想例

年齢で分けた場合の予後



年齢によらずCRTとRTの予後は変わらない

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

注：仮想例

比較したいのはCRTとRT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！！

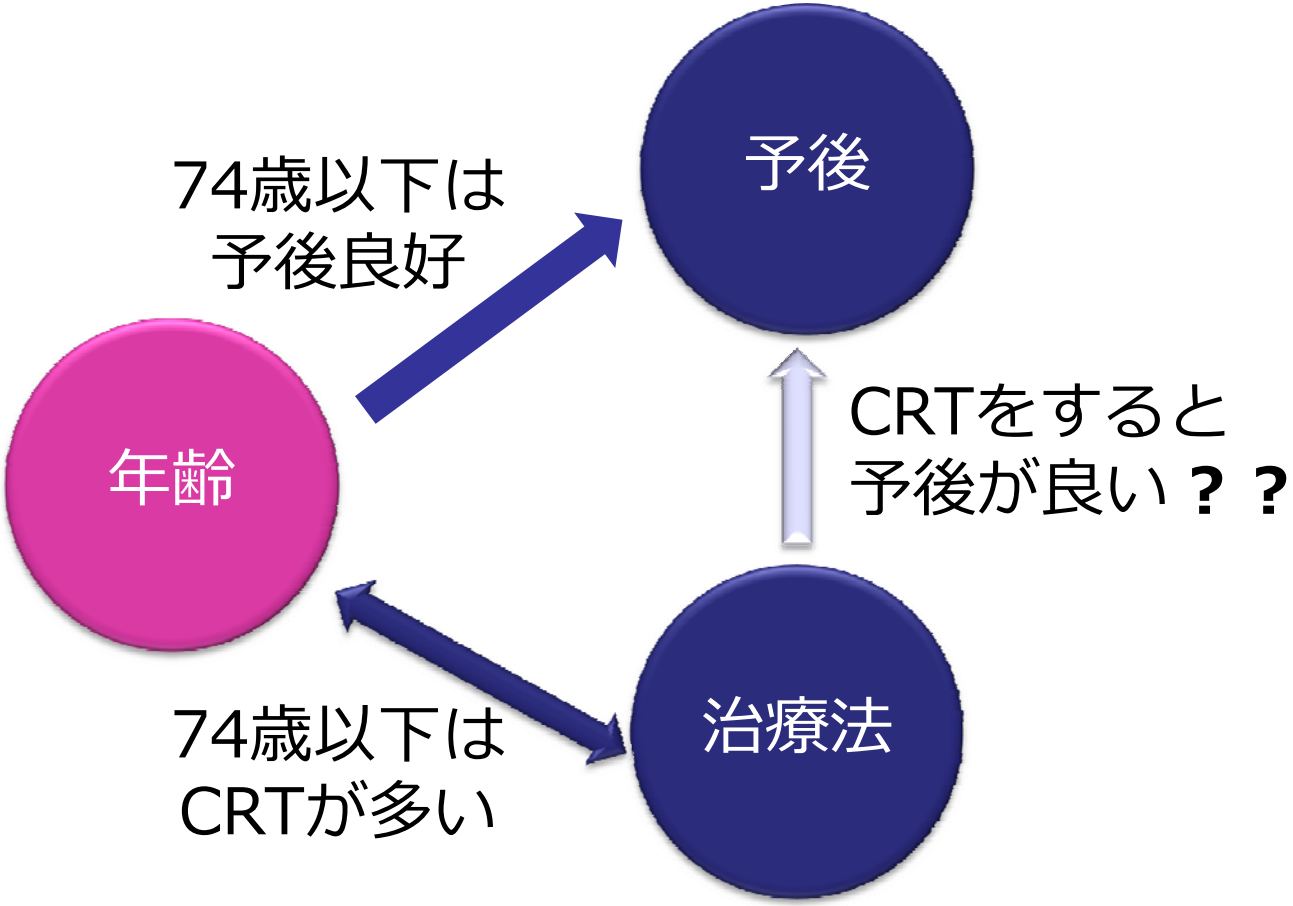
治療法	74歳以下		75歳以上	合計
CRT	**200人** (80%)	＞＞	50人	250人
RT	20人 (33.3%)	＜＜	**40人**	60人

- CRTはRT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)

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

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



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

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

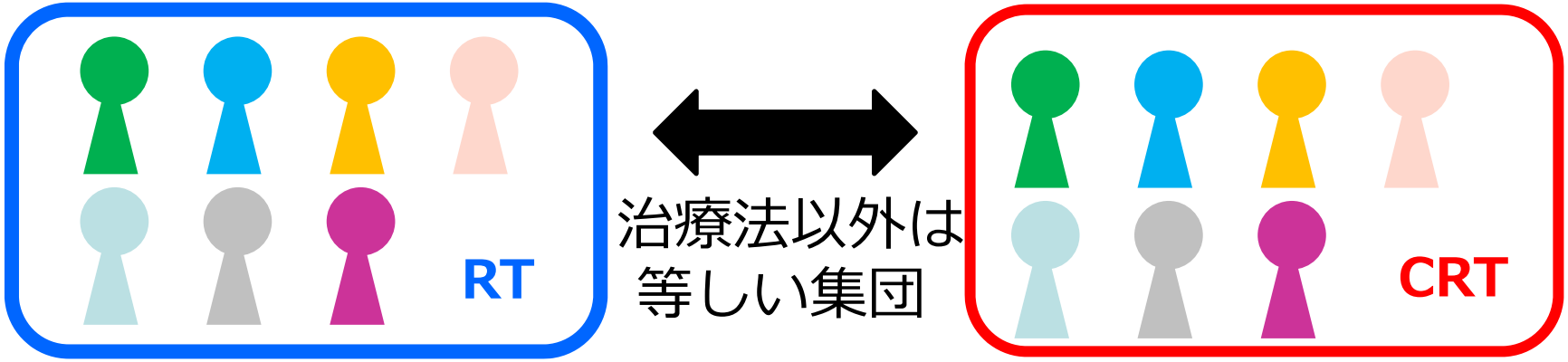
↓

ランダムに決める

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ランダム化 randomization

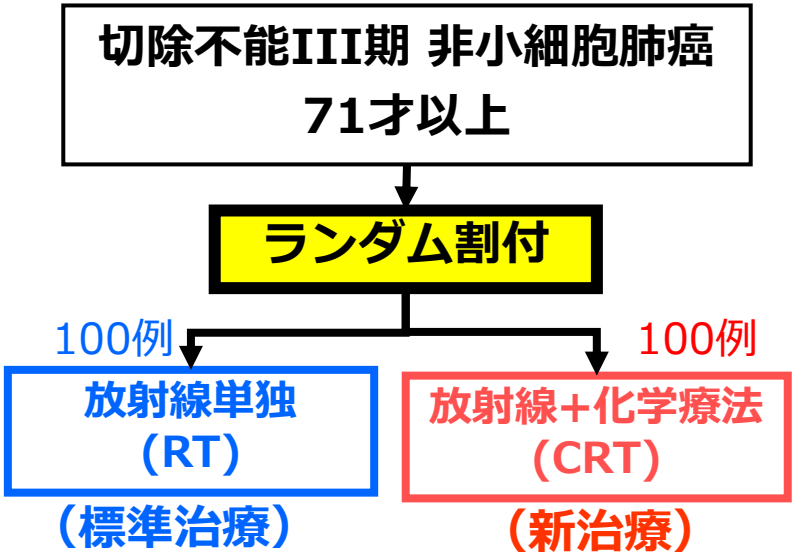
- 医師あるいは患者の意思によらず、確率に基づいて各治療群に患者を割り付ける
- 予見による患者選択の偏りの防止
  - 状態の良い患者はCRTに割り付けられやすくなる、などを防ぐ
- **比較可能性（内的妥当性）が担保される**
  - 治療法以外は等しい集団 → 効果に差があれば治療法の違い



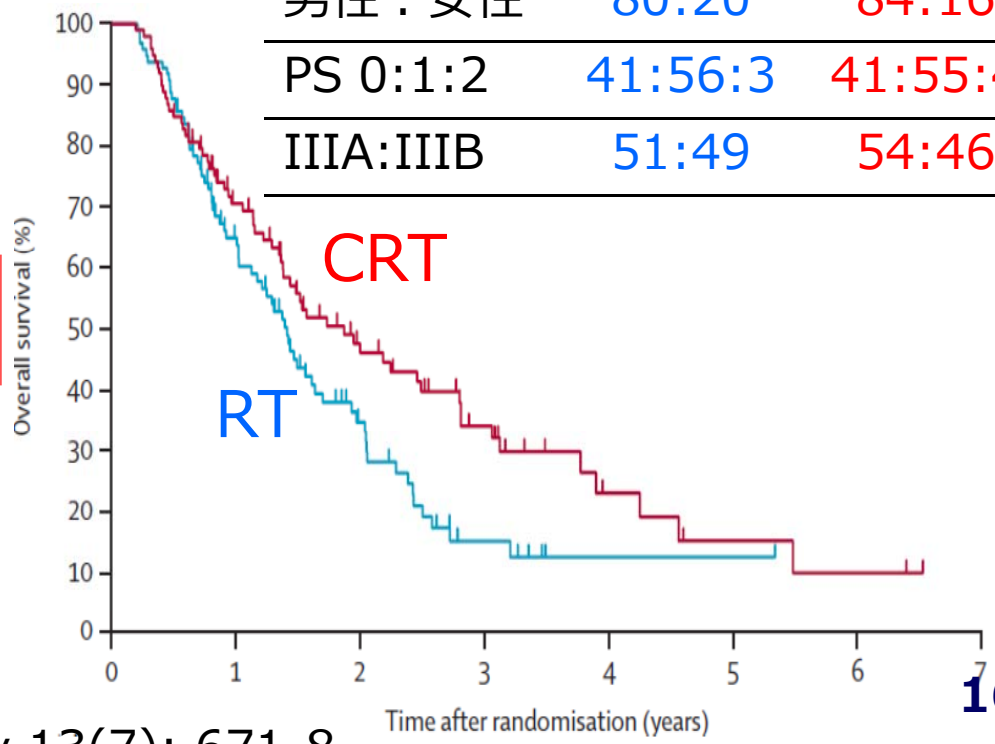
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

JCOG0301の場合

- **RT**と**CRT**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



	RT	CRT
年齢中央値	77歳	77歳
男性：女性	80:20	84:16
PS 0:1:2	41:56:3	41:55:4
IIIA:IIIB	51:49	54:46



Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp/

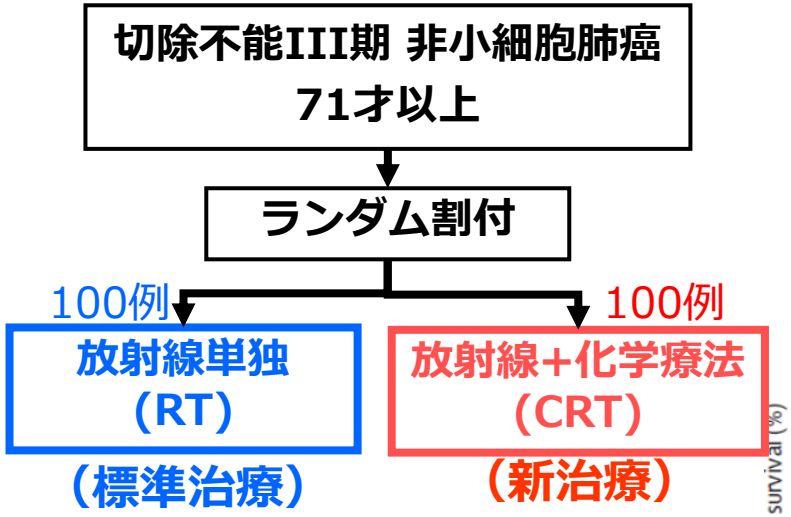
仮説検定

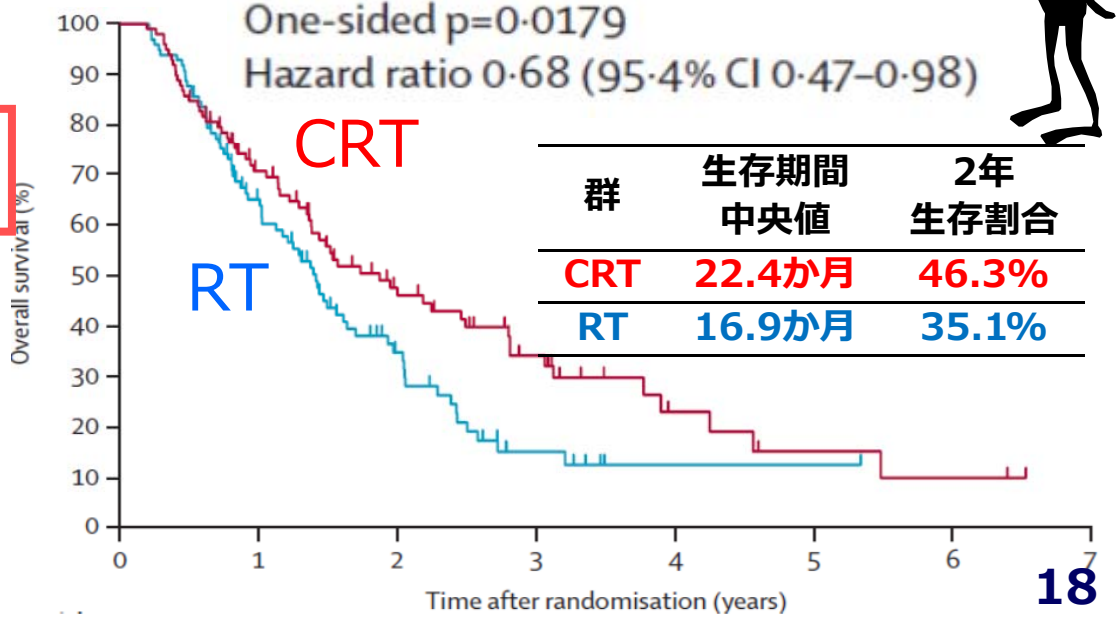
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

CRT群は勝ったの？

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、CRT群の生存曲線がRT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CRT群が勝ったと言って良いの？

肺がん内科グループ
JCOG0301





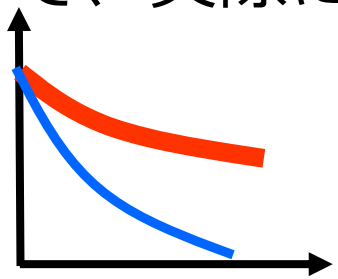
群	生存期間中央値	2年生存割合
CRT	22.4か月	46.3%
RT	16.9か月	35.1%

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

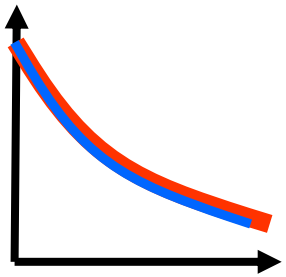
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

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「**RT**と**CRT**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「**RT**と**CRT**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！

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

確かめる方法：仮説検定

- 証明したいことは、「**RT**と**CRT**に差がある」 ですが、

1. 「**RT**と**CRT**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. 「**RT**と**CRT**に差がない」という仮定の下で、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. 実際に観察された**RT**と**CRT**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「**RT**と**CRT**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. 「**RT**と**CRT**に差がある」が正しいと判断する

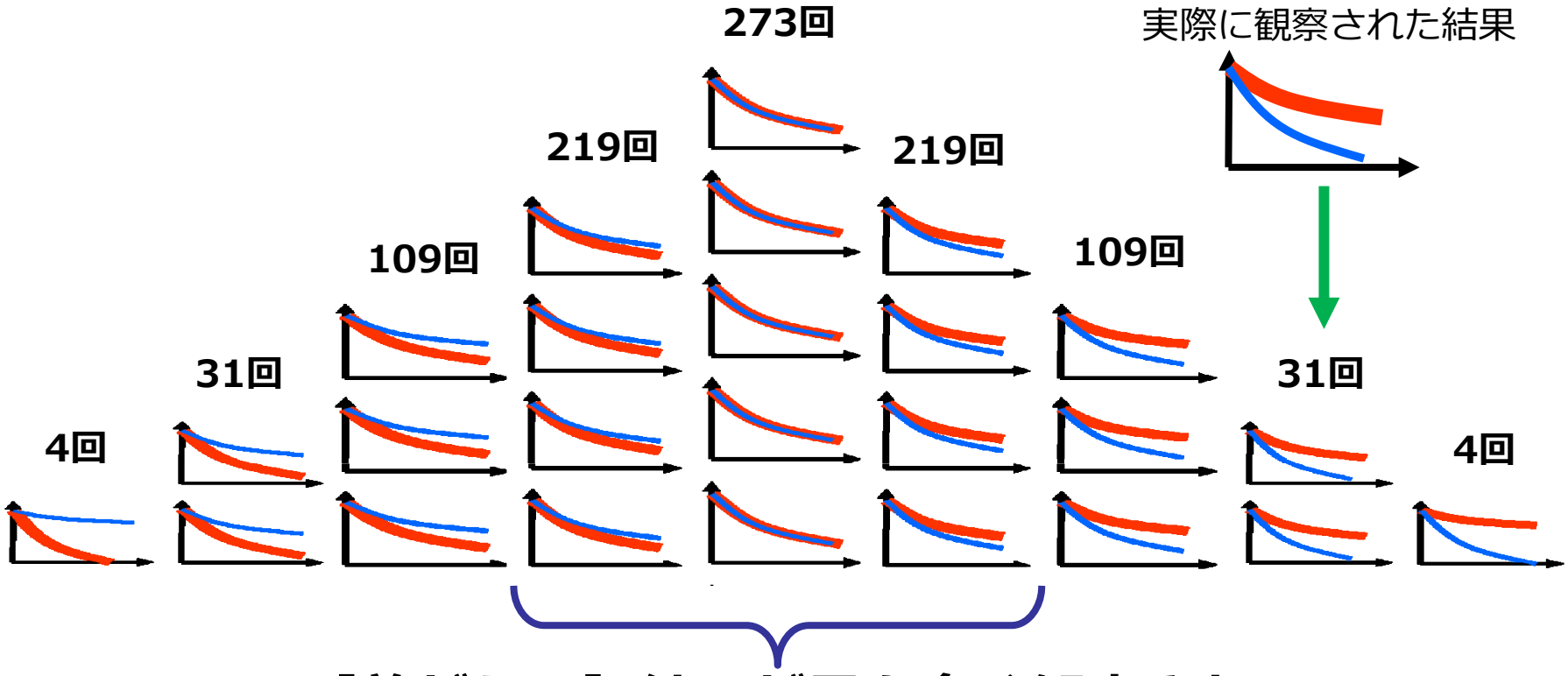
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

RTとCRTの生存曲線に【差がない】下での結果の分布

もし、RTとCRTの生存曲線に【差がない】が真実なら…

日本全国の切除不能III期 非小細胞肺癌

71才以上の患者から200人選んで1000回試験すると、、、

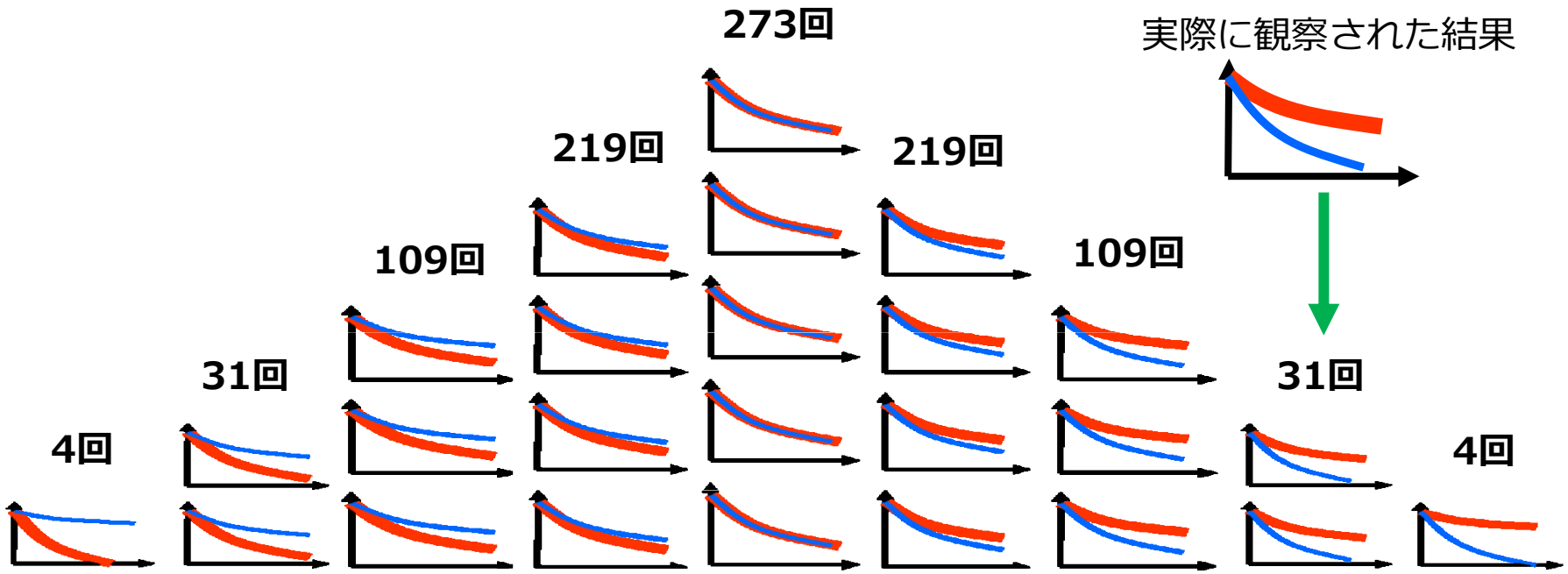


【差がない】結果が最も多く観察される

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

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(**P**robability)は、35/1000 = **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**（?）



営利目的でのご利用はご遠慮ください。

3.5%は稀な結果？

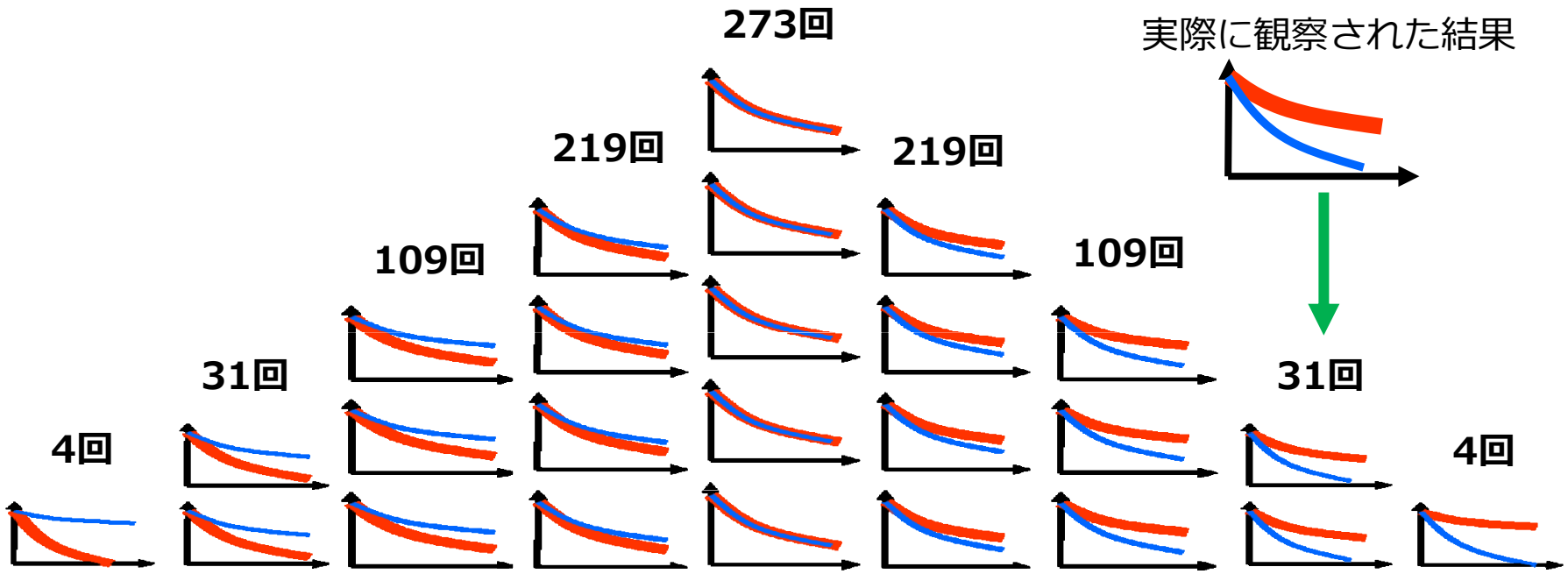
- 3.5%は**稀な結果と考える**場合
  - そもそも【差がない】という仮説が間違っていたと判断し、RTとCRTは**差があると結論する** ＝ **【有意差あり】**
- 3.5%は**稀な結果とは考えない**場合
  - 【差がない】という仮説は間違っているとは言えないので、RTとCRTに**差があるとは言えないと結論する** ＝**【有意差なし】**

- 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

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

検定結果

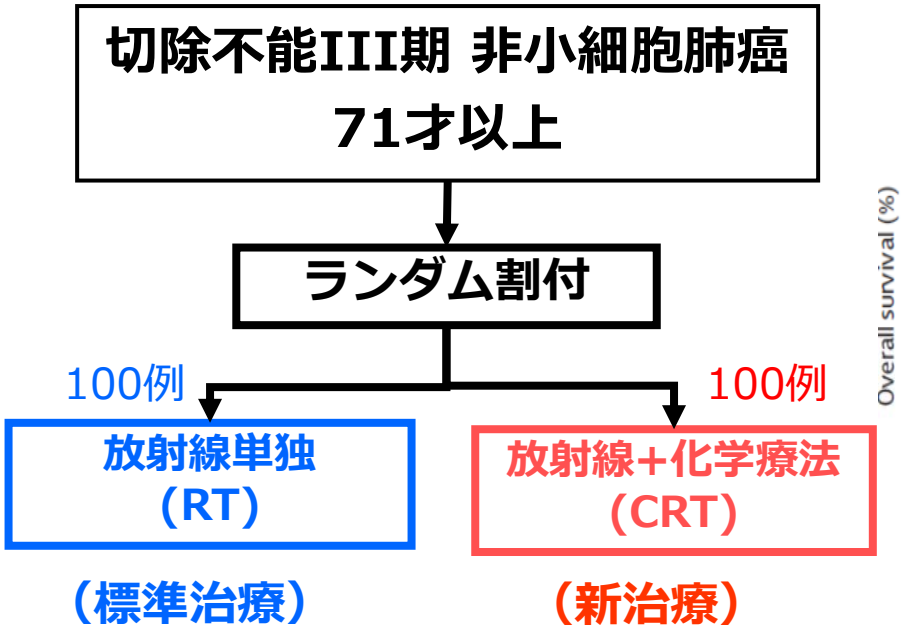
- P値=3.5%だった
  - 実際に観察された結果は【差がない】が真実だとしたら、1000回中35回くらいしか起こらないような結果
- 有意水準を**5%**に設定していたとしたら、有意差あり
- 有意水準を**2.5%**に設定していたとしたら、有意差なし

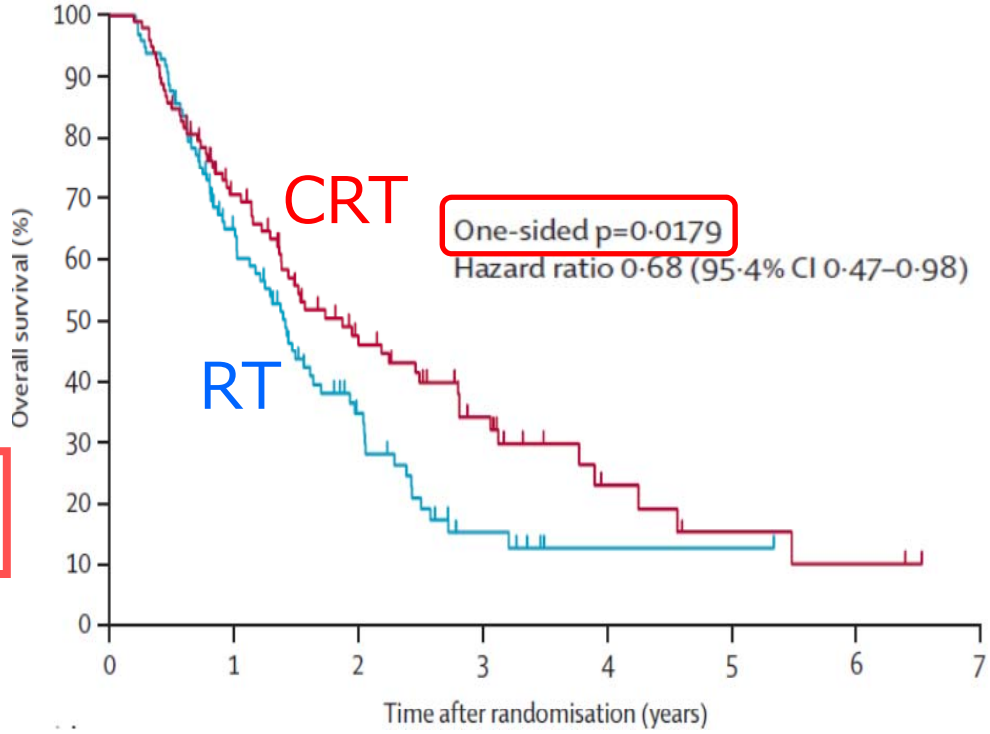


営利目的でのご利用はご遠慮ください。

JCOG0301の場合

- **p=0.0179**：両群に差がないとしたら100回中1～2回くらいしか起こらない稀な事象
  - 事前に決めた規準(有意水準) α≦5%も満たす
  - CRTはRTと比較して優れていると判断





Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

αエラー、βエラー、検出力

仮説検定の結果は絶対正しい？？

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

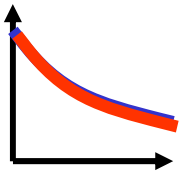
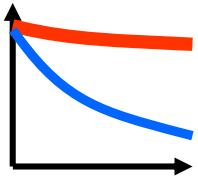
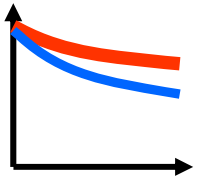
必ずしも検定の結果は正しいとは限らない

- 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

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

【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-β**）
  - 「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-β**）

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

治療効果の推定
p値ではわからないこと

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

CRTはどのくらい良い治療？

肺がん内科グループ
JCOG0301

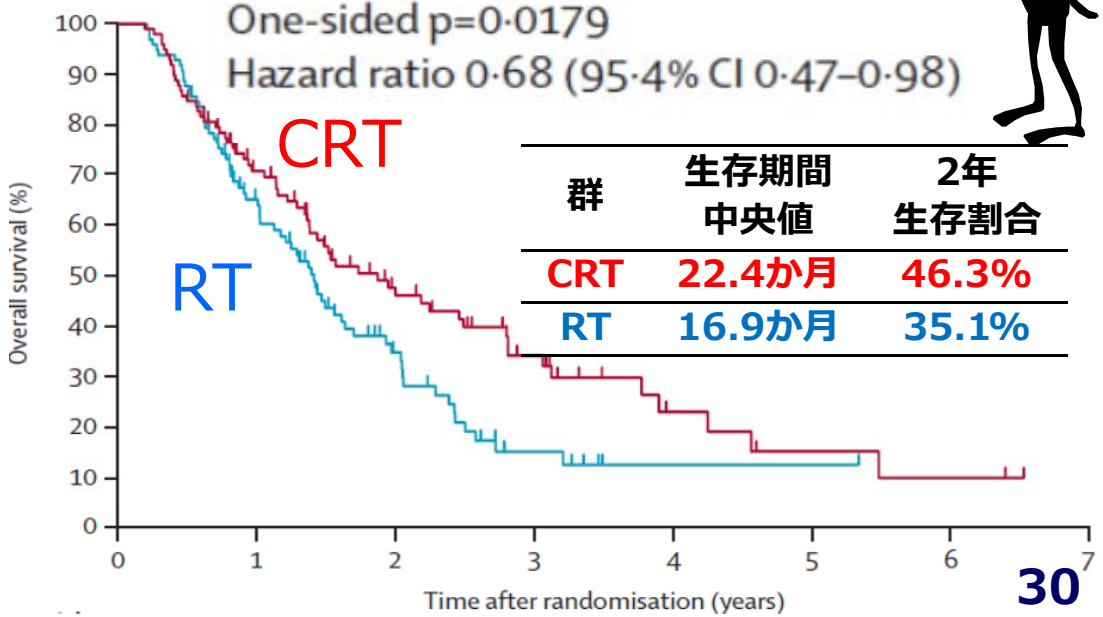
切除不能III期 非小細胞肺癌
71才以上

ランダム割付

100例 → 放射線単独（RT）（標準治療）

100例 → 放射線+化学療法（CRT）（新治療）

CRT群がRT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？



群	生存期間中央値	2年生存割合
CRT	22.4か月	46.3%
RT	16.9か月	35.1%

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

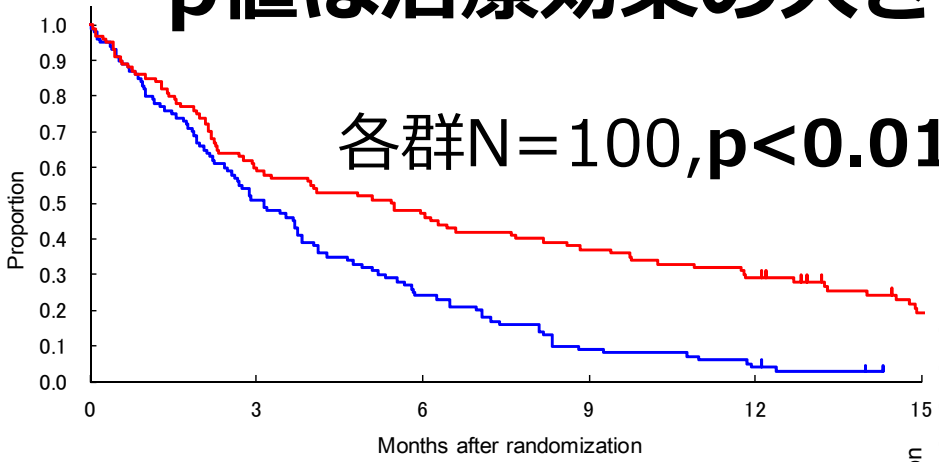
営利目的でのご利用はご遠慮ください。

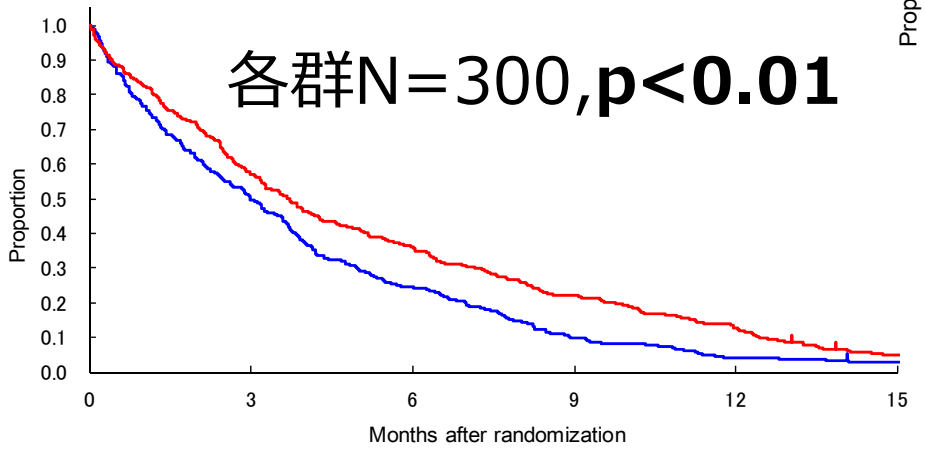
注：仮想例

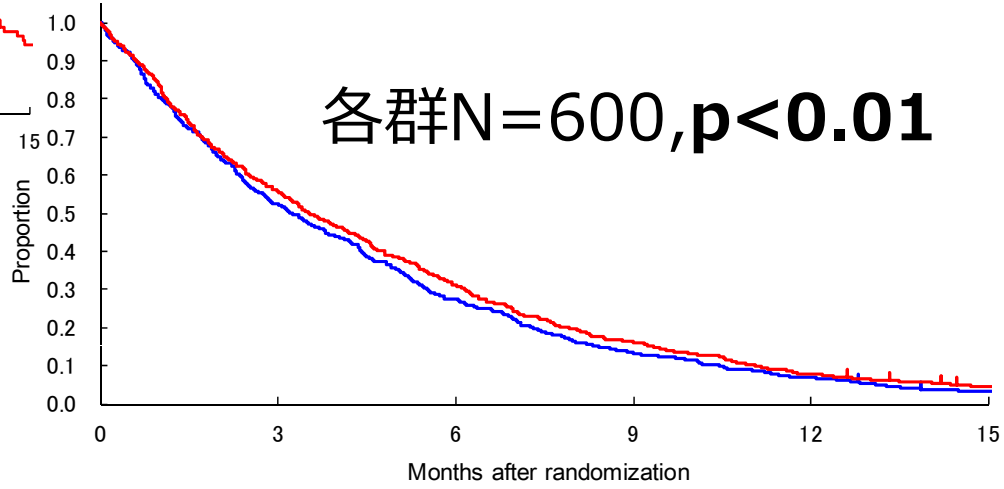
統計的有意差 ≠ 臨床的有意差

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







営利目的でのご利用はご遠慮ください。

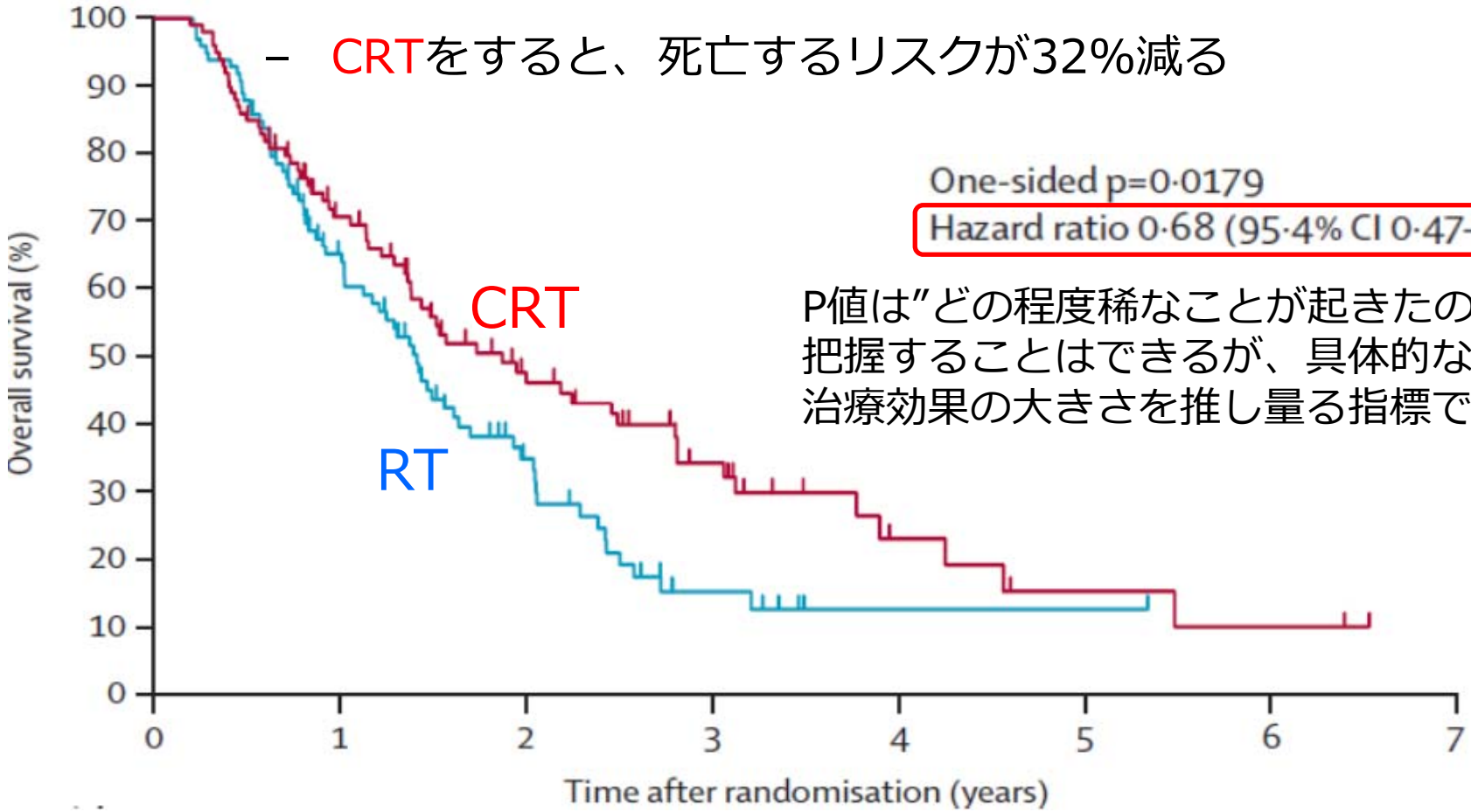
治療効果の大きさを表す指標

- 曲線のある1時点に着目した指標
  - 年次生存割合
    - 2年生存割合 CRT:46.3% vs RT:35.1%
  - 生存期間中央値（MST）
    - CRT: 22.4か月 vs RT:16.9か月
- 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

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

JCOG0301における解釈

- RT群に対するCRT群の**<u>ハザード比(HR)が0.68</u>**
  - CRTをすると、死亡するリスクが0.68倍になる
  - CRTをすると、死亡するリスクが32%減る



P値は"どの程度稀なことが起きたのか"を
把握することはできるが、具体的な
治療効果の大きさを推し量る指標ではない

Atagi *et al.* (2012) Lancet Oncology 13(7): 671-8.

営利目的でのご利用はご遠慮ください。

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

営利目的でのご利用はご遠慮ください。