

意外と知られていないランダム化を めぐるトピックス

国立がん研究センター/JCOGデータセンター
水澤 純基

講義概要

- 層別置換ブロック法と最小化法
 - 違いを説明できますか？
 - メリット・デメリット
- ランダム化と主たる解析法の関係
 - 層別解析とサブグループ解析

ランダム化の方法

-層別置換ブロック法と最小化法-

stratified blocked randomization / minimization

Kubota K, et al. The Lancet Oncology. 2014;15(1):106-13.

Articles

Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study

Published Online
December 3, 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70511-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70511-4)
See Comment page 3

Summary

Background Four cycles of etoposide plus cisplatin and accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (AHTRT) is the standard of care for limited-stage small-cell lung cancer (SCLC). Irinotecan plus cisplatin significantly improved overall survival compared with etoposide plus cisplatin for extensive-stage SCLC. We compared these regimens for overall survival of patients with limited-stage SCLC.

Methods We did this phase 3 study in 36 institutions in Japan. Eligibility criteria included age 20–70 years, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–1, and adequate organ functions. Eligible patients with previously untreated limited-stage SCLC received one cycle of etoposide plus cisplatin (intravenous etoposide 100 mg/m² on days 1–3; intravenous cisplatin 80 mg/m² on day 1) plus AHTRT (1.5 Gy twice daily, 5 days a week, total 45 Gy over 3 weeks). Patients without progressive disease following induction therapy were randomised (1:1 ratio, using a minimisation method with biased-coin assignment balancing on ECOG performance status [0 vs 1], response to

vs 1], response to
and stable disease],
can plus cisplatin
s, physicians, and
primary analysis
the UMIN Clinical

plus cisplatin and
can plus cisplatin
In the irinotecan
differ between the
common adverse
in the irinotecan
brile neutropenia
event leading to
the irinotecan plus

f care for limited.

erstone of SCLC
own that addition
n chemotherapy
ents with limited-
have shown that
therapy results in
sequential or late
d as combination

Vol 15 January 2014

129例

IRI+CDDP

5

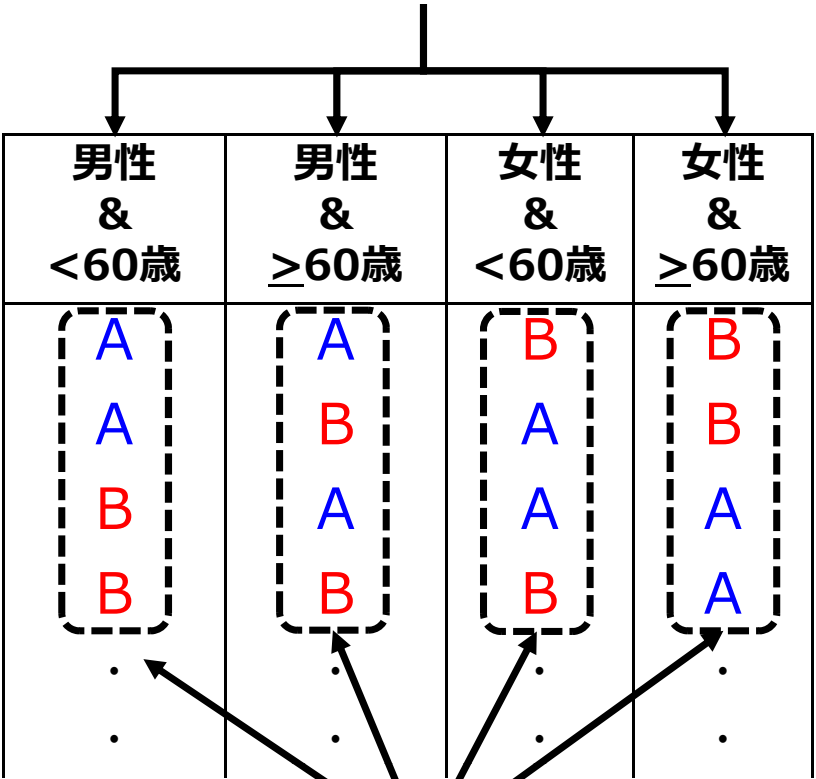
ランダム化の方法の分類

		試験開始時に割付表が存在する	
		Yes	No
登録された患者 データに基づいて ランダム化	Yes [アウトカム]		Outcome Adaptive Randomization
	Yes [背景因子]	<u>層別置換ブロック法</u> stratified blocked randomization	<u>最小化法</u> minimization
	No	単純ランダム化法 置換ブロック法	

Zelen M. J Chronic Dis 1974; 27: 365-75.

層別置換ブロック法

登録患者
(性別と年齢で層別)



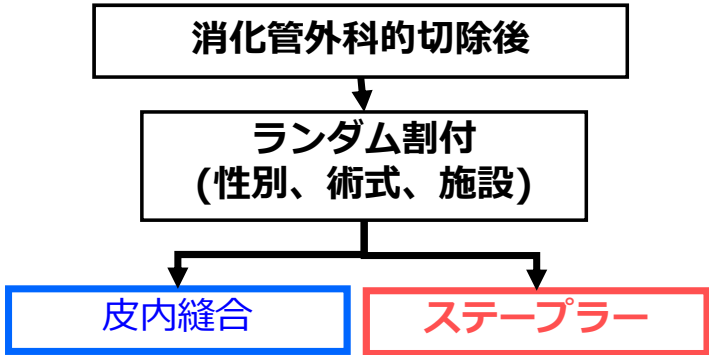
ブロック (サイズ : 4)

- 試験開始時に割付表を用意
 - 準備が簡単、コスト安
- 層別因子の組み合わせによる層ごとにランダム化
 - 層別因子のサブグループで、治療群(A/B)間で比較可能性が保たれる
- 治療群ごとの患者数を均等にするために、一定の大きさのブロックを設定
 - サイズは4~8が多い
 - サイズを可変にすることも有

Tsujinaka T, et al. *The Lancet*. 2013; 382(9898) :1105-1112.

層別置換ブロック法のデメリット

- ブロックサイズ：4
- 層別因子：
 - 性別（男性/女性）、術式（上部/下部）
 - 施設（**24施設**）
- 層の数： $2 \times 2 \times 24 = \mathbf{96!!}$



層別因子が多いと、使い切らない
ブロックができてアンバランスが生じうる

Subcuticular sutures (n=562)	Staples (n=518)
------------------------------	-----------------

Age (years)	68 (61-75)	68 (61-74)
Sex		
	388 (69.0%)	365 (70.5%)
	174 (31.0%)	153 (29.5%)

治療群間で術式の分布がアンバランス
ブロック内の順番がランダムになって
いなかった？

Surgery		
Upper gastrointestinal	385 (68.5%)	417 (80.5%)
Lower gastrointestinal	177 (31.5%)	101 (19.5%)

最小化法



11人目の登録患者
(性別と年齢で調整)

	A群 N=5	B群 N=5
<60歳	4	2
≥60歳	1	3
男性	2	4
女性	3	1
合計	3	7

群間の調整因子のバランスが
最小(A群3 < B群7)
になるので、**A群**に割り付け

Taves, Donald R. *Clinical pharmacology and therapeutics* 15.5 (1974): 443.
Pocock, Stuart J., and Richard Simon. *Biometrics* (1975): 103-115.

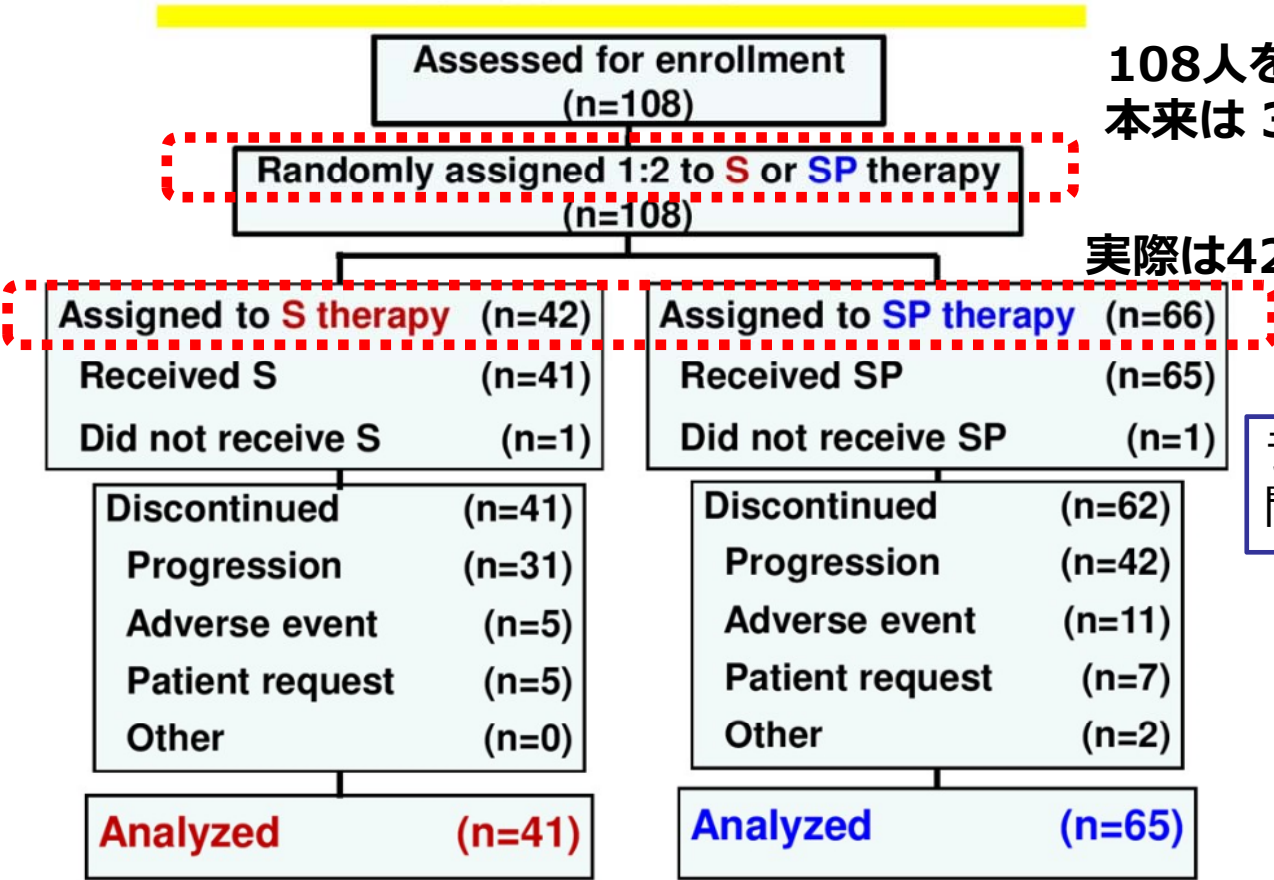
- 登録患者の調整因子を利用
 - 登録システムが少し複雑
- 調整因子の数が増えても、治療群別の患者数や各調整因子の分布はほぼ均等になる
 - ただし、調整因子のサブグループで、治療群間の比較可能性は保たれない
- ランダムな要素を含めるため biased-coin法と組み合わせて用いられることが多い
 - 例：A群に90%の確率で割付

J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4076)

最小化法 with biased-coinの不均衡割付

肝細胞癌に対する
Sorafenib(S) vs S+Cisplatin(SP)

CONSORT DIAGRAM



108人を1:2割付するので、
本来は 36人 vs 72人になる

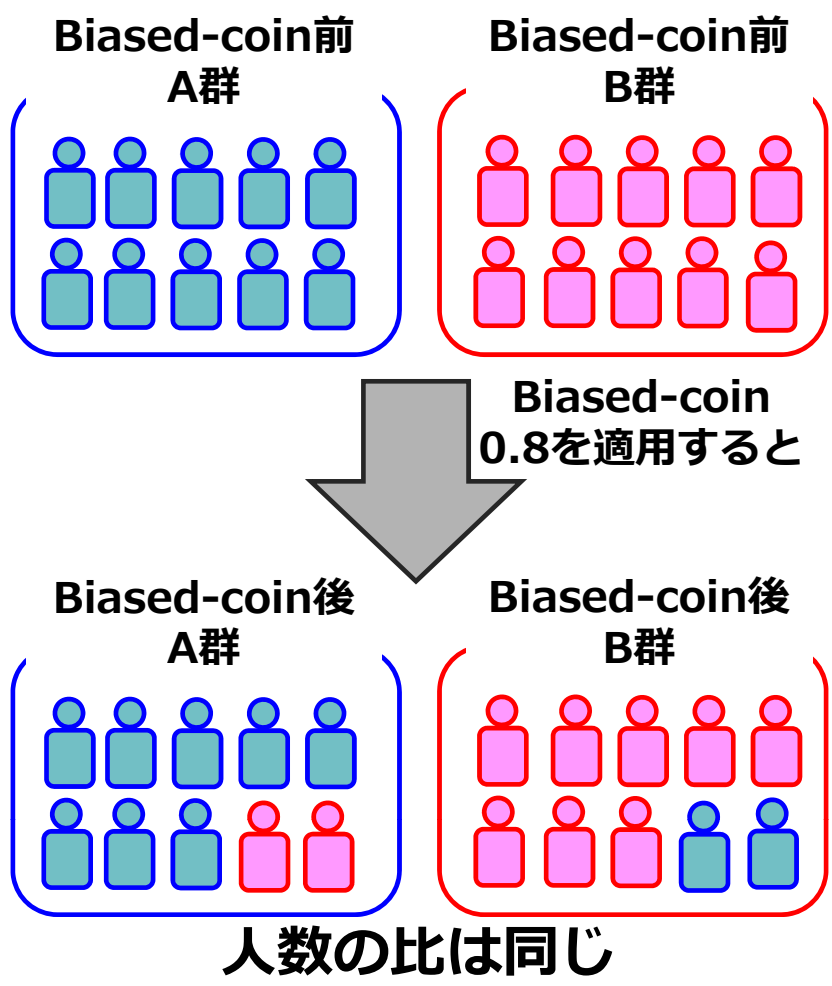
実際は42人 vs 66人だった

ランダム化のアルゴリズム、
間違えてない？

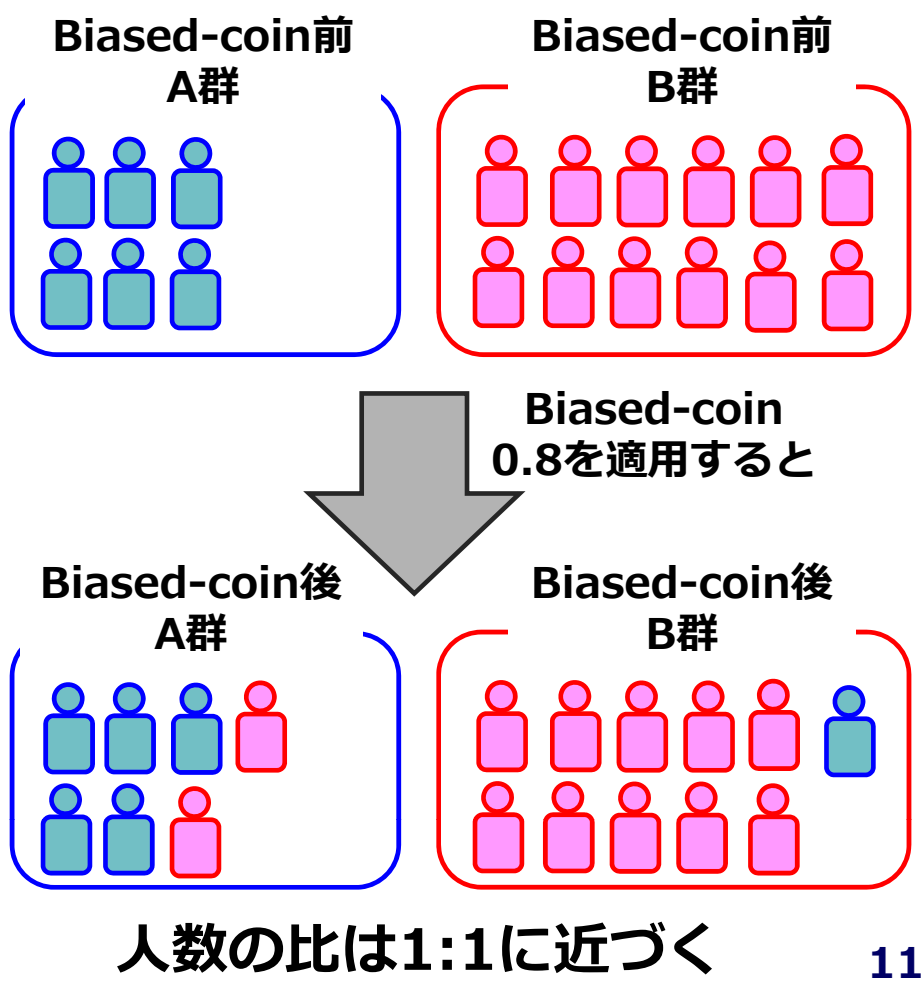


最小化法 with biased-coinの不均衡割付

1:1割付の場合



1:2割付の場合



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003639.pdf

最小化法に対する批判的な意見

- EMEA(2003年) : 「最小化法[動的割付]を推奨しない」
 - 「Even if deterministic schemes are avoided, such methods remain **highly controversial**. Thus, applicants are **strongly advised to avoid such methods**.」
 - 「**Dynamic allocation is strongly discouraged**. 」
- がんの臨床試験では問題なく使用されていたため、
「何をいまさら！」と、世界中の統計家の間で議論になった
 - 日本の統計家は最小化法肯定派

Treasure T, MacRae K. Br Med J 1998; 317: 362-3. Buyse M, McEntegart DJ. Appl Clin Trials 2004; 13: 36-40.
Day S, Grouin J-M, Lewis JA. Appl Clin Trials 2005; 14: 24. Senn S. Appl Clin Trials 2004; 13: 14-5.

最小化法に対する見解の違い

否定派(EMEA, Senn)

- EMEAの経験では、うまくいっていない試験があった
 - 複雑すぎる
- 登録された患者背景に基づいて決定するので、ランダム化の要素がない
 - 予見可能性の懸念
 - P値に対する統計的妥当性が失われる

肯定派

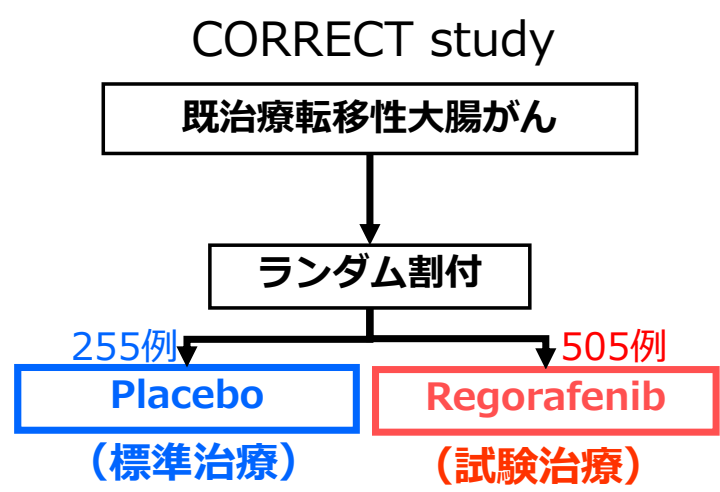
- そんなに複雑か？
 - コンピュータの進歩
- Biased-coinによりランダム化の要素を含めればそれほど問題ない
 - 予見可能性は問題なし
 - P値もこだわるのであれば、並び替え検定をすればよい
 - 置換ブロック法も同じ問題あり

結局、どちらを使えば良い？

- 通常のがんの臨床試験のサンプルサイズであれば、**最小化法**の方が層別置換ブロック法と比較してメリットが大きい
 - がんは予後に影響する因子が多い
 - がんの臨床試験は多くの場合で中間解析が必須
 - 中間解析時点ではブロックが消費されていない可能性が高い
- 不均等割付（2:1など）の場合は、**層別置換ブロック法**の方が適用しやすい
- Cooperative groupが関与するがん臨床試験は最小化法の利用が多く、かつ年々最小化法の使用割合は増えてつつある
 - 95-2001年までは20.2%, 05年では38.9%(Pond, Gregory R., et al. Clinical Trials 7.3 (2010): 227-234.)
- JCOGのデフォルトは最小化法 with biased-coin

ランダム化と主たる解析法の関係 層別解析

調整因子で調整した解析が主たる解析法



We did statistical analyses with SAS (version 9.1 or higher). Overall survival and PFS were compared between treatment groups with a stratified log-rank test;

Articles

Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Axel Grothey*, Eric Van Cutsem*, Alberto Sobrero, Salvatore Siena, Alfredo Falcone, Marc Ychou, Yves Humblet, Olivier Bouché, Laurent Mineur, Carlo Barone, Antoine Adenis, Josep Tabernero, Takayuki Yoshino, Heinz-Josef Lenz, Richard M Goldberg, Daniel J Sargent, Frank Cihon, Lisa Cupit, Andrea Wagner, Dirk Laurent, for the CORRECT Study Group†

Summary

Background No treatment options are available for patients with metastatic colorectal cancer that progresses after all approved standard therapies, but many patients maintain a good performance status and could be candidates for further therapy. An international phase 3 trial was done to assess the multikinase inhibitor regorafenib in these patients.

Methods We did this trial at 114 centres in 16 countries. Patients with documented metastatic colorectal cancer and progression during or within 3 months after the last standard therapy were randomised (in a 2:1 ratio; by computer-generated randomisation list and interactive voice response system; preallocated block design (block size six); stratified by previous treatment with VEGF-targeting drugs, time from diagnosis of metastatic disease, and geographical region) to receive best supportive care plus oral regorafenib 160 mg or placebo once daily, for the first 3 weeks of each 4 week cycle. The primary endpoint was overall survival. The study sponsor, participants, and investigators were masked to treatment assignment. Efficacy analyses were by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT01103323.

Findings Between April 30, 2010, and March 22, 2011, 1052 patients were screened, 760 patients were randomised to receive regorafenib (n=505) or placebo (n=255), and 753 patients initiated treatment (regorafenib n=500; placebo n=253; population for safety analyses). The primary endpoint of overall survival was met at a preplanned interim analysis; data cutoff was on July 21, 2011. Median overall survival was 6.4 months in the regorafenib group versus 5.0 months in the placebo group (hazard ratio 0.77; 95% CI 0.64–0.94; one-sided p=0.0052). Treatment-related adverse events occurred in 465 (93%) patients assigned regorafenib and in 154 (61%) of those assigned placebo. The most common adverse events of grade three or higher related to regorafenib were hand-foot skin reaction (83 patients, 17%), fatigue (48, 10%), diarrhoea (36, 7%), hypertension (36, 7%), and rash or desquamation (29, 6%).

Interpretation Regorafenib is the first small-molecule multikinase inhibitor with survival benefits in metastatic

Lancet 2013; 381: 303–12
Published Online
November 22, 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X
See Comment page 273
*These authors contributed equally
†Primary investigators from the participating centres are listed in the appendix
Division of Medical Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA (A Grothey MD); Digestive Oncology, Leuven Cancer Institute, University Hospitals Leuven and Department of Oncology, KU Leuven, Belgium (Prof E Van Cutsem MD); Medical Oncology, San Martino Hospital, Genoa, Italy (A Sobrero MD); The Falk Opedale Niguarda Ca' Granda, Milan, Italy (S Siena MD); Department of Medical Oncology, University Hospital,

grown factor (VEGF; bevacizumab), in patients with inhibition of tumour angiogenesis (VEGF-R1 also known as

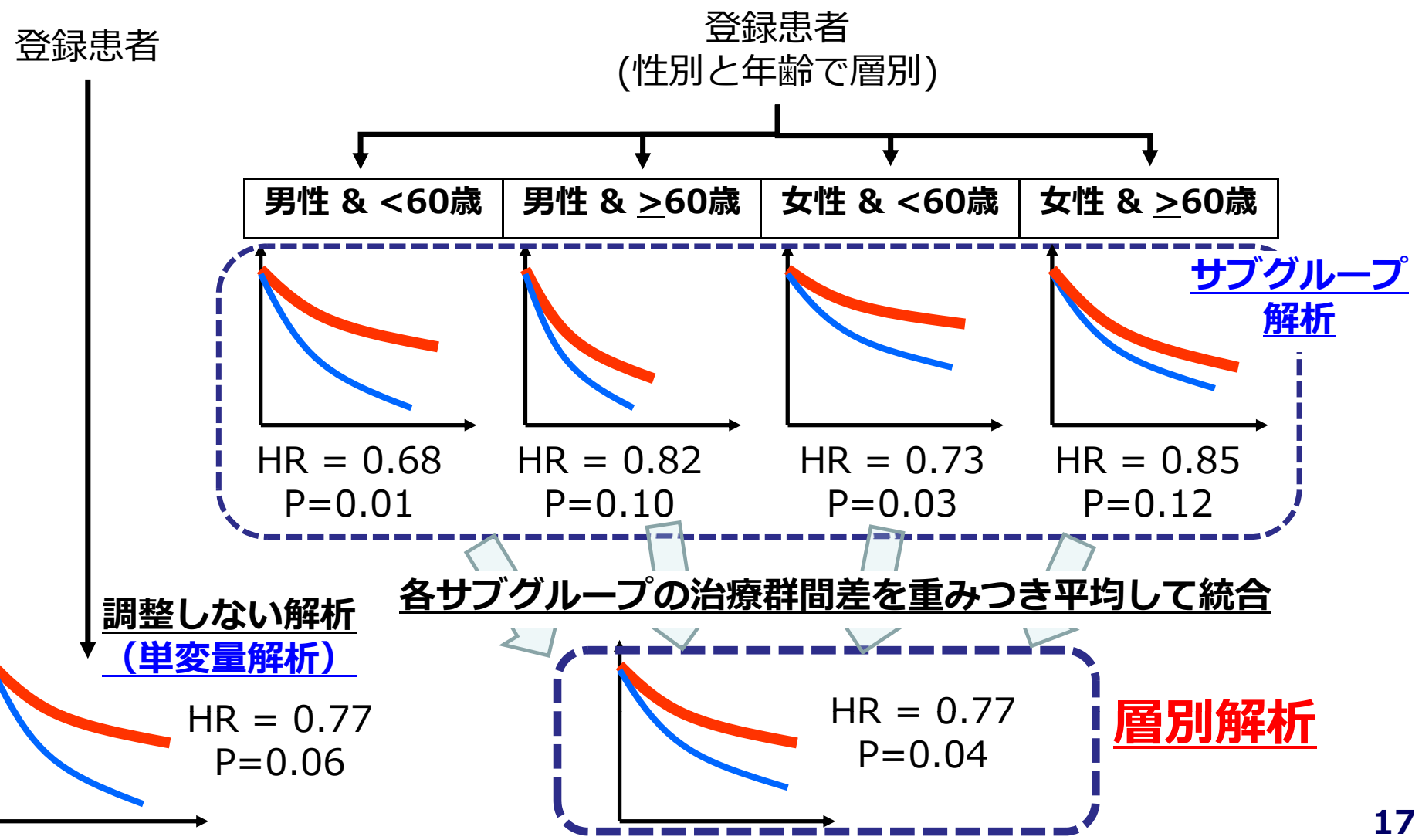
層別ログランク検定
(層別解析)

Centre Oscar Lambret, Paris, France; Medical oncology, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain; Department of Medical Oncology, University Hospital,

www.thelancet.com Vol 381 January 26, 2013

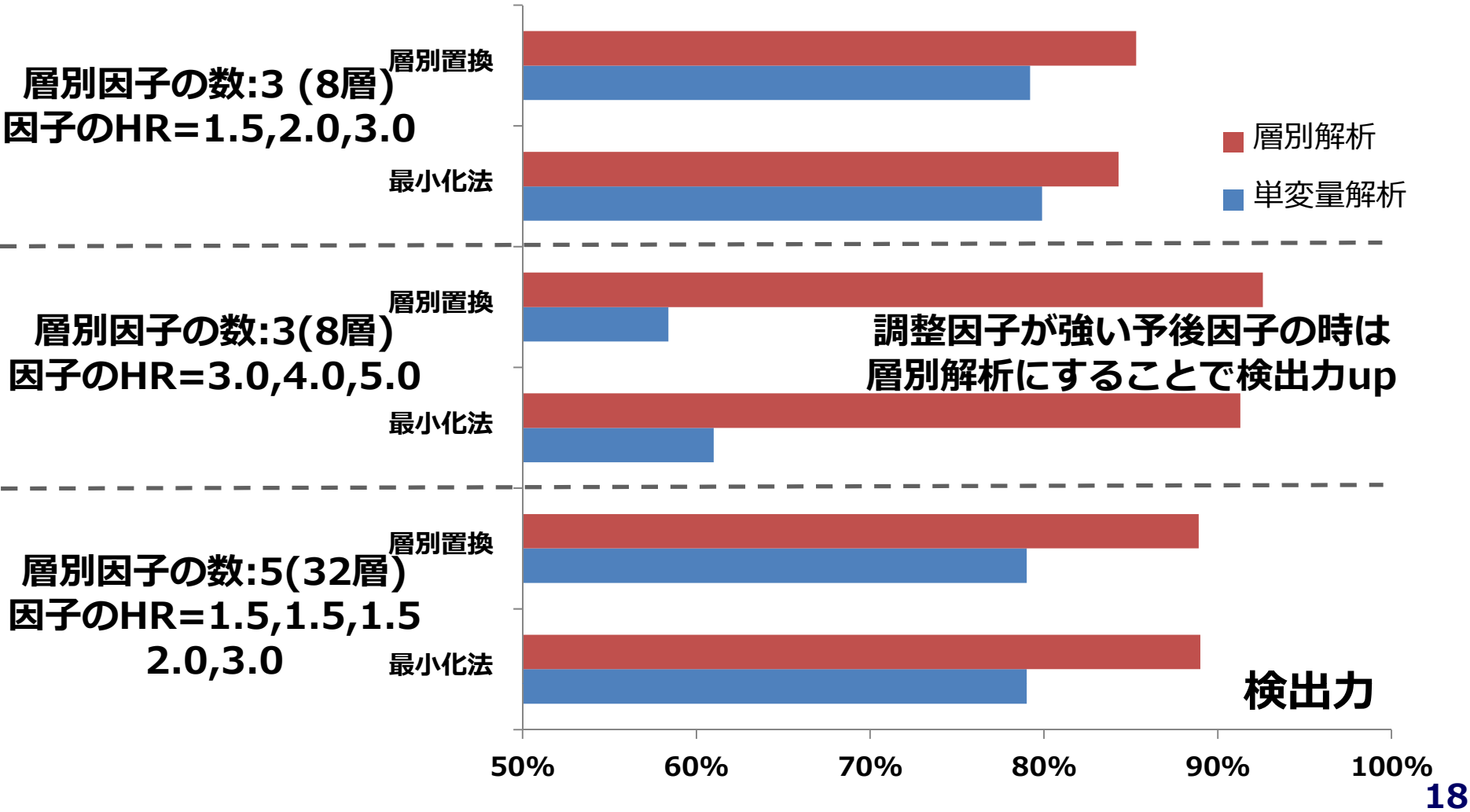
303

層別解析 ≠ サブグループ解析



Crowley, John, and Antje Hoering, eds. *Handbook of statistics in clinical oncology*. CRC Press, 2012. p185-197

割付法によらず,検出力は層別解析> 単変量解析



まとめ

- 層別置換ブロック法と最小化法は異なる方法
 - 層が多すぎる時は最小化法の方が無難
 - 不均等割付の時は層別置換ブロック法の方が無難
 - 最小化法は層別因子内のサブグループ解析は治療群間で比較可能でない
 - どちらを採用するかは試験ごとに検討すべき
- RCTの主たる解析は層別因子の組み合わせを層とした層別解析
 - 層を考慮しない単変量解析と比較して検出力が高い
 - 層別解析 $\neq$ サブグループ解析