

臨床試験

第5回ランダム化とブラインドの方法
臨床統計学/臨床統計学育成コース

2017年5月17日
田中司朗

Clinical
Biostatistics
Course

がん単群II相臨床試験の限界

- 1989年, 大腸癌領域で, ある有望な第II相臨床試験が報告された
- 5FU+インターフェロン α 併用療法を16人に行ない, 腫瘍縮小効果を評価した
 - 腫瘍縮小効果 = 13/16
= 81%
- 本当に有効な治療なのか?

Buyse, Drug Info J 2000

2

Patient No.	Site	Resp.	Dur (mo)	PFS (mo)	Status	Survival (mo)*
1	Liver	NR†	—	—	DWD	6
2	Liver	PR‡	6+	8+	AWD§	15+
3	Lung	PR	6	8	DWD	12
4	Liver, lung	PR	6	8	AWD	26+
5	Liver	PR	2	4	DWD	6
6	Liver, lung	PR‡	13+	15+	AWD	15+
7	Liver, bone	PD	—	—	AWD	11+
8	Bone	PR	11	14	AWD	14+
9	Lung	PR	5+	7+	AWD§	20+
10	Liver	PR‡	15	17	AWD	17+
11	Abd wall	PD	—	—	DWD	2
12	Liver	PR‡	13+	15+	AWD	15+
13	Liver	PR‡	1+	2+	DWDF	2
14	Liver	PR‡	8	10	AWD	12+
15	Liver	PD#	—	—	DWD	1
16	Liver, lung	PR	2+	4+	DWD#	4
17	Liver	PR**	13+	14+	NED	14+

Abbreviations: Resp., response; Dur, response duration; PFS, progression-free survival; AWD, alive with disease; DWD, dead with disease; NED, no evidence of disease; NR, no response; PR, partial response; PD, progressive disease.

*From initiation of therapy.

†Partial complex seizure after first dose of rIFN α -2a; removed from study.

‡Indicates patients with \geq 50% of liver involved with tumor.

§Therapy discontinued because of toxicity.

||Stable for 5 months, then progressive disease.

#Unexplained death while in response.

Died of sepsis while in response.

**Clinical complete response; two lesions were discovered at surgery and excised.

Buyse, Drug Info J 2000

3

その後の21試験の結果

試験の種類	腫瘍縮小効果 (95%信頼区間)	最小-最大
最初の第II相試験	81% (57% to 93%)	—
その後の第II相試験 (15試験)	30% (26% to 35%)	3% to 63%
小規模ランダム化試験 (5試験)	22% (17% to 28%)	6% to 41%
ランダム化第III相試験	20% (16% to 26%)	—

Buyse, Drug Info J 2000

4

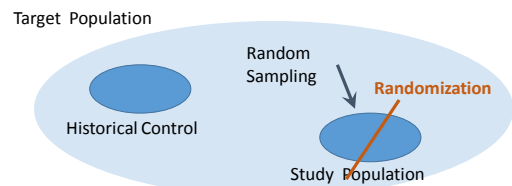
ランダム化を行う理由の一つ: 患者選択によるバラツキ

- がん患者の薬物反応性・代謝能は潜在的に大きくばらついている
- そのため, がん臨床試験において, 腫瘍縮小反応は, 患者選択の影響を大きく受ける
- 第II相試験は検証的とはいえ, コントロールと比較するランダム化第III相試験が必須である

5

ランダム化の意義

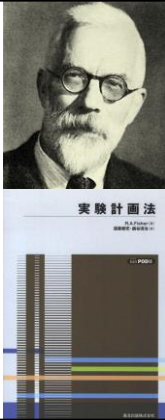
- ランダムサンプリング: 代表性
- ランダム化: 比較可能性



6

ランダム化の意義

- Fisher以前の統計学=大数の法則
 - ランダムサンプリングを行い、サンプルを多く集めれば、平均値は真値に収束
- Fisherは、ランダム化と実験計画の必要性を説いた
 - 交絡を制御し比較可能性を保つ
 - p値などの確率計算の基礎を与える



単純なランダム化では偏りが生じることがある

- 偶然のため、一方の治療の人数が極端に多くなってしまった
- 偶然のため、重要な背景因子が一方の治療に偏ってしまった
- 試験責任医師に、次の患者の割付け結果が予想されてしまい、都合の良い患者を登録するというバイアスが生じてしまった

封筒法を用いた試験で生じた治療A, Bの偏り

施設ID	A	B
6	BBBBBBB	
5	B	
10	BBBBBBBBBBB	
9	BBBB	
3	BBBB	
1	BB	
12	B	
7*		
8	BBBB	
2*	B	
11	B	
4*		

A: 化学療法
B: 化学療法+試験薬
*世話人施設

人数の偏りを調整する方法

- 置換ブロック法 (permuted block)
 - 2~6人の治療AとBの並び (ブロック) を考える
 - AABB, ABAB, ABBA, BAAB, BABA, BBAA
 - ブロックをランダムに並べ、その順番で治療を割り付ける
- バイアスドコイン法 (biased coin)
 - 登録ごとに、治療群間の人数の差を調べる
 - 差が一定数 (1~6人程度) より大きくなったら、偏りが小さくなる方向に、1/2より大きい確率 (3/5~2/3程度) で割り付ける

患者背景の偏りを調整する方法

- 層別ランダム化 (stratified randomization)
 - 割付因子により2~16程度の層を作り、層ごとに独立に (置換ブロックなどを用いて) ランダム化
- 最小化法 (minimization)
 - 割付因子のスコア (周辺和) が小さい方に割り付ける

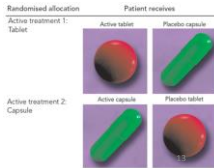
割付因子	水準	A群の	B群の	次の患者の	A群の	B群の
		現時点の人数	現時点の人数		特徴	スコア
年齢	低	10	6	○	10	6
	高	5	9			
施設	a	4	3	○	4	3
	b	6	7			
	c	5	5			
					10+4=14	6+3=9

盲検とプラセボ

- 対象 (一重, 二重, 三重盲検)
 - 患者
 - 治療者
 - エンドポイントの評価者
- 様々な工夫
 - ダブルダミー
 - シヤム手術
 - Prospective randomized open blinded-endpoint (PROBE)
 - 緊急用キー



Figure 1: The authors: double blinded versus single blinded



Key words & further reading

- ランダムサンプリングとランダム化 (randomization)
- ランダム化の方法
 - 置換ブロック法 (permuted block)
 - バイアスドコイン法 (biased coin)
 - 層別ランダム化 (stratified randomization)
 - 最小化法 (minimization)
- 一重, 二重, 三重盲検 (single, double, triple blind)