

臨床試験におけるリスクマネジメント

Risk Management in Clinical Trials

- 臨床試験における リスクと試験統計家の責任
- リスクマネジメントのために開発したソフトウェアの紹介

SUGI-J 2001, July 26 2001
竹内雅子, 肥田英明, 田崎武信

1

臨床試験における リスクと試験統計家の責任

*Sponsors' Risk: The probability of concluding that
a drug is useless given that it is, in fact, useful.
From Senn (1997)*

- 臨床試験のリスク
開発薬剤の効果・効能を証明できないこと
- 臨床試験の試験統計家の責任
統計的側面に責任をもつ
試験のリスクを見積もる責任

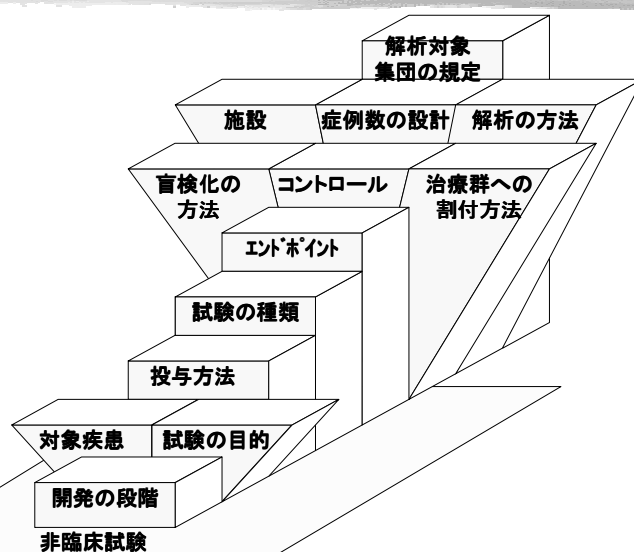
2

開発薬剤の力を存分に発揮させる環境作り

- 効果サイズ: 効果・効能の違い
 $f(\text{開発薬剤の力}, \text{環境})$
- 試験統計家の責任
開発薬剤の力を存分に発揮させる環境作り

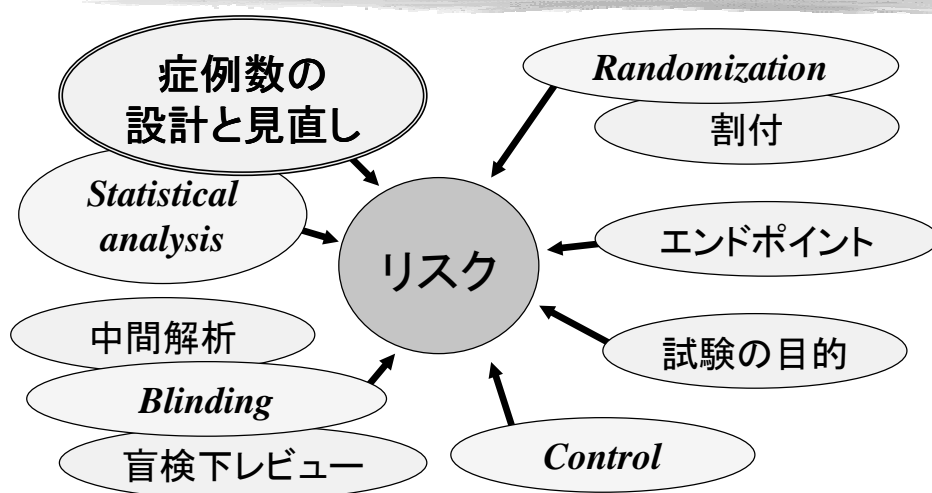
3

臨床試験デザインの立案に必要な諸種の要件



4

臨床試験におけるリスク



5

検出力 $1 - \beta$ と有意水準 α

- 試験のリスク: 検出力 $1 - \beta$ で測定
- 審査機関 → 有意水準 α
製薬会社 → 検出力 $1 - \beta$

6

検出力 vs 有意水準, 効果サイズ, 症例数

*Power calculation: a guess masquerading as mathematics.
From Senn (1997)*

$$1 - \beta = f(\alpha, \Delta, N)$$

$1 - \beta$: 検出力

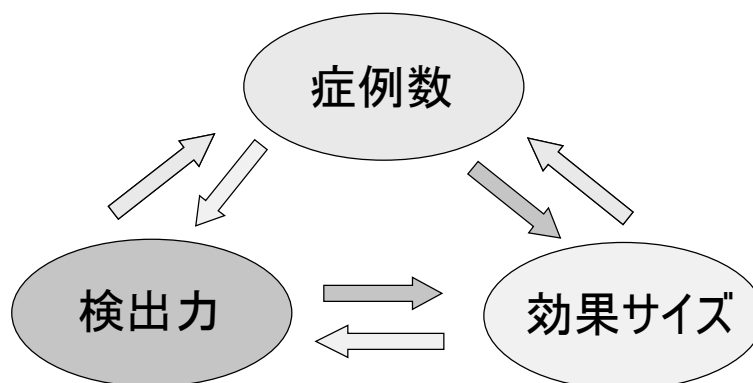
α : 有意水準

Δ : 効果サイズ

N : 症例数

7

検出力 vs 有意水準, 効果サイズ, 症例数



8

α よりも $1 - \beta$, 推定ベイス よりも 検定ベイス

■ α よりも $1 - \beta$

■ 推定ベイス よりも 検定ベイス

推定ベイスは $1 - \beta$ を0.5に設定したことと同じであるということを忘れやすくなる

9

効果サイズの不確実性とその見積もり

■ 試験統計家は効果サイズと症例数の関係を注意深く観察すべきです.

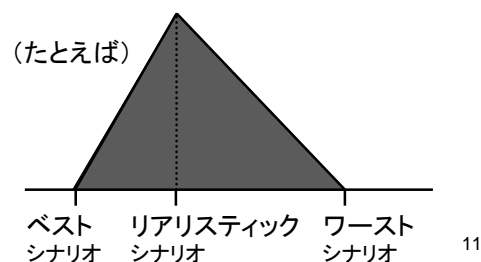
■ しかし, 効果サイズを事前に正確に見積もることは不可能です.

■ それでも, おおよそは見積もることができます.

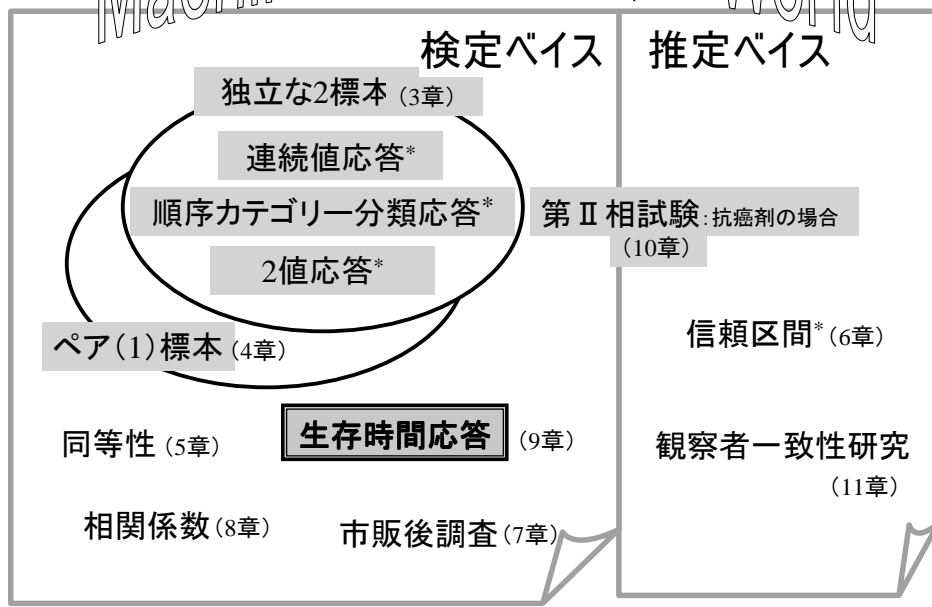
10

シナリオ分析と3角分布

- おおよそと症例数の関係を把握するためのソフトウェアを開発しました.
- おおよそを規定するために, 3角分布を採用しました.



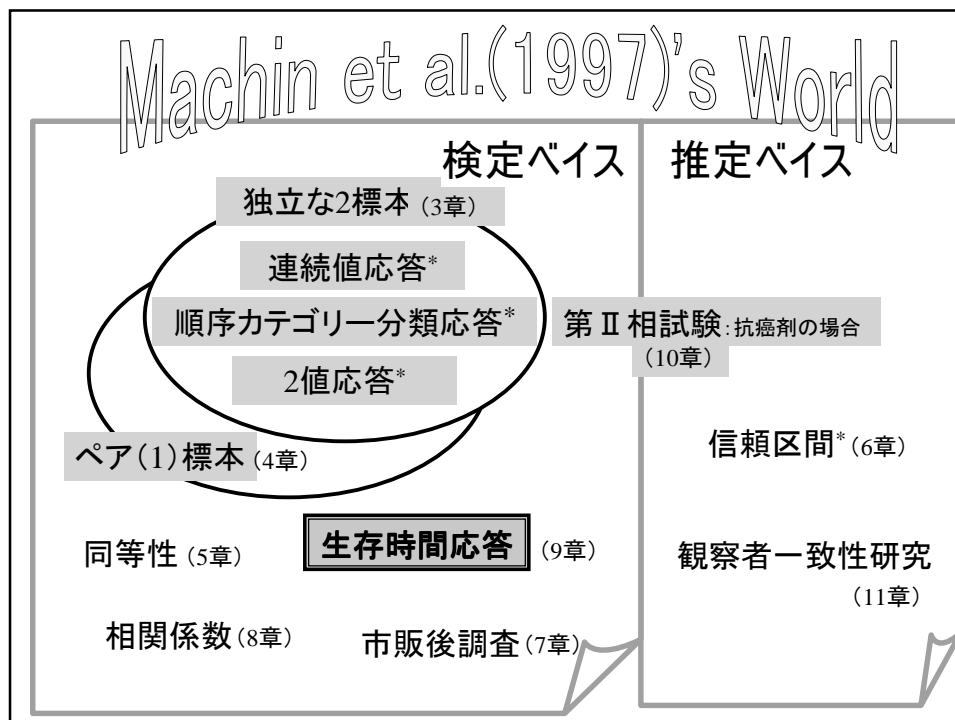
Machin et al.(1997)'s World



Survival Analysis: From Senn (1997)

*The analysis of 'time to event' data in particular, but not exclusively, where the event is death. A common feature of such data is that they are very skewed and that there are many censored values. **Survival analysis is one of the single most important topic in medical statistics, although its importance to pharmaceutical statistics is, because of the nature of the trials usually run in drug development, relatively less important than contents of standard textbooks on medical statistics might suggest.***

13



ログランク検定を利用して，事象生起までの時間の分布を
2つの治療法の間で比較する試験

必要な症例数 N *From Freedman (1982)*

$$N = \frac{(1 + \varphi)E}{(1 - \pi_C) + \varphi(1 - \pi_T)}$$

π_T : 新薬での生存率 π_C : 対照薬での生存率

E : 必要な全事象数

φ : 対照薬に1としたときの新薬への割り付け比率

15

ログランク検定を利用して，事象生起までの時間の分布を
2つの治療法の間で比較する試験

必要な全事象数 E

$$E = \frac{(\varphi\theta + 1)^2 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\varphi(1 - \theta)^2}$$

φ : 割り付け比率

θ : 新薬のハザードを λ_T , 対照薬のハザードを λ_C としたときの
ハザード比 $\theta = \lambda_T / \lambda_C$

α : 有意水準

$1 - \beta$: 検出力

$z_{1-\alpha/2}$: 標準正規分布の下側100 (1 - $\alpha/2$) パーセント点

$z_{1-\beta}$: 標準正規分布の下側100 (1 - β) パーセント点

16

ログランク検定を利用して、事象生起までの時間の分布を
2つの治療法の間で比較する試験

ハザード比

$$\theta = \frac{\lambda_T}{\lambda_C} = \frac{\log \pi_T}{\log \pi_C}$$

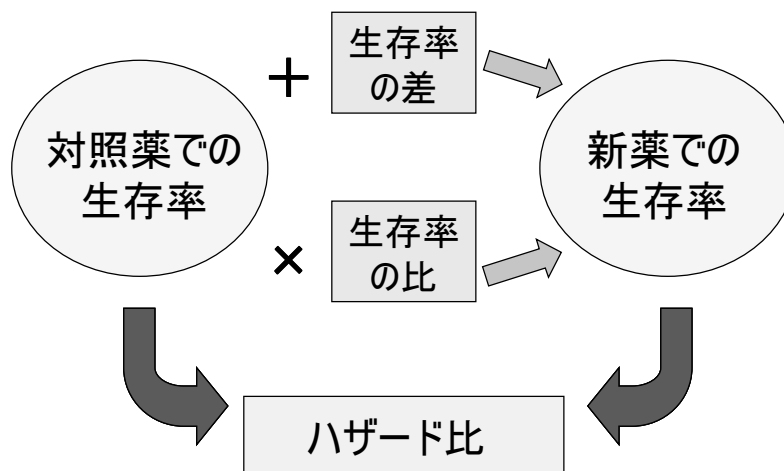
λ_T : 新薬でのハザード λ_C : 対照薬でのハザード

π_T : 新薬での生存率 π_C : 対照薬での生存率

$$\pi_T = \exp(-\lambda_T) \quad \pi_C = \exp(-\lambda_C)$$

17

ハザード比の規定



18

SASプログラムの紹介

```
/* 台形(3角形)の確率密度をもつ乱数を生成するマクロ */
%macro g_tra(a,b,c,d,n,x,o_dsn);
data &o_dsn;
    : (略)
%mend g_tra;
/* 必要症例数の不確実性を表現するマクロ */
%macro sim(a1,b1,d1,a2,b2,d2,n,alpha,beta,fai,case,test);
%g_tra(&a1,&b1,&b1,&d1,&n,ransu1,out01);
%g_tra(&a2,&b2,&b2,&d2,&n,ransu2,out02);
data ss01; merge out01 out02; run;
    : (略)
%mend sim;
/* あるひとつの実行例 */
%sim(0.125,0.15,0.22,1.5,1.8,2,1000,0.05,0.20,1,3,1);
```

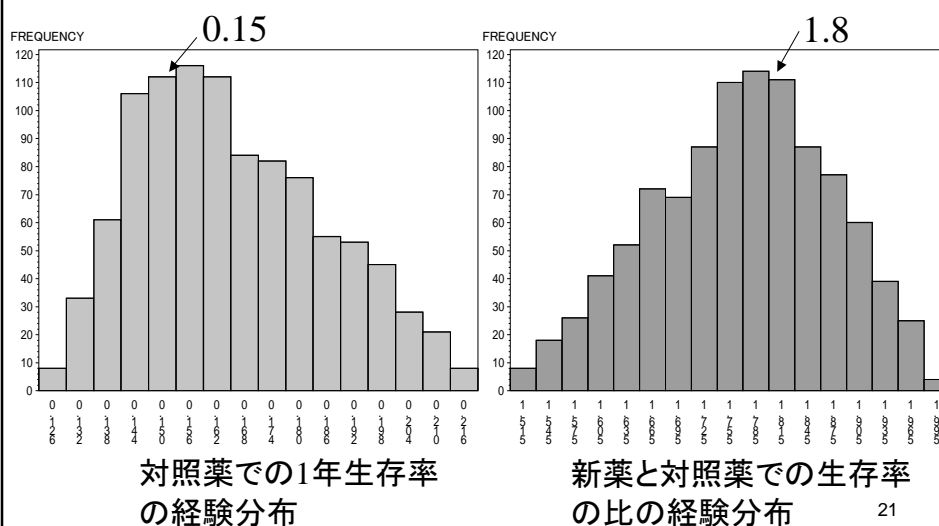
19

架空の例

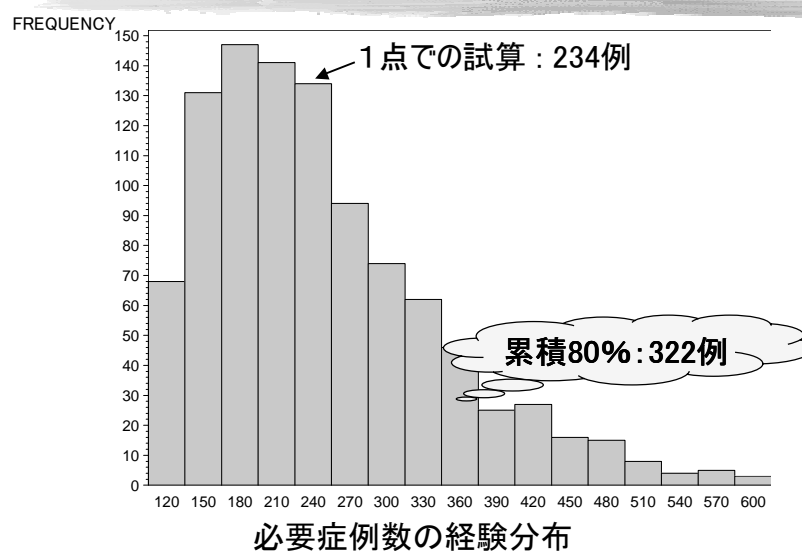
- 対照薬での1年生存率:
0.15をピークに0.125から0.22の範囲
- 新薬と対照薬での1年生存率の比:
1.8をピークに1.5から2の範囲
- 検出力 : 80%
- 片側検定サイズ : 5%
- 割り付け比率 : 1対1
- シミュレート回数 : 1000回

20

開発したソフトウェアの例示 ①



開発したソフトウェアの例示 ①



PH-Clinicalへの展開①

- SASプログラムにGUIをもたせる
- SASプログラムをパラメタのみで管理する

23

PH-Clinicalへの展開②: ハザード比の規定



24

PH-Clinicalへの展開③

事象追跡試験における症例数の設計

対照薬での生存率

△角形の下側点: 0.1

△角形の中心点: 0.125

△角形の上側点: 0.2

新薬と対照薬での生存率の比

△角形の下側点: 1.3

△角形の中心点: 2

△角形の上側点: 2.4

シミュレート回数: 1000

α: 第1種の過誤率: 0.05

β: 第2種の過誤率: 0.2

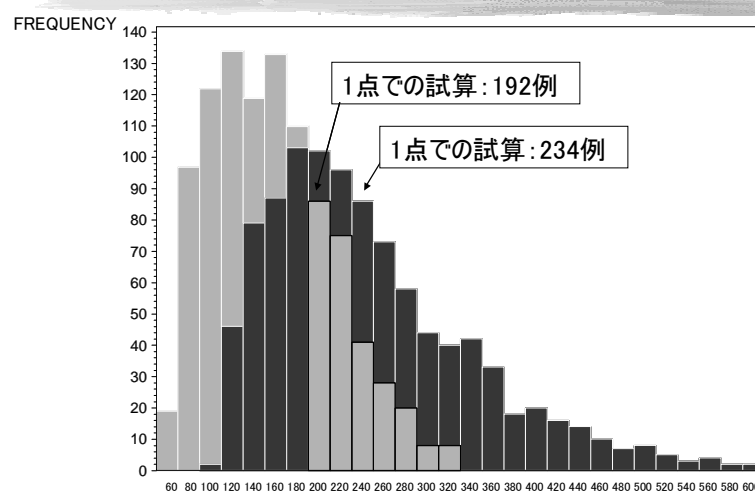
割り付け比率: 1

検定の種類: ☒ 片側 ☐ 両側

Run

25

開発したソフトウェアの例示②



必要症例数の経験分布

26

必要な症例数の設計における従来の方法との比較

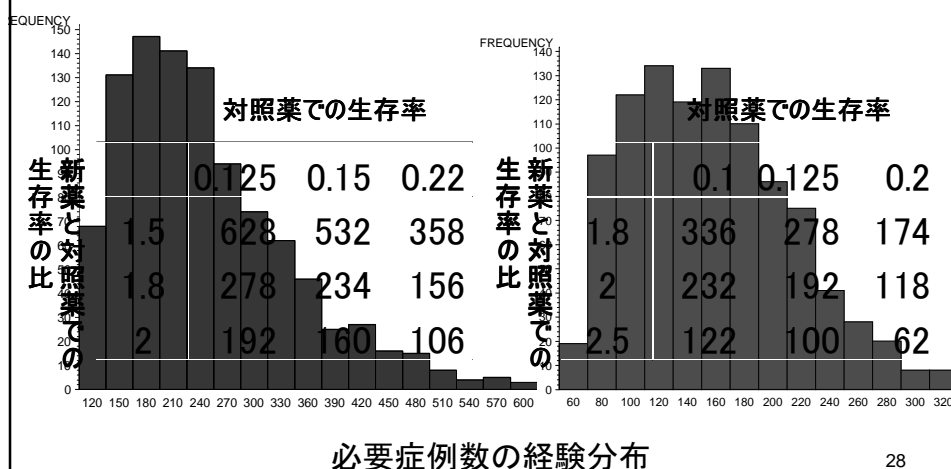
➤ 1点での試算：234例（あるいは192例）

➤ 格子点での試算

新薬と対照薬での 生存率の比		対照薬での生存率			新薬と対照薬での 生存率の比		対照薬での生存率		
		0.125	0.15	0.22			0.1	0.125	0.2
新薬と対照薬での 生存率の比	1.5	628	532	358	新薬と対照薬での 生存率の比	1.8	336	278	174
	1.8	278	234	156		2	232	192	118
	2	192	160	106		2.5	122	100	62

27

必要な症例数の設計における従来の方法との比較



28

本日のまとめ

- 臨床試験におけるリスク, 試験統計家の責任
- α よりも β , 推定ベイスよりも検定ベイス
- SASプログラムとPH-Clinicalへの展開

➤ 今後の課題

- Machinらの世界に私たちのコンセプトを付加した統合システムをPH-Clinicalシステムのうえで実現すること
- 検出力の不確実性を検討する機能を追加すること

29