

早期中止

Early Stopping

And so this is Xmas for black and for white, for yellow
and red, let's stop all the fight.

--- John Lennon

QUESTION

「安全性データ・モニタリング委員会 data safety monitoring board (DSMB)の役割を教えてください。」

THEORY

特に臨床試験の間、治療効果あるいは副作用をモニターするため安全性データ・モニタリング委員会 data safety monitoring board (DSMB) を設置する。1つの研究に対して2人の医師と1人の統計学者といった組み合わせが多い。

一般的には半年ないしは1年毎、あるいは100例毎などに行なわれる。また中間解析の結果、効果、あるいは副作用がいずれかの群に多いが、まだ早期中止をする段階にはない場合、3カ月後など状況に応じて開催する場合もある。先に述べたようなことを中間解析で行なうが「効果判定に関しては保守的に」「毒性に関しては自由に」が原則である。副作用、毒性から研究中止の判断を下すときには、もっぱら経験的なものからであり、統計学的判断は介在しない。つまり、仮に1例でもきわめて重篤な問題が発生し、今後も同副作用が発生すると考えられる場合は中止することもあり得るということだ。試験早期中止に関してはDSMBが判断し、倫理委員会および研究責任者に中止を示唆する。最終的には研究責任者が中止を決断するわけだが、DSMBのコメントは重視しなくてはならない。

α -error とは、本当はその新薬が対照薬と同じで何も効果がないのに、薬が効くと誤って宣言してしまう確率で、頻回に中間解析を行なえば行なう程、 α -errorが高くなる。そのため効果をみる場合には中間解析の回数は少なくするべきである。しかし、最後まで解析をしなければ、重大な副作用が累積しているかもしれない。逆に、早期に優劣がついていたのに、その判断が遅れることも問題となる。例えば標準薬では50%の死亡率のところ新薬で45%に下げることができると計算して研究を開始したとする。中間解析を1度も行わず、5年の研究を終え解析したら、死亡率が新薬群で25%であ

ったとしよう。そして研究開始後 2 年で有意な差がついていたとすると、3 年目以降に標準治療に振り分けられ死亡した患者さんの半数は新薬を使われていれば死なずに済んだかもしれない。つまり、安全性面の配慮からだけではなく、予想以上に効き過ぎてしまう場合にも倫理的な問題が発生する。

では、中間解析の際、p 値がいくつ未満のとき効果ありとして途中で試験を中止すべきだろうか⁽²⁾？

予定解析数	中間解析	Pocock	O'Brien-Fleming	Peto
1	中間解析なし		0.05	
2	1	0.029	0.005	0.001
	2 (最終)	0.029	0.048	0.05
3	1	0.022	0.0005	0.001
	2	0.022	0.014	0.001
	3 (最終)	0.022	0.045	0.05
4	1	0.018	0.0001	0.001
	2	0.018	0.004	0.001
	3	0.018	0.019	0.001
	4 (最終)	0.018	0.043	0.05
5	1	0.016	0.00001	0.001
	2	0.016	0.0013	0.001
	3	0.016	0.008	0.001
	4	0.016	0.023	0.001
	5 (最終)	0.016	0.041	0.05

Pocock はイギリスの統計学者で、「中間解析でも最終解析でも同じ p 値でよい、ただし中間解析の回数で p 値は異なる」としている。O'Brien-Fleming 法は「人数が少な

い時はどうしても α -error を起こしやすいので保守的な p 値、すなわち、1 回目の中間解析では有意水準 (p 値) を相当小さく、そして試験が進行するにつれて有意水準 (p 値) を大きくしていく」としている。そして Peto は「中間解析での p 値カットオフは 0.001、最終解析は 0.05 とし、中間解析の回数にはよらない」とする立場をとっている。

P 値が「検定の回数」と「対象人数」に影響を受けることを考えると O'Brien-Fleming 法が最も理にかなっている。しかし、試験開始前に何回中間解析を行うか決め難い場合には Peto 法が無難である。いずれにしても試験開始前に中間解析を行うか否か、中間解析を行うとしたらどの解析法を用いるかを決めておくべきである。

EXAMPLE AND EXERCISE

Example 1: CARET: β -Carotene and Retinol Efficacy Trial

疫学研究および実験研究の結果より β -Carotene/Retinol が肺ガン発症を予防するのではないかと期待されるようになった。そこで、ヘビースモーカーおよびアスベスト曝露者の肺がんハイリスク者、18,314 人を対象に β -Carotene 30mg および Retinol(Vitamin A)25,000IU を内服する active 群と偽薬を内服する placebo 群にランダムに振り分け、二重盲検化して肺がんの発生率について比較した。ところが予想とは裏腹に、肺がん発症率、死亡率、肺がんによる死亡率が placebo 群と比較して active 群で多くなってしまったので、当初予定された 5 年の研究期間を待たずして 21 カ月早く終了となった。

本研究は 354 人の肺がん発生、824 人の死亡が発生すれば、比較 2 群間で差がでると考えた。そのためには 67,449 人年が必要で、ほぼ同時期に登録(entry)できるとすれば、5 年半の追跡(follow-up)が必要と考えられた。論文中にはないが、単純計算すると 12,263 人が必要。実際には 18,314 人が entry されたが、逆算すると、研究計画時、およそ 3 人に 1 人は追跡不能(loss to follow)になることを見込んでいたのであろう。しかし、実際のところ追跡率は 98%であり、極めて質の高い研究であった。

中間解析は 2 回を予定し、O'Brien-Fleming 法に基づき、primary endpoint である肺がん発症率が比較 2 群のうちどちらかで有意に多かったとき試験を早期に中止する。その際のカットオフは以下のように設定した：1 回目 $P < 0.0006$ 、2 回目 $P < 0.007$ 。

結果は以下である。

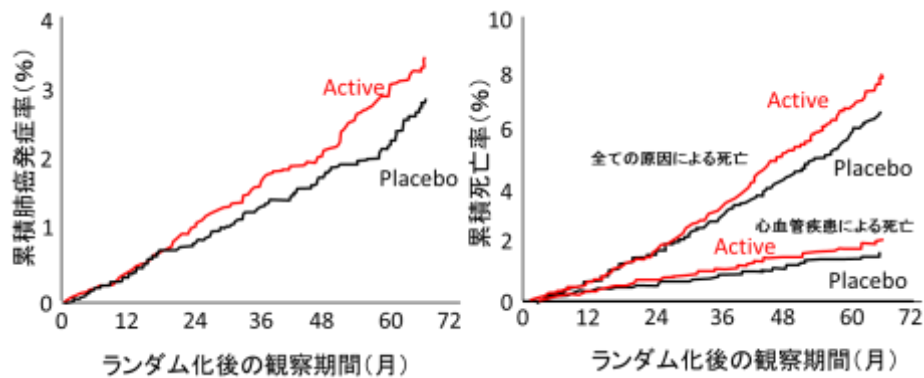
肺がん発症リスク：RR 1.28, 95%CI 1.04 to 1.57, $P = 0.02$

* 肺がん以外の癌によるリスクの明らかな増加は無かった。

全ての原因による死亡リスク：RR 1.17, 95%CI 1.33 to 1.57

肺がんによる死亡リスク：RR 1.46, 95%CI 1.07 to 2.00

心血管疾患による死亡リスク：RR 1.26, 95%CI 0.99 to 1.61



図をみて判るように、placebo 群（黒線）より active 群（赤線）

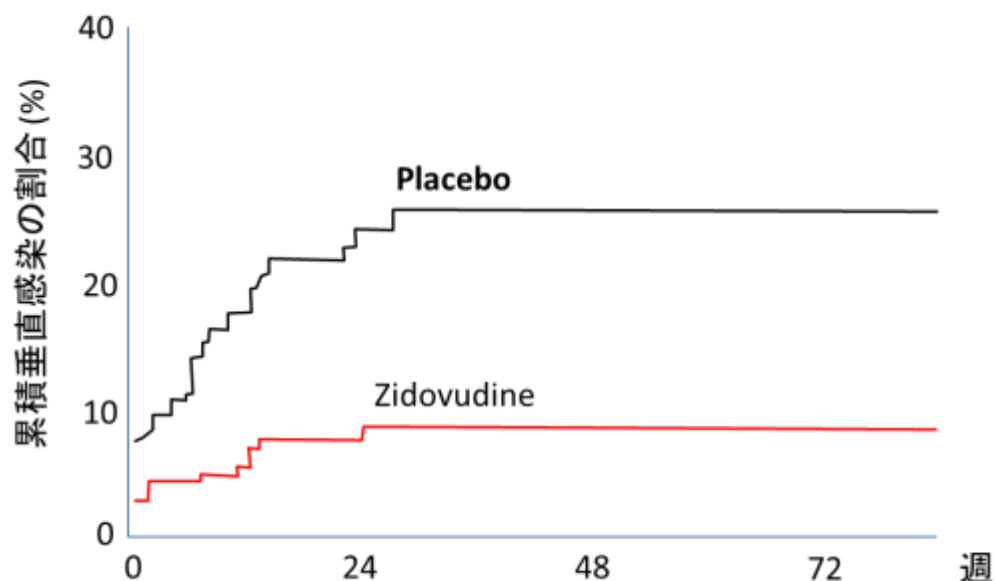
本来は active で肺がんの発症を予防できると期待されてはじまったものであったが、結果は逆にでた。1994年に β carotene で肺がん発症が増える可能性がフィンランドの研究グループが報告⁽²⁾したことも研究中止を余儀なくされた要因であろう。5年半の予定が、前倒しの4年で中止となった。予想とは逆の結果で早期に中止されたケースである。

Example 2:

エイズ患者数を減らすためには、母子間の human immunodeficiency virus(HIV)垂直感染を減らすことが重要である。未治療の HIV 感染妊婦に zidovudine を投与して児の HIV 感染を抑えられるかを二重盲検ランダム化プラセボ比較試験で検討した。生後 18 か月までに HIV が検出されれば結果（エンドポイント）発生ありとする。研究段階では、（どれくらいの予防効果を期待したかは不明であるが）636 母子の登録が必要と計算された。O'Brien-Fleming-3 回解析を予定されたが、最初の中間解析で P 値が 0.00006 となり、 $P=0.0005$ を大幅に下回ったため 477 例の登録段階で中止となった。

れたということだ。第 1 回中間解析の段階で zidovudine 群では 1 年以上経過を追えた児 83 例中 7 人で HIV 陽性 (8.4%)であったのに対して、placebo 群では児 89 例中 20

人で HIV 陽性 (22.5%)であった。



Kaplan-Meier 生存曲線で 18 カ月時点での HIV 陽性例は zidovudine 群で 8.3%(95%CI: 3.9~12.8%)、placebo 群で 25.5%(95%CI: 18.4~32.5%)と予測された。8.3/25.5=32.5%であり、67.5%の発症が予防されたことになる。Placebo 群に振り分けられた 149 例中 38 人(25.5%)、一方、zidovudine 群の 150 例中 12 人(8.3%)が 18 カ月までに HIV 陽性になることが予想される。その差は 26 人だ。つまり Placebo 群に振り分けられた妊婦 149 人全員に zidovudine を投与していれば、26 人の HIV 感染を減らすことができたという見方もできる。

この研究を中間解析せずに予定対象人数 636 人を 18 カ月まで経過観察していたらどうなっただろう。Placebo 群に振り分けられた 318 例中 81 人(25.5%)、一方、zidovudine 群の 318 例中 26 人(8.3%)が 18 カ月までに HIV 陽性になることが予想される。その差は 55 人だ。つまり Placebo 群に振り分けられた妊婦 318 人全員に zidovudine を投与していれば、55 人の HIV 感染を減らすことができたという見方もできる。つまり、中間解析をしたことにより 29 人の HIV 感染児を減らすことができたというわけだ。

研究計画段階で zidovudine の垂直感染予防効果をもう少し正確に予見できなかった

のだろうか？本研究の参加者登録は 1991 年 4 月から始まっており、1993 年 12 月、477 例の登録が成された時点で終了している。第 I 相臨床試験（安全性と薬物動態）が誌上発表されたのが 1993 年であることを考えると、やむを得なかったのかもしれない。一方で、第 I 相臨床試験の結果を待たずして本試験が開始され、第 II 相の臨床試験を経ないまま第 III 相臨床試験が開始されている。妊婦が zidovudine を内服した際の奇形に関するデータもほとんど無い状態だったので、妊娠初期は対象から除外された。

本研究中止後の 1994 年 9 月 4 日時点、zidovudine 群 200 例、placebo 群 200 例の段階での続報が 'Note added in proof' という形で示された。結果は zidovudine 群で 7.9%、placebo 群で 27.7% の HIV 感染を認めており、さらに両群の差が広がった形だ。

SUMMARY

結果を発生した **case** と、結果を発生していない **control** を選び、それぞれにおいて **exposure** を調査し、比較する。

MY THOUGHTS

My thoughts : 予想外の結果がでたときこそ新発見のチャンスである。

「その治療法あるいは予防法が有効か否か？」が判らないから臨床試験を実施する。そこにランダム化が許される倫理性があるはずだ。一方で、「**active** 群が **placebo** 群に比べてこの程度効くはずだ」と仮定して、試験で結果を得るのに必要な対象数を研究計画の段階で算出する。これは矛盾ではないか？第 II 相試験などで、薬の効果を予想できる場合はいざ知らず、パイロット試験が無い場合には、結果について予想不能だ。特に二重盲検試験の場合には **DSMB** 以外どれくらい有効なのか、逆に有害事象が多いのかが判らないため、その役割は極めて重要である。

ANSWER TO THE QUESTION

安全性データ・モニタリング委員会は研究者とは独立した立場で研究を中止することができる。副作用が多く出ている場合、効果が予想以上に早くでた場合などは中止を勧告できる。そのためその任は極めて重要だ。

REFERENCES

1. Omenn GS, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.*;334:1150-5.
2. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:1029-35.
3. Kelly HW, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med.* 2012;367:904-12.
4. Jolly SS, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy *N Engl J Med* 2015;372:1389-1398.
5. O'Sullivan MJ, et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1510-6.