

うな対照治療群の選択や、その正当化の特定に役立てる。

文献レビューについては、疾患の背景をできるだけ詳細に記述することが必要である。患者数、自然暦、予想される効果等について国際的に標準とされるピア・レビューされた医学雑誌の総説や国内外の標準的教科書を示すとともに、わが国での morbidity , mortality についての臨床疫学的データを入手するなど、承認後に適応となることが想定される患者数がわかるように、バイアスの少ない記載をする。

交絡因子：医療機器の有効性及び安全性を評価する際に、医療機器以外の要素が結果に影響することがある。例えば医師のその機器に対する習熟度や患者の重症度などが考えられる。これらの要素のことを交絡因子と言う。そこで、これらの要素に関して比較群で似させることが重要となる。もし、一方の群で重症例が多いなど分布に偏りが見られた場合に交絡が生じていると言う。交絡を防ぐには、一つには無作為割付が考えられる。その他、交絡因子で層別して解析し、それぞれの結果を併合するといった解析法も考えられる。

#### 4. 臨床試験の目的

臨床試験計画書には、臨床試験の仮説と目的、臨床試験機器の対象となる被験者集団を明確に特定する。その記述には適宜下記の事項を含む。

a) 検証すべき医療機器の使用範囲及び意図する性能および仕様。

注1 これらには、表示（ラベリング）、使用説明書などとともに、意図する使用方法、医療機器の効能、効果などに関する明白な文書を示すことが必要な場合もある。

注2 長期間の機器の影響の判定が現在の臨床試験の目的の一部となるか否かについて明確に記述する。

b) 評価されるべきリスク及び予想される有害事象、不具合など。

c) 検証的試験の場合には臨床試験から得られたデータで統計学的に検証すべき仮説を特定すること。

#### 5. 臨床試験のデザイン

臨床試験の科学的完全性と試験データの信頼性は実質的に臨床試験のデザインの良否に依存する。臨床試験のデザインの説明には下記の事項を含める。

注 臨床試験のデザインに関しては、事前に良く統計家に相談すること。また、試験計画

書には下記の事項を記述する。

a) 主要及び副次エンドポイント、それを選択した理論的根拠。

(用語) 主要エンドポイント

臨床試験の主目的を評価するための主要な指標

(用語) 副次エンドポイント

主要エンドポイントに加えて臨床試験のその他の目的を評価するための指標。

b) 被験者選択の際の選択基準

c) 被験者選択の際の除外基準。

(参考) プロトコルの妥当性の検討に際し、被験者選択の基準、除外の基準を客観的に規定する必要がある。

d) 実施する試験の種類

(参考) (例えば、対照群の有無及び対照群がない場合にはその根拠など、また、対照群がある場合には、二重盲検あるいは非盲検比較試験、並行群間試験、あるいは交叉試験、既存対照試験の有無、ペイズ流の評価を伴う逐次試験の有無など) とその選択をした理論的根拠、の記述。非盲検のランダム化比較試験は実施可能であるが、その際にはバイアスを排除するような評価指標を用いること。比較試験の際には対照群となる機器あるいは対照手技、それらを対照としたことの根拠、割付を行なう場合にはその割付方法の手順。バイアスを最小化又は回避するための手段に関する記述。

e) 試験期間 (組み入れ期間)

医療機器の臨床試験に関しては、一時的使用を行う機器に関しては、その機器の使用前観察期間、使用期間、使用後追跡期間、長期間使用するものあるいは装着したまま患者が社会復帰するような機器の場合にはその機器の使用前観察期間、使用期間、追跡期間などについて記述する必要がある。

(用語) 組み入れ期間

募集に続いて同意に基づいて被験者がインフォームドコンセントフォームに署名し、研究対象の一部と見なされた時点から臨床試験の対象からはずした時点までの期間 (臨床試験機器を植え込んだ場合はその追跡期間も含む)。

(用語) 募集

臨床試験への登録に相当と考えられる被験者を選定するプロセス。

(参考)

有効性・安全性のエンドポイントの設定、使用期間、対照群設定の必要性等について、十分な医学的な議論が必要である。既存の医療用具との類似性が高いものから、薬物療法

や手術との比較が必要となるものまで様々である。審査のためには最低限の試験でよい場合もあれば、比較試験で優位性あるいは非劣性を証明する必要性の高い場合もある。また、疾患に対してその機器がどのような効果が期待されるのか、真のエンドポイントは何か、良い代用エンドポイントは存在するか、科学的に議論する必要がある。

f) エンドポイント評価のために選択した測定および観察項目とその科学的根拠。

g) それらの項目を評価、記録、及び分析する方法とその時期。

h) 被験者が試験期間中に受ける処置の記述。処置手順の詳細を含み、同様に医療機器の使用前観察期間、使用期間、使用后追跡期間、長期間使用するものあるいは装着したまま患者が社会復帰するような機器の場合には、追跡期間に使用される他の医療機器又は医薬品の記述を含む。

i) 被験者に試験を中止させる基準と、中止被験者の取り扱い方法に関する記述。これらの基準を定義し説明する。また、その説明にはいつどのように中止被験者を臨床試験の解析から除外されるのか、これらの中止被験者から収集すべきデータの種類とその時期、および中止被験者の追跡方法を含む。

k) 被験者に試験を中止させる理由を記録する。もし、その中止が安全性の問題又は有効性の欠如である場合は、その被験者は臨床試験の中で可能な限り追跡する。

l) 臨床試験に必要とされる被験者の数、この数を獲得するために必要と予想される期間、使用される医療機器の数、これらの数の正当性(4.8a)項参照)を記述する。多施設共同臨床試験では、それぞれの施設で行う被験者の最低数を明記する。試験結果の妥当性に影響を及ぼす場合は、それぞれの施設で行う被験者数をよく考慮する。

(参考) 従来、医療用具臨床試験においては2施設計60症例という基準が長く用いられてきたが、国外からのReportに示されるとおり、ヒトを対象とした臨床試験の実施にあたっては試験の目的(探索的試験、検証的試験等)を明らかにした上で、有効性・安全性を科学的に評価するための症例数設定根拠を統計的に妥当なものとする必要がある。同等の臨床試験による海外データがある場合には施設数、症例数を縮小することができる場合もある。比較試験ではない場合には、精度ベースの症例数設定も考えられる。統計解析のデザインを検討するのに最適な時期は、試験計画を立てている間であって、試験が終わってからではない。申請者や臨床試験担当医師などと統計専門家を含む審査官とが初期からより高いレベルで意見交換することが、試験の質を向上させ、審査時間を減らし、用具の安全性と有効性に関する有用な情報が得られる可能性を高める。主要評価項目につい

てのイベント発生率をどのような根拠でどの程度と見積もったのか、その結果統計的に必要とされる症例数はどの程度かをプロトコルには記載する必要がある。

注 組み入れ期間が長すぎるために、被験者の登録時期があまりに離れてしまい、データに交絡要因を持ち込むようなことがあってはならない。

m) 有害事象、不具合、その転帰を記録し調査する手順。

n) 医療機器の使用期間、その臨床試験中の特定被験者における追跡期間、及びその正当性。

注 臨床試験の使用期間は、医療機器の性能の現実的なテストになりうるように十分な期間に渡って性能が実証されていること、またその期間中に有害機器作用に関連するリスクの特定と評価ができるようにする。

o) 結果又は結果の解釈にマイナスの影響を与える既知又は予想しうる要因、例えば、被験者のベースライン特性、併用薬、他の医療機器の使用、あるいは年齢、性別、生活様式などの被験者に関連する要因を含む。当該臨床試験においてこれら要因を明らかにする方法、例えば、被験者の選定方法、試験の設計（層化割付法など）又は統計解析法について記述する。

p) デザインの科学性・倫理性を高めるためには、生物統計家の関与が重要である。米国 FDA においては、1993 年に医薬品の審査部門が医療用具の審査部門に対して勧告を行っており（「資料 7: Temple Report」）、考慮すべきである。

q) 倫理面の配慮について、疾患の自然歴や既存治療法の成績など、臨床疫学のデータや文献的調査を踏まえた議論が必要である。

## 6. 有害事象及び有害機器作用

臨床試験計画書には以下の事項を含む。

a) 重篤な有害事象及び重篤な有害機器作用を報告する緊急連絡先の詳細。

b) 予想される有害事象と有害機器作用の詳細。例えば、重篤／非重篤、機器関連／機器非関連、それらの発生率及びそれらの管理に使用される方法。

c) 全ての有害事象及び有害機器作用を、適用される法律に従って、臨床試験依頼者、倫理委員会、所管官庁へ報告する手順の詳細。報告すべき事象のタイプ、機器関連／機器非関連別の記述、報告の時期を含む。

## 7. 統計学的考察

臨床試験計画書には、統計的設計及び仮説の記述と正当性、使用する方法と分析手順を含む。これには以下の事項を含む。

- a) 症例数設定の根拠。これには、使用する検定の有意水準、試験の検出力、対象集団におけるイベントの発生率及び有病率、予想される脱落率について正当性のある記述を含むこと。但し、検証的試験でない許容性検証試験あるいは探索的試験では、統計学的考察が免除される場合もある。

注 臨床経験の初期段階の、例えば、許容性検証研究（探索的臨床試験、Feasibility Study）のような場合は、症例数設定に特別な理由づけをしてもよい。

（参考）解析対象集団：無作為化比較試験の場合には、無作為割付したすべての症例を解析集団にするか（ITTと言う）、一部の大きな違反例を除いた集団にするか（FASと言う）、またはプロトコルに遵守した症例に限定した集団にするか（PPBと言う）を明記すべきである。そうでない試験の場合にも、どのような症例については解析対象から除外するかを基準を明記することが望ましい。

注）詳細についてはICH-E9統計ガイドラインを参考のこと。

- b) もし妥当なら、臨床試験結果に適用される可否の判定基準、及びこれらを正当化する理由。例えば、どの程度の医療機器の数又は医療機器の何パーセントが合格すれば臨床試験の目的を満足させることができるか。

c) 逐次試験の場合には、たとえばベイズ流による臨床試験の中止基準を示す。適用可能な場合は、中間解析に関する規定及び統計学的根拠に則った臨床試験の中止基準。

d) 当初の統計学的計画からの逸脱の報告手順。（当初の統計学的計画からの逸脱は、臨床試験計画書または最終報告書のどちらか適当なところに記述され、正当化する。）

e) 全てのデータを考慮するような手順。欠損データすなわち使用しなかったデータ又は疑義のデータ（脱落と中止を含む）の取り扱い。また必要に応じて、仮説の検証の際に特定の症例を除外することの正当性。患者背景についての記載、主要なエンドポイントに関する解析手法、有害事象・有害機器作用に関する解析手法、事前に想定される層別解析、必要があれば多重性の考慮について記載する。

注 使用する統計ソフトとそのバージョンを示すこと。

f) 臨床試験計画書からの逸脱及び修正

臨床試験計画書からの全ての逸脱は、逸脱の説明と共に記録する。逸脱はその分析と重要性を評価する責任を有する臨床試験依頼者に報告する。当初の統計解析計画からの逸脱は全て、臨床試験実施計画書及び（又は）臨床試験の総括報告書に記載し説明する。

## 8. 試験の中止又は中断

臨床試験計画書では、試験の中止又は中断の基準と取り決めを特定する。中止又は中断は臨床試験全体に適用されることもあるし、1カ所あるいは数カ所の施設に適用されることもある。もし臨床試験が盲検で行われる場合は、キーコードにアクセスし開錠する基準を記述する。該当する場合、臨床試験計画書に中止又は中断時に引き続き、追跡する必要のある被験者を特定する。

## 9. 論文発表方針（必ずしも必須ではない）

臨床試験計画書には、臨床試験の結果を論文発表するか否か、またはどの範囲と条件で臨床試験結果を論文発表するのか特定しておく。

注 全ての結果は学術誌上に論文公開されることが望ましい。

## 10. 承認審査システムとの整合性

医療機器の臨床試験は、薬事法上の承認申請を目的とした臨床試験であることから、試験終了後のプロセスを迅速で円滑なものにするためにも、プロトコルの作成にあたってはあらかじめ総括報告書や申請資料の形式とも整合性を持たせることが重要である。

### 10.1 医薬品承認審査システムとの比較

地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、医薬品臨床試験では既に日・米・欧三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）において「臨床試験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて」（ICH-E3：厚生省薬務局審査課長通知平成8年5月1日薬審第335号）として標準的な方法が示されている。（資料9）それによれば、まず簡潔なサマリーである「概要」に続き、「倫理」、「組織」、「緒言」、「目的」、「計画」、「対象患者」、「有効性の評価」、「安全性の評価」、「考察と全般的結論」、「文献」の順で続いている。これは、基本的には医薬品、医療機器を問わず、臨床試験全般に応用可能な構成であると考えられる。なお、同ガイドラインでは臨床試験の計画について「臨床試験の全般的計画」、「対照群の選択を含むデザイン」、「対象母集団：選択基準、

除外基準、中止」、「治療法：治療法、割付、盲検化、前治療・併用療法、プロトコル遵守」、  
「エンドポイント：有効性及び安全性の評価項目」、「データの品質保証」、「プロトコルで  
計画された統計手法及び症例数の決定」、「臨床試験の実施、計画変更」の順で総括報告書  
に記載することを求めている。

## 10.2 承認申請資料について

資料作成の標準化が必要である。医療機器においては、サマリー・テクニカル・ドキュメント（STED）として、日米等で添付資料概要の作成様式の共通化の作業を行っている。

我が国においては、STEDについて、「医療用具承認審査におけるサマリー・テクニカル・ドキュメント（STED）の試行的受け入れについて」（厚生労働省医薬局審査管理課長通知、平成14年2月1日 医薬審発第0201009号）が示され、その後、現在までその試行的受入期間は2年間延長されている。（資料10）

なお、平成17年4月に施行される改正薬事法かでの承認申請においては、資料概要の作成様式はSTEDに準拠したものとすることとしている。

## 11. 倫理的配慮

### 11.1 患者に対する説明と同意の取得

臨床試験担当医師は臨床試験開始に先立ち、対象となる患者本人に下記の内容について別に定める文書（患者さんへの情報提供文書を含む同意書）に基づいて十分に説明し、患者が内容をよく理解したことを確認した上で、本臨床試験への参加について患者本人の自由意志による同意を、文書にて得るものとする（患者本人が同意の上で、本人が署名不能の場合等に限り代諾者が署名することは可とする）。患者本人が同意能力を欠くと判断される場合には、臨床試験対象とはしない。なお、同意取得日を症例報告書に記録するとともに、実施医療機関独自の規定がある場合を除いて3連複写式の同意書の一部を患者へ手渡し、一部を当該医療機関の定める部署（臨床試験審査委員会等）へ提出し、原本一部を診療記録に貼付して保存する。

<患者への説明内容>

①臨床試験の目的及び方法

②予期される効果及び危険性

③患者が罹患する疾患に対する他の治療法の有無及びその内容

④臨床試験への参加は患者の自由意志によるものであり、患者は臨床試験への参加を随時拒否又は撤回できること。また、拒否・撤回によって患者が不利な扱いを受けたり、本来受けるべき利益を失うことがないこと。

⑤患者の身元を明らかにする記録の秘密は関連法規等に定められた範囲内で保全されること。また、臨床試験の結果公表に際しても、患者の身元は秘密とされること。その他、患

者の人権の保護に関し必要な事項。

理由の如何にかかわらず、口頭での同意取得は行わない。

注1) 同意は観察期開始時点までに取得する。

注2) 同意取得前のデータを使用する可能性のある場合は、その旨説明すること。

注3) 代諾者とは、配偶者、保護者、後見人又はそれに相当する人等、患者と代諾者両者の生活の実質や精神的共同関係からみて、患者の最善の利益を計りうる人。

#### 11.2 GCP 及びヘルシンキ宣言の遵守

臨床試験は「ヘルシンキ宣言（南アフリカ改訂版）」の精神に則り、「医療用具の臨床試験の実施に関する基準（医療用具 GCP）」及び臨床試験実施計画書を遵守して実施する。下記に特に留意点を示す。

（1）臨床試験担当医師は、臨床試験審査委員会で事前調査を受け、その承認を得て臨床試験を実施する。

（2）臨床試験担当医師は、患者の選定に当たって、人権保護の観点から臨床試験に参加を求めることの適否について慎重に検討する。

（3）臨床試験担当医師は、臨床試験依頼者によるモニタリング、監査、臨床試験審査委員会、規制当局及び症例記録報告書等臨床試験に関わる資料の取り扱いにおいて患者個人の機密を確保し、これを患者に保証する。

20031261

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための

科学的方法に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 妙中 義之

平成16（2004）年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究

妙中 義之

### II. 分担研究報告

1. 医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究

妙中 義之

2. 医療機器審査におけるベイズ流アプローチに関する研究

折笠 秀樹

3. 在宅腎機能代行療法用機器の臨床治験

秋澤 忠男

4. 循環器系医療機器に関する検討

許 俊鋭

5. 医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究

富士 武史

6. 医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究

庄田 守男

7. わが国における医療機器の臨床試験の現況と ISO14155—薬事法改正、臨床研究指針と医療機器臨床試験ガイドライン—

佐瀬 一洋

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別刷り

平成 15 年度厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術等リスク評価研究事業）

主任研究報告書

医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究

主任研究者 妙中義之 国立循環器病センター研究所 人工臓器部長

研究要旨 研究初年度、2 年度に作成した各種の医療機器やデバイスなどについてのモデルプロトコルを、より general なものとするために、それらの中での共通事項を抽出して、医療機器の多くが網羅できるようなプロトコル作成のための指針を作るべく研究を進めた。研究の最終年度にガイドラインとしてその成果を纏めた。

A. 研究目的

本研究では、医療用具の臨床試験を実施の準備段階から審査終了に至るまでの全過程に関して、倫理面からの配慮を踏まえつつ論理的に遂行できるよう、実施者、臨床評価者および機関、審査部門などの公正かつ効率的な参加を可能とし、科学的に臨床試験全体の体系を構築することを目的として研究を進める。具体的には、臨床評価に必要な症例数の設定や成績の解析方法、国際的な臨床試験計画 (ISO Clinical investigation plans) との整合性の確保、外国臨床データの利用可能性、などについて承認審査に活用可能な臨床試験ガイドラインの科学的基礎の構築を目指す。

B. 研究方法

以下の研究組織で研究を行った。

妙中義之 国循センター人工臓器部長

折笠秀樹 富山医科薬科大学統計・情報科学  
教室教授

秋澤忠男 和歌山医大血液浄化センター教授

許 俊鋭 埼玉医大第一外科主任教授

富士武史 大阪厚生年金病院整形外科部長

庄田守男 東京女子医科大学循環器内科講師

佐瀬一洋 国立循環器病センター企画専門官

国内、国外の臨床試験の問題点を抽出、解析するとともに、ISO から提案されている医療用具の評価に関しての案について検討する。この際、海外での医療機器開発などにも関与した者とも情報交換を行い、国際性に充分配慮する。その際、医薬品に比べて医療用具の持つ効果や作用機序の多様性、構成要素や構造の複雑性、新規な先進的技術の導入による未知の効果や評価が必要な事項の出現、などに起因する特殊性について十分に配慮する。

C. 研究結果

わが国の医療機器の臨床試験プロトコルを作成するために、多くの医療機器、デバイスに配慮した検討、トランスレーショナルリサーチとして捉えた場合としての検討、企業側からの意見などに基づいて ISO/DIS 14155-2 をさらに改良した雛形作りを行った。ICH-GCP との整合性についても配慮し、治験ガイドラインとして成果を纏めた。

C. 考察

できあがりつつある雛形はわが国の医療機器の臨床試験プロトコルの作成の効率化に有用な指針になりうると考えられた。

平成 15 年度厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術等リスク評価研究事業）

分担研究報告書

医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究

分担研究者 妙中義之 国立循環器病センター研究所 人工臓器部長

研究要旨 研究初年度、2 年度に抽出した臨床試験を科学的かつ効率的に実施するために重要と考えられる事項を基に、わが国での医療機器の GCP に基づいた臨床試験を実施するにあたって臨床試験プロトコールの雛形となる案を作成した。

A. 研究目的

当該医療用具の臨床試験の必要性、臨床試験計画の立案、臨床試験実施者の資格や臨床評価担当者・機関の選定、試験監視者の役割、臨床試験の際に倫理面で配慮すべきこと、その他の必要な文書の提出など、臨床試験を実施するために基本的に必要な事項について総合的に先ず検討する。次いで、その内で今回の研究の重要な目的のひとつである科学的な試験方法の構築のために、臨床試験を遂行するための装置の基本原則、試験の目的、試験方法の立案と分析方法、試験の具体的な方法、試験が適切に行われているかどうかの監視法、臨床試験の実施経過と成績の記録方法、などのあり方について研究する。

B. 研究方法

検討する項目の内、特に、臨床評価に必要な症例数の設定や成績の解析方法、ISO で提案されている Clinical investigation plans の臨床試験計画への反映、外国臨床データの利用可能性について、承認審査に活用可能なガイドラインの提案を図る。研究を効率的かつ具体的に実施するために、最初から医療用具や人工臓器全般にわたって検討するのではなく、時代の流れにも配慮して最近注目され

ている代表的な医療用具の例を挙げ、それについての検討を引き続き行った。その研究成果を全般的な医療用具に拡大して行くとともに外部の研究協力を得る目的で、企業関係者などからの意見も聴取した。これらの成果を基に国などの策定による臨床試験実施の方針に反映する。

C. 研究結果

DRAFT INTERNATIONAL STANDARD ISO/DIS 14155-2 に基づいて、研究初年度以来検討してきた人工心臓、両心ペーシング、整形外科用デバイスなどのモデルプロトコールとの整合性を検討し、わが国の医療機器の臨床試験プロトコールを作成するための雛形作りを検討した。その最終案を別添資料として添付した。

D. 考察

多くの項目について網羅できるプロトコール案が作成できたと考える。これに基づいてプロトコールを作成すれば優れた医療機器の臨床試験のデザインができると考えられる。しかし、技術の進歩や時代の流れを柔軟に反映させて行く必要もあり、適宜改訂を加えて行くことが不可欠であると考ええる。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）分担研究報告書  
医療用具の臨床試験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究

## 医療機器審査におけるベイズ流アプローチに関する研究

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授  
研究協力者 角間 辰之 九州赤十字国際看護大学教授

### 研究要旨

統計学のアプローチには大別して2つある。1つは頻度論アプローチであり、もう1つはベイズ流アプローチである。ベイズ流アプローチでは過去のデータを事前情報として用い、今回の試験データと事前情報をベイズ理論で併合し、事後確率という値を算出する。従来の新薬審査などでは頻度論アプローチしか用いられてこなかった。しかし、医療機器の審査においては少数例で逐次的に実施するということもあり、このアプローチは適しているのではないかと思われた。そこには、事前分布の設定や中止基準の明確化など課題も残されているが、事前分布に対する感度分析や事前の中止基準・使用するモデル明記などを徹底することができれば、中立的な審査は可能であると思われた。

### A. 研究目的

医療機器の臨床評価においてベイズ流 (Bayesian) のアプローチを実施する方法について、事例を踏まえながら包括的に考察することが研究目的である。

### B. 研究方法

EC の統計ガイダンス (Guidance Notes for Manufacturers on Statistical Considerations for Clinical Investigations of Medical Devices, Medical Devices Agency, UK, 1997.)、FDA によるカテーテルアブレーションのためのガイダンス (Clinical Study Designs for Percuta-

neous Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation, FDA Center for Devices and Radiological Health, January 9, 2004.)、心臓弁移植に関するプロトコル (機密資料)、海外の統計関連学会での発表を参考にしながら、ベイズ流のアプローチの適用方法について検討した。

### C/D. 研究結果と考察

EC の統計ガイダンスとは、医療機器の臨床研究のための統計学的考察に関するガイダンスである。症例数設定、主要変数の明記、帰無仮説と対立仮説の明記、第1種の過誤と検出力の設定、脱落やプロトコル逸

脱の考慮などが含まれている。ベイズ流アプローチでは、帰無仮説と対立仮説の明記、第1種の過誤と検出力の設定がなくなる。一方、事前情報の明記、事前情報と試験データを併合する方法が必要となる。

FDA のガイダンスはカテーテルアブレーションにテーマを絞って、主として研究デザインの考察、エンドポイントの設定について詳しく書かれている。症例数については、Statistical justification が必要としか書かれていない。また、症例数設計はこの領域では安全性のエンドポイントに対して一般的であると書かれていた。

両者ともにベイズ流のアプローチについては直接的に言及はしていなかった。ベイズ流自体は別段新しいものではなく、統計学では古くから頻度論 (Frequentist) と相反するアプローチとして主張されてきた。頻度論アプローチというのは、帰無仮説と対立仮説を設定し、2種類の誤りを定義し、それらをコントロール (第1種のほうを通常5%、第2種のほうを通常20%) するような形で症例数を決める方法である。一方、ベイズ流のアプローチでは、過去の情報 (事前確率という) と新規情報とを併合し、そこで興味ある仮説についての確率 (事後確率という) を算出し、中止するかどうかの決断をする。問題視されてきたのは、過去の情報を事前確率として取り込むのが妥当かどうか、さらにはどの程度の確率になったら中止するのがよいか不明瞭などの議論があった。それでは、なぜ医療機器の臨床評価でベイズ流アプローチが注目を今集めているかというと、それは医療機器では少数例しか実施できず、しかも逐次的に評価するのがよくあるためかと思う。また、

同様の機器が過去にある場合が多く、しかも臨床で少しは試されているケースもある。そこで、事前情報としてかなり信憑性のあるものが存在することもあるだろう。

このあと、ベイズ流の臨床評価のプロセスについて簡単に述べ、TransScan の事例と心臓弁移植の事例におけるベイズ流アプローチを紹介し、最後にベイズ流アプローチにより臨床評価するときの留意点を要約しておきたい。

#### ベイズ流アプローチの説明

例として、冠動脈のステントを考える。エンドポイントは Vessel failure とする。過去の情報として、250例に施行して50例が Failure であったとしよう。つまり、失敗割合は20%になる。これは例えば Registry などのデータソースで十分であろう。大切なことは間引きせず、連続的に登録された症例でのデータであることだ。そうでないと、その数値にはバイアスが混入すると思われるからである。今回500例の試験を計画すると仮定する。250例の過去の試験も今回の500例の試験でも、失敗割合は二項分布に従うと仮定する。さらに、失敗割合の Logit 変換した値は正規分布 (平均値  $M$ 、分散  $1/G$ ) に従うと仮定する。加えて、この平均値と分散は集団によりばらつくものと仮定する。具体的には平均値は正規分布、分散はガンマ分布に従うと仮定する。500例に試してみても、仮に85例で Failure が起こったとしよう (17%の失敗割合)。最初に書いたように、失敗割合に関する事前確率は20%(250例中50例が失敗だったという事前情報があったため)である。今回500例のデータが加わり、事前情報のデータを併合すると、事後確率としての失敗割合は

17.7%と算出された。95%信頼区間も14.7~20.7%と算出された。もし事前情報を使わなければ、17% (95%信頼区間: 13.7~20.3%) である。6.6%(=20.3-13.7)の精度であったのが6%(20.7-14.7)まで高まることになり、10%精度の高い情報が得られたことになる。さらに、この新機器の失敗割合が20%以上である(事後)確率は6.7%しかないこと、失敗割合が23%である確率になると0.2%しかないことなどが得られた。このことから、この新機器は従来の20%程度失敗があった機器よりは良さそうなことが伺える。

#### TransScan での例

次は、FDAの統計審査担当官が実際に遭遇したTransScan T-2000 Multi-frequency Impedance Breast Scannerの臨床試験においてベイズ流アプローチを適用したときの事例である。2つの過去のスタディを事前情報にして、Bayesian multinomial logistic hierarchical modelを用いた。実際の試験は72例の女性でのデータだけであった。T-2000と通常のMammographyをすべての被験者に対して実施し、Sensitivity(感度)の2群間の差は0.156(95% CI: 0.024 to 0.288)であった。T-2000のほうが優れていたのである。さらに、この差が0以上である(つまり、本当に差がある)事後確率を計算すると、99%であった。このことから、72例のデータでもって、T-2000はMammographyよりも感度において相当の確率で優れることが立証された。Specificity(特異度)についても同様の計算がなされた。特異度の差は0.202(95% CI: 0.009 to 0.388)であり、差が0以上である事後確率は98%であった。

#### 心臓弁移植での事例

心臓弁膜の移植に関するプロトコル(機密資料)の中におけるベイズ流の解析計画としては、合併症発生率の解析にはベイズ流のアプローチを用いること、さらにどのモデル(事前分布を含めて)を提案するかは依頼者側の責任で決めると書かれていた。必要症例数も提案する解析に合わせて根拠付けるとしていた。確かに、ベイズ流のアプローチというのは1例1例の結果によってP値と信頼区間が算出される(もちろん、何例か集まったところでも算出できるが)。その値を見てさらに症例数を追加するかどうかを決めることが多いので、一般的なNeyman-Pearson流の頻度論アプローチのように、最初から結果を予想して症例数を事前設定することにはならない。従って、事前プロトコルにはそのような記載しかできないのであろう。

#### ベイズ流アプローチを取るときの留意点

頻度論アプローチの場合と同様に、ベイズ流アプローチでも試験計画書は慎重に、かつ事前に明記する必要があることは疑いない。

症例数の設定は基本的には不可能ではあるが、途中の経過を想定したシミュレーションによる症例数の検討は可能なので、そうした事前の検討は必要かもしれない。事前情報として、どの過去の試験結果を用いるかについては、事前によく議論し、時には審査センターとの事前協議も勧められる。また、そのことをプロトコルへ明記することも必要であろう。過去の臨床成績をそのまま事前情報として使いにくい場面も考えられる。医療環境が変わってきたとか、ターゲット集団の患者背景が異なるような場

合である。このようなときには、共変数によって事前情報を補正するようなことも必要なのであろう。また、頻度論と違う結果になることもあるが、どちらが正しくて、どちらが誤りということはないと思う。ベイズ流の場合には事前情報を変えてみて、結論がどのように変化するかをみるような感度分析といった手段も、上のような状況では必要かもしれない。

ベイズ流を用いると症例数を節約できるが、それは *Adequate and well-controlled study* からは外れる思想であると言う人もいるが、そんなことはないと思う。ベイズ流アプローチを取ったとしても、ランダム化、盲検化、同時対照、前向き・連続的組み入れ、偏り（バイアス）、精度といったことは常に考えねばならない事項である。

最後に、ベイズ流のアプローチでは事前情報と出てくるデータを併合する必要がある。その際、最も扱いやすい方法論が *Hierarchical modeling*（階層化モデル）と言われる方法である。特に、事前分布として正規分布やベータ分布を設定すると計算上は平易になるが、そのように仮定するのが難しい場合がある。少数例の場合などが特にそうである。このとき、頻度論アプローチではノンパラ手法というのを用いるのが一般的であるが、ベイズ流アプローチの場合そのような方法がまだ一般的になっていない。このように、ベイズ流アプローチを取るには、まだまだ方法論的な懸案事項も多いと思われる。

## E. 結論

医療機器の臨床評価におけるベイズ流アプローチについて考察した。事前分布の設

定や中止基準の明確化に関していくつか問題も残されているが、少数例で逐次的に行うような領域ではベイズ流アプローチは期待される方法論であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

- 1) 折笠秀樹 (監訳) : はじめて学ぶ医療統計学. 159pp., 総合医学社、東京、2003.
- 2) 折笠秀樹 : 論文の書き方. In: 「EBNと臨床研究(日野原重明・井村裕夫、監修)」, pp.276-287, 中山書店、東京、2003.
- 3) Hirayama A, Kodama K, Yui Y, Nonogi H, Sumiyoshi T, Origasa H, Hosoda H, Kawai C: Effect of trapidil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 789-793.
- 4) Yokoyama A, Origasa H, for the JELIS Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 13-20.
- 5) 折笠秀樹 : EBM と生物統計学. *Japanese Journal of Biometrics* 2003; 24(Special issue): S104-S113.
- 6) 折笠秀樹 : 系統的レビューとメタアナリシスの実際. *日本循環器病予防学会誌* 2003; 38: 34-42.

- 7) 横山奈緒美、折笠秀樹：日本語版 WHO-QOL-26 の妥当性. 薬理と治療 2003; 31: 737-743.
- 8) 折笠秀樹、横山奈緒美、松倉知晴、森岡斗志尚、朱燕波、寺澤捷年：漢方薬に関するランダム化比較試験の文献調査. 臨床薬理 2003; 34: 363S-364S.
- 9) 折笠秀樹：介入試験の原則. Lipid 2003; 14: 26-30.
- 10) 折笠秀樹：臨床医学における介入研究. 整形外科 2003; 54: 101-108.
- 11) 折笠秀樹：仮説の設定と必要症例数. 血圧 2003; 10: 1275-1279.

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

医療用具の臨床治験の公正かつ効率的な実施のための科学的方法に関する研究：在宅腎機能代行療法用機器の臨床治験

分担研究者 秋澤忠男 和歌山県立医科大学教授

研究要旨 在宅の腎機能代行療法としては腹膜透析（CAPD）が広く行われているが、在宅血液透析用機器の臨床治験基準は全く検討されていない。そこで、現在使用されている在宅血液透析療法用機器の位置付けと、今後の在宅血液透析用機器の臨床試験のあり方について、問題点と課題を検討した。これらの点を考慮し、公正、かつ効率的な在宅血液透析機器に対する臨床試験モデルの確立が望まれる。

A 研究目的

腎機能代行療法（renal replacement therapy）は人工腎臓として長く臨床応用され、平成15年末には我が国で24万人を超える腎不全患者の救命と社会復帰に多大の貢献を果たしている。人工腎治療は透析療法とも呼称され、血液透析と腹膜透析に大別されるが、我が国では透析患者の96%が血液透析治療を受け、在宅人工腎臓の代表である腹膜透析は全体の約4%に過ぎない。一方、血液透析についても在宅血液透析は保険診療として認可されているが、その施行患者数は毎年100名強でほぼ一定しており、増加の兆しは認められない。これら在宅透析医療の停滞は在宅人工腎臓治療の需要が低いことを意味するものではなく、安全で効率的な在宅透析システムが実用化されていない点が主要な原因と考えられる。最も患者数の多い通院血液透析患者は週3回、1回4-5時間の時間を透析に割かねばならず、かつ透析時間帯も限定され、それに合わせた社会生活を強いられ

ている。一方CAPDを中心とした在宅腹膜透析は、ほぼ終日透析液を腹腔内に貯留し、それらを定期的に交換する設備と時間に社会生活を縛られるだけでなく、長期間腹膜透析を継続すると被嚢性腹膜硬化症などの致死合併症のリスクが増加する。一方、透析療法で管理される患者の中には、高齢化や糖尿病などに起因する種々の合併症から通院が困難となり、社会的入院を余儀なくされたり、通院に多くの援助を要している症例があり、これらの患者には安全で簡便な在宅透析の実用化が望まれている。これらの観点から在宅血液透析の普及が患者の社会復帰促進や医療の効率を向上させる上で重要な課題であるが、現在在宅血液透析用機器を対象とした臨床治験については明確な治験実施基準が策定されていない。そこで本研究では、在宅血液透析と在宅透析用機器の現状と、それら臨床治験の考え方について、問題点と課題を検討した。

B 研究方法

現在の在宅血液透析に使用されている透

析装置とその管理等の現状を調査するとともに、今後在宅血液透析用透析装置を開発する際に必要とされる臨床治験の内容について、その概要と問題点を検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 現在在宅血液透析で使用されている装置とその管理

全国で登録されている106例の在宅透析患者の全員が個人用透析装置を、原則として病院から貸与されて使用しており、いずれの装置も在宅血液透析用として認可されている装置ではなかった。逆に在宅血液透析に使用されているのは、医療施設で使用するよう認可・製造された装置で、そうした装置が病院の管理・指導下に医療施設以外の居住家屋内で使用されていた。在宅血液透析患者は、病院で教育・指導を受けた手順に従い透析日（週3回が大半、一部で隔日透析を施行）に装置を始動させ、予備運転から実際の透析、透析後の洗浄・消毒作業を自分で、ないし介助者とともに施行していた。管理病院からは定期的に臨床工学技士などが機器の作動状況の確認と保守・点検に在宅するが、その頻度は月1回から3-6ヶ月に1回と、各患者や使用機器により異なっていた。透析の準備中や透析中に機器が異常を呈した場合は、原則として透析を中止し、既に透析を開始している場合は血液を体内に返血し、管理病院に連絡して指示を受けることを原則としていた。しかし、緊急の場合は電話連絡により、適宜管理病院からの指示を仰いでいた。定期的に透析を施行している患者では、もし機器に不具合が発生しても透析を中止し、機器を修理・整備した後、翌日に透析を施行すれば健康への大きな影響を回避できる

ため、機器の不具合による重篤な事故はきわめて稀であるという。

在宅血液透析患者は、大半が男性で、患者の社会復帰率は高く、血圧・栄養状態などの管理状況がきわめて良好で、その結果生命予後も一般の通院透析患者に比して際だって高い。一方問題点として指摘されているのが、透析の準備や消毒・廃棄物処理などの後かたづけにかかる手間と、穿刺などに必要な介助者の役割である。穿刺については患者自身が自己穿刺する技術を習得し、実際に穿刺している例も多いが、治療中の出血や血圧低下などの臨床症状の変化時に対応するため、介助者の存在は現状のシステムでは不可欠ともいえる。在宅血液透析患者の大半を男性が占める原因は、配偶者が介助者としての役割を果たしているためでもある。したがって、装置の運転・日常管理も介護者の手によることが多い。

使用する透析器と回路などは、原則として患者、ないし介護者が病院から配送された各パーツを組み立て、洗浄・充填して準備を行うが、病院によっては、透析に合わせ、洗浄・充填の終了した透析器と回路を配送する施設もあるという。こうしたサービスが利用できない場合は洗浄・充填も患者・介護者の大きな負担となる。また、透析終了後の透析器・回路、穿刺針などは廃棄物として廃棄されるが、廃棄手段も在宅透析患者の家庭にとっては大きな問題であるという。

#### 2. 在宅血液透析装置の臨床治験

現状の在宅血液透析では、医療機関で使用される個人用透析装置がそのまま使用されており、現状を追認する限り在宅で使用される血液透析装置は医療機関で使用され