

表1 平成19年度特定研修 臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修 時間表

月日	曜	10:00-12:00	13:00-15:00	15:10-17:10
10.29	月	⑦開講式・オリエンテーション	①臨床試験概論Ⅰ	②臨床試験の実施計画Ⅰ
10.30	火	①臨床試験概論Ⅱ	①臨床試験概論Ⅳ ②臨床試験の実施計画Ⅱ	②臨床試験の実施計画Ⅲ
10.31	水	①臨床試験概論Ⅲ ②臨床試験の実施計画Ⅱ	②臨床試験の実施計画Ⅳ	②臨床試験の実施計画Ⅴ
11.01	木	③統計解析演習Ⅰ	③統計解析演習Ⅱ	③統計解析演習Ⅲ
11.02	金	④臨床試験の最近の話題Ⅰ	④臨床試験の最近の話題Ⅱ	⑤試験実施計画書の作成

11.05	月	試験実施計画書の作成(各自の職場にて) 質問などはメールなどを中心として行う		
11.06	火	試験実施計画書の作成(各自の職場にて) 質問などはメールなどを中心として行う		
.	.	同上		
.	.	同上		
11.16	金	この日までに試験実施計画書をメールで提出		

11.19	月	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正(各自の職場にて)		
.	.	同上		
.	.	同上		
11.27	火	担当教官からのコメントをもとに試験実施計画書の修正(各自の職場にて)		
11.28	水	この日までに発表会用の試験実施計画書をメールで提出		
11.29	木	試験実施計画書の発表準備(各自の職場にて) 質問などはメールなどを中心として行う		
11.30	金	⑥試験実施計画書の発表会		講師全員 ⑦閉講式

表2

平成19年度特定研修 臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修
実施計画表

科目及び講義課題	時間数	備考
①臨床試験概論（Ⅰ－Ⅳ）		
Ⅰ「RCTの意義と統計学の役割」	A 2	
Ⅱ「Phase Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・市販後臨床試験」	A 2	
Ⅲ「臨床試験のあり方 医師主導の治験を中心として」	A 1	
Ⅳ「試験コーディネータ(CRC)の役割について」	A 1	
②臨床試験の実施計画（Ⅰ－Ⅴ）		
Ⅰ「試験デザインの種類」	A 2	
Ⅱ「選択基準と除外基準、 主要評価項目(Endpoint)」	A 2	
Ⅲ「統計解析」	A 2	
Ⅳ「解析対象集団、 症例の取り扱い基準、試験進行管理」	A 2	
Ⅴ「目標症例数の設計」	A 2	
③統計解析演習（Ⅰ－Ⅲ）		
Ⅰ「SASの使い方」	B 2	
Ⅱ「データの整理」	B 2	
Ⅲ「平均値の比較、割合の比較、 イベント発生までの時間の比較」	B 2	
④臨床試験の最近の話題（Ⅰ－Ⅱ）		
Ⅰ「非劣性試験、同等性試験、メタアナリシス」	A 2	
Ⅱ「中間解析、ブリッジング試験」	A 2	
⑤試験実施計画書の作成	C 2	
⑥試験実施計画書発表会	E 4	
⑦その他(開講式・オリエンテーション・閉講式)	E 4	
研修期間5週間(うち科学院での時間:計36時間)	A 20 B 6 C 2 E 8	

(注)表中Aは講義、Bは演習、Cは実習、Eはその他を表す。

表 3 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き (項目を抜粋)

1. 試験の背景	8. 観察および検査項目	13. 試験実施期間
2. 試験の目的と必要性	(1) 患者背景	14. データの集計および統計解析方法
3. 試験薬の概要	(2) 試験薬投与	15. 目標症例数および設定根拠
4. 対象患者	(3) 試験薬および併用薬の服薬状況の確認	16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮
(1) 選択基準	(4) 自覚症状の確認	(1) 人権への配慮
(2) 除外基準	(5) 有害事象と副作用の確認	(2) 安全性・不利益への配慮
5. 被験者に説明し同意を得る方法	(6) 血圧・脈拍数	17. 患者の費用負担
6. 試験の方法	(7) 血液学的検査	18. 健康被害の補償および保険への加入
(1) 試験の種類・デザイン	(8) 血液生化学検査	(1) 健康被害の補償
(2) 試験のアウトライン	(9) 尿検査	(2) 賠償保険への加入
(3) 被験者の試験参加予定期間	(10) その他の特殊検査	19. GCP 及びヘルシンキ宣言への対応
(4) 試験薬の用法・用量、投与期間	9. 中止基準	20. 記録の保存
(5) 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法	10. 有害事象発生時の取扱	21. 研究結果の公表
(6) 併用薬(療法)に関する規定	(1) 有害事象発生時の被験者への対応	22. 研究組織
(7) 休薬の方法	(2) 重篤な有害事象の報告	23. 研究資金および利益の衝突
(8) 試験薬の管理・交付手順	(3) 重要な有害事象の報告	24. 実施計画書等の変更
(9) 服薬指導情報	(4) その他の有害事象	25. 参考資料・文献リスト
(10) 症例登録、割付方法	11. 実施計画書からの逸脱の報告	
7. 評価項目	12. 試験の終了、中止、中断	
(1) 主要評価項目	(1) 試験の終了	
(2) 副次的評価項目	(2) 試験の中止、中断	

臨床比較試験実施計画書の例

<p>ABC の慢性肝炎に対する 臨床比較試験実施計画書</p>

この計画書に記載されている 16 項目をこの順で必須項目として記述すること。
各項目の内容、小分類については、特に規定しない。

15 章の・・・の部分は各自の試験のテーマにふさわしい内容を必ず記述すること

1. 試験の背景

C 型慢性肝炎は・・・(対象疾患についての説明：発症年齢・発症頻度等の疫学的事項や、その海外との比較等)

C 型慢性肝炎の従来治療法としては・・・であり、・・・が問題点である。本試験における被験治療薬 ABC は・・・であり、ABC a mg は・・・に対する効能効果の適応を取得しているが、慢性肝炎に対する適応は正式には取得していない。しかし臨床現場では慢性肝炎に対してより確実に効果を得るために ABC を従来治療に併用させて使用されていることも多く、良好な成績の報告もある。しかし、この併用治療の有効性安全性は無作為化比較試験により示されているわけではない。今回、科学的なデータにより・・・ABC の a mg 併用時の効果(有効性、安全性)を確認するために本臨床試験を計画した。ABC は経口剤であるから、1 日 1 回のプラセボの服薬は被験者にとって許容できる負担であると考えられるので、評価の偏りを除くために ABC のプラセボを従来治療に併用した治療を対照とした。

2. 試験の目的

本臨床試験は慢性肝炎を対象として、従来治療(基礎治療)に薬剤 ABC a mg 投与を併用した治療と基礎治療に薬剤 ABC のプラセボを併用した治療について、臨床的有効性を併用治療終了後 24 週の C 型肝炎ウイルス(HCV) RNA 検査の陰性の割合を指標とし、ABC 併用治療の優越性を検証する。また、安全性は主に血清電解質、末梢血液検査を指標として比較検討する。

3. 比較する治療法(薬剤の場合は被験薬及び対照薬)の概要

被験治療(薬)：基礎治療に薬剤 ABC a mg 投与を併用した治療

対照治療(薬)：基礎治療に薬剤 ABC のプラセボ投与を併用した治療

- (1) 試験薬コード名： ABC
- (2) 成分名： 本剤は 1 錠中に次の成分を含有する。
.....
.....
- (3) 製剤： 経口剤
- (4) 保存条件： 室温保存

以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない初回治療の C 型慢性肝炎患者

(1) 選択基準

- (a) 同意取得時の年齢が 20 歳以上。
- (b) 試験開始 4 週前の血清中 HCV RNA 検査値 (・・・に検査を委託。検体を送付して一箇所測定。検体採取方法等は 8 章で定める手順に従う。) が PCR 法 (定量) で検出限界以上 (検出限界=・・・、陽性) を示し、今回が初回治療の症例。
- (c) 組み込み 1 年以内に肝生検を行い慢性肝炎の診断基準 (別紙、省略) に合致する患者。
- (d) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT (GPT)) が高値 (男性では 43 IU/L (正常上限) 以上、女性では 34 IU/L 以上) の患者。
- (e) 血液学的検査値及び生化学的検査値が以下の最小値以上を満たす患者。
 - ヘモグロビン 12 g/dL (女性) または 13 g/dL (男性)
 - 白血球数 3000 /mm³
 - 好中球数 1500 /mm³
 - 血小板数 100×10³ /mm³ビリルビン、アルブミン、及びクレアチニンは当該施設の正常範囲内。
- (f) 外来の場合に、24 週の通院が可能な患者。

(2) 除外基準

- (a) 本剤投与開始前、3 カ月以内に抗ウイルス剤 (AraA/AMP など)、副腎皮質ホルモン製剤、6-MP、アザチオプリン、D-ペニシラミン、プロパゲルマニウム、2 カ月以内に ABC ならびにグリチルリチンを主成分とする注射用製剤及び甘草を有する薬剤を投与された患者。
- (b) 非代償性肝硬変、血清 α フェト蛋白濃度が 50 μ g/L 以上の患者。
- (c) HIV に感染している患者。
- (d) 臓器移植を受けたことがある患者。
- (e) アルコール依存症の患者。
- (f) 試験期間中の禁酒に同意できない患者。
- (g) 以下の合併症を有する患者。

他の原因による肝疾患、精神疾患、痙攣発作および発作性疾患、心疾患、異常血色素症、血友病、コントロール不良の糖尿病、自己免疫系疾患。
- (h) 避妊に同意できない患者。
- (i) 過去に XYZ 製剤を投与された患者で、重篤な副作用を発現した経緯のある患者。
- (j) 妊娠および授乳中の婦人、または妊娠している可能性のある女性。
- (k) ABC の投与禁忌の項目に該当する患者。
- (l) その他、主治医が本試験を実施するのに不相当と認めた患者。

[設定根拠] a) ~f) 有効性評価への影響、g) ~l) 安全性への配慮のため

5. 被験者の同意

資料 1

試験の実施に際し、担当医師は 治験審査委員会で承認の得られた下記の①－⑥の事項を含む別紙 1 の同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意志による試験への参加についての同意を文書で得る。

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認する。

その際、事前に治験審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

被験者本人が未成年者の場合は、本人と法定代理人等の被験者本人に代わって同意を成し得る者の同意を文書にて取得する。また症例報告書 (case report form, CRF) に同意取得年月日を記載する。

- ① 試験の目的及び方法
- ② 予期される効果及び副作用
- ③ 当該疾患に対する他の治療方法の有無及びその内容
- ④ 被験者が試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けない
- ⑤ 被験者が試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
- ⑥ その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

6. 試験の方法

(1) 試験の種類

二重盲検多施設共同並行群間無作為化比較試験

[設定根拠] ABC の有効性、及び安全性を評価するための様々なバイアスを排除するために二重盲検とした。ABC プラセボ錠を毎日服用することは被験者の負担として許容できると考えた。

(2) 比較する治療 (用法、用量、投与期間)

○A 群：基礎治療に薬剤 ABC a mg 経口投与を併用した治療

○B 群：基礎治療に薬剤 ABC のプラセボ経口投与を併用した治療

ABC a mg または ABC のプラセボを 1 日 1 回(夜)24 週間投与する。

投与経路：経口

ABC のプラセボは・・・を含み、外観や重さなど同一で識別不可能なカプセルとする。

ABC 剤及び ABC のプラセボは ABC の製造販売会社である・・・に製造及び包装を委託する。

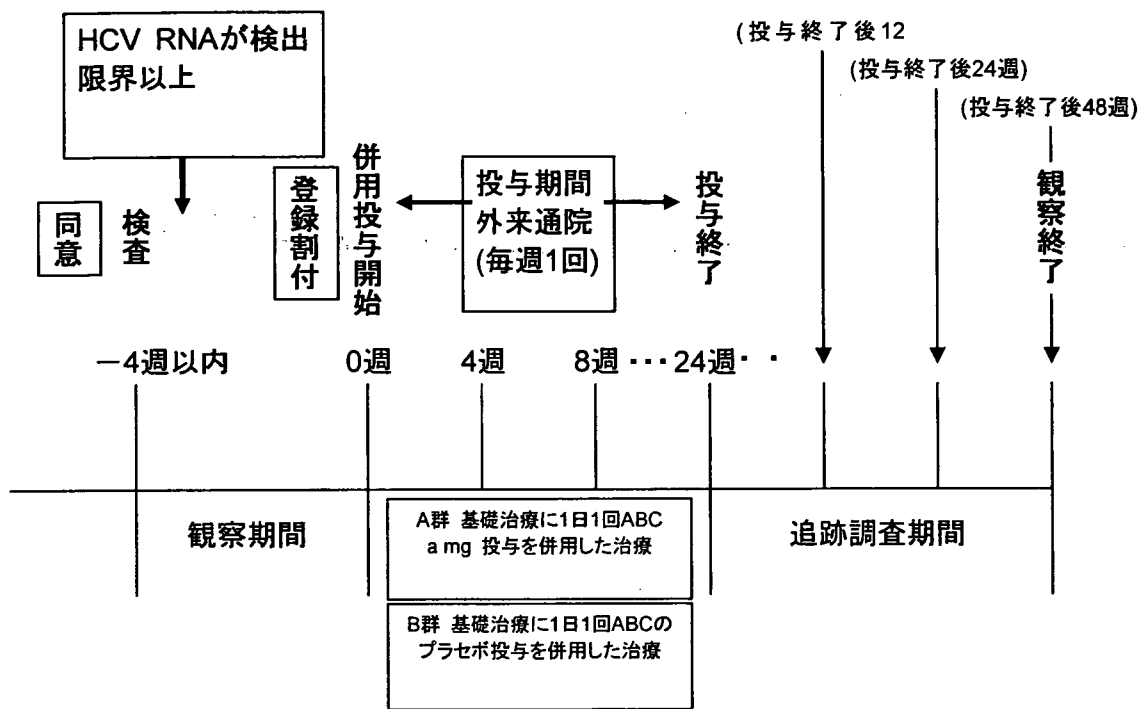
[設定根拠] ABC a mg1 日 1 回(夜)投与は ABC に対する臨床現場で使用されている用法用量であるため。

基礎治療は・・・

(見本プロトコルなのでここでは省略した)

(3) 試験のアウトライン

同意取得のあとに、選択除外基準に関する必要な検査を行う。登録、治療の割り付けがされ、治療開始からは採血が必要な検査を 4、8、12、18、24、28、36、48、72 週 に行う。



(4) 被験者の試験参加予定期間

.....
追跡調査

24 週投与終了後の継続投与は行わない。本試験治療終了後 4 週以上を経過した後に対症療法は可能とする。HCV RNA が陽性化した場合は、主治医の判断により後治療を行ってもよい。追跡調査については、投与終了後 4, 12, 24, 48 週は必須。

(5) 併用薬等に関する規定

併用禁止薬（療法）：下記の薬剤は、投与期間中は禁止する。
副腎皮質ステロイド剤、基礎治療以外の抗ウイルス剤、甘草成分を含む慢性肝疾患用剤（漢方製剤）
〔設定根拠〕 有効性・安全性の評価上重大な影響を及ぼすと考えられるため。

禁止事項：飲酒は、試験期間中は禁止する。
〔設定根拠〕 有効性の評価上重大な影響を及ぼすと考えられるため。

併用制限薬（療法）：

試験開始前より投与されていた併用禁止薬剤以外の基礎治療のための薬剤については、原則として試験期間中も同一条件にて投与を継続してよい。短時間作用薬（・・・等）の頓用は1日1回、連続して2日まで可能である。1 週以上間隔をあげれば短時間作用薬の再使用は可能とする。

(6) 割り付け方法

被験者の各治療群への割付は、中央登録方式とし、ABC 割付センター（(株) x x x ABC 割付センター）にて行う。ABC 剤の割付けコード化担当者は外観や重さ、においなどの識別不能性を確認する。ABC 割付センターは HCV RNA の多/少 (PCR (定量) で 2×10^6 /mL 未満と 2×10^6 /mL 以上) および HCV RNA のジェノタイプ (1 とそれ以外) を層別因子とし、層ごとに置換ブロック法による無作為割り付け表を予め作成する。割付けコード化担当者は、割付け表にもとづき、ABC 剤またはプラセボに割付けコード名をふる。FAX を用いて登録された症例の適格性を確認後、症例登録順に無作為割り付け表に従い各治療群に割付け、被験者登録番号と治療薬番号を記載した登録確認書を発行する。割付表は開錠時まで中央で保管し、試験責任医師および試験分担医師には開示しない。開錠は、緊急時に該当する症例について行う場合を除いて、試験が終了し、データが固定された後に行う。

(7) 登録割付手順

資料 1

- 1) 試験責任医師あるいは試験分担医師は、
 - 1-1) 試験対象として選定した患者について、除外対象者でないことを確認し、文書による同意を取得する。
 - 1-2) 試験責任医師が保管する被験者識別コードリストに、同意取得日および被験者と被験者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
 - 1-3) 被験者識別コードを用い、所定の事項を記入した症例登録書（別紙書式）を、ABC 割付センター宛に FAX にて送付し、登録、および割付けの申込を行う。
- 2) ABC 割付センターは、試験対象条件を確認の上、A、B 群への割付を行い、割付け申込用紙に症例番号、割付群を追加記入し、FAX にて試験担当医師宛に返送する。
割付登録申込先：ABC 割付センター（株）XXX FAX 03-1234-9876
- 3) 試験責任医師あるいは試験分担医師は、ABC 割付センターから適格性の確認を受け、被験者登録番号と割付け薬剤番号等が記載された登録確認書を受領し、薬剤番号を当該施設の薬剤管理者へ知らせる。すみやかに併用治療を開始する。

7. 評価項目

(1) 主要評価項目

投与終了後 24 週時点での HCV RNA が検出限界未満(陰性)であった患者の割合（陰性化率、有効率）

[設定根拠] HCV RNA 量は対象疾患の主な診断基準として用いられている項目であり、客観的に測定できる。治療開始前の HCV RNA 量によらず、標準治療では根治を治療目標としているので主要評価項目にした。標準治療終了時には（ジェノタイプを込みにして）80%以上の症例において陰性化するが、投与終了後に再燃する症例がある。診療ガイドラインの効果判定基準により、HCV 駆除を実質的に示す評価時点を治療終了後 24 週で定義しているため、主要評価時点を投与終了後 24 週とした。

(2) 副次的評価項目

有効性評価：投与終了後 48 週時点での HCV RNA の陰性化率

ALT の併用治療終了後 24 週、48 週時点での正常化の割合

安全性評価：有害事象（特に電解質の異常、抹消血液検査（ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少）の発現率

[設定根拠]

再燃は遅いほど良いので、治療終了後 48 週時点での HCV RNA の陰性化率を副次的評価項目とした。

HCV RNA が陰性化しない場合でも、ALT 正常化は肝がんになるリスクがある程度下がることが知られているので、副次的評価項目とした。主要評価項目 HCV RNA の陰性化率は投与終了後 24 週時点で評価するので、それと同じ時点、および、新しい併用治療の長期の効果を確認するために最後の観察時点である治療終了後 48 週時点とした。

安全性に関して、ABC の重要な有害事象は電解質の異常であることが先行する臨床試験により知られている。併用投与することにより、電解質の異常の発現頻度が大きく変化しないことを検討する。

また、従来治療の重要な有害事象は抹消血液検査値異常変動（ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少）であることが知られているので、ABC を併用することによりこれらの異常の発現頻度が増大しないことを検討する。

(以下省略)

本授業では、本コースの過去の受講生の作成したプロトコールを例にして、統計解析について考えます。ただ、その基礎的な統計学に関する知識を習得するために、本コースを受講する前と期間中に下記のテキストを必携図書としますので、事前に読んでおいてください。

丹後俊郎著：統計学のセンス、朝倉書店、1998.

丹後俊郎著：無作為化比較試験、朝倉書店、2003

なお、「統計学のセンス」の構成は次の通りですが、基本はこれらをよく読むことで習得できると思います。

第1章「統計学的推測の意味－無作為化の重要性」

第2章「研究デザイン－無作為割り付けの重要性」

第3章「統計解析以前のデータを見る目」

第4章「平均値の比較」

第5章「頻度の比較」

第6章「イベント発生までの時間の比較」

「無作為化比較試験」には臨床試験で遭遇する具体的な試験デザイン、統計解析、目標症例数の計算法について詳細に書かれています。面倒な計算は無視すればそれほど難しくないと思います。

A. 平均値をエンドポイントとする試験

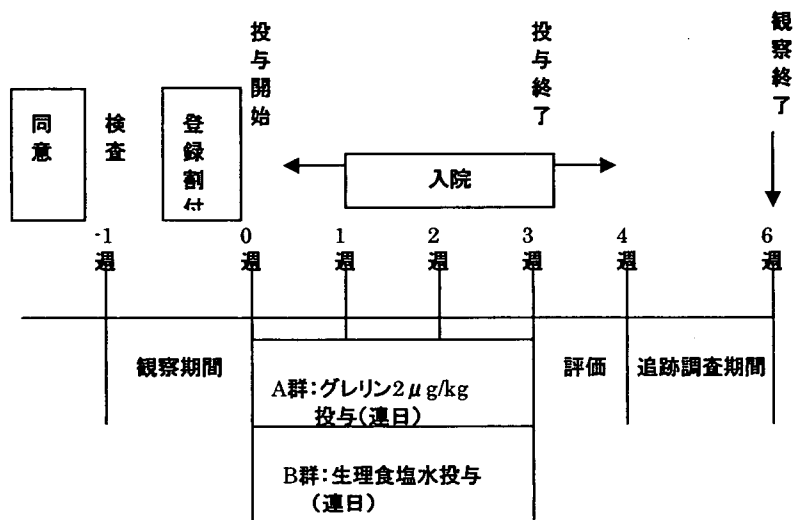
試験 1 グレリンによる慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能改善効果の臨床比較試験

目的

本臨床試験は COPD を対象として、基礎治療に薬剤グレリン $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の経静脈的投与を併用した治療について、運動耐容能（6 分間歩行試験）を指標として本治療の優越性について検討する。これに代わる既存の治療法がないため生理食塩水によるプラセボを比較対照とする。

試験のアウトライン

同意取得のあとに、選択除外基準に関する必要な検査を行う。登録、治療の割り付けがされ、治療開始からは採血が必要な検査を 1 週ごとに行う。追跡調査期間には遅発性の副作用出現の有無と投薬中止後の体重減少の有無を確認する。



投与開始後 4 週時点での 6 分間歩行検査における歩行距離の増加距離

「6 分間歩行検査の歩行距離の増加距離」は

「投与開始後 4 週時点での歩行距離 - 投与開始前の歩行距離」とする。

【設定根拠】 グレリン投与により期待されることは骨格筋を主とした体重増加と心機能の改善であるが、このことが臨床的にもたらす最大の恩恵は運動耐容能の改善である。これを最も安全にかつ簡便に評価できる検査は 6 分間歩行における距離である。この裏付けとなるものは体重変化ならびに骨格筋量でより客観的な項目と考えられたがグレリン投与の目的は COPD 患者における運動耐容能の改善であり、同時に評価するもこれらは副次的評価項目とした。

副次的評価項目

有効性評価：グレリン投与による体重および骨格筋量の増加率

安全性評価：有害事象の発現率

【設定根拠】 安全性に関してグレリンの有害事象は先行する慢性心不全の臨床試験ではみられていない。本来内在するホルモンであることから抗原性の獲得もないと考えられるが COPD に対して投与された報告がないことから未知の有害事象が発現しないか検討する。

主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：6 分間歩行試験の歩行距離の増加距離
- 2) 評価時点：投与開始後 4 週後
- 3) 評価方法：増加距離の比較に Wilcoxon の順位和検定を適用する。有意水準は両側 5%とする。また、増加距離の差の 95%信頼区間を 2 項確率の分布の正規近似を用いて計算する。副次的に、施設を調整した共分散分析を適用する。

その他の主な評価項目の解析

1) 体重、骨格筋量

投与開始から経時的変動を評価するために、投与開始後 1,2,3,4 週、投与終了後 2 週の測定値の、投与開始（前）時点の測定値に対する比について基礎統計量を算出し、Wilcoxon の順位和検定を時点ごとに適用する。検定は検査項目ごとに両側検定、有意水準 5%とする。骨格筋量は投与開始前と投与終了後の DEXA の結果から算出し投与開始前の測定値に対する比について基礎統計量を算出し、Wilcoxon の順位和検定を適用する。

2) 有害事象

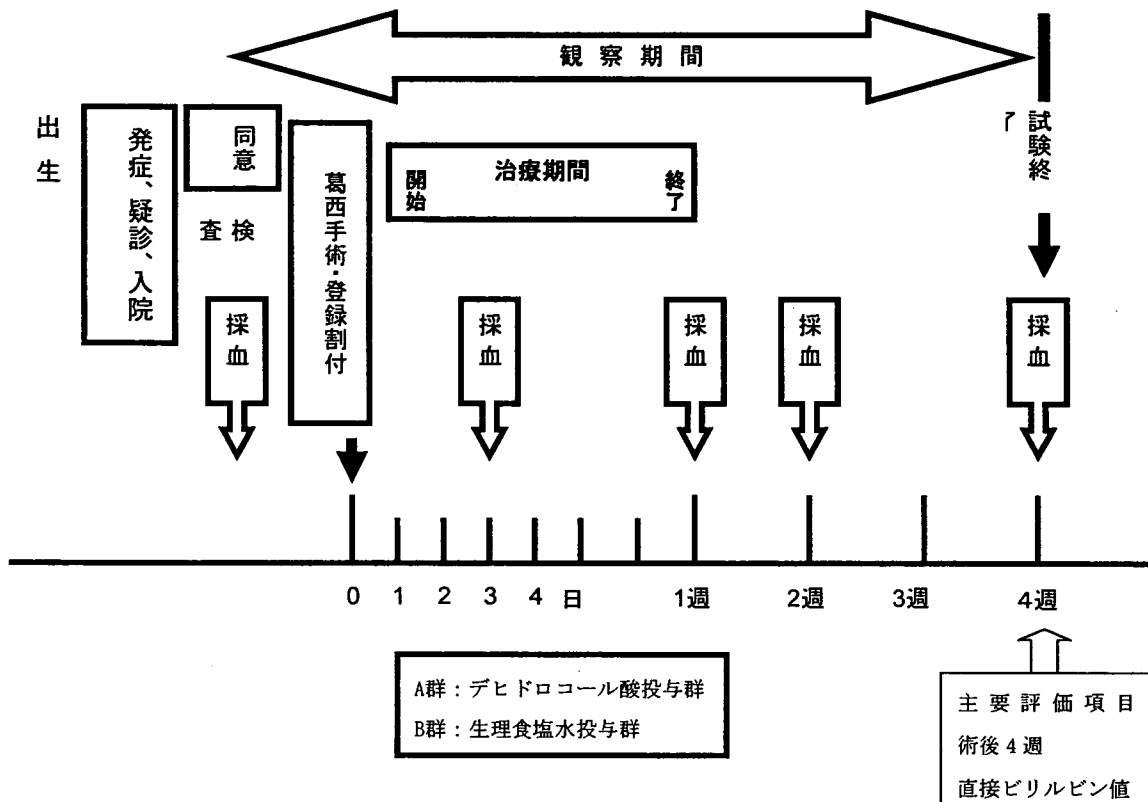
有害事象の一覧を作成するとともに、有害事象ごとの発生率の比較に Fisher の正確な検定を適用する。検定は検査項目ごとに両側検定、有意水準 5%とする。

目的

本臨床試験は胆道閉鎖症、葛西手術術後患者を対象として、術後、利胆剤として薬剤 10%デヒドロコール酸 100 mg (1 ml) 一日 3 回投与した群と、プラシーボ (生食 1 ml) 一日 3 回投与した群について、臨床の有効性は血清直接ビリルビン値を指標とし、また、安全性は主に肝機能検査 GPT 値を指標として比較検討する。

試験のアウトライン

胆道閉鎖症の確定診断は手術所見によるので、同意取得は確定診断の前に行う。高度に胆道閉鎖症を疑い、葛西手術を予定した場合、両親に本試験の説明を行い 同意を取得する。同意取得後、センター施設に症例を登録し、葛西手術直後に登録割付を FAX にて受ける。治療の割り付けにより、投与を開始する。



主要評価項目

資料 2

投与開始後 4 週時点での直接ビリルビン値

〔設定根拠〕 葛西手術の成功とは、良好な胆汁排泄を得ることであるが、その最も鋭敏で正確な指標は直接ビリルビン値の正常化である。過去の報告から術後 1 ヶ月時の直接ビリルビン値と予後は良く相関することが知られており、本試験の目的に最もかなう評価項目である。

安全性評価項目

術後 3 日目、1 週後、2 週後、4 週後の GPT 値

安全性に関して、デヒドロコール酸の重要な有害事象は肝障害と考えられることから血清 GPT 値を測定して、肝障害が大きく変化しないことを検討する。

主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：直接ビリルビン値
- 2) 評価時点：術後 4 週後
- 3) 評価方法：

基礎統計量を算出し、2 群間の平均値の比較を Wilcoxon の順位和検定にて行う。副次的に、施設を調節した共分散分析を適用する。検定は両側検定、有意水準 5% とする。

安先性評価項目の解析

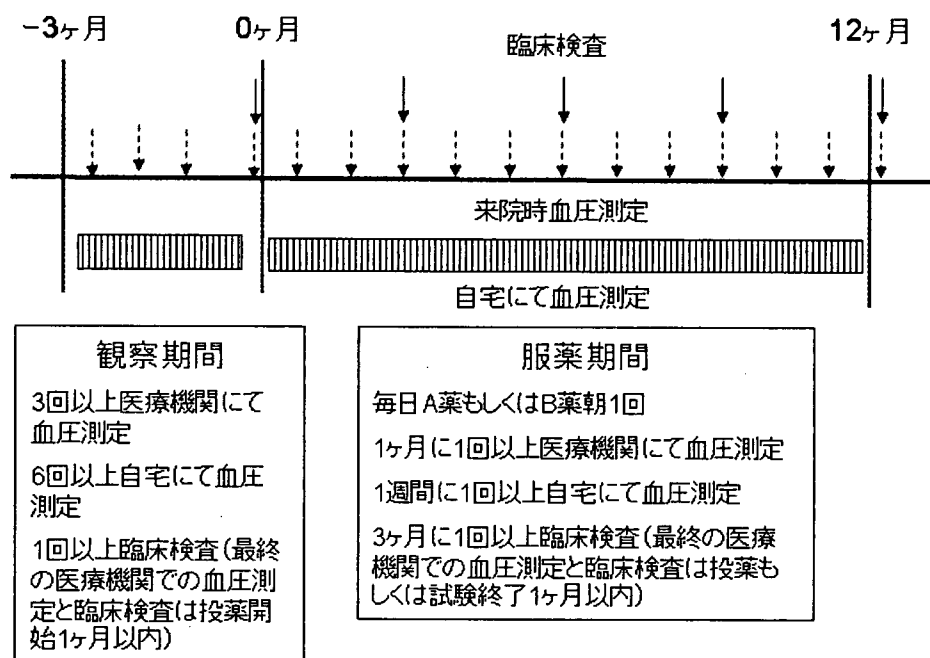
肝障害を含む有害事象の一覧を作成するとともに、有害事象ごとの発生率の比較に Fisher の正確な検定を適用する。検定は検査項目ごとに両側検定、有意水準 5% とする。

試験 3 利尿剤 A とアンジオテンシン II 受容体阻害薬 B の降圧作用の臨床比較試験**目的**

本臨床試験は本態性高血圧症初治療を対象として、基礎治療に利尿薬 A（通常用量 1 日朝 1 回）の治療とアンジオテンシン受容体阻害薬（AR 阻害薬） B（通常量 1 日朝 1 回）の治療の臨床的有効性を血圧を指標とし、また、安全性は主に血液検査（糖代謝と肝機能）を指標として比較検討する。

試験のアウトライン

同意取得のあとに、選択除外基準に関する必要な検査を行う。登録、治療の割り付けがされ、治療開始からは採血が必要な検査を少なくとも 3 ヶ月間に 1 回、医療機関での血圧測定を少なくとも 1 ヶ月間に 1 回、自宅での安静時朝食前の血圧測定を少なくとも 1 週間に 1 回行う。

**評価項目****(1) 主要評価項目**

投与開始後 12 週時点で血圧 140mmHg/90mmHg 以下に維持されている患者の割合（有効率）

【設定根拠】 血圧値は対象疾患の主な診断基準として用いられている項目であり、客観的に測定できる。治療開始前の血圧値によらず、A 剤、B 剤通常量で血圧の正常化を治療目標としている。心血管障害や脳血管障害の低下は血圧管理が surrogate maker となる現在までの報告から主要評価項目にしない。

(2) 副次的評価項目

有効性評価：血圧値の投与開始から投与後 1 年間の経時的変動、心および脳血管障害の発症率

安全性評価：有害事象（特に耐糖能と肝機能の異常）の発現率

【設定根拠】 利尿薬 A および AR 阻害薬 B はすでに降圧剤として確立している。

安全性に関して、利尿薬 A の有害事象としては耐糖能異常、AR 阻害薬 B のは肝機能障害が特に注意すべきものとされている。

統計解析**4.4) 背景因子の解析**

年齢、体重、血圧値について Wilcoxon の順位和検定を適用する。性別、前治療歴（有り無し）、合併症（有り無し）、飲酒歴（有り無し）について Fisher の正確な検定を適用する。

4.5) 主要評価項目の解析

1) 評価項目：正常血圧値（140mmHg/90mmHg 未満）維持

2) 評価時点：投与開始後 1 年後

資料 2

3) 評価方法：

有効率の比較に Fisher の正確な検定を適用する。有意水準は両側 5%とする。また、有効率の差の 95%信頼区間を 2 項確率の分布の正規近似を用いて計算する。副次的に、施設を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を適用する。

4.6) その他の主な評価項目の解析

1) 肝機能、腎機能、血糖値、心電図異常の項目

投与開始から経時的変動を評価するために、投与開始前、投与開始後 3 ヶ月から 5 ヶ月、投与開始後 6 ヶ月から 11 ヶ月、投与終了後の測定値の投与開始 (前) 時点の測定値に対する比について基礎統計量を算出し、Wilcoxon の順位和検定を時点ごとに適用する。検定は検査項目ごとに両側検定、有意水準 5%とする。心電図については別表に期した基準によりスコア化して同等にあつかう。

2) 有害事象

有害事象の一覧を作成するとともに、有害事象ごとの発生率の比較に Fisher の正確な検定を適用する。検定は検査項目ごとに両側検定、有意水準 5%とする。

試験4 シロスタゾールの同種造血細胞移植後の TMA (Thrombotic microangiopathy) に対する臨床比較試験

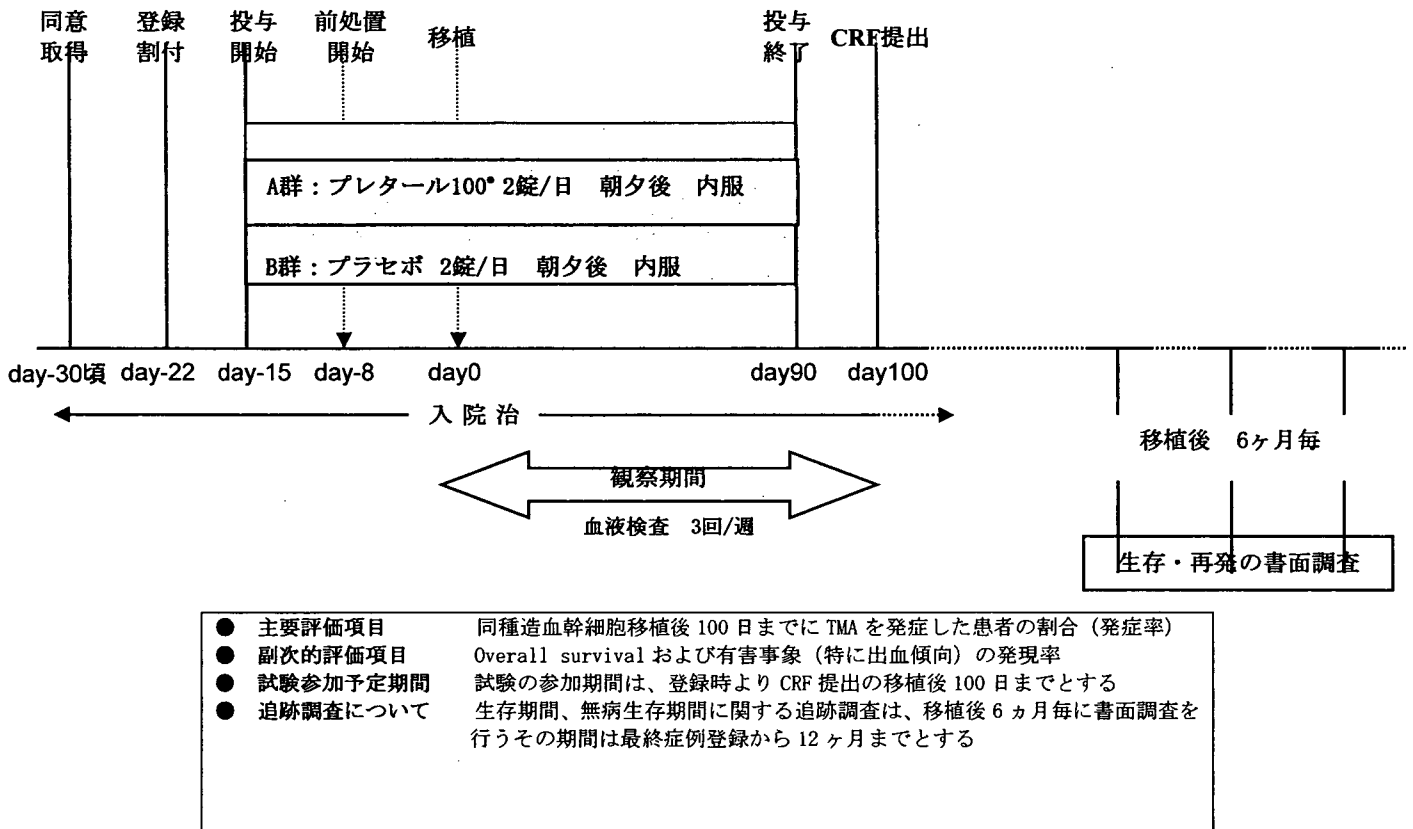
資料 2

目的

本臨床試験はシロスタゾールによる、同種造血幹細胞移植後の TMA (Thrombotic microangiopathy) の予防効果について、無作為二重盲検臨床試験により検討する。

試験のアウトライン

同意取得のあとに、選択除外基準に関する必要な検査を行う。登録、治療の割り付けがされ、移植前処置開始1週間前より A 群または B 群の投与を施行する。移植後から TMA の診断確定に必要な検査項目を含む血液検査を退院（概ね移植後 100 日頃）まで週 3 回施行する。投与終了は移植後 90 日とする。各症例のデータは、移植後 100 日をもって症例報告書の様式に主治医または CRC が記入して提出する。以降、6 ヶ月毎に生存及び再発の調査票を事務局から発送し、調査する。



主要評価項目

同種造血幹細胞移植後 100 日までに TMA を発症した患者の割合 (発症率)

TMA の診断は、① LDH > 2X 施設基準値、② 網状赤血球 > 20%、③ Tbil > 2.0mg/dl、④ 末梢血の破碎赤血球 > 10%、⑤ 輸血不応性の血小板減少症 ($2.0 \times 10^4 / \mu l$ 以下) の 5 項目のうち 4 項目以上満たす場合に、移植後 TMA と診断する。尚、輸血不応性の定義は、5 単位製剤、10 単位製剤、20 単位製剤の濃厚血小板を輸血した場合、それぞれ前値に比べ 5000、10000、20000/ μl 以上の増加が見られない場合とする。

【設定理由】 移植後 TMA の診断基準として用いられている上記各項目は客観的に測定できる。TMA 疑いの症例は、治療の割り付けをマスクしたまま、効果・安全性評価委員会にて TMA の診断を行う。

副次的評価項目

Overall survival および有害事象 (特に出血傾向) の発現率

【設定理由】 シロスタゾールの有効性について明らかにするためには、移植治療関連死に与える影響

を検討する必要があると思われる。同種造血幹細胞移植日を day0 とした、time-to-event analysis において、以下 3 つの event を定義する。

- 1) Overall survival (OAS)
Event=死亡
- 2) Disease-free survival (DFS)
Event=再発+非再発期の死亡
- 3) Treatment-related mortality (TRM)
Event=非再発期の死亡

ここで以下の等式が成り立つ

$$\text{Cum. inc (DFS)} + \text{Cum. inc (Relapse)} + \text{Cum. inc (TRM)} = 100\% \quad (\text{Cum. inc: Cummulative incidences})$$

また、安全性に関して、シロスタゾールの重要な有害事象は出血であることが先行する臨床試験により知られている。同種移植後の血小板数低値の時期にその発現頻度が大きく変化しないことを検討する。

主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：同種造血幹細胞移植後 100 日までに TMA を発症し患者の割合（発症率）
- 2) 評価時点：移植後 100 日時点
- 3) 評価方法：

発症率の比較に Fisher の正確な検定を適用する。有意水準は両側 5%とする。また、発症率の差の 95% 信頼区間を 2 項確率の分布の正規近似を用いて計算する。副次的に、施設を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を適用する。

その他の主な評価項目の解析

- 1) Time-to-event 解析

Kaplan-Meier 法にて累積イベント発生割合の推定を行い、検定は Log-rank test を用いる。

- 2) 有害事象

有害事象の一覧を作成するとともに、有害事象ごとの発生率の比較に Fisher の正確な検定を適用する。検定は検査項目ごとに両側検定、有意水準 5%とする。

C. イベントまでの時間を比較する試験

資料 2

試験 5 小児急性骨髄性白血病再発例に対する再寛解導入療法の臨床比較試験

目的

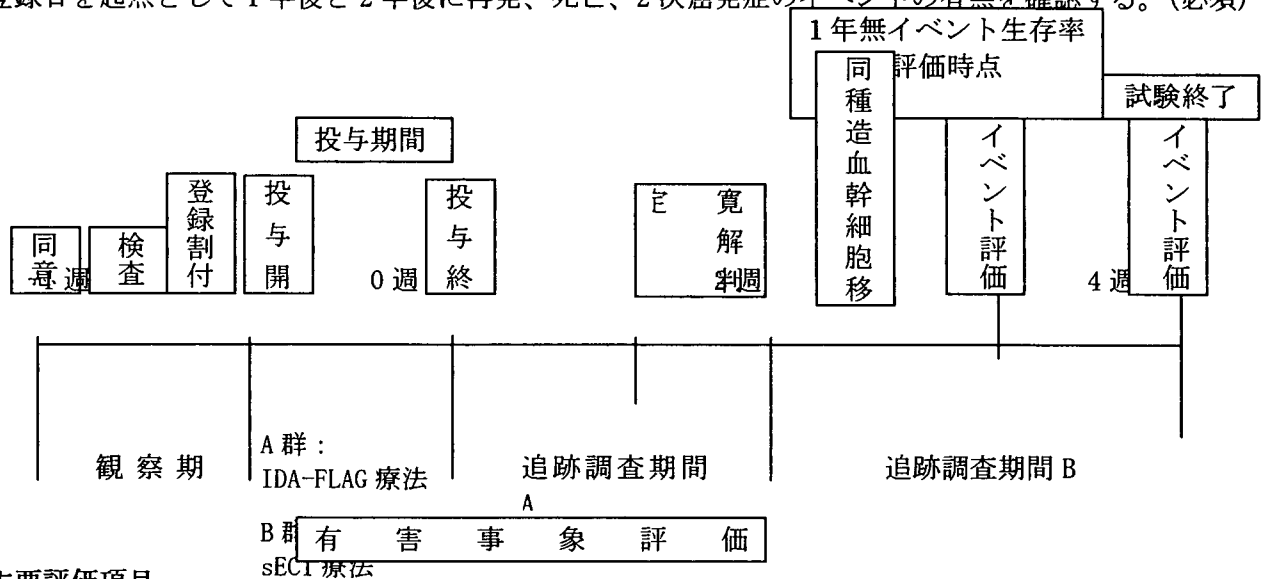
本臨床試験は小児急性骨髄性白血病早期再発例を対象として、sECI 療法(エトポシド+シタラビン+イダマイシン、エトポシド+シタラビン)と IDA-FLAG 療法(イダマイシン+フルダラビン+シタラビン+G-CSF)について、臨床的有効性を 1 年無イベント生存率と第二寛解導入率を指標とし、また、安全性は主に脱毛を除いた有害事象発症割合を指標として比較検討する。

試験のアウトライン

同意取得のあとに、骨髄検査の再検と選択除外基準に関する必要な診察・検査および HLA 検査 (本人・同胞) を行う。登録、治療の割り付けがされ、治療開始される。治療開始後 29 日以降において末梢血液所見が次の 4 条件「好中球 1,000/ μ l 以上、血小板 75,000 / μ l 以上、ヘモグロビン 8 g/dl 以上、末梢血スミアに芽球を認めない」を満たした時点で寛解判定を行う。治療開始後 56 日の時点で条件を満たさない場合は非寛解と判定する。

第二寛解導入後は同種造血幹細胞移植を必須とする。ドナーとして HLA 一致同胞が得られた場合は第一選択とする。第二選択以下、非血縁者骨髄、非血縁者臍帯血、HLA 不一致家族骨髄のうちどのドナーを選択するかは施設方針とするが試験期間中は方針を変更しないものとする。また移植前治療および移植片対宿主病予防法についても規定しないが各施設で試験期間中は一定のものを用いる。

登録日を起点として 1 年後と 2 年後に再発、死亡、2 次癌発症のイベントの有無を確認する。(必須)



主要評価項目

1 年無イベント生存率

[設定根拠]

各再寛解導入療法による寛解導入率、寛解後の第二再発、寛解後の治療関連死を含んだ総合的な評価基準として無イベント生存率を用いる。寛解導入不能、寛解後の再発、治療開始後のあらゆる原因による死亡、2 次癌の発生をイベントとする。第二寛解後の再発は腫瘍細胞が抗がん剤に耐性化しており 1 年以内にその再発が起こる例が大半であると予想されるので登録日を起点として 1 年目に評価を行うこととした。

寛解導入不能：治療開始後 56 日において寛解の定義を満たさない場合

再発：骨髄再発とはいったん完全寛解と診断された患児において、骨髄中に合計 20%以上の芽球を認めた場合を骨髄再発と定義する。また、骨髄中の芽球が 20%未満であっても、同時に髄外再発を認めない場合は、骨髄単独再発と定義する。髄外再発とはいったん完全寛解と診断された患者において、白血病細胞浸潤を髄外臓器に認めることを髄外再発と定義する。髄液細胞数が 5/ μ l 以上で芽球を認める場合を中枢神経系(CNS)再発と定義し、その他の臓器、例えば性腺などでは組織生検により浸潤芽球を認めた場合、髄外再発と定義する。

2 次癌：原疾患以外のあらゆる悪性腫瘍および骨髄異形成症候群と定義する。

副次的評価項目

有効性評価：治療開始後 29 日から 56 日までに第二寛解へ導入された
患者の割合（有効率）、2 年無イベント生存率
安全性評価：骨髄抑制状態の持続日数
脱毛を除く有害事象の発現率

資料 2

〔設定根拠〕

有効性に関して、白血病の寛解導入療法後の骨髄抑制からの回復時間は個人差が大きく寛解判定時点を一律に設定できないので評価時点に幅を持たせた。治療終了直後にも末梢血所見が以下の条件を満たす場合がありえるので寛解判定は治療開始後 29 日以降に行うことにした。また治療開始後 56 日の時点で骨髄抑制からの回復がみられない場合はその後完全寛解に導入される確率は極めて低いと予想されるため寛解判定は治療開始後 56 日以内に行うことにした。また登録後 1 年以降に第二再発や同種造血幹細胞移植の治療関連死が起こりえる可能性もあり 2 年無イベント生存率を評価する。

白血病の完全寛解とは以下の項目で定義されており、客観的に測定できる。

次の①～④を全て満たした状態を完全寛解と定義する。

① 末梢血液所見で、次の 4 条件を全て満たしている：

1. 好中球 1,000/ μ l 以上
2. 血小板 75,000 / μ l 以上,
3. ヘモグロビン 8 g/dl 以上,
4. 末梢血スメアに芽球を認めない。

② 白血病による臨床症状（例：骨痛・発熱・出血傾向）と検査所見（凝固障害）の消失。

③ 白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失：肝脾腫の消失，リンパ節腫大の消失，髄液所見の正常化（髄液細胞診で芽球を認めないことを含む）など。

④ 正形成性または正形成性に近い骨髄細胞密度を有し，3 系統前駆細胞の適度な増殖を認め，芽球は 5%未満である。

安全性に関して、IDA-FLAG 療法および sECI 療法の重要な有害事象は血液毒生、日和見感染症、心毒性であることが先行する臨床試験により知られている。血液毒性の比較のために骨髄抑制状態の持続日数を評価する。その他の有害事象は modified NCI-CTC の急性毒性判定基準を用いて項目ごとに発症割合を算出する。

主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：1 年無イベント生存率
- 2) 評価時点：登録日を起点として 1 年後
- 3) 評価方法：登録日から下記のイベントまでの最短期間を無イベント生存期間とする。無イベント生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。

寛解導入不能

寛解後の再発

治療開始後のあらゆる原因による死亡

2 次癌の発生

（ただし寛解導入不能については起算日のイベントとする）

二群の生存率の差を log-rank 検定を適応して評価する。検定は有意水準 5%とする。副次的に、第一寛解期での造血幹細胞移植の有無、第一寛解期が 6 ヶ月以下か 6 ヶ月以上 1 年以下か、HLA 一致同胞の有無、施設、第二寛解期での造血幹細胞移植の有無、非血縁者間骨髄移植の有無、非血縁者臍帯血移植の有無、HLA 不一致家族間移植の有無を調節した COX 比例ハザード分析を行う。

その他の主な評価項目の解析

- 1) 第二寛解導入率

評価時点：治療開始後 29 日から 56 日までの期間

評価方法：治療プロトコールの寛解導入療法の一部以上が遂行された症例を分母とし、寛解が得られた症例を分子として百分率で表す。有効率の比較に Fisher の正確な検定を適用する。有意水準は両側 5%とする。また、有効率の差の 95%信頼区間を 2 項確率の分布の正規近似を用いて計算する。