

臨床試験の評価項目

- 主要評価項目
 - 有効性に関する項目
 - 一番興味があり、検証したい項目
 - 客観的な指標や妥当性が確保されている尺度が望ましい
- 副次評価項目
 - 有効性に関する項目
 - ・ 違う項目
 - ・ 違う解析
 - 安全性に関する項目

31 31

有効性に関する項目

- 真のエンドポイント(true endpoint)
 - 一番興味のあるもの
 - 死亡、心筋梗塞、入院、生活の質(QOL)など
 - コスト(時間、お金)が大きい
- 代替エンドポイント(surrogate maker)
 - 真のエンドポイントと生物学的に妥当な関係がある
 - 真のエンドポイントと疫学的な関連をもつ
 - 結果が逆転することもある



32 32

安全性評価項目

- 試験治療のよさとはプラスの効果がマイナスの効果より大きいこと
- 有害事象
 - 臨床試験中に起こった良くない出来事全て
 - 感冒症状や皮疹から死亡にいたるまで
- 副作用
 - 有害事象のうち試験治療と因果関係のあるもの

33 33

結果の解析

- 検定
 - 片方の群が有意に優れているかに興味がある
 - 二群の比較
 - P値と信頼区間
- 推定
 - 介入の効果の大きさに興味がある
 - 交絡を調整したい
 - 回帰モデル
 - 層別解析
 - 推定値と信頼区間

34 34

検定

- 連続変数の比較
 - t検定(結果指標が正規分布すると仮定できる)
 - ノンパラメトリック検定(分布が仮定できない、人数が少ない)
- 割合の比較
 - χ^2 検定
 - Fisherの直接法(人数が少ないとき)
- 時間の比較
 - 生存時間解析(ログランク検定、Kaplan-Meier曲線)

35 35

推定

- 点推定値と信頼区間
 - 差、リスク比、オッズ比
- 交絡を調整した解析
 - 回帰モデル
 - 結果変数 = $a \times \text{治療群} + b \times \text{交絡因子} + \dots$
 - リスク因子が1増加することに結果がa増加する
 - 層別解析
 - 背景因子ごとに興味ある因子の効果を算出
 - 併合する

36 36

サブグループ解析

- ベースラインデータに基づく部分集団
- 部分集団だけで解析
 - 特定の遺伝子をもった集団で解析
 - テーラーメイド医療への示唆
- 例) 骨粗鬆症性骨折予防薬の臨床試験
 - 実薬群で14%のリスク減少
 - 介入前に骨密度の低かった集団では36%のリスク減少
- あくまでも二次的な結果

37 37

ランダムに割り付けても

- プロトコル通りに実施されるとは限らない
 - 治療内容
 - 試験薬⇔対照薬
 - 治療期間
 - 途中でやめた、再開した
 - 途中で違う治療に変えた
- データが測定できなかった

38 38

除いて解析すると

- バイアスが入る
- 安全性情報が不足する
- ランダム化による群間の比較可能性が崩れる

39 39

理由を考える

- ランダムな違反、欠測(結果と関連がない)
 - 引越した
 - 飛行機事故にあった
 - 薬を飲み忘れた
- ランダムでない違反、欠測(結果と関連がある)
 - 副作用で中断した
 - 副作用で事故にあった
 - よくなったからやめた
 - 悪くなったから他の治療に変えた

40 40

違反、欠測への対処法

- ① 割付どおりに扱う
 - 割付後のできごとは全てその治療の結果
- ② 違反した人は除外する
- ③ 事前に想定すべきである
 - 予め除外基準をプロトコルに定めておく
 - その基準を満たさない場合のみ除外する

41 41

臨床試験では

- ① Intent-To-Treat (ITT)解析
 - FAS(Full Analysis Set)を対象とする
 - 割付どおりに扱う
- ② Per Protocol (PP)解析
 - PPS(Per Protocol Set)を対象とする
 - 違反した人は除外する
- ITT, PPどちらでも治療効果があることを確認する

42 42

結果への影響

- 問題なのは治療効果の過大評価
 - 効果がないのにあると結論すること
 - 消費者危険
- ITT解析とPP解析
 - 治療効果がない場合
 - 治療効果がある場合

43 43

治療効果がない場合

- ランダムな脱落
 - 脱落してもしなくても結果は同じ
 - ITT、PPどちらでもバイアスなく「効果なし」といえる
- ランダムでない脱落
 - ITTならバイアスなく「効果なし」といえる
 - PPだとバイアスが生じる
 - 発症しない人の脱落/発症する人の脱落

44

治療効果がある場合

- ランダムな脱落
 - 治療群:脱落があると効果が薄まる
 - 対照群:脱落があってもなくても同じ
 - ITTでは効果の過小評価
 - PPではバイアスなし
- ランダムでない脱落
 - ITTでは効果の過小評価
 - PPでは効果の過大評価/過小評価

45

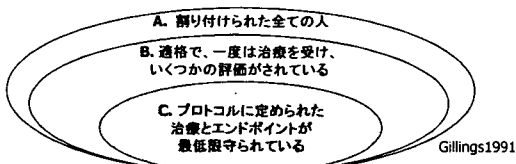
控えめな結果

- ITT解析
 - 「効果がない」とき効果がないといえる
 - 「効果がある」とき効果を過小評価する
- PP解析
 - ランダムでない脱落があるときバイアスが入る
- 仮説検定では
 - 帰無仮説「実薬には効果がない」について議論
 - どの脱落もランダムかどうかわからない
 - ITTは常に保守的な結果を与える

46 46

Gillingsらの提言

- 割付前の情報なら除外してよい
 - 適格基準を満たしていなかった、診断の誤り、など
- BがAの95%以上ならBをFAS
- CがAの75% (Bの80%) 以上ならPPS
- それ以下は「信頼性不足」



47

モニタリング

- モニタリングの必要性
 - 対象者の安全を確保する
 - 試験の質をコントロールする
- 質のコントロール
 - 佐古先生の講義
- 結果のモニタリング
 - 中間解析と中間評価

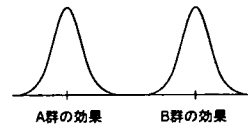
48

中間解析

- 主要な結果の解析
 - ・ どれくらい差がついているか
 - ・ 予定通りにいくとどれくらいの確率で有意な結果が得られるか
- 安全性情報を確認
- 症例数の再設計
- 試験中止の検討
 - ・ 試験治療の効果が予想よりはるかに大きい
 - ・ 試験治療の優越性が示されそうにない
 - ・ 有害事象が治療効果より大きい

49

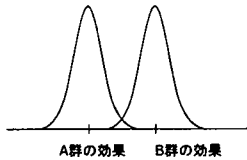
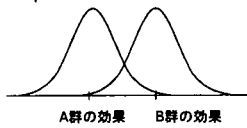
有効性が明らかな場合



- 中間解析時点
 - ・ 人数は不足(当然)
 - ・ 不確実性が大きい
 - ・ それでもB治療がA治療を上回っていることが明らか
 - ・ このまま続けるのは非倫理的
- 有効中止

50

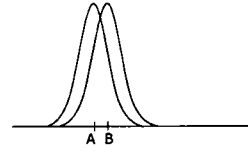
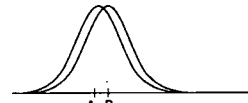
見込みのある場合



- 中間解析時点
 - ・ 人数は不足(当然)
 - ・ 不確実性が大きい
 - ・ 有意差はない
 - 予定症例数集積後
 - ・ 人数が増えると不確実性が減る
 - ・ 差が明確になる
- このまま続ける、
症例数を再設計して続ける
(Adaptive Design)

51

見込みのない場合



- 中間解析時点
 - ・ 推定値が極めて近い
 - ・ もしくは逆転
 - 予定症例数集積後
 - ・ 人数が増えても有意差を示せる可能性が少ない
 - ・ もしくは臨床的に意味がない
- ⇒ (Futility) Stop

52

中間評価

- 有効性以外を見る
 - ・ 何人集まっているか
 - ・ 全体の推移はどうか(群を分けずにバラツキをみる)
- 安全性情報を調べる
- 症例数の再設定も行う
- 試験中止などには直結しない
 - ・ 効果の大きさは見ないから

53

早期中止例

- 有効中止
 - ・ CAFA(カナダ心房細動抗凝固療法研究)
 - ・ ワーファリンと脳卒中・塞栓・脳内出血リスク
 - ・ 660人を3.5年追跡する予定
 - ・ 半数の患者で評価、有意に予防効果が示された
- 無効中止
 - ・ CAST(心不全不整脈抑制試験)
 - ・ 抗不整脈薬(エンカイド、フルカイド、モリジジン)と突然死
 - ・ 不整脈は抑制、総死亡は増加

54

■ 早期中止例

- 無効中止 (Futility Stop)
 - PHS (Physicians' Health Study)
 - アスピリン内服と心血管疾患
 - 開始5年で評価
 - 心筋梗塞発生率は有意に抑制
 - 死亡率は差なし
 - 心疾患死亡率が予想の10分の1だったため
 - 予定770例、実際は60例

55

■ 中間解析による多重性

- 途中で何度も見る
- 偶然有意になる確率 (α エラー) がインフレする
- 統計的なアプローチ
 - Pocock法
 - 常に厳しめの検定
 - 同じ基準で検定する
 - O'Brien and Fleming法
 - 最初の方の検定で厳しい有意水準を用いる
 - α 消費関数
 - 厳しさは任意
 - トータルで消費した α を5%にあわせる

O'Brien 1979
DeMets 1995
村岡了 - 2004

56

■ 実験研究のデザイン

- ランダム化 / 非ランダム化
- 群間比較 / ヒストリカルコントロール
- 並行 / 経時デザイン / クロスオーバー
- 要因実験 (Factorial design)

57

■ 群内比較デザイン

- 経時デザイン (time-series design)
 - 同時並行コントロールが存在しない
 - 学習効果
 - 平均への回帰
 - 特別に高い値、低い値は繰り返さない
 - ベースラインで高値の人だけ選ぶと2度目以降の測定値の平均が下がることが多い
 - 時期効果



58

■ 経時の群間比較デザイン

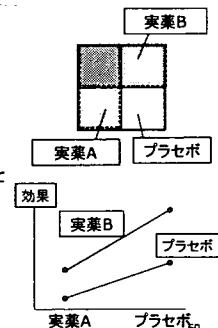
- クロスオーバー (Cross-Over design)
 - 2群に両方の治療を行う
 - 順番をランダムに割り付ける
 - 2群を合わせてAの結果、Bの結果を比較
 - 持ち越し効果や時期効果がないか確認する
 - Wash-out期間を設ける



59

■ 要因実験

- 2剤を同時に検討できる
- 両方を検出できる症例数を設定
- 交互作用がある場合は望ましくない
 - 交互作用を検証しようとするとき多くの症例数が必要
 - 独立した要因が望ましい



ランダム化のバリエーション

- マッチドペアのランダム化
 - ベースライン因子の近い対象者のペア
 - 片方に試験薬、もう片方に対照治療
 - 例) 網膜症患者の両目に異なる治療を行う
- クラスタランダム化
 - クラスタ単位(病院、医師)に治療を割り付ける
 - 実施が容易でコストも比較的小さい
 - 公衆衛生的な場面で有用
 - 1施設からの患者数が少ない超多施設試験にも有用
- 解析が複雑

61

ランダム化しない比較試験

- 交絡の制御という点ではランダム化より劣る
- 統計的な補正が必要
 - 未測定の変動因子には対応できない
- 準ランダム化(pseudo-, quasi-)
 - 奇数月に来たらA治療、偶数月に来たらB治療
 - 研究者にわかってしまう

62

ランダム化に対する誤認識

- 参加者の希望を尊重するほうが倫理的？
- 臨床試験の正当化
 - 新治療が対象治療より有益か無益か不明(均衡状態: equipoise)である
- 科学的な結論が得られるようにデザインされた研究こそが倫理的
- ランダム化とは
 - × くじのようなもの
 - △ 無作為化

63

治験とFDAへの申請

- FDA (Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Service)
 - 医療機器・医薬品の効果と安全性を申請

64

新薬の試験におけるステージ

前臨床	培養細胞や実験動物における研究
第I相	少数のボランティアで行う安全性評価。ブラインドやランダム化は行わない
第II相	小規模でブラインドとランダム化を伴う。副作用の発現や複数の用量の効果、代替指標の変化を評価
第III相	特定のエンドポイントにおける効果を検証。大規模でブラインドとランダム化を伴う試験
第IV相	認可後の大規模臨床試験あるいは観察研究。安全性情報や新たな効果の有無を評価

65

参考文献

1. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. 木原雅子ら訳. 医学的研究のデザイン第2版. Chap10. 11. MEDSI. 2004.
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials -3rd. Chap5, 6. New York. Springer. 1996.
3. Piantadosi S. Clinical Trials 2nd. Chap13. New Jersey. Wiley. 2005.
4. Green S, Benedetti J, Crowley J. 福田治彦ら訳. 米国SWOGに学ぶ 癌臨床試験の実践. 医学書院. 2004.
5. 大橋靖雄, 荒川義弘. 臨床試験の進め方. 南江堂. 2006.
6. 大橋靖雄. Critical Eyes on Research Methodology -がん研究のための方法論第12回

66

参考文献

1. 佐藤俊哉, 松岡 淨. 第29回日本行動計量学会(2001年9月)講演「なにがなんでも割付どおりに解析する」
<http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/01Sep15.pdf>
2. 佐藤俊哉. ヘルスサイエンスのための統計科学連載3「Intent-to-treatの考え方」<http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/ayumi2.pdf>
3. 佐藤俊哉. ヘルスサイエンスのための統計科学連載2「治療のランダム割付と治療効果の検定」<http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/ayumi1.pdf>
4. 村岡一, 小出俊彦, 青木保典ら. 臨床試験のための中間解析 - 基礎から実施するまで -. サイエンティスト社. 2004
5. 「NAVIGATOR 高脂血症ナビゲーター」. メディカルレビュー社: 2004.

前回の続き

Designing Clinical Research 2nd Chap10, 11
 Apr2007臨床研究センター勉強会
 国立成育医療センター臨床研究フェロー
 斉藤真梨

1

ランダムに割り付けても

- プロトコル通りに実施されるとは限らない
 - 治療内容
 - 試験薬⇔対照薬
 - 治療期間
 - 途中でやめた、再開した
 - 途中で違う治療に変えた
- データが測定されないこともある

2

除いて解析すると

- バイアスが入る
- 安全性情報が不足する
- ランダム化による群間の比較可能性が崩れる

3

違反、欠測への対処法

- ①割付どおりに扱う
 - 割付後のできごとは全てその治療の結果
- ②違反した人は除外する
- ③事前に想定すべきである
 - 予め除外基準をプロトコルに定めておく
 - その基準を満たさない場合のみ除外する

4

臨床試験では

- ① Intent-To-Treat (ITT)解析
 - FAS(Full Analysis Set)を対象とする
 - 対象者を割付どおりに扱う
- ② Per Protocol (PP)解析
 - PPS(Per Protocol Set)を対象とする
 - 違反した人は除外する

■ ITT, PPどちらも治療効果があることを確認する

5

理由を考える

- ランダムな違反、欠測(結果と関連がない)
 - 引越した
 - 飛行機事故にあった
 - 薬を飲み忘れた
- ランダムでない違反、欠測(結果と関連がある)
 - 副作用で中断した
 - 副作用で事故にあった
 - よくなったからやめた
 - 悪くなったから他の治療に変えた

6

結果への影響

- 問題なのは治療効果の過大評価
 - 効果がないのにあると結論すること
 - 消費者危険
- ITT解析とPP解析
 - 治療効果がない場合
 - 治療効果がある場合

7

治療効果がない場合

- ランダムな脱落
 - 脱落があってもなくても結果は同じ
 - ITT、PPどちらもバイアスなく「効果なし」といえる
- ランダムでない脱落
 - ITTならバイアスなく「効果なし」といえる
 - PPだとバイアスが生じる
 - 発症しない人の脱落/発症する人の脱落

8

治療効果がある場合

- ランダムな脱落
 - 治療群:脱落があると効果が薄まる
 - 対照群:脱落があってもなくても同じ
 - ITTでは効果の過小評価
 - PPではバイアスなし
- ランダムでない脱落
 - ITTでは効果の過小評価
 - PPでは効果の過大評価/過小評価

9

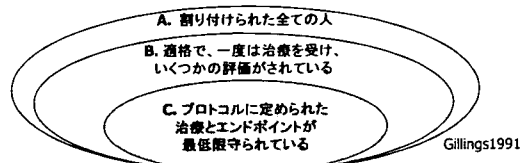
控えめな結果

- ITT解析
 - 「効果がない」とき効果がないといえる
 - 「効果がある」とき効果を過小評価する
- PP解析
 - ランダムでない脱落があるときバイアスが入る
- 仮説検定では
 - 帰無仮説「実業には効果がない」について議論
 - どの脱落もランダムかどうかわからない
 - ITTは常に保守的な結果を与える

10

Gillingsらの提言

- 割付前の情報なら除外してよい
 - 適格基準を満たしていなかった、診断の誤り、など
- BがAの95%以上ならFAS
- CがAの75% (Bの80%) 以上ならPPS
- それ以下は「信頼性不足」



11

モニタリング

- モニタリングの必要性
 - 対象者の安全を確保する
 - 試験の質をコントロールする
- 質のコントロール
 - 佐古先生の講義
- 結果のモニタリング
 - 中間解析と中間評価

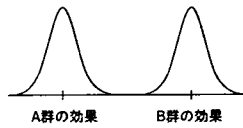
12

中間解析

- 主要な結果を解析する
 - どれくらい差がついているか
 - 予定通りにいくとどれくらいの確率で有意な結果が得られるか
- 安全性情報を確認する
- 症例数の再設計
- 試験中止の検討
 - 試験治療の効果が予想よりはるかに大きい
 - 試験治療の優越性が示されそうにない
 - 有害事象が治療効果より大きい

13

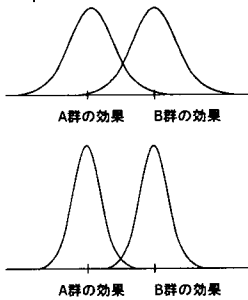
有効性が明らかな場合



- 中間解析時点
 - 人数は不足(当然)
 - 不確実性が大きい
 - それでもB治療がA治療を上回っていることが明らか
 - このまま続けるのは非倫理的
- 有効中止

14

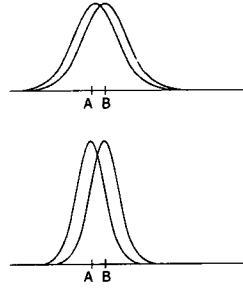
見込みのある場合



- 中間解析時点
 - 人数は不足(当然)
 - 不確実性が大きい
 - 有意差はない
 - 予定症例数集積後
 - 人数が増えると不確実性が減る
 - 差が明確になる
- このまま続ける、
症例数を再設計して続ける
(Adaptive Design)

15

見込みのない場合



- 中間解析時点
 - 推定値が極めて近い
 - もしくは逆転
 - 予定症例数集積後
 - 人数が増えても有意差を示せる可能性が少ない
 - もしくは臨床的に意味がない
- ⇒ (Futility) Stop

16

早期中止例

- 有効中止
 - CAFA(カナダ心房細動抗凝固療法研究)
 - ワーファリンと脳卒中・塞栓・脳内出血リスク
 - 660人を3.5年追跡する予定
 - 半数の患者で評価、有意に予防効果が示された
- 無効中止
 - CAST(心不全不整脈抑制試験)
 - 抗不整脈薬(エンカニド、フレカイド、モリジン)と突然死
 - 不整脈は抑制、総死亡は増加

17

早期中止例

- 無効中止(Futility Stop)
 - PHS(Physicians' Health Study)
 - アスピリン内服と心血管疾患
 - 開始5年で評価
 - 心筋梗塞発生率は有意に抑制
 - 死亡率は差なし
 - 心疾患死亡率が予想の10分の1だったため
 - 予定770例、実際は60例

18

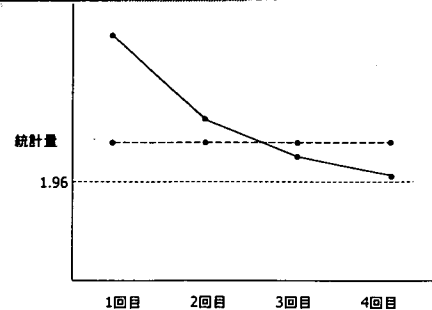
中間解析の問題点①多重性

- 途中で何度も見る
- 偶然有意になる確率(α エラー)が増大する
- 統計的なアプローチ
 - Pocock法
 - 厳しい基準で検定
 - 同じ基準を用いる
 - O'Brien and Fleming法
 - 最初の中間解析では厳しい基準で検定
 - だんだん通常の水準近くまで下げる
 - α 消費関数
 - トータルで消費した α を5%にあわせる

O'Brien 1979
DeMets 1995
村岡了一 2004

19

棄却限界値の例



中間解析の問題点②

- 「結果をみたこと」の影響
- 対象集団の変化
 - 結果を伏せておくことは実際困難
 - 中間解析前後で集団の異質性が生じるのでは
- サンプルサイズの恣意性
 - 途中経過を見てから有意になるようにサンプルサイズを計算しなおすのは検定の概念に反する
- Adaptive designに対する批判

21

中間評価

- 有効性以外を見る
 - 何人集まっているか
 - 結果変数のバラツキだけを見る
- 安全性情報を調べる
- 症例数の再設定を行うこともある
- 試験中止などには直結しない
 - 効果の大きさは見ないから

22

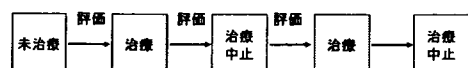
実験研究のデザイン

- ランダム化／非ランダム化
- 群間比較／ヒストリカルコントロール
- 並行／経時デザイン／クロスオーバー
- 要因実験 (Factorial design)

23

群内比較デザイン

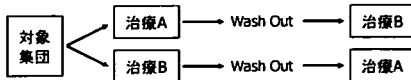
- 経時デザイン (time-series design)
 - 同時並行コントロールが存在しない
 - 学習効果
 - 時期効果
- 平均への回帰
 - 特別に高い値、低い値は繰り返さない
 - ベースラインで高値の人だけ選ぶと2度目以降の測定値の平均が下がるが多い



24

経時の群間比較デザイン

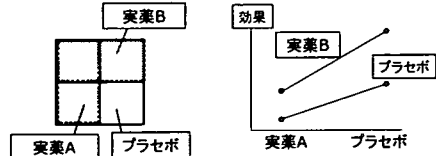
- クロスオーバー(Cross-Over design)
 - 2群に両方の治療を行う
 - 順番をランダムに割り付ける
 - 2群を合わせてAの結果、Bの結果を比較
 - 持ち越し効果や時期効果がないか確認する
 - Wash-out期間を設ける



25

要因実験

- 2剤の効果を同時に検討する
 - どちらも同じ結果変数への影響をもつ介入が望ましい
 - 両方を検出できる症例数を設定
- 交互作用がある場合
 - 交互作用を検証しようとする多くの症例数が必要
 - 独立した要因が望ましい



26

ランダム化のバリエーション

- マッチドペアのランダム化
 - ベースライン因子の近い対象者のペア
 - 片方に試験薬、もう片方に対照治療
 - 特殊な例) 網膜症患者の両目に異なる治療を行う
- クラスターランダム化
 - クラスター単位(病院、医師)に治療を割り付ける
 - 実施が容易でコストも比較的小さい
 - 公衆衛生的な場面で有用
 - 1施設からの患者数が少ない超多施設試験にも有用
- 解析が複雑

27

ランダム化しない比較試験

- 交絡の制御という点ではランダム化より劣る
- 統計的な補正が必要
 - 未測定の変絡因子には対応できない
- 準ランダム化(pseudo-, quasi-)
 - 奇数月に来たらA治療、偶数月に来たらB治療
 - 研究者にわかってしまう

28

ランダム化に対する誤認識

- 参加者の希望を尊重するほうが倫理的?
 - 臨床試験の正当化
 - 新治療が対象治療より有益か無益か不明(均衡状態: equipoise)である
 - 科学的な結論が得られるようにデザインされた研究こそが倫理的
- ランダム化とは
 - × くじのようなもの
 - △ 無作為化

29

検証試験に対する誤認識

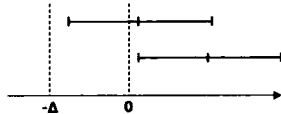
- 優越性試験
 - 治療効果の群間差が有意に0を上回った
 - 「優越性が示された」
 - 効果の推定値はプラスだったが有意ではなかった
 - 「効果が同じだと示された」のではない
 - 「効果があるとさえない」だけ



検証試験に対する誤認識

■ 非劣性試験

- 治療効果の群間差が有意に α を上回った
- 「非劣性、つまり効果が α 以上劣ってはいないことが示された」
- 治療効果の群間差が有意に0を上回った
- 「優越性が示された」のではない



新薬の試験におけるステージ

前臨床	培養細胞や実験動物における研究
第I相	少数のボランティアで行う安全性評価。ブラインドやランダム化は行わない
第II相	小規模でブラインド(とランダム化)を伴う。副作用の発現や複数の用量の効果、代替指標の変化を評価
第III相	特定のエンドポイントにおける効果の検証。大規模でブラインドとランダム化を伴う試験
第IV相	認可後の大規模臨床試験あるいは観察研究。安全性情報や新たな効果の有無を評価

32

がんとの対応

	通常の薬剤・治療	抗がん剤
第I相	健常人対象 単回、連投試験 安全性と薬物動態の検討	患者対象 複数スケジュール MTD・推奨用量決定
第II相	患者対象 平行群が多い 有効性の検討、用法用量の検討、安全性の検討	患者対象 単群が多い 主要縮小の有無による有効性の確認、安全性の検討
第III相	平行群 プラセボや標準治療との優越性(or非劣性)の検証	平行群 標準治療との比較 生存時間の比較が多い

参考文献

- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. 木原雅子ら訳. 医学的研究のデザイン第2版. Chap10. 11. MEDSI. 2004.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials -3rd. Chap5, 6. New York. Springer. 1996.
- Piantadosi S. Clinical Trials 2nd. Chap13. New Jersey. Wiley. 2005.
- Green S, Benedetti J, Crowley J. 福田治彦ら訳. 米国SWOGに学ぶ 癌臨床試験の実践. 医学書院. 2004.
- 大橋靖雄, 荒川義弘. 臨床試験の進め方. 南江堂. 2006.
- 大橋靖雄. Critical Eyes on Research Methodology -がん研究のための方法論第12回

34

参考文献

- 佐藤俊哉, 松岡 淨. 第29回日本行動計量学会(2001年9月)講演「なにがなんでも割合どおりに解析する」
<http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/01Sep15.pdf>
- 佐藤俊哉. ヘルスサイエンスのための統計科学連載3「Intent-to-treatの考え方」
<http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/ayumi2.pdf>
- 佐藤俊哉. ヘルスサイエンスのための統計科学連載2「治療のランダム割付と治療効果の検定」
<http://www.kbs.med.kyoto-u.ac.jp/ayumi1.pdf>
- 村岡了一, 小出俊彦, 青木保典ら. 臨床試験のための中間解析 -基礎から実施するまで-. サイエンティスト社. 2004

35

4月21日イソプロ班会議より

今年度の作業

- 検証試験の Protokol 作成
 - target 集団の 同定
 - 投与 方法
 - 評価 方法
- 主要 評価 項目 (PIスコア) の 妥当性
- 投与 量の 妥当性
- イソプロ 持続 投与 の 有効性 の 文献 整理
- サルブタモール 持続 投与 の 有効性 "
- 両 治療 の 実践
- ブラインド (薬 剤 部 で できる か)

決まっているらしいこと

- Target 集団
 - PIスコア 8 点 以上
- 用量
 - 慣習 的 に は サルブタモール 0.5mg/kg/hr
 - イソプロ テレノール 0.01mg/kg/hr
 - もっと 低い 用量 という 提案 も
- 評価 者
 - 一部 医師、看護 師 ?
- パイロット 試験

パイロット試験

- 目的
 - 対照 薬 の 使用 実感 を つかむ
 - 投与 手順 に なる (比較 の ため)
 - 差 が ある なら どこ で 出る か を 探索 する
 - 効果 を み つ も る
- 大まかな マッチング
 - 重症 度、年齢
- 評価 項目

評価項目

- PIスコア (呼吸 数、喘鳴、吸 気/呼 気 比、陥 没 呼吸) SpO2
 - 呼吸 数
 - 心 拍 数
 - ピーク フロー 値
 - ステロイド 総 使用 量
 - 心 電 図
 - 一般 血液 検査
 - 有害 事 象 (動 悸・頭 痛・振 戦・気 分 不 快)
 - 酸素 投 与 量、投 与 期 間
 - 入 院 期 間
 - 意 識 レベル (寝 て いる か どうか)
 - 併 用 薬
- タイミング
 (1時間 おき
 6時間 まで)

協力機関の先生の意見

① 足立先生

- 文献 的 考 察 を 深 め て 共通 の 適 応 基 準 や 使用 方法 など の 理解 が 必要
- 病 院 内 に 事 前 に 勉強 会 を して コメディカル の 理解 も 深 め る
- サルブタモール が イソプロ より 劣 る という 意識 の 払 拭
- 今回 の パイロット に ついて 倫理 委 員 会 の 必要性
- ランダム 化 を と も なる 検証 試験 に ついて の 倫理 委 員 会 の 通 し 方

②橋本先生

- サルブタモールは循環器系の副作用が少ないイメージがある
- 副作用: イソプロ>サルブタモール
- 蓄積性: イソプロ<サルブタモール
- サルブタモールは0.2~0.3mg/kg/hrで試行
- サルブタモール→プロタノール

さらに検討が必要と思われる事項

- 各施設リクルートできる例数、タイミングの調査
 - 日大練馬ステロイド+イソプロ+入院 15例/年
- Informed Consent
 - タイミング
 - ランダム化のICフォーム
 - 記録のICフォーム
- 選択除外基準
 - 前治療の規定
- 用量設定
 - ガイドラインでいいのか? 用量で副作用も変わってくる
- ランダム化調整因子

Phase I デザイン 3例コホートとCRM

May2007臨床研究センター勉強会
国立成育医療センター臨床研究フェロー
齊藤真梨

1

3例コホート

- 最も一般的なデザイン
- 一定数(3例)の症例を同一用量に登録
- 基準以上のDLT(Dose Limiting Toxicity)が発現しなければ用量を上げていく
- 1/3前後に毒性が出現する用量をMTD(Maximum Tolerated Dose)

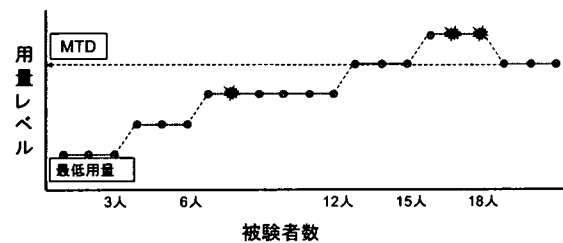
2

33%をMTDとする場合

- 最低用量から3例ずつに投与
- DLT発現が0例なら増量
- DLT発現が1例ならさらに3例に投与
 - DLT発現が+0例なら増量
 - " +1例ならそれをMTDとして終了
 - " +2例なら減量
- DLT発現が2例なら減量

3

3例コホートを用いた用量増減法



4

3例コホートの特徴

- 低用量から始めるので安全
- 至適用量が探索できる
- × 多くの患者が必要
 - 効果のない治療を受ける患者が多い
 - MTD付近で治療される患者は少ない
- × 3例ごとに症例検討が必要
 - 時間がかかる
- × 精度が悪い
 - 目標DLT発現率を超えていても増量してしまう可能性が少なくない

5

MTDの決定精度

- 3人の結果に基づいてMTDとするか否かを判断するので精度が低い
- 例)33%をMTDとする場合に、真のDLT発現率と増量される確率、MTDとなる確率

真のDLT発現率	次の用量へ進む確率	その用量がMTDとなる確率
20%	70.9%	29.1%
33%	43.4%	56.6%
40%	30.9%	69.1%

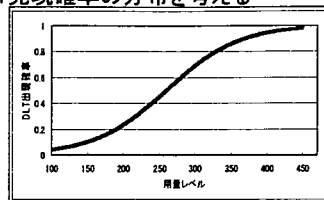
改良3例コホート

- 効率の悪さに対する改良
 - 最初の用量では1例ずつ
 - 用量が上がるにつれ人数を増加
 - 薬物動態データを使う
 - 目標AUCを決める
 - 最初のコホート(3例)の動態情報をつめる
 - 目標AUCのレベル付近まで投与量を増量する

7

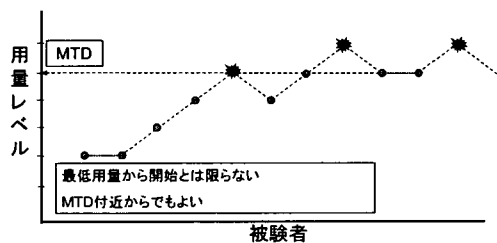
CRMとは

- Continual Reassessment Method
 - 用量反応関係を仮定
 - 1例ごとに毒性の発現状況を観察
 - DLT発現確率の分布を考える



8

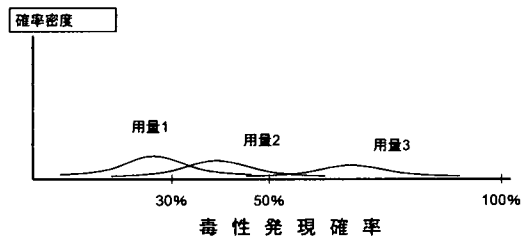
CRMを用いた用量増減法



9

DLT発現率の確率分布

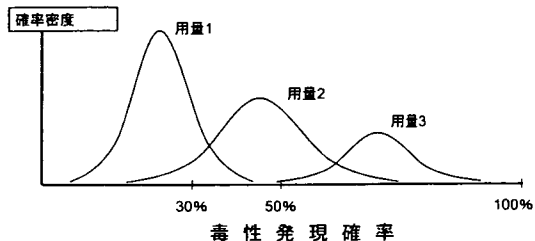
- 1例目登録前
- どの用量もDLT発現確率ははっきりわからない



10

DLT発現率の確率分布

- 症例の蓄積に伴い情報を更新する
- 次の症例には最も33%に近い用量を選択



11

CRMの利点と欠点

- 低用量での時間と患者数を減らせる
 - MTD付近から始めてもよい
- DLTの発現率の定量化が可能
 - × 判断が誤っていたときの影響
 - 数例ずつ検討が必要
 - × 事前情報が必要
 - 間違っていたとき効率が落ちる
 - × 計算が複雑

12

拡張CRM法

- MTD過大評価に対する拡張
 - 低用量から開始する
 - 各用量を最低2例に投与
 - 増量を1段階ずつにする

13

観察研究
**「日本人乳児における尿蛋白・クレアチニン比
の正常値作成のための研究」**

国立成育医療センター 腎臓科
寺町 昌史

目 次

I. 研究の経緯・背景	3
II. 目的	3
III. 対象	4
1. 選択基準	4
2. 除外基準	4
IV. 方法	5
1. 試験の方法	5
1) 試験の種類・デザイン	5
2) 試験のアウトライン	5
3) 併用薬に関する規定	5
2. 登録	5
3. 評価項目	5
4. 観察・検査項目	5
1) 患者背景	5
2) 検査項目	5
V. 目標症例数および予定期間	6
VI. 研究実施施設	6
VII. プライバシー保護に関する配慮	7
1. 患者の同意	7
2. 患者の機密保護	7
VIII. その他	7
1. 症例の取り扱い	7