

医療機器開発の初期においては、臨床試験における患者の選択は、関心のある特定の臨床効果を観察する機会を最大限に活かそうとする意志に左右されるため、最終的に医療機器の適用対象となる全患者の母集団の中の非常に限られた部分集団から行われることがある。しかしながら、主たる臨床試験が実施される時期には、対象となる患者の母集団は意図する治療集団を良好に反映するものとなるはずである。

#### 4. 対照群の使用及び選択

医療機器規則（SI 2002 第 618 号）に規定された臨床試験の目的は以下のとおりである：

- ・ 通常の使用条件下での医療機器の性能が製造業者の意図したとおりであることの確認；及び
- ・ 好ましくない副作用の確定及び医療機器の意図する性能と比較したリスクの評価。

したがって、臨床試験は、これらの目標を達成するための確固とした証拠が得られるように設計すべきである。放射線検査のようにエンドポイントが客観的に測定できる場合、医療機器の臨床試験のほとんどで対照群の必要は無く、単群試験で必要とする目的を達成できる。しかしながら、特に対照群を設定しなかった場合は、選択した設計の理由付けを予定臨床試験の書類に明示する必要がある。疼痛の緩和のようにエンドポイントが主観的な場合、当該医療機器の効用を立証するためにはほぼ常に対照群が必要となる。

同様に、臨床試験が医療機器の介入処置と代替処置／非介入との比較を意図する場合、試験の設計において対照群が必要となる。そうすることにより、医療機器の安全性と性能が処置患者群と対照群の診断あるいは転帰の相違を比較することにより評価できる。科学的に有効な対照群の母集団は、患者のすべての重要な特徴と予後因子において処置群の母集団と同等でなければならない。

対照には主に以下の 4 種類がある：

- ・ **同時対照**：同一の治験担当者の直接の監督下における同一条件下の対照群。
- ・ **受動的同時対照**：同一の治験担当者の監督下ではない代替介入処置、非介入の対照群。
- ・ **自己対照又はクロスオーバー対照**：1 つの介入処置の後、一定の期間を置いて代替介入処置を受ける対照群。1 つの介入処置の終わりと代替介入処置の始まりの間に時間的間隔を置くために、通常は代替介入処置の前に「洗い流し」期間を設ける。最初の医療機器の影響が患者の次の処置まで持ち越されないことの臨床的な統一見解を明確に示すことができれば、患者自身が対照となることもある。
- ・ **歴史的対照**：試験時期とは異なった時期の同一の条件下の患者からなる対照群。

同時対照及び自己対照では最も正確な比較ができる。歴史的対照では、診断法及び治療の基準等の医療実務が時代とともに変わるため、試験の母集団との比較可能性の保証が最も困難である。したがって、患者の選択方法には容易にあるいは適切に表現することが困難な相違がしばしば認められ、転帰の差を新規医療機器の使用によるものとする誤った結論が導かれる可能性がある。

一般的に比較臨床試験の解析及び結果の解釈は複雑なものではないが、試験設計に考慮すべき重要な要素が追加されていることがあるため、生物統計学的な助言を求めるべ

きである。

## 5. 対照群設置臨床試験におけるバイアス回避の方法

- ・ **盲検化**：臨床試験においては、治験担当者のバイアス（治験担当者が特定の患者に割り付けた処置を知ることによって生ずる）、評価担当者のバイアス及びプラセボ効果などの多くの重大なバイアスが存在する。臨床試験からこれらの潜在的なバイアスを排除するために、実際的であれば盲検法を採用するものとする。盲検化は処置をコード化し、医療チームに参加していない個人がコードを開くことにより達成できる。実際には、医療機器の臨床試験では盲検化は困難又は不可能とされてきている。したがってこのような状況においては、医療行為は試験のスタッフがを行い、評価者に処置群又は対照群への患者の割り付けがわからないようにすることによってバイアスを最小限に留めなければならない。
- ・ **無作為化**：試験群間で既知又は未知の予後因子が均一になるように患者への医療機器又は無処置の割り付けに確率的要素を導入するものである。無作為化により、患者の選択及び割り付けにおいて医療機器の割り付けを予測することによって生ずるバイアスの排除が可能となる。

臨床試験の無作為化予定表は、医療機器の患者への割り付けを記述する。医療機器あるいはそのコードと対応する患者番号を順次記入したものが最も単純な形式である。異なった試験ごとに異なった無作為化予定表を作成するものとする。手順は、同一の乱数表又はコンピューターによる同一の乱数取得ルチーンにより再現可能（必要に応じ）なものとする。ブロックごとの患者の無作為化を行うと利点があることが多い。これにより割り付け期間を通じて医療機器群間の比較可能性を高めることができる。またこれにより各医療機器群をほぼ同一のサイズに保つことができる。

多施設試験においては、無作為化の手順は常に集中管理するものとする。各施設において独立した無作為化計画を採用することもしばしば推奨される。予測を容易にする無作為化法の詳細は試験計画書本文には記載せず、試験施設に与える必要の無い附属書に記載するものとする。無作為化予定表そのものは、試験期間を通して盲検を適切に維持できるように申請者が厳重に保管するものとする。緊急の場合に患者に対する盲検を部分的又は全面的に解除する必要性に備え、試験中の無作為化予定表へのアクセスを考慮するものとする。

## 6. 転帰及び予後の評価項目

臨床試験の観察には、転帰の評価項目又はエンドポイントと影響評価項目の2種類の評価項目がある。

- ・ **転帰の評価項目**は、臨床試験の目標及び目的で提起された質問に対する回答を明確にするものであり、医療機器の表示に直接的に影響するものである。これらの評価項目は直接観察可能で、可能な限り客観的で、バイアス及び過誤を最小限に留め、医療機器による処置を受けた患者の臨床状態に対する生物学的影響に直接関連するものとする。

医療機器のいずれの臨床試験においても、一次及び二次評価項目が存在する。一次評価項目は、臨床試験の主目的に直接関連する適切かつ説得力のある証拠を提供するものとする。試験計画書に記載すべき一次転帰評価項目は一般的には1つのみである。これは同じ標本数を推測する場合最も適切なものである。時には医療機器の幅広い効用に対して1つ以上の一次評価項目を用いることが望ましい場合がある。二次転帰評価項目は一次的目的に関連する測定値を裏付けるものかあるいは二次的目的（存在すれば）に関連する測定値である。試験計画書における予め定義しておくことも重要である。

- ・ **影響評価項目（交絡因子）** 又は**予後因子**は、エンドポイント又は処置と転帰の關係に影響する試験の側面である。対照群を置いた試験では、比較する群間における予後因子、例えば患者の年齢の不均衡は、転帰の評価項目において観察された影響が主として不均衡によるものであった場合、その影響を処置に起因するものと不適切に判断することにより誤った結論が導かれる可能性がある。したがって、医療機器の臨床試験を設計するには、転帰に影響するおそれのある影響評価項目の特定を慎重に行う必要がある。

## 7. 試験施設及び治験担当者

ほとんどの医療機器の臨床試験において、要求されるサンプル数を満たすために、個別の試験施設及び治験担当者からのデータを総合して判断することが必要となる。臨床試験の計画に際し、試験施設及び治験担当者の選定は極めて重要である。

選定施設は、医療機器の対象となる母集団を代表する十分な数の適格患者が得られるものでなければならない。各施設は、試験計画書に記載されたとおりに患者を取り扱える施設を有し、試験の実施に適格なスタッフを有するものとする。各施設の主任治験担当者は、適格な患者を試験に参加させることが可能で、試験計画書で設定した手順に従う意志がある者とする。

### 事前に取り決めた解析法

臨床試験を設計する際には、収集すべき評価項目の選択や試験設計の他の部分に影響するおそれがあるため、最終的なデータの解析法の検討及び解析計画書の作成は重要である。

#### 1. 試験の母集団

解析計画では先ず、主解析にデータを提供する患者の母集団を決定するものとする。試験を実施した患者及びインフォームドコンセントを提出した患者すべてについての文書が最小限必要である。患者に関する文書の内容は、個々の臨床試験の詳細な内容にもよるが、最小限、年齢・性別などの患者背景データ及び病状の基準データを可能な限り収集するものとする。

**単群試験：**単群試験では治験用医療機器を適用されたすべての患者の転帰を記述することが重要である。したがって、何らかの理由（医学的理由ではなく医療機器に全く関係の無い事務的な理由など）で医療機器が使用されなかった場合、その詳細な理由が要求される。

**包括解析：**「包括解析」の原則は、すべての無作為化した患者を解析の対象とすることを意味する。ほとんどの臨床試験において、慎重なアプローチを提供し、当該医療機器が実際に使用された際に観察されるであろう効用をよりよく反映する推定値を得ることができる。可能な限り、臨床試験計画書には将来予測される問題点に如何に対処するかを規定するものとする。無作為化の前に当てはめ、解析からの患者の除外に用いられる客観的な組入基準は、前もって特定し、その根拠を明らかにするものとする。無作為化試験において、無作為化の前に患者が除外された場合には、除外したことを報告し、臨床試験に組み入れられた患者群が組み入れられたかもしれない患者群から選別された亜群であることの程度を評価できるようにするものとする。

**試験計画書に適合した対象：**試験計画書に適合した解析対象集団は以下の基準で特定する：

- ・ 予め規定した当該医療機器への最短期間の暴露を終えた患者での完了；
- ・ 予め規定した相当期間（回数）収集した一次転帰評価項目の測定の有無；

- ・ 組入基準違反を含む試験計画書からの逸脱が無いこと。

通常この母集団は、新規医療機器の臨床試験の目的を完全に達成する可能性を最大にするものである。

## 2. 欠測値及び外れ値

欠測値は、臨床試験におけるバイアスの原因の代表的なものである。したがって、データの収集に関する試験計画書の要求事項を満たすために最大限に努力するものとする。

外れ値の影響の調査又は影響観察の際には注意を払うものとする。ある測定値を外れ値と明確に特定するには、医学的、統計学的に実証すると信頼性が最も高くなる。

試験計画書に外れ値の取扱手順が記載されていない場合は、実測値を用いた解析と外れ値の影響を除去あるいは減じる他の 1 つ以上の解析を行うものとし、解析結果の差異を検討するものとする。

## 3. 推定、信頼区間及び仮説検定

統計解析計画書には、臨床試験の目的を満足させる検定すべき仮説及び／又は評価する医療機器の性能特性を明記するものとする。これらの目的を達成するために、一次評価項目（望ましくは二次評価項目も）に関して用いる統計解析法を記述するものとする。医療機器の性能特性の推定には可能な限り信頼区間を設定するものとし、その計算法も特定するものとする。

## 臨床試験の実施及び追跡期間

### 1. 組入基準及び除外基準の変更

組入基準及び除外基準は、可能な限り患者の募集期間中に変更しないものとする。しかしながら、特に長期間の試験の場合、変更を行わないことは実際上困難である。追跡調査の担当者により組入基準からの度重なる逸脱、あるいは厳格すぎる組入基準により参加率が極めて低いことが発見されて変更が必要となることもある。このような変更による試験計画書の改訂には、発生率の違いによるサンプル数の調整などの統計学的手法又は解析計画の修正を含むものとする。

これらの基準の変更は、すべて所轄行政機関に通報するものとする。文書による同意が得られるまで変更を実施できないものとする（医薬品医療製品規制庁所轄行政機関の手引の注釈書 1：英国内における臨床試験に関する製造業者に対する手引の注釈書、第 71 節及び第 72 節を参照）。

### 2. 試験設計の前提の確認

大規模臨床試験においては通常、原設計及びサンプル数の算出における前提を再確認する機会がある。これは試験規格が予備的情報又は不確定情報に基づいて作成された場合特に重要である。盲検試験のデータの間中確認で、全体的な応答、発生率例又は生存例が予測したとおりではないことがある。適切に修正した前提によりサンプル数を計算し直し、修正試験計画書及び最終報告書に正当化の理由とともに記述するものとする。

解析の結果サンプル数の変更の必要が認められた場合、臨床試験における被験者数の変更を加える前に、被験者数の増加とその理由を所轄行政機関に通知するものとする。

## 追跡調査及び報告

臨床試験の対象となったすべての被験者及び使用されたすべての医療機器は最終報告書で報告するものとする。解析からの除外のすべての理由を注意深く報告するものとする。同様に、解析の母集団に採用されたすべての患者及び医療機器についてのすべての重要な評価項目の測定値も時系列的に報告するものとする。組入基準を満たしたが無作為化の対象とならなかった患者に関する追加情報の要約も作成するものとする。

臨床試験に参加した患者の行方を特定することが困難な場合があるが、治験依頼者は行方不明の患者の追跡に最善の努力を行ったことを証明するものとする。

一次評価項目の主解析における患者及びデータの喪失並びに処置からの除外及び試験計画書からの逸脱の影響に関しては、すべて注意深く取り扱うものとする。追跡不能あるいは医療機器の使用を中断した患者を特定し、喪失の理由並びに処置及び転帰との関係などの記述分析を行う。

適切な表及び／又は図によって一次及び二次評価項目並びに予後及び患者背景評価項目の重要な特徴を明確に示すことができる。臨床試験の目的に関連する主解析の結果を特に注意深く記述分析するものとする。臨床試験の解析の第一の目標は試験の主目的で提起された質問への回答であるが、解析の過程で、観察されたデータに基づく新規の質問が出現することがある。報告書においては、この追加の作業を試験計画書で最初に計画されたものと厳重に区別すべきである。

臨床試験結果の解析、解釈及び報告には統計処理を伴うものとする。この目的のため、臨床試験の統計処理担当者は試験報告書作成の責務を負うチームの一員で、報告書の署名者とする。

## 安全性の問題

医療機器指令の規定の下での臨床試験は、医療機器で稀にしか発生しない有害事象を検出できるほどの規模ではないことが多い。それでもなお、出現する有害事象に関して臨床試験を監視することは重要である。これらの患者から安全性の評価項目のデータを以後可能な限り総合的に収集するものとする。

安全性の評価項目には解析中にも注意を払い、試験計画書に広範囲のアプローチを記述するものとする。すべての有害事象は記録に残し、所轄行政機関に届け出るものとする（医療機器規則 2002 (SI 2002 No 618) の規則 16(10)及び医療機器指令 93/42 EEC の附属書 X 参照）。届書には、当該医療機器の使用に直接的に関連する事象に加えて、間接的なものも含めるものとする。特に、入院、入院の延長、追加の外科的若しくは内科的処置を必要としたかあるいは死に至った有害事象は届出の対象とする。

## 更なる情報

本文書又は臨床試験の手続に関する問い合わせは、下記に連絡されたい：

Dr. S. M. Ludgate (臨床・統計関係)  
Medicines & Healthcare products Regulatory Agency  
Market Towers  
1 Nine Elms Lane  
London, SW8 5NQ

Tel: 020 7084 3123      Fax: 020 7084 3111

Mrs. D. Smolenska (技術・事務関係)  
European and Regulatory Affairs  
Medicines & Healthcare products Regulatory Agency  
Market Towers  
1 Nine Elms Lane  
London, SW8 5NQ

Tel: 020 7084 3363      Fax: 020 7084 3107

## 付録 I

### 参考文献

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

(<http://www.hku.hk/etc/htext301.htm> から入手可能)

ALTMAN D G: Better Reporting of Randomised Controlled Trials: the Consort Statement  
British Medical Journal (1996), 313.570–571

CPMP Working Party on the Efficacy of Medicinal Products (1995): Biostatistical Methodology in Clinical Trials in Applications for Marketing Authorisations for Medicinal Products, 14.1659–1682

HILL A B: Principles of Medical Statistics (1967): Oxford University Press, New York

POCOCK S J: Clinical Trials: A Practical Approach (1983): John Wiley & Sons, New York

The European Standard ISO 14155: Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects

(BSI Standards, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL より入手可能)

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency Competent Authority (UK): EC Medical Devices Directives: Guidance Notes for Manufactures On Clinical Investigations To Be Carried Out In The UK

## 付録 II

### 用語集

*対立仮説*：ある特定の有意水準で棄却された帰無仮説に対して採用される、差が存在するという仮説（帰無仮説を参照）。

*バイアス*：治験担当者、試験の母集団又は試験実施の特性が評価項目を正確に測定することを規則的に妨げる場合に生ずる。

*盲検試験*：患者又は治験担当者（あるいは双方）が、患者が受ける処置を知らされていない試験（二重盲検試験及び単盲検試験を参照）。

*臨床試験*：特定の医療機器の通常の使用条件下での安全性及び性能を被験者において確認するために実施する体系的な試験（国際標準規格 ISO 14155）。

*比較試験*：治験用医療機器を他の医療機器又はプラセボと比較する試験。

*信頼限界*：母集団のパラメータの評価において、パラメータの値が存在する確率が最も高いと思われる値の区間又は範囲。尤度は確率によって示される。

*対照群*：処置を受けないか、プラセボ処置又は標準的処置を受ける、対照群設置試験の被験者の群。

*信頼区間*：パラメータの真の値が存在する（一般に 95% の確率で）と信じられる範囲。

*対照群設置試験*：試験対象物を効果が既知の処置と比較する試験。対照群は、無処置、標準的処置又はプラセボとする。

*クロスオーバー試験*：被験者が比較すべき 2 種類の処置、あるいは処置と対照の双方を受ける試験。この試験は、双方の処置期間中において安定した慢性症状を示す患者を対象とする。

*二重盲検試験*：被験者及び治験担当者の双方が、被験者が受ける処置を知らされない試験。



*エンドポイント*：安全性、性能などの臨床試験の目的に関する評価をするための被験者又は生物検体の指標。

*同等性*：互いに同じ効果を有すること（例えば、互いに同じ効果及び安全性が証明されれば 2 つの処置は同等である）。

*過誤*：評価項目を正確に測定できない結果生ずるもの。

*除外基準*：基準の一覧で、その内の 1 つでも該当すれば被験者は臨床試験へ参加できないもの。

*最終報告書*：完了した臨床試験の完全かつ包括的な記述で、被験材料及び統計解析を含む。これにはさらに、試験結果及び統計解析の記載及び評価も含む。

*組入基準*：被験者候補が試験への参加のために満たさなければならない基準。

*インフォームドコンセント*：特定の臨床試験に参加する被験者の自由意志による同意の確認で、国の手引や規則に従って文書化される。

*治験担当者*：臨床試験の実施並びに試験期間中の被験者の健康と福祉に責任を有する者。

*多施設試験*：単一の試験計画書の下で、2 箇所以上の施設で、2 人以上の治験担当者により実施される試験。

*帰無仮説*：帰無仮説は通常、対立仮説とは反対の、比較する群間に差が無いか（新旧医療機器を使用した群間の効果に差が無い）、あるいは試験される 2 つの変数間に関連が無い（例えば患者の特性が変わってもリスクの増加は無い）という仮説の優位性検定により検証される仮説である。

*非盲検試験*：被験者及び治験担当者の双方がどの機器が被験者に使用されたかを知っている試験；二重盲検試験の逆。

*群間比較試験*：志願者は 2 つの処置群の 1 つに無作為に割り付けられ、試験期間を通して同じ

処置を受ける。

プラセボ：診断又は治療において有効成分を含有しない製品で、二重盲検試験の場合は有効成分含有の製品と外観上の区別が付かないもの。

試験計画書：臨床試験の理論的根拠、目的、統計学的設計及び方法並びに実施及び運営の条件を記載した文書。

無作為化：秘密裏かつ不規則に被験者を処置群又は対照群に割り付けてバイアスを排除するための過程。

リスク：損害を引き起こす危害の想定される発生率及び危害の程度。

単群試験：比較群を同時に置かない臨床試験。

標準偏差：群内の相対的偏差の指標。分散の平方根。

単盲検試験：被験者が処置を受けるかあるいはプラセボを受けるかを被験者に知らせない試験。

統計的有意：試験担当者が観察された差異を偶然の結果ではないと判定する水準。

第1種の過誤：正しい帰無仮説が棄却される時の過誤。

第2種の過誤：間違っている帰無仮説が棄却されない時の過誤。

妥当性：測定結果が予測されたとおりである程度。

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency  
Market Towers, 1 Nine Elms Lane, London, SW8 5NQ  
Tel: 020 7084 2047 Fax: 020 7084 3108  
Email: [devices@mhra.gsi.gov.uk](mailto:devices@mhra.gsi.gov.uk)  
URL: <http://www.mhra.gov.uk>