

B. 研究方法と結果

国立保健医療科学院では生物統計学専門家を養成する「専門課程 II 生物統計分野」、臨床医が臨床試験を適切に計画、実施、評価する上で最小限必要な生物統計学の基礎知識と技術を授けることをねらいとする「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学特定研修」、さらに、生物統計学一般の「センス」と「基礎知識」を獲得することを目的とした「遠隔教育：生物統計学」を開講している。ここでは、これまでに実施された教育プログラムの内容とその評価を振り返り、その中で必要な統計解析手法について検討する。

B.1 専門課程「生物統計分野」

専門課程・生物統計分野では、「臨床試験に係わる生物統計学の専門家」を養成することを目的とし、臨床試験に係わる生物統計学の業務において、指導的立場で実践活動を推進するために必要な能力を養う。そのため、各人に固有の才能を引き出し、自立した個人として、生物統計学に関する未解決な問題を主体的に設定し、それに具体的に取り組む能力を開花させることに主眼を置いた教育を行う。

この研修を修了することによって、(1) 研究目的に応じた適切な研究デザインを選択できる、(2) 適切な統計手法を選択して、解析することができる、(3) 統計解析の結果をただしく解釈し、文献に表れる統計手法の利用について批判的に評価できる、(4) 統計学研究者、医学系研究者と効果的なコミュニケーションができる。

【期間】

通年(4月から翌年3月)で実施するが、通常は大学修士課程と同様に2年が必要。

【教科内容】

生物統計分野のカリキュラムは、「生物統計学の基礎」、「臨床試験(疫学調査を含む)」、「特別講義」、「特別研究」の4つのカテゴリーに区分される。専門課程共通のコア科目(2単位)および以下の科目を履修する。

必修科目

| 科目名(単位数) | 主な内容 |
|------------|----------------------------|
| 数学基礎(2) | 線形代数、微分積分、確率、確率分布、確率における収束 |
| 生物統計学特論(2) | 医学データの整理、平 |

| | |
|------------------|--|
| 数理統計学特論 I (2) | 均値の比較、頻度の比較、交絡要因の調整 統計的推測、統計量の漸近的性質、尤度解析法、統計学における情報量 |
| 数理統計学特論 II (2) | ノンパラメトリック解析、計算機による統計解析法 |
| 分散分析特論(2) | 分散分析の基礎、臨床試験計画と統計解析、多重比較 |
| カテゴリカルデータ解析特論(2) | ロジスティック回帰、ポアソン回帰、一般化線形モデル |
| 生存時間解析特論(2) | Kaplan-Meier法、Cox比例ハザード回帰、競合危険 |
| データ解析演習(2) | 統計ソフト SAS、SPSS、S-PLUS を利用したデータ解析演習 |
| 疫学調査特論(2) | 疫学調査の基礎、ドラッグ・モニタリング、PMS データ、個々の安全性情報(副作用情報)の評価 |
| 臨床試験特論 I (2) | RCTの原理、無作為割り付けの方法、目標症例数の計算、経時的繰り返し測定の評価、群内・群間変動にかかわる RCT デザイン |
| 臨床試験特論 II (2) | 非劣性試験、ブリッジング試験、グループ逐次試験、複数のエンドポイントの評価の方法 |
| 薬物動態学特論(2) | 薬物の吸収・分布・代謝・排泄、薬物血中濃度モデル、バイオアベイラビリティとクリアランス、生物学的同等性、生物学的同等性試験と動物実験 |

選択科目

| 科目名(単位数) | 主な内容 |
|------------|-----------|
| 統計モデル特論(2) | 問題に応じた統計モ |

| | | |
|-------------------|---|---|
| 数理統計学特論 III (2) | デルの構築、モデルの比較、ノンパラメトリック回帰モデル、ベイズ推測、MCMC 法 不完全データとは、不完全データのまとめ方、不完全データの解析法 | |
| 毒性統計学特論 (2) | 一般毒性試験：単回投与・反復投与毒性試験、LD50 の推定、生殖・発生毒性試験、変異原性試験、がん原生試験 | |
| 生物統計学特別講義 I (2) | 海外からの招聘教授による特別講義 | |
| 生物統計学特別講義 II (2) | | 同 |
| 上 | | |
| 生物統計学特別講義 III (2) | | 同 |
| 上 | | |

B. 2. 特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」

特定研修「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」は定員 20 名のコースで、これから臨床試験を計画する、あるいは参加する予定のある医師・歯科医師を対象としている。その基本的な目標は研修受講者がこれから参加が予想される臨床試験の実施計画書（以下、プロトコル）を研修者自身で作成することで、そのために必要な統計学的方法を身に付け、研修の終わりには、ある程度の高いレベルでのプロトコルの完成を目標にしている。その内容は、試験デザイン、サンプルサイズの計算から統計学的評価まで、必要なすべての項目を含んだ実践的な内容である。

本研修の日程の基本的考え方は次の通りである。1) 多忙な医師が長期間にわたり研修場所に集合する方法は実現性に乏しい、しかし 2) すべてを遠隔研修としてしまうとときめ細かい指導に欠け、本来の研修の目的が達成できない恐れがある。ということで、最初の 1 週間だけは科学院で講義を受け、1 週目の金曜日午前 10 時までにプロトコルの概要を提出する。その日の午後、プロトコルの第 1 回目の発表会を行う。2 週目からは各自の職場に戻り、講義で配布あるいは指定された講義資料と統計学テキストの学習とプロトコルを作成する。その間、質問などは遠隔システムを利用した遠隔研修として行い、本コースの 3 週目

の金曜日までにプロトコルを遠隔システムを利用して提出する。4-5 週目は、担当教官からのコメントをもとにプロトコルを修正する。本コースの 5 週目の水曜日までにプロトコルを遠隔システムで提出する。本コースの最終日（5 週目の金曜日、場合によっては木曜の午後と金曜日）には科学院でプロトコルの発表会を開催する。必要な場合、担当教官からのコメントをもとに 6 週目にプロトコルを修正し、7-8 週目に最終的に提出する。

最初の 1 週間の科学院での研修内容（科目、時間）はプロトコルを作成する上で最小限必要な知識と技術を学べるような科目が極めてコンパクトに配置されている。

臨床試験概論

RCT の意義と統計学の役割

Phase I, II, III, 市販後臨床試験

医師主導の試験、倫理

試験コーディネータ (CRC) の役割

無作為化比較試験の実施計画

試験デザインの種類

主要評価項目 (Endpoint)

目標症例数の設計

症例の取り扱い基準

試験進行管理

統計解析演習

治療効果の評価法と密接に関連した方法の演習

データの整理

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

臨床試験の最近の話題

中間解析

同等性試験

ブリッジング試験

メタ・アナリシス

これらの内容は 1 週間の講義という短期間という制限内での教科内容であるが、これらの講義を受ける中で、本研修の最終目的であるプロトコルの作成とそれに最小限必要な生物統計学の知識と技術の獲得に必要な内容を含んだ構成を工夫している。まず、研修期間を通しての、必携図書

として

- ・「無作為化比較試験」(丹後俊郎著)、朝倉書店
- ・「統計学のセンス」(丹後俊郎著)、朝倉書店

の2冊を繰り返し読むこと、理解できない部分は質問をすることとしている。さらに、講義の開始前に、あとで紹介する遠隔システムから「実施計画書(プロトコル)の見本」をダウンロードし、各参加者がこの見本を自分の臨床試験用に修正することにより、容易にプロトコルが作成できるようにしている。プロトコルの見本に含まれる項目は自主臨床試験の実施計画書用に推奨されている項目を網羅したものである(その概要は省略)。平成18年度までは、見本として提供したプロトコルの内容は初心者用にと平易で簡潔な内容にとどめていたが、平成20年度では、平成19年度版を少々改善し、より実践向けのプロトコルに近い形の内容とした。

平成15-17年度では、臨床試験の実施の基準(GCP)や倫理面に関する内容が、講義依頼を予定していた外部講師の都合が合わなかったために割愛される部分が多かった。そのため、試験コーディネーターの役割があまり認識できない受講者がいたことの反省に立って、平成18年度からは試験コーディネーターの役割に関する科目は必須とした。受講生の関心も年々増加しているような印象を受けた。

一方、統計についての授業をもう少し多く、という要望が多かったが、1こま2時間という時間配分の中では、ただの統計手法の羅列になる恐れが大きい。平成18年度では、統計の原理、概念に関する内容は、それに関連する授業(症例の無作為割り付けの方法、目標症例数の設計)でも、統計の“原理、概念”という点をもっと強調することで対応した。平成21年度からは過去の受講生の作成したプロトコルを例にしてより実践的な統計解析の講義を展開した(平成22年の講義内容は資料1に掲載)。この授業では、これまでも学生からサンプルサイズの設定方法に関する質問が多く、それが本年度の研究テーマにつながっている。

なお、演習時間がもう少しほしい、という意見も多かったが全体の時間制約もあるので演習時

間は1日間とせざるを得なかったが、内容を工夫した。

B.3 インターネットによる遠隔教育「生物統計学」

保健医療分野において調査研究を行うには、その目的に応じた「適切なプロトコル」をたて、「必要最小限のデータを収集」し、「最適な統計解析」を行い、結果を「簡潔にまとめる」ことが重要である。生物統計学の授業では、この一連のプロセスに必要な「統計学のセンス」と「基礎知識」を獲得することを目的として、遠隔システムを利用した学習(受講生同士による議論が中心)を進める。また期間中6回の試験を行うことにより主熟度の評価を行う。

基本的な学習方針：

まず「統計学のセンス」の各章を学習する。つぎに、それぞれの章で解説されている基礎事項の理解を深めるために「新版医学への統計学」(丹後俊郎著、朝倉書店)を用いた演習を行うという形式をとる。学習範囲内の疑問点等については、遠隔システムを利用して主に受講生同士で議論を行い学習を進める。試験は章ごとに計6回、遠隔システムを利用して試験問題を配信し、提出する形式で実施する。

一般目標：

保健医療分野における調査研究の目的に応じた「適切なプロトコル」をたて、「必要最小限のデータを収集」し、「最適な統計解析」を行い、結果を「簡潔にまとめる」という一連のプロセスに必要な「統計学の考え方」と「基礎知識」を獲得する。

到達目標：

保健医療分野における調査研究を行うための目的に応じた「適切なプロトコル」をたてることに必要な統計的基礎知識を獲得し、「必要最小限のデータを収集」し、「最適な統計解析」を行い、結果を「簡潔にまとめる」という一連のプロセスに必要な統計的基礎知識について述べられ、基本的な統計的方法を適用できるようになる。

各チャプターにおける獲得目標・日程は次の通り：

スクーリング※

オリエンテーション

遠隔での授業の進め方と講義

【1-2週】

第1章 統計学的推測の意味—無作為化の重要性：母集団と標本、分布、推定の考え方、仮説検定の考え方など基礎知識の習得する。ここでは特に「考え方」について習得することを目的とする

【3-4週】

第2章 研究デザイン—無作為割り付けの重要性：無作為割り付けの重要性を理解するとともに、自分で無作為割り付けができるようにする。

【5-6週】

第3章 統計解析以前のデータを見る目：調査研究で使用する統計量（指標）の区別を理解する。

【7-9週】

第4章 平均値の比較：平均値の検定や回帰分析など、基本的な統計手法や検定について学習し、具体的な標本サイズの計算法や検定の意味と多重比較の意味について理解する。量反応関係の検出法、交絡因子の調整法を学習する。

【10-12週】

第5章 頻度の比較：分割表について学習し、比率と分割表に関する検定ができるようにする。量反応関係の検出法、交絡因子の調整法を学習する。

【13-14週】

第6章 イベント発生までの時間の比較：生存時間に関する推測の考え方について理解し、簡単な生存時間に関する検定の計算を行う。

B.4. 遠隔システム

平成19年度から科学院の遠隔システムが変更になった。平成22年度も同様であるが、そのトップページ（図は昨年度とどうようであるため省略）そこからログインすると、現れる最初のページの科目メニューは次の構成から成り立っている。

・課題

研修の内容の解説

・クラスルーム・おしゃべり

主に学生からの質問、講師から質問への回答

・講師からのお知らせ

課題提出

プロトコルの提出を行う。期間中に最低でも2回（中間、最終）は提出を行う。

教材ダウンロード

実施計画書の見本など教材をダウンロードする

図1には「クラスルーム」で質問の例を示した（講師名と受講生名は個人情報保護の観点から削除）。

B.5 研修の評価

その内容は

1) 研修の情報源

2) 研修の一般目標と到達目標に関する知識・技術レベルや期待度について

3) 一般目標—臨床医が臨床試験を適切に計画、実施、評価する上で最小限必要な生物統計学の基礎知識と技術を身につける。

4) 到達目標1⇒ 臨床試験を適切に計画する基礎能力の獲得

5) 到達目標2⇒ 臨床試験の結果を評価できる基礎能力の獲得

6) 到達目標3⇒ 臨床試験の論文を評価できる基礎能力の獲得

7) 研修内容の個別意見

2-6)の項目について、知識・技術レベルの変化を評価するために研修の事前と事後にアンケートを行った。

コース・研修の全体的評価は「とても役に立つ、よかった」が95%であり、研修開始時の期待に答えられたと考える。

個別意見では今年度も受講生から「統計手法が少ない」、「演習にはもう少し時間を」という要望があったが、生物統計学的手法について短い時間で多くを講義しても吸収できない可能性が非常に高いので、今年度も、昨年同様、狭義の生物統計学的手法の勉強には別途開講の遠隔研修「生

物統計学」を受講していただくことにしたい。ほかの目標よりも生物統計学的手法の達成感が低かったのは、狭義の生物統計学的手法についての勉強が主たる受講目的であった受講者が多かったせいであろう。

全体的には、得られたデータに対し自分の都合のいい結果が出るような統計学的手法を用いると言うのは間違いであり、事前に必要なサンプルサイズ、統計手法などを含んだプロトコルを完成させることが重要であることは昨年度にまして受講生の間に広まってきた印象を受けた。これは今年度も同様である。

B.6 サンプルサイズの設計プログラムの試作

これらの人材育成プログラムに必要な統計プログラムとして、今年度はサンプルサイズである目標症例数の設計プログラムの試作をおこなった。これは、臨床医との臨床研究デザインを検討する際に有用なツールとなることを目指したものである。

臨床研究者と統計学者が臨床研究デザインについて議論するとき、試験デザイン、なかでも、目標症例数の設定の議論が第一優先重要事項である。したがって、本年度の委託研究では、この問題について効率的に議論し、お互いに理解を深め、その中で最終的に実用的に十分なる質を有した研究実施計画書を作成するため、研究デザインに必要不可欠な目標症例数の設計をシステム化し、その中に統計ソフト nQuery Adviser を組み込み、試作プログラムの開発を行う。

科学的かつ倫理的理由により臨床研究のデザイン、中でも、目標症例数の設定は臨床的かつ統計学的な考慮により注意深く設定する必要があるからである。その設計なしに検定を実施してしまうと、統計的検定で有意とならなかった場合

○真の効果が期待されたほどではないのか？

○真の効果は期待された程度にはあるものの、例数が少ないため有意とならなかったのか？

の区別がつかない。言い換えれば、行われた臨床試験が「無駄」になる瀬戸際に追い込まれるのである。これは重大な倫理的な問題である。症例数の少ない臨床試験の論文ではしばしば「治療群間に差はなかった」という誤った結論

が報告されているのを見るが、これは単に臨床的に意味のある差を検出できるほどの症例数がなかっただけである。

したがって、このような統計ソフトを利用して、試行錯誤を繰り返すことにより自分の研究にどの程度の症例数が必要なのか、計算にはどのような情報が事前に必要なのか、などについて研究デザインに関する理解が確実に深まり、適切な臨床試験のデザインが可能となることが期待される。

本調査研究では、研究デザインを考案し、検定結果の合理的な解釈を行うための統計試作プログラム・システムとして、少なくとも、次の要素（プロセス）からなるシステム構成を目指した：

- 1) 当該 RCT に最も相応しい主要評価項目をひとつ決定するプロセス
- 2) この主要評価項目に期待される「臨床的に有効であると考えられる最小の効果の大きさ (effect size) を慎重に見積もるプロセス
- 3) 平均値の差の場合は測定値の標準偏差も見積もるプロセス
- 4) 主要評価項目の評価に適切な検定法を選択し、有意水準、検出力を設定するプロセス
- 5) effect size が有意水準 α 、検出力 $(1-\beta)$ で「検出できる (有意となる)」最小の症例数を計算するプロセス

つまり、十分大きい検出力、例えば 80%、で症例数を設定し、その結果有意とならなければ、期待した効果がなかったと合理的に解釈できるであろう。もし、期待した効果があれば 80% の確率で有意な「差」として検出される。

そのシステムの機能の具体的な一例を実際の文献例に適用して、資料 2 に掲げた。

C. 考察

国立保健医療科学院で実施されている三つの生物統計学に関する教育プログラムは他の大学等にはない特色あるプログラムで、これまで多くの修了生を輩出している。

専門課程の生物統計分野以外、特に「臨床医向け」のコースの受講生からは今年度も統計手法についてもっと教えてほしかったという意見は今年も多かった。それに対する我々の回答は、いつも、本研修の主要な目的が臨床研究の適切なプロトコルを作成するのに必要な統計的な考え方、

統計手法の利用方法を身に付けることであり、統計手法の詳細を学ぶことではないので統計手法については統計手法の講義と演習に重点を置いた科目をとるようにというものであった。科学院では、インターネットによる遠隔教育を実施しており、その科目の一つとして「生物統計学」があるので、この科目をとるように薦めてきた。

今年度試作したサンプルサイズ設計用プログラムは多くの応用例に適用することよりその汎用性・妥当性が確認できた。これらのプログラムは、臨床研究者が研究を適切に計画、実施、評価する上で最小限必要な生物統計学の基礎知識と技術を獲得するための遠隔学習を含めた生物統計学研修のあり方の中で開発されたものであり、その実用性は高い。今後は質と量の両面から、さらなるプログラムの充実を図っていきたい。

D. 健康危険情報

該当せず

E. 研究発表

1) Hida, E. and Tango T. On the three-arm non-inferiority trial including a placebo with a prespecified margin. *Statistics in Medicine* (in press, published online).

2) Yamaoka K, Watanabe M, Hida E and Tango T. Impact of group based dietary education on dietary habit for female adolescents: A cluster randomized trial. *Public Health Nutrition* (in press, published online).

3) Takahashi K. and Tango T. Assignment of

grouped exposure levels for trend estimation in a regression analysis of summarized data.

Statistics in Medicine 2010; 29: 2605–2616.

4) Watanabe, M, Yamaoka K, Adachi M, Yokotsuka M, Tango T. Validity and Reproducibility of the Food Frequency Questionnaire (FFQW82) for Dietary Assessment in Female Adolescents. *Public Health Nutrition* (in press, published online).

5) Sumi M and Tango T. Inference on the rate ratio of recurrent events for the matched pairs design. *Statistics in Medicine* 2010; 29: 3186-3193

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

参考文献

1) 平成22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」試験実施計画書(演習)、国立保健医療科学院、技術評価部、2011、1月。

2) 平成21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」試験実施計画書(演習)、国立保健医療科学院、技術評価部、2010、1月。

3) 平成20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」試験実施計画書(演習)、国立保健医療科学院、技術評価部、2009、1月。

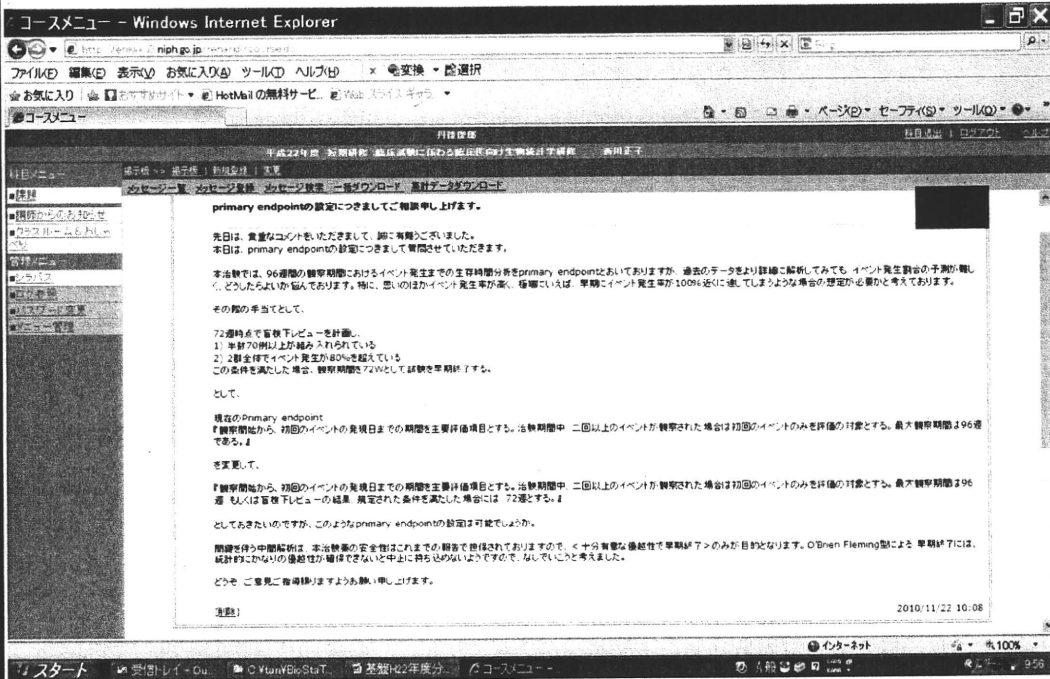


図 1 : 「クラスルーム」での質問の例

<資料 1>

平成 22 年 10 月 20 日

平成 22 年度短期研修
臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学

臨床試験の実施計画 IV
統計解析

技術評価部
国立保健医療科学院

本コース期間中に下記のテキストを必携図書としますので、時間のあるときに読んでください。
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

次のページ以降には、本コースの過去の報告書の中から無作為に抜粋した試験計画書の統計解析に関連する部分を掲載しています。授業ではこれを例題として、統計解析の解説を行います。

「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」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習得できると思います。面倒な計算は無視すればそれほど難しくないとと思います。

A. 平均値をエンドポイントとする試験

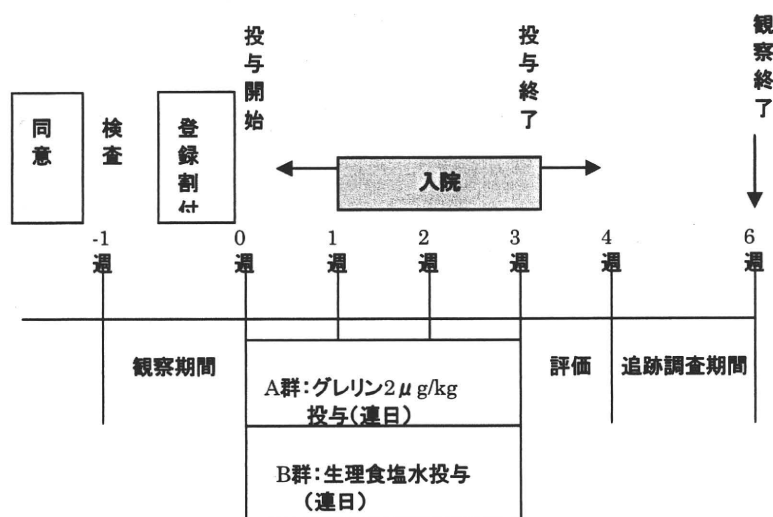
試験1 グレリンによる慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能改善効果の臨床比較試験

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 μ g/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。



主要評価項目

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。

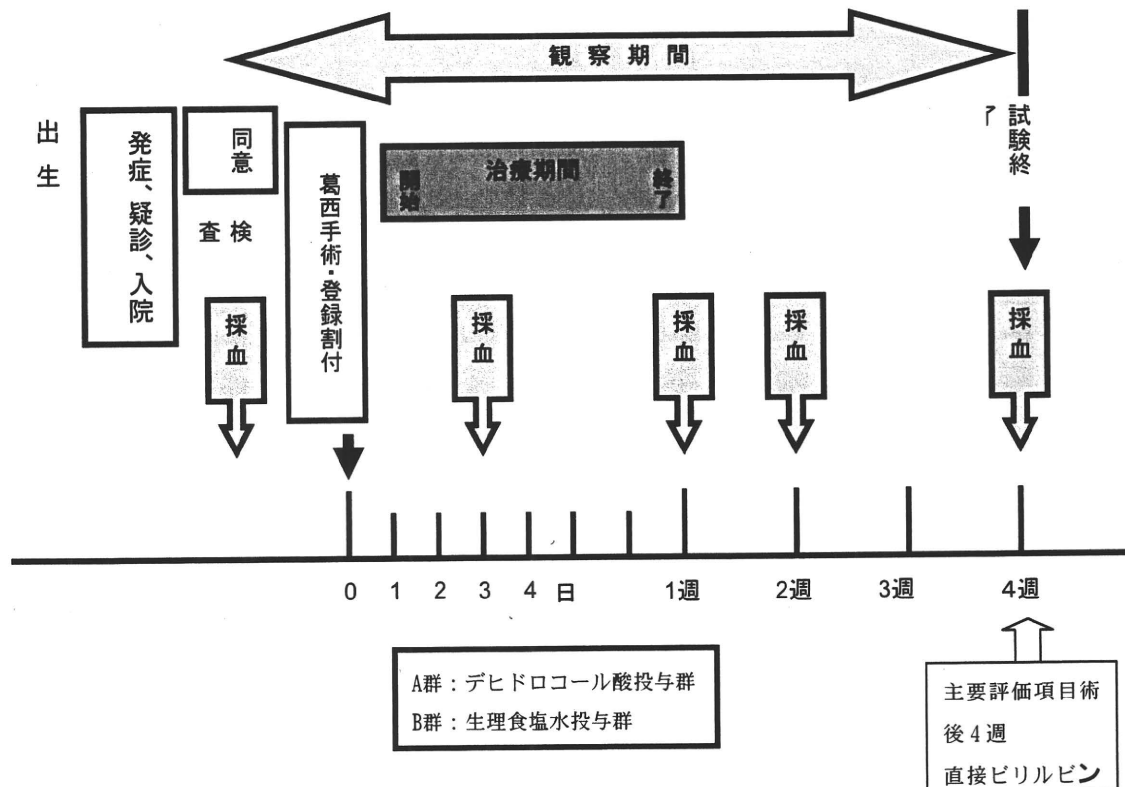
試験 2 胆道閉鎖症葛西手術術後におけるデヒドロコール酸注射薬の効果臨床比較試験

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 (1ml) 一日 3 回投与した群と、プラシーボ（生食 1ml）一日 3 回投与した群について、臨床的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

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。

B. 割合をエンドポイントとする試験

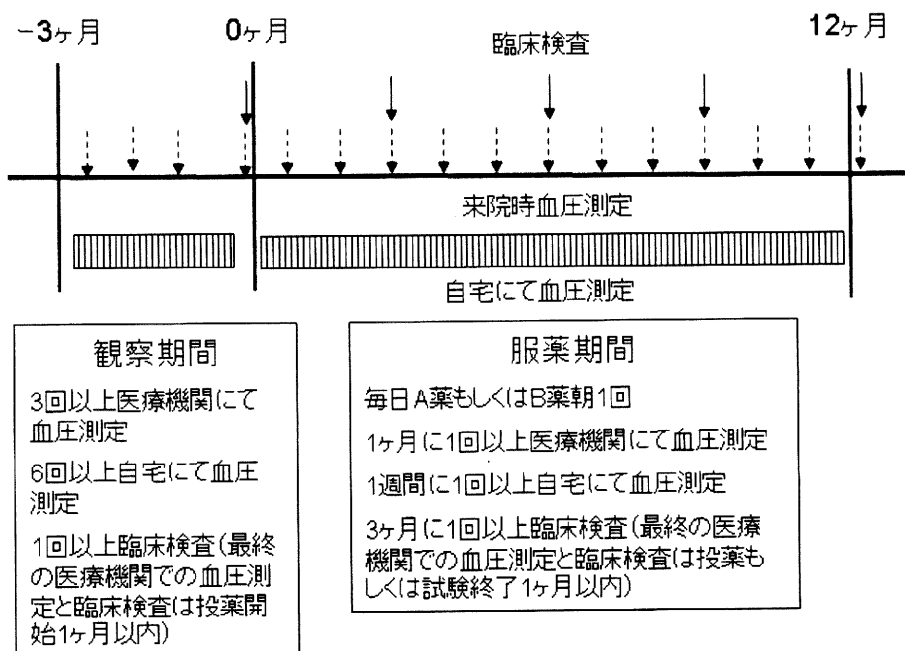
試験3 利尿剤 A とアンギオテンシン II 受容体阻害薬 B の降圧作用の臨床比較試験

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) の治療とアンギ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

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)

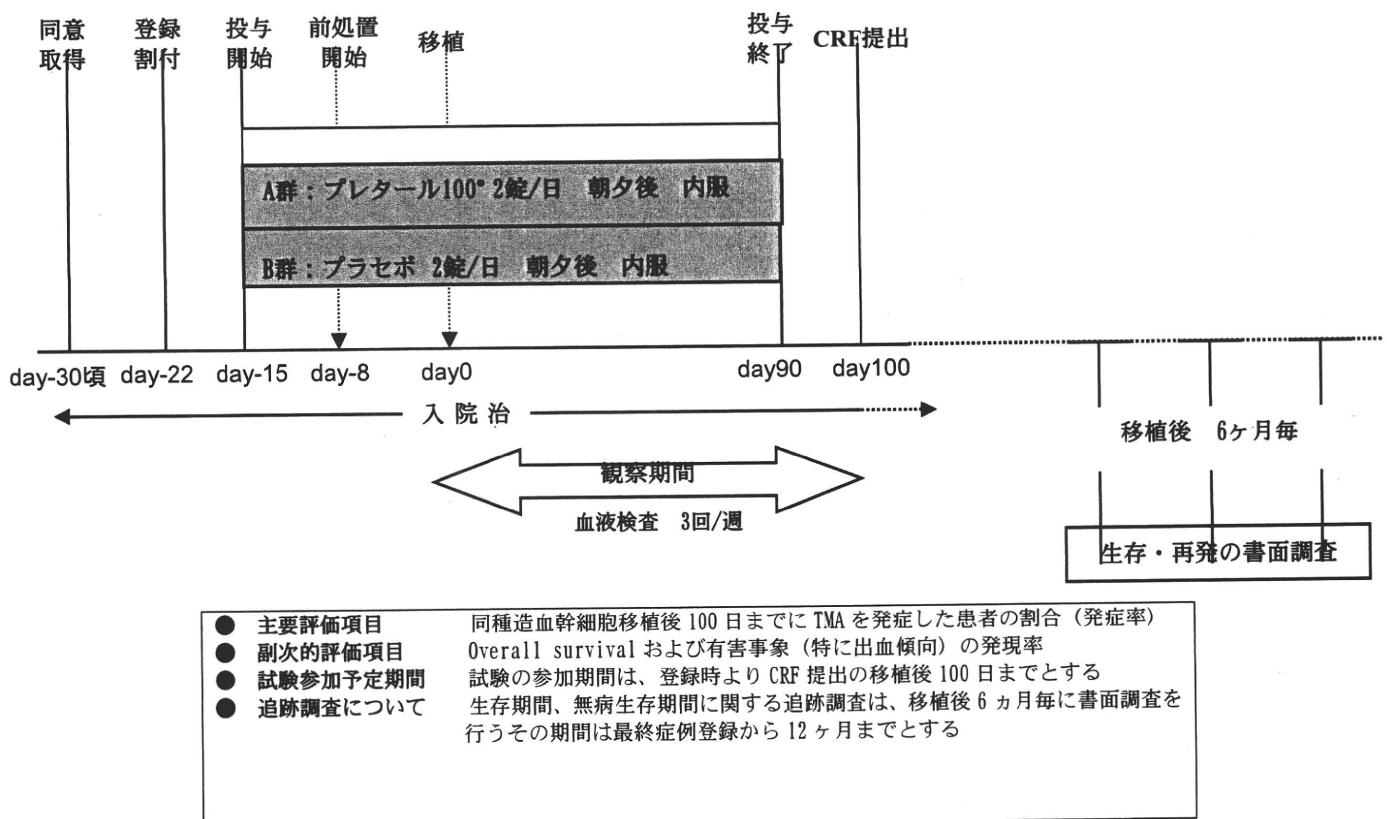
に対する臨床比較試験

目的

本臨床試験はシロスタゾールによる、同種造血細胞移植後の 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。同種造血細胞移植日を day0 とした、time-to-event analysis に

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

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

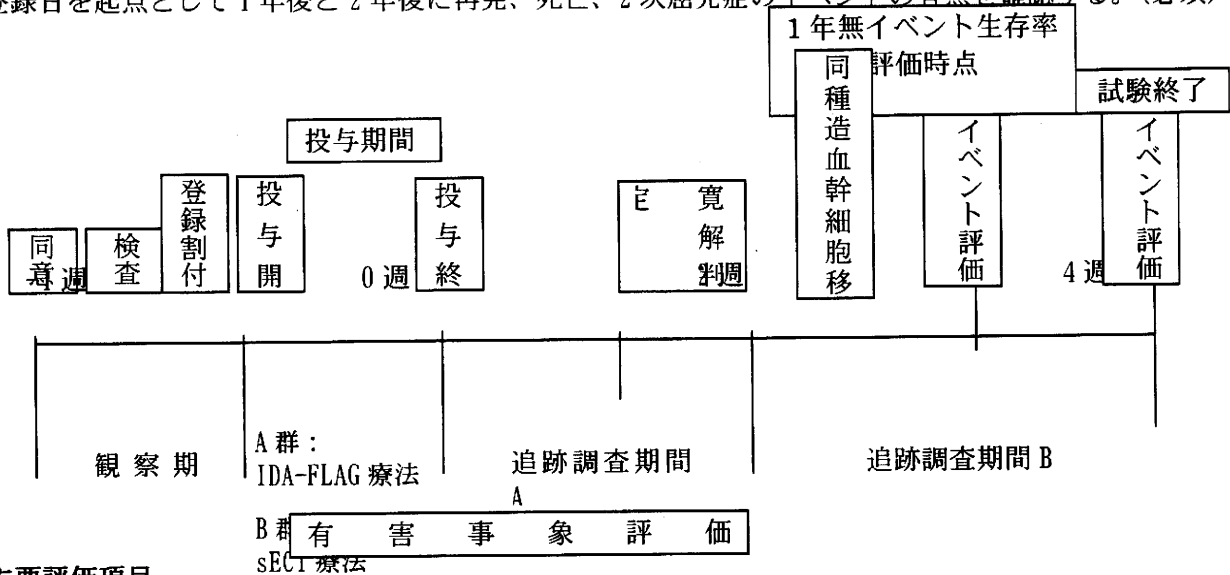
本臨床試験は小児急性骨髄性白血病早期再発例を対象として、sECI 療法(エトポシド+シタラビン+イダマイシン、エトポシド+シタラビン)と IDA-FLAG 療法(イダマイシン+フルダラビン+シタラビン+G-CSF)について、臨床的有効性を1年無イベント生存率と第二寛解導入率を指標とし、また、安全性は主に脱毛を除いた有害事象発症割合を指標として比較検討する。

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

〔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を幅を持たせた。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. 末梢血スミ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。
 - 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、及び施設を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を適用する。

2) 2年無イベント生存率

1年無イベント生存率の解析法に準じる

3) 骨髄抑制状態の持続日数

評価時点：治療開始後 29 日から 56 日までの期間

評価方法：好中球については治療開始日より $500/\mu\text{l}$ を超えた日までの日数、血小板については治療開始日より $20,000/\mu\text{l}$ を超えた日までの日数を算出する。二群の到達率の差を log-rank 検定を適用して評価する。検定は両側検定、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、及び施設を調整した COX 比例ハザード分析を行う。

4) 脱毛を除く有害事象の発現率

有害事象の一覧を作成するとともに、項目ごと grade3 以上の有害事象の発生率の比較に 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 6 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) 併用ラジオ波焼灼療法とラジオ波単独療法の比較試験

目的

本試験は原発性肝癌を対象とし RFA に TACE を併用した群としない群を無作為に分けその局所無再発率を比較する。

試験デザイン

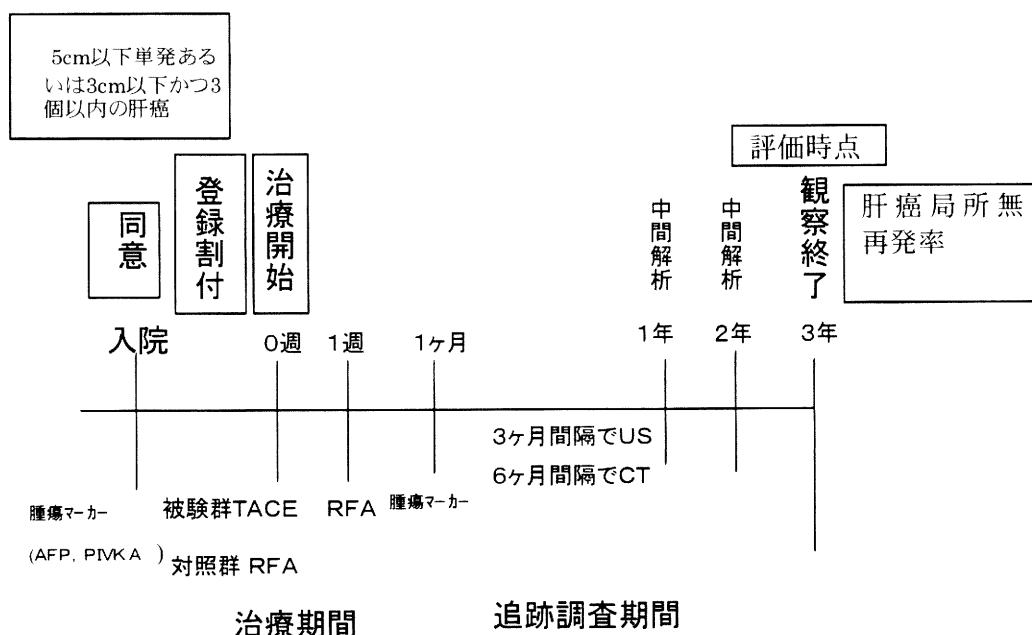
被験治療：RFA+TACE

対照治療：RFA

1)RFA：Radionics 社：Cooltip

2)TACE：塩酸比ルビシン(アドリアマイシン)+Lipiodol+セランソング(スポンセル)を DSA 下で行う。

試験のアウトライン



主要評価項目

肝癌の無局所再発率 (異所性再発は除く)

有効性評価：3ヶ月に一度腹部超音波検査 (造影超音波)、6ヶ月に一度、腹部 DynamicCT 検査等の画像検査を施行し、治療した腫瘍のサイズの増大や焼灼部位の中や周囲に早期濃染が認められた場合、局所再発と診断する。CT、超音波いずれか一方でも再発と診断されれば再発と定義する。

全症例が登録後3年経過した時点で TACE 併用群と RFA 単独群における肝癌局所無再発率について検討する (中間解析1年と2年後)。

副次的評価項目

有効性評価：焼灼範囲 (長径×短径mm)：焼灼範囲が腫瘍径より大きいこと

術直前と術後1ヶ月の腫瘍マーカー (AFP または AFP-L3%、PIVKA II) の測定、術後 AFP<20ng/ml または AFP-L3<10%、PIVKA II <40mAU/ml となれば有効)

累積生存率 (1-2-3年)

主要評価項目の解析

1) 評価項目：肝癌の無局所再発率

2) 評価時点：術後3年間

3) 評価方法：解析手法としては、2群間のエンドポイント発現率の差については Kaplan-Meier 法で