

解析し Logrank test で検定する。施設、腫瘍径 3cm 以下と 3cm 超～5cm 以下、単発と多発などの因子を調整した Cox 比例ハザードモデルを適用する。

- 4) 中間解析の方法：試験全体の・エラーを 5%に保つために検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、生存期間の差について統計学的優位性を検討する。 α 消費関数として、O' Brein & Fleming の方法を用いる。

その他の主な評価項目の解析

- 1) AFP または AFP-L3%、PIVKA II について

手術開始から経時的変動を評価するために、術後 3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年、3 年投与終了後の、手術開始（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。

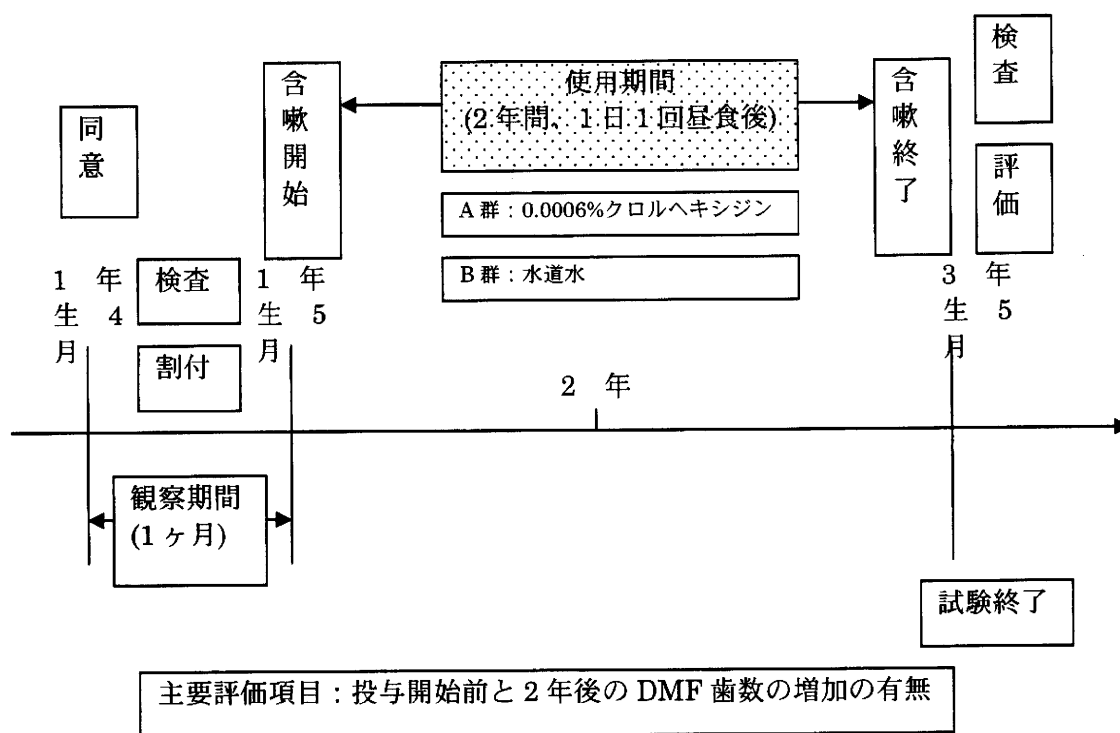
D. クラスタ無作為化比較試験

試験7 永久歯列完成時期の含嗽効果に対する第Ⅲ相非盲検他施設共同並行群間クラスター比較試験 目的

本臨床研究は、実際に市販されている洗口剤を使用するものである。学童期を過ぎ、自立しはじめ、親の監視が弱くなった時期である中学校時代というう蝕リスクと歯肉炎リスクの高まる年齢において行うものである。臨床上的有効性を、昼食後に薬物での洗口という作用を続け、この時期に上昇するう蝕リスクの国際的な指標である永久歯の1人平均う蝕歯数（DMF 歯数）の上昇の抑制を指標として比較検討する。また、安全性は、主にアレルギー疾患の有無を十分審査すること、投与に際してはその至適濃度を必ず守ることとする。また、月に1回口腔内審査、アンケート、塩分の味覚検査を行い、安全性の確認をすることとする。

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2年後に選択除外基準に関する必要な検査を行う。



試験の種類

第Ⅲ相非盲検多施設共同並行群間クラスター無作為化比較試験

〔設定根拠〕中学校ではクラスルームによってグループを作っている。また、学年が変わる毎にクラス替えもある。同じ学校内でそれぞれの学生に異なった種類の介入が現実的には実施できない。以上の理由から、学校施設単位でクロロヘキシジン使用群とプラセボの水道水群を割り付ける臨床試験とする。常に副作用が考えられ、月に1回の状況記録ノートチェックが必要なことから、非盲検化とする。地域性を考慮し、差が出ないようにクロロヘキシジン群も対照群も、同区内、同市内の複数の中学校に設定する。

主要評価項目

使用開始後2年後のDMF歯数から、有効としてDMF歯数の増加=0、それ以外は無効と定義した有効率を求める。

〔設定根拠〕先行する臨床試験により0.0006%クロロヘキシジン使用時によって2年後のう蝕の進行度の正確な抑制、プラーク付着の抑制、口腔内総細菌数の減少を期待し、DMF歯数の増加が抑制でき

るという考えからである。

副次的評価項目

有効性評価：2年後のDMF歯数の増加値を比べて2群間の差を検定する。

交絡因子として性別、歯磨き回数、飲食回数、意欲が考えられる。解析で交絡因子を調整する。

安全性評価：食塩味覚閾判定テスト、有害事象（特にアレルギー、アナフィラキシーショック）の発現率

[設定根拠] DMF歯数の増加抑制により、増加歯数の値に2群間に差が生じるはずであるという考えである。安全性に関して、クロルヘキシジンの重要な有害事象は味覚異常、口腔内疼痛であることが先行する臨床試験により知られている。口腔内審査、アンケートからも危険がないことを検討する。

主要評価項目の解析

1) 評価項目：投与開始前と2年後のDMF歯数の増加の有無

2) 評価時点：使用開始後2年後

3) 評価方法：

有効；DMFの増加=0、それ以上は無効とし、2値変数とし、 χ^2 検定を行う。検査項目ごとに両側検定、有意水準5%とする。クロルヘキシジン群とプラセボ群と比較して、開始時点と2年後のDMF歯数の差をカテゴリー変数としてWilcoxonの順位和検定を適用して検定する。交絡因子の調整としてMantel-Haenzel法を用いる。

E. 非劣性試験

試験 8 統合失調症治療における多剤大量療法に対する、薬剤の減量プロトコルの有効性に関する臨床比較試験

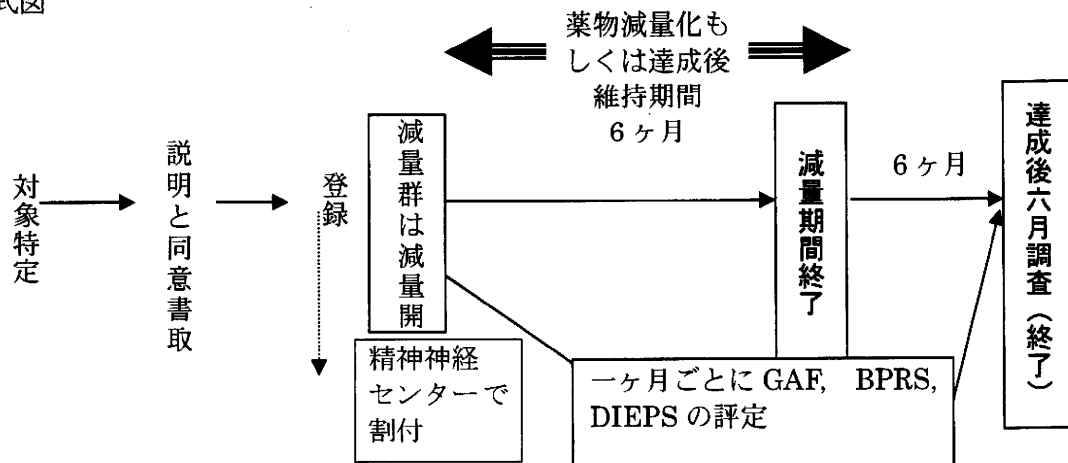
目的

本臨床試験は統合失調症の患者のうち、力価で CP 換算量、1500mg 以上の抗精神病薬により治療されている入院患者を対象として、抗精神病薬の種類を 2 剤以下に単純化しかつ総投与量を CP 換算量で 1000mg 未満にするように減量していく治療について、抗精神病薬を変更しない治療との間で治療効果を比較検討する。臨床の有効性は GAF を指標として評価する。

試験のアウトライン

- A 群：抗精神病薬の種類を 2 剤以下に単純化しかつ総投与量を CP 換算量で 1000mg 未満に減量していく治療
- B 群：抗精神病薬を変更しない治療

模式図



主要評価項目

減量化終了時点（6ヶ月）から6ヶ月の観察期間終了後（割付終了より1年後）のGAF（適応状態）値が、治療前値に対する差が10点以上低下しなかった割合

[設定根拠]

評価項目としてGAFを用いたのは、治療抵抗性の慢性統合失調症患者に対する、多剤大量の抗精神病薬の薬効が、主として特異的作用よりも非特異的作用に基いていると考えられ、特異的な精神病症状の評価尺度であるBPRSではなく、全般的な生活機能尺度であるGAFのほうが、評価に適していると判断されたからである。有効性を「治療前値に対する差が10点以上低下しなかった割合」としたのは、一年の観察期間の間には、治療抵抗性の慢性統合失調症患者の場合、急性の増悪がなくとも自然経過で10点程度低下する可能性が高いと考えられ、それ以上の低下がないのは、薬効に基くと判断されるからである。

副次的評価項目

有効性評価：BPRS（精神症状）総点およびDIEPSS（錘体外路症状値）の総点

安全性評価：有害事象の発現率

[設定根拠]

予備的研究で、薬剤の減量は副作用を減らし、全般的な精神病症状も改善することが期待されている。そのため本試験では、探索的目的で、国際的基準である、BPRS（精神症状）総点およびDIEPSS（錘体外路症状値）を評価し、検討する。

主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：GAF の値が開始前より 10 点以上低下しなかった割合
- 2) 評価時点：減量終了後 6 ヶ月
- 3) 評価方法：非劣性を評価する。自然経過も考え、GAF の変動が祖点で 10 点以上低下しなかったものを有効、それ以上低下したものを無効と判定する。Dunnett-Gent の検定を用いて検定する。実際におこなわれている治療であるため、プラセボに比較した対照群の effect size を 90% と想定する。これは薬物を中止した場合ほぼ全例で悪化が予想され、加えて、診療現場の印象として試験期間として設定した一年の間には、10 人に 1 人は急性の悪化が予想されることによる。有効の判断に自然経過を考慮し-10 点より低下しなかったものを有効としているため、非劣性の限界値は低く設定し $\Delta = 10\%$ とする。有意水準は両側 5% とする。層別化した施設間の調整として Yanagawa-Tango-Hiejima 検定を適用する。

E. クロスオーバー試験

試験 9 癌性疼痛に対するフェンタニル製剤使用法における臨床比較試験

目的

本臨床試験は癌性疼痛患者を対象として、フェンタニル貼付剤を用法どおり 3 日間使用し交換した治療と 2 日間で交換した治療を比較することで、その臨床的有効性について疼痛のビジュアル・アナログスケール（以下 VAS）、ADL score を指標として、また、安全性は主にバイタルサイン、血清電解質を指標として比較検討する。

試験の種類

非盲検クロスオーバー無作為化比較試験

比較する治療（用法、用量、投与期間）

被検治療(薬)：基礎治療に薬剤フェンタニル貼付剤 1 枚(2.5 mg)を 2 日間毎使用した治療

対照治療(薬)：基礎治療に薬剤フェンタニル貼付剤 1 枚(2.5 mg)を 3 日間毎使用した治療

フェンタニル貼付剤 1 枚(2.5 mg)を 3 日毎 24 日間あるいは 2 日毎に 24 日間投与を交互にクロスオーバー法を用いて比較する。その際

○A 群：基礎治療に 3 日間毎用いる被検治療を 24 日間使用した後、休薬期間をおかずに対照治療を 24 日間行う

○B 群：基礎治療に 2 日間毎用いる対照治療を 24 日間使用した後、休薬期間をおかずに被検治療を 24 日間行う

という 2 群に割り付ける。また、評価項目である疼痛に対する VAS 値(後述)については、wash out 期間を考慮に入れて、投与法変更後 6 日間は除外することで前治療の影響を排除する。

主要評価項目

フェンタニル貼付剤 3 日毎交換法に対する 2 日交換法での VAS 最大値

フェンタニル貼付剤 2 日毎交換法による投与開始後 24 日間での VAS 最大値が 3 日毎交換による投与での投与開始後 24 日間での VAS 最大値と比較して 20%以上改善すれば臨床的に有効と考える。

[設定根拠] VAS は患者の疼痛の主な診断基準として用いられている項目であり、これを指標化することで数値的に測定できる。

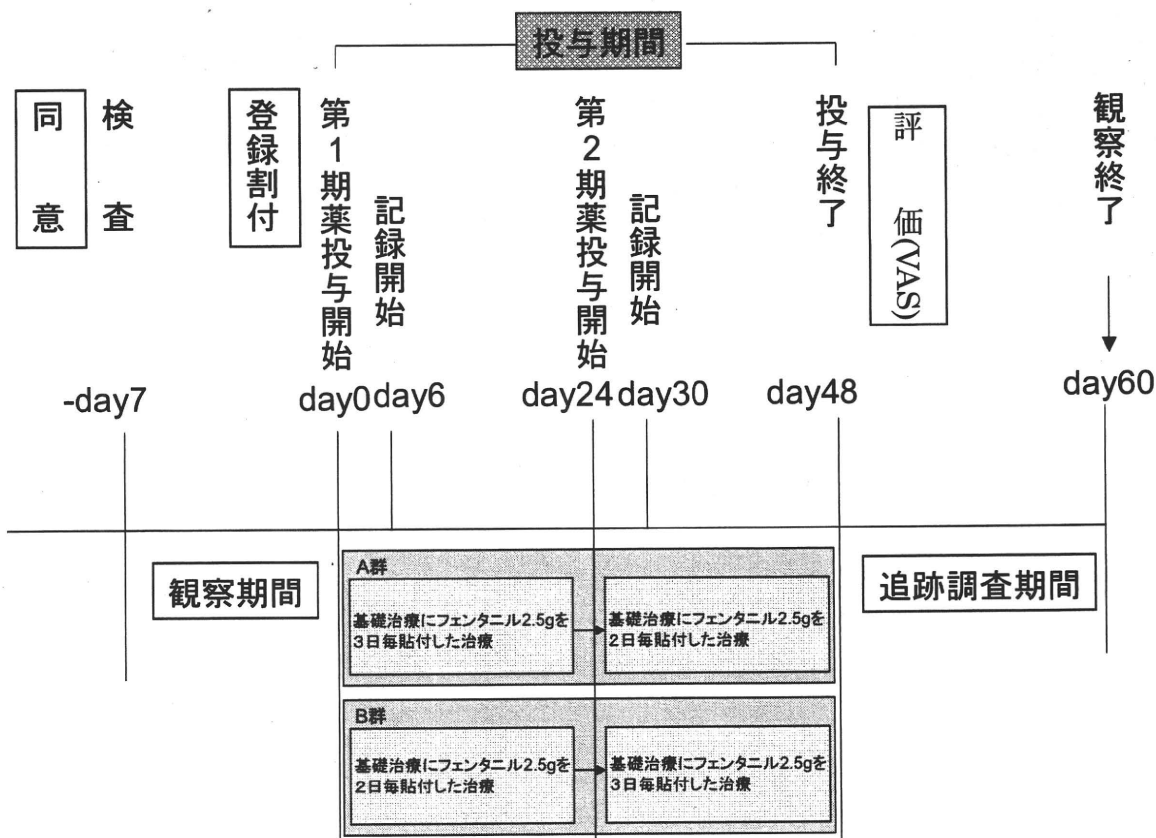
副次的評価項目

フェンタニル貼付剤 3 日毎交換法に対する 2 日交換法での ADL score

[設定根拠] ADL score は患者の生活の質をはかる指標として認知されており、その変化を評価することで間接的に疼痛の軽減によって得られた恩恵を計測可能である。

2 日毎交換法において 3 日毎交換法と比較して ADL score が 20%以上改善すれば臨床的に有効であると考ええる。

試験のアウトライン



主要評価項目の解析

- 1) 評価項目：フェンタニル貼付剤 3日毎交換法に対する 2日毎交換法での VAS 最大値
- 2) 評価時点：投与開始後 48 日後
- 3) 評価方法：A 群投与後 24 日間、B 群投与後 24 日間での VAS 最大値について、Wilcoxon の順位和検定を適用して検定する。副次的に、患者の病期分類 (I -IV期) および投与開始前の VAS baseline 値を共変量と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

ADL score：投与方法の変更による患者へのメリットを他の側面から評価するために、副次的評価項目として ADL score の評価を行う。投与開始直前、A 群投与後 24 日後、B 群投与後 24 日後、全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。

<資料 2> 試作プログラムの具体的な機能の一例

以下の具体例の紹介では、丹後著「統計解析の英語表現」(朝倉書店) 4.2 節 : sample size calculations で解説されている文献例の一部について、具体的な計算例を示す。

<文献例 1> 平均値の差

*Nissen SE et al. Effect of Torcetrapib on the Progression of Coronary Atherosclerosis
New Engl J Med 2007; 356:1304-1316.*

For the primary efficacy measure (the change in percent atheroma volume), 413 patients in each study group were required for a power of 90% at a two-sided alpha of 0.05 to detect a treatment difference of 1.1% with a 5.0% standard deviation. Assuming a dropout rate of 25%, a total of 1100 patients were required.

<解説>

Effect size=1.1%; $\sigma = 5.0\%$; $\alpha=0.05$; $1-\beta=0.90$; dropout rate $w=0.25$; 下の計算例より $w=0$ の場合 $n=436$ (各群同数)、 $w=0.25$ の場合 $n=579$ 、合計 1158 となり上の例の症例数と少々一致しない。

例文 1 の計算例

The screenshot shows the nQuery Advisor software interface. The main window is titled "nQuery Advisor - [MTT0-1]". It features a menu bar (File, Edit, View, Options, Assistants, Randomize, Plot, Window, Help) and a toolbar. The main area displays a "Two group t-test of equal means (equal n's)" calculation. The input parameters are as follows:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Test significance level, α	0.050												
1 or 2 sided test?	2												
Group 1 mean, μ_1	1.100												
Group 2 mean, μ_2	0.000												
Difference in means, $\mu_1 - \mu_2$	1.100												
Common standard deviation, σ	5.000												
Effect size, $\delta = \mu_1 - \mu_2 / \sigma$	0.220												
Power (%)	90												
n per group	436												

A dialog box titled "Statement For Column 1" is open, containing the following text:

A sample size of 436 in each group will have 90% power to detect a difference in means of 1.100 (the difference between a Group 1 mean, μ_1 , of 1.100 and a Group 2 mean, μ_2 , of 0.000) assuming that the common standard deviation is 5.000 using a two group t-test with a 0.050 two-sided significance level.

The dialog box has buttons for "Store", "Print", "To Clipboard", and "Cancel".

The software interface also includes a status bar at the bottom showing "436.0000" and "AUTO RECALC OFF". The taskbar at the bottom shows the Windows XP environment with the Start button, system clock (9:27), and open applications including Microsoft PowerPoint, WinShell, and nQuery Advisor.

<文献例 2> 平均値の差

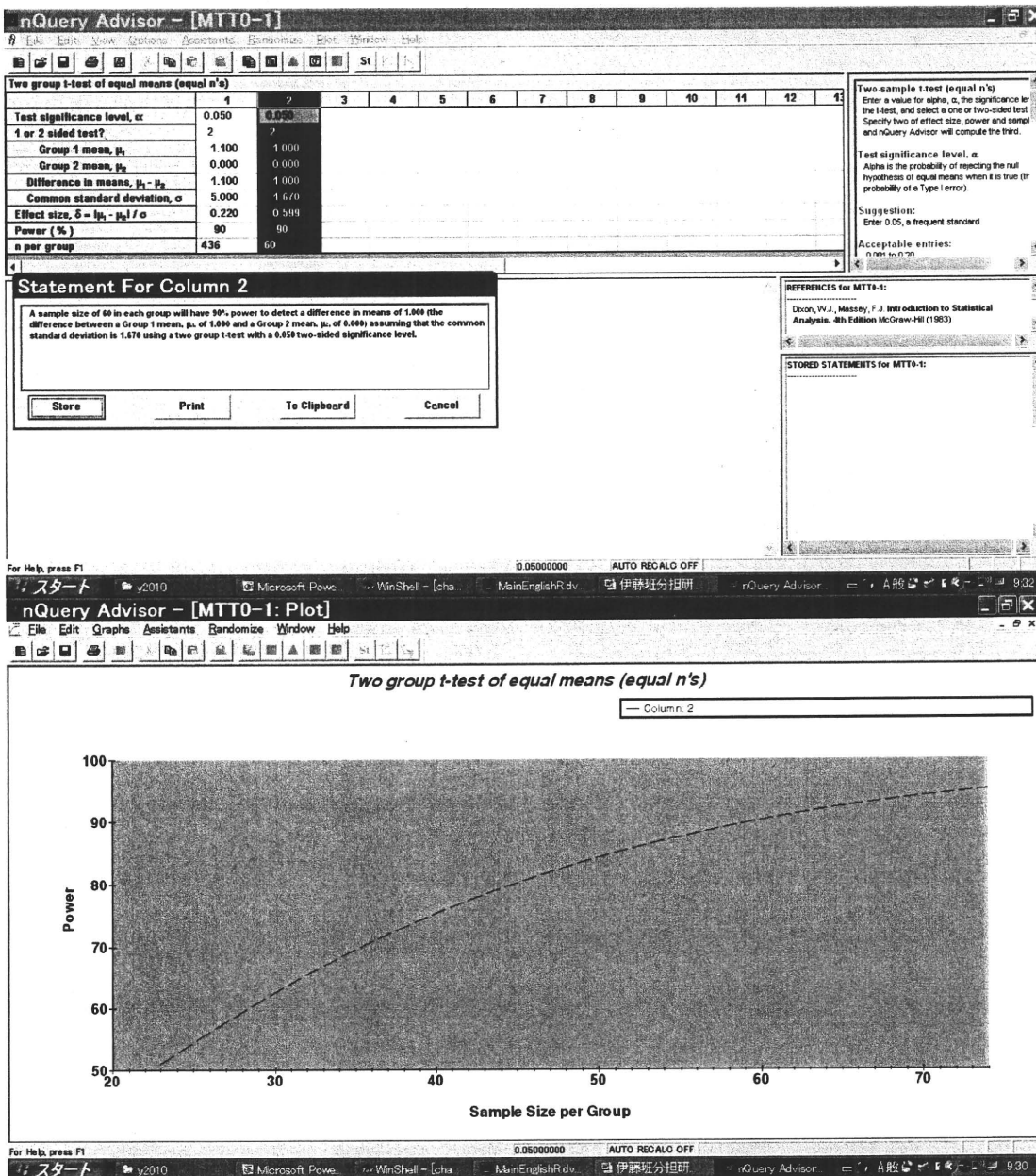
Tonetti MS et al. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function.
New Engl J Med 2007; 356: 911-920.

We calculated that a minimum of 120 patients would need to be enrolled to detect a 1% difference in flow-mediated dilatation between the two treatment groups, with a standard deviation of the mean difference of 1.67% at a two-sided alpha level of 5% and 90% power.

<解説>

Effect size=1%; $\sigma = 1.67\%$; $\alpha=0.05$; $1 - \beta=0.90$; dropout rate $w=0.0$;
 $w=0$ として $n=60$ (各群同数)となり上の例の症例数 60 とほぼ一致する。

計算例と検出力曲線 (x軸: sample size, y軸: 症例数)



<文献例 3> 割合の差

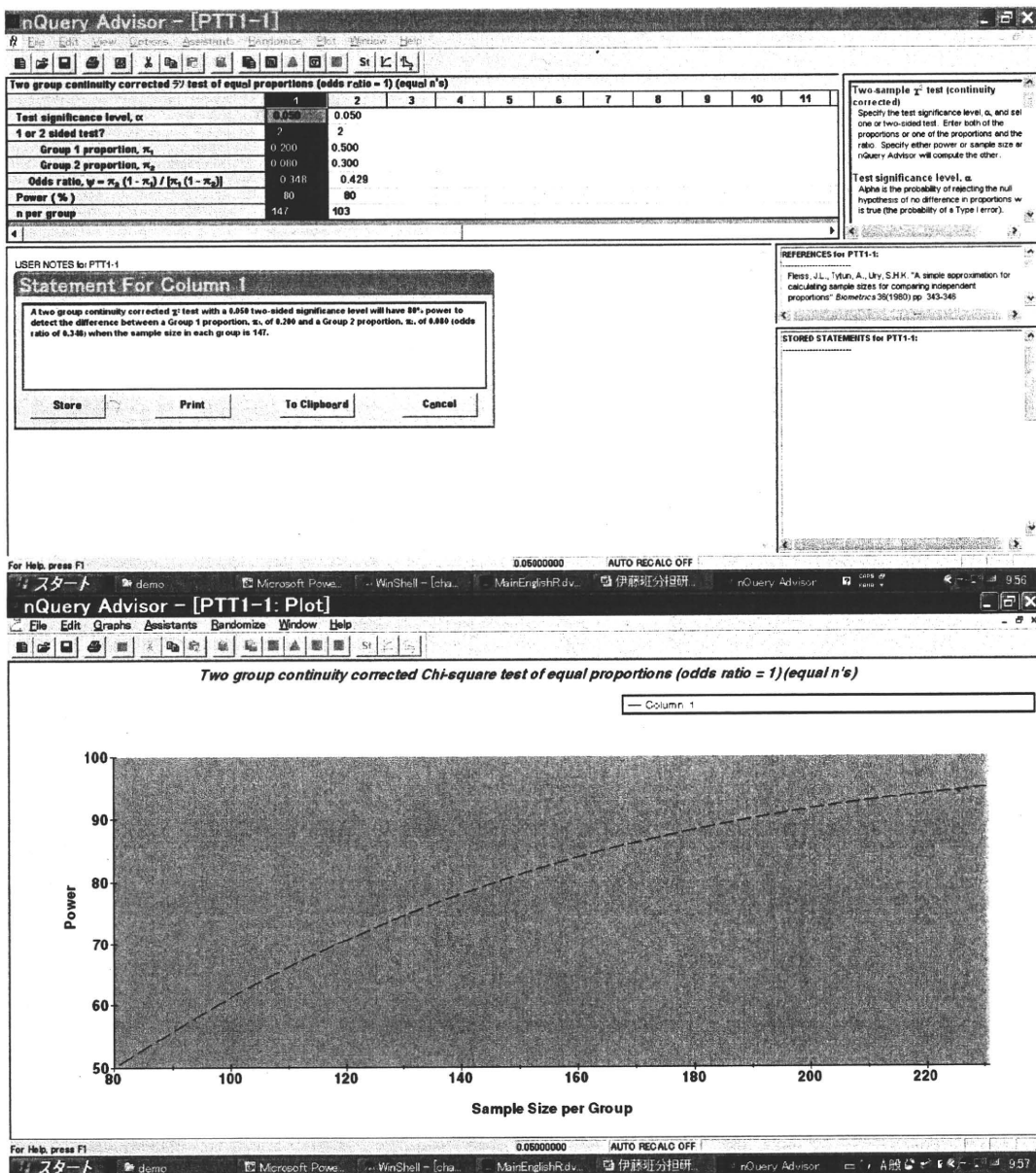
Imrie J et al. A cognitive behavioural intervention to reduce sexually transmitted infections among gay men: randomised trial *BMJ* 2001; 322: 1451-1456

The sample size was calculated to detect a reduction of three fifths in the proportion of men acquiring a new sexually transmitted infection (from 20%, as estimated from recent clinic data, to 8%) in 12 months and a reduction of two fifths in the proportion reporting having unprotected anal intercourse in the past month (from 50% to 30%). The aim was to recruit 346 men, assuming a statistical power of at least 80% and 25% loss to follow up.

<解説>

2種類の endpoints についての effect size を示している。一つは「新規性感染症の減少」の Effect size = 0.2 - 0.08 = 0.12 であり、もうひとつは「無防備なアナル性交回数の減少」の Effect size = 0.5 - 0.3 = 0.2 である; $1 - \beta = 0.80$; dropout rate $w = 0.25$; ただ、この文献では、有意水準 α の値の記述がなく、2つの endpoints の effect size からどのように合計症例数 $n = 346$ を決定したか、については記載がない。下の計算例では、Effect size = 0.2 - 0.08 = 0.12、 $\alpha = 0.05$ の場合の計算例を示す。 $n = 147 * 2 = 294$ となる。

計算例と検出力曲線 (x軸: sample size, y軸: 症例数)



<文献例 4> 割合の差(クラスター無作為化試験)

Fossey J et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 756-761.

We estimated that about 55% of residents would be taking neuroleptics at the start of the trial and that we could reduce this to 30% in the intervention arm by 12 months. For a conventional trial with randomisation of individual patients to be able to detect such a reduction, a minimum of 69 patients would need to be recruited to each arm of the trial (138 patients in total), for a significance level of 5% (two sided), a power of 85%, and equal allocation. As we used cluster randomisation for the purposes of our study, the implications of this are reduced efficiency and loss of power. We therefore required a larger sample size to compensate for this design effect (the ratio of the total number of patients required using cluster randomisation to the number required using individual randomisation). The formula $1+(m-1)r$ where $r = \frac{s_b^2}{s_b^2+s_w^2}$, the intraclass correlation coefficient, is used where s_b^2 is the variance between clusters and s_w^2 is the variance within clusters. Based on the additional assumptions of an estimated intraclass correlation coefficient of 0.05 and an average of 30 eligible and consenting patients in each cluster: $1+(30 - 1) \times 0.05 = 2.45$ we would need $2.45 \times 69 = 170$ eligible patients per arm, which is in the order of six clusters (nursing homes) per arm, or 12 clusters in tota.

<解説>

まず、介入を参加者に割り付ける通常の randomization にもとづく sample size を計算すると、Effect size=0.55-0.30=0.25; $\alpha=0.05$; $1-\beta=0.85$; dropout rate $w=0.0$;これらの情報から $n=68.6$ (各群同数)となり、例文中の症例数 69 例と一致する。そこでクラスター無作為化試験をデザインしているので、それに必要な デザイン効果 Deff (design effect)を計算しなければならない。それは $Deff=1+\rho(m-1)$ で与えられ、 ρ はクラスター内相関係数、 m はクラスター内症例数である。この例では、それぞれ $\rho=0.05$ 、 $m=30$ と仮定して $Deff=2.45$ となる、したがって、必要な各群の総症例は 69 例の 2.45 倍となり 170 例と計算される。つまり、それぞれの群で $170/30=6$ クラスターが必要となる。

計算例 (パラレルデザイン)

nQuery Advisor - [PTT0-1]

File Edit View Options Assistants Randomize Plot Window Help

Two group z test of equal proportions (odds ratio = 1) (equal n's)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Test significance level, α	0.050										
1 or 2 sided test?	2										
Group 1 proportion, π_1	0.550										
Group 2 proportion, π_2	0.300										
Odds ratio, $\psi = \frac{\pi_1(1-\pi_2)}{\pi_2(1-\pi_1)}$	0.351										
Power (%)	85										
n per group	68										

Sample size per group, n
The sample size per group is the number of subjects or observations in each group need the specified power; the larger the sample size the higher the power to detect a specific alternative.
Suggestion:
Enter the number of subjects you can afford study and solve for power.
Acceptable entries:
> 2

USER NOTES for PTT0-1
Statement For Column 1
A two group z test with a 0.050 two-sided significance level will have 85% power to detect the difference between a Group 1 proportion, π_1 , of 0.550 and a Group 2 proportion, π_2 , of 0.300 (odds ratio of 0.351) when the sample size in each group is 68.
Store Print To Clipboard Cancel

REFERENCES for PTT0-1:
Machin, D., Campbell, N.J. Statistical Tables for Design of Clinical Trials Blackwell Scientific Publications, Oxford (1987)

STORED STATEMENTS for PTT0-1:

68.64160 AUTO RECALC OFF
For Help: press F1
スタート 受信トレイ - Ou... v2010 H21年度伊藤班 伊藤班分担研 nQuery Advisor... 2019

<文献例 5> ハザード比

Wood C, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *The Lancet* 2008, 372:145-54.

Sample size calculations were based on an anticipated median recurrence-free survival of 6.8 years (hazard rate 0.102) in the observation group and 12.1 years (hazard rate 0.0575) in the vitespen group, suggesting a hazard ratio (HR) of 0.56. Exponential distribution was assumed. This difference was thought to be clinically meaningful (5-year recurrence-free survival of 75% in the vitespen group vs 60% observation group). An overall one-sided type I error probability of 0.025 was used for sample size calculation. On the basis of these assumptions, a sample size of 325 eligible patients per arm has an overall power of 85%.

<解説>

生存時間関数(この場合は recurrence-free survival)S(t)に指数分布を仮定すると

$$S(t) = \exp\{-\lambda t\}, (\lambda: \text{ハザード率})$$

となる。その場合メディアン生存時間は $S(t)=1/2$ となる時間 t(年)であり $t^{\{med\}} = \log(2)/\lambda$ と計算できる。上の例では、observation group では $S_1(t) = \exp\{-0.102 t\}$ 、vitespen group では $S_2(t) = \exp\{-0.0575 t\}$ である。ハザード比 $\theta = \lambda_2/\lambda_1 = 0.0575/0.102 = 0.56$ となる。論文では、生存率の差の検定に log-rank 検定を利用するとあるので、それに必要な期待イベント数 e は次の Freedman の方法で計算できる

$$e = \left(\frac{1+\theta}{1-\theta}\right)^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

ここに、 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.85$ であるので

$$e = \left(\frac{1+0.56}{1-0.56}\right)^2 (Z_{0.025} + Z_{0.15})^2 = 115.3$$

となる。次に各群に必要な症例数 n は評価時点 $t^{\{*\}}$ を決めることにより次式で計算できる：

$$n = e / (2 - S_1(t^{\{*\}}) - S_2(t^{\{*\}}))$$

例文では 5 年生存率で評価すると読取れるので $t^{\{*\}} = 5$ としてみると

$$n = 115.3 / (2 - 0.75 - 0.60) = 177.4$$

と例文中の 325 例とはならない。そこで、指数分布を仮定し、全体の追跡期間 T だけが指定されている場合に計算できる Gross and Clark の方法

で計算してみよう。全体の追跡期間が 5 年と考えて計算してみると $n=330$ となり 325 例に近い。

Log-rank 検定の計算例

Gross and Clark の計算法

nQuery Advisor - [STT1-1]

File Edit View Options Assistants Randomize Plot Window Help

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Test significance level, α	0.025	0.025										
1 or 2 sided test?	1	1										
Length of accrual period	5.00	4.00										
Maximum length of followup	5.00	5.00										
Group 1 exponential parameter, λ_1	0.0575	0.0575										
Group 2 exponential parameter, λ_2	0.1020	0.1020										
Hazard ratio, $b = \lambda_1 / \lambda_2$	0.564	0.564										
Power (%)	85	85										
n per group	335	281										
Total number of events required, E	109	109										

Statement For Column 1

When the sample size in each group is 335, with a Total number of events required, E, of 109, an exponential maximum likelihood test of equality of survival curves with a 0.025 one-sided significance level will have 85% power to detect the difference between a Group 1 exponential parameter, λ_1 , of 0.0575 and a Group 2 exponential parameter, λ_2 , of 0.1020, (a constant hazard ratio of 0.564; this assumes an accrual period of 5.00, a maximum followup time of 5.00, and no dropouts).

Store Print To Clipboard Cancel

Equal exponential survival
Enter a value for alpha, α , the significance level for the maximum likelihood test, and select a one or two-sided test. Enter the length of the accrual period and the maximum length of followup. Specify both of the exponential parameters λ_1 of the parameters and the hazard ratio, then specify either power or sample size and nQuery Advisor will compute the other. nQuery Advisor will also compute the total number of required events, E; note that this value cannot be entered.

Test significance level, α
Alpha is the probability of rejecting the null hypothesis of equal exponential parameters if it is true (the probability of a Type I error).

REFERENCES for STT1-1:
Lakatos, E. and Lan, K.K.G. "A comparison of sample size methods for the logrank statistic" *Statistics in Medicine* 11

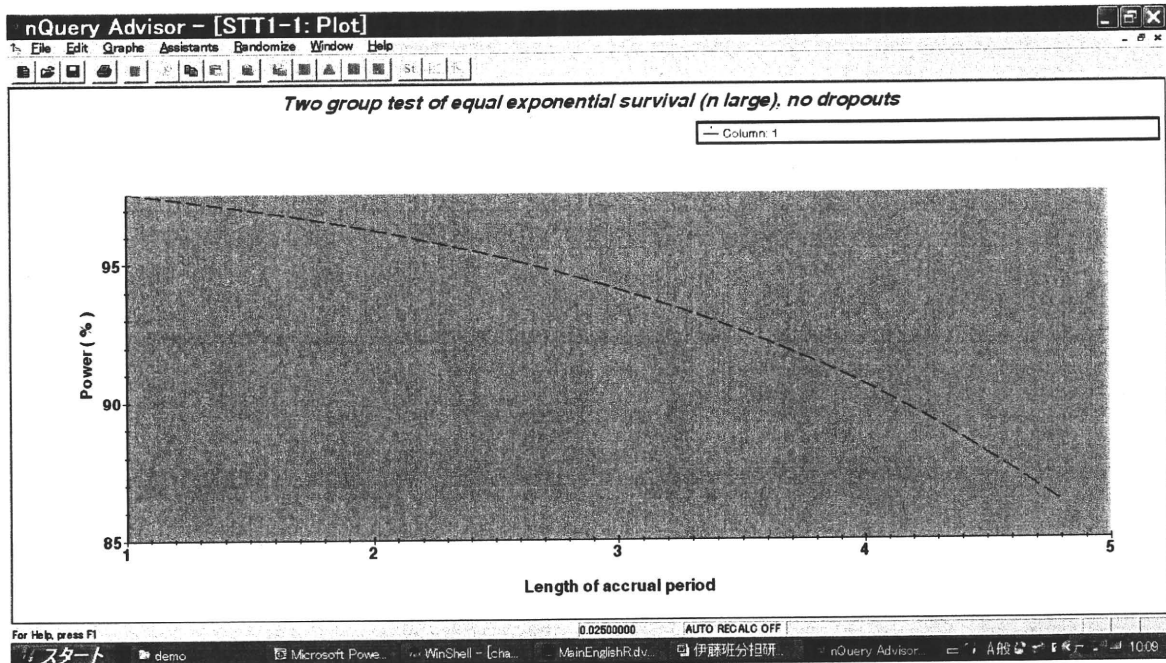
STORED STATEMENTS for STT1-1:

0.02500000 AUTO RECALC OFF

For Help, press F1

スタート demo Microsoft Power... WinShell - [cha... MainEnglishR.dv... 伊藤班分担研... nQuery Advisor 10:08

検出力曲線 (x 軸: 組み入れ期間, y 軸: 検出力)



<文献例 6> ハザード比

Dormandy et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive Study: a randomised controlled trial. Lancet, 2005; 366: 1279-89.

Our planned study sample size of 5000 patients was based on the assumptions of a 6% annual primary event rate in the placebo group, recruitment of patients over 18 months, and a total trial duration of 4 years. A time-to-event analysis was planned, and thus the study had 90% power to detect a 20% reduction in the hazard with a type I error of 0.05. To maintain this power, all patients had to be followed-up until at least 760 patients had one endpoint event or more.

<解説>

ここでも生存時間関数 $S(t)$ に指数分布を仮定してみよう。placebo group ではハザード率 $\lambda_1=0.06$ であり、pioglitazone group (例文には記載がない) では 20% のリスク減少が期待されるので $\lambda_2=0.048$ と計算できる。例文では、recruitment period が 1.5 年、全体の追跡期間が 4 年とあるので、これを考慮しない Freedman の方法では計算できない。そこで、前例の Gross and Clark の方法に recruitment period $[0, T_R]$ を考慮し、その期間では患者は一様に登録された (一様分布を) 仮定して拡張した Lachin の方法で計算してみよう。それは Gross and Clark の式で関数 $f(\lambda)$ を次式で与えられる関数 $g(\lambda)$ に置き換えればよい:

$$g(\lambda) = \lambda^3 T_R / (\lambda T_R + e^{\lambda(T - T_R)} + e^{-\lambda T})$$

$T_R=1.5, T=4, \alpha=0.05, 1-\beta=0.91$ として計算してみると $n = 2746$ となる。2 倍すると 5493 となり計画数の 5000 よりは少々大きい。研究で実際に組み入れた数 5238 例に近い。なお、Lachin and Foulkes は recruitment period における患者の登録時間の分布に一様分布ではなく、パラメータ γ (1 年あたりの登録率 (一定を仮定) に負の符号を付けた値) をもつ打ち切られた指数分布 (truncated exponential) を仮定した症例数の計算式を提案している。上の例では記載されていないが、パラメータ 2.0 の指数分布 ($\exp\{-2t\}$) を仮定すると症例数は 5032 例と 5000 例に近くなる。患者の登録時間の分布は過去の類似の臨床試験のデータを利用することにより推定可能である。

計算例

Two group test of equal exponential survival (n large), exponential dropout

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Test significance level, α	0.050											
1 or 2 sided test?	2											
Length of accrual period	1.50											
Maximum length of followup	4.00											
Common exponential dropout rate, d	0.0000											
Group 1 exponential parameter, λ_1	0.0480											
Group 2 exponential parameter, λ_2	0.0600											
Hazard ratio, $h = \lambda_1 / \lambda_2$	0.800											
Power (%)	91											
n per group	2754											
Total number of events required, E	875											

Statement For Column 1

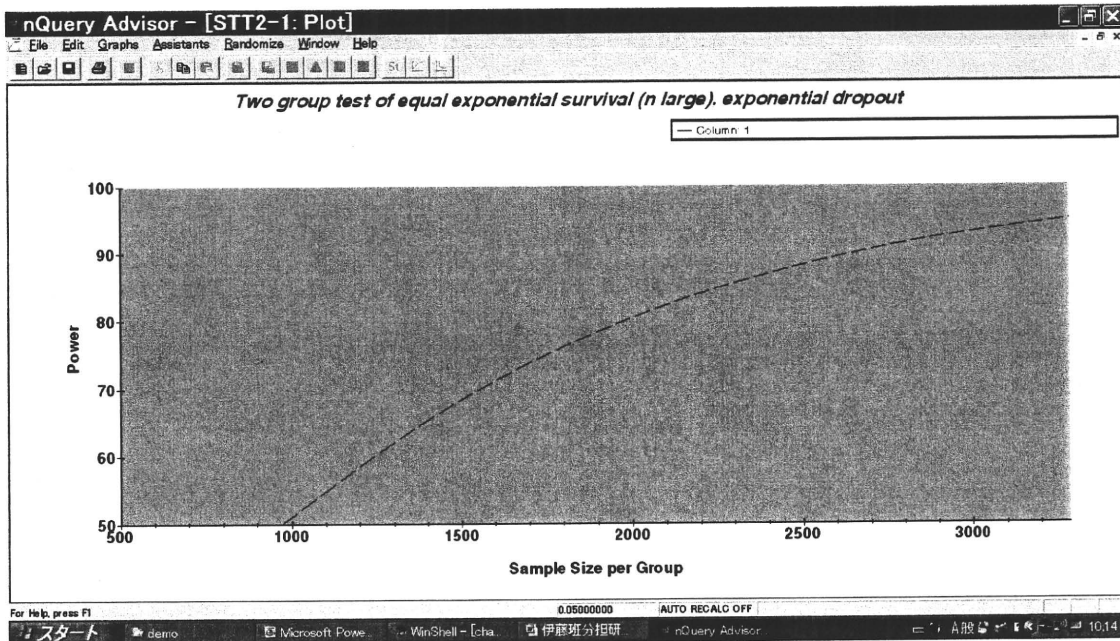
When the sample size in each group is 2754, with a Total number of events required, E, of 875, an exponential maximum likelihood test of equality of survival curves with a 0.050 two-sided significance level will have 91% power to detect the difference between a Group 1 exponential parameter, λ_1 , of 0.0480 and a Group 2 exponential parameter, λ_2 , of 0.0600, (a constant hazard ratio of 0.800) this assumes an accrual period of 1.50, a maximum followup time of 4.00, and a common exponential dropout rate of 0.0000.

Buttons: Store, Print, To Clipboard, Cancel

REFERENCES for STT2-1:
Lalotto, E and Lan, K.K.G. "A comparison of sample size methods for the logrank statistic" *Statistics in Medicine* 11

STORER STATEMENTS for STT2-1:

検出力曲線 (x 軸 : sample size, y 軸 : 症例数)



国立病院機構で行う医師主導治験
WBDC システムを用いた安全性情報管理、および治験薬割付について

研究分担者 井出 泰男 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職
長谷川 彰 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室長
水沼 周市 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職
志賀 朋恵 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職
齋藤美穂子 国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職

研究要旨

国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室が医師主導治験実施体制の支援をおこない、また、安全性情報管理業務について情報入手後の必要書類の作成、規制当局への報告期限等、迅速を求められる業務を円滑に運営するためにSE(データサーバー管理委託業者)と協議しながら、GCPが要求する要件を満たす安全性情報管理システム、WBDC 画面を作成した。同時にWBDCを活用した治験薬割付(Web 登録・IWRS)システムを組み入れた。

各実施医療機関の治験責任医師は、WBDC 画面を閲覧することにより、各治験責任医師の意見及び入力状況が随時確認できた。また、医師主導治験において、安全性情報管理に本システムを用いることで、GCP で要求されている要件「自ら治験を実施する者は被験薬について法第 80 条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長(一の実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に通知しなければならない。」の他、安全性情報入手後の必要書類の作成、規制当局への報告期限等、を満たすことが判明した。

今後、医師主導治験における安全性情報管理について、今回作成した安全性情報管理システム WBDC 画面を活用できると考える。

A. 研究目的

国立病院機構本部総合研究センターは、国立病院機構病院で実施している指定研究事業、医師主導治験において、主任研究者と共に研究計画書の作成、被験者の個人情報保護および必要な匿名化を組み込んだインターネット上の ASP (Active Server Pages)を用いた Web-based Data Capture(WBDC)画面設計、研究実施施設募集、研究資材調達、検体搬送などの研究調整事務局業務を実施する体制、および病院にて研究調整事務局業務を実施する体制支援等業務を拡大している。

昨年度、国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室が医師主導治験調整

事務局を担当した際、重要業務のひとつである安全性情報管理を円滑に運営することに課題を残した。

安全性情報については、次の2点が考えられる。1. 当該治験で発生した重篤な有害事象(SAE)報告、2. 当該治験以外からの安全性情報である。

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(以下、「GCP」という。)第26条の6(副作用情報等)の2項に、「自ら治験を実施する者は被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長(一の実施計画書

に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に通知しなければならない。」とあり、安全性情報入手後の必要な書類の作成及び規制当局への報告期限等、迅速な業務が要求されている。

今回、平成 22 年度指定研究である医師主導治験、国立病院機構宇多野病院が調整事務局となり全 8 施設が参加する「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験」において、国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室が実施体制の支援をおこない、また、安全性情報管理業務について情報入手後の必要書類の作成、規制当局への報告期限等、迅速を求められる業務を円滑に運営するために WBDC を活用することとした。

同時に WBDC を活用した治験薬割付 (Web 登録・IWRS) システムを組み入れた。

B. 研究方法

平成 22 年度指定研究である医師主導治験、国立病院機構宇多野病院が調整事務局となり全 8 施設が参加する「パーキンソン病に合併する精神症状に対するドネペジル塩酸塩の有用性に関する多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験」において、国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室は、SE (データサーバー管理委託業者) と協議しながら、GCP が要求する要件を満たす安全性情報管理システム、WBDC 画面を作成した。

(安全性情報管理)

安全性情報には、次の 2 点が考えられる。

1. 当該治験で発生した重篤な有害事象 (SAE) 報告、2. 当該治験以外からの安全性情報である。以下のながれで実施した。

1. 当該治験で発生した重篤な有害事象 (SAE) 報告について

① 治験責任医師は、当該治験から発生した重篤な有害事象 (SAE) 報告、医書式 12 の作成、

WBDC 画面へ掲載を実施する。また、同時に治験調整医師へ電話にて連絡する。

② 治験調整医師は、SAE 情報について、医書式 16 (案) にて見解を作成し、また医薬品医療機器総合機構 (以下、「PMDA」という。) へ報告が必要な場合、別紙書式 7、8 (案) を作成、WBDC 画面に掲載する。掲載したことをメールにて全実施医療機関治験責任医師へ自動配信される。

③ 各治験責任医師は、この情報を確認し治験調整医師の見解に対して意見を掲載する。不同意の場合は、メールで意見を送り協議する。

④ 治験調整医師は、各治験責任医師からだされた意見をとりまとめ、医書式 16 の最終案を WBDC 画面に掲載し、固定する。PMDA へ報告が必要な場合、別紙書式 7、8 (案) を固定する。

⑤ 治験調整事務局が、国立病院機構中央治験審査委員会審議に必要な医書式 16 を代理発行する。

2. 当該治験以外からの安全性情報について

① 治験調整医師は、治験薬提供者からの情報と医書式 16 (案) に見解を作成し、WBDC 画面に掲載する。措置・研究報告の場合は、別紙様式 9～11 (案) を作成し、WBDC 画面に掲載する。掲載したことをメールにて全実施医療機関治験責任医師へ自動配信される。

② 各治験責任医師は、この情報を確認し治験調整医師の見解に対して意見を掲載する。不同意の場合は、メールで意見を送り協議する。

③ 治験調整医師は、各治験責任医師からだされた意見をとりまとめ、医書式 16 の最終案を WBDC 画面に掲載し、固定する。PMDA へ報告が必要な措置・研究報告の場合、別紙書式 7、8 を固定する。

④ 治験調整事務局が、国立病院機構中央治験審査委員会審議に必要な医書式 16 を発行する。

治験薬割付 (Web 登録・IWRS)

SE (データサーバー管理委託業者) は、治験薬割付業務手順書に則り、割付責任者からキーコードテーブルの提供をうけ、WBDC システムに組み込み、WBDC 画面 Visit 1 で被験者登録、Visit 2

「選択基準、除外基準(治験薬割付)」を入力、保存することにより性別、重症度、割付済みの件数を基に、被験者へ投与する治験薬を実薬(A)群、プラセボ(P)群へ割り付ける。Visit2にて、治験薬割付が実施されると薬剤番号が入力された割付結果メールが自動配信される。

C. 研究結果及び考察

国立病院機構本部総合研究センター治験推進室は安全性情報管理 WBDC 画面を作成し、本システムを用いた医師主導治験における安全性情報入手後の必要書類の作成等の業務を支援した。

安全性情報管理 WBDC 画面、安全性情報管理のながれは、添付資料のとおりである。

各実施医療機関の治験責任医師は、WBDC 画面を閲覧することにより、各治験責任医師の意見及び入力状況が随時確認できた。

医師主導治験において、安全性情報管理に本システムを用いることで、GCP で要求されている「自ら治験を実施する者は被験薬について法第80条の2第6項に規定する事項を知ったときは、直ちにその旨を実施医療機関の長(一の実施計画書に基づき共同で複数の実施医療機関において治験を実施する場合には他の実施医療機関の治験責任医師を含む。)に通知しなければならない。」その他、安全性情報入手後の必要書類の作成、規制当局への報告期限等、を満たすことが判明した。

WBDC システムに治験薬割付(Web 登録・IWRS)画面を組み入れた。なお、現在、被験者登録はされていない。

D. 結論

国立病院機構本部総合研究センター治験推進室ならびに SE(データサーバー管理委託業者)と協議しながら GCP が要求する要件を満たす安全性情報管理システム、WBDC 画面を作成した。

平成21年度指定研究課題(A/H1N1 インフルエンザワクチン医師主導成人治験、A/H1N1 インフルエンザワクチン安全性の研究:4施設)で治験推進室は治験調整事務局を担当したが、安全性情

報は、FAX 等を利用し GCP で要求される要件を満たしていたが、安全性情報入手後の必要な書類の作成及び規制当局への報告等、業務が煩雑であり参加4施設を取りまとめるだけでも大変な作業であり、改善に向けた整備が必要と考えられていた。

今回、参加実施医療機関が8施設となり、GCP で要求される要件を満たすためにさらに煩雑となることから、昨年度の経験に基づき、安全性情報管理システム WBDC 画面を作成し、本業務を運営することで、参加実施医療機関が随時状況を確認でき、GCP で要求されている要件を満たすことができると考えられた。また、治験調整事務局は、WBDC 画面を確認することで参加実施医療機関8施設を容易に取りまとめることが可能となった。

今後、医師主導治験における安全性情報管理について、今回作成した安全性情報管理システム WBDC 画面を活用できると考える。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

添付資料

○安全性情報管理

○Visit2 WBDC 画面(選択基準・除外基準(治験薬割付))、割付結果送信内容

安全性情報管理 (施設用)

安全性情報について

- 安全性情報の管理 ①
 - － 当該治験で発生した重篤な有害事象(SAE)報告の
ながれについて
- 安全性情報の管理 ②
 - － 当該治験以外からの安全性情報のながれ
(治験薬提供者からの安全性情報報告等)