

臨床研究における補償(補償保険)			
臨床研究指針			
	医薬品・医療機器	侵襲性	補償
介入研究(能動的医療介入研究)	使用		補償のための措置
	使用せず		補償の有無の説明
観察研究		侵襲性を伴う	補償の有無の説明
		侵襲性を伴わない	

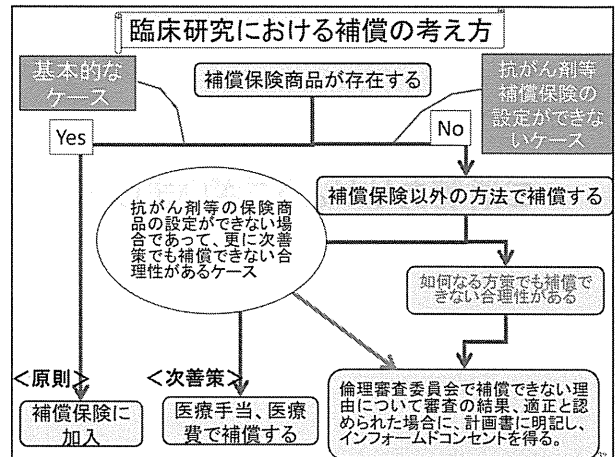
① 補償とは、過失責任がないものの、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするものであり、補償保険への加入が勧められるが、補償保険によらず自己資金での対応も可能であるため、必ずしも義務づけるものではない。

② 医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用被害救済制度については、その適用の可否が事後的に判定されるものであるため、あらかじめ講じることが求められている補償の措置には該当しない。

③ 補償内容は、既に治験において実績があると考えられる「医法研補償のガイドライン」程度の内容であれば差し支えない。

④ 補償は金銭的なものに限定されるものではなく、医療給付という形態のものもあり得る。

⑤ 重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤については、補償保険の概念に必ずしも馴染まない場合も想定されるが、医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完可能と考えられ、実際の補償に係る方針や金銭的な事項について被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ることが必要



よくあるQ&A

臨床研究倫理指針質疑応答集Q1-8

1. 基本的考え方

Q1-8 介入研究にあたるものの範囲は、治療、診断、予防等の医療行為として行われるものをいうとされているが、看護や栄養指導等については、どのように考えればよいのか。(第1.3(2)介入)

A1-8 臨床研究の例としては、看護ケア、生活指導、栄養指導、食事療法、理学療法、作業療法、地域保健サービス、国際保健サービス等が挙げられます。これらの中でも、既に実施された内容の比較ではなく、プロスペクティブに異なるケアを実施して、その方法を比較するような研究は介入にあたるものと考えられます(生活習慣病の治療等において、行動科学的な医学研究として、禁煙指導、血糖自己測定、食事療法等の新たな方法を実施して、従来の方法との差異を検証するようなランダム化、割付を行った研究等)。

臨床研究倫理指針質疑応答集Q2-2

2. 研究者等の責務等

Q2-2 観察研究を行う場合、試料の採取が侵襲性を有しない場合と考えられるのは具体的にどのような試料か。手術等で切除された標本(パラフィンブロック等)、毛髪・つめ、咽頭うがい液、胎盤は全てこれに該当し、採取に侵襲性を有しない試料と判断してよいか。(第2.2研究責任者の責務等、第2.3臨床研究機関の長、第3.倫理審査委員会、第4.インフォームド・コンセント)

A2-2 試料の採取における「侵襲性」の有無の判断は、当該試料の採取を主目的として単独で実施されるものか、あるいは、治療行為の結果として随伴して発生するかどうかで異なります。…患者の治療のための治療行為に随伴して切除されたものとして試料が採取されたものと考えられることから、「試料の採取が侵襲性を有しない場合」に該当すると考えられます。…

臨床研究倫理指針質疑応答集Q2-12

2. 研究者等の責務等

Q2-12 臨床研究であっても、既承認薬を承認の範囲で使用した場合に発生した副作用等は、医薬品医療機器総合機構の副作用被害救済制度により救済される可能性があるため、別途臨床研究補償保険に加入しなくても、そのような臨床研究の計画においては、補償の措置が講じられていると考えてよいか。(第2.2研究責任者の責務等)

A2-12 …承認薬を使用しても承認された範囲を超える場合には、不適正使用と判断され、支給の対象とはならない恐れがあるため、補償保険の加入等の措置を講ずることが適当だと考えられます。不適正使用として支給の対象とならない場合としては、適応外使用のみならず、添付文書に記載してある注意事項等を遵守していないことなども挙げられます。

平成23年9月12日

平成23年度臨床研究デザインと進め方

統計手法の選び方と症例数の設計

医学統計学研究センター

丹後俊郎

参考図書として次の2冊を紹介しますので、時間と余裕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、国立保健医療科学院で行われている「臨床試験に係わる臨床医向け生物統計学研修」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、統計手法の選び方を解説し、ならびに必要な症例数の設計について「無作為化比較試験」の中から抜粋して解説します。

「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はいえます。

A. 平均値をエンドポイントとする試験

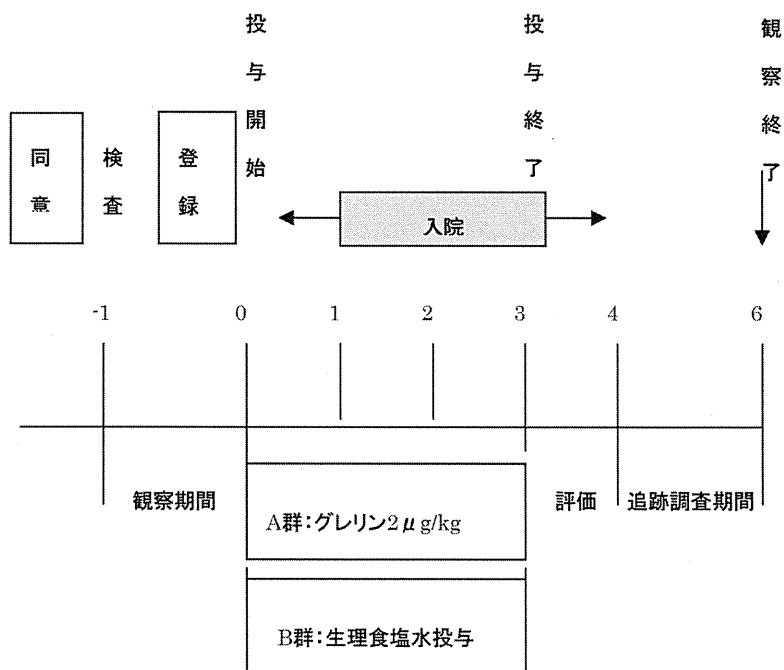
試験1 グレリンによる慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能改善効果の臨床比較試験

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。



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。

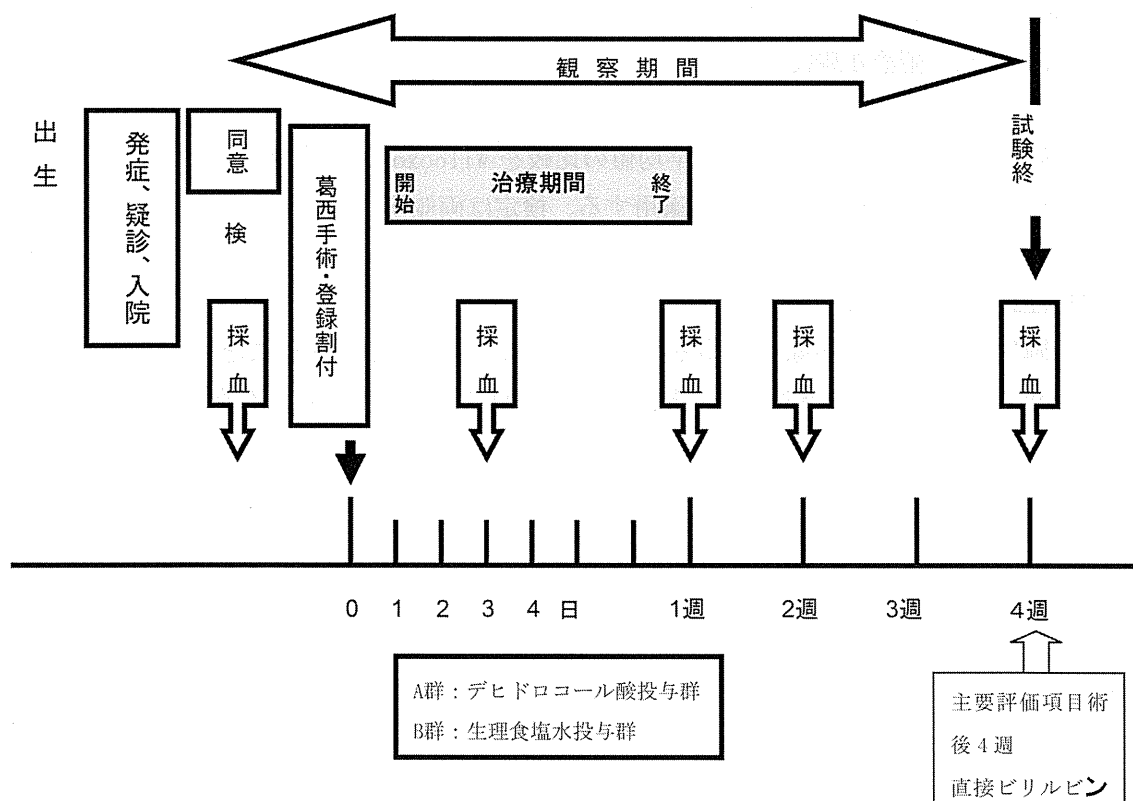
試験2 胆道閉鎖症葛西手術術後におけるデヒドロコール酸注射薬の効果臨床比較試験

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 (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

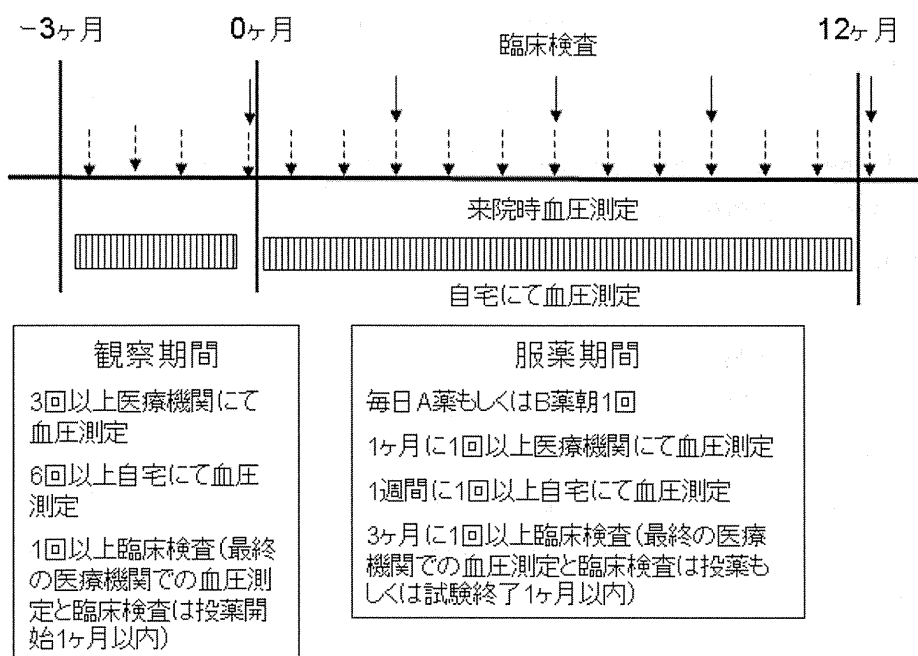
試験3 利尿剤 A とアンギオテンシン II 受容体阻害薬 B の降圧作用の臨床比較試験

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（通常用量 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

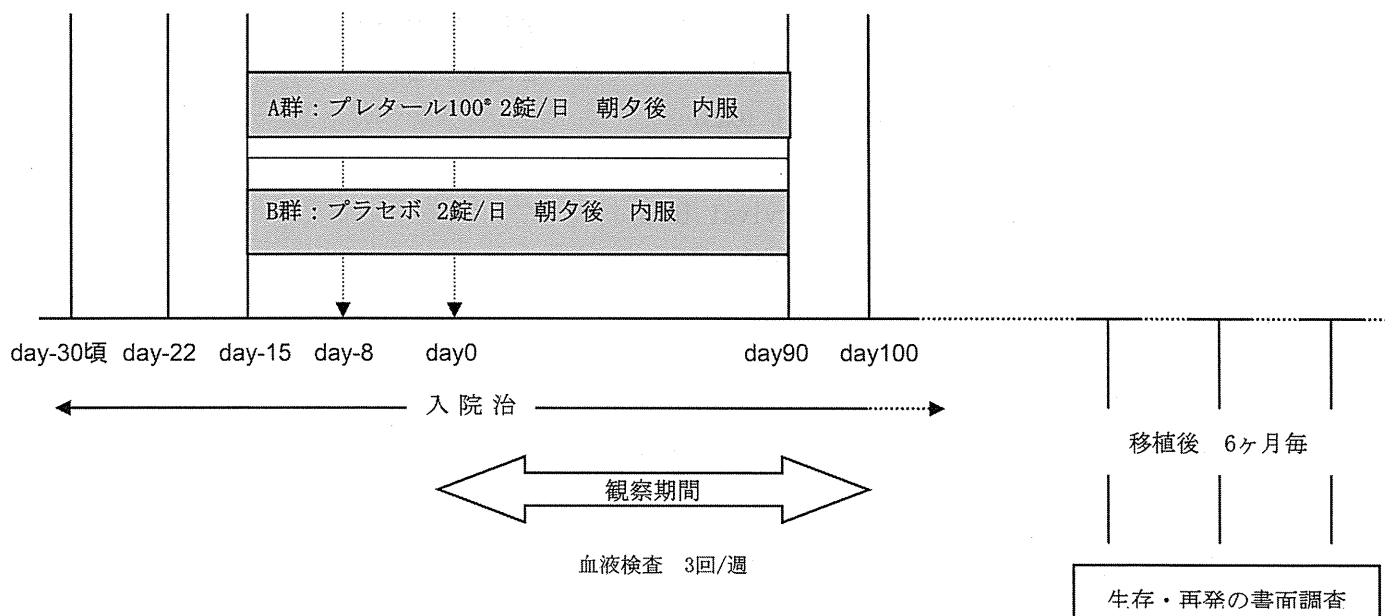
目的

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。

同意 登録 投与 前処置 移植 投与 CRF提出
取得 割付 開始 開始 終了



- | | |
|------------|--|
| ● 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） |
| ● 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 |
| ● 試験参加予定期間 | 試験の参加期間は、登録時より CRF 提出の移植後 100 日までとする |
| ● 追跡調査について | 生存期間、無病生存期間に関する追跡調査は、移植後 6 ヶ月毎に書面調査を行うその期間は最終症例登録から 12 ヶ月までとする |

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 ($2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 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

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

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

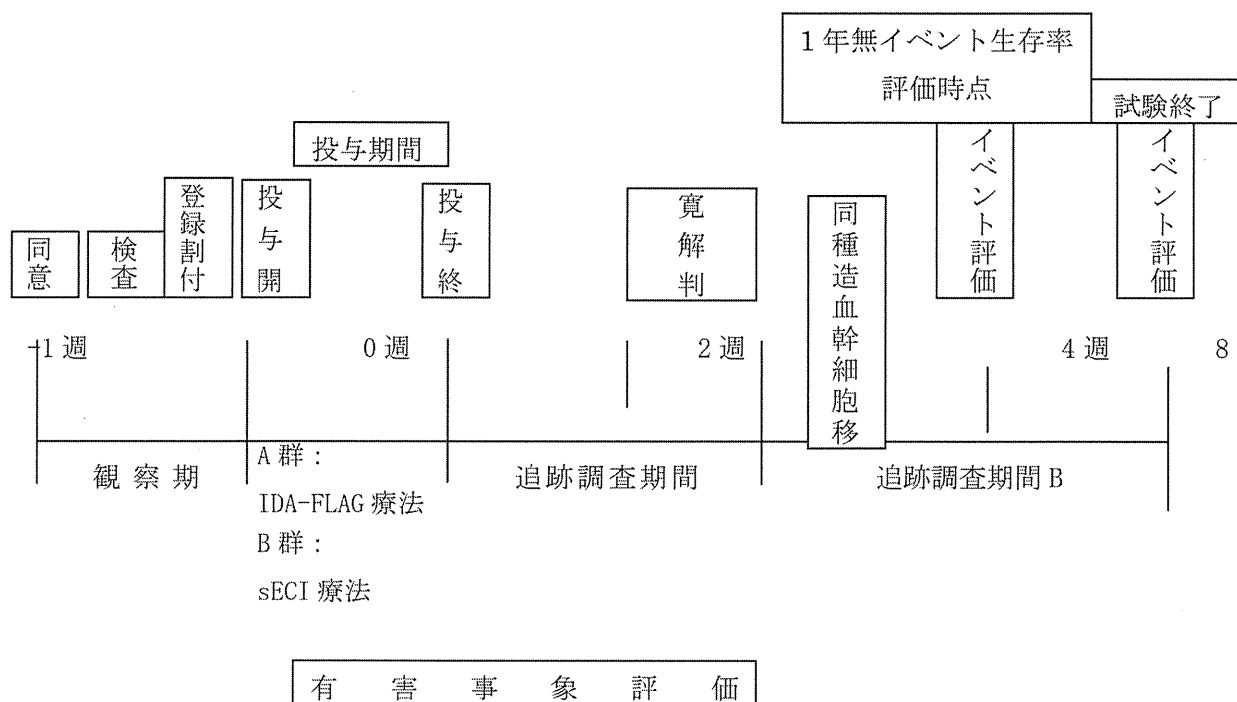
本臨床試験は小児急性骨髄性白血病早期再発例を対象として、sECI 療法(エトポシド+シタラビン+イダマイシン、エトポシド+シタラビン)と IDA-FLAG 療法(イダマイシン+フルダラビン+シタラビン+G-CSF)について、臨床的有効性を 1 年無イベント生存率と第二寛解導入率を指標とし、また、安全性は主に脱毛を除いた有害事象発症割合を指標として比較検討する。

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、末梢血スメ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者において、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 $5/\mu\text{l}$ 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に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髓細胞密度を有し，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髓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、非血縁者間骨髓移植の有無、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。

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。

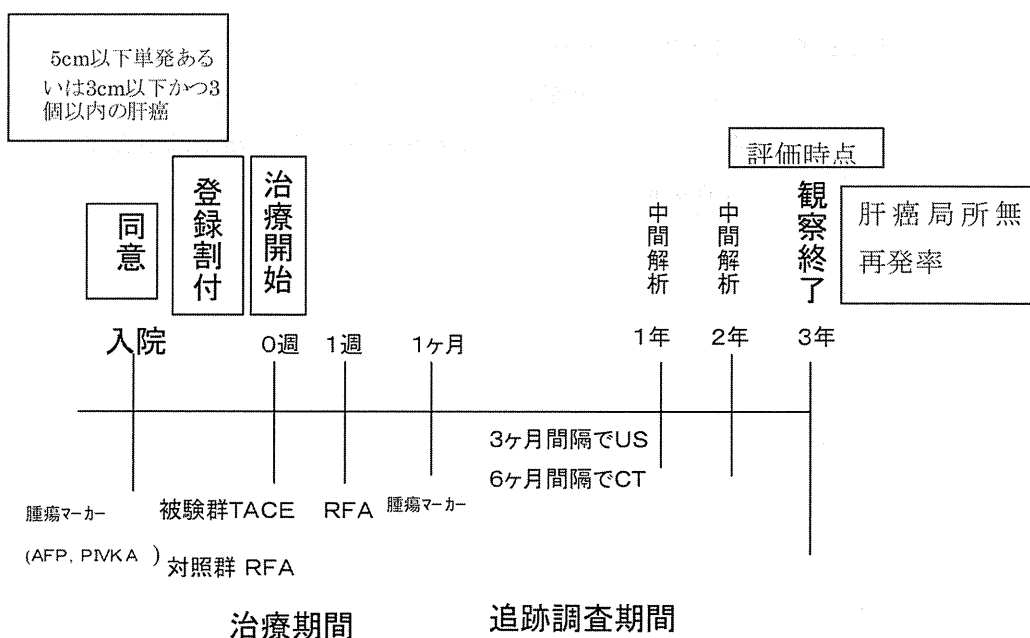
試験デザイン

被験治療：RFA+TACE

対照治療：RFA

- 1)RFA：Radionics社：Cooltip
- 2)TACE：塩酸エトルピシ（アドリアマイシ）+Lipiodol+ゼラチンスポンジ（スポンゼル）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. 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

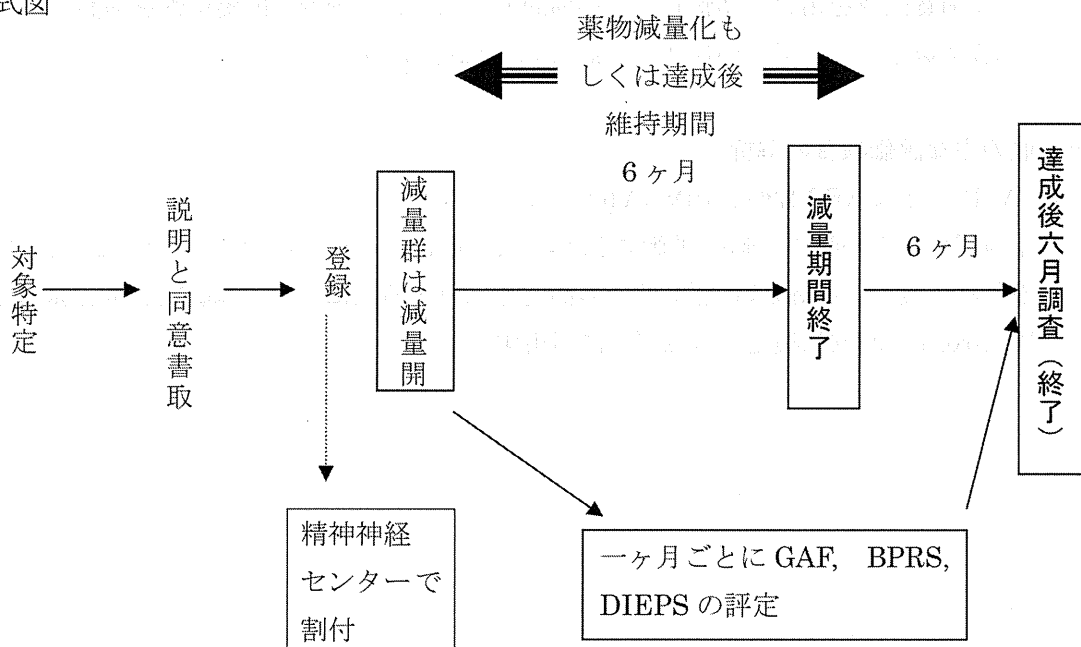
本臨床試験は統合失調症の患者のうち、力価で CP 換算量、1500mg 以上の抗精神病薬により治療されている入院患者を対象として、抗精神病薬の種類を 2 剤以下に単純化しかつ総投与量を CP 換算量で 1000mg 未満にするように減量していく治療について、抗精神病薬を変更しない治療との間で治療効果を比較検討する。臨床的有効性は GAF を指標として評価する。

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