

臨床試験

第2回組織作りと計画
臨床統計学/臨床統計教育成コース

2017年4月19日
田中司朗

Clinical
Biostatistics
Course

誠実であること (integrity)

ESC HOT LINE

Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study

Takashi Sasaki*, Hisayuki Yamada*, Ryoji Dohmi†, and Hisashi Hamaoka*
for the KYOTO HEART Study Group

ESC HOT LINE (ESC HOT LINE is a service provided by ESC for the benefit of its members. It is not intended to be used for the promotion of any product or service.)

Abstract

Background The objective of this study was to evaluate the effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Methods The KYOTO HEART Study is a randomized, controlled trial comparing the effects of valsartan and atenolol on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Conclusions The results of this study suggest that valsartan may be more effective than atenolol in reducing morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Introduction Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease. The objective of this study was to evaluate the effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks.

Chicago Tribune

Final Edition \$1.50

Sunday, March 18, 1994

Fraud in breast cancer study

By John Creighton
Times Staff Writer

Doctor lied on data for decade

FITTSBURGH—Federal investigators have documented more than a decade of fraud in some of the most important breast cancer research ever conducted, including a landmark 1982 study that established the relative safety of the operation known as mastectomy and made it a common surgical procedure.

The organizers of the study previously assured investigators nearly two years ago that the fraud had not affected the "direction" of their findings about tamoxifen, or any of the other major conclusions that since have been drawn from a complex of related breast cancer studies.

Dr. Bernard Fisher, the Pittsburgh surgeon who heads the giant research consortium that changed the course of breast cancer treatment in this country, has yet to publish a promised reanalysis of his data or to make any other public acknowledgment of the fraud.

Asked how soon, and in which journal, the reanalysis would be published, Fisher replied last week that "We don't know yet."

Responsibility for the fraud has been assumed by one of Fisher's principal collaborators, Dr. Roger Poisson, a professor of surgery at the University of Montreal. He arrived for more than a decade as a major contributor to the U.S.-Canada research group known as the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP).

Beginning in 1977, tamoxifen investigators treated Poisson enrolled at least 100 of his cancer patients at the university's St. Luc hospital in breast cancer studies conducted by Fisher even though they were ineligible on medical, technical or consent grounds.

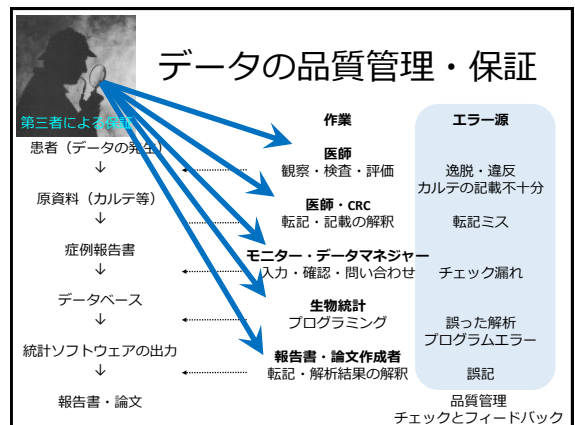
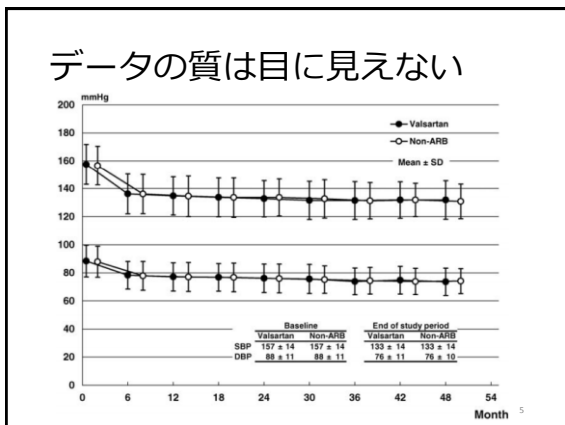
Poisson and his assistants then falsified or fabricated the medical data.

国際臨床生物統計学会の調査

• 1998年に学会員へアンケート (回答率37%)

捏造の主たる動機は、金銭ではなく出世や権力だと思う	126(76%)
捏造の医学の進歩への影響は、重要で中心的な問題だと信じる	104(65%)
所属組織に捏造疑いを扱うシステムがあるかどうか知らない	103(63%)
捏造が行われたプロジェクトを、この10年に少なくとも1つ身近に知っている	81(51%)
捏造が行われた又は行われそうになったプロジェクトに参加したことがある	49(31%)
捏造を手伝うよう求められたことがある	20(13%)
捏造疑いの正式な調査に専門家として参加したことがある	19(12%)

Banstam. Clin Trial 2000



生物統計



- 責任
 - 臨床試験の科学的側面を保証
 - データを見る前に統計解析計画書を作成
 - 解析結果を再現できるように記録を保管
 - 解析結果を正しく世に伝える
- 統計解析関連業務
 - 試験デザイン (サンプルサイズ設計を含む)
 - 統計解析計画書の作成
 - SASプログラミング・品質管理
 - 中間解析
 - 結果の解釈

7

一般社団法人日本計量生物学会 試験統計家認定制度 規則

第1章 総則

第1条

本制度は、臨床研究の統計的デザインと解析・統計家の行動基準に関し深い知識を有し、実践している者を試験統計家 (trial statistician) として認定することにより、臨床研究の科学的かつ倫理的な質を高めることで、人々が有効かつ安全な医療の恩恵を受けることができ、併せて計量生物学の進歩と発展を計ることを目的とする。

第2条

前条の目的を達成するため、日本計量生物学会 (以下、学会と略す) は日本計量生物学会試験統計家認定制度 (以下、試験統計家認定制度と略す) を制定し、試験統計家と呼ばれるにふさわしい者を試験統計家として認定する。

第3条

本制度で認定する試験統計家とは、臨床研究のデザインと解析に関連する実務を行う「実務試験統計家」と臨床研究のデザインと解析の科学的・倫理的側面の責任を負う「責任試験統計家」の2種類とする。

日本計量生物学会、試験統計家認定制度規則、2017

8

モニタリング



- 試験依頼者側の立場で、以下の三つを中心に医療機関での試験実施状況を確認し、記録する業務
 - 被験者保護 (同意説明, 有害事象, 残業)
 - データの質 (カルテと症例報告書の照合)
 - 実施手順 (登録, 治療, 評価など)
- モニタリングの方法
 - 施設訪問モニタリング (site visiting)
 - 中央モニタリング
 - 自己点検
 - サンプリングモニタリング

9

監査



- プロトコル, SOP, GCPなどの規制に従って実施されているかを確定するため臨床試験に係わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証する業務

第20 モニタリング及び監査

(1) 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならない。侵襲 (軽微な侵襲を除く。) を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。

文科省・厚労省、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、2014

10

データマネジメント



- データの質を保つための計画を策定し、それに従い医療機関で発生したデータを収集・管理し、統計解析用データセットを作成する業務
 - データマネジメント計画の策定
 - 症例報告書の設計
 - 電子データ収集 (EDC) システムの構築
 - データの確認・問い合わせ

11

データ確認の方法と その特徴



	対象	方法	利点	欠点
目視チェック	カルテ 症例報告書 電子データ	目で見て 問題を検出	柔軟性	知識により質が左右 データ量に依存
ロシカル チェック	電子データ	プログラムを 走らせて問題 を検出	バラツキがない 大量データに対応	曖昧性が 考慮できない 用途が限定的
マルチ エントリ 比較	電子データ	複数回入力し て比較	バラツキがない 大量データに対応	症例報告書以前の 問題は検出不可
読み合わせ	カルテ 症例報告書 電子データ	2人で データの 一致を確認	柔軟性	作業負担 ヒューマンエラー

科学性・倫理性の担保

- 試験デザインの理論的根拠を記述
 - このような"PICO"を設定した理由は?
 - Patients, intervention, comparison, outcomes
 - なぜこれだけの症例数が必要なのか?
- 解析計画を特定することで後付け解析を予防
 - 主要エンドポイントは?
 - 計画されたサブグループ解析は何か?
- 倫理的配慮
 - 被験者にどのような不利益があり得るか?
 - GCPや倫理指針を遵守しているか?

25

マニュアルとしての機能

- 実施手順を特定し共有する
 - 登録, 治療, 評価などの手順
 - データ収集と品質管理・保証の方法
 - スケジュール (登録開始・終了, 中間解析, 一斉調査...)
- 誰が読むか?
 - 医師・医療従事者
 - 臨床試験専門職
 - モニター, データマネジャー, 生物統計家
 - 臨床試験の受託企業 (SMO, CRO)
 - 第三者
 - 治験審査委員会 (IRB), データモニタリング委員会, 規制当局, 患者

26

注意すべき用語: 治療

- 中止: (永久に) 治療を終了する
- 休止: 再開条件が揃うまで一時的に休む
- スキップ: 投与せず次のスケジュールに進む
- 延期: 規定の日時に投与せず, 遅らせる
- 減量: 規定の用量未満に減じて投与する
- 患者拒否: 計画された治療の継続を拒否
- 同意撤回: 試験参加への同意を撤回

27

注意すべき用語: 副作用

- 有害事象 (adverse event)
 - 被験者に生じたあらゆる好ましくないイベント
- 副作用 (side effect)
 - 有害事象のうち, 試験治療との因果関係が否定できないもの
- 重篤な (serious) 有害事象
 - 有害事象のうち, 生命を脅かすもの, 入院が必要になるもの, 障害や先天奇形にいたるもの
- 重症な (severe) 有害事象
 - 種類によって重症の定義が異なる
- 予測できない (unexpected) 副作用

28

注意すべき用語: 追跡

- 追跡不能 (loss to follow-up)
 - 追跡ができないこと
- 脱落 (dropout)
 - 何らかの理由で観察が妨げられエンドポイントの一部が評価出来なかった
- 欠測 (missing)
 - データがない
- 打ち切り (censoring)
 - イベントが観察されなかったこと (生存時間解析の用語)

29

Key words

- 臨床試験の専門職
 - モニタリング (monitoring)
 - 監査 (audit)
 - データマネジメント (data management)
 - 生物統計 (biostatistics)
- 臨床試験の文書
 - 臨床試験実施計画書 (protocol)
 - 標準業務手順書 (standard operating procedure)

30