

第1回臨床試験概論
臨床統計学/臨床統計学育成コース

2017年4月19日
田中司朗

Clinical
Biostatistics
Course

アウトライン

- 良い臨床試験とは
- 臨床試験と社会

2

臨床試験方法論の発展 Advance in methodology

~1980 90 2000 2010年

ランダム化 最小化法 メタアナリシス

生存時間解析 ITTの原則

R. Fisher

R. Peto

S. Pocock

中間解析の手法

非劣性試験

CONSORT

代替エンドポイント

国際共同試験

ブリッジング

D. Berry

Bayes流試験デザイン

費用対効果とQOL

欠測データ解析

R. Simon

コンパニオン診断薬のための試験デザイン

倫理指針 2010年

ICH-GCP PMDA設立 2000

降圧薬の効果を調べるには?

- 収縮期血圧150mmHgの患者に、ある降圧薬を投与したら140mmHgに下がった
- 降圧効果を決める要素
 - 薬理学的効果
 - 自然経過（平均への回帰）
 - 個人差
 - 医師・患者の主観（例: 水銀血圧計の読み方）
 - 副作用の影響（例: 投与量や投与中止）
 - 他の治療への影響（例: 併用薬）
- どのような研究デザインで調べるべきか?

4

平均への回帰

- その降圧薬を投与した集団で、投与前後を比較したらどうだろうか
- 平均への回帰（regression to mean）
 - 一回目の測定値が悪かった（良かった）とき、同じ個人の二回目の測定値は、一回目よりも平均に近づくという現象
 - 一般に、降圧薬臨床試験では、血圧が高い患者を選択
 - 二回目の測った血圧は登録時の血圧より下がるはず
 - 投与後の血圧は（効果がなかったとしても）下がって当たり前
- コントロール（比較対照）の必要性

5

個人差

- コントロールが必要なら、どのような対象者を選ばよいのだろうか
 - 健常人の集団
 - 別の施設の患者集団
 - 別の降圧薬を投与されている患者集団
- たとえば別の施設の患者集団を選んだとしても、患者背景や医療環境が異なっているはず
- 元々の特徴が異なる集団と比べてよいか?

6

個人差

- 理想のコントロール
 - 介入以外の条件がすべて同じになるような集団
- ランダム化は平均的に条件を揃えるための手段
 - 一つの集団をランダムに二つに分ける
 - 完全に同じにはならないかもしれないが、各々の集団には似たような特徴の対象者が含まれているはず
 - 集団の人数が多くなれば、平均的にすべての特徴が同一に近づく
- 交絡 (confounding)
 - 患者背景や医療環境など集団の特徴が異なっていて比較可能性がないこと

7

医師・患者の主観

- コントロール治療としてプラセボ群を設定したらどうだろうか
- プラセボだということを医師・患者が知ると、アウトカム評価や治療に影響する可能性がある
 - 水銀血圧計の読み方
 - 併用薬の使用方針
- ブラインドの必要性
 - 割り付け結果を患者に知らせない (一重盲検)
 - 医師に知らせない (二重盲検)
 - エンドポイントの評価者に知らせない (三重盲検)

8

効果の分解

- 観察された血圧の差 = 薬理学的効果
 - + 副作用の影響
 - + 他の治療への影響
- コントロールとの比較 → +平均への回帰
- ランダム化 → +交絡因子の効果 (個人差)
- ブラインド → +主観によるバイアス

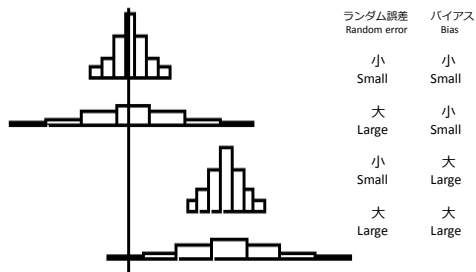
9

臨床試験の分類

- Explanatory trials
 - 薬理学的効果を推定することが目的
 - 例: 新規降圧薬の第III相臨床試験
 - プラセボ対照
 - 併用薬の使用に制限
- Pragmatic trials
 - 治療方針決定のため、臨床現場での総合的な治療効果を推定することが目的
 - 例: がんランダム化臨床試験
 - 実薬対照
 - 副作用や増悪に伴う二次治療を許容

10

観測値=真値+バイアス+誤差
Observed=true value+bias+error



11

リスクオブバイアス評価ツール Risk of bias assessment tool

選択バイアス (susceptibility bias)	割り付け乱数列の発生方法が記載されているか (Random number sequence generation) 割り付け結果が登録前や途中に予見できたかどうか (Predictability of allocation)
パフォーマンスバイアス (performance bias)	割り付け結果が参加者と医師にブラインドされたか (Blind of participants and investigators)
検出バイアス (assessment bias)	割り付け結果がアウトカム評価者にブラインドされたか (Blind of outcome assessment)
脱落バイアス (transfer bias)	脱落や解析からの除外など、アウトカムが不完全データだったかどうか、その程度 (Dropout, exclusion, and incomplete outcome data)
報告バイアス (reporting bias)	選ばれたアウトカムのみ報告されていないか (Reporting selected outcomes)

Higgins, et al. BMJ 2011

12

良い臨床試験とは What is a good clinical trial?

- 誤差がコントロールされていること (control of errors)
- バイアスがないこと (unbiasedness)
 - 選択バイアス (susceptibility bias)
 - パフォーマンスバイアス (performance bias)
 - 検出バイアス (assessment bias)
 - 脱落バイアス (transfer bias)
 - 報告バイアス (reporting bias)
- 誠実であること (integrity)

誠実であること (integrity)

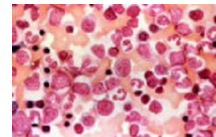
The image shows a snippet of a research paper from ESC HOT LINE. The title is "Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study". The authors listed are Takahisa Sasada, Hiroaki Yamada, Ryoji Dohmi, and Hisashi Homma. The article includes sections for Abstract, Introduction, and Conclusions. A large "Pre-proof" watermark is overlaid on the page.

アウトライン

- 良い臨床試験とは
- 臨床試験と社会

慢性骨髄性白血病 Chronic myeloid leukemia

- 血液のがん
- フィラデルフィア染色体という遺伝子変異を起こした造血幹細胞が、分化能を保ったまま骨髄で異常増殖する疾患
- 10万人に1人の頻度で成人に多い
- 1980年代は不治の病だった



This composite image illustrates the impact of Imatinib in treating chronic myeloid leukemia. On the left, a Kaplan-Meier plot shows progression-free survival over 27 months, with Imatinib showing significantly better results than combination therapy (P < 0.001). In the center, a TIME magazine cover from 2001 proclaims "THERE IS NEW AMMUNITION IN THE WAR AGAINST CANCER. THESE ARE THE BULLETS." and highlights the revolutionary nature of the drug. On the right, a text box in Japanese states: "慢性骨髄性白血病の患者1106人に、イマチニブという新薬またはインターフェロンα+シタラビンという標準治療をランダムに割り付け、中央値で19ヶ月追跡".

臨床試験と医療の進歩

- ランダム化臨床試験の結果、イマチニブによる延命効果が示された
- 製薬会社は、試験結果を根拠に承認を取得
- 診療ガイドラインで標準治療として推奨
- 今では、患者の8割以上が長期生存を得られるようになった

This collage represents the integration of clinical trial results into medical practice. It includes a table of clinical trial results for pediatric leukemia, a reference to the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Society (JPLLS) guidelines, and a cover of the "Small Pediatric Leukemia/Lymphoma Diagnosis Guidelines" (小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン) published in 2011.

華岡青洲の臨床試験

現代の臨床試験とは異なる点が四つある

- ・科学性（統計学）
- ・被験者保護（同意説明・倫理審査）
- ・法規制（GCP）
- ・ビジネス性（企業による大量生産）

- ・江戸時代の外科医
- ・麻酔薬「通仙散」を開発
 - ・実母於継と妻加恵を対象に「臨床試験」を実施
 - ・於継は死亡、加恵は失明
 - ・その後、1804年11月14日に世界初の全身麻酔乳がん手術に成功
- ・春林軒で1000人以上の門下生を育てるが医術を書き記すことはなかった



華岡青洲（1760～1835年）

19

臨床試験は忘己利他の実践である

- ・患者は自らを犠牲に臨床試験に参加する
- ・それは、医療の進歩を通じて他者の健康の改善に貢献すると期待するためである
- ・従って、臨床試験は実施主体や資金源によらず原理的に公共性を持ち、その成果は社会に還元されなければならない

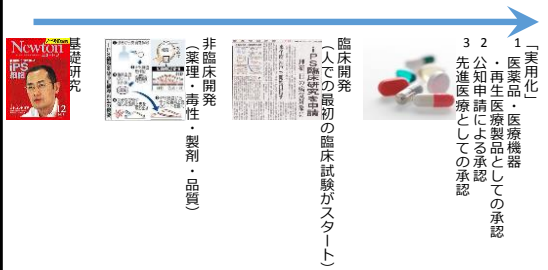


最澄（767～822年）

20

田中、日本栄養・食糧学会誌2011

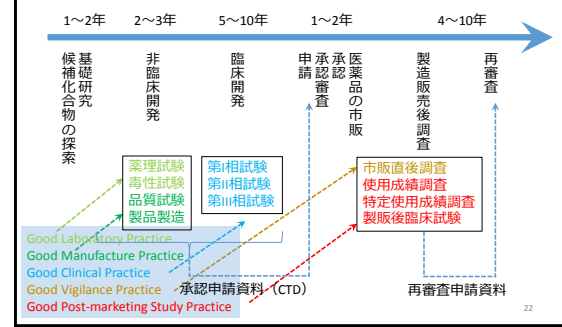
ベンチ（基礎研究）からベッドサイド（実用化）へ



*公知申請・承認薬の適応外処方について公知の場合に承認が可能となる制度
 *先進医療：施設基準に適合する医療機関で実施される未承認薬や適用外使用などを伴う医療のうち、厚労大臣の承認を受けたもの、保険診療との併用が認められる。

21

医薬品開発と薬事規制



22

Good Clinical Practice

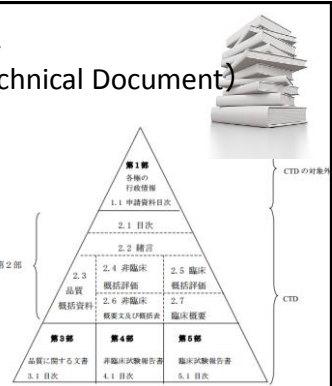
- ・被験者の人権と安全性の確保、臨床試験のデータの信頼性の確保を図り、適正な臨床試験が実施されることを目的として定められた法律
- ・1989年「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」局長通知として公表
- ・1990年 International Conference on Harmonization (ICH) 創設
- ・1996年 ICH GCP最終合意
- ・1996年改正薬事法の公布（GCPの根拠規定）
- ・1997年薬事法に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」を公布
- ・2002年改正薬事法の公布（医師主導治験）
- ・2003年GCP省令の一部改正（医師主導治験等を整備）
- ・2005年治験のあり方に関する検討会設置
- ・2005年GCP運用通知の一部改正（医師主導治験運用改善）
- ・2006年GCP省令の一部改正（IRB等についての改正）
- ・2008年GCP省令の一部改正（IRB議事録公開）
- ・2011年GCP運用通知の一部改正（精度管理等についての改正）
- ・2012年GCP省令・GCP運用通知廃止・GCPガイドラインの発出
- ・2014年再生医療等製品GCP省令の発出



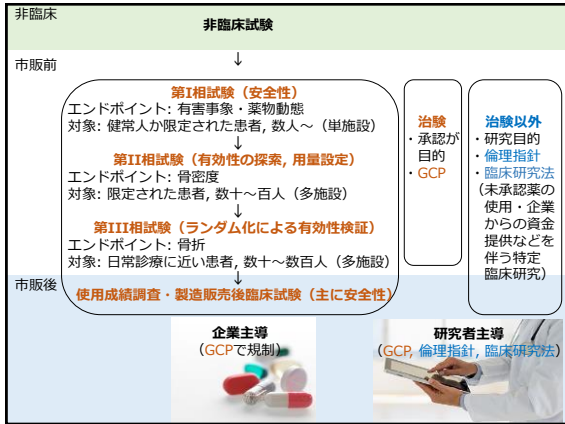
23

承認申請資料 (Common Technical Document)

- ・起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
- ・製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
- ・安定性に関する資料
- ・薬理作用に関する資料
- ・吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料
- ・急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料
- ・臨床試験等の試験成績に関する資料



24



利益相反 —透明性とマネジメント—

- ・科学技術基本法第二条 (1995年)
- ・研究機関、大学、民間等の有機的な連携について配慮されなければならない...
- ・利益相反ワーキング・グループ報告書 (2002年)

	法令違反への対応	利益相反への対応
責任の性質	法令上の責任 (刑事罰, 行政罰, 民事上の損害賠償責任等)	社会に対する説明責任, 社会的責任
責任の主体	規制に違反した個人・法人の責任者等	大学 (組織)
違反・相反状態への対応方法	一律に回避されるべき状態	必ずしも回避する必要はなく, 情報開示やモニタリング等, 透明性を高めることによりマネジメント可能
判断基準	法令による一律のルール	各大学ごとのポリシーによるルール 利益相反委員会で個別に判断, 多様な対応方法が可能
判断権者	裁判所	大学

田中, 日本栄養・食糧学会誌2011

Key words

- ・ 治験とGood Clinical Practice
- ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・ 特定臨床研究と臨床研究法案