

**臨床試験はなぜ必要か
そしてCRCの役割は**

東京大学医学系研究科生物統計
大橋靖雄

1

内容

- ◆ はじめに
- ◆ EBMとこれまでの我が国の臨床試験の問題
- ◆ 臨床試験の目標: 誤差的バラツキとバイアス
ランダム化の意義, ITT (解析からの除外)
- ◆ がん臨床試験の目的と相
- ◆ 臨床試験に必要なもの、CRCの役割そして期待

2

はじめに

- ◆ いかかわしい「治療」法の氾濫
- ◆ コボちゃん: 比較ということ
- ◆ 割付の問題: 試験の「質」
- ◆ コレステロールと冠動脈疾患: なぜ実験が必要か
- ◆ 予想に反した試験結果
不整脈に対するCAST: 短期の結果 (surrogate) と長期予後
結腸癌補助療法としての5-FU+Levamisole: 再現性の問題

3

臨床試験は必要か?

臨床試験 clinical trials:
ヒト、通常は患者を対象とした実験的研究

医学の進歩は研究の成果に基づいているのであるが、
これらの研究は一部なりとも最終的にはヒトを対象とした
実験 experimentation によらなければならない
(ヘルシンキ宣言)

必要なら: いかに科学的に、倫理的に、効率的に

4

**なぜ疫学(観察的)研究では不十分か?
たとえば抗高脂血症薬**

```

graph TD
    X[未知の因子X] --> CAD[冠動脈疾患]
    X --> HL[高脂血症]
    C[コレステロール] --> AH[動脈硬化]
    AH --> MI[心筋梗塞]
    O1[他の要因] --> AH
    O2[他の要因] --> MI
    C --> D[他疾患の死亡?]
  
```

5

はじめに

- ◆ いかかわしい「治療」法の氾濫
- ◆ コボちゃん: 比較ということ
- ◆ 割付の問題: 試験の「質」
- ◆ コレステロールと冠動脈疾患: なぜ実験が必要か
- ◆ 予想に反した試験結果
不整脈に対するCAST: 短期の結果 (surrogate) と長期予後
結腸癌補助療法としての5-FU+Levamisole: 再現性の問題

6

EBMとこれまでの我が国の臨床試験の問題

7

EBM?

1. EBMという言葉しか知らないが、かっこいいので使っている。
2. EBMは、証拠があることのみを医療とする事だ。
3. EBMは、RCTを重視している。
4. EBMは、文献を批判的に読むことだ。
5. EBMは、MEDLINEで検索して、文献をたくさん読むことだ。
6. EBMは、たくさんの文献による根拠に基づく治療を行う事である。
7. EBMは、今ある患者の問題点を調べ、その文献を讀んで治療に役立てることだ。
8. EBMは、今ある患者の問題点を一定の方法に基づいて定型化し、キーワードを使って文献<<等>>を検索し、それを批判的に吟味し、その中から患者への有効な情報を引き出し、実践することである。

本当?のEBM,
 湯浅秀道 (名古屋私立城北病院)
 JANCO Cメーリングリスト

8

Evidence Based Medicine

◆ Evidenceを作る	臨床研究
◆ Evidenceを評価する・伝える	コクラン共同計画 種々の雑誌 インターネット等 学会ガイドライン
◆ Evidenceを利用する	臨床疫学

9

我が国のevidenceへの寄与

松崎益徳「循環器メカトリアル」
 0 / 288論文
 「本邦から報告されたものが皆無であるのは実に残念であり」

Antithrombotic Trialists' Collaboration
 6試験, 1,458人 / 402試験, 340,000人

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
 (1992, Lancet)
 5試験, 6,239人 / 133試験, 75,000人

10

臨床研究を行う上で我が国にないもの

Everything!

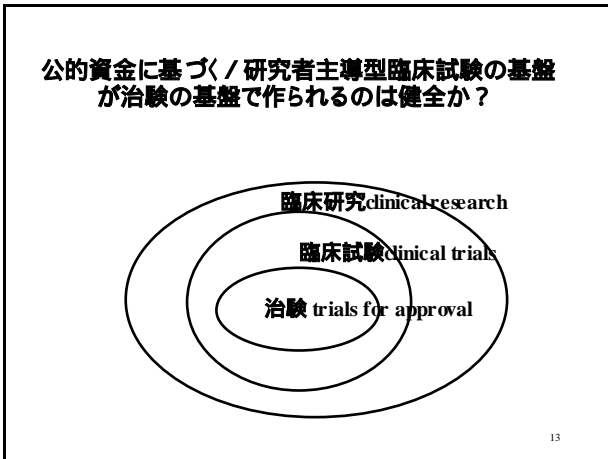
国立がんセンター 西條長宏

11

臨床研究を行う上で我が国にないもの

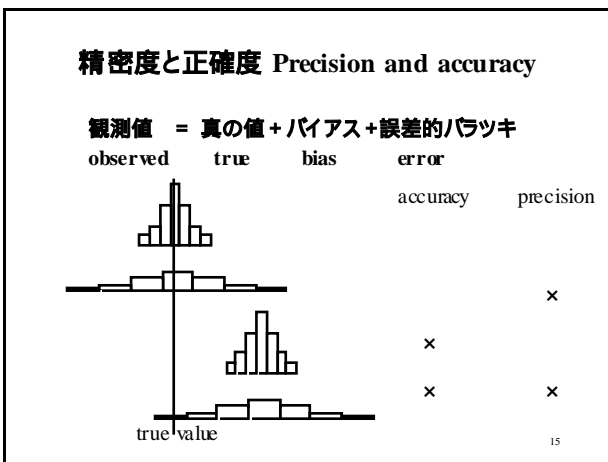
- ◆ Clinical Research Coordinator / Research Nurse / Clinical Research Associate / Local Data Manager
- ◆ Clinical Scientist
- ◆ Biostatistics/Education of Biostatistics
- ◆ Data Management, Statistical Center
- ◆ Audit System, Peer Review System
- ◆ National Research Act **国家研究規制法**
- ◆ Medical Writing /Medical Writer
- ◆ Incentives for Patients
- ◆ Incentives for Participating Doctors
- ◆ Funding and Evaluation System **研究資金の供給と評価**

12



臨床試験の目標
誤差的バラツキとバイアス

14



- 臨床試験の目標
- ◆ バラツキを小さくすること (精度を高くすること)
Clarity
 - ◆ 偏り (バイアス) を小さくすること
Comparability
 - ◆ 広い対象に適用できる結論を得ること
Generalizability
- 16

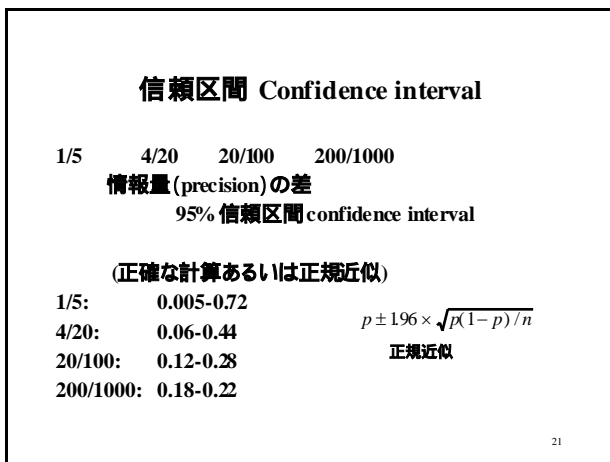
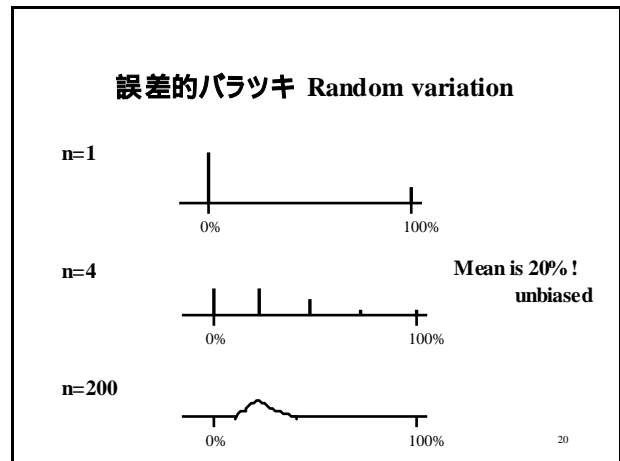
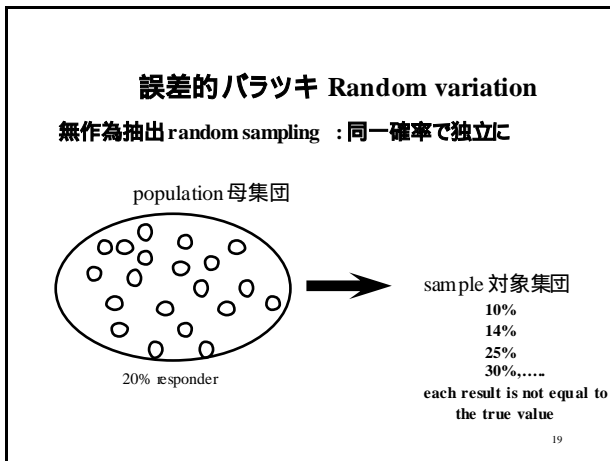
なぜバラツキ？

進行・再発大腸癌患者に対する5FUの成績

authors	# of patients	response (%)
Sharp and Benefield	13	85
Hall and Good	19	63
Rochlin et al.	47	55
Albairé et al.	17	47
Cornell et al.	13	46
Every	12	41
Field	37	41
Bell	22	36
Weiss and Jackson	37	35
Ferguson and Humphrey	12	33
Harley	150	31
ECCO	48	26
Talley	271	21
Hyman et al.	30	20
Moore et al.	80	19
Ansfield	141	17
Mayo	358	17
Elison	87	12
Kennedy	22	9
Knoepf et al.	11	9
Olson and Green	12	8

17

- なぜバラツキ？
- Dose
 - Administration route
 - Patients (Eligibility criteria)
 - Site of metastasis
 - Response criteria and measurements
 - Publication bias
 - Other reasons (random error)
- Random error as a model
- 18



- ### 臨床評価とそのバイアス 患者選択・情報収集・交絡
- 3'た'論法はなり立つか? (佐久間昭)
飲んだ、直った、ゆえに効いた
雨乞いの論理
- ◆ 疾患の自然史 対照との比較
 - ◆ 個体・病態のバラツキ ランダム化
 - ◆ 未知の因子による交絡 ランダム化
 - ◆ 治療・観察のバラツキ プロトコル作成と遵守
 - ◆ 評価の主観性 盲検化 (マスキング)
 - ◆ 解析 (症例除外) によるバイアス 解析計画書の事前作成
 - ◆ 対象選択による一般化可能性 試験の再現
- 22

選択バイアス Selection bias

どちらの病院を選びますか? Which hospital to select?

	5-year survival	
	Surgery	Radiation
Hospital A	80%	25%
B	60%	20%

23

選択バイアス Selection bias

In total: Hospital A 36% B 36%

	5-year survival					
	Surgery			Radiation		
	Survival	Death	T total	Survival	Death	Total
Hospital A	16	4	20	20	60	80
B	24	16	40	12	48	60

Treatment selection (Treatment by indication)

24

選択バイアス Selection bias

MVAC for urothelium cancer:

Sternberg CN et al. (1985), *J. Urology* 12/24 CR
 Sternberg CN et al. (1989), *Cancer* 44/121 CR
 Loehrer PJ Sr. et al. (1992), *JCO*

RCT of MVAC vs single CDDP
 17 CR 32 PR (in 126) 4 CR 10 PR (in 120)

第II相試験における患者選択

25

交絡 Confounding

原因系 処置・曝露 treatment/exposure → ? → 結果・反応 response

他の要因 交絡因子 confounding factor → 結果・反応 response

関連 association (between treatment and confounding factor)

因果 causal effect (between treatment and response)

例: 重度な患者に強い治療

26

交絡 Confounding

PS0 active 90% placebo 85%	PS1 active 75% placebo 65%
----------------------------------	----------------------------------

active 80	PS0 20	PSI 20
placebo 80	PS0 20	PSI 20

↓ balanced

PS0-1 active 87% placebo 81%	PS1 active 62	PSI 38
	active 98	placebo 2

↓ unbalanced

PS0-1 active 84.3% placebo 84.6%
--

27

Random sampling vs randomization

無作為割付け (無作為化) randomization 内的妥当性の確保
 無作為抽出 random sampling 外的妥当性

施設の限定・安全性の配慮
 偶然・同意

無作為抽出: 多くの統計理論において理論上重要な概念であるが、臨床試験においてはほとんど現実味をもたない。私見であるが、不用で誤解を招く概念
 Semm, S(1997), *Statistical Issues in Drug Development*, Wiley: glossary

28

ランダム化の意義

Byar D. et al. : Randomized Clinical Trials, *NEJM* 29:5: 74-80, 1976

治療割付けに伴うバイアスの除去
 予後要因の分布の均等化(平均的に)
 個人差・バイアスを確率化

交絡を小さく
 信憑性の向上
 p値の根拠

ランダム化に基づく design-based な解析
 母集団そして(仮想的)無作為抽出に基づく model-based な解析

幸いに? 簡単な問題では両者の結果は近似的に等しい

29

ランダム化の意義

例: 仮想的な10人の患者
 治療に対する潜在的反応

A	B		
+	+	2人	推定したい奏効率の差 (3-1)/10=20%
+	-	3人	
-	+	1人	
-	-	4人	

ランダム割付け 10Cs = 252A'テン 最良は100-20=80%、最悪は0-40=40%

この分布は?

真の値20%からのバイアスは0 誤差的バイアキは大 誤差的バイアキを小さくするには? サンプルサイズ大きく

並べ替え分布

30

ITT? (ワイス: 医療の疫学第4章)

ランダム化比較試験
 化学療法 50名 全員治療
 手術療法 50名 36名治療
 9名拒否で化学療法
 5名悪化で化学療法

どの群とどの群とを比較すべきか?
 50 vs 36, 59 vs 36, 64 vs 36, 50 vs 50

31

ITT?

古今東西喧嘩のたね

<p>臨床家 気持ちが悪い 医学的に意味がない</p>	<p>統計家 その通り そうかもしれない しかし統計的にValid そもそもなぜランダム化したの</p>
--	---

か?

32

ITT?

治療しようとする意思に基づく解析
 割付け後、何が起きようともその群として解析
 実は人によって異なるいくつかのレベル、曖昧

なぜ? 解析対象選択に伴うバイアス避ける
 ランダム化によって保証される comparability 保つ
 統計解析の基礎(p値の根拠)を作る

33

ITT? 何を評価するのか

<p>処方しようとする意思 実際の処方 服薬 血中濃度 組織内濃度</p>	<p>ITT per-protocol PK-guided study</p>
---	---

環境(副作用軽減対策などの)変化によって
 ITTの意義が薄れることもあり

34

ITT? 有名な実例

Coronary Drug Project Research Group (1980) *NEJM* 303 1038-1041

	5-years cumulative mortality		
	ALL	Compliance > 80%	< 80%
Clofibrate	18.0%	15.7%	22.5%
Placebo	19.5	16.4	25.8

35

統計ガイドライン (E9) : 解析対象の規定

解析の役割
 双方の解析を計画: さらに探索することも望ましい
 同等性・非劣性試験ではランダム化された全被験者の解析は問題

Full-analysis set	無作為化した全症例	明らかな組み入れ違反例
	組み入れ基準適合例	未投与例、投与後未観測例
Per-protocol set	最大の解析対象集団	違反例、脱落例
	試験計画適合例	

36

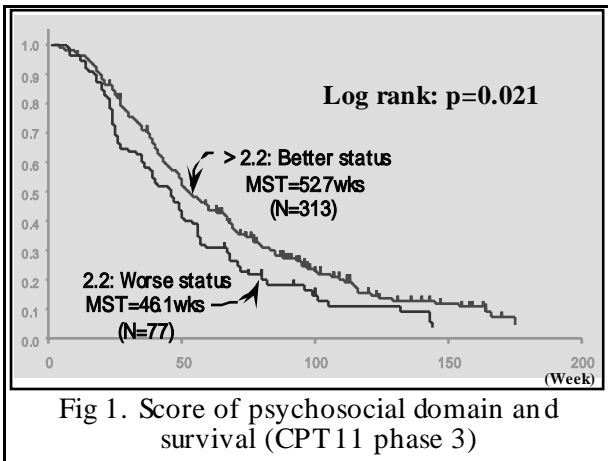
がん臨床試験の目的と相

37

がん臨床試験の目的と相

- ◆ 毒性の評価とMTD・臨床用量の決定 第I相
- ◆ 新しい治療法の探索・有効性と安全性の評価 第II相
ガイドラインでは前期と二つの後期
有効性のエンドポイントはresponse
- ◆ 組み合わせ療法の有効性と安全性の評価 第I/II相
- ◆ 標準的治療法の確立 第II相
Stage of the art treatment trial
有効性のエンドポイントはtime-to-death, progressionなど
QOL評価
これまでの我が国では市販後、原則複数

ICH (国際ハーモナイゼーション)による海外データの利用
second-line, third-lineによる適用申請とその後first-lineの試験 38



Q O L 調査表の回収状況まとめ (A+Bグループ)

グループ	A + B	A	B
適格例数	583	380	203
調査票回収例数	433	255	178
回収率	74.3%	67.1%	87.7%
投与前の調査票の症例数(*1)	395	226	169
QOL評価対象例数(*2)	67.8%	59.5%	83.3%
末回収例数	66.9%	58.2%	83.3%
未回収の理由	150	125	25
調査実施せず	79	67	12
調査票紛失	71	58	13
未回収理由の内訳の詳細			
担当医師忘れ	47	42	5
患者拒否	21	18	3
未投与	5	1	4
病態悪化	4	4	
別の調査票を使用	2	2	
担当医師勤務時紛失	42	29	13
担当医師勤務時紛失	6	6	
患者保留時紛失	18	18	
患者死亡紛失	5	5	

*1: QOL調査票の相違性・妥当性検討の対象例
*2: *1から解析除外例を除く

がん臨床試験のデザイン

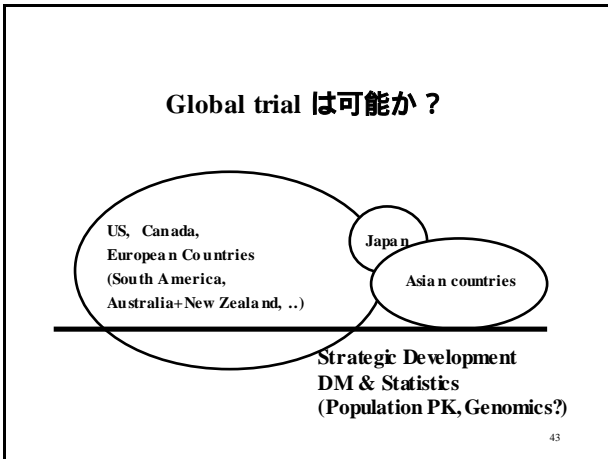
- ◆ 第 相 dose-finding
通常は伝統的なコホート型(10-30例)
新しい試み: CRM, 1例内での増量, PK情報の利用
- ◆ 第 相 safety and efficacy
通常は段階試験(20-60例)
ベイズ流逐次試験
ランダム化の導入
- ◆ 第 / 相
薬剤組み合わせ, スケジュールの選択は難題
- ◆ 第 相 comparative treatment efficacy(イベント数50-200)
通常は並行群
多因子要因実験: pros and cons
中間解析

41

治験の最小化

- ◆ ブリッジングの事例
ある抗癌剤 第I相のみ, 併用試験を市販後に
ある抗癌剤 適用拡大を第I/II相のみで
ある降糖剤 PK試験のみ
- ◆ 今後の治験は?
一般薬
第I相, 国内の用量反応試験, 海外の第III相 + (IIIb試験)
第I相, 小規模な用量反応試験, global試験へ参加 + (IIIb試験)
抗癌剤
second-line, third-lineでの早期承認 + 市販後のfirst-line
併用での認可
大規模検証試験(とくに補助療法)はglobal試験へ参加

42



臨床試験に必要なもの CRCの役割そして期待

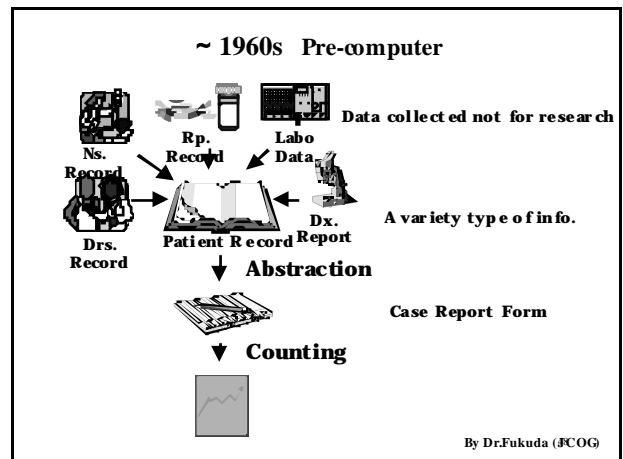
44

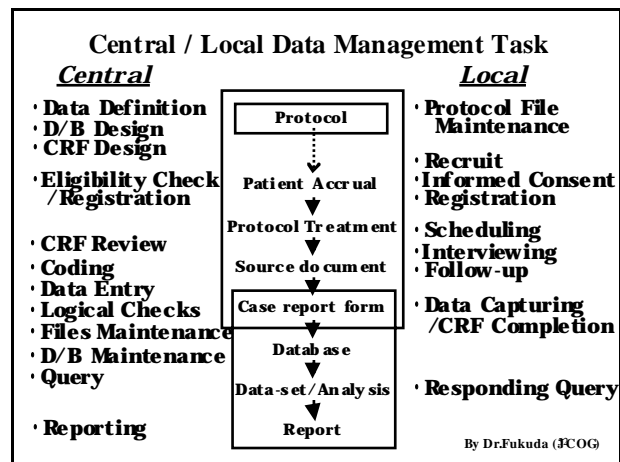
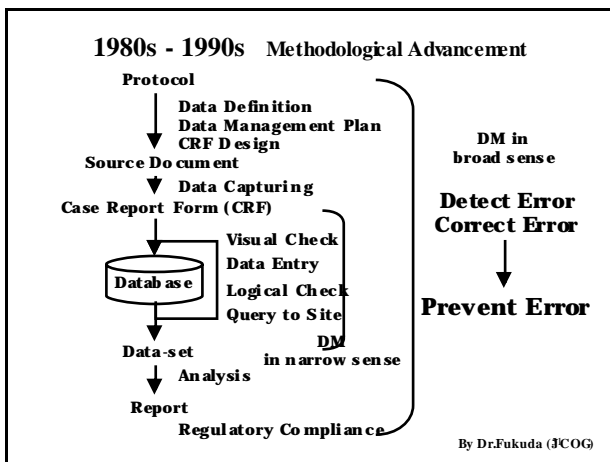
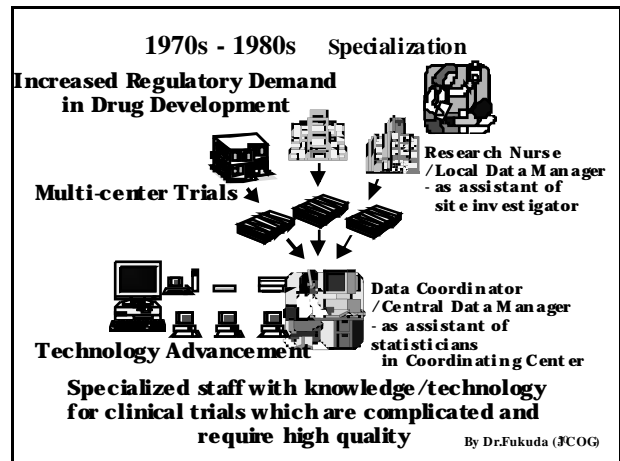
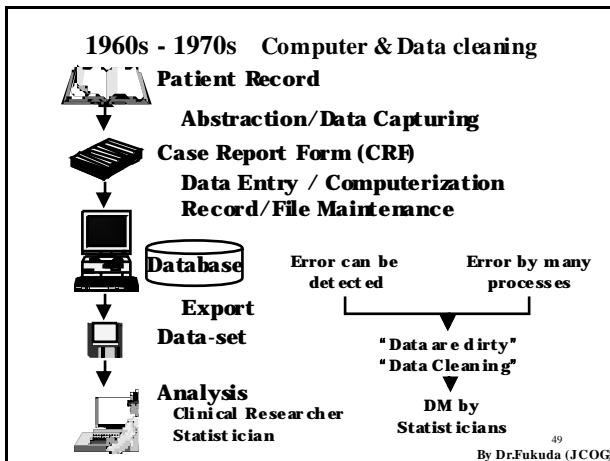
- ### 臨床試験に必要なもの
- ◆ 研究計画書（プロトコル）と審査システム
 - ◆ 評価基準（有効性と毒性）その品質保証システム
 - ◆ 統計家のインプットと解析計画書、解析実務
 - ◆ 効果安全性評価委員会と安全性の監視システム
 - ◆ 研究実施組織と人員の配置
 - 施設の体制
 - データセンター
- 45

- ### 臨床試験に必要なもの（CRCの関与）
- ◆ 研究全般の品質保証システム
 - モニタリング
 - 監査
 - ◆ データマネージメント
 - プロトコル・CRF・データマネージメント・解析の標準化
 - データマネージメントの実務と品質管理
 - 教育の側面
 - ◆ 患者さんへの対応
 - リクルート、適切なインフォームドコンセント
 - 適切なコミュニケーションとカウンセリング
 - 追跡のシステム
 - 安全性の確保
 - ◆ 教育とインセンティブ
 - 医師、CRC、データセンター、患者さん
- 46

臨床試験のデータ管理

47



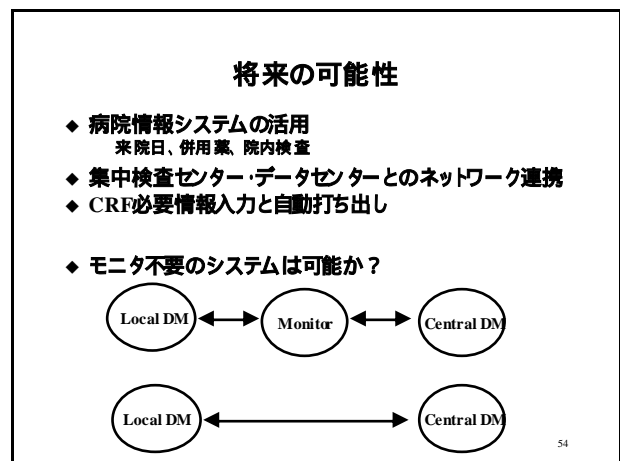


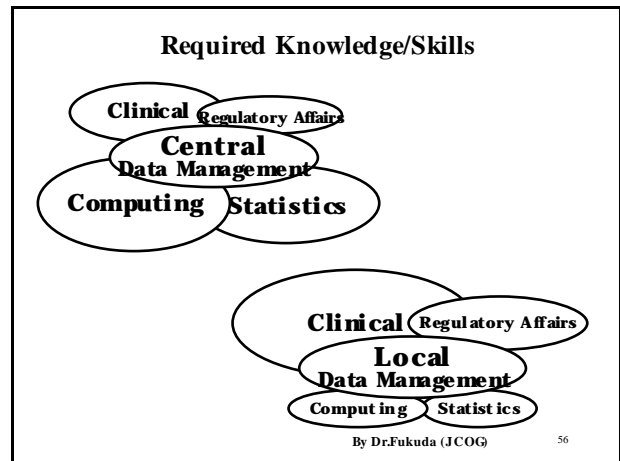
最近の我が国のデータマネージメントの情勢 (製薬会社の場合)

- ◆ データマネージメント部門の独立
量・質とも不足、システムとしての未整備、申請遅れ、QOL低下
- ◆ CRF形態の変化
visit-type CRF の採用
Correction Log Form の採用
CRC無しでは不可能
- ◆ 濃密なモニタリング
コストの高騰

このままでは長期大規模試験は不可能

53





CRCセミナーで何を教えるべきか？
野球を例にとれば

野球	CRC教育
ルール	薬事(GP)、書類事務 (臨床)薬理学
スポーツ科学	臨床、統計、コンピュータ利用技術
基礎体力養成	臨床試験方法論、CTC/RECIST、
基礎技術	プロトコルの読み方、カルテの読み方、患者さんとのコミュニケーション

57

CRCセミナーで何を教えるべきか？
野球を例にとれば(つづき)

野球	CRC教育
応用技術	データ管理実務、SOP作成、QC、薬剤管理、有害事象への対応、モニタリング・監査への対応
チームプレイ	チームプレイ、他部門との連携
実践練習	実習訓練
大リーグ観戦	ASCO出席
ワールドシリーズ	海外研究グループとの接触 国際共同研究

58

グループ討論

- ◆ 第1日 現状のCRC業務の問題点
 - 17:30-19:00 討論
 - 20:30-21:00 発表 (1班5分)
- ◆ 第2日 これからのCRC業務
 - 12:20-14:00 討論
 - 14:00-14:30発表 (1班5分)

議長、書記、発表者
自己紹介の後に討論、OHP(横書き)にまとめ発表
まずは割り振ったテーマで

59

グループ討論

- ◆ テーマ1: CRCに必要な資質と教育・自己研鑽
CRCに何が必要か: 知識、経験、望ましい背景とは
現状では一般に何が欠けているか
どのような教育システムが望ましいか: 内容、方法、レベル
- ◆ テーマ2: 患者さんのリクルート
リクルートにどこまで関与? : 医師との役割分担は
どのように説明を行うべきか: 患者の立場、研究者の立場
どのような説明材料が必要か
臨床試験一般の教育はどのように行うべきか

60

グループ討論 (つづき)

- ◆ テーマ3: 安全性の確保
 - 安全性情報の流れとCRCの位置づけ
 - 検査情報の流れとCRC
 - 毒性評価をどう行うか (NCI-CTC)
 - 患者さんの状態の観察と問診: 医師との役割分担
 - 毒性発現時の対応: 投与中止、延期、投与量変更
- ◆ テーマ4: 試験の科学的実施
 - スケジュールの管理とプロトコル遵守: 患者さん、医師、センターとの調整
 - 問題のあるプロトコル、逸脱の許容範囲
 - CRF記入と狭義のデータ管理
 - モニタリング・監査への対応

61

グループ討論 (つづき)

- ◆ テーマ5: 患者さんとの関わり
 - 治療か試験か
 - 患者さんの立場が研究グループの一員か
 - 長期の追跡をどう行うか
 - カウンセリング、コミュニケーション技術をどう磨くか

62

臨床試験の目標

- ◆ バラツキを小さくすること (精度を高くすること)
- ◆ 偏り (バイアス) を小さくすること
 - 適格条件・プロトコルの遵守
 - データ管理とくにtimelyで正確な報告
- ◆ 広い対象に適用できる結論を得ること
 - 暗黙の選択を避ける
 - patient log, 施設内全症例のデータベース
- ◆ 参加者全体のインセンティブ

63

付録

プロトコル開発: 参考文献

- ◆ 一般的なテキスト
 - Buyse ME, Staquet MJ and Silvester RJ: *Cancer Clinical Trials*, Oxford, 1984
 - Piantadosi S: *Clinical Trials*, Wiley, 1997
 - Green S, Benedetti J and Crowley J: *Oncology Clinical Trials*, Chapman & Hall, 1997
- ◆ プロトコルの構成
 - 医薬品の臨床試験の実施の基準の内容 (中央薬事審議会答申)
 - 治験実施計画書のあり方 梶原 雅明 (武田薬品工業株式会社)
 - 第6回臨床評価部会シンポジウム、製薬協臨床評価部会
 - 臨床試験プロトコル記載上の留意事項
 - 薬理と治療 Vol 16 No 2 Feb '88
 - 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (ICH-E3)
 - JCO9プロトコルマニュアル (案)

64

付録

がん臨床試験に関連するガイドライン

- ◆ ICHガイドライン
- ◆ 厚生省・抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン (1992年1月通知; ミクスから出版)
- ◆ JCOGガイドライン (第3版 1996年 癌と臨床 vol. 42 No. 2)
- ◆ 日本癌治療学会・臨床試験実施ガイドライン (1997年1月第一版; 金原出版)
- ◆ 抗がん剤市販後研究班ガイドライン作成委員会・抗悪性腫瘍薬の術後補助療法に関する市販後臨床試験ガイドライン (1997年3月報告書)
- ◆ 抗悪性腫瘍薬の第 相試験のガイドライン (1997年10月報告書)

65

付録

ICHガイドライン (臨床: E)

- E1 安全性を評価するために必要な症例数と投与期間 薬審第592号 (1994/5/24)
- E2a 治験中に得られる安全性情報の取り扱い 薬審第227号 (1995/3/20)
- E2b 副作用症例報告の伝達のためのデータ項目
- E2c 市販薬に対する定期的安全性最新報告 薬安第32号 (1997/3/27)
- E3 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン 薬審第335号 (1996/5/1)
- E4 新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針 薬審第494号 (1994/7/25)

66

付録

ICHガイドライン(臨床:E)

E5 海外臨床データ受け入れにおける人種差
薬審第739号(1998/08/11)

E6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン(GCP)
厚生省令第28号(1997/3/27)

E7 高齢者に使用される医薬品の臨床評価に関するガイドライン
薬審第104号(1998/12/2)

E8 臨床試験の一般指針
薬審第380号(1998/4/21)

E9 臨床試験のための統計的原則
薬審第1047号(1998/11/30)

E10 臨床試験でのコントロールグループの選択 ステップ2

67

付録

臨床研究の報告:ガイドライン

- ◆ Lang T A and Secic M: *How to Report Statistics in Medicine - Annotated Guidelines for Authors, Editors and Reviewers*, American College of Physicians, 1997.
- ◆ Fukuda H and Ohashi Y: A guideline for reporting results of statistical analysis in JJCO, *Japan. J. Clinical Oncology* 27, 121-127, 1997 (<http://www.info.ncc.go.jp/jjco/> 英文・日本語とも)
- ◆ CONSORT statement
Consolidation of Standard for Reporting Trials

68