

第32回造血細胞移植学会総会 学会セミナー
2010年2月20日(土) 12:00-13:00
オークラクトシティホテル浜松4F「平安」

生物統計・データマネジメントセミナー

名古屋大学医学部
造血細胞移植情報管理・生物統計学
鈴木律朗、兵 理絵、熱田由子

本日の内容

1. 臨床試験とは？
臨床試験で医学的結論を得るまでの枠組み
2. 臨床試験デザインの実際
3. 臨床試験のデータマネジメント
臨床医が知らない試験の舞台裏

なぜ臨床試験は必要か？(1)

「臨床試験」 = ヒトを対象とした実験的研究

医学の進歩は研究の成果に基いたものであるが、
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。

ヘルシンキ宣言より

なぜ臨床試験は必要か？(2)

「ヒト」の特殊性は何か？

個人差

ほぼ、これに尽きると言ってよい

- ある人に治療A効かなかったが、治療Bが効いた。
次の人にも効くとは限らない。
- ○○人集めて、比べてみないと分からない。

工業製品との違い = バラつきが大きい

SNPがすべて解明されるまでの、限定的な運命かも？

後方視研究だけでは不十分か？

- バイアスを排除できない
- 因果関係は、後方視研究では論じられない

バイアス ?

Q. どちらの病院を選びますか？

甲病院 (5年生存率)	乙病院 (5年生存率)
放射線 80%	放射線 60%
化学療法 25%	化学療法 20%

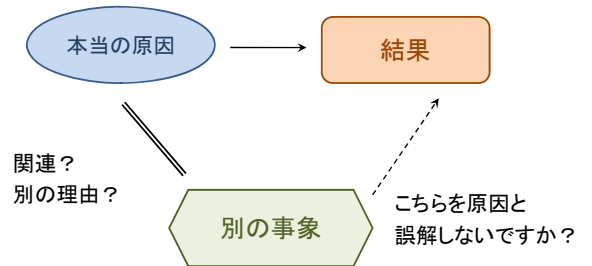
バイアス ?

実際には・・・

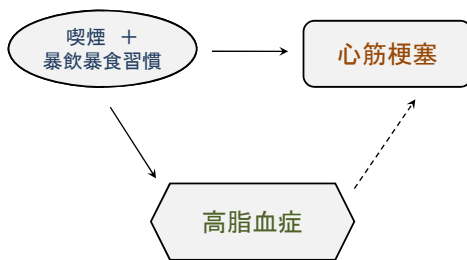
甲病院				乙病院			
	生存	死亡	割合		生存	死亡	割合
放射線	16	4	80%	放射線	24	16	60%
化学療法	20	60	25%	化学療法	12	48	20%
合計	36	64	36%	合計	36	64	36%

ホントに甲病院が、いいですか？

交絡 confounding



因果関係



- 本当に高脂血症が、心筋梗塞の原因ですか？
 - 高脂血症を改善すれば、心筋梗塞は減りますか？
- 1,000例で3%??

実例

Coronary Drug Project

NEJM 1980; 303: 1038-41

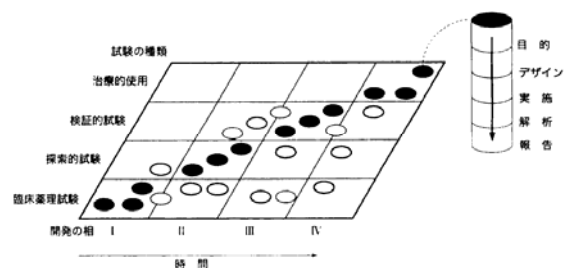
5年累積死亡

	全体	内服遵守 $\geq 80\%$	<80%
クロフィブレート	20.0%	15.0%	24.6%
プラセボ	20.9%	15.1%	28.3%

- 内服薬より遵守性向という性格が、死亡率低減に寄与
- ならば、コンプライアンスの悪い人には、有効？

臨床試験の目的と相

臨床試験の目的と相



「臨床試験の一般指針」(ICH-E8日本語訳)

臨床試験の目的と相

似て否なる

- 悪性腫瘍を対象とするか、良性疾患か
- 薬剤承認目的か、医師の治療法開発か

Phase I は危険？

後者の場合、新しい薬剤の組み合わせを、phase I studyの体制を取らずにすることの方がより危険

エンドポイントに何をおくか

- Phase I — 用量設定
「安全性をみるからphase I」は、間違い。
※ 用量が決まっているなら、phase IIから始めればよい。
(遺伝子治療など、特に実験的なものでなければ)
「安全性」は、phase IIでも見なければいけない重要なポイント。
- Phase II — 奏効割合、短期の無病生存率
長期生存率(phase III)の代替エンドポイントになるもの。
※ Phase II試験は、phase IIIへ進むための挑戦者決定戦。
- Phase III — 長期生存率(基本)
その領域での「標準治療を決定するもの」
※ 高脂血症や糖尿病なら、「心血管合併症発症率」など。
Indolentな腫瘍なら、EFS, FTFでもよい。
これが何であるかは、統計家が決める問題ではない。

まず、何をしたいのか？ が重要

- 臨床試験の設定方法についての質問を時々いただきます。しかしながら、「研究者が何をしたいのか」が明確でない場合が多いようです。
- 臨床試験を通じて、「どんな臨床仮説を証明したいのか」を明確にしておかないと、試験計画は二転三転し、うまく行きません。

【悪い例】

新しい移植前処置AとBの比較をしたい。

- どちらも標準治療でないけど、どうやって比較するの？
- エンドポイントは何？
生存率？ 1年PFS？ 5年OS？
- そもそも、(上記の)何が優れていれば、臨床家は「よい前処置」と考えるの？

【良い例】 (目的が具体的)

新しい移植前処置AとBのうちよさそうな方を、最終的にはphase IIIでCY+TBIと比較したい。

JSHCT2010
生物統計・データマネジメントセミナー

2. 臨床試験デザインの実際

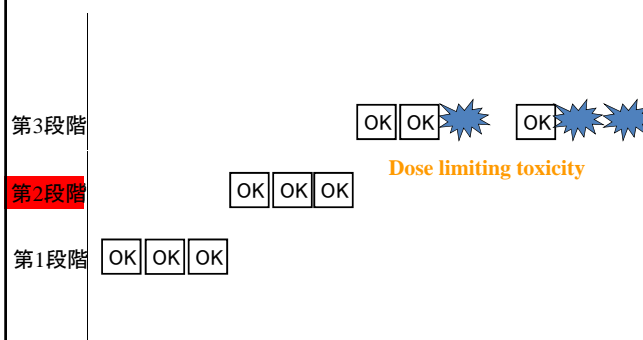
名古屋大学大学院医学系研究科
造血細胞移植情報管理・生物統計学
熱田由子、兵理絵、鈴木律朗

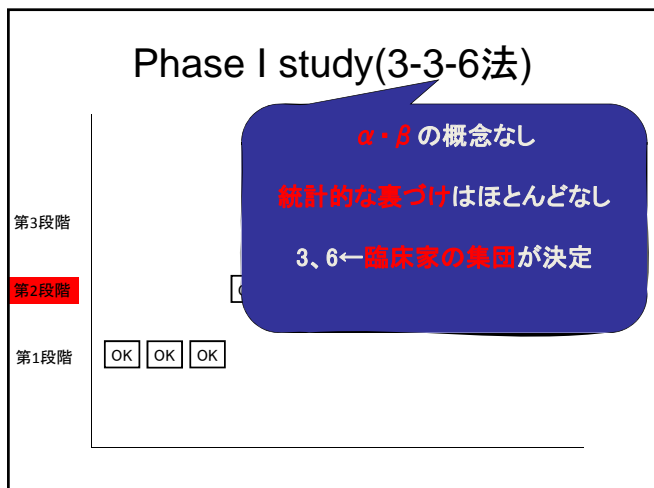
試験の相(抗がん剤臨床試験)

- Phase I** **Maximum Tolerated Dose (MTD)**
推奨用量決定
- Phase II** 通常単群
有効性(腫瘍縮小など)の確認
安全性(毒性)の検討
- Phase III** 標準治療との比較(通常は組み合わせで)

* 生物統計学的手法、ほぼ確立

Phase I study(3-3-6法)





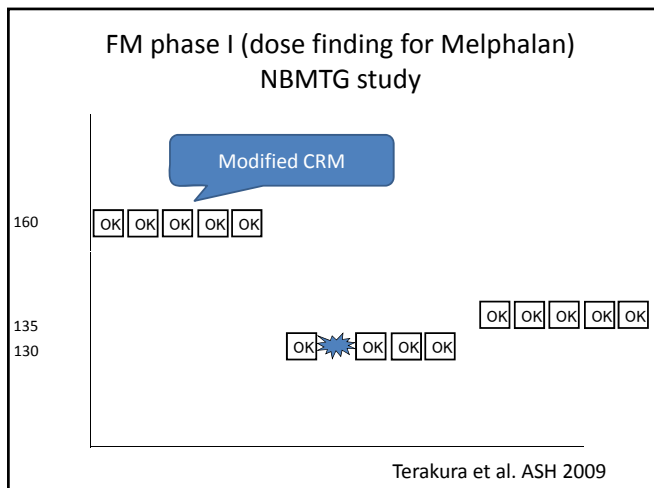
Newer design

Classical designの問題点

- 推奨用量にたどり着くまでに多くの患者が必要になる可能性
- 推奨用量付近での患者数が少ない

Newer design

- Continual reassessment method (CRM)
- O'Quigleyら(1990)、その後いくつかの変法が提案
- 患者反応データをもとに次の患者に対する投与量を統計モデルより計算



試験の相(抗がん剤臨床試験)

Phase I **Maximum Tolerated Dose (MTD)**
推奨用量決定

Phase II 通常単群
有効性(腫瘍縮小など)の確認
安全性(毒性)の検討

Phase III 標準治療との比較(通常は組み合わせで)

Phase II study

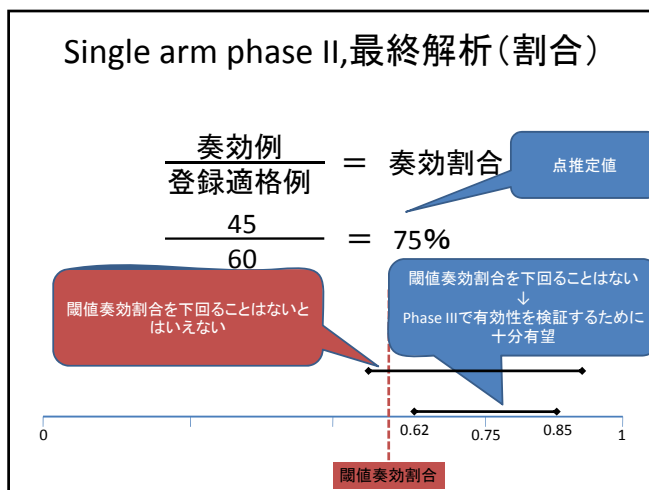
- エンドポイントに関する**推定値**
- 有効性(抗腫瘍効果)と安全性の評価
- 症例数算定
 - 得られる推定値の**95%信頼区間**
 - 通常20-100例

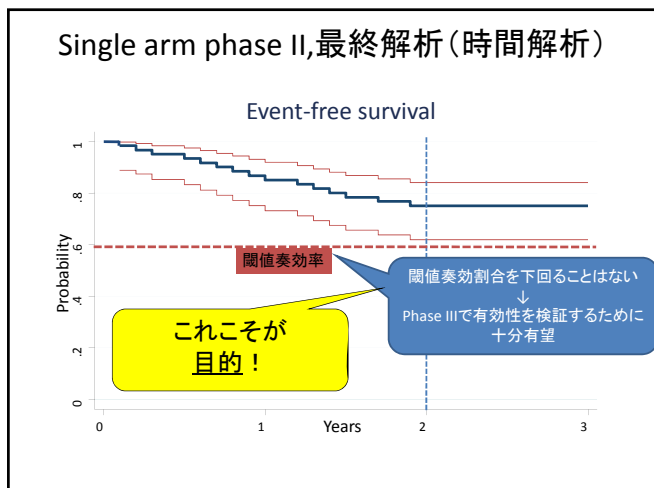
N = 10

19% 50% 81%

N = 40

34% 50% 66%





閾値奏効割合

- 「閾値奏効割合」を下回らないことを検証
- 試験計画時に設定
- 「標準治療の開発」の過程
 - 通常は「**標準治療の奏効割合**」か、すこし低め

次に計画されるPhase IIIでは標準治療と優越性試験

Single arm, 2段階試験

- 無効だった場合には**早期に中止**できる
 - より倫理面を強化したデザイン
- 主評価項目判定までの時間が長い場合
 - 1段階目の評価ができるまで登録中止?
 - 登録中止しない→1段階目の評価が出た時点では登録終了していたら意味なし

Randomized phase II, Selection design (Pick the winner design)

- 成績がすぐれたほうを選択する。
 - “**by any amount**”
- “Phase IIIへの**挑戦者決定戦**”
- 新薬がいくつも出ることがある、その中で数十例規模の臨床試験でふりいにかけることを**目的**

試験の相 (抗がん剤臨床試験)

Phase I	Maximum Tolerated Dose (MTD) 推奨用量決定
Phase II	通常 単群 有効性 (腫瘍縮小など) の確認 安全性 (毒性) の検討
Phase III	標準治療との比較 (通常は組み合わせで)

Phase III study

- 有効性の確認 (**Survival**)
- 安全性の検討
- ランダム化平行群
- 優越性試験**
- 非劣性試験**
 - 毒性の少ない治療法
 - コストの低い治療法

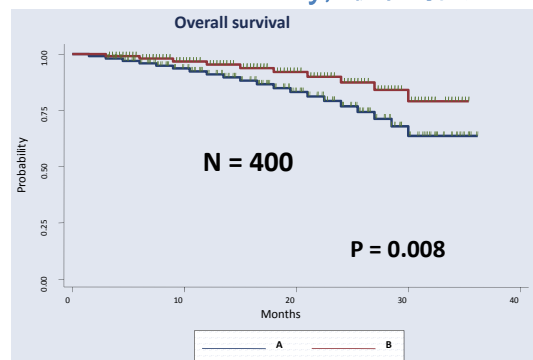
効果が**劣らない**ことを証明する

標準治療より治療法として優れている

ランダム化

- 臨床試験に対する**統計学の最大の貢献**、といわれている。
 - 1947年に英国Medical Research Councilによって開始された結核患者に対するストレプトマイシンの評価に採用→臨床試験における方法論としての有効性が確立
- つまりくじ引き
 - 患者側も抵抗感、臨床家からも長らく抵抗感が強かった
 - 80年代「がんでランダム化試験ができるか・・・」

Phase III study, 最終解析



24ヶ月での生存率
A治療: 77% B治療: 87%

Intention-to-treat (ITT) analysis

- 治療しようとする意思**に基づく解析
- 割付後、何が起きようとも**その群**として解析
- なぜ?
 - 解析対象選択に伴う**バイアス**を避ける
 - ランダム化**によって保障される**比較可能性**を保つ
 - 統計解析の基礎(**p値の根拠**)を作る

臨床試験のデータマネジメント 臨床医が知らない試験の舞台裏

名古屋大学医学部
造血細胞移植情報管理・生物統計学
兵 理絵、熱田由子、鈴木律朗
特定非営利活動法人
血液疾患臨床研究サポートセンター (C-SHOT)

データマネジメントとは?

イメージする仕事内容

- ☆ パソコンに症例報告書(CRF)の入力をしている
- ☆ CRFの問い合わせをしている
- ☆ メールでCRFの督促をしている

それだけの仕事?

**データマネジメントは
品質管理をするということです。**



臨床試験のデータマネジメント 求められている仕事は

前向き試験の品質管理と保証

臨床試験の結論を歪めるエラーを最少化



臨床試験のエラー

- プロトコルの記載不備
- 試験デザイン自体の問題
- 不適格症例の登録
- プロトコル治療法からの逸脱
- バイアスのかかった治療評価
- データマネジメント上のエラー（入力ミスなど）
- 統計解析の間違い



☆ 研究者のみがデータを取り扱うこと

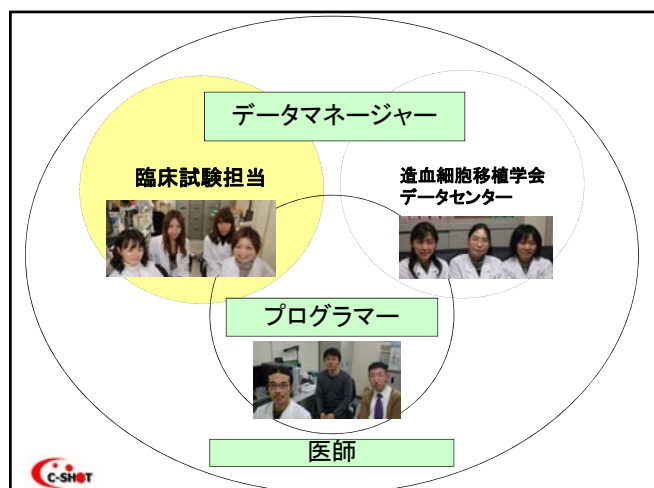


特定非営利活動法人 (NPO)
血液疾患臨床研究サポートセンター
Center for Supporting Hematology-
Oncology Trials (C-SHOT)

2003年5月より

終了した試験 9試験
現在進行している試験 12試験

そのうち造血細胞移植に関連した試験 14試験



C-SHOTの場合

臨床試験の流れ (1)

- (1) プロトコル・コンセプト作成
- (2) プロトコルの作成
- (3) プロトコルレビュー(チェック)
- (4) CRF設計・作成
- (5) 登録・進捗管理手順書とプログラム作成
- (6) データ入力手順書とプログラム作成
- (7) 参加施設の募集と倫理委員会申請



C-SHOTの場合

臨床試験の流れ (2)

- (8) 臨床試験開始
登録票受付、CRF回収と督促、CRF入力、問い合わせ、有害事象の対応
- (9) モニタリング
- (10) プロトコル改訂・改正の必要時
- (11) 臨床試験終了
総括報告書作成、最終解析、発表・論文化



(3) プロトコルレビュー

目的 プロトコルをありとあらゆる面からチェックする

誤字脱字・日本語表現
科学的に妥当で明確であるか
誤解のない、わかりやすいプロトコルであるために
ex)【除外基準】コントロール不良の糖尿病
実施可能であるか
真に興味あるものであるのか
統計学的根拠



研究代表者(研究事務局)にフィードバック



(4) CRF等の作成

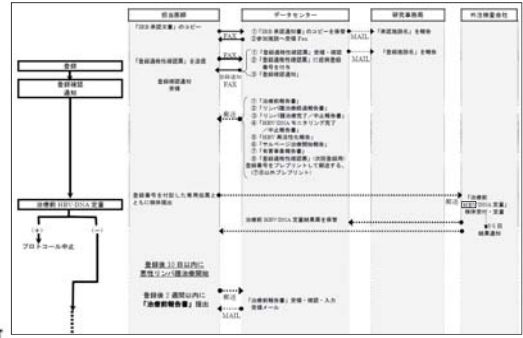
プロトコルに適合するよう
データマネージャーがWordで作成



(5) 登録・進捗管理手順の実際

登録進捗管理マニュアルを作成

目的 必要な検査・報告書の提出が適切な時期にもれなく行われるため



(5) 登録・進捗管理手順の実際

登録進捗管理プログラムも作成

目的 検査・報告書の提出が適切な時期にもれなく行われるため



(6) データ入力手順書とプログラムの作成

欠損・誤記・プロトコル逸脱
のチェック
ダブルエントリー(2回入力)
論理(矛盾)チェック、履歴保存
エラーを極力減らす工夫

プログラマーがAccessで作成

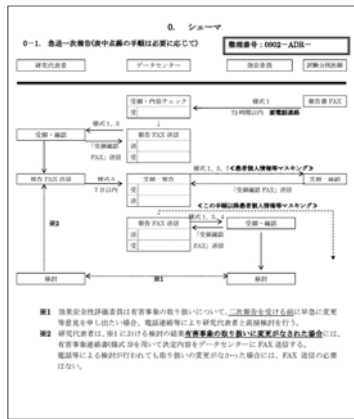


(8) 有害事象発生時の対応

重篤な有害事象発生
↓
試験継続やプロトコル
修正の是非を問うもの
↓
急送報告の対象

研究代表者
効果・安全評価委員
試験分担医師 との連絡

報告を忘れずに!!



(9) モニタリング

目的 →品質管理・保証です

- ・試験が安全に行われているか
- ・プロトコルに従って実施されているか
- ・データが正確に収集されているか

方法

・中央モニタリング
データセンターに収集されるCRFの記入データに
基づき行われる

- ・施設訪問モニタリング
カルテを直接閲覧。CRFと一致しているか



(11) データレビュー、総括報告書作成

発表・論文作成の準備

全CRFの回収、問い合わせ、データクリーニング後、データの固定

不適格症例の検討
データ集計、解析

モニタリング、データレビューは研究代表者、研究事務局、データマネージャー、参加施設の責任医師、症例登録した医師が一堂に会し行っている



臨床試験におけるデータ管理の必要性・重要性

医療機関で実施していただくデータマネジメント

- 適切な被験者選びと適格基準の確認
- 適切な時期にデータを収集するための検査スケジュール・内容の管理
- 正確な診療記録
- 正確なCRFの記載、遅れのない提出
- 有害事象の報告
- カルテ、画像、検査結果等の適切な保管
- 臨床試験関係者(分担医師、CRC、コメディカルなど)への教育や情報共有

