

臨床試験

臨床試験とは？

- 「臨床試験とは治療効果を評価す目的で人を対象に行なう科学的実験のことである。」
- 例えば車でオイルチェンジを3000km毎に行なうのと5000km毎に行なうのとどちらが良いかをみるとする。これも臨床試験に似てはいるが人を対象としていないので違う。何故人なのだろうか？車と違って人は個人差が非常に大きい。同じ車種で、同じ走行をすれば、同じ結果が得られるはずである。それ以前の問題として、車が故障するのと人が病気になるのでは意味合いが異なる。臨床試験はこの個人差を乗り越えて、「いかにノイズを減らすか」を主眼に生物統計学的考え方を加味しながら設計される。他の臨床研究と比較して臨床試験の最も大きな特徴は、「患者さんの治療を治療群にするか対象(コントロール)群にするかの決定が研究者にゆだねられており、通常の医師患者さん間にはない」点である。それが故に介入試験とも呼ばれる。そうであるが故に、患者さんに臨床試験の意味をよく理解してもらって同意を得る必要がでてくる。同時に研究者の介入権を利用すれば、ある治療群と対象群にランダムに振り分けることによって観察研究にありがちな全ての群間の予後因子の偏りを排除できるため、原因(治療)と結果(治療効果)の関係を鮮明にすることができる利点がある。

倫理的問題

- 臨床試験は未来患者さんのために少しでも役立つように行なわれるわけだが、あくまで一種の人体実験であり、倫理的問題を避けて通るわけにはいかない。Biomedical Research の目的は1964年ヘルシンキ宣言の序文に規定されている。
- *The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic, and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease. (Declaration of Helsinki. Intro)*
- その臨床試験によって更に将来の患者さん達が研究の恩恵にあずかることを示唆している。そもそも、全ての臨床研究の意義はこの点にある。ある治療を効果があるかどうか不明なまま長期に継続することは決して良い事ではない。逆により治療法は早く科学的に検証して病める人たちのもとに届けるべきである。あるいは、治療Aが有効な人と無効な人を明確にすることも大切かもしれない。つまり、臨床試験の倫理で最も重要なことは、「その治療の効果を明確にすることによって、将来多くの人々が恩恵にあずかる可能性がある」点で、流行だからとか、企業の収益になるからといった意図で行なってはならないということである。同意をとるかどうか、対象数を何人にするか、といったことも大切ではあるが、その臨床試験を立案するに至った背景と理論的根拠、そして目的が最も重要なのである。

- しかし、検討しようとしている治療が本当によいかどうか判らないわけであるから、これを患者さんに試すには倫理的な問題をクリアしなくてはならない。
- A. その治療が多くの病める人たちを救い得る可能性を秘めている事が重要である。それを背景および理論的根拠(rational)の部分で論理的に説明する必要がある。主任研究者は立案の段階で、「その病気でどれくらいの人たちが苦しんでいるか、現在の治療法はどうか、そしてこの治療が開発されるまでの経緯など」を述べ、周囲の専門家を「ああ、それなら是非その研究は行なうべきだ」と納得させられるようではなくてはならない。
- 治療は何らかの利益だけではなく副作用などのリスクをも伴う。よって有効性より危険性の方が高い場合には臨床試験を行なうわけにはいかない。具体的にはどのような場合があてはまるか？

- 既に他の薬剤投与により被験者に腎機能障害があり、これから行なおうとしている治療薬の少なくとも1つが腎機能をさらに悪化させる可能性がある、あるいはきちんと排泄されるために正常腎機能が必要とされる場合は除外される。
- もしも薬剤が胎児に対して悪影響を及ぼしたり、結果が予測できない場合、妊娠中(および授乳中の)の女性は除外される。
- 患者の状態が重症であり、治療効果が毒性以外の何ものでもない、例えば100%ベッド上にいる癌患者さん、うっ血性心不全の患者さんなどはしばしば臨床試験から除外される。
- もしも薬剤による毒性があり得る場合で、患者さんが観察のみで治療しえるような場合、例えばin situ cancers はcancer trial から除外される。

- 理論的、経験的に有効性が期待できない状態にある患者さんに薬剤を投与する、例えば脳転移のある癌患者さん、ホルモン療法に無反応な乳癌に対す卵巣摘出術を施行するなど。
- 以下のような特殊な亜集団を除外することも妥当とされている。
- クレアチニンクリアランスの低い患者さんを除外すること
- 高齢者に対す毒性が強い場合には、高齢者を除外できる
- 特に理由がなくても最小年齢を設定する。
- 小児臨床試験において年齢制限を設ける。
- 黒人しか入院していない南アフリカの病院において黒人を対象とした臨床試験を行なう、逆も真なり。
- D. 一方以下のような場合は許されない。
- 少年院のみから参加者を募る事。仮にその集団においてある病態、肝炎や薬物依存など、が多いからといっても許されない。
- 性行動に変化を与えるかどうかの試験で、あるマイノリティー集団を除外すること。

デザインによる分類

- **Uncontrolled Trials:** 比較する対象のない試験
- **Nonrandomized Controlled Trials:** 比較する対象群を同時に検討しているが、ランダムに振り分けていない。
- **Randomized Controlled Trials:** 治療群と対象群にランダムに振り分ける。

目的による分類(詳細は後述)

- 第I 相臨床試験: 可能性のある副作用を探り、薬剤試験であれば耐用量(tolerated dose)を決める。
- 第II 相臨床試験: リスク以上にベネフィットが期待される場合には、効果を探る。
- 第III 相臨床試験: 従来の治療あるいはプラシーボと新しい治療を比較する。
- 第IV 相臨床試験: 市販後調査であり、多くの人々に対す長期副作用、長期効果について検討する。

- 第I相臨床試験ではめったにランダム化を行なわないが、毒性が骨痛など患者さんの主観に相当部分依存し、その効果・副作用の個人差が大きいと考えられる場合にはランダム化することもある。早期第II相臨床試験では基本的にランダム化しない。晩期第II相臨床試験ではランダム化することもあるが、完全な比較目的でなく、研究者が無意識のうちに片方の治療に有利に働くよう配慮することを避けるためである。第III相臨床試験ではランダム化するのが一般的だが、必ずそうしなければならないわけではない。実際の世界はもっと複雑で、第I/II相臨床試験、第II/III相臨床試験といった中間的なものも存在する。また例えばX+Y+Zという組み合わせで、Xはphase I、Yはphase IIを既に終了し、Zは既にphase IIIを終了しているとする。しかしこのような場合は最も試験の遅れている薬剤に合わせてphase Iと考える。現在アメリカでは癌患者さんの2%が小規模臨床試験に参加していると言われている。一方、AIDSでは中規模、心血管疾患では大規模の臨床試験が行なわれている。

肺癌を例にした臨床試験phaseの説明

- **Phase I:** 動物実験の後、高用量と低用量のメソレキセートを耐用量と副作用を調べるために手術不能な進行肺癌患者さん8人に投与した。
- **Phase II:** performance status 0, 1, 2, or 3 の進行手術不能肺癌患者さん28人に高用量のメソレキセートを投与した。1人の患者さんが4%程度ではあったが部分的反応を示した。しかし3人は重篤な粘膜障害と骨髄抑制をきたした。
- **Phase III:** 手術、放射線治療、(化学療法)後、455人の肺癌患者さんに対してBCGを投与した。従来の一般的治療成績と比較し肺癌の病理、ステージを問わず生存率は改善した。
- **Phase III:** stage I の非小細胞型肺癌の患者さんを手術後、ランダムにBCG投与群とプラシーボ群に振り分けた。Stage I では手術のみで済ませるのが一般的であり標準治療と言える。本研究ではBCGの胸郭内投与の効用を測定する目的で行なわれた。

Phase III studies; 治療Zを用いた場合のRandomization (図1-5)

- AIDSを例にとると、初期プラシーボとAZTを比較した。一端AZTが有効であり、標準的な治療薬として確立すると、ddI やddTなど新しい治療と比較が行なわれた。またCD4の数がどれくらいになったらAZTを始めるべきかなどの臨床試験も行なわれた。さらにAZTから他剤へのスイッチはいつがよいか(6ヶ月後など)も臨床試験である。最近ではAZTだけでなく、AZTとddC あるいはAZT とddI といった組み合わせとAZTのみのものと比べている。

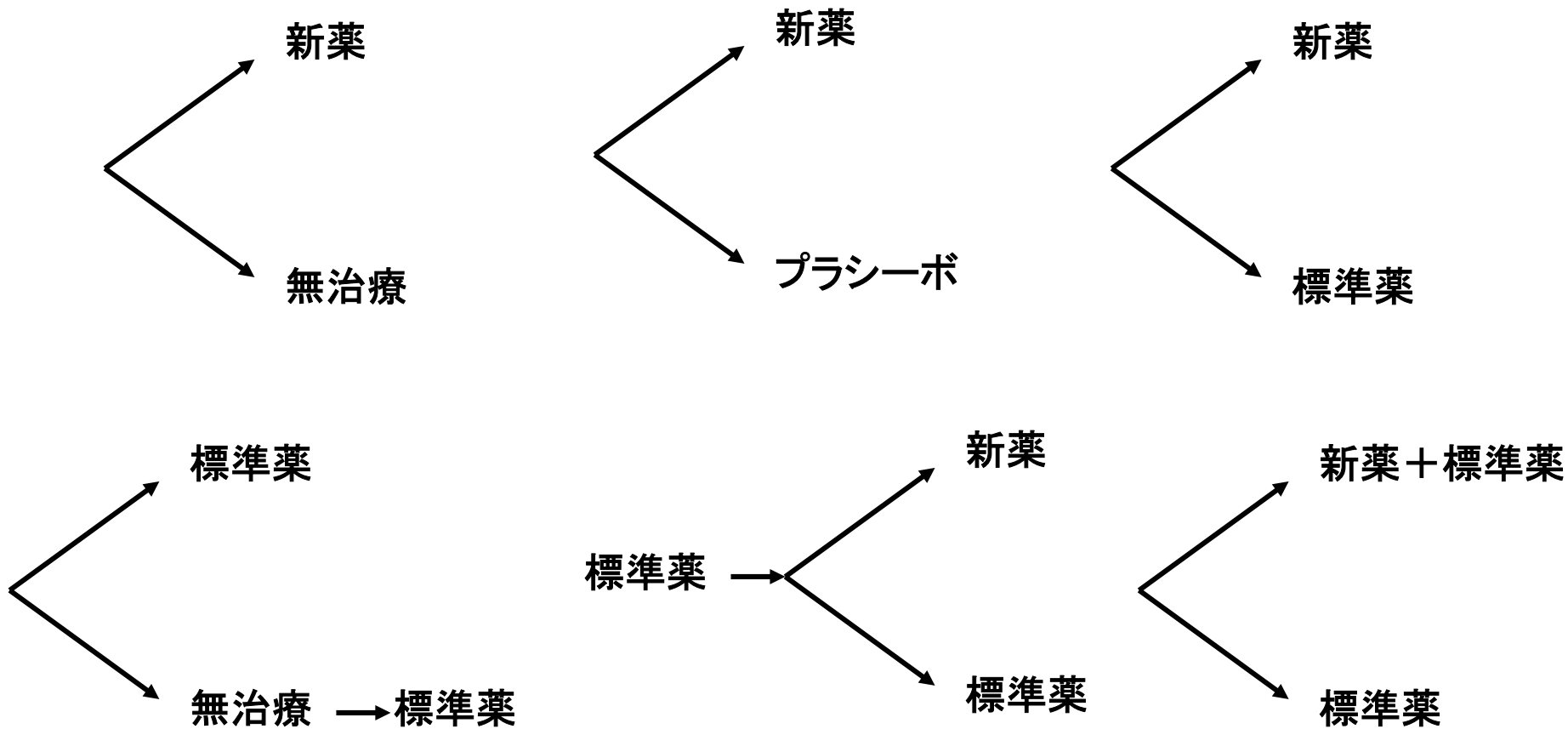


図1 心血管疾患など一般的薬剤ではしばしばこの手法がとられる。

- Factorial design (図2)では2つの疑問に同時に答えることができる。例えば上図でAは抗ウイルス剤、BはST合剤など日和見感染予防薬などである。

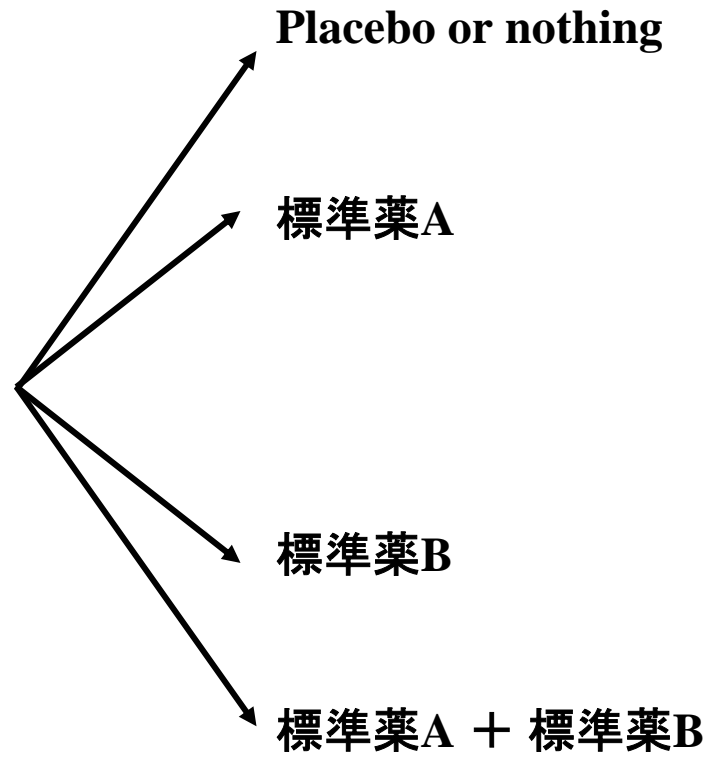


図 2 2 x 2 factorial design

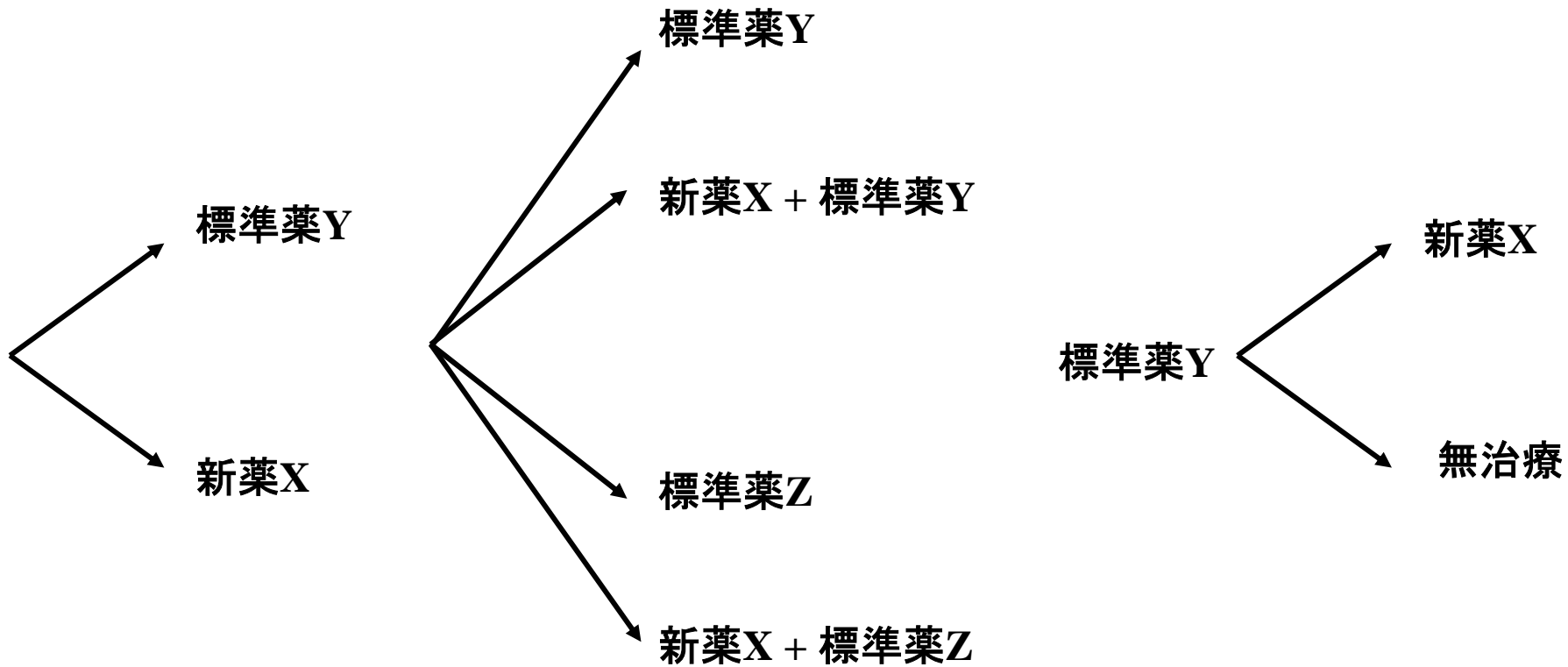


図3 AIDS、癌患者では以下のようなアームが多くとられる。

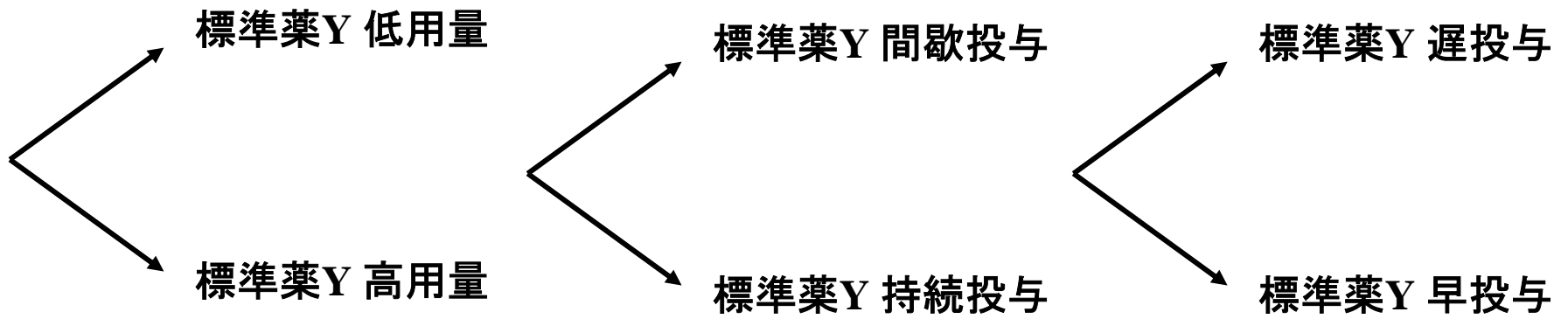


図4 用量あるいは投与のタイミングを変える。

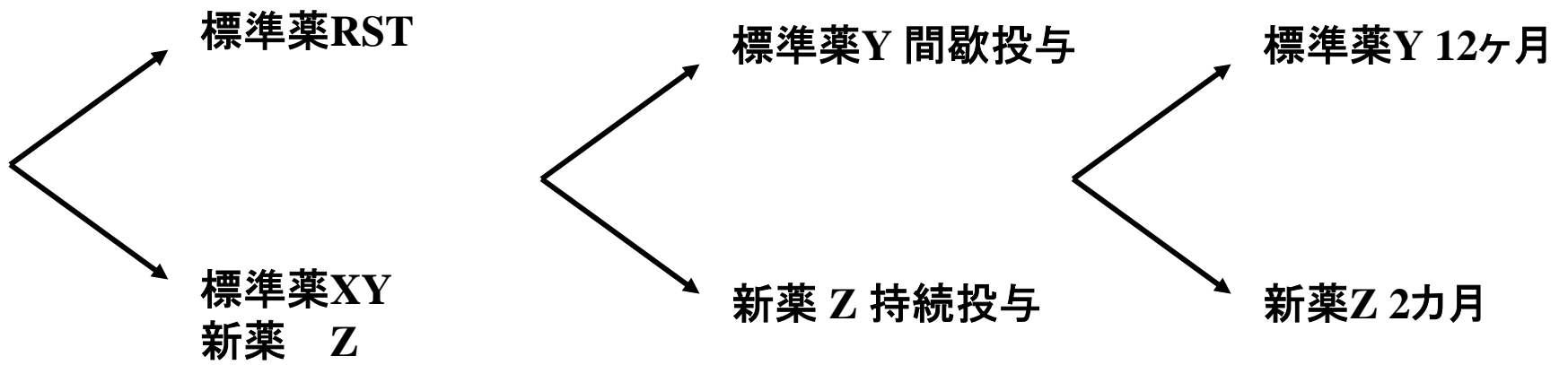


図5 組み合わせ治療

- 実験研究はやろうと思えば1人でも実行可能かもしれない。しかし、臨床試験に至っては1人では不可能である。多くの人を、「その治療の有効性を検証する」という1つの大きなプロジェクトに立ち向かわせるために強力なリーダーシップが必要である。プロジェクトを日常業務の範囲では解決しえない課題について、具体的に目標を設定したうえで、選抜されたメンバーによって行なわれる協同行為を指すのであれば、単なるワーキング・グループとか、あるいは共同の調査研究活動とは一線を画するものである。つまり、単に活動していれば許されるものではなく、「新しいエビデンスを創出する」ことが求められる。そのためには相当の情熱を注ぎ込まなくてはならないであろう。しかし、日本人はかつて多数のイノベーションを成し遂げてきた民族であり、実行可能なはずである。
- まずは以下の点に注意しながら、研究を推進するための中心的メンバーでコンセプトを固める。そして、2-5枚程度にまとめる。これがコンセプト・シートと呼ばれるもので、この骨子をたたき台としてプロトコール作成に進む。

臨床試験を企画するための具体的な手順

- 仮説を具体的に明記し、エンドポイントを何にするか決定する。
- 対象疾患の現状、標準治療成績を示し、これから試そうとしている治療の可能性について理論的根拠を提示する。その上で、明確な目的を文章として表す。
- 診断基準、ステージ、患者追跡方法などを標準化する。
- 治療の詳細と予測される事態に対す対処法(治療変更法)を明確にする。
- データ収集方法を予め決めておく。
- バイアスをコントロールする方法について予め決めておく(ランダム化、二重盲検、層化など)。
- 仮説を証明するのに十分なサンプル数を確保する。

プロトコール

- プロトコールは人を対象とした医学的研究のための科学的計画的文書のこと、研究の背景、目的、研究デザイン、患者層、治療方法、評価基準、統計学的側面、データ収集法を含む。プロトコールは介入試験などで作成されることが多いが、その方法は細部に入り、ガイドラインのような主治医の裁量は少ない。プロトコールをまとめることによって、内部において臨床試験に携わるもの達意思を統一し、間違いのないものにする利点がある。加えて、外部のコメントを求めたり、類似の臨床研究を行なうものにとっても役立つ。個人的気まぐれを許さず、きちんと統一された方法で行なうことがよりよい臨床研究を行なう上でキーとなる。プロトコール違反が増えるとバイアスが強くなり、程度によってはでた結果を結論付けることができなくなる。そのことは、研究に参加してくれた患者さんたちを単にリスクに曝して終わってしまうことにつながりかねない。

プロトコール作成手順

- 最初にconcept sheet を作成する。そして参加する可能性のある人々で細部を決めていく。その祭、研究も背景、目的、具体的内容、対象、人数、期間など、欠くことのできない重要な骨子のみを数枚にまとめあげ、プロトコール・コンセプトとする。全てのプロトコールを仕上げてから、他のものから指摘されてゼロから作り直すのでは、時間の無駄だからである。
- 議論の後、プロトコールは研究責任者と統計学者が最終仕上げをする。
- プロトコールのドラフトができた段階で研究参加者に再度検討してもらう。
- ドラフトは必要に応じて政府の審査機関、あるいは独立した作業部会、学会、スポンサーに提出され、審査を受ける。
- 新薬申請などがからんでくれば厚生省への申請が必要となる。倫理委員会は通常参加施設全てで認められなくてはならない。
- データ記入用紙、薬剤確保法、患者さん参加の流れを十分デザインして研究は開始される。

プロトコール審査のヒント

- 最初から終わりに向かって読まない。
- 懐疑的に読む。
- 最初に研究デザインの基本構造を把握する。
- 読む順番としては Schema → Primary objectives → Primary endpoint → definition (only) → Statistical consideration (up to sample size section) → Patient selection criteria
- 一端停止
- 研究がどのような形なのか書いてみる。研究者が何を行なおうとしているか明らかであろうか？研究のタイプは何か？論旨が一貫していて具体的なものに焦点をあてているか？
- 残りを読む。
- Design section → Parameters table (sometimes an appendix) → Background and rationale section
- 研究デザインの基本構造が目的に応じて論理的に明確であるか考えなおす。
- 最後にconsent formを確認する。
- (6) 全てを最初から最後まで読み返す。

エイズ治療の実際のプロトコールACTG155に触れる

- 古いプロトコールから適宜抜粋して下に示す。既にZDV単独で治療されてきた比較的早期のエイズ患者に対して、ZDV + ddC が症状の進行を抑制し、生存期間を延ばせるか試すものである。大切な部分は何度か重複して記載されている。また、判断に迷う場合には protocol chair と相談するように指示されている。

- タイトルページ(図6)は論文の最初のページにも匹敵する。しかし、左下にあるように、ドラフトなのか最終版なのかを明記し、誤ったものを配布しないように注意する。

ACTG 155

A randomized, double blind comparative study of dideoxycytidine (ddC) alone or ddC/ZDV combination versus zidovudine (ZDV) alone in patients with HIV infection who have received prior ZDV therapy.

Sponsored by:

The National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Pharmaceutical Support Provided by:

XXXX, Inc.

XXXX company

Protocol Co-Chairs: XXXX MD

XXXX MD

NIAID medical officer: XXXX MD

Protocol specialist: XXXX RN

Version 5.0

FINAL

March 20, 1992

- シエーマ(図7):まず研究計画の大筋を決める。通常は時間を横軸(簡単であれば縦軸)として矢印などで図式化する。そしてこのシエーマをみれば治療自体がすぐ理解できるようにする。シエーマを説明するようにまとめに1枚を費やすと良い。

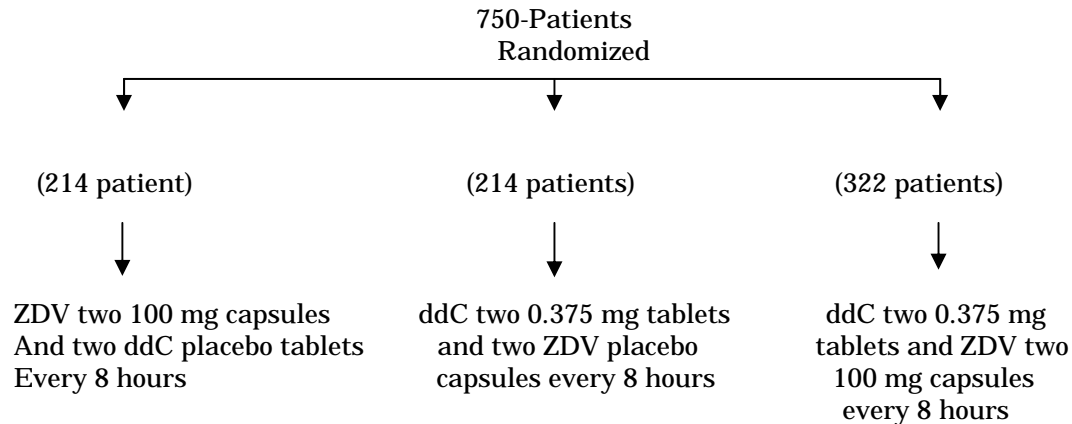
SCHEMA

Title: A Randomized, Double Blind, Comparative Study Of Dideoxycytidine (ddC) Alone OR ddC/ZDV Combination Versus Zidovudine (ZDV) Alone In Patients With HIV Infection Who Have Received Prior ZDV Therapy.

Design: Multicenter, randomized, double-blind, phase III study

Population: 750 patients with prior ZDV therapy for ≥ 24 weeks who are either asymptomatic with a CD4 count 0 – 200 cells / mm³ or symptomatic with a CD4 count 0 – 300 cells / mm³.

Stratification: Patients will be stratified by HIV disease status (asymptomatic or symptomatic), length of time receiving ZDV (> 1 year of ZDV and ≤ 1 year of ZDV), and systemic or local PCP prophylaxis.



Patients will be followed for up to two years after the last patient is enrolled unless the study is terminated earlier due to interim study results; mean follow-up is expected to be 28 months with a range of 24 – 32 months. Patients who have reached a clinical AIDS-defining endpoint (after verification by the study chair) will be offered open-label combination ddC and ZDV.

Endpoints: The development of an AIDS-defining opportunistic infection, AIDS-defining malignancy, AIDS-defining wasting syndrome, AID-dementia complex, or death.

Study Co-Chairs: XXXX, M.D., University of XXXX
XXXX, M.D., University of XXXX

- 1.0 Background and Rationale: この研究を始めるに至った経緯および理論的根拠を示す。倫理的意味合いからは、この章が最も重要である。説明と同意書とも重複しているので、そちらを参照されたい。
- 1.1 Background
- 1.2 Preclinical
- 1.3 Clinical
- 1.4 Rationale

2.0 研究目的

- その祭、以下のような点に注意する。
 - 対象、およびサブタイプ(ステージ・病期など)の定義が記載されているか？
 - 対象集団の頻度は記載されているか？
 - 対象に対する標準治療法が記載されているか？
 - 具体的内容
 - 国内外の同対象疾患に対する類似臨床試験の状況
 - phase I であれば、preclinical
 - 標準治療法の問題点は記載されているか？
 - 当該試験によってその問題点が解決され得るかが記載されているか？
 - 当該試験レジメンの有効性および安全性の推測がなされているか？
 - 過去の同一薬剤、類似レジメンの臨床試験データが記載されているか？
 - 使用予定薬剤の保健適応状況、保健適応外薬剤の扱い
 - 研究組織(参加施設)における実行可能性は高いか？
 - 予定参加施設(既に決まっていれば)
 - レジメンの強度
 - 併用療法の内容
 - 次期プロトコールへの展望が記載されているか？
 - 次期プロトコールへ至るステップは適切か？

研究目的

- 過去24週以上ZDV(zidovudine)治療を受け、CD4数が300 cells/mm³ 以下で症状があるか、CD4数が200 cells/mm³ 以下で症状がないかどちらかの患者さんに対して、ZDVのみ、ddCのみ、ZDVとddCの併用療法の安全性評価をする。
- ZDVのみ、ddCのみ、ZDVとddCの併用療法の効果を評価する。
- 2.21 AIDSに関連した日和見感染、AIDS関連悪性腫瘍、AIDS関連消耗性疾患、AIDS関連痴呆.....
- 2.22 生存の延長.....
- 2.23 CD4 cell 絶対数の明らかかつ持続的増加をもって免疫回復とする.....
- 2.24 血清p24* 減少、血漿中ウイルスタイトターの抑制、最初にウイルス培養が陽性となる日の遅延、薬剤関連ウイルス耐性の誘導あるいは程度をもって抗ウイルス作用とする>(*現在はRNAを測定)

研究デザイン

- 3.0
- 本研究は過去24週以上ZDV(zidovudine)治療を受けたAIDS患者で、CD4数が300 cells/mm³ 以下で症状があるか、CD4数が200 cells/mm³ 以下で症状がないかどちらかの患者さんに対して、ZDVのみ、ddCのみ、ZDVとddCの併用療法の安全性と効果を比較するための第III相ランダム化二重盲検臨床試験である。臨床的、免疫学的、ウイルス学的パラメーターをモニターする。最後の患者さんが研究に組み込まれてから2年間、あるいは研究結果を鑑みた臨時の状態まで治療は継続される。エンドポイントである臨床的AIDSに達した患者さんに対して盲検を解除し(open label)、ddCとZDVの併用療法を申し出る。

患者選別

- 4.0 患者選別

- 4.1 Inclusion criteria

- 4.11. 無症候性でCD4 陽性細胞が 0 から200の間にあること。少なくとも72時間以上空けて、研究エントリー前14日以内に2回確認されていること。
- 4.111. 無症候性とは、HIV感染の臨床症状を過去および現在において有さないことを意味する。ただし、リンパ節腫脹はあってもかまわない。
- 4.112. 無症候性患者は認可されているELISAにより抗体が陽性であり、さらにウエスタンブロット、HIV培養、HIV抗原検査、ウイルス血症、ELISA以外の抗体テストのいずれかで陽性であること。
- 4.12. 有症候性でCD4 陽性細胞が 0 から300の間にあること。少なくとも72時間以上空けて、研究エントリー前60日以内に2回確認され、最後のものは研究エントリー日14日以内であること。
- 4.121 有症候性とは、研究エントリー時あるいは5年以内にエイズ、あるいはAIDS-related complex と診断されていること
- 4.122 エイズはエイズに特徴的にみられる日和見感染、カポジ肉腫、wasting syndrome (Appendix VIII) のどれかで定義される。患者は上記エイズ症状を1つ以上持っているかもしれない。しかし、その他の定義上の問題点があるときは、protocol chair に相談する。

- 4.123 AIDS-related complex は以下の1つ以上の病態を呈するものである。
- 口腔内カンジダ
- 反復性膣内カンジダ
- 口腔内白斑
- 反復性単純ヘルペス感染
- 帯状疱疹感染
- 慢性皮脂皮膚炎
- 体重10%以上の低下
- 38.5度以上の不明熱が14日以上継続
- 最近30日間で合計14日以上の3度以上の原因不明水様性下痢
- 日常生活ができないほどの原因不明の慢性倦怠感
- 他の状況はprotocol chair と相談

- 4.124 有症状患者は、認可されているELISA検査でHIV抗体陽性が確認されていること。
- 4.13 患者は研究エントリー前に6週間の間1日 300 mg以上 zidovudine を内服していなければならない。そして、ZDV治療を合計で24週間以上受けていなくてはならない。
- 4.14 Kanjorsky's status において研究エントリー前14日以内に60以上の状態。
- 4.15 研究エントリー14日以内以下の検査結果を満たす。
- 4.151 Hb \geq 9.2 g/dl (men), Hb \geq 8.8 g/dl (women)
- 4.152 好中球 \geq 1000 / mm³
- 4.153 血小板 \geq 75,000 / mm³
- 4.154 GOT/GPT \leq 5.0
- 4.155 Cr \leq 正常上限の1.5倍
- 4.16 説明と同意の能力があり、前向きに判断できる。18歳未満は親ないしは保護者から書面での同意を得なければならない。
- 4.17 13歳以上
- 4.18 男性、女性両方が対象となる。妊娠の可能性のある全ての女性は避妊を積極的に行わなくてはならない。そして、研究エントリー14日以内のHCGが陰性であること。

Inclusion criteria

除外基準

- 4.2 除外基準
- 4.21 活動性の日和見感染に罹患中の患者（患者は研究エントリー14日以上前に日和見感染に対する治療を中止していなくてはならない）。
- 4.22 末梢神経炎 grade 2 以上の患者。
- 4.23 ZDV500-600 mg/day 使用に対してgrade 3 の毒性で治療中断・用量減量を余技なくされた、あるいはZDV 使用によりgrade 4 を呈した。
- 4.24 過去にddC の治療を受けたもの
- 4.25 ddI 使用中にgrade 2 以上の末梢神経炎を合併
- 4.26 カポジ肉腫に対し全身治療を必要とするもの。子宮頸癌、皮膚がんを除く活動性癌病変をもつもの。
- 4.27 妊娠中あるいは授乳中の女性
- 4.28 患者が他の実験的治療を受けているときはprotocol chair に相談する。

5.0 Number/Source/Management of patients

- 5.1 患者数 750名、1単アーム214名、併用アーム322名
- 5.2 患者源 全てのACTU施設
- 5.3 患者扱い
 - 5.31 外来治療が基本で、毒性が無ければ最初の4週間は2週ごと、52週までは4週ごと、その後8週ごと。
 - 5.32 患者は無症候性、有症候性で層化。ZDVを1年より多く投与されたか、1年以下で層化。PCP予防で全身か部分で層化。
 - 5.33 患者が臨床的エイズの定めるエンドポイントに達したら (protocol chairによる査定が終了したら)、ddCとZDV併用のopen labelを申し出ることができる。

薬剤

- 6.1 薬剤供給源、補給方法、保存方法....
- 6.11 ddCおよびプラシーボはHoffmann-LaRoche から供給される。ZDVおよびプラシーボはBurrough Wellcome から供給される。
- 6.12 剤形 Ro 24-2027 Dideoxycytidine (ddC) 0.375 mg (beige) scored tables
 - Retrovir (zidovudine) 100 mg capsule
- 6.13 投与方法 最初の4週間は2週ごと、52週までは4週ごと、その後8週ごと。
- 6.2 薬用量レジメン 患者は以下の3つのうちの1つにランダムに振り分けられる。
- 6.21 Arm I: ZDV (100 mg) 2 カプセル (1日合計 600 mg) および ddC プラシーボカプセル8時間ごと
-

- 6.22 Arm II:
- 6.23 Arm III:
- 6.24 section 9.0, 11.0 の例外を除いて最低2年以上研究を継続する。
- 6.25
- 6.3 併用薬 全ての併用薬は最低限に留め、記録されなくてはならない。
- 6.31 他のHIV 薬剤、生物反応修飾剤、化学療法剤、放射線治療、実験的薬剤投与は許可されない.....
- 6.32 カリニ肺炎、カンジダ症、ヘルペスに対する薬剤予防投与は許される。
- 6.33 ST合剤 (pyrimethamine \leq 75 mg/day, sulfadiazine $<$ 4 gm/day)
.....
- 6.34 临床上必要があれば、EPO, G-CSF, M-CSFは使用可能。
- 6.35
- 6.36 末梢神経炎を引き起こす可能性のある併用薬.....
- 6.37 日和見感染に進行した患者で、.....

7.0 臨床および検査による評価

- 7.1 baseline evaluation:
 - 7.11 患者が研究エントリー基準を満たすと判断されたとき、患者と参加について議論するとともに、当該施設倫理委員会で認可された説明と同意書を読ませサインをたのむ。
 - 7.12 バイタルサイン、体重などを含む症状の評価、Karnofsky performance status
 - 7.13 研究エントリー前14日以内に神経症用質問紙を含む神経系の評価
 - 7.14 研究エントリー前に必要な検査
 - 7.14.1 CBC
 - 7.14.2 Na, K, Cl, HCO₃, BUN, Cr, Cal, P, UA, BS, HCG (women)
 - 7.14.3 GOT, GPT, LDH, bil, ALP
 - 7.14.4 尿一般検査
 - 7.15 免疫検査

- 7.151 研究エントリー前60日以内(最後のものは14日以内)72時間以上空けてCD4, CD8 陽性細胞の絶対数と%を測定。
- 7.152 治療開始時CD4, CD8 陽性細胞の絶対数と%を測定。
- 7.16 HIV 抗原
- 7.17 ウイルス検査
- 7.18 血液中ウイルス
- 7.19 30日以内の胸部レントゲン写真
- 7.20 90日以内の心電図
- 7.2 経過中評価
- 7.21 診察.....
- 7.22 検査
- 7.23 免疫検査.....
-

用量変更、毒性取り扱い

- 8.0 用量変更、毒性取り扱い
- 8.1 grade I 毒性に関しては治療を継続する。
- 8.2 末梢神経炎以外のgrade 2 に関しては治療を継続する。
- 8.21 grade 2 末梢神経炎(Appendix III)を発症したら治療を中止する。一端末梢神経炎がgrade 2 未満になったらZDVを再開し、ddCは0.375 mgで8時間ごとに投与する。.....
- 8.3 grade 3 以上の毒性に進展した場合
- 8.31 grade 3 (Hg 6.5 – 7.9 mg/dl) 以上の貧血が認められたらZDV/ddCを中止する。.....

治療中止基準

- 9.0 治療中止基準
 - 9.1 上記に挙げた毒性により.....
 - 9.2 来院しなくなった.....
 - 9.3 妊娠してしまった.....
 - 9.4 患者は研究から離脱する権利を有する.....
 - 9.5 研究者も臨床上の理由から患者を除外する権利を有する.....
 - 9.6 化学療法あるいはインターフェロン療法を必要とする悪性腫瘍の合併
 - 9.7 臨床的AIDS エンドポイントに進展した患者はddCとZDVの組み合わせ治療をopen label で受けられる。
 - 9.8 11.0 に述べるとおり、研究自体の早期中止による。

10.0 反応性の評価

- 10.1 primary efficacy parameter
- 10.11 エイズによる日和見感染 エイズによる悪性腫瘍 エイズによるwasting syndrome, エイズによる痴呆
- 10.12 生存期間の延長
- 10.2 Secondary efficacy parameter
- 10.21 CD4 陽性細胞の絶対数の有意かつ持続的増加
- 10.22 抗ウイルス薬の効果は.....
- 10.23 臨床効果は体重増加、.....

11.0 統計解析

- 11.1 一般的デザイン
- 本研究は過去24週以上ZDV(zidovudine)治療を受けたAIDS患者で、ZDVのみ、ddCのみ、ZDVとddCの併用療法の安全性と効果を比較するためのphase III, randomized, double-blind studyである。主な研究目的はddCあるいはddCとZDVの併用がZDVのみより優れたあるいは劣った治療効果を検証することである。
- 患者を、ZDV投与開始時点のAIDS症状の有無、ランダム化以前に12ヶ月以上治療を受けたかどうかにより施設毎にstratification (層化)する。患者ランダム化の比はZDVのみ、ddCのみ、ZDVとddCの併用療法に対してそれぞれ2:2:3の比で行なう。この比はパワーをほとんど損ねることなく患者をより多く募るために選ばれた。

- 新たに発生した、あるいは今まで診断できなかった日和見感染あるいは他のAIDS関連イベントあるいは死亡といった臨床的進展をもってPrimary endpointとする。Secondary endpoint は生存/死亡である。プロトコール116, 117はZDVを6ヶ月以上服用したもので年間6割はARC/AIDSに進行しなかった(progression free)。
- ACTG114(AIDS あるいは進行ARCに対して3ヶ月以内のZDV治療を受けているものに対してddCとZDVの効果を比較したrandomized trial)1の結果が1991年に明らかになる予定である。もしもACTG114においてddC あるいはZDVのどちらかの優位性が明らかとなった際には、ACTG155の劣っているアーム(ddC あるいはZDVのみ)を中止し、優れている薬剤のみと2剤併用の比較は継続する。同様にももしもACTG155臨時解析により1つのアームが明らかに劣っている場合には、残る2つのアームで試験を継続する。中止になったアームに参加していた患者は続行する2つの治療の1つに振り分けることを考慮する。

11.2 Sample size/参加者募集

- 1990年6月のACTUのサーベイでは10-12の施設で来る6ヶ月間に20-30人の参加者を集めることができるという結果であった。このことは毎月45人のペースで参加者を募ることができることを意味する。
- 年間progression free rate 60%、2-sided $p=0.05$, power 80% で50%の違いを単剤と2剤の間で比較する際、Hazard ratio を比較するためのSample size を計算した。合計540人の患者を12ヶ月かけて集い(単剤ではそれぞれ154人、2剤のアームでは232人必要)引き続き、14ヶ月経過を観察すると単剤と2剤の間で79%のパワーを得ることができる。この人数で、単剤間で50%の違いを認める際のパワーは70%となる。よって540人の患者数は研究目的を達成するのに十分であると思われる。患者公募を1990年10月から開始すれば1年で終了するであろう。そして解析は1992年12月には終了する。もしも患者が600人参加したとすると3ヶ月早く研究を終了することができる。

11.3 モニターおよび解析

- この研究の効果を第一に臨床症状の進行、第二に生存期間に基づいて評価する。生存曲線の比較はlog rank test を用いて行い、層化因子や予後因子による解析はCox によって評価する。Intent-to-treat analysis を用いる。
- 予定通り参加者を募ることができれば、最初の途中解析は1991年6月、続いて1992年3月、1992年12月に行う予定。これらの解析はdata safety monitoring board (DSMB)により審査される。統計学的有意性はO'Brien-Fleming stopping rule に従って判断される。
-

11.4 層化

- 患者はHIVの状態(症候性か無症候性か)、ZDV服用期間(1年以下か1年より多いか)、PCP予防が全身か局所か、によって層化される。
-
- 11.5 Revised statistical Considerations (ACTG 155. Version 5.0)
- この研究への患者参加は1991年5月から6月の間、毎月160人であった。この傾向は、本研究期間においても継続することが期待される。
- 先に計算された750人(単剤使用と他のアームの比較において80%のパワーと2-sided $p = 0.05$ のレベルにおいて50%のhazard ratioの差を検出する)が1991年8月末までに確保できることが期待される。参加を打ち切ったあとも更に15ヶ月間経過観察する。つまり1992年12月には解析に入れると思われる。

- ACTG114 (a randomized trial comparing ddC versus ZDV for patients with AIDS or advanced ARC with less than three months prior ZDV therapy) は1991年12月23日に終了した。以下は主な結果である。
-
- Intent-to-treat analysis of time to death
- (2回目の途中解析)
- 死亡数と%
- p値はcox regression によって得られた。Cox regression は診断と施設によって層化し行われた。全ての患者に関し、ddCとZDVの1年生存率はそれぞれ85%、92%であり、AIDS のそれは78% と88%、進行ARCは88%、94%、CD4が100以下のは77%、86%、CD4が100より多いときは95%、99%であった。

ACTG114の結果:

	ddc	ZDV	p-value
All patients	59/320 (18.4%)	33/315 (10.5%)	0.007
AIDS	25/95 (26.3%)	12/82 (14.6%)	0.186
Advanced ARC	34/225 (15.1%)	21/233 (9.0%)	0.020
Baseline CD4 \leq 100	48/179 (26.8%)	30/173 (17.3%)	0.033
Baseline CD4 $>$ 100	10/139 (7.2%)	3/141 (2.1%)	0.072

- 日和見感染あるいは悪性新生物発生までの期間は治療群で差を認めなかった。全ての患者に関し、ddCとZDVの1年間日和見感染・悪性新生物発生をみなかったものはそれぞれ66%、76%であり、AIDSのそれは50%と65%、進行ARCは73%、79%、CD4が100以下のは54%、64%、CD4が100より多いときは82%、89%であった。
-
- この研究における対象は皆ZDVを過去に服用したことがない患者ばかりなので、ATCG155の結果を予測する上で参考になると考え参照した。

データ収集とモニター

- 12.0
- 12.1 Data Collection
- 12.11 Case Report Form (CRF) はそれぞれの患者に対し供給される。試験参加者の名前を研究簿に載せることがあってはならない。患者はランダム化によって得られたPatient Identification Number (PID) およびStudy Identification Number (SID) によって認識される。
- 12.12 記録用紙、コンピュータ・データ・ベース等はFrontier Science より提供される。

- 12.21 Study Monitoring
- 12.21 ACTGの方針によりPharmaceutical Product Development Inc (PPD) が、調査記録がきちんと行われているかどうか、データベースに入力されたデータが正しいかどうか、臨床試験必要事項が全て満たされているかどうかを査察する。
- 12.22 査察は大きな施設において年に少なくとも3回、他の施設は年に少なくとも2回行われる。
- 12.23 調査員はPPDによるデータモニター、FDAによる書類確認（同意用紙、薬剤説明書、症例報告用紙等）や試験データを確認できる適切な臨床記録の査察に協力しなくてはならない。
- 12.3 副作用報告
- 12.31 副作用はDAIDS AER事務所に報告されなくてはならない。詳細は追加事項4に書かれている。
- 12.32 緊急を要する副作用または死亡の連絡はXXXX-XXXXまで連絡する。24時間対応可能。

表1 ランダム化の祭、5%の確率で発生しえる偏り

	Difference which occurs with probability 0.05	%A / %B
10	2:8	20/80
20	6:14	30/70
50	18:34	36/64
100	40:60	40/60
200	86:114	43/57
500	228:272	46/54
1000	469:531	47/53

13.0 人権

- 13.1 説明と同意

- 調査員は患者に試験の目的、性格、予想される期間、試験薬剤の内服、治療による可能性のある利点と欠点について説明する。患者カルテはスポンサーおよびおそらくはFDAの代表によって査読されるかもしれない。この試験を拒否することは自由であり、参加した場合であっても、治療途中いつでも参加を撤回できる。試験参加拒否によって患者は不利益を被ることはない。資料は調査員によって責任をもって保持される。

- 13.2 倫理委員会

- 調査員は試験参加について各施設のIRBによる承認および継続審査を受けなくてはならない。

- 13.3 患者情報

- 全ての報告は患者の秘密を守るために番号で認識される。全ての記録は、各臨床施設の鍵付きファイルに厳重に保管される。全ての記録は法律の認める範囲で秘密を守られなくてはならない。患者臨床情報の持ち出しはFDA、PPD、NIAIDによるモニター時以外、患者の書いた許可を必要とする。患者個人は研究結果を公表しても同定されてはならない。

リスクとベネフィット

- 14.0
- 14.1 ddCの副作用として皮膚発疹、粘膜炎、発熱、好中球減少、血小板減少、末梢神経炎が考慮される。最近、腭炎の報告もあった。
- 14.11 末梢神経炎は足底部のしびれやひりひりした感じではじまる。一般的には、治療中止後末梢神経炎は、数週間悪化するが、その後徐々に改善する。DdCの用量が少ないときには副作用の頻度と程度は軽くなる。
- 14.2 ZDVのリスクは貧血、顆粒球減少、白血球減少、悪心、筋肉痛や筋症を含む。
- 14.3 ddCに関して、比較的低用量で血清p24レベルを下げT4リンパ球を増加させることが証明された。
- 14.4 ZDVに関してAIDSの患者あるいは進行ARCにおいて、死亡率を低下させさらに日和見感染に頻度を手かさせることが証明された

15.0 研究結果の公表

- この多施設共同研究結果の公表はACTGの方針において成される。どのような発表、まとめ、原稿もスポンサーである製薬会社の承認を事前に得なくてはならない。
- 16.0 バイオハザード汚物の取り扱い
- HIVは汚染された針、血液、分泌物によって伝染するため、CDCによって推奨されている方法に従って廃棄される。
-

説明と同意書

- 進行人免疫不全ウイルス病(エイズおよびエイズ関連複合)は日和見感染、疲労症候群、ある種の癌、神経学的異常を合併しやすく、これらの合併は死亡率を極端に上げます。ジドブジン はエイズ ウイルス(人免疫不全ウイルス:HIV)の増幅を抑えることにより日和見感染の頻度や程度を軽減し、減った体重を元に戻し、一過性ではありませんがCD4陽性細胞の数を増やし、神経合併症を軽減する作用があります。このような臨床効果は一般的に12から18ヶ月で現れます。しかしながら、この改善期間を過ぎると臨床症状は再び悪化し、死亡率は上がります。このようにジドブジンに対する反応率の低下の理由は未だ定かではありませんが、ジドブジンに対する耐性が考えられます。更に、ジドブジン療法は、輸血を必要とするような貧血や休薬・減量を余儀なくさせる好中球減少を来すことがあります。このような理由から人免疫不全ウイルスを持つ患者にとって新たな治療が必要です。

- 蛋白阻害薬(ddC)は実験レベルでは人免疫不全ウイルスの増幅をブロックすることが証明されています。第II相試験では、CD4陽性細胞の増加と人免疫不全ウイルス増幅を抑制しました。同様の所見がジドブジンのかつての研究でも認められています。よって、蛋白阻害薬(ddC)は人免疫不全ウイルス病を持つ患者に有利に働くはずです。
- 薬剤組み合わせは多くの癌や感染症を治療するのに効果的に用いられてきました。実験的研究において、薬剤を組み合わせた方が効率的に人免疫不全ウイルス増幅を抑制できることが証明されています。故に、ある抗人免疫不全ウイルス薬の組み合わせがより大きな臨床効果を生み、薬剤耐性獲得のチャンスを減らすことが期待できるのです。予め行った研究では、ジドブジンと蛋白阻害薬(ddC)の組み合わせは安全で単剤で用いたときよりもCD4陽性細胞を増加させました。
- これらの情報に基づき、「CD4陽性細胞が300以下であり、ジドブジンを24週以上投与された人免疫不全ウイルス感染患者においてジドブジン単独、蛋白阻害薬(ddC)単独、蛋白阻害薬(ddC) & ジドブジン 組み合わせ治療の効果と安全性について評価する」ことを本臨床試験の目的とします。

- この臨床試験を受けるにあたっての利点
- あなたはCD4陽性細胞が200 細胞/mm³ 以下でZDV治療を24週以上受けた症状のない患者か、CD4陽性細胞が300 細胞/mm³ 以下でZDV治療を24週以上受けた何らかの症状のある患者と診断されました。もしもあなたがこの臨床試験参加に同意して下さるなら、ジドブジンのみ、蛋白阻害薬(ddC)のみ、あるいはジドブジン + 蛋白阻害薬(ddC)併用療法のいずれかの治療が割り振られます。ジドブジン治療は生存期間を延ばし、日和見感染の頻度と重症度を小さく、神経機能を改善し、一過性のCD4陽性細胞数を増加させ、人免疫不全ウイルスの増幅を抑制します。今回検討する蛋白阻害薬(ddC)投与および蛋白阻害薬(ddC) + ZDV 投与の効果はまだ実験段階なので、その治療を受ける利点を保証することはできません。しかしながら、ZDVと同様の効果を期待できる可能性はあります。更に、蛋白阻害薬(ddC)とZDVの組み合わせ治療を受けた場合、単剤の場合よりも臨床症状と検査値の改善だけでなく、薬剤耐性の頻度を減らすことができるかもしれません。

代用治療

- この臨床試験に参加しなくてもジドブジン 単独あるいは他の調査中の薬剤治療を受けることができます。しかしながら、全ての治療は当センターで可能とは限りません。
- 方法
- 治療を開始する前に、あなたは病歴に関する問診、診察、一般的血液検査を受けることとなります。このテストに基づき、あなたはこの臨床試験に参加可能かどうか判定され、あなたが同意すればジドブジン および/あるいは蛋白阻害薬(ddC)を服用することとなります。ジドブジンは8時間毎に200mgを、蛋白阻害薬(ddC)に関しては0.75mg を1日3回か8時間毎に服用してもらいます。あなたも診療する医師もどれが処方されているかわからないようになっています。偽薬が用いられますが、ジドブジン あるいは蛋白阻害薬(ddC)のどちらかは少なくとも服用することとなります。治療は途中解析で早期に中止になる以外は104週まで継続しなくてはなりません。プロトコルが中止になった後、治療を継続できる保証はありません。あなたは初年度毎2週、そして4週毎にクリニックを受診になくてはなりません。2年目は8週毎です。試験期間中、治療の有効性と安全性を確認するため頻回の血液検査を施行します。採血はあなたの腕の静脈からであり、およそ15-35ccの量となります。

副作用のリスク

- ジドブジンの副作用として頭痛、筋肉痛、悪心、嘔吐、貧血、白血球減少、稀に発熱が報告されています。一部の患者さんでジドブジンを中止したとき精神状態が悪くなったり、けいれんを起こしたりすることがあります。ジドブジンを長期に服用した患者さんでは筋肉の傷みと筋力低下を伴います。蛋白阻害薬(ddC)の副作用として口内痛、発疹、発熱、稀ながら血球減少があります。蛋白阻害薬(ddC)の大きな副作用として足底部の痛みとひりひり感として出現することが多い末梢神経炎です。最近蛋白阻害薬(ddC)投薬を受けていた患者さんの膣炎が報告されています。
- あなたは試験中採血を受けることになりますが、痛みと、時に採血部が腫れたりすることもあるかもしれません。

その他の情報

- この臨床試験に参加したことによる身体の障害が発生した場合には直ちに医療を施します。しかしながら、この施設ならびにスポンサーは医療費を無料にしたり、お金を支給したりすることはいたしません。本治療の妊婦に対する安全性は未だ確立されておられません。よって妊娠機会の高い年齢の女性はできるだけ妊娠を避けてもらう必要があります。また、試験開始前妊娠可能年齢の女性には妊娠テストを受けてもらいます。もしも試験中妊娠した場合には医師に直ちに知らせなくてはなりません。医師は妊娠した女性に生まれてくる児への危険性と取り得る対象法を説明します。生まれる児への危険性を考慮して治療を妊娠中は中止することになるでしょう。
- どのような場合においても、医師は試験継続があなたの健康を害すると判断したとき、治療を中止します。あなた自身の安全のために、服薬、クリニック受診、薬剤減量・中止を自分で行うことも自由です。しかし、頻回にあるようであればあなたをこの試験から外すことになるかもしれません。
- あなたはこの試験に参加することを拒絶したり、途中でやめたりすることもできます。このことによって将来の診療に不利益を被ることはありません。担当医師は始まる前でも始まってからでもいつでも質問にお答えいたします。

秘密保持

- 全ての情報は秘密として保存され、法律によりあなたによって書かれた許可書なしに部外へ漏らすことはありません。あなたの免疫システムや人免疫不全ウイルス感染の状態を調べるテストは特殊であり、免疫系の一部、ウイルス検査、薬剤レベルに関してはコピーでお渡しすることはいたしません。しかし、必要であれば人免疫不全ウイルス抗体テストの結果はお渡しします。更に、結果を一般に公表した際には、試験結果があなたのものを含むことは決してわからないようになっています。
- ある特殊な状況において、アメリカFDAがあなたの記録を請求することがあるかもしれません。スポンサー会社が定期的に記録を審査します。また、担当医師、その助手が必要に応じてあなたの記録をみるかもしれません。
- あなたはこの同意書のコピーを持ちかえり、サインする前に家族、他の医師、友人に相談してもかまいません。もしも相談する適切な医師がいない場合には担当医師が紹介します。
- 試験関連の障害の際、あなたは本試験主研究員とコンタクトを直ちにとることができます。もしもあなたの権利に関して質問があればXXXまでご相談ください(XXXXXXXXXX)。

あなたはここに本臨床試験に参加することに同意します。

サイン

日付け

証人

日付け

主研究員

有害事象報告

- 適切なタイミングと正確な有害事象報告が必要である。規則正しく服用できているかどうかだけではなく、予期せぬ毒性の発生や、予想以上の有害事象頻度や程度を認めた場合、本臨床試験を運用している医師に速やかに伝達する必要があるからである。Division of AIDS (DAIDS)に報告されたAdverse Experience Report (AER)は、ここで認められた症状が薬剤と関係あるか審議する。そして医学的根拠に基づき、何らかの対応が必要か検討する。最も大切な点は現在進行中の試験に参加している患者さんに影響を与えうるか否かである。もしもそうであれば、DAIDSは医師達とFDAに情報を流す。
- 有害事象であるのかHIV感染あるいはその合併症に関係あるのかについては、それぞれの医師が考えるよりも情報をセンターに集めた方がより確実に評価でき、その有害事象がひどいのか軽いのかまで言うことができる。多施設共同研究の利点は多くの患者を同時に解析することにより、少ない頻度の有害事象や幅の広い有害事象もとらえることができる。

- 有害事象のDAIDS事務所への適切な報告は医師各々の責任である。医師はそれが有害事象の疑いに留まる場合でも報告することを推奨されている。
- 死亡に関してはDAIDS事務所に全て報告しなくてはならない。
- 薬物を使用していない患者の死亡について
 - 死亡後3ヶ月以内に報告
 - その他の有害事象については30日以内に報告、
- 有害事象であるかを用量を変えることにより判定しようとする行為は誤りである。薬用量を変えずに有害事象として報告してほしい。
- 薬剤投与と明らかに関係ない疾患の進行は有害事象ではない。よって有害事象報告書に記載するべきではない。
- 有害事象報告書に加え、症例報告書を添付する。
- 有害事象は同時のその施設の倫理委員会にも報告する。
- 担当医師はさらに状況を尋ねられるかもしれない。
- 担当医師が有害事象を適宜報告しなければ臨床試験は中止せざるを得なくなるかもしれない。

必要な報告と方法

- phase II/phase III – 有害事象報告書
- 予期された有害事象 grade 4 5日以内に有害事象報告書を送る
- grade 5 薬剤使用と関連する可能性のある死亡あるいは危篤状態のときは24時間以内にXXXXXXに電話するかXXXXXXにファックスする。そして有害事象調査表を3日以内に送る。
-
- 予期せぬ有害事象 grade 3 or 4 5日以内に有害事象報告書を送る
- grade 5 薬剤使用と関連する可能性のある死亡あるいは危篤状態のときは24時間以内にXXXXXXに電話するかXXXXXXにファックスする。そして有害事象調査表を3日以内に送る。
- 有害事象調査表送り先:
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

ランダム化の方法

- ランダム化の方法はいろいろある。コンピュータや計算機でもランダム数はついている。ただ、偶数がでたらA治療、奇数がでたらB治療などのルールを予め決めておかななくてはならない。一般的にはランダム化するセンターを作る。封筒内に治療法を書いたものを入れておく方法もあるが、患者さんを診療する医師が治療法をみたあとにランダム化に組み込むことをやめてしまう状況が発生すると問題である。つまり、封筒法の批判は医師の性悪説からきており、性善説をとるならば何ら問題はない。あるいは封筒の代わりに番号のついた薬が箱に入っている場合もある。どの患者さんにどの番号の薬を手渡したか把握しておけば、自動的にランダム振り分けしたことになる。患者さんも手渡す方もどの薬が本当の薬でどれが偽薬かわからない。
- モニターしている人/統計学者はどれがどれであることを把握している。もしも、統計学者も知らなければトリプル・ブラインドである。

ランダム化によるimbalanceの可能性

- 表1のような偏りは5%の確率で発生する。つまり、数が少ないとランダム化しても相当偏る可能性があるということである。人数が多くなれば均等になってくる。

表2 ランダム化の比率とパワーの関係

Ratio	Power
1:1	0.950
3:2	0.940
2:1	0.925
3:1	0.877

- Imbalance を少しでも減らす目的でブロックを作る方法がある。
- 2種類の治療法A, Bがあるとする。
- 4人を1ブロックとすると
- [A, A, B, B][A, B, A, B][A, B, B, A][B, A, A, B][B, A, B, A][B, B, A, A]
- の6種類の組み合わせがある。この方式をとれば全体の数が少なくてもAとBはバランスよく分布する。全体として数が多くても、多施設共同研究であり、各施設の対象数が少なくなるような状況では便利である。しかし、この臨床研究に参加している医師が「その試験が4文字単位のblock design 方式で行われていること」を知っていれば、例えば最初の患者さんがAAのとき、次の患者さん2人は確実にBになるとわかってしまう。医師が次の患者さん2人がBになると知ったとき、選択バイアスを生じるかもしれない。

層化 (Stratification)

- それぞれの予後因子においてランダム化を行なうことがある。
- 例えば表3のように、ちゃんとランダム化しても予後因子によってうまく分布していないと、結果を解釈する際、補正 (adjustment) が必要となる。
- そこで、上のような偏りを生じては困るような既存の予後因子によって層化することが多い。すなわち3つの臨床試験が同時進行するようなものである。しかし考えてみると、20の病院で多施設共同研究をやっていて、リンパ節転移の数により3段階に分け、更に3種類の治療アームがあったとすると、180のマスを作らなくてはならない。もし患者さんが100人しかいなければ、1つのマスは0,1,2などである。逆に、結果を解析するとき調整することもできるから層化する必要がないのではないかという意見もある。しかし、全体で見ると差がなくても、新しい治療が3—6歳の男児に特に有効といった所見を見落としてしまう。結局のところ患者数をできるだけ多く集められれば、それだけ多くの点について検討もできるということができる。

表3 層化しなかった際のリンパ節転移数の治療アームによる偏り

	リンパ節転移なし	リンパ節転移1-3	リンパ節転移 > 3
A	20	40	40
B	60	25	15

Dynamic treatment allocation rules

- 例えば20の施設において1,000人のAIDSの患者さんを対象に蛋白阻害薬 (PI)の効果を調べようと思う。多くの患者さんは既にAZTを内服しているが、一部は最近診断された患者さんで、AZTを内服したことがない。更にHIV-RNAが10,000コピー以上と未満で予後が異なるので、これでも層化したいと思う。各条件に従ってマスを作ると80になってしまう。
- 例えばある施設(#5)にHIV-RNA が10,000倍以上のAZTを使用したことがない新しい患者さんが臨床試験に参加することになった。今のところの振り分けは表4のような状況である。さて、あなたがランダム化を無視して新しい患者さんをどちらに振り分けたいと思うか？施設#5ではBの方が多いためAにしたいところだが、全体としてはAZT未治療, RNA > 10,000の方が多いためBにしてもよいと迷う。A - B の違いはそれぞれ4, 5, 8 である。であるから絶対値としてはRNA > 10,000が一番大きくなっている。しかし、1人加わることによって最も大きなインパクトがあるのはどれであるか？施設#5における人数である。そう考えると施設#5としては、Aに振り分けるのが合理的かもしれない。
- しかし、人数が少ないからといってAに振り分けてしまえばランダム化の意味が失われる。そこでAの目が出やすいバイアスコインの原理を用いる。つまりAが少ない時は、ランダム化においてAに振り分けられる確率を少し高くしてやる。このような方法をdynamic allocation と呼ぶ。
- もちろん各strata の数が十分大きければこのような小細工をする必要はない。しかし、各strata の数が少ない場合には、不均衡を少なくしてパワーを上げてやることも重要だ(adaptation)。

**表4 Dynamic treatment allocation rules : 以下のような分布状況のとき
あなたならどうしたいか？**

	A (PI co-use)	B (PI no-use)
Institute #5	4	8
AZT naive	30	25
RNA > 10,000	35	27

臨床試験のモニター

- ACGT076ではHIV陽性の妊婦にAZTが垂直感染を予防するかどうかがプラシーボとの比較試験を行った。研究デザインの段階で900人の対象が必要と計算されたが、最初の中間解析(interim analysis)でプラシーボが25%の垂直感染率であったのに対して、AZT使用群では僅か8%と大きな差がでたため研究は中止となった。何故なら、今後この研究を継続するよりは、HIV陽性の妊婦全員にこの治療を推進すべきだからである。研究デザイン段階で必要対象数を計算するが、それはパイロット研究やその他のものから推測している奏効率であり、大きく予想をはずれることもあり得る。そこで、適宜途中解析が必要となる。

- **臨床試験では何故stopping ruleが必要なのであるか？**

基本的ポイント

- 臨床試験の間、治療効果あるいは副作用をモニターする必要があるが、一般的にモニターは主任研究者や診療にあつたっている医師と別の人が行なわなくてはならない。そこで、通常はdata safety monitoring board (DSMB) を施設内に設置する。アメリカでは1つの研究に対して2人の医師と1人の統計学者といった組み合わせが多いようである。何故ならバイアスを生じたり、正しく中止のタイミングを計れなかったりするかもしれないからである。

途中解析時に行なうべきこと

- ランダムに振り分けた比較2群間で予後因子が偏っていないかどうかを検討する。偏りがある場合解析前に調整する。
- 特に二重盲検でない研究においては、反応率を評価す際のバイアス混入の有無、あるいは程度について検討する。
- 欠損値の影響について検討する。特に2群間で欠損値の分布に偏りがある場合にはバイアスを生じる。
- 参加者はルールを守って治療を受けているかどうか？守っていない人はどの程度か？そのことによって研究はどの程度影響を受けるか？について検討する。

- 可能性のある副作用と2番目、3番目の優先順位で着目しているデータについても考慮する。
- 特に多施設共同研究において、施設間で治療成績に極端な偏りがないか検討する。もしもある場合にはバイアスが発生している可能性があり、調査すべきである。また途中で研究を中止す前に、ある施設の極端なデータに合わせたデータが強く影響を受けていないか注意深くみておく必要がある。
- 臨床試験が長期に及ぶ場合には生存曲線解析まで行なう。
- 同時進行の類似の研究に注意を払う。
- 研究中止の判断は、研究の背後に潜む目的によって異なるが、一般的に企業主導の治験ではなかなか研究を中止しない傾向にあるし、医師主導型の治験や臨床試験で差を認めれば早期に中止す傾向にある。

いつ、何回、途中解析を行なうのか？

- 一般的には半年毎に行なわれる。多施設共同研究ではそうしょっちゅう会合を開けないという事務的な理由からである。先に述べたようなことを途中解析で行なうが、「効果判定に関しては保守的に」、「毒性に関しては自由に」、が原則である。副作用、毒性から研究中止の判断を下すときには、もっぱら経験的なものからであり、統計学的判断は介在しない。つまり、仮に1例でもきわめて重篤な問題が発生し、今後その副作用が発生すと経験的に考えられる場合は中止することもあり得る。DSMBが判断し倫理委員会および主任研究者に中止を示唆する。最終的には主任研究者が中止を決断するが、DSMBのコメントは強力である。
- 保守的効果判定とはどのような意味だろうか？
- Type I error とは、本当はその薬が水と同じで何も効果がないのに、薬が効くと宣言してしまう確率で、頻回に途中解析を行なえば行なう程type I error を起こす確率が高くなる(表5)。例えば5回途中解析すると、本当は効果が無いのに「効果あり」として途中で中止してしまうかもしれない。頻回に途中解析を行なうことによってかえって誤った判断を下してしまう可能性があるということである。であるから途中解析は参加者1人がエンドポイントに達する毎に行なうのではなく、半年毎など適当な間隔を空けて行なうべきである。何も解析者が怠慢なわけではない。

表5 中間解析の数とタイプ I エラーをおこす確率の関係: 中間解析は少ない方がよい理由は、多くすればするほど、タイプ I エラーを生じるためである。

中間解析の数	Type I error を起こす確率
1	0.05
2	0.08
3	0.11
4	0.13
5	0.14
10	0.19
100	0.37

p値がいくつ未満のとき中止するか？

- Pocock はイギリスの統計学者で、どの途中解析においても同じp値でよいとしている。O'Brien-Fleming は、人数が少ない時はどうしてもtype I error を起こしやすいので保守的なP値、すなわち、1回目の途中解析ではzを相当大きく、そして試験が進行するにつれてcut off のzを低くする。そしてPeto はその中間的な立場をとっている。どれが絶対的というわけではないが、2のO'Brien-Flemingの方法が比較的多く用いられる(図8)。

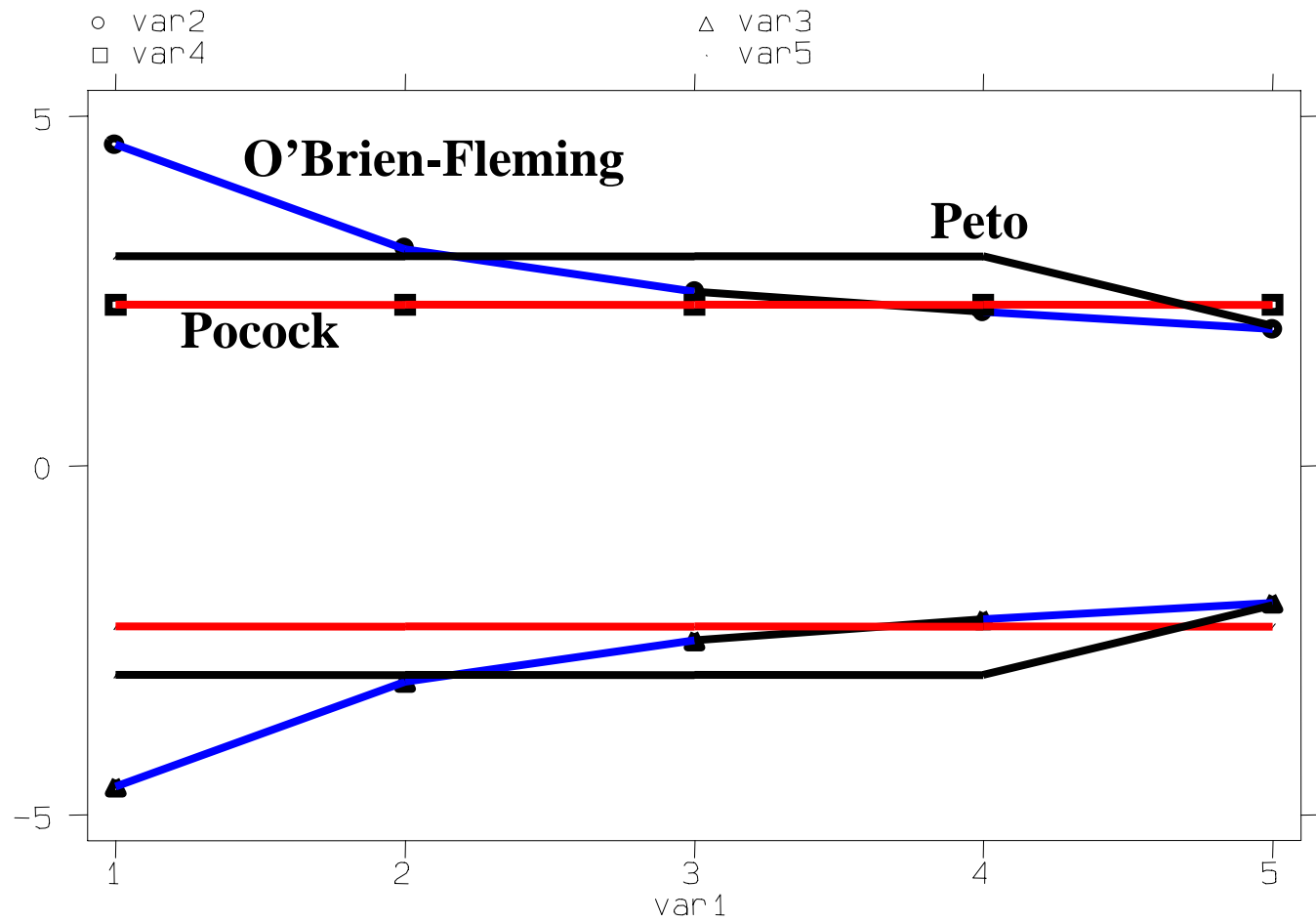


図8 モニター時のカットオフ p 値の推移

- 抗脂血症治療薬の多施設共同ランダム化二重盲検臨床試験が行なわれた。研究開始早期に3回程その薬が有効であると思われたが($p < 0.05$)、途中で中止せず最後まで観察したところ、結論は薬効なしであった(図9)。

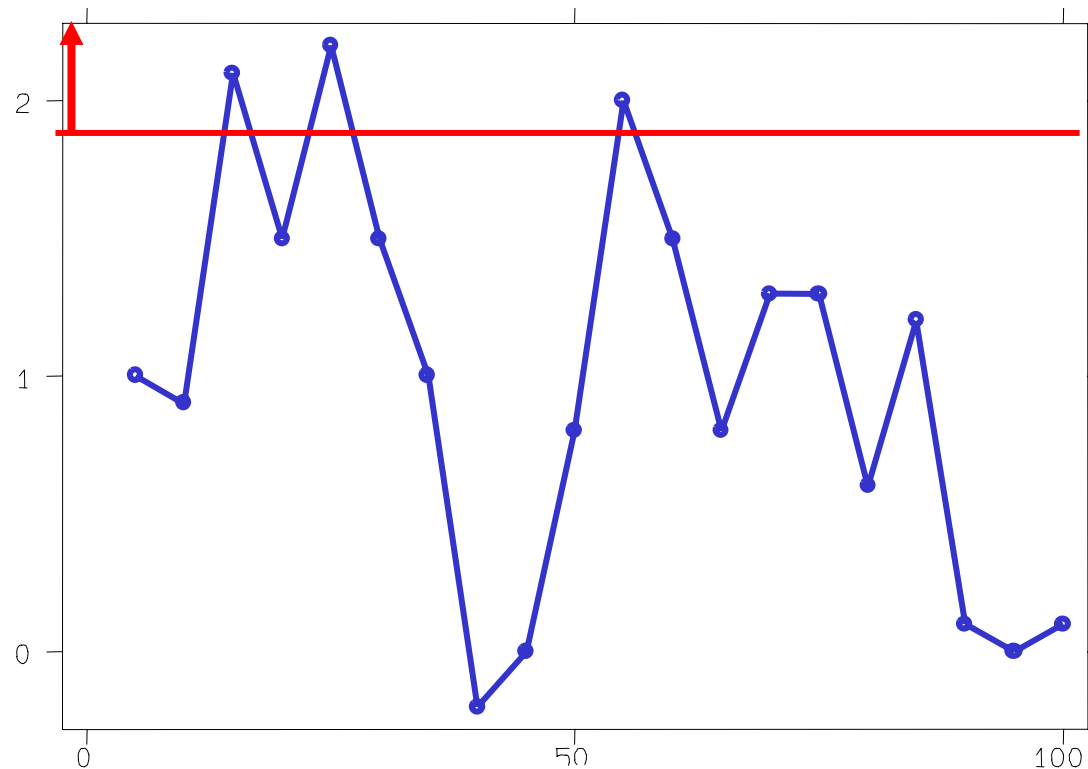


図9 ある臨床試験におけるz値の推移。1.96を超えると統計学的には有意である。試験開始まもなくは不安定であったが、時間が経つにしたがって安定化した。

- 実際の話である。対象数が少ない状態では偶然どちらかに偏りを生じることはしばしばあるのである。P値を用いるよりは95%CIを用いる方が賢明かもしれない(図10)。数が少ないうちは95%CIも広くなる。しかし人数が増えれば95%CIも狭くなる。Z値は同じような揺れをもって推移しているが、95%CIが小さくなることによって有意差が発生している。実際途中解析が予想と大幅にくるい、デザインを変更せざるを得なくなることもしばしばある。その際バイアスが入らないように注意しなくてはならない。

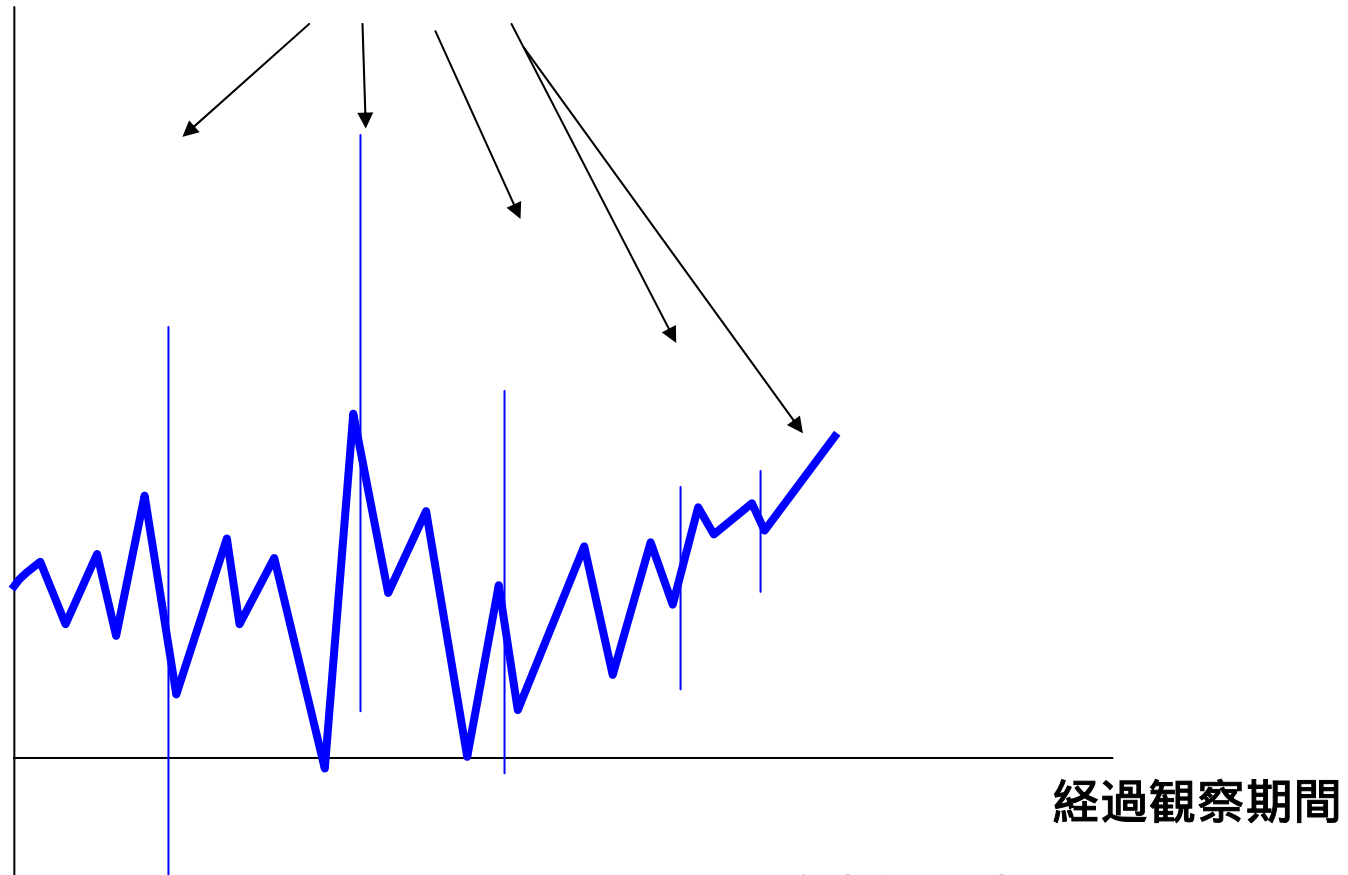


図 1 0 z 値ではなく、途中解析時の95%
信頼区間を用いるほうがよいかもしれない。

多施設共同研究

- 多施設共同研究におけるvariabilityの最も大きな要因は施設による差である。施設によって層化することにより影響度を評価する。表6は抗高血圧薬とプラシーボの2アームにランダムに振り分け収縮期血圧をみた臨床試験である。5施設共同で、各施設5人の患者さんに投薬している。以下のデータを左右している要因は何だろうか？それは施設であるか、治療であるか、それとも相乗作用であるか？
- ANOVA解析の結果、施設間の差は考えにくく、また施設と治療の相乗効果に関しても考えにくい状態であった。しかし、差が無かったとき、各施設の数が少ないから差がでなかったのかもしれない。

施設	治療	拡張期血圧
1	1	90
1	1	92
1	1	93
1	2	96
1	2	99
2	1	91
2	1	89
2	2	95
2	2	102
2	2	98
3	1	92
3	1	87
3	1	88
3	2	93
3	2	98
4	1	85
4	1	93
4	2	98
4	2	100
4	2	101
5	1	87
5	1	85
5	1	92
5	2	104
5	2	100

**表6 多施設共同研究
血圧の差は治療からくるものか、
それとも施設間格差なのか？**