

研究開始後に発生する事態への対応

—想定外の事象、防ぎきれなかった逸脱などの取り扱い—

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構

多田 春江

臨床研究の科学性と信頼性

臨床研究の目的：

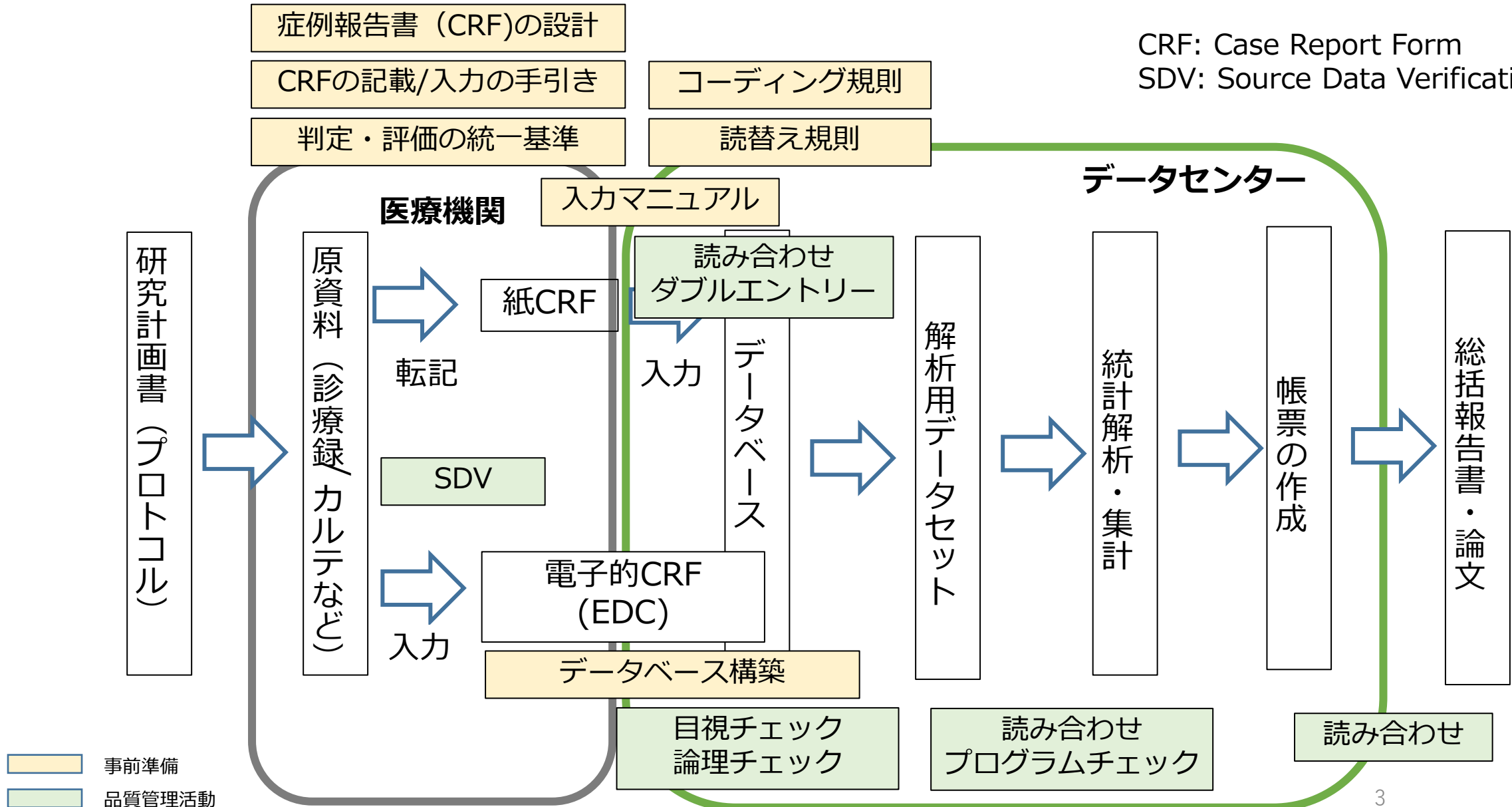
適切に計画された臨床研究を適切に実施し、そこから得られたデータを適切に収集・評価し、試験物の有効性、安全性、有用性に関する情報を正確に得ること。

「エラーのないデータから導き出した結論と同じ結論が得られる」ための品質を有することが求められる。

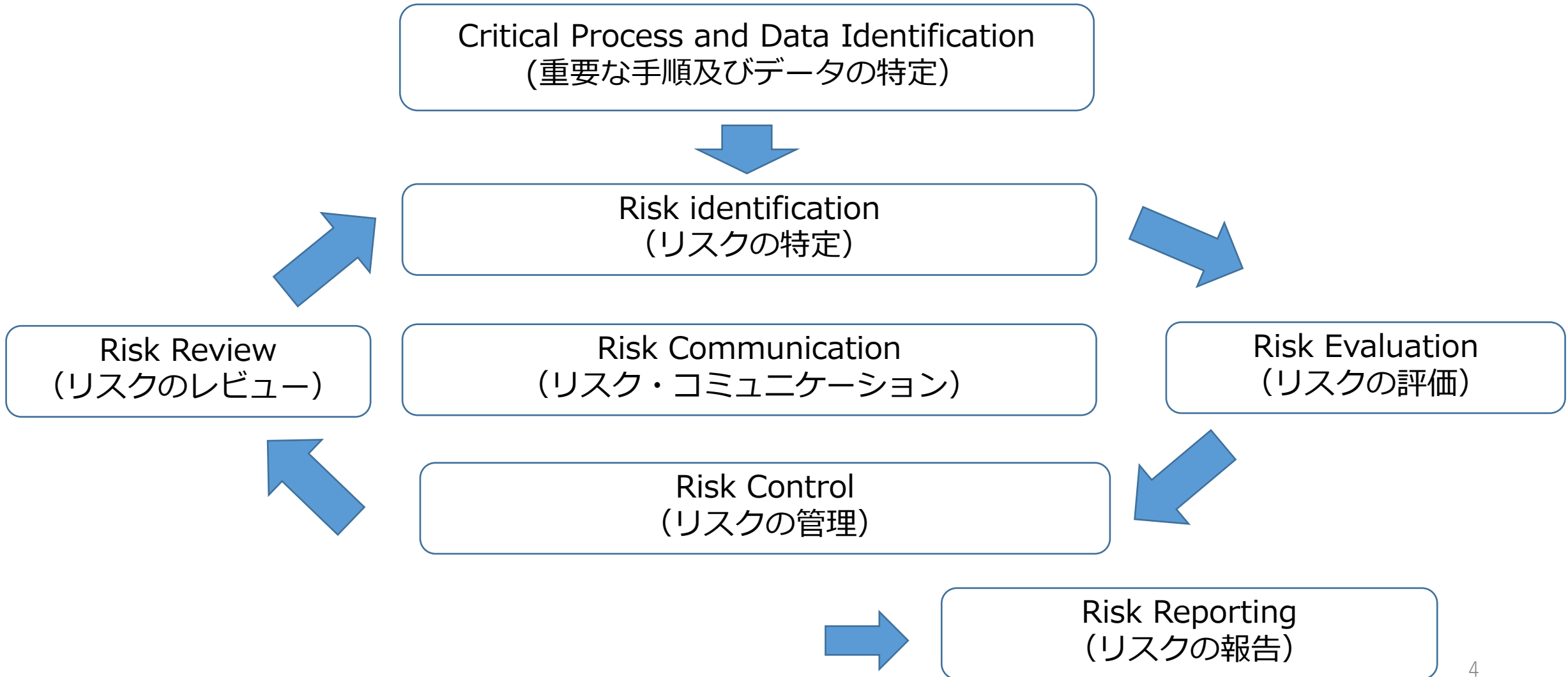
- 臨床研究の科学性と信頼性が確保されていると考えられる。
(試験の結論が信頼でき、普遍性・再現性があること)
- つまり、エラーや不備をまったく含まない完璧なものではなく、たとえ意思決定の後にエラーや不備が発見されたとしても、すでに行われた意思決定を変更する必要がないデータにすることである。

臨床研究データの流れと品質管理活動

CRF: Case Report Form
SDV: Source Data Verification



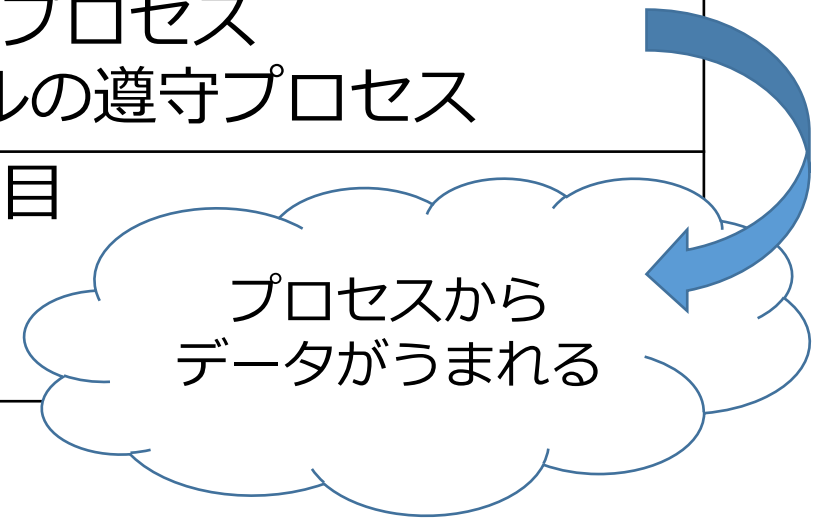
品質マネジメント(QM) -ICH-E6(R2)- リスクに基づくアプローチを利用する



Critical Process and Data Identification

- Critical = 「決定的に重要な意味を持つ」
- 不備があると、研究結果の結論が変わる、あるいは被験者の人権、福祉、安全性が大きく損なわれるデータやプロセス

Critical Process	主要評価項目・副次評価項目を収集するプロセス 被験者の安全性を担保するプロセス 倫理・法規制等/プロトコルの遵守プロセス
Critical Data	主要評価項目・副次評価項目 安全性情報 適格性



リスクの特定：リスクの定義

リスクとは

- もしそれが発生すれば、これから遂行しようとするプロジェクトの目的に対して影響を与える不確実な事象あるいは状態のこと
- 重要な手順やデータに大きな影響を与えるリスクを特定する。

リスクの分析

- リスクの特性を理解し、レベルを決定する。

特定したリスクに対して

『うまくいかない可能性はどれくらいか』

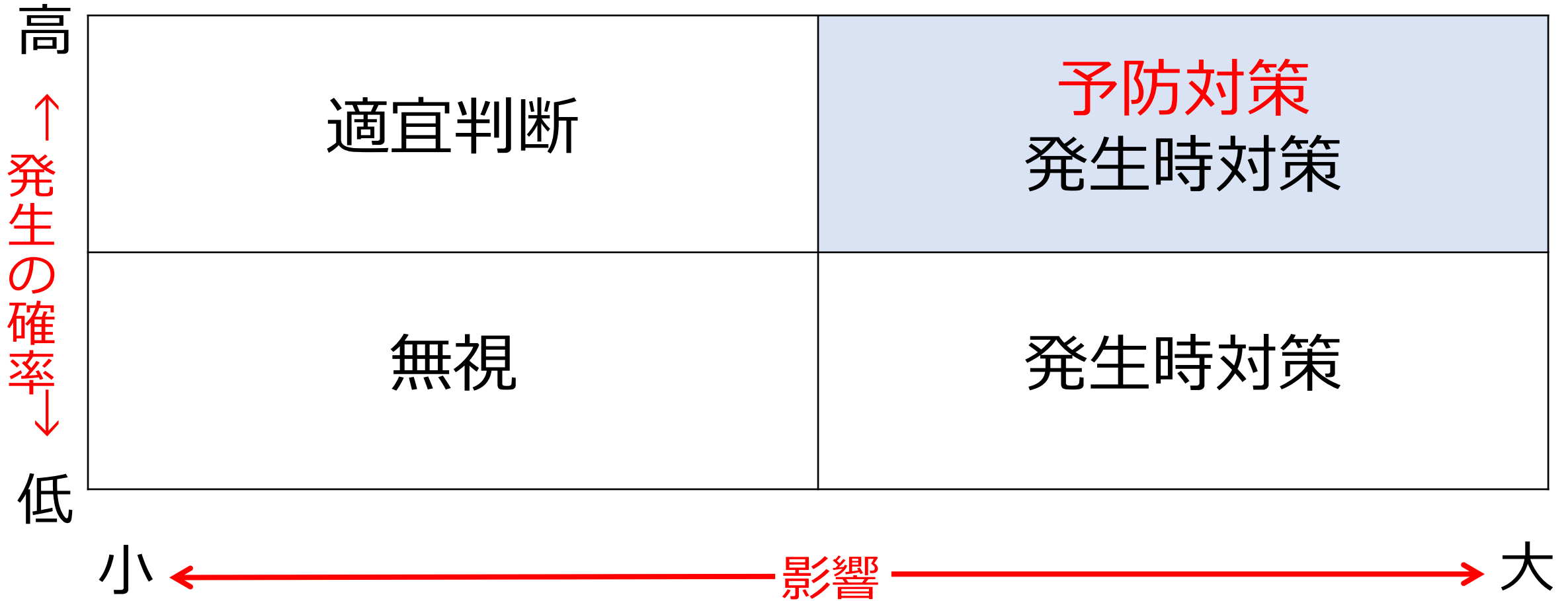
⇒発生頻度（起こりやすさ）

『うまくいかなかった場合、どんな結果となるのか？』

⇒インパクト（重大さ）

を考え、そこにリスクの見つけにくさ（検出困難度）も加えて、それぞれのリスクの高さを定性的または定量的に決定する。

リスクの発生確率と影響



リスクの発生原因の特定

- 根本原因の追求
 - リスクを回避するための対策を講じるため、リスクが発生する原因について分析する
 - 真の原因（根本原因）を分析するため、なぜ、なぜを繰り返す。

リスク対策：リスクコントロール

- 分析した真の原因をもとに、リスク回避策、リスク低減策、リスク発生の早期検出、状況を管理する策を検討する。
- 回避：リスクに関わる事象との関係を絶つ
 - 「リスクのある課題を開始しない」
 - 「リスクのある新方式を採用しない」
- 軽減：リスクの影響を低減する
 - 試験実施計画書、組み入れ基準等のレビューを十分に行うことで、症例が集まらないリスクの発生確率を低くすること
 - 追加試験の実施などのリスクの損失金額を低くすること

ICH-E6 (R2) 5.20.1 Noncompliance (不遵守についての原因分析、CAPA実施)

CAPA : Corrective Action, Preventive Action 是正処置及び予防処置

- 臨床試験は複雑であり、100%完全であることは不可能
- より完全に実施していくような体制を構築すること、不遵守等があった場合、改善および再発防止策を講じることが重要
- 被験者の保護/試験結果の信頼性に重大な影響を与える（可能性も含む）不遵守が発生した際、根本原因分析（Root Cause Analysis）と適切な是正措置・予防措置（Corrective Action & Preventive Action）を実施

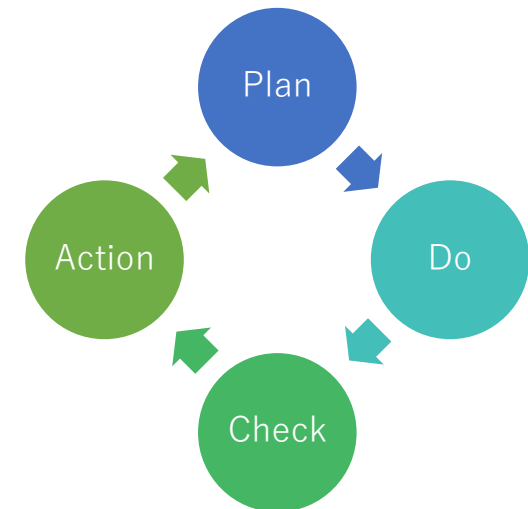
ICH-E6 (R2) 5.20.1 Noncompliance (不遵守についての原因分析、CAPA実施)

CAPA : Corrective Action, Preventive Action 是正処置及び予防処置

- 対策は必ず「是正」と「再発防止」の観点から
- 是正措置
 - 発生している事象・問題を速やかに取り除く
- 予防措置
 - 発生した問題の原因究明
 - その問題は氷山の一角という認識 (ハインリッヒの法則)
 - 類似の問題を探索して対策をとる
 - 対策の効果を長期間のデータで確認する
- 過去の事例分析、データ分析から「未然防止」への取り組み

リスクの見直し

- 臨床試験開始前（準備段階）で実施すればリスクアセスメントが終わるということではない。
- 開始前に十分な検討をして、リスクアセスメントを実施しても、事前に特定出来なかったリスクあるいは想定以上の頻度やインパクトのあるリスクが検出されることがある。
- その際は何度でもリスクを再評価し、予防措置を講じてリスクマネジメントのPDCAサイクルをまわしていく必要がある。



症例採否とデータの取り扱い

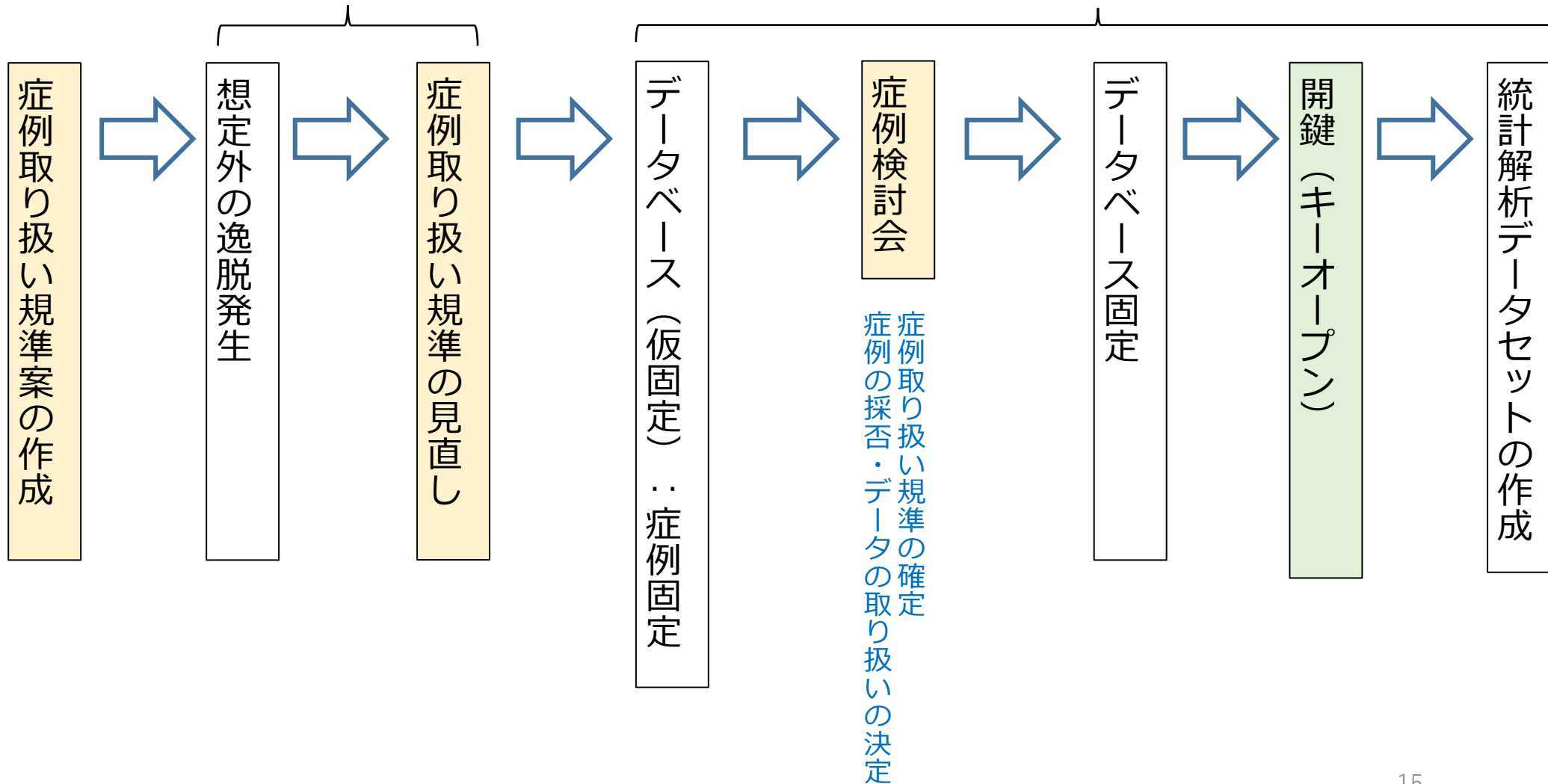
- 計画通りに実施できなかった症例や観測値の取り扱いを検討するために、「症例取り扱い規準（案）」を作成する
- 症例取り扱い規準（案）は、本来は実施計画書に記載されるべきものだが、計画書を補完するものとの位置づけで作成しているのが実際
- 全症例を対象にするべき
 - 同じ状況であっても、規定した理由や逸脱の状況によって、採否や取り扱いは変わる⇒逸脱理由を詳細に記録する。
 - 例)
 - 併用禁止薬剤を使用した症例の採否
 - 服薬遵守違反の症例の採否
 - 許容範囲外の検査データの取り扱い など

データの取り扱いに関する流れ

計画

研究の実施

研究のまとめ

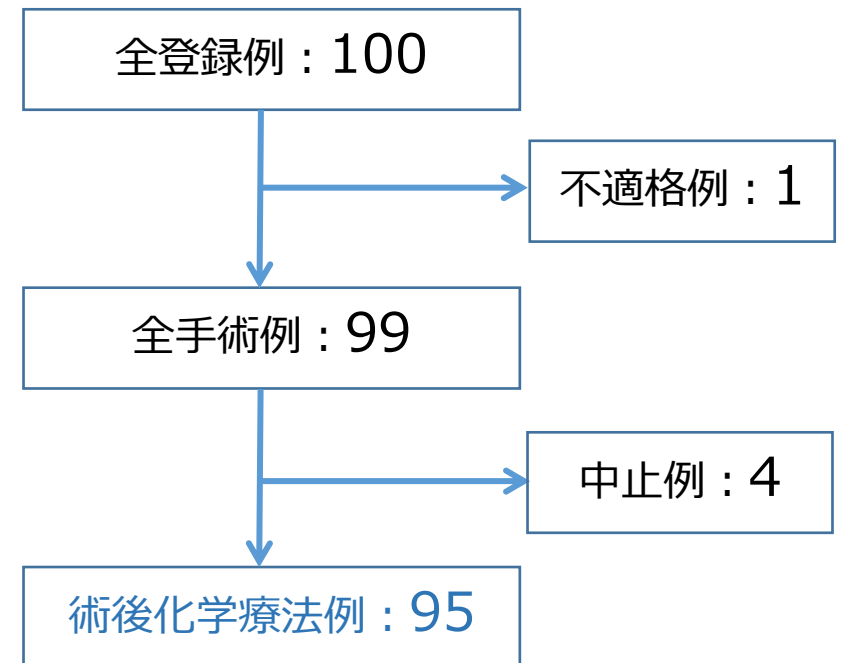


ICH-E9ガイドライン

臨床試験のための統計的原則

V. データ解析上で考慮すべきこと

- 5.2 解析対象集団
 - 5.2.1 最大の解析対象集団
 - Full Analysis Set: FAS
 - 5.2.2 治験実施計画書に適合した対象集団
 - Per Protocol Set: PPS
- 5.3 欠測値と外れ値



ICH-E9ガイドライン

臨床試験のための統計的原則



ICH E9 (臨床試験のための統計的原則)

5.2 解析対象集団

<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>

- 「中間事象」とは記載されていないが、
 - 解析を損なうと予想される実施中の変則的な事例のすべて（様々な種類のプロトコル違反、試験治療の中止、欠測値を含む）を最小にするための手続きも明記すべきであり、そのような問題の発生頻度を少なくする方法、データ解析中に起こる問題への対処方法を考慮しておくべき
- ITT(Intention-to-treat)の原則で対応できるだろう、
 - ランダム化が行われた全被験者を主要な解析に含めるべき
 - 結果を得るためにランダム化が行われた全被験者を完全に追跡することを必要とする
 - 実際には難しいので、「最大の解析対象集団」というITTの原則に可能な限り完全に近づけた解析対象集団を表す

5.2.1 最大の解析対象集団： Full Analysis Set: (FAS)

ランダム化が行われた全被験者

ランダム化が行われた被験者を最大の解析対象集団から除外することになる状況は限られている

- 主要な登録基準を満たしていない場合（適格基準違反）
- 試験治療を一回も受けていない場合
- ランダム化後のデータがない場合

など

※最大の解析集団から被験者を除外する理由の詳細は、個々の試験の状況に合わせた適切な方法により、割付を明らかにする前にすべて明確にし、文書として記録すべきである。

ICH-E9ガイドライン

臨床試験のための統計的原則

• 5.2.2 治験実施計画書に適合した対象集団 : Per Protocol Set: PPS

- 「治験実施計画書に適合した」対象集団は、最大の解析対象集団の被験者のうち治験実施計画書をより遵守している一部。
 - 以下のような基準から特徴づけられる。
 - (i) 事前に定められた最低限の試験治療規定を完了していること
 - (ii) 主要変数の測定値が利用可能であること
 - (iii) 登録基準違反などの重大な治験実施計画書違反がないこと
 - 治験実施計画書に適合した対象集団から被験者を除外する理由の詳細は、個々の試験の状況に合わせた適切な方法により、割付を明らかにする前にすべて明確にし、文書として記録すべきである。
- 治験実施計画書に適合した対象集団を作り出すために被験者を除外しなければならないような問題及びその他の治験実施計画書違反は、十分に把握し要約すべきである。
 - 試験治療の割付間違い、禁止薬剤の使用、低い服薬遵守状況、追跡不能及び欠測値など
- 試験治療グループ間で、これらの問題の発生頻度及び発生時間のパターンを評価することはよい対処法である。

ICH-E9ガイドライン 臨床試験のための統計的原則



ICH E9（臨床試験のための統計的原則）

5.2 解析対象集団

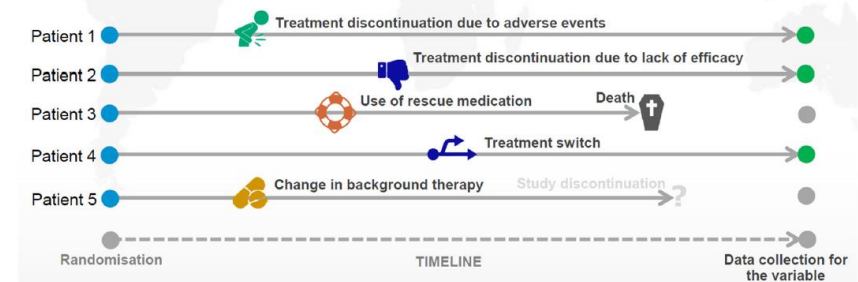
<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>

- 「中間事象」とは記載されていないが、
 - 解析を損なうと予想される実施中の変則的な事例のすべて（様々な種類のプロトコル違反、試験治療の中止、欠測値を含む）を最小にするための手続きも明記すべきであり、そのような問題の発生頻度を少なくする方法、データ解析中に起こる問題への対処方法を考慮しておくべき
- ITT(Intention-to-treat)の原則で対応できるだろう、
 - ランダム化が行われた全被験者を主要な解析に含めるべき
 - 結果を得るためにランダム化が行われた全被験者を完全に追跡することを必要とする
 - 実際には難しいので、「最大の解析対象集団」というITTの原則に可能な限り完全に近づけた解析対象集団を表す



中間事象（intercurrent event）

- 治療開始後に発現し、変数を観測できなくする又は変数の解釈に影響を与える事象
 - 治療不遵守、治療の中止(有害事象、有効性不足)、代替治療の使用(レスキュー治療など)、転居、死亡などの終末事象、など



欠測とは異なり、中間事象によっては以降の評価時点でデータの測定が可能
 （そのデータは解析に利用する？/利用しない？）
 死亡といった中間事象の後では、データの測定は不可能

大阪大学大学院医学系研究科 飛田先生の「研究立案時における統計の支援」より引用

いつ、発生したのか？ なぜ、発生したのか？ 試験治療との関係は？ 主要評価項目への影響は？
 中間事象以降の評価時点のデータは存在するか？

ICH-E9ガイドライン

臨床試験のための統計的原則



ICH E9（臨床試験のための統計的原則）

5.3 欠測値と外れ値

<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>

• 欠測値は臨床試験で偏りを起こし得る代表的な原因

- データ収集及びデータマネージメントに関しては、プロトコルに記載された項目を全て収集するように努力すべき
- 欠測データを扱う適切な方法が事前にプロトコルに記載されていれば、妥当とみなせる

• 欠測値に対処する方法

- 普遍的に適用可能と薦められる方法はない
- 対処する方法により解析結果がどの程度変わり易いかを検討すべき ⇒ **感度解析**



ICH E9（R1）

臨床試験におけるestimandと感度分析

<https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495170164&Mode=0>

- データ収集や欠測値を取り扱う解析方法などによって、治療効果を推定する/できる方法が複数想定される
 - データ収集方法や欠測データを含む解析手法などによって、推定される治療効果が決められることがあり、試験の目的と推定される治療効果の間に潜在的な不整合が生じることがあった
- ↓
- E9（R1）ガイドライン
 - 試験の目的と推定される治療効果との整合を明確化
 - 臨床試験で知りたい治療効果（**estimand**）を設定し、どのように解析していくか、**フレームワーク**を提案

大阪大学大学院医学系研究科 飛田先生の「研究立案時における統計の支援」より引用

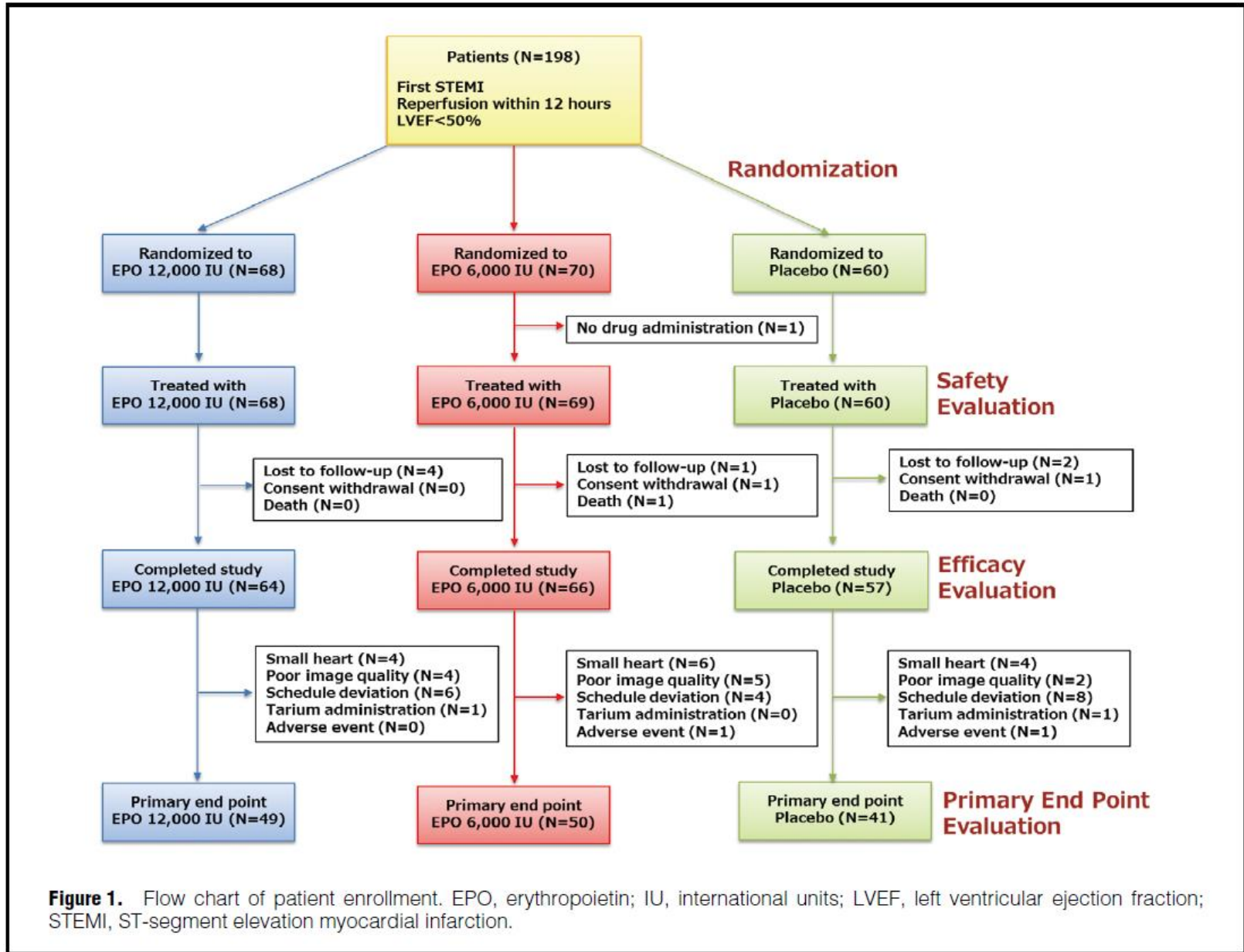
欠測値：生じた理由？ 評価に影響するかどうか？ 欠測値に対して補完するのか、しないのか？
外れ値：生じた理由？ 医学的にも正当かどうか？ 評価に影響するかどうか？

症例検討会用資料の例

- 対象外疾患症例
- 試験治療等未実施症例
- 死亡症例
- 有効性データが全くない症例
- 安全性データの全くない症例
- 実施計画書からの逸脱
 - 不適格例
 - 選択基準違反、除外基準違反
 - 中止基準違反例
 - 規定治療違反例
 - 併用薬剤・併用治療違反例
 - 評価データ不完備例
 - GCP違反例
 - 規定治療の中止
 - その他
 - 来院スケジュールのズレなど

事例から学ぶ：EPO試験を題材に

- データ取り扱いの検討が必要な事例をあげます。
- 検討を行うためにはどのような情報が必要でしょうか。
- どの解析対象集団として、採用できるか否か。
 - 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS)
 - 治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set: PPS)
 - 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set: SAS)
- 重大な逸脱か否か。 など、一緒に考えてみましょう。



FAS: Full Set Analysis

SE: Safety Evaluation

EE: Efficacy Evaluation

PE: Primary End Point Evaluation

Figure 1. Flow chart of patient enrollment. EPO, erythropoietin; IU, international units; LVEF, left ventricular ejection fraction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

治療開始前の中止

起こった事象

症例登録⇒薬剤割付⇒投与前に、2枝病変であることが判明。
「除外基準1) 梗塞責任病変以外に血行再建術を要する病変を有する患者」に該当するため、中止とした。

- 薬剤割付後に除外基準に抵触していることが判明した場合、本症例のデータはどのように取り扱うのがよいか？
- 最大の解析対象に含める？除外する？
 - 含めるか、除外するか。その判断に至った理由は？
- もし、本事象が投与後に判明した場合、症例の取り扱いが変わるか否か。

実際の対応

治療開始前の中止

起こった事象

症例登録⇒薬剤割付後に割付された薬剤を破損した。
再度、新しい被験者識別コードを付与し、再登録にて割付実施。

- 薬剤破損時の対応は、事前に想定されていたことでしょうか。
- 最初に登録された症例情報の取り扱いはどうしますか。

実際の対応

検査・観察項目の不完備

起こった事象

RI検査室の工事のため、試験薬投与後4-7日の間にシンチできず。
投与翌日に研究責任者が継続を困難と判断し、試験中止。
6か月後のデータなし。

- 試験薬を投与しているが、主要評価項目のベースライン評価の値が欠測。（重大な逸脱か否か）
- ベースライン情報は取得できなかった場合、主要評価項目のもう一時点の測定はしたほうがよいのか、否か？
- 本症例は、FAS、SE、EE、PE、それぞれの解析対象集団として採用されるか否か。
 - 採否を決定する場合の議論ポイントは？

実際の対応

検査・観察項目の不完備

起こった事象

6ヶ月後のアデノシン負荷心筋シンチ中に低血圧を起こし、RI検査を中止した

- 投与6ヶ月後の心筋シンチの値が欠測することは本研究の結果にどのような影響を与えるか。
(重大な逸脱か否か?)
- データ取り扱いを検討するためにどのような情報をDMとしては収集しておくほうがよいか。
 - 本事象は予見可能な欠測か否か。
- 本症例は、FAS、SE、EE、PE、それぞれの解析対象集団として採用されるか否か。
 - 採否を決定する場合の議論ポイントは?

実際の対応

検査・観察項目の不完備

起こった事象

6ヶ月後の心筋シンチが大幅に遅れた。

- 大幅に遅れた？（重大な逸脱か否か？）
 - この報告を受けたDMはデータ取り扱いのために、どのような情報を集めますか？
- 6ヶ月後の心筋シンチは主要評価項目を評価するために必要なデータである。
 - 評価時期は遅れたがデータは存在する。この場合、このデータはどう取り扱うのか。採用？不採用？
- 本症例は、FAS、SE、EE、PE、それぞれの解析対象集団として採用されるか否か。
 - 採否を決定する場合の議論ポイントは？

実際の対応

規定治療違反症例

起こった事象

再灌流から投与までの経過時間が6時間超過（10時間25分）した。
本試験では、経カテーテル的インターベンション治療成功後6時間以内に試験薬と生理食塩水を混入したものを静脈内に1分以上かけて単回投与することが規定されている。

- なぜ超過したのか？
 - 理由は？
- 規定治療の4時間25分超過の本試験治療への影響は？
 - 臨床的には？本研究の目的を達成するうえでは？
- 本症例は、FAS、SE、EE、PE、それぞれの解析対象集団として採用されるか否か。
 - 採否を決定する場合の議論ポイントは？

実際の対応

規定治療違反症例

起こった事象

再灌流から投与までの経過時間が6時間超過（6時間2分）した。

本試験では、経カテーテル的インターベンション治療成功後6時間以内に試験薬と生理食塩水を混入したものを静脈内に1分以上かけて単回投与することが規定されている。

- なぜ超過したのか？
 - 理由は？
- 規定治療の2分超過の本試験治療への影響は？
 - 臨床的には？科学的には？本研究の目的を達成するためには？
- 本症例は、FAS、SE、EE、PE、それぞれの解析対象集団として採用されるか否か。
 - 採否を決定する場合の議論ポイントは？

実際の対応

まとめ

- 臨床試験は複雑であり、100%完全であることは不可能である。
- 計画時により完全に実施していくような体制を構築すること（QMS）などしっかりと準備し、リスクに基づくアプローチを利用して、データ収集に努める。
- どんなに準備しても試験実施計画書からの逸脱は生じる。
- 逸脱等があった場合、改善および再発防止策を講じること（CAPA）が重要である。
- 当該研究の目的を常に意識する。
 - 目的を達成するためにどのような解析を最終的に行うのか。
 - 収集するデータは適切な解釈ができる信頼性が担保されたデータになっているか
- 逸脱等が生じた場合は状況を適切に判断できる材料を集めることに努め、データ取り扱いの議論に備える。
- データの取り扱いは、試験の目的（estimand）によって変わる。
 - 何となく、別の試験でこうやったからとか、型にはまった考え方ではなく、試験の目的を理解し、データが果たす役割や意味を自ら考え、集めた情報を元に議論を行うよう努める。