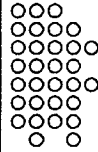


## DM業務とその役割

慶應義塾大学医学部  
クリニカルリサーチセンター  
友次直輝



## 講義の目的および対象

- データマネジメント(以下、DMとする)の最も基礎となるDM業務の全体的な概念や役割を知ること
  - DM業務とは何か?
  - DM業務の役割とは何か?
- 主に、大学や病院のデータセンターにおける初級データマネージャーが対象
  - およそ経験が3年未満

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

2

## 臨床試験の種類

- 臨床研究
  - 医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、もの(個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。)をいう。
    - 臨床研究に関する倫理指針
- 治験
  - 当該治験薬の有効性と安全性を確認する
  - 治験薬の承認申請が目的
    - 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

3

## 臨床試験の品質 ～2段階の切り口

- 臨床試験そのものが適切に計画実施されること
  - 臨床試験の品質
- 臨床試験データが適切に集計・解析されること
  - 臨床試験データの品質



Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

4

## DM業務の目的

- 臨床試験データの品質保証
  - 臨床試験の実施に際し、正確なデータを収集し、そのデータの品質を保証する
  - 正確なデータを迅速に統計解析者に引き渡し、品質の高い臨床試験成績の評価を行うことに寄与する



Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

5

## DM業務とは何か?(1-1)

- データの品質保証
  - 臨床試験のデータを計画的に収集し、データの品質管理を行い、最終的にデータの品質保証を行う業務
    - データは、正しく収集・入力が行われているか?
    - 試験全体の目的に合致しているか?
    - 解析計画に合致しているか?
- スピード(スケジュール)
- コスト

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

6

## DM業務とは何か？(1-2)

- データが入っていればなんとかなる？
- 大きな間違い！
  - 日付データを集計したい
    - 「～年ごろ」の入力法は？
    - 部分日付を許容するのか？
  - スコア化したデータで解析したい
    - そのスコアはバリエーションされていますか？
  - ステロイド剤の用量で層別解析したい
    - どれがステロイド？
    - プドニン換算では？
    - 服用開始日、服用終了日のデータは？
    - 服用率のデータは収集していますか？



Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

7

## DM業務とは何か？(2)

- データの品質管理
- スピード(スケジュール)
  - データベースロック期限
    - Final Draft ProtocolからFPI (First Patient In)までの日数
    - LPO (Last Patient Out)からDBL (Data Base Lock)までの日数
  - プロセスごとの規定日数
- 進捗管理
  - 症例エントリー、入力、クエリー解決など
- コスト

Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

8

## DM業務とは何か？(3)

- データの品質管理
- スピード(スケジュール)
- コスト
  - 予算の制限
    - 研究費・開発予算
  - 人的リソースの制限
    - ヘッドカウント、経験者の確保
  - スペースの制限
    - 資料保管、保存期間、安定性、セキュリティなど

Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

9

## DM業務とは何か？(4)

- 3つの要素が互いに影響しあっている
  - データの品質管理
  - スピード(スケジュール)
  - コスト
- データ品質をやみくもに向上させると・・・
  - 当然コストが上昇
  - スケジュールにも影響の可能性
  - バランスが大事！



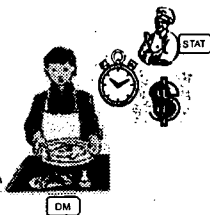
Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

10

## DMと料理の共通点？

- レストランでの料理の仕込みに似ている！
- 注意していること
  - 事前の打ち合わせ
  - 食材の品質は良いか
  - 必要な食材が揃っているか
    - 目的に達しているか
  - 味は店の基準を満たしているか
  - お客様に10分以内で出せるか
  - 費用は予算内か
  - 事前に準備することは万全に行き届いているか
  - もっと良いプロセスはないか



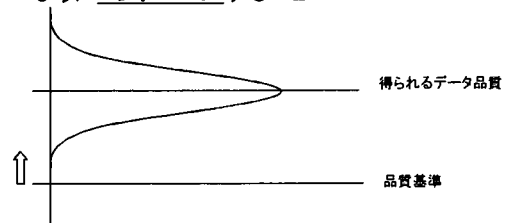
Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

11

## 品質管理(QC)

- 得られるデータ品質の下限が品質基準を上回るようにコントロールすること



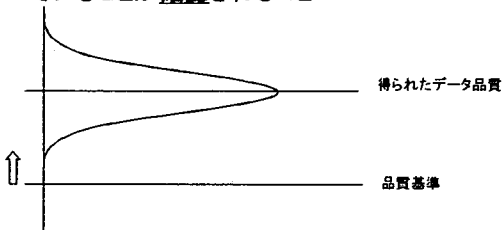
Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

12

## 品質保証(QA) (1)

- 得られるデータ品質の下限が品質基準を上回っていることが確認されること



Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

13

## 品質保証(QA) (2)

- 予め決められたプロセスに従って、業務が行われ、かつ品質基準を満たしていることを確認
  - 品質基準を満たしているからと言って、高品質とは限らない
  - エラーがある場合は、どのように対処したかが大事
    - 記録を必ずとる
    - 隠ぺいは最悪
  - 品質保証を行うために品質管理を行っている
- DMが実施
  - 試験終了時までには、監査担当者ではない

Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

14

## DMの顧客

- ISO9000
  - 顧客満足度
  - 監査は、顧客に代わって品質保証を行うこと
    - 監査のタイミング
- 臨床試験データの顧客
  - 統計解析者
  - 臨床家、研究者
    - 現場の医師
    - 患者
  - 規制当局



Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

15

## 治験と臨床研究のDM

- 治験
  - 製薬会社: データの質、量、スピードともに最高レベル
    - GCP
- 病院、アカデミアのデータセンターには製薬会社のような人的・金銭的リソースがない
  - 求められるデータの質やスピード、データ量ともに製薬会社の治験には遠く及ばない
    - 製薬会社と同じように考えては破たん
    - 現実的な分析とバランス感覚が大切



Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

16

## 10 minutes break



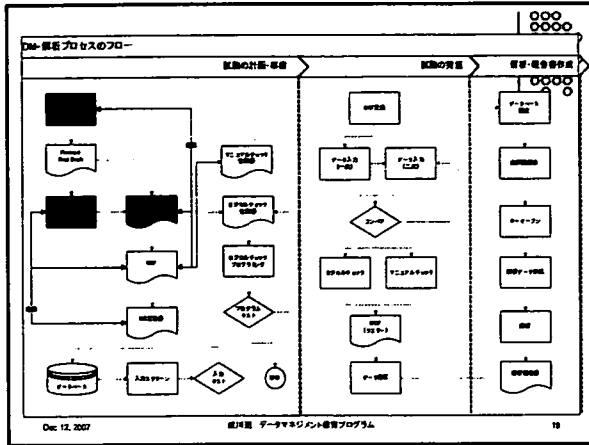
## 標準化されたプロセス

- 品質管理を行うためには、プロセス管理が必須
  - SOP
    - 全試験対象、最大公約数的
    - 臨床研究の場合には注意が必要
  - DM計画書
    - 固有試験対象、補完的
    - 品質基準を決定
- 必要なのは、誰がやっても品質が品質基準を下回らないことが確保される手順
  - “匠の技”ではない
  - 第三者に示すことができることがポイント

Dec. 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

18



### DM計画書(1)

- 品質基準を決する
  - 各段階のプロセス内容を決定する
    - 様々な手段から適切な手法を選択する
    - 各試験に応じた条件を指定する
- 品質管理の方法
  - チェックの責任、手法、タイミング
- 標準プロセスとは異なるstudy specificなプロセスや手法

Dec 12, 2007 成川薬 データマネジメント教育プログラム 20

### DM計画書(2)

内容の一例

- 症例登録手順
- データ収集手順
  - CRF回収手順
- データベースシステム
  - データベース定義
  - データ入力手順
    - 電子データの入力
  - DCF発行手順
  - CRFレビュー手順
  - データ修正手順
- チェック仕様書
  - 目視チェック仕様
  - ロジカルチェック仕様
- プロトコル違反の分類
- DB固定・解除手順
  - DB固定の条件
- ブラインドデータ取扱い
  - ブラインドデータの特定
  - 盲検下レビュー手順

Dec 12, 2007 成川薬 データマネジメント教育プログラム 21

### DM計画書(3)

例)

- ある試験では、心電図データを電子的に受け取ることが計画されていた
  - データ通信の責任分担
  - 心電図機器の通信方法
  - データの受け入れ前のテスト計画
  - データ形式、構造定義書
  - データ受け入れの頻度、タイミング、手法
  - データチェックの頻度、タイミング、手法
  - ブラインドの有無

Dec 12, 2007 成川薬 データマネジメント教育プログラム 22

### データモニタリング(1)

- 試験実施中、事前の計画に従い随時行う点検をいう
  - プロセスそのもの
  - データクリーニングプロセス
  - データクリーニングプロセスの拡張
    - 症例毎のCRFレビューでは抽出困難な系統的エラーの検出、プロセス(システム)の欠陥の検出などを目的として実施する
      - 粗集計、散布図、ボックスプロット
      - データの修正理由
      - 抜き取り調査など

Dec 12, 2007 成川薬 データマネジメント教育プログラム 23

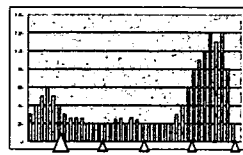
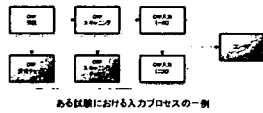
### データモニタリング(2)

- 治験依頼者は、治験に関連する全てのデータの信頼性とその適正な処理を保証するために、データ取扱いの各段階に品質管理を適用しなければならない
  - 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について (薬食審査発第0921002号平成18年9月21日)

Dec 12, 2007 成川薬 データマネジメント教育プログラム 24

## 各段階に・・・

- エラーの発生は、プロセスの各段階に起こる
  - エラーチェックをプロセスの各段階で入れる必要がある
  - 必要に応じて即カイゼン！
- 試験の最後にまとめてチェックは手遅れ！
  - 早期発見！
  - 早期軌道修正！



Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

25

## 標準化とは？

- CRFやDB構造を共通化すること
  - 共通モジュール(例)
    - Vital Signs
    - Adverse Event
    - Demographics
    - LAB
  - 試験横断的に共通モジュールを使用し、効率化を図ることにより、データ品質の向上を目的としている

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

26

## 標準化の意義

- 品質管理を効率的に行う上で、非常に重要
  - 実施すべきプロセスが明確になる
  - 組織内の共通理解が得られる
  - ノウハウの蓄積、作業者の習熟による効率化、信頼性の向上が期待できる
    - データベースや、プログラムの再利用
    - 集計・解析の標準化
  - 実践的なトレーニングが可能になる
  - コスト削減を期待できる

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

27

## DMIに求められる知識

- 臨床試験に関する知識
- 臨床医学
  - 対象疾患に関する基礎知識
  - 臨床検査値に関する知識
  - 臨床現場に関する知識
- 生物統計に関する基礎知識
- IT (Information Technology)に関する知識
- プロジェクト・マネジメントに関する知識
- 生命倫理に関する知識

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

28

## DMIに必要な能力(スキル)

- 一定の基準や、ルールを構築する能力
  - 緻密さ
  - 粘り強さ
  - 論理的思考能力
- 本質を見極め、大局的なバランスをとれる能力
  - あまりに重箱の隅をつくような考え方はNG
  - Over quality
- コミュニケーション、コーディネーション能力
  - 他部門との調整能力が必要
  - 英語

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

29

## 参考文献

- 臨床試験データマネジメント
  - 辻井敦; 医学書院
- データマネジメント概論
  - 前田 博; 医学統計研究会セミナー資料(未公表)
- 「治験データの信頼性」の検討 - CDMからの提案 -
  - 製薬協・統計DM部会; 医薬出版センター, 2003年
- 講義ノート lec9-10 臨床試験方法論-[DM/統計]-
  - 大津洋; UTOCW「臨床生命情報学(クリニカルバイオインフォマティクス)」

Dec 12, 2007

成川 謙 データマネジメント教育プログラム

30

## まとめ

- 臨床試験データの品質保証
  - 正確なデータを迅速に統計解析者に引き渡し、品質の高い臨床試験成績の評価を行うことに寄与する
  - ただし、品質・スピード・コストのバランスが大事
- 顧客の満足を実現するための技術
  - 最終的に何が目的であるかを見失わないこと

Dec. 12, 2007

成川啓 データマネジメント教育プログラム

31

- 本物の研究ほど、最後はデータの信頼性・品質が問われる



Dec. 12, 2007

成川啓 データマネジメント教育プログラム

32

セントラルDMに必要な婦人学入門  
 卵巣癌

埼玉医科大学国際医療センター  
 婦人科腫瘍科  
 藤原恵一

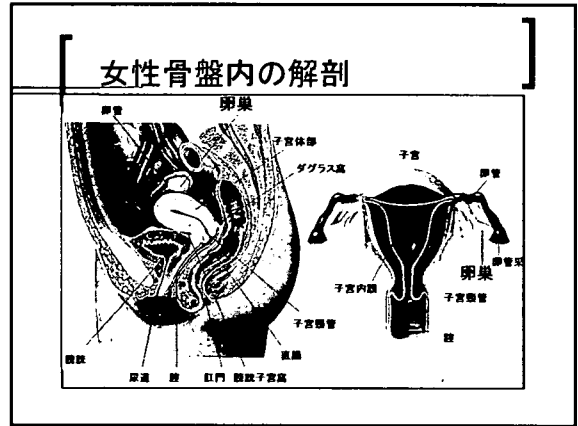
死亡数の年次推移  
 (死亡率人口10万対)

	1960	70'	80'	90'	95'	01'
卵巣	643	1129	2098	3279	3892	4154
	1.7	2.5	3.7	4.4	6.1	6.5
子宮	6708	6373	5465	4600	4865	5200
	21.3	15.1	9.5	7.4	7.7	8.1
乳房	1683	2486	4141	5848	7763	9654
	5.1	5.8	7.2	9.4	12.2	15.0

国民衛生の動向より

卵巣の解剖学的特徴

- 腹腔内臓器
- 骨盤底部にある
- 拇指頭大の小さな臓器



卵巣を構成する組織成分

- 上皮、間質 (卵巣を構築する組織)
  - 胚上皮(体腔上皮)
- 性索、間質(ホルモン産生)
  - 顆粒膜
  - 莢膜
- 胚細胞

これらそれぞれの組織から腫瘍が発生する

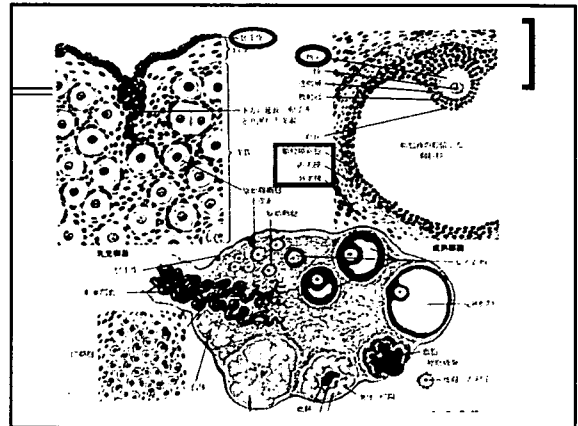




表1. 卵巣腫瘍の臨床病理学的分類

	良性腫瘍	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
上皮性・間質性腫瘍	漿液性嚢腫 粘液性嚢腫 明細胞腫 嚢性嚢腫 嚢腫腫瘍 (上記の各型) 嚢性乳頭腫 プレンナー嚢腫	漿液性嚢腫性腫瘍 嚢性嚢腫 (低悪性度腫瘍) 粘液性嚢腫性腫瘍 (同上) 明細胞腫 (同上) 嚢腫腫瘍 (上記の各型) 嚢性乳頭状腫瘍 嚢性嚢腫 (低悪性度腫瘍) プレンナー嚢腫 嚢性嚢腫 (低悪性度)	嚢腫性 (嚢腫) 嚢腫 嚢腫性 (嚢腫) 嚢腫 嚢性嚢腫 嚢腫腫瘍 (上記の各型) 嚢腫腫瘍 中胚葉性嚢腫 (ミューラー管嚢腫) 嚢腫腫瘍 嚢性プレンナー嚢腫 嚢性上皮嚢腫 嚢分化嚢腫
性索間質性腫瘍	嚢腫腫瘍 嚢腫腫瘍 嚢腫腫瘍 (高分化型) ライディック嚢腫腫瘍 [門腫瘍] 嚢腫腫瘍性嚢腫腫瘍	嚢腫腫瘍腫瘍 セルトリ・嚢腫腫瘍腫瘍 (中分化型) スクロイド腫瘍 嚢腫腫瘍 (分化不能型) ゴナドトロピン腫瘍	嚢腫腫瘍腫瘍 セルトリ・嚢腫腫瘍腫瘍 (低分化型)
胚細胞腫瘍	嚢腫腫瘍性嚢腫腫瘍 [嚢腫腫瘍] 嚢腫腫瘍性嚢腫腫瘍 嚢腫腫瘍腫瘍	嚢腫腫瘍腫瘍 (G) カルテノイド 嚢腫腫瘍性カルテノイド	嚢腫腫瘍腫瘍腫瘍 嚢腫腫瘍腫瘍 (嚢腫腫瘍腫瘍) 嚢腫腫瘍腫瘍 (嚢腫腫瘍腫瘍) 嚢腫腫瘍腫瘍 嚢腫腫瘍腫瘍性嚢腫腫瘍腫瘍 嚢腫腫瘍腫瘍 (G)
その他	嚢腫腫瘍性嚢腫腫瘍性嚢腫腫瘍腫瘍	嚢腫腫瘍 (嚢腫腫瘍)	嚢腫腫瘍腫瘍 嚢腫腫瘍腫瘍 (嚢腫腫瘍性) 嚢腫腫瘍腫瘍腫瘍

### 卵巣腫瘍

- 上皮性腫瘍 (Epithelial Tumor)
  - 悪性化したものを癌という
- 性索間質性腫瘍 (Sex Cord Tumor)
- 胚細胞性腫瘍 (Germ Cell Tumor)

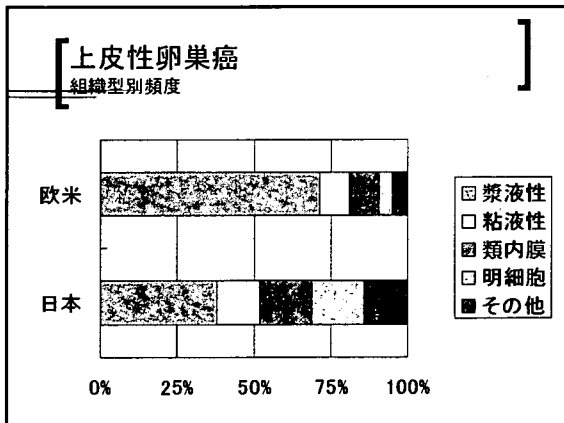
### 頻度

日本産科婦人科学会報告 229機関 合計 2203例

- 上皮性腫瘍 (Epithelial Tumor)
  - 2043例 (92%)
- 性索間質性腫瘍 (Sex Cord Tumor)
  - 7例 (0.3%)
- 胚細胞性腫瘍 (Germ Cell Tumor)
  - 130例 (5.9%)
- その他
  - 24例 (1%)

### 卵巣癌とは

- 卵巣癌: ミューラー管由来の組織の上皮に類似した形態をとる
  - 漿液性腫瘍 (卵管)
  - 粘液性腫瘍 (子宮頸管腺)
  - 類内膜腫瘍 (子宮内膜腺)
  - 明細胞腫瘍 (?????)
- 組織型によって化学療法に対する感受性が異なるが、現状では上皮性卵巣癌と総称して取り扱っている。



### 組織型とTC療法に対する奏効率

組織型	症例数	CR	PR	SD	PD	奏効率
漿液性	75	32	29	9	5	81%
類内膜	18	8	8	1	1	89%
粘液性	8	0	1	2	5	13%
明細胞	11	1	1	1	8	18%
その他	8	4	2	0	2	75%
合計	120	45	41	13	21	72%

Enomoto et al. ASCO 2005

### 【 卵巣癌罹患の危険因子 】

■ 年齢(高齢)	3倍
■ 北アメリカ、北ヨーロッパ在住	2~5倍
■ 高学歴、高収入	1.5~2倍
■ 白人	1.5倍
■ 産科的要因	
○ 未産	2~3倍
○ 早発月経	1.5倍
○ 遅発閉経	1.5~2倍
○ 不妊病歴	2~5倍
○ 経口避妊薬服用	0.3~0.5倍
○ 子宮全摘の既往	0.5~0.7倍
■ 卵巣癌の家族歴	3~4倍

### 【 卵巣癌の症状 】

- 早期癌
  - 無症状
- 進行癌
  - 腹部膨満
    - 腫瘍増大のため
    - 腹水貯留のため
  - 圧迫感

### 【 卵巣癌の診断 】

- 触診、内診
- 画像診断
  - 経腔超音波
  - CT, MRI, PET
- 腫瘍マーカー
  - CA125 (漿液性など)
  - CA19-9 (粘液性など)
  - CEA (転移性癌など)
  - AFP (胚細胞性腫瘍)

### 【 卵巣癌取り扱い上の問題点 】

- 生物学的特徴
  - 進行するまでほとんど無症状である
  - そのため、ほとんどが進行癌である
  - 広範囲に腹腔内に播種を伴う
  - 早期癌と思われても腹腔内の播種を伴うことが多い
  - 残念ながら有効な早期発見の手段がない
  - 肉眼的早期癌でも、高率に後腹膜リンパ節転移を伴う
- 確定診断は開腹手術による所見と組織診断による

### 【 卵巣癌の進行期 】

I期 癌が卵巣にとどまっている

IA 癌が片側卵巣にとどまっている。

IB 癌が両側卵巣にとどまっている。

IC 卵巣表面への癌組織の露出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性

II期 骨盤内への進展を認める

IIA 子宮および又は卵管への浸潤および又は転移

IIB 他の骨盤臓器への進展

IIC IIAまたはIIBの状態であるが、卵巣表面への癌組織の露出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性

III期 腹腔内への進展

IIIA 腹腔内臓器に顕微鏡学的な播種病変を認める。

IIIB 腹腔内への播種の病変を認めるがその最大径は2cmを超えない。

IIIC 2cm以上の播種の腹腔内進展および又は後腹膜又は腸骨リンパ節転移を認める。

IV期 遠隔転移を認める。細胞診陽性の胸水貯留例、肝実質転移例

KおよびIK 検査の基分類

被膜破綻	自然 (a)	手術操作 (b)
癌性腹水	洗浄液 (1)	腹水 (2)

### 【 卵巣癌のTNM分類 】

T1 癌が卵巣にとどまっている

T1A 癌が片側卵巣にとどまっている。

T1B 癌が両側卵巣にとどまっている。

T1C 卵巣表面への癌組織の露出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性のいずれかが認められる。

T2 骨盤内への進展を認める

T2A 子宮および又は卵管への浸潤および又は転移

T2B 他の骨盤臓器への進展

T2C IIAまたはIIBの状態であるが、腫瘍表面への癌組織の露出、被膜の破綻、癌性腹水、洗浄細胞診陽性のいずれかが認められる。

T3 腹腔内への進展

T3A 腹腔内臓器に顕微鏡学的な播種病変を認める。

T3B 腹腔内への肉眼的な播種の病変を認めるがその最大径は2cmを超えない。

T3C 2cm以上の播種の骨盤外進展を認める。

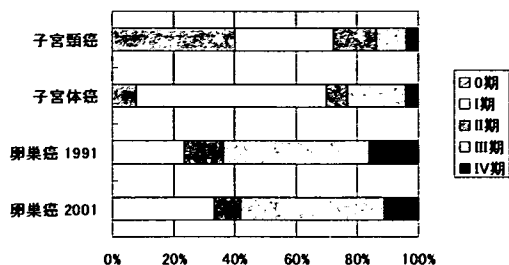
N0 所属リンパ節に転移なし

N1 所属リンパ節に転移あり

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

【婦人科がんの進行期分布】



【卵巣癌の治療】

- 早期癌
  - 手術=進行期決定
  - 化学療法=High risk例に対する補助療法
- 進行癌
  - 手術
    - Primary Debulking Surgery
    - Interval (Secondary) Debulking
  - 化学療法
    - 寛解導入
    - 補助
    - Neoadjuvant

【早期卵巣癌に対する基本術式】

- 術式
  - 単純子宮全摘
  - 両側付属器切除
  - 大網切除(Infracolic)
  - 骨盤リンパ節郭清
  - 傍大動脈リンパ節郭清
  - 虫垂切除?
  - 腹腔洗浄細胞診
  - 腹膜生検



【進行卵巣癌に対する治療法】

- 初回減量手術 (optimal) □ 化学療法
- 初回減量手術 (suboptimal) □ 化学療法 □ 中間減量手術 □ 化学療法
- 試験開腹 □ 化学療法 □ 中間減量手術 □ 化学療法
- 試験開腹 □ 化学療法 □ 二次減量手術

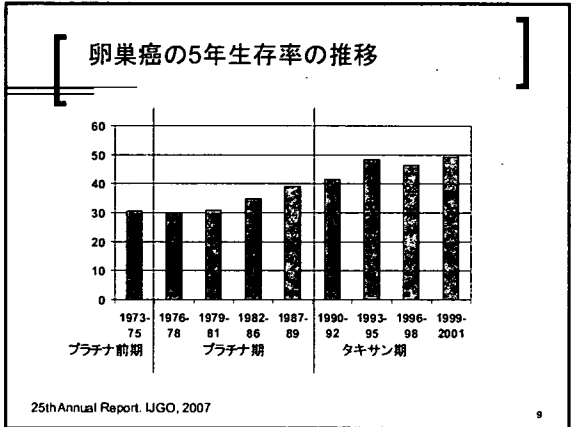
【卵巣癌に対する標準化学療法】

- Paclitaxel + Carboplatin
- Optimal 減量手術例に対しては腹腔内化学療法?

**【 卵巣癌の予後 】**

■ Ia	89.6%	■ IIIa	46.2%
■ Ib	86.1%	■ IIIb	41.5%
■ Ic	83.4%	■ IIIc	32.5%
■ IIa	70.7%	■ IV	18.6%
■ IIb	65.5%		
■ IIc	71.4%	■ 全体	49.7%

2006年 FIGO Annual Reportより



- 【 卵巣癌治療  
今後の課題 】**
- 早期発見
    - 新しいマーカー (Proteomics?)
    - 新しい画像診断法 (PET?)
  - 分子標的療法
    - Bevacizumab, VEGF-TRAP
  - 腹腔内化学療法
  - より低侵襲な手術方法の開発
  - 高度Debulkingが必要な症例の選択

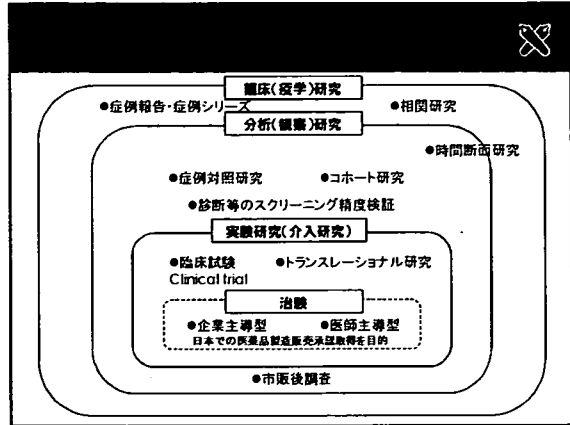
- 【 セントラルDMのための  
ワンポイント 】**
- 卵巣癌の進行期は詳細な手術所見を基に決定される
    - 手術所見と進行期の齟齬に注意
  - 進行卵巣癌の手術と化学療法のタイミングはバラエティーに富んでいる
    - プロトコルによっては中間期・二次的減量手術を禁止しているものもあるので、要注意

## 臨床試験概論

—臨床研究の種類と疫学的視点からみた試験デザインのポイント—  
(1) 記述疫学・観察疫学

慶應義塾大学医学部

武林 亨



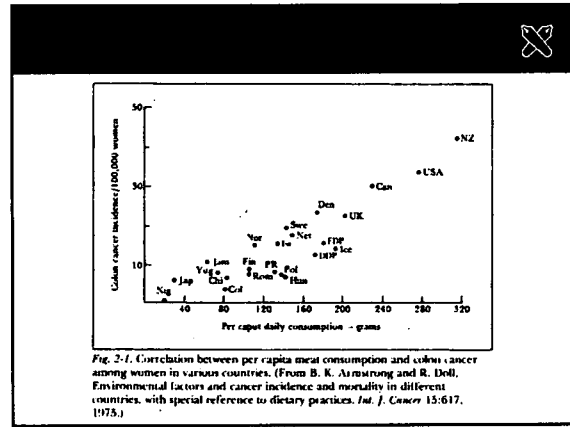
米国 Center for Disease Control and Prevention  
Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 1981年6月5日号

1980年10月～81年3月に、カリフォルニア州LAの3つの病院で、5人の若い男性がPneumocystis carinii肺炎で治療を受けた。5人はすべて活動的な男性同性愛者であった。診断は生検で確認されている。5人の患者はサイトメガロウイルス感染およびカンジダの粘膜感染の既往があるかまたは現在その病気に罹っている。

症例報告  
case report / case series

[症例1]以前の健康であった33歳の男性。2ヶ月の間、肝造酵素活性値の上昇、白血球減少症および尿中へのサイトメガロウイルスの検出を伴う発熱が繰り返された。カリニ肺炎と口腔粘膜のカンジダ症が出現。その後、治療(詳細略)にもかかわらず容態悪化。5月3日死亡。剖検では、腫瘍形成を認めない。

ウイルスの分離は、1983年5月 仏・パスツール研究所のモンタニエ、84年5月 米・NIH キーロ



Advantage

- 仮説の設定に有用(研究の第一歩)
- 時間、費用、手間はそれほど掛からない

Limitation

- 集団の平均曝露を代表し、個人の曝露と疾病の関係は不明
- 交絡因子のコントロールは不可(除く、時間断面)
- 関連の時間性(temporality)が確実ではない

EDITORIALS

**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

MAY 28, 1997

CCO-2 Inhibitors — A Lesson in Unexpected Problems  
Vol 357, No 22, pp 1721-1722, May 28, 1997

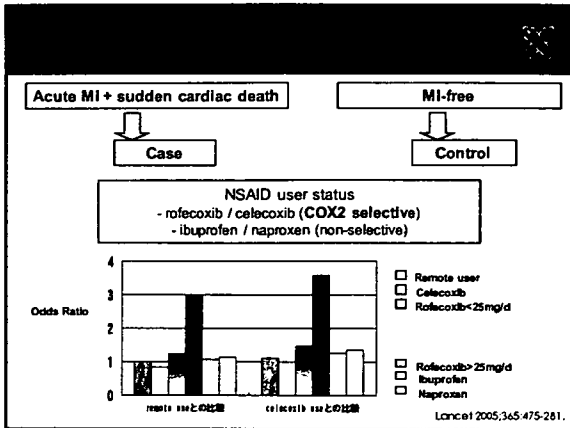
CCO-2 Inhibitors — Lessons in Drug Safety  
Vol 357, No 22, pp 1723-1724, May 28, 1997

Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention  
Vol 357, No 22, pp 1725-1730, May 28, 1997

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of the Risk of the Composite End Point of Death from Cardiovascular Causes, Myocardial Infarction, Stroke, or Heart Failure among Patients Who Received Celecoxib (200 mg Twice Daily or 400 mg Twice Daily) or Placebo.

Group	92	98	108	111	126
Placebo	185	181	176	171	165
Celecoxib, 200 mg	185	181	176	171	165
Celecoxib, 400 mg	185	181	176	171	165

The log-rank statistic of 3.73, which has one degree of freedom, was used to determine the P value.



対象者をoutcomeの有無で分類し、過去に通ってexposureの有無を調べる

Exposure: ?  
 Outcome (Disease): ?

Legend:  
 + : Incidence-case  
 - : Prevalence-case

【Advantage】  
 ・比較的短期間で実施可能  
 ・Outcomeがまれな場合にも適用可能  
 ・潜伏期間の長い疾患にも適用可能  
 ・複数のexposureについて検討可能

【Limitation】  
 ・Exposureがまれな場合にはサンプル数が莫大になる  
 ・Incidenceを計算不可  
 ・関連の時間性が確実でない場合がある  
 ・バイアスがおこりやすい

**Acute MI + sudden cardiac death** (Case) vs **MI-free** (Control)

NSAID user status:  
 - rofecoxib / celecoxib (COX2 selective)  
 - ibuprofen / naproxen (non-selective)

Potential risk factor:  
 - hospital admission, ER visit, drug prescription for cardiovascular disease

Notes:  
 ・AMI群を選ぶ際に、COX-2使用者のみ選ばれる  
 ・AMI診断時に、COX-2使用の有無を参考としている  
 ・調査者が、COX-2使用について明確的に質問  
 ・回答者（症例）が、自分の病歴はCOX-2使用のせいだと思ってる  
 ・他のAMIの危険因子が参考して見かけ上関連を示している

NSAID user cohort aged 18-84 in California HMO

**Acute MI + sudden cardiac death** (Case) N=8,143 vs **MI-free** (Control) N=31,496

Matching: 年齢・性別・居住地 (1:4)

NSAID user status:  
 - rofecoxib / celecoxib (COX2 selective)  
 - ibuprofen / naproxen (non-selective)

Potential risk factor:  
 - hospital admission, ER visit, drug prescription for cardiovascular disease

Nurses' Health study (USA)

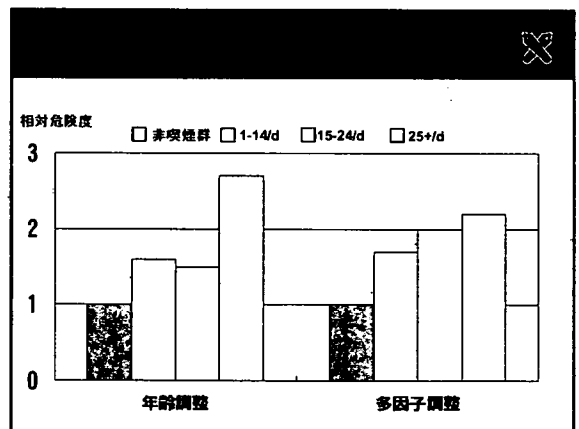
Cohort:  
 喫煙 (+) 8,898人  
 喫煙 (-) 14,038人

12 years follow-up  
 追跡率 >90%

加齢黄斑変性 (AMD)

RR =  $\frac{I_{exp+}}{I_{exp-}}$

12年間の追跡期間におけるAMDの発症率 (incidence) を2群で比較する



対象者を原因exposureの有無で分類し、経時的に結果outcomeの発生を観察する

Exposure +                      Disease ?  
 -                                      ?

前向きコホートprospective                      後向きコホートretrospective

【Advantage】

- 関連の時間性が担保される
- Incidence症例を捉える
- 前向きでは、選択によるバイアスは小さく抑えられる
- 複数の「outcome」(疾病)について検討可能
- 曝露Exposureがまれな場合にも適用可能

【Limitation】

- Outcomeがまれな場合には、サンプル数が莫大になる
- 前向きでは、時間・費用・手間がかかる
- 後向きでは、過去の情報の確認が必要となる
- 追跡率が低いと、選択バイアスになる

2群間で追跡率が高くなり、喫煙群でより多くAMD患者が診れる

- 追跡率が低い (<80%)
- AMD診断時に、喫煙歴を参考にしている
- 2群間で年齢構成が異なる
- サンプルサイズが不十分でデータのばらつきが大きい

Cohort: 喫煙(+) 8,898人                      12 years                      追跡率 >90%                      加齢黄斑変性 (AMD)

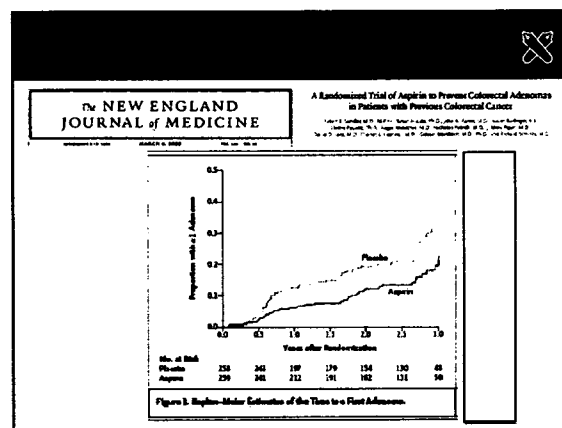
Nurses' Health study (USA) 喫煙(-) 14,038人                      12年間の追跡期間におけるAMDの発症率 (incidence) を2群で比較する                      RR =  $\frac{Exp +}{Exp -}$                       AMD

### 臨床試験概論

臨床研究の種類と疫学的視点からみた試験デザインのポイント  
 (2) 介入研究・臨床試験

慶應義塾大学医学部

武林 亨



N=719 colon cancer+, 30-80y/o

N=635 (88%)

N=84  
 12 not compliant  
 22 unwillingness  
 25 ineligible  
 18 side effect  
 7 unknown

aspirin群(325mg) N=317                      placebo群 N=318

N=20  
 10 ineligible  
 8 withdraw consent  
 2 never started

Colonoscopyによる介入効果の評価

Endpoint  
 Primary: detection of adenoma in large bowel  
 Secondary: % of >=1 adenoma

Data monitoring board                      Safety monitoring board

- 前向きコホート研究と同じ種類:ただし、exposure statusは研究者により割り付けられる
- 「対象者の状態のある側面を意図的に変更させるための研究である。例えば、予防または治療計画を導入し、仮説上の関連を検証するための研究。(疫学辞典)
- 介入の内容: 疾病予防や予後の改善に有利に作用する方向に目的とする要因への曝露状態を変更する。
  - 例1: 血中コレステロールを下げるような食事指導で冠疾患の発生率を下げる事が可能か?
  - 例2: 服薬が従来の薬より優れているか?
- 実験疫学(Experimental epidemiology)ともいう。

臨床試験(clinical trial)

- 患者を対象とした介入研究。薬剤の治療効果、手術の効果などを評価する。

野外試験(field trial)

- 対象者が目的とする疾患に罹患していない者、すなわら患者ではないことが臨床試験と異なる。疾病予防のための生活習慣の改善、検診、予防接種などの効果検証を行う。

一次予防試験(primary prevention trial)

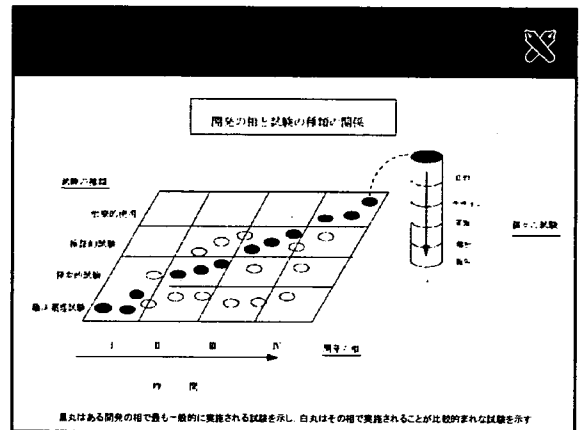
- 化学予防試験 Chemoprevention trial

地域介入研究(community intervention trial)

- 介入の対象が個人単位でなく地域単位の場合をいう。

試験の種類	試験の目的	試験の例
第Ⅰ相試験	安全性評価 薬物動態、薬力学的特性 薬物代謝と薬物相互作用の調査 薬物毒性の評価	安全性試験 薬力学的試験 薬物相互作用試験
第Ⅱ相試験	臨床試験に対する患者の適格性 他の試験のための有効用量の推定 効果的試験のデザイン、エンドポイント、試験の期間を定めること	比較試験 比較試験のための患者選別 比較試験のための患者選別 比較試験のための患者選別 比較試験のための患者選別
第Ⅲ相試験	有効性の証明、利益 安全性プロファイルの確定 承認申請を支持するエビデンス 副作用の発生率を推定すること 有効性の証明の確定	有効性試験 安全性試験 薬物動態試験 薬力学的試験 薬物相互作用試験 薬物毒性試験
治験の有用性	一般的な患者又は特定の患者 臨床試験（又は）試験に追加する患者の選別 副作用の発生率を推定すること より迅速な承認の取得、副作用の発生率を推定すること	比較試験 安全性試験 薬物動態試験 薬力学的試験 薬物相互作用試験 薬物毒性試験

臨床試験の種類



- 最も代表的な試験：臨床薬理試験。治療薬を初めて人に投与。
  - 通常、治療効果もみることを目的とし、健康な志願者又は特定のタイプの患者で実施。
  - 毒性が強い場合（例、抗癌性薬物）では、患者を対象として試験を実施。
  - 対象を狭くしたり、治療薬投与前後の比較を行ったり、又は観察の信頼性を向上させるために無作為化及び盲検化を行ったりすることもある。
- 初期の安全性及び忍容性の推測（通常、単回及び反復投与）
    - 後の臨床試験のために必要と想定される用量範囲の忍容性を決定
    - 予期される副作用の性質を判断
  - 薬物動態：PK（薬物の吸収、分布、代謝、排泄）
    - 薬物のクリアランス評価し、未変化体又は代謝物の蓄積の可能性及び薬物相互作用の可能性を予測
  - 薬力学的な評価：PD
    - 薬物の血中濃度と反応に関する試験（薬物動態／薬力学的試験）を、健康な志願者又は目標とする疾患を有する患者を対象に実施
    - 患者対象試験で適切な情報があれば、薬力学的データから有効性の推測が可能
    - これらの薬力学的データは後の試験における用法・用量の設定に役立つことがある
  - 初期の薬効評価
    - 薬効又は見込まれる治療上の利益の予備的検討

- 代表的な試験：探索的試験。患者における治療効果の探索を主目的とする試験
- 初期の探索的臨床試験では、同時対照や投与前の状態（ベースライン）との比較等、様々な試験デザインが用いられ、それに続く試験として、特定の適応に対するその治療薬の有効性及び安全性を評価するために、通常、無作為化同時対照比較試験が実施される。
- 第Ⅱ相における試験は、比較的均質な集団になるように比較的狭い基準に従って選択された患者を対象として注意深く観察しながら行われるのが普通
- 第Ⅱ相の重要な目的は、第Ⅲ相で行われる試験の用法・用量を決定すること
- 第Ⅱ相の初期試験では、用量反応の初期推測のために、用量の漸増デザインがしばしば用いられる。それに続く試験では、並行用量反応デザイン（第Ⅲ相で実施されることもある）を用いて目的とする適応に対する用量-反応関係が確認される
- 検証的な用量反応試験は、第Ⅱ相で実施されることもあれば第Ⅲ相で実施されることもある。第Ⅱ相での用量は、通常、第Ⅰ相の最高用量より低用量であるが、常にそうとは限らない。
- 第Ⅱ相で実施される試験のその他の目的としては、その後に実施する第Ⅱ相や第Ⅲ相試験において用いられる見込みのあるエンドポイント、治療方法（併用療法を含む）、対象となる患者群（例：重症例か重症例か）を評価することが挙げられる。

- 最も代表的な試験：検証的試験。治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的
- 第Ⅲ相に実施される試験は、意図した適応及び対象患者群においてその治療薬が安全で有効であるという第Ⅱ相で蓄積された予備的な証拠を検証するためにデザインされる。
- 承認のための適切な証拠となるデータを得ることを意図している。
- 用量-反応関係をさらに探索する試験、より広い対象患者や病態の異なるステージでの医薬品の使用又は他剤との併用を検討する試験を実施することもある。
- 長期投与を意図した医薬品については、投与前を証した試験は、第Ⅱ相から開始することもあるが、通常は第Ⅲ相で実施される。第Ⅲ相で実施されるこれらの試験において、医薬品の適切な使用法を支持するのに必要な情報（正式な製品情報）を得ることになる。

- 多様な試験：治療の使用
- 医薬品の承認後に始まる。それ以前に医薬品の安全性、有効性が示され、用量が設定されているが、治療的使用での試験はさらにそれ以上の知見を得るためのものである。
- 医薬品承認後に行われるすべての試験（ルーチンの市販後調査を除く。）であり、承認された適応に関連したものである。
- これらの試験は、必ずしも承認には必要ないと考えられるが、その医薬品の最適な使用法を明らかにする上で重要
- 第Ⅳ相での試験は、様々な形態をとるかもしれないが、適切な科学的な目的を有していなければならない。一般的に行われる試験には、追加的な薬物相互作用試験、用量-反応試験、又は安全性試験、そして承認された適応疾患における使用を支持するための試験（例：死亡率／罹患率に係る試験、疫学試験）が含まれる。



- なぜ脱落・追跡不能例を避けるのか？
- なぜコンプライアンスの維持は重要なのか？
- 無作為化割付の意味
- コンプライアンス(Compliance)の意味
- ブラインド化(マスク化)の意味
- ITT解析の意味

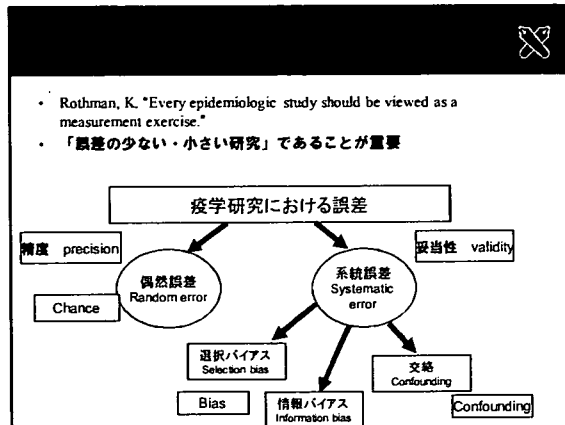
群間の比較可能性 comparability (内的妥当性)

- 偏り Bias
- 交絡 Confounding

一般化可能性 generalizability (外的妥当性 External validity)

脱落・追跡不能の最小化  
コンプライアンスの維持  
診断基準の標準化  
ブラインド化  
割り付けの工夫

選合格準の程度

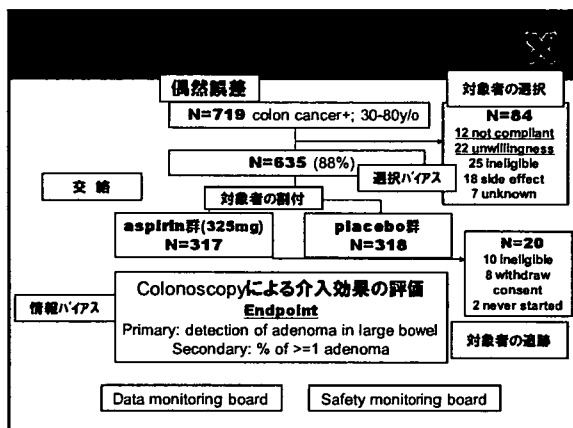


- 内的妥当性・精度の評価
  - 偏りの少ない(=内的妥当性の高い)研究
  - 偶然の関与の少ない(=精度の高い)研究
- 因果関係を示唆するガイドライン
  - 関連の時間性: 原因は結果に対し必ず時間的に先行する
  - 量反応関係: 曝露量の増加に伴い結果の頻度も増加
  - 関連の強固性: 関係の強さが強いほど原因と結果の間の関係は強固
  - 関連の一致性: 同じ関係が異なる状況・集団で繰り返し観察
  - 生物学的妥当性: 因果関係の仮説はメカニズム研究により説明
  - 整合性: 因果関係の仮説は疾病の自然史や生物学的知見と矛盾しない
- 外的妥当性の評価
  - 一般化しうる研究

- Temporality 時間性
- Strength 強固性
- Consistency 一致性
- Biological gradient 生物学的勾配
- Specificity 特異性
- Plausibility 生物学的妥当性
- Coherence 整合性
- Experiment 実験
- Analogy 類似性

- 目的を明確に設定
- 選合格件、治療内容、エンドポイントを設定
  - どの集団の患者を対象とするのかを特定
    - 広い選合格準 治療効果のばらつきをmask-off
    - 狭い選合格準 一般化をmask-off
- 検出すべき差の大きさもしくは推定の精度を決定
  - 臨床的に意味のある差を検出できるデザインの必要性
  - 結果の精度が高く信頼区間が狭いこと、サンプル数が「大きければいい」わけではない、偶然発生する誤差が小さければ、サンプル数も小さい
- サンプルサイズの計算に用いる分布の仮定やエラーの確率を決定
- 治療法の割付方法を特定(ランダム化比較試験の場合)
  - 比較性 comparability の維持
  - 治療の compliance の維持
  - 解析における「調整」の限界
- 追跡率・治療のコンプライアンスを維持

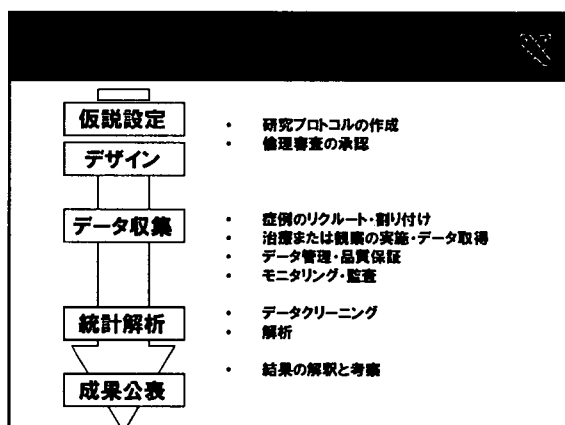
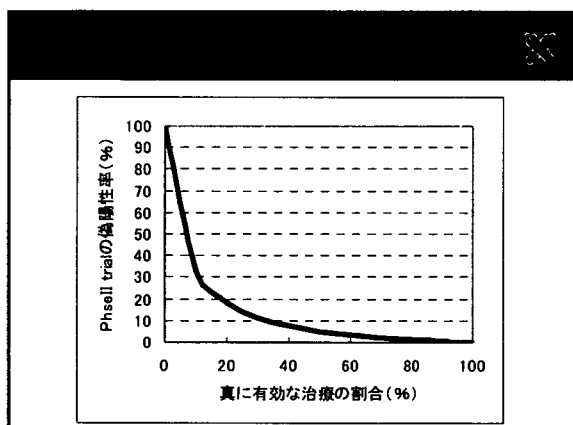
- 研究の目的に応じた選定が必要
    - 内的妥当性(脱落、コンプライアンス)
    - 外的妥当性(一般化しやすさ)
    - 偶発誤差
  - 目標母集団に対する代表性(性・年齢分布など)
  - 研究の実行可能性
    - 必要な情報が入手: 追跡調査が容易
    - 十分な対象者数を確保できる
    - 参加拒否、中途脱落が少ない
    - 薬物投与の場合、確実に服用すると期待できる
    - 予防プログラム場合、対象疾患の罹患率が十分に高い
- Inclusion criteria (取込基準)
- 研究テーマにふさわしく研究効率の高い集団とする明確な定義が必要: 一般化(generalizability)と研究効率の天秤
- Exclusion criteria (除外基準)
- データの質を低下させたり、結果の解釈を複雑にする者を除く
- 追跡できなくなる可能性がある
  - 質の良いデータが得られそうにない
  - 倫理上の問題が生じる



・ 真に有効な治療法が10%と仮定すると、第2相試験で有効 (P<0.05, 検出力0.9の検定) と結論される治療法のうち33%は偽陽性

	真に有効な治療法	真に無効な治療法	
Phase IIで有効	9	4.5	
Phase IIで無効	1	85.5	

50%が真に有効な治療法であれば、偽陽性率は5%



Tom Chalmers (1917-1995) dedicated the last 40 years of his life to championing the cause of evidence-based medicine, synthesizing clinical evidence and promoting its use in health care decision-making

<http://www.consort-statement.org/>

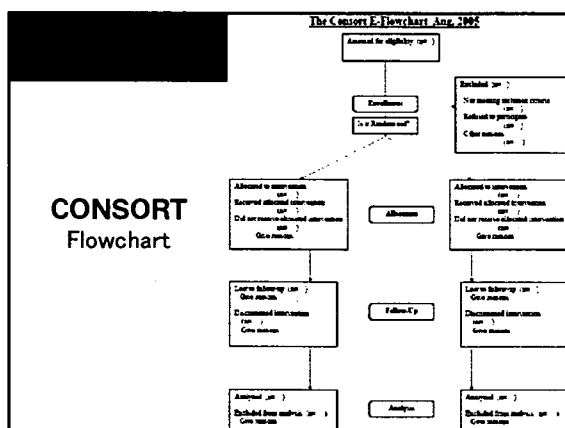
The CONSORT statement is an important research tool that takes an evidence-based approach to improve the quality of reports of randomized trials.

**CONSORT statement**

The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials

David Moher, Howard J. Schulz, Douglas G. Altman, for the CONSORT Group


To improve the quality of a randomized controlled trial (RCT), authors need to understand the design, conduct, analysis and interpretation. This goal can be achieved only through trial transparency from authors. Single-panel reports of randomized trials, the reporting of RCTs using experimental, observational, and other designs developed the original CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement to help authors improve reporting to one of a standard and free design. The revised CONSORT statement presented here incorporates new evidence and addresses some weaknesses of the original statement. The revised statement presents the standard of the TRIAL, Reporting, Interpretation, Discrepancy, and Publication. The revised statement includes 22 items, organized by reporting, conduct, analysis, and interpretation, and includes the following: the standard of the TRIAL, Reporting, Interpretation, Discrepancy, and Publication. The revised statement includes 22 items, organized by reporting, conduct, analysis, and interpretation, and includes the following: the standard of the TRIAL, Reporting, Interpretation, Discrepancy, and Publication. The revised statement includes 22 items, organized by reporting, conduct, analysis, and interpretation, and includes the following: the standard of the TRIAL, Reporting, Interpretation, Discrepancy, and Publication.



# 基礎統計

2008年1月18日

北里大学 薬学部 臨床統計部門  
高橋 史朗



## はじめに

■ 臨床試験における統計学の役割？

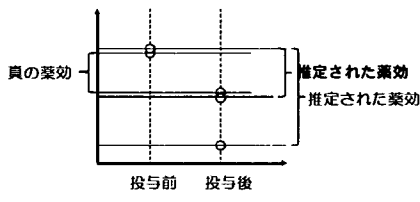
- ◆ 臨床試験とは、
  - 新しい治療法の安全性や有効性を科学的に調べる研究
- ◆ 科学的とは、
  - 実証的、論理的、体系的に考えるさま、
  - 科学的のプロシチャー：観察や調査などから構築された仮説を確認するために、検証実験を行い、その結果に基づき仮説を評価し、公表しなければならない、さらにその結果の追証が行われなければならない、
- ◆ 統計学とは、
  - バラツキのあるデータから応用数学の手法を用いて数値上の性質や規則性を見出す

© Keio University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

## はじめに


■ 統計学は万能か？ No!

- ◆ たとえば、血圧を下げる薬
  - 看護師A：ほぼ真値を測定
  - 看護師B：常に10mgHg 低く測定



© Keio University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

## はじめに、統計学者の独り言



Ronald A. Fisher (1890-1962)

- 同じだけの時間と労力をかけたとしてもデータ収集の過程、または実験計画を厳密に検討しているか否かによって、得られる収穫は10倍から12倍にもなる。実験終了後に統計学者に相談を持ちかけるのは、統計学者に、単に死後診療を行ってくださいと頼むようなものである。統計学者はおそらく何が原因で実験に失敗したかという実験の死因について意見を述べてくれるだけであらう(R. A. Fisher, 1938)
- Garbage in, Garbage out. (東京医科歯科大学佐久間名誉教授, 東京大学大橋教授)

### 試験実施計画書が重要!!

© Keio University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

## アウトライン

- 臨床試験(研究)を計画するうえで必要な知識
  - ◆ 系統的ばらつき(バイアス)と誤差的ばらつき
  - ◆ 系統的ばらつきを少なくする方法
    - 無作為抽出と無作為割付
    - マスク
    - 解析対象集団の選択

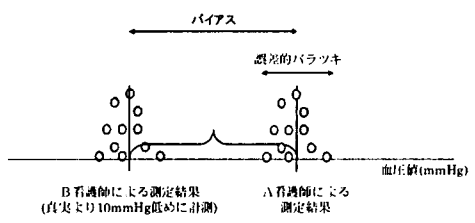
© Keio University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

## バイアスとランダム誤差

バラツキには2種類ある

系統的バラツキ...バイアス(偏り)

誤差的バラツキ...ランダム誤差



© Keio University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine

### バイアスとランダム誤差

系統的バラツキ...バイアス(偏り)  
 何らかの原因により、知りたい真の薬効果から  
 システムティックにずれた推定になること  
 → 正確度 accuracy = validity (妥当性)

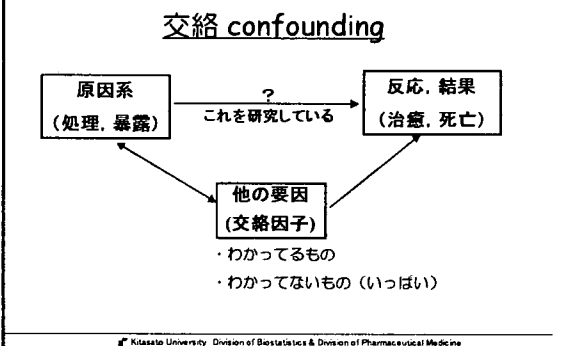
誤差的バラツキ...ランダム誤差  
 → 精密度 precision = reliability (信頼性)

■ 試験実施計画書を作成する上での大きな原則  
 ◆ 偏りを最小に、精(密)度を最大に  
 研究のvalidityの確保とreliabilityの向上

### 医学研究におけるバイアス

■ 多くの場合、誤差的バラツキを排除することは不可能。  
 ■ バイアスの混入を防ぐ！！  
 ■ バイアス(偏り)の原因は  
 ①試験の計画, ②実施, ③解析, ④報告  
 のあらゆる段階で生じうる  
 ◆ 研究対象集団の選択によるバイアス, 治療法の選択バイアス, 解析対象からの除外によるバイアス, データの欠測によるバイアス, 評価時のバイアス, 事後的な定義によるバイアス, などなど多数

### Topic1:交絡と選択バイアス(1)



### 交絡(confounding)の例

男性の方が肺ガンに罹りやすい?  
 確かに、男性の肺ガン患者は女性より多いのだが・・・

男性の方が喫煙する人が多い  
 喫煙により肺ガン罹患率は異なる

性別も影響しているかもしれないが、喫煙の影響もある

交絡している事実を考慮に入れなければ  
 性別と肺ガンの関係を正しく推論できない

### 交絡と選択バイアス(2)

重症患者に対して 標準薬群の有効率20%  
 新薬群の有効率30%

軽症患者に対して 標準薬群の有効率70%  
 新薬群の有効率80%

もし、新薬群に重症患者が多く、  
 標準薬群に軽症患者が多かったら？

A群の有効率<B群の有効率？！

