

A

# <問題集>

- Diet が 日本に合つか
  - Diet の 干渉
  - Diet が どのくらいか 評価
- Diet の 倫理
- 両群が 均等だったか?

• ATE の 評価 の 影響

• 死亡理由 の 判断

• 合併症 に対する 治療 の 無制限

• T-スタットの 役割

• Compliance が 不明

↳ cho↑ CT↑ スタット = Add on 可能

Diet (+ statin)    Statin

41%    89%

ITT

比較可能?

vs. Add on 可能  
勝った

P E C O A

日本に多い  
高脂血症患者  
40-70才  
冠脈 脳卒Ⓢ

Diet  
7才11才2才4才  
3966. 10-20mg. 3966.

冠脈動脈硬化発症  
率 ↓. 定義.  
脳卒中 <sup>次山崎さん</sup> 1才に多かった.  
心臓死に減少した。

6才2才1才1才.  
ランダム化. — コントロール- 置換法 ランダム化.  
Diet 3才3才2才1才?

82-14人.

情報バイアス — プロジェクトバイアス.  
スフィンク — 最終解析がバイアスではない.

- Dietが自覚の工夫.
- Dietの確証の方法. <sup>西崎さん</sup> ランダム化
- 米国のDiet 日本に
- ATE. ?

評価委員. endpointはスフィンク.

非スフィンク — 運送. 費用.

# (問題点)

Bグループ<sup>2/11</sup>

- プラセボを使っていない (DBTになっていない)
- 追跡期間を更に5年延長した
- 女性・HDLが高めの被験者が多い
- 食事療法群の中にもスタチン投与がされている
- P値が0.05を超えるイベント散見されている
- 冠動脈疾患のサブグループではP0.05を超えるものもある (狭心症・心臓死/突然死)
- NNT119 とは多い? 少ない?
- 10mg・20mg 用量の差の発症率は?
- 三共が資金を提供 (バイアス有)  
メボタン<sup>メボタン</sup>の生き残りstudy? vs 11ポイント
- 5mg投与がされているがデザインにはない
- ・ 食事療法内容および遵守状況が不明
- ・ 服薬率が不明

(最も大きな問題点) Bグループ

デザイン・内容

(改善策)

◦ プラセボ対照のDBTにする

◦ プラバスタチン限定せず"他のスタチン系も使用可とする

◦ 選択・除外基準を厳しく定める

(改善による効果) ( 75%程度で男女5:5  
HDLが1.5倍  
とか言われて )

◦ プラセボを使えば"7000例もいらあ" 少ない症例でよい

◦ 男女差・HDL高めなど ~~軽症~~

◦ 食事療法等 ~~群~~ のみのデータがとれる

◦ スポンサーによるバイアスが排除できる

# C グループ

## 問題点

1. オープンラベルで良いの々
2. 投与群と非投与群に関わらず、何ら々の治療 (スタチン等) がされている。
3. 食事療法が守れていた々。(純粋な食事療法者の割合は不明)
4. スタチンのコンプライアンス
5. 期間延長 (イベントが少しいので追加)
6. 期間が長い<sup>バイパス</sup>ため、種々~~は~~が加わる。
7. データ未提示 (重篤な有害事象など)  
= 何かなくしてない!

8 5年後以降、スタチン療法に切り替えた患者の割合が高い  
女性が多い、HDL値が高い、BMIが低い

9. 欧米における高用量プラバスタチン療法と同等に冠動脈疾患リスクを低下

5年と9年のイベントの差が無い

効果があると判断

有意差がない  
||  
効果なし

1. ホフマン法 [ 食率療法.   
 グループ化 (客観的評価) ]

2. 比較対象. スケール化. Cho 高低化. 食率分子   
 ① ② ③

3. 食率高低化. 均一か?

大き  
母数による均一化.   
均一化.   
↑

4. 2772 の 2773 IP に入付?

又. Cho の Family 比較.   
標準化.   
もし標準化.   
イベント発生?

5. 期間延長.

6. #

結果

論文の FDR   
 ありあり

臨界的に意味.   
論文に有意差が.   
統計学的に

① 経路特性.   
有効性の FDR 必要.

① この FDR の標準が   
標準.   
適当か?

② 母数の大きさ

D グループ<sup>211</sup>  
[問題点]

(1)

## 1. ITT 法

食事療法単独群に

プロバスタチン内服症例が

含まれて、解析されている。

\* 純粋な食事療法群と

言えないから

\* 服用した時点で除外する

必要があった。



[問題点]

(4)

4. 食事療法の設定基準  
が不明

● \* カロリー制限、指導の遵守  
の程度、遵守方法の徹  
底が分からない。

● \* カロリー、食事内容等を  
規定した方法の設定が  
必要であった。

〔問題点〕

(3)

3. 冠動脈疾患+脳梗塞  
を合わせて解析・評価  
している。

\* 併発なのか、合わせたもの  
なのか 判断しづらい。

\* 明確な表記が  
必要であった。

D7ル-70

(2

〔問題点〕

2. 女性の割合が多い

・ 母集団を反映していない

(女性の方がイベントが少ない)

・ 層別解析

・ 開始時のベースラインの

検討

- ⑤ ① → ② 考察がいろいろ不明 → 我田引水
- ③ 水 → 5年後で再同意 → 患者改敷減  
→ 治療方針の変更
- 利害関係で記載できるのか  
→ 投稿規定なの?  
→ 利益相反 → 問題はないのか  
疑問 ⊕
- 副作用は (横紋筋融解症)? あった  
両群間に差がある → ありえない  
→ 一次評価が命か?
- 考察は、独断と偏見が許されるのか。  
→ 考察は書くのも大変
- 日本人だけでアジアとまわっている。
- 長期向のうち、ガイドラインが変わったのでは。  
(標準治療)
- ジェネリック (低リスク患者には Xバロタン) へ誘導  
している感じがする。

(考察)

- CRCは、
- プロトコルには習熟しているが、大規模スタディー  
の論文への勉強不足がある。
- 自分なりに読んで、理論と実践が結びつかない。
- MEGA study は大変 ~~≠~~
- ~~長期向で~~ すばりを知らない → 読解 ~~≠~~  
解釈できない
- 論文を読む気、チャレンジしようと思った ~~≠~~
- たんたんわかる様になりました。 ~~≠~~

① E

グルー

・わかる事(内題点)

・11ガード比のよみ方 → 〇

②

・なぜ、5年より延長されたの? → <sup>モニタリング</sup> 毎回の  
答申

・併用薬は許されるの?

・食事療法のこと不明

③ 併用

④ 単独群の → ・脂質低下率は多い

併用群の

〃

少ないか?

(表2)

①

。 妥当か

②

- 。 LANCET だから もろろ OK。
- 。 一次評価については、合格した。
- 。 二次評価については、X O O X
- 。 前向き 臨床試験 だし...

。 何か

- 。 一次評価 項目は O → よかった。

。 後述なのか

。 元は、今後、どうすれば "良いのか" よくわからない。

。 TC, LDL-C の値が大切?

→ XIBD4N の 是非は...  
食事療法は "forse" ? → 評価も

E ガル - 70

[対象] 日本人  
冠動脈疾患・脳卒中の既往のない  
高脂血症患者 40~70歳

[デザイン] 前向き無作為化比較試験 MEGA Study  
食事療法単独群 VS 食事療法 + 70mg バスチン<sup>10-20mg/日</sup>群  
3,966 例 3,866 例  
平均追跡期間: 5.3年

[エンドポイント] 食事療法 + 70mg バスチン群が  
冠動脈疾患・(脳卒中)の発現リスクを  
低下させる?

[背景] 日本は欧米に比べて  
冠動脈疾患の発現  $\frac{1}{3}$  と低い  
脳卒中の発症率は約 2倍高い

# 問題点

F 7/11-70  
2/11

- ・ オープンラベルによる患者、治療者のバイアス  
→ 食事療法群の患者にスタチン等の使用の影響

## ・ 追跡期間延長

解析対象 7832例中

5年の試験完了 → 4596

延長 同意 → 2223

拒否 → 1013 ← 拒否患者の  
背景は?

☆ 中間解析時と最終解析時で  
解析対象が異なるのでは?

- ・ アメリカ (欧米) とは異なる母集団

日本人集団: リスク低い

↓

リスクの少ない日本人が欧米人と同じ  
治療とする必要が本当にあるのか。(経済的にも)

NNT 119



# 改善点

Fグループ

## 試験デザイン

・ダブルブラインド

・解析手法の検討

intent-to-treat は妥当?

・試験延長時の同意拒否患者の背景を明確にする → 明確な記載がないが、実は食事療法群で状態のよい患者が多く拒否しているのでは?

~~母集団の選定~~

でも、食事療法群から、  
 治療患者を除外するのは、  
 コントロールの悪い患者を除外する  
 法群から除外することもある?  
 積極的に食事療法群の  
 背景がよくなる。おぼろげの  
 意図(intent to treat)  
 がよくなる...

《問題点》

審判後、Drの判断で 単独患者に対して サロリキチ<sup>G-1</sup>を投与するべきではない。

✓ 両群とも 食事内容が 2グループに 対して 異なる 結果を比較している。(40%)

(Wtの上昇がない。BMIはもう少し低かった。) 背景は？

方法論に エスロ-ル通をターゲットとする 書いてある。

エスロ-ル減少と(2グループ)の差が不明

✓ 合併症治療の制限は 背景は？

~~死亡原因を明らかにして~~  
(心臓病以外)

✓ dietの 遵守率 + 食事内容が不明。

方法には コンパライズあり。コンパライズ2の dataは

✓ 女性は閉経後のみ。

信頼区間太い。p値が高い。細分項目が 多い dataは 有用といえる。

曲線 6年までの経過 (43) 9年時は どの [?]にか P.7

○加糖が必要ならドーナツアウトする。(改善策) G-2

○ドーナツアウト率をみる。

純粋な ~~糖~~ 糖率 vs 食事糖率  
食事

☆

和 初期治療の比較をみる

方法に

○グリシド-14直をターゲットとあり 入れる  
イントポイント

○食事の内容  
遵守率

差がなかったのか。

服薬のコンプライアンス。

○女性の割合が高い。

HDLが高い

BMIが低い

食習慣の違い

欧米の  
高用量のラバスタチン療法と  
同等と言えりか

☆

条件が異なっていたので、考察の ~~誤~~ 時点で

↳ もっと考察が必要だが、T20

(改善策)

# H グループ

2/11

## \* デザイン

- 海外のエビデンスが日本で適用されるかを検討しているのに デザイン や患者背景がそろっていないのではないか。  
海外試験デザイン不明 → 明記 比較

- 組み入れ時の食事療法の状況が不明 (背景に  
入る)
- 食事療法単独群の 指導・不遵守の脱落に フイ 触れていない スタチン以外の脂質低下剤の使用
- 40kg以上という組み入れ基準は妥当か?  
(上限、海外との差) BMI 2 解析
- 運動療法の取扱いが不明

## \* 結果

- ✓ 食事療法単独群がスタチン治療開始時の取扱い (途中の治療の変更、脱落...) → ステロイド 使用
- 冠重中脈疾患 + 脳梗塞 のみを取り上げると 割合 ↑  
のはあかしのでは。
- 試験期間を延長している患者さんは選好バイアスがあるのでは (食事のみでもおしくがらばる人なのでは)
- スポンサーの影響は本当に正しいのか?