

2008-2009 年度

第 7 回 こどもの医薬品 (開発のための) 評価 (出席予定はモジュール 0~4)

2009 年 2 月 25 日 (水)

・ 第 1 日目 : モジュール 0

8:00- 8:30 受付

8:30- 9:00 講義コースの説明

・ 第 1 日目 : モジュール 1

小児薬理の特殊性

9:00- 10:30 おとなとこどもの違い : こどもの成長、発達と成熟

こどもの人口統計学的データ、有病率と公衆衛生の影響

10:30-11:30 おとなの副作用のこどもへの外挿

成長と成熟している間に曝露される薬の潜在的長期副作用

11:30- 12:00 休憩

12:00- 13:00 特異的な医薬品評価に要するこども特有の病気

13:00- 14:00 昼食

14:00- 15:00 小児薬理学でのファーマコジェノミクスの予想

15:00- 16:00 こどもの成熟と病気での PK/PD 変化

2009 年 2 月 26 日 (木)

・ 第 2 日目 : モジュール 2

こどもの臨床試験と医薬品使用に関する特殊性

9:00- 10:00 こどもの未承認や適応外使用している医薬品の範囲

10:00- 11:00 こどもに使用される医薬品の剤形の必要性

11:00- 11:30 休憩

11:30- 12:30 こどものファーマコビジランスとリスクマネジメントプラン

12:30- 13:30 昼食

13:30- 14:30 プラセボ使用と同意取得を含むこどもの臨床試験に関する特別な倫理事項
欧州内での文化的相違

14:30- 15:30 小児規則の実施 異なる学会でのタスクと義務

15:30- 16:00 休憩

16:00- 17:30 こどもの医薬品開発の倫理、規定、法律のフレームワーク

2009 年 2 月 27 日 (金)

・ 第3日目：モジュール3

こどもの臨床試験と医薬品使用に関する方法論

8:30- 9:30 プラセボ効果、よいエンドポイントの選択と評価を含むこどもの臨床試験の方法論的、技術的特性の解説と実施

9:30- 10:30 こどもの医薬品開発のPK/PDモデリングの場所、例

10:30- 11:00 休憩

11:30- 13:00 こどもの医薬品開発での成長、成熟の影響のモデリング 例として医薬品の代謝の成熟性

13:00- 14:00 昼食

14:00- 15:00 こどもの医薬品開発でのI - II相方法論的アプローチの場所

15:00- 16:00 こどもの医薬品開発でのIII相方法論的アプローチの場所

16:00- 16:30 休憩

16:30- 17:30 臨床例：小児のメタアナリシス

17:30- 18:30 こどもの薬理-疫学の特別な方法論

2009年2月28日（土）

・ 第4日目：モジュール4

こどもの医薬品開発と市販後サーベイランスに関する特殊性

9:00- 10:00 必要とされる、こども（含幼若動物）で使用される新医薬品の販売承認のための前臨床試験

こどもの新医薬品承認申請のための前臨床試験：製薬企業の戦略

10:00- 11:30 小児開発計画

成人の医薬品開発と違った相での小児の医薬品開発の理由：規制当局（EMA/CHMP）の見解（科学的アドバイス）

11:30- 12:00 休憩

12:00- 13:00 小児医薬品開発の根拠、バリアと機会：製薬企業のアプローチに基づいた研究

2009年3月25日（水）

・ 第5日目：モジュール5

周産期の医薬品評価と使用

9:00- 10:30 胎児薬物療法に関する異なる臨床状況 このような状況と得られたエビデンスに基づく方法論

10:30- 11:00 休憩

11:00- 12:00 胎盤通過の評価に関する原則と方法論

12:00- 13:00 昼食

13:00- 14:30 規制当局の医薬品評価と妊娠中に使用に関連する特殊性：製品情報/添付文

書

- 14:30- 15:30 妊娠女性の薬物療法
妊娠の時期による医薬品曝露のリスク：妊娠女性の医薬品使用の因果関係
- 15:30- 16:00 休憩
- 16:00- 17:30 パネルディスカッション
- ① 妊娠早期の医薬品曝露
 - ② 妊娠後期の医薬品曝露
 - ③ 分娩前の医薬品曝露

2009年3月26日（木）

- ・ 第6日目：モジュール6
こどものさまざまな特殊療法の医薬品評価
標準療法 小児開発計画でのデザイン
- 8:30- 10:30 異なる治療域での小児開発計画のデザインに関する実践的演習（講義）
異なる治療域での評価
これらの特異な小児開発計画デザイン
- 10:30- 11:00 休憩
- 11:00- 12:30 2つの特異な小児開発計画のデザインに関する実践的演習（教育）
- 12:30- 13:30 昼食
- 13:30- 15:30 ワーキンググループに分かれて小児開発計画1を作成
- 15:30- 16:00 休憩
- 16:00- 18:00 ワーキンググループに分かれて小児開発計画2を作成

2009年3月27日（金）

- ・ 第7日目：モジュール6
さまざまな特殊療法の医薬品評価
標準療法
小児開発計画のデザイン
- 8:30- 10:00 ワーキンググループによる報告
- 10:00- 10:30 休憩
- ・ 第7日目：モジュール7
こどもの特殊な治療の医薬品評価
標準療法
- 10:30- 12:00 ドイツ小児ネットワーク（PaedNet）の経験から学ぶもの、ひとつの特別な
臨床研究に基づいて
- 12:00- 13:30 こどもの痛みの評価の特殊性、おとなとの違い
- 13:30- 14:30 昼食

14:30- 16:00 新生児の動脈管開存の医薬品評価の特殊性

16:00- 17:30 こどものけいれんの評価の特殊性、おとなとの違い

2009年3月28日(土)

・ 第8日目：モジュール7

こどもの特殊な治療の医薬品評価
標準療法

8:30- 10:00 こどものがんの医薬品評価の特殊性

10:00- 11:30 日本の小児ネットワークの経験から学ぶもの

11:30- 11:45 閉会のことば

D. 考察

ここ数年間で、米国・EU がともに、小児領域の医薬品開発を促進していくための法制化整備を行ったこと（基本的に小児領域の臨床試験や治験の要請権とインセンティブの付与）から、ICH での協力体制を挙げるまでもなく、日本も米国や EU と手を取り合って、こどもに最良の薬物療法を提供できるような活動を進めていく必要性の具現化に猶予を残さない状況となったと言える。

今回、EMA の Paediatric Regulation による PDCO の活動視察に行かせていただいたが、日本でも、立法化はともかくも、今後ますます小児の臨床研究や臨床試験・治験を推進していく方向に行くであろうと感じ取った。

まずは、小児領域の医薬品等の開発や臨床試験の仕組みを理解し、臨床試験を計画・実施していくことのできる、リーダーシップを取ることのできる人材（日本の小児ネットワークの誘導も含めて）の育成を図っていかなければならない。EU/EMA の PDCO の視察をしてみて、今、現場でのこの層の開拓をしていく必要があると確信した。同時に、規制当局に小児チームがあれば、小児領域の医薬品等の開発に関する、製薬企業や臨床現場からの相談などもできやすくなるし、何と云っても、この日本の規制当局の小児チーム自体が FDA や EMA の小児チームとも協力し合って行かれるので、効率的であろう。その意味で、日本の規制当局にも早急に小児チームの創設を願うものである。日本の規制当局に小児チームができれば、製薬企業内にも、今よりもっと充実した小児チームができることであろう。

さらに、日本の小児領域の臨床研究推進に必要な人材育成及び環境整備のための教育プログラムという広い、現場での観点からは、現時点では一部大学院教育で行われているような、

臨床研究の専門医を養成するプログラムの充実というものも必要であろうが、同時に、若い世代の小児科医全体に向けた、包括的・標準的な臨床研究教育プログラムのパッケージ・モデル（出前を含んだ、持ち運び可能でしかもインタラクティブティのあるものを想定）で裾野を広げるといった意味合いの実用化を図ることも意義があるものと考えられた。これは、医療統計学セミナーのアンケート結果からも示されている結果であって、まさに現場からの声と言えよう。

最後に、臨床研究を担う人材の核となるのはやはり医師ということになるであろうし、早期曝露させる（早期教育介入）という点からは、文部科学省管轄である医学生のうちから、厚生労働省管轄の医師を通じて縦の一貫した人材育成のための連携教育を考えることは重要であると思われる。

さらに、文部科学省管轄であって、Academic Research Organization 構想を持つ大学・大学院、厚生労働省管轄の大学病院・医療機関や海外の施設間での横のつながりの連携教育も同様に重要である。

これら縦横の小児領域臨床研究教育プログラムが有機的に連携できれば、さらなる相乗効果を生み出すに違いない。

E. 結論

臨床研究は、よりよい医療（診断と治療）の進歩のために必要であるが、小児領域は、対象が新生児、乳児、幼児、小児及び思春期年齢と幅広く、医薬品を考えれば剤形、薬物動態等でのきめ細かな対応が必要となり、研究の同意でも十分な配慮を要する。したがって、その特殊性ゆえに、臨床研究も進めにくい。小児領域で臨床研究を推進していくために必要になる人材育成と環境整備のための教育プログラムを

作成し、実用化することには意義があると考えられる。

日本の小児領域の臨床研究推進に必要な人材育成及び環境整備のための教育プログラムという広い、現場での観点からは、現時点では一部大学院教育で行われているような、その核となる、臨床研究の専門医を養成するプログラムの充実というものも必要であろうが、同時に、若い世代の小児科医全体に向けた、包括的・標準的な臨床研究教育プログラムのパッケージ・モデル（出前を含んだ、持ち運び可能でしかもインタラクティブィのあるものを想定）で裾野を広げるといった意味合いの実用化を図ることにも意義があるものと考えられる。これは、一昨年度に実施した、国立成育医療センター総合診療部レジデントを対象とした臨床

研究等に関する意識調査や、本年度実施した、医療統計学セミナー参加者へのアンケート結果からも示されている結果である。

その際、同時に、

小児領域の医薬品等の開発や臨床試験の仕組みを理解し、臨床試験を計画・実施していくことのできる、リーダーシップを取ることでできる人材（日本の小児ネットワークの誘導も含めて）の育成を図ること、

規制当局に、審査ばかりでなく、製薬企業や臨床現場からの相談なども受け、FDA や EMEA とも協力できる小児チームを創設すること、（製薬企業内にも、今よりもっと充実した小児チームができること）

が実施されることが喫緊の課題であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) 大橋靖雄、荒川義弘編集：臨床試験の進め方。I. 1. a. 臨床医学と EBM、臨床試験 2006；南江堂，東京。
- 2) Shirkey HC. Editorial Comment. Therapeutic Orphans. *J Pediatr* 1968; 2: 119-120.
- 3) 厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」 - 「小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析」平成 12 年度研究報告書（主任研究者：大西鐘壽、分担研究者：森田修之）
- 4) 厚生科学研究 厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」 - 「医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査」平成 11 年度研究報告書（主任研究者：大西鐘壽、分担研究者：森田修之）
- 5) 厚生労働省科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 「「適応外使用」の対応に係る現状と今後のあり方に関する研究」 - 「「適応外使用」解決のための調査研究：小児科領域」平成 16 年度総括・分担研究報告書（主任研究者：黒川 清、分担研究者：土田 尚）
- 6) Murphy D. Pediatric trials. The Impact of U.S. Legislative and Regulatory Effects. *Applied Clinical Trials* 2005; 14: 38-42.
- 7) 土田 尚. 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み. 日本小児アレルギー学会雑誌. in press
- 8) Comments-BPCA/Pediatric Exclusivity: FDA Modernization Act: Section 111 from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20111>
- 9) Comments-BPCA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>
- 10) Comments-PREA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/S-650-PR-650-PR-EA.pdf>
- 11) Comments-FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA) from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf>
- 12) ICH Topic E11 医薬品医療機器総合機構 HP より. http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15e.pdf
- 13) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて. (医薬審 第 1334 号. 平成 12 年 12 月 15 日付)
- 14) Regulation (EC) No 1901/2006 from the Official Journal of the European Union. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>
- 15) Regulation (EC) No 1902/2006 from the Official Journal of the European Union. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf
- 16) Paediatric Committee from the EMEA Medicines for children. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pdco.htm>
- 17) Guidance for applicants-PIPs, waivers and modifications from the EMEA Medicines for children.

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pips.htm>

- 18) Guidance for applicants-Paediatric-use marketing authorisations (PUMAs) from the EMEA Medicines for children.
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/pumas.htm>

G. 研究発表

- 1) 第45回日本小児アレルギー学会シンポジウム6「アレルギー治療薬の小児適正使用

に向けて」で「海外における取り組み」について発表した(平成20年12月13日(土))

- 2) 土田 尚, 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み, 日本小児アレルギー学会雑誌, in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当する事実・予定はない。

題名：臨床研究/試験の科学的分析が可能な人材育成に向けた
生物統計学の教育プログラム作成

分担研究者 大森 崇 京都大学大学院医学研究科医療統計学分野

研究要旨

本研究では、医学部で学ぶ学生が、限られた時間の中で臨床試験の医療統計学の考え方を把握し、市販の統計ソフトを用いてデータ解析ができるような、学習教材の開発を行うことを目的としている。

昨年度はカードを利用した教材を開発した。その内容は、連続値の 2 群比較を想定したもので、はじめにパイロット研究を行い、そこで得られたデータに基づいてサンプルサイズを見積もって、次の研究を行うというものである。統計学の教育としては、(1)パイロット研究では有意な結果は出ずに、(2)そこで得られた情報にもとづきサンプルサイズを設計した場合に有意な結果が得られる、ことが望ましいであろう。しかし昨年開発した教材では、実際に用いているデータについて、それらがどの程度の確率で生じるのかについての検討は十分ではなかった。そこで、本年度は上記 2 点が達成できることを中心に検討を行い、新たなカードを作成し、作成したカードの性能評価を行った。また、これを用いて実際にセミナーを行い、その評価を行った。

カードに記載するデータは乱数を用いたモデルに基づき作成している。上記 2 点を考慮するために、どのようなモデルが望ましいかを検討が必要であった。そこで、まず乱数に用いる平均と標準偏差に関していくつかの状況を設定し、検出力曲線を作成した。この検出力曲線から、カードに用いるモデルを決定し、実際に乱数を発生させた値を記入して教材のカードを完成した。次に、ヒストグラムを描き、要約統計量を計算することで、作成したカードに記載される値が想定したとおりのものになっているかどうかを確かめた。さらに、この値を用いて、実際の使用上を想定した 100,000 回のシミュレーションを行い、パイロット研究で想定している人数等の検出結果を調べた。その結果、1 群 5 名のパイロット研究で有意となるのは、有意水準 5%の両側検定で約 20%であり、10 名で約 50%、20 名で約 90%であった。教材を使用する者がこの結果を知っておくことは重要である。

また、午前中は講義、午後は教材を用いた実習という 1 日のセミナーにおけるアンケートの結果は、ほとんどの受講者が内容に関して「満足」、時間に関して「ちょうどよい」というものであり、自由記載のほとんどが内容に前向きなものであった。これらの結果から、作成した教材は統計学の教育に有用なものとなっていると考える。

共同研究者 なし
研究協力者 なし

A. 研究目的

臨床研究/試験に携わる研究者は、事前に定めた研究仮説に答えることができるように研究を計画し、計画に基づき遂行した結果についてその解釈を行い、適切な結論を述べる必要がある。このような研究者を育成するには、医療統計学の知識が不可欠であり、そのための教育には、データ解析の方法のみならず、広い範囲での研究の計画の理解が必要である。しかし一方で、現在医学部の中で、臨床研究/試験の統計学を教育する時間はかなり限定されている。よって、効率的にその知識を伝えることが教育上の課題の一つとなっている。

昨年度、この研究では、短時間で臨床研究/試験に携わる研究者を育成するため、擬似的な臨床研究体験できるカードを用いた教材を開発し、教育方法のひとつとして提案した。この教材はカードに記載されているデータの解析を通して、体験者が統計的方法を学ぶというものである。具体的には、はじめにパイロット研究として、各 5 人という少ない人数での 2 群比較を行い、そのデータにもとづいて、グループの話し合いによってサンプルサイズを見積もるというものである。開発した教材を用いた教育の実践では、受講者に興味をもってもらうことには満足な結果がある程度得られたが、改善すべき項目あることが明確になった。それは、パイロット研究の段階で統計的な有意差が得られてしまうグループが多かったというものである。本来カード学習で期待しているのは、パイロット研究では統計学的に有意な差を得られ

ず、自らが見積もったサンプルサイズで研究を行った結果、有意な差が得られることが望ましい。このような思想でカード教材のコンセプトはできているが、そのことがカードに記載するデータを作成する際に十分に考慮していなかった。そこで、本年度はこの検討を行うことにした。具体的には、(1)パイロット研究では有意な結果が得られる確率は極力低くなり、(2)パイロット研究で得られた情報にもとづきサンプルサイズを設計した場合に有意な結果が得られる確率が高くなる、ようにカードを設計することである。そして、この結果を反映させたカードを作成しなおすことを今年度の目的とした。また、カード教材を用いて、セミナーを実施し、受講者の感想を得ることで作成した教材の評価を行うことも目的とした。

B. 研究方法

カード教材

作成したカードは、カルシウムチャネル拮抗薬を開発するというを想定し、プラセボ新薬との比較を考える教材となっている。カードはベースラインを示すカードと 2 種類(プラセボ群、新薬群に相当)の介入後を示すカードに分かれている。それぞれのカードは 100 枚ずつある。

ベースラインのカードには、一枚一枚が個々の臨床試験対象者の薬剤割付前のベースライン時点の測定値に相当する値を記入した。ID 番号と年齢、性別、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、糖尿病の有無、喫煙状況である。残りの介入後のカードには、ID、群、介入後の収縮期血圧、拡張期血圧の測定値に相当する値を記載した。これらの値は、乱数を用いて発生させた。介入後の値は、ベースラインの収縮期血圧、年齢と群による関数に

乱数を加えるというモデルより作成した。ベースラインに相当するカードの例を図 1 に、新薬投与後に相当するカードの例を図 2 に示す。

学習者は 4 から 6 名程度のグループを単位とすることを前提とした。一人がベースラインに相当するカードをシャッフルし、2 つの束に分け、分けた束ごとに、異なる投与群に相当する介入後のカードの ID の割り当てることにより、群分けが可能となる。学習者はこれらの値をソフトウェアに入力し、解析できるようにした。カードを用いることにより実習グループごとに異なるデータを得ることができることになる。

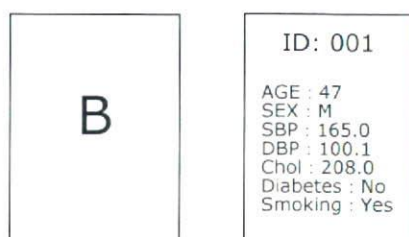


図 1 ベースラインカードの例
左：表面 右：裏面

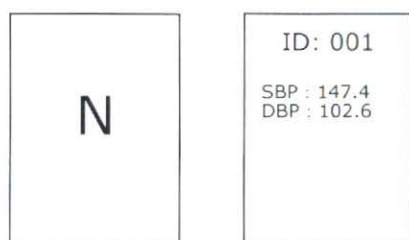


図 2 新薬カードの例
左：表面 右：裏面

検討 1 カードに記載するデータの作成

カードに記載するデータは、乱数を発生させることにより作成した。教材は収縮期血圧を解析の対象としている。投与前の収縮期血圧の値は、年齢が 40 歳のときに 160mmHg に

なることを基礎として、年齢、性別、総コレステロール、糖尿病の有無、喫煙状況によって値が異なるようにし、さらに正規乱数で作成される誤差を加えるモデルとした。投与後の測定値は、同じ ID の投与前の測定値に薬剤もしくはプラセボの効果の固定効果と正規乱数により作成した誤差を加えたモデルとした。

薬剤群とプラセボ群の降圧効果の差を D とし、投与前と投与後のモデルに加える誤差は、それぞれ平均を 0、標準偏差を σ_b 、 σ_a の正規分布に従う乱数とした。投与後から投与前の変化量をエンドポイントとしたとき、その標準偏

差は $\sigma = \sqrt{\sigma_a^2 + \sigma_b^2}$ となることが期待される。

教材として期待することは、パイロット研究として 1 群 5 例で検討した際には有意な差が付きにくく、データをもとに検討してサンプルサイズを見積もった際には有意な差がつくことが望ましい。このようになるような D と σ を決める必要がある。そこで、いくつかの D と σ についてサンプルサイズと検出力の関係を調べることを検討することにした。

具体的には D は 8、9、10 の場合を、 σ は $7.8 \left(= \sqrt{5.5^2 + 5.5^2} \right)$ 、 $9.9 \left(= \sqrt{7^2 + 7^2} \right)$ 、 $12.0 \left(= \sqrt{8.5^2 + 8.5^2} \right)$ とした。

検討 2 作成したカードに記載される値の分布

作成したカードは検討 1 の結果得られる検出力が期待される。しかし、それはあくまでも平均的に期待できる検出力であり、ひとたびカードを作るためのデータを決めてしまえば、カードに記載された値にすべての結果が依存することになる。そこで、投与前、プラセボ投与後、新薬投与後に相当する各 100 枚のカードに

用いる値から計算される、プラボ投与後または新薬投与後の投与前からの変化量の分布、2群間の変化量の差の分布を調べた。

この検討での、変化量の差は、同じ ID のものが新薬を投与されたときとプラセボを投与されたときの差として算出した。つまり、モデルは個々の ID は年齢や性別などが血圧値に影響するように作成したが、この定義での差はこれらの共変量の影響は除外したときの変化量の差をみていることになる。さらに、この差は個人の薬剤の効果としてみることができるが、教材の内容では現実の状況を意識して、同一 ID が新薬かプラセボのどちらかのみが投与されることが想定されている。つまり、この状況の2群の差は理想的な状況であり、現実の状況とは異なっている。

検討3 作成したカードの性能評価

先に記載したように、教材の観点からは、作成したカードを各群 5 枚使うパイロット研究では、検定を行ったときに有意にならないことが望ましい。そこで、作成したカードのパイロット研究での検出力がどの程度であるかを調べることにした。投与前の 100 枚分のカードから 10 枚ずつランダムに選び、はじめの 5 枚に対応する ID はプラセボを、残りの 5 枚の ID は新薬を割り付けることを想定し、有意水準 5% の両側 t 検定を行うという試行を 100,000 回繰り返した。

さらに、上記と同様の検討を、1 群 10 例とした場合、20 例とした場合、30 例とした場合を想定して行った。

検討4 カード教材を用いた実習の評価

上記のような検討を行い、カード教材を作成したが、実際にこの教材を用いた際に学習者

がどのように感じたかを知ることも重要である。そこで、2008 年 8 月に滋賀医科大学、2009 年 1 月に国立成育医療センター、午前中はパワーポイントを用いた講義、午後は教材を用いた実習という形式の 1 日のセミナーを行った。どちらのセミナーも午前中は 2 時間半から 3 時間かけて、講義を行った。この講義では「ランダム化臨床試験」、「2 群間の比較」、「信頼区間」、「サンプルサイズの設計」に関する 4 種類のパワーポイントスライドの用意した。「ランダム化臨床試験」では、ランダム化比較試験とは何か、なぜランダム化をして比較する必要があるのかについて、「2 群間の比較」では検定の考え方と t 検定とはどのような検定かについて、「信頼区間」では検定結果だけではなく区間推定による報告を行うことについて、「サンプルサイズの設計」ではサンプルサイズの設計に必要なパラメータと意味を説明した。

午後の実習は、グループ分けを行い、3 時間から 4 時間使い、グループごとにパソコンを 1 台準備して、教材を用いた実習を行った。

セミナーの最後に、受講者にアンケート調査票を配布し、

- 1) 受講して感じた問題点(複数回答可)
- 2) 受講して感じたメリット(複数回答可)
- 3) 内容について
- 4) 時間について
- 5) 医療統計学について感じる事、セミナーについて思ったこと(自由記載)

を尋ねた。この結果をまとめる。

C. 結果

検討1 カードに記載するデータの作成

図 3~5 は、D と σ についてそれぞれ 3 つの条件を指定したときの、横軸に 1 群あたりのサンプルサイズ、縦軸に検出力をとったグラフで

ある。

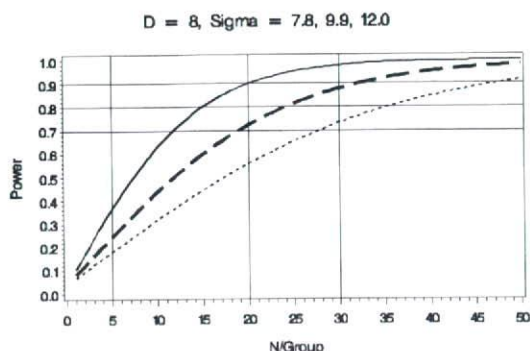


図3 Dを8とした場合の検出力
実線:σ=7.8, 破線:σ=9.9, 点線:σ=12.9

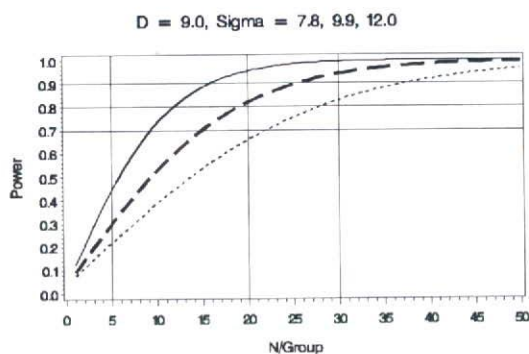


図4 Dを9とした場合の検出力
実線:σ=7.8, 破線:σ=9.9, 点線:σ=12.9

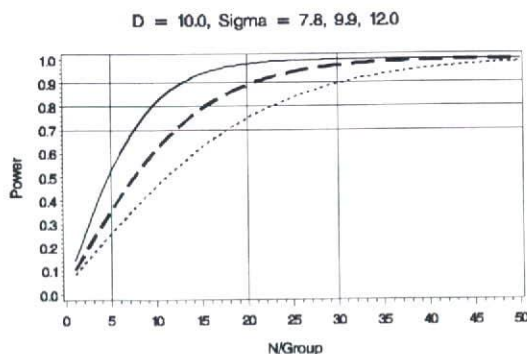


図5 Dを10とした場合の検出力
実線:σ=7.8, 破線:σ=9.9, 点線:σ=12.9

上記の3つグラフから D=9 でσ=9.9 の時

に一群あたり5人で30%、20例で80%、30例で90%程度の検出力であることがわかった。

そこで、新薬投与後の血圧降下を-8.5mmHg、プラセボの効果は0.5mmHgとし、投与前、投与後のそれぞれの標準変偏差を9mmHgと設定して、値を算出させ、カードを完成させた。

検討2 作成したカードに記載される値の分布

図6~8は検討1に基づき作成されたカードに記載されたプラセボ投与後、新薬投与後に相当する値から計算されるプラボ投与後または新薬投与後の投与前からの変化量の分布、2群間の変化量の差の分布である。表1はこれらの基本統計量を示している。

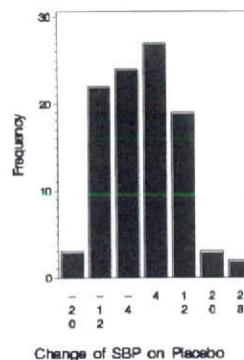


図6 プラセボ群での変化量の分布

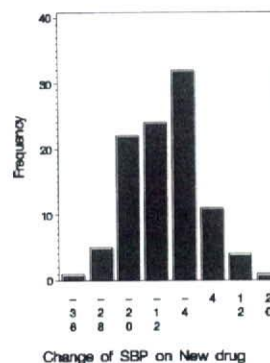


図7 新薬群での変化量の分布

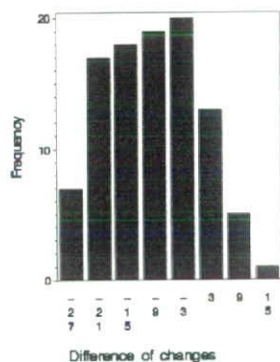


図 8 変化量の差の分布

表 1 各分布の基本統計量

| | N | 平均 | 標準偏差 | 最小値 | 最大値 |
|-----------|-----|------|------|-------|------|
| プラセボ群の変化量 | 100 | 0.5 | 9.8 | -20.9 | 28.0 |
| 新薬群の変化量 | 100 | -9.0 | 10.0 | -35.3 | 21.2 |
| 変化量の差 | 100 | -9.4 | 10.1 | -29.0 | 14.7 |

表 1 に示すように、プラセボ群の平均値と標準偏差は、検討 1 で導いた設定のおりとなっているが、新薬群の変化量は平均値の絶対値はやや大きめであった。この結果、変化量の差は -9.4 となっている。差の絶対値である $D = 10$ で設定した図 5 の破線よりも検出力は低くなるのが期待されるので、検出力は図 4 と図 5 の破線の間程度になることと思われる。

検討 3 作成したカードの性能評価

作成したカードを重複を許さずにランダムに 10 枚選び、半数にプラセボ、残りの半数に新薬を投与することを想定した施行を 100,000 回繰り返した。図 9 は、各回の変化量の群間差(縦軸)および併合分散により計算された標準偏差(横軸)の散布図である。

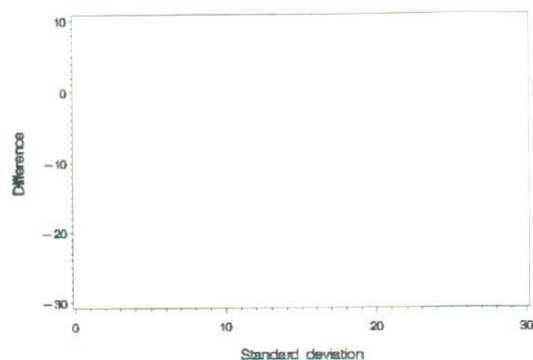


図 9 変化量の群間差と標準偏差

このデータを用いて、5%有意水準で両側 t 検定を行った結果、有意になった割合は 20.9%であった。表 2 は、このデータから 70、80、90、98%の検出力で、1 群あたりのサンプルサイズを計算した際に、どのくらいのサンプルサイズが見積られるかを割合で示したものである。

表 2 パイロット研究の値によって見積られる 1 群あたりのサンプルサイズの割合 (%)

| 人数 | 検出力 (%) | | | |
|---------|---------|------|------|------|
| | 70 | 80 | 90 | 98 |
| >45 | 9.7 | 11.8 | 15.2 | 22.3 |
| ≤45、>25 | 6.3 | 8.0 | 10.6 | 15.3 |
| ≤25、>5 | 44.3 | 49.2 | 52.9 | 51.9 |
| ≤5 | 39.7 | 30.9 | 21.2 | 10.5 |

また、作成したカードを重複を許さずにランダムに 20、40、60 枚選び、半数にプラセボ、残りの半数に新薬を投与することを想定した施行をそれぞれ 100,000 回繰り返し、有意水準 5%での t 検定で有意になる割合を計算した。その結果は、それぞれ 51.2、92.0、99.7%であった。

検討 4 カード教材を用いた実習の評価

1) 滋賀医科大学での結果

受講者 23 人中、調査票の回答者 21 名の内訳は、4 年生 1 人、5 年生 11 人、その他 8 人、大学院生 1 人であった。夏休みの特別セミナーとしてセミナー行ったこともあり、対象者全員が医療統計学への関心は「あり」と回答していた。

表 3 から 7 にセミナーに関する回答を示した。

表 3 受講して感じた問題点(複数回答)

| 特になし | 基礎知識がない | 内容が難しい |
|------|---------|--------|
| 6 | 13 | 2 |

| 「具体的に」とした自由記載 |
|---|
| わからない言葉がいきなり出てきてついていけないところがあった。 |
| 各値の意味が覚えられず理解に時間がかかりました。 |
| RCTとは何かについてある程度知っていたが、その使い方などに関しての知識が抜けていたので少し難しく感じた。 |

表 4 受講して感じたメリット(複数回答)

| 特になし | 研究に役立ちそう | 医学論文を読む上で有用 | 統計学を身近に感じた | その他 |
|------|----------|-------------|------------|-----|
| 0 | 9 | 10 | 14 | 5 |

| 「具体的に」とした自由記載 |
|---|
| 統計グラフの見方について、理解が深まりました。(すこしですが) |
| ソフトを実際に使ってみて、次はもう少しわかる気がした。 |
| とても統計学に対してじんましんがでそうなくらい嫌でしたが、今日受講して少し身近にかんじました。 |
| 統計ソフトが非常に使いやすく、楽しく実習できました。 |
| 業務上役立つ |

表 5 内容について

| 満足 | やや満足 | 不満 | 計 |
|----|------|----|----|
| 17 | 4 | 0 | 21 |

表 6 時間について

| 長すぎる | 短すぎる | ちょうどよい | 計 |
|------|------|--------|----|
| 1 | 2 | 18 | 21 |

表 7 自由記載

| 自由記載 |
|---|
| ぜひ今後第2回、第3回と行ってほしいです。とても勉強になりました。レクチャーとディスカッションのバランスもよかったと思います。 |
| 実際に作業をやることで理解が深まったように感じます。ありがとうございました。 |
| 1コマ目よりも他の統計の考え方のところにももう少し時間をかけていただきたかったです。値が大きいとどうなのか、その意味は、などです。 |
| 難しすぎるとまったくわからないし、あまり省略されると理解できないし、どうやって勉強したらいいかわからない! |
| サンプルサイズ、標準偏差を自分達で決定してから解析するという流れが初めての経験で、今までの統計学の勉強とは異なる視点で統計学を勉強できてよかったです。ありがとうございました。 |
| 今日をふまえてまた実習を通して実践的に活用していきたいです。お弁当がとてもおいしかったです。 |
| 論文を例にして読み方を教えてほしいです。次回セミナーを開くなら早めにしてほしいです。 |
| 統計の基礎的な知識が欠けている私ですが、前提となる考え方からきっちり説明して下さってなんとかついていくことができました。論文を読むときに、書いてあることをうのみにするのではなく、信頼できるデータかどうかを見極めることも大切だと感じました。 |
| サンプル数の見積もり方法は以前から気になっていたトピックでした。実習でもとり入れていただき勉強になりました。 |
| 論文を使った統計の読み方を次回してほしい。 |
| 具体的な医学論文の読み方なども教えていただきたかった。 |
| はじめてt検定の意味が分かりました。とても理解しやすく教えていただいて、ありがとうございました。勉強になりました。 |
| 演習はサンプルサイズ計算の原理を考える上でとてもよかったです。 |
| 統計学は奥が深いと思いました。身近にあるデータやサンプル数には大きな意味があることを知り、実習で設計したことで、考えそのものが理解できました。 |
| 是非アドバンスコース等を企画していただきたい。 |
| 食わず嫌いになりがちですが、本日の講義のこの余韻がずっと残ることを願いつつ、日々応用につなげたいです。又是非次回受講したいです。 |
| さなる知識向上に努めたい |
| t検定。とてもわかりやすく説明があり楽しかったです。なぜ?というところの理解ができました。サンプル設計については難しかったです。(楽しくグループワークはできました。) |

2) 国立成育医療センターでの結果

受講者 37 人中、調査票の回答者 36 名の内訳は、臨床医 22 名、研究者 7 名、パラメディカル 1 名、その他 5 名であった。休日に行っ

たセミナーだったこともあり、35名が医療統計学への関心は「あり」、1名が「その他」と回答していた。

表8から12にセミナーに関する回答を示した。

表8 受講して感じた問題点(複数回答)

| 特になし | 基礎知識がない | 内容が難しい |
|------|---------|--------|
| 13 | 13 | 2 |

| 「具体的に」とした自由記載 |
|---|
| 良い内容 |
| 以前にも聞いたことのある話もあったがだいぶ忘れてしまっているなあと |
| 用語、数式が難しい |
| 公式集を先に配布してもらえたとその解釈を書き込んだり理解が深まるのでよいと思う |
| 基礎すぎてつまらない |
| 統計用語の理解が難しい |
| 身近に感じた |

表9 受講して感じたメリット(複数回答)

| 特になし | 研究に役立ちそう | 医学論文を読む上で有用 | 統計学を身近に感じた | その他 |
|------|----------|-------------|------------|-----|
| 0 | 22 | 14 | 19 | 1 |

| 「具体的に」とした自由記載 |
|-------------------------|
| JMP7をもう少し自分でいろいろ操作してみたい |
| 内容とともにわかりやすい説明の勉強になった |

表10 内容について

| 満足 | やや満足 | 不満 | 計 |
|----|------|----|----|
| 30 | 4 | 1 | 35 |

表11 時間について

| 長すぎる | 短すぎる | ちょうどよい | 計 |
|------|------|--------|----|
| 1 | 2 | 32 | 35 |

表12 自由記載

| 自由記載 |
|---|
| 大変わかりやすい内容でとけ込みやすかったです。続編を期待しています。次は多変量解析について知りたいです。 |
| セミナーの前に勉強すべき内容を教えてもらっておくともっと多くの内容が理解できると思います |
| 昼休みはもっとみじかくてもよい。 |
| pre learningの教材があるとよいのでは？ |
| 自分は医学部1, 3年で統計の講義があったが臨床に出た後とか、卒後教育としてカリキュラムが組まれたらより効率的だし役に立つと感じました |
| どの対象にどの検定を使っていいかが臨床で一番悩んでいるところなので、"どの対象にどの検定を使うか"を教えてください |
| 継続してレベル別の講習をしてほしい |
| 時々思いついたように勉強するだけなので身につかないんだと思います。今回の講義でモチベーションが上がりました。 |
| グループで実習ができたことで、医療統計がかなり身近になりました。どうもありがとうございました。 |
| 統計は恐ろしい。生兵法にならないためにはよく勉強する必要があります |
| 医学生の頃に言葉を聞いたことがある程度で、実地臨床で統計学を学ぶ機会がとても少ないように思います。今後とも続けて頂ければ幸いです。 |
| 大変有意義なセミナーでした。ありがとうございました。 |
| 第2回、3回目を期待します。 |
| 数字のマジック...というか、基本がわかっていないと勝手な解釈をしてもそれなりに感じてしまうような危なさを感じた。 |
| PCが一人1台あたるような人数にしてほしい |
| 基礎知識が全くなかったので講義のみだと自分の理解度に不安だったのですが実際に実習することでイメージが掴めてよかったです。ありがとうございました |

D. 考案

本教材で期待している学習内容

短期間で生物統計学の教育を行うということを目的にした教材の開発を行ったため、本研究で提案する教育に含まれる統計的方法は極めて限られている。特に、教材はサンプルサイズの設計に焦点をあてており、その部分に特化していると言っても過言ではない。このようにした理由の一つは、サンプルサイズの設計が将来臨床研究に携わる研究者がプロトコルを作成する段階に必要な知識であるからであり、現に関心が高い項目であるからである。

サンプルサイズの設定は、ソフトウェアに適切な値を入力しさえすれば得ることができる。しかし、現実的なサンプルサイズの設定を行うためには、適切な見積もりを行う必要がある。そして、そのためにはデータの解釈やデータ解析が必要である。この教材のもう一つのねらいはここにある。学習者は、パイロット研究の結果から見積もりを得るためにデータ解析を行い、結果の解釈を行わなくてはならない。この教材では SAS 社の統計解析ソフトウェア JMP を用いることを前提としているが、JMP はわずかに数回のクリックを行うだけで膨大な出力が得られる。学習者は、この出力の中から自分の必要な情報を読み取らなくてはならない。この教材を用いた学習では、ソフトウェアが出力する統計量の意味が学習できることを期待している。

各検討の考察

昨年度の報告にも示したとおり、この教材は実際に教材を使用した教育を実践しながら発展させてきた。検討 1 から 3 は実際の教材使用の場で生じた問題を解決するために行ったものである。

検討 1 の結果から、 $D=9$ 、 $\sigma=9.9$ と設定し、乱数を発生させたカードを作成したが、後から乱数を発生させるシードを変えると値がかなり変わることから、得られた値が狙ったとおりになっているかどうかを確かめる必要があることに気づいた。これは、作成するカードがわずか 300 枚 (=100 人分×3 つの条件)しかないことに起因していると考えられる。このため、検討 2 で示した最終的な結果を確定するまでに、表 1 に記載した値 (特に変化量の差の平均値) を見ながら何度か乱数を発生させる必要があった。

さらに確認のために、実際の実習で使われ

る状況を想定して検討したものが検討 3 である。この検討から、パイロット研究の段階で有意差が得られるのはわずかであることが確認できた。しかしながら、両側検定の結果から、新薬群に効果がある方向に有意になるのは約 20%あることもわかった。また、図 9 からパイロット研究でプラセボ群の方が降圧降下を示すような結果がでることもあることや、表 2 からサンプルサイズを見積もっても、用意してあるカードでは足りなくなってしまうたり、5 例以下になってしまうことがあることもわかる。実習は複数のグループで行うことを前提としているので、これらの結果はいくつかのグループで生じる可能性があることを示しているともいえる。カードを用いて実習を行うものは、この点をよく理解して、実習をすすめる必要がある。筆者の場合には、わずか 1 群 5 名の検討であるから不安定だということ十分に吟味してサンプルサイズを行うように言うようにしている。また、パイロット研究でプラセボ群の方が効果があるような結果が得られたグループには、この段階で新薬に見込みがないと判断するのも一つの考えであるからグループ内で十分に話し合っ先に進むことをやめるということも選択肢の一つであることを言うようにしている。

実際、カードを用いたセミナーは、このようなグループがあった。滋賀医科大学のセミナーでは、本報告で示したカードの前のバージョンであったため、その性能が十分にはわからないが、成育医療センターのセミナーでは、本報告でその性能を示したカードを用いることができた。その結果は 10 グループ中、3 グループがパイロット研究で有意な差が生じた。ほぼ想定したとおりの結果が得られたことになる。

この研究では、教育が行える時間は 1 日という限定を課して教材の作成に取り組んだ。検

討 4 はカードを使った実習を含むセミナーの評価である。いずれも医療統計学に興味があるという受講者であったという制約ではあるが、表 5 から 12 からは、教材を用いたセミナーの評価は悪くはないといえるであろう。詳細については、1 日のセミナーであるため、統計学特有の用語が一度に多くでてくることでのとまどいが生じやすいことや、学生は臨床研究をイメージすることが難しいので論文の読み方につながることを期待していることがわかった。これらは、今後セミナーを行う際の準備で考慮する必要があるといえる。

小児の臨床研究推進のために

この研究は小児の臨床研究推進に必要な人材育成を目的としているが、ここで作成した教材そのものは、小児の臨床試験で生じる困難さが反映できてはいない。それは、本邦では小児領域で医薬品開発や治験を含めた臨床研究に精通した医師が不足している状況を考慮すると、現時点でできることとして、臨床研究を行っていく人材の育成が必要であろうということを優先した結果である。したがって、行ったセミナーでの講義や実習の内容は、小児の臨床試験の特殊性はほとんど含まれていない。しかし、現実の小児の臨床研究の困難さを無視すべきではないであろう。そこで、実習テキストの最後に課題として「この実習で行うほど単純ではありませんが、新薬が認められるまでには臨床試験が実施されます。しかし、多くの場合対象者は成人であり、小児が対象となる臨床試験はほとんど実施されていません。この理由を考えてみましょう。それらをもとに、小児の臨床試験を実施するにはどのようにすればよいかを考えてみましょう。」という課題を含めた。さらに、参考となる文献を示し、

関心があるものはこの課題を考えることができるようにした。

E. 結論

限られた時間で医学部生を中心に臨床研究を行なう上で必要な統計学の教育を行うために作成した教材の評価を行った。また、教材を用いて行ったセミナーの受講者から、教材が実際に有用であることを示した。

F. 参考論文

- Altman DG, Machin D, Nryant TN, Gardner MJ. Statistics with confidence, 2nd ed. BMJ books, 2000.
- Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical methods in medical research, 4th ed. Blackwell Publishing, 2002.
- Benjamin DK, Smith PB, Murphy MD, Roberts R, Mathis L, Avant D, Califf RM, Li JS. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. Journal of the American Medical Association 2006; 296: 1266-1273.
- Bush A. Clinical trials research in pediatrics. Pediatric Drugs 2006; 8: 271-277.
- Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. Lancet 2004; 364: 803-811.
- Matthews JNS. Introduction to randomized controlled clinical trials, 2nd ed. Chapman & Hall/CRC, 2006.
- Jacobson RM. Pediatrics and evidence-based medicine revisited. The Journal of Pediatrics 2007; 150: 325-326.
- Ward RM, Kauffman R. Future of pediatric therapeutics: Reauthorization of BPCA and

PREA. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2007; 81: 477-479.

G. 研究発表

・大森崇、安藤友紀. カードを用いた医療統計学の学習教材、2008 年度統計関連学会連合大会.

2グループ間の 平均値を比較する

京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻
医療統計学分野
大森 崇

1

目標

- 統計的検定の考え方を知る
- 2グループ間の平均値の比較方法
- t-検定を理解する

医学生のための
医療統計学セミナー(2008)

2

平均値

- 個々のデータを足して、その個数で割る
- データのバランスポイント

$$\frac{\sum_k y_k}{n}$$

y_k

□

○

□

□

医学生のための
医療統計学セミナー(2008)

3

標準偏差 (Standard deviation)

- 測定値のばらつきをあらわす指標の一つ
- 標準偏差
 - 分散 (Variance) の平方根

$$\text{標準偏差} = \sqrt{\text{分散}}$$

医学生のための
医療統計学セミナー(2008)

4

分散 (Variance)

- 個々のデータから平均値を引いて2乗、これを足し合わせ、その個数(くらい)で割る

$$\frac{\sum_k (y_k - \bar{y})^2}{n-1}$$

y_k

□

□

○

□

□

医学生のための
医療統計学セミナー(2008)

5

もういちど標準偏差

- 測定値のばらつきをあらわす指標の一つ
- 標準偏差
 - 分散の平方根 (標準偏差 = $\sqrt{\text{分散}}$)
 - 単位が測定値のスケールと同じ

$$\sqrt{\frac{\sum_k (y_k - \bar{y})^2}{n-1}}$$

医学生のための
医療統計学セミナー(2008)

6