

## 進捗の管理

パフォーマンス状況レポートの例

	アメリカ	その他	合計
患者数	450	300	750
施設数	80	53	133
発生24時間以内のランダム化	97%	99%	98%
検体受領数	89%	81%	85%

27

## 進捗の管理

被験者特性のレポートの例

	アメリカ	その他	合計
PCI(手術法)	350	250	600
CABG(手術法)	100	50	150
年齢	53.1	56.4	55.0
性別(男性)	60%	56%	58%
前治療あり	76%	96%	78%

28

## 進捗の管理

データクリーニングのレポートの例

・ベースラインのCRF

	回収% (回収数/期日到 達数)	クエリー 発行中の 最大日数	クリーニング 完了% (完了数/回収数)
アメリカ	89% (418/471)	127	65% (273/419)
ヨーロッパ	58% (53/91)	97	11% (6/53)

・30日後のCRF

29

## 研究ごとに異なる

- ある症例登録研究：1人がDMと統計を担当
- 研究の規模、予算にあわせて品質管理の程度を変更
- しかし、部門ごとにSOPに従った業務、研修の実施などを通じ、品質保証

30

## まとめ

- 品質管理、品質保証を目標としたデータマネジメントを理解し、実施
- 効率を考え、全体的な品質保証もめざす

といっても  
しくみづくりには時間がかかるので  
できるところからはじめましょう

31

## これからのデータマネジメント

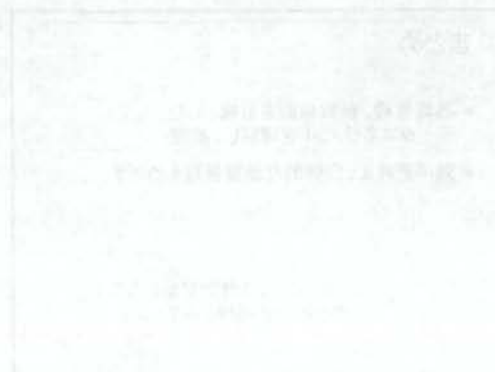
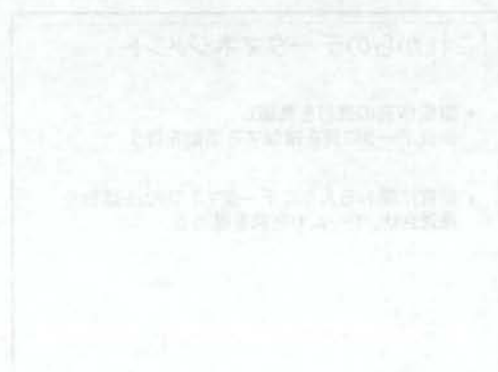
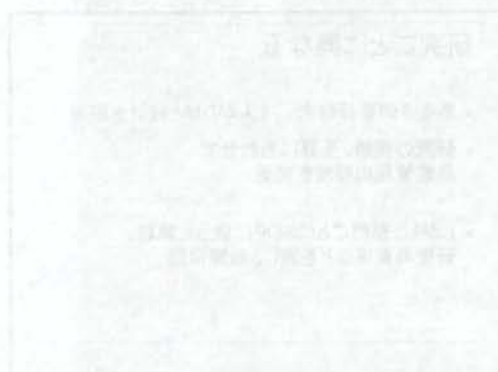
- 臨床研究の進行を意識し  
研究データの質を確保する活動を行う
- 研究に関わる人々にデータマネジメント活動を  
浸透させ、チームで研究を進める

32

## 参考


- Gassman JJ, Owen VW, Kuntz TE, Martin JP, Amoroso WP. Data quality assurance, monitoring, and reporting. *Controlled Clin Trials* 1995; 16: 104S-136S.
- McFadden E. *Management of data in clinical trials*. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2007.
- 井村裕夫, 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨. NIH 臨床研究の基本と実際. 東京: 丸善株式会社, 2004.
- 大橋博雄, 荒川義弘. 臨床試験の進め方. 東京: 南江堂, 2006.
- 吉川敏仁 他. クリニカル・データ・マネジメント. 東京: サイエンス社, 1998.
- ISO: <http://www.iso.org/iso/home.htm>
- DCRI: <http://www.dcri.duke.edu/>

41



## 基礎統計

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、
  - 科学的プロシジャー：観察や調査などから構築された仮説を確証するために、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

## 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



## 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ろう(R. A. Fisher, 1938)
- Garbage in, Garbage out. (東京医科歯科大学佐久間名譽教授、東京大学大橋教授)

## 試験実施計画書が重要!!

## アウトライン

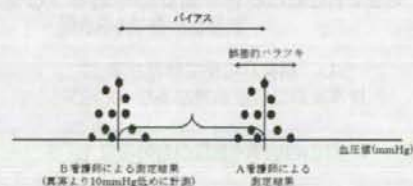
- 臨床試験(研究)を計画するうえで必要な知識
  - ◆ 系統的ばらつき(バイアス)と誤差的ばらつき
  - ◆ 系統的ばらつきを少なくする方法
    - 無作為抽出と無作為割付
    - マスク
    - 解析対象集団の選択

## 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



## バイアスとランダム誤差

系統的バラツキ バイアス(偏り)

- 向らかの原因により、知りたい真の薬効果からシステマ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！！

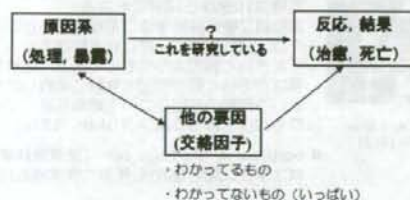
■ バイアス(偏り)の原因は

- 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



## 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%

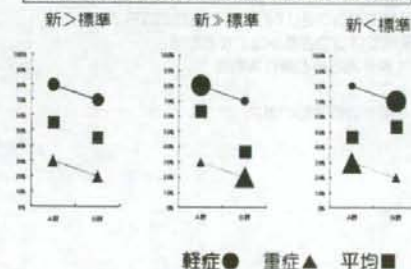
軽症患者に対して 標準薬群の有効率70%

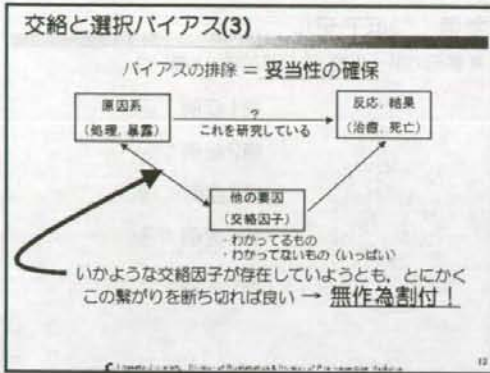
新薬群の有効率80%

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？！

このように、重症度などの交絡因子が存在する場合





### 無作為化すると 背景分布は?

項目	分類	n		割合 (%)	p値
		対照	試験		
性別	男	60 (87)	56 (71)	116	p=0.235 N.S.
	女	13 (18)	21 (27)	34	
年齢	~29歳	7 (10)	11 (14)	18	p=0.736 N.S.
	30~39歳	20 (27)	15 (19)	35	
	40~49歳	27 (37)	29 (36)	56	
	50~59歳	15 (21)	16 (21)	31	
	60歳~	4 (5)	6 (8)	10	
保険期間	1~7日	19 (26)	16 (21)	35	p=0.643
	8~29日	23 (32)	22 (28)	45	
	30日~	7 (10)	6 (8)	13	
	不明	24 (33)	33 (42)	57	
本邦製薬会社	なし	53 (73)	50 (63)	103	p=0.483
	あり	20 (27)	27 (35)	47	

- ### 処置間の均衡をとる無作為割付の方法
- 方法
 

	静的	動的
処置間の均衡	完全無作為化 置換ブロック など	Biased-Coin つばモデル など
  - 静的: 事前に決まった数表に用いて割付
  - 動的: それ以前の情報に応じて割付
  - 無作為化の方法論を比較する指標
    - ◆ 予測可能性: どれだけ無作為に実施できるか?
      - 選択バイアスを小さく
    - ◆ 均衡: 処置群で同数? さらには、施設や予後因子などが処置群で同数?
      - 偶然バイアスを小さく
    - ◆ 操作性: 割付自体の実施しやすさ

- ### 完全無作為化
- 患者が登録されることにコインを投げる
    - 表: 標準治療(S)
    - 裏: 試験治療(E)
  - 予測可能性:
    - ◆ 完全に無作為, 予測不可能性を保持.
  - 均衡:
    - ◆ 極端な不均衡 (EとSが同数にならない) となる場合あり
    - ◆ ESSESSSESSSESSSS (4/18)
    - ◆ このような不均衡が起きる可能性は18%. すなわち, 同様の試験を繰り返し実施すると, 6回に1度はこのような不均衡が生じる.

- ### 置換ブロック法
- ブロックサイズ4の場合
  - 1=(SSEE), 2=(SESE), 3=(SEES), 4=(ESSE), 5=(ESES), 6=(EESS)
  - 公平なサイコロを投げる. (1,5,6)=(SSEE)(ESES)(EESS))
  - 予測可能性:
    - ◆ ブロックサイズが小さいと, ブロックの最後の方で予測不可能性低下.
  - 均衡:
    - ◆ 症例数が4の倍数の場合, 必ず均衡
    - ◆ 最大の不均衡は最大2症例
    - ◆ ブロックサイズが大きくなると, 不均衡の可能性が増加

- ### 可変長の置換ブロック法
- ブロックサイズ4と6の場合
  - T=4のとき: 6通り (1=(SSEE), 2=(SESE), . . . 6=(EESS))
  - T=6のとき: 20通り (7=(SSSEE), 8=(SSESEE), . . . 26=(EEEESSS))
  - (1,2,6,7, . . .)=(SSEE)(EEEESSS)(SSSEE) )
  - 予測可能性:
    - ◆ 置換ブロックより予測可能性は小
  - 均衡:
    - ◆ ブロックを最後まで割り付けると必ず均衡
    - ◆ 最大の不均衡は(最終ブロックサイズ/2)症例

参考: Biased Coin

■過去の割付履歴を使い、不均衡が小さくなるように割付確率を変える:

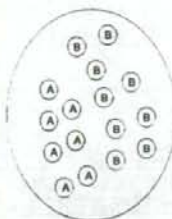
◆不均衡の指標

$$D = \text{試験治療群の症例数} - \text{標準群の症例数}$$

- ◆試験治療群10, 標準治療群10  $\Rightarrow D=0$   
 $\Rightarrow$ 不均衡なし  $\Rightarrow$  標準群0.5, 試験群0.5
- ◆試験治療群12, 標準治療群8  $\Rightarrow D=4 > 0$   
 $\Rightarrow$  標準治療を受ける可能性を高める  
 $\Rightarrow$  標準群0.75, 試験群0.25

参考: つぼモデル

■事前のボール数: 3, 追加ボール数: 2



- 第1症例: A
- 第2症例: A
- 第3症例: B
- 第4症例: B
- 第5症例: A

層別割付, 動的割付

■無作為化したとしても不均衡が生じる場合がある

■既知の予後因子に関しては、積極的に不均衡を図りたい、局所管理(Local Control).

■方法

症例	年齢	性別	治療	結果	p値
1	65	男	A	生存	0.05
2	70	女	B	死亡	0.1
3	60	男	A	生存	0.01
4	75	女	B	死亡	0.05
5	68	男	A	生存	0.02
6	72	女	B	死亡	0.03
7	63	男	A	生存	0.04
8	71	女	B	死亡	0.06
9	66	男	A	生存	0.07
10	73	女	B	死亡	0.08
11	69	男	A	生存	0.09
12	74	女	B	死亡	0.10

	静的	動的
既知の共変量の不均衡をとる方法	層別置換ブロックなど	最小化法など

層別無作為化

■試験実施前に効果に影響を及ぼす因子が既知、たとえば、重症度。

■重症度ごとに無作為化

- ◆重症: ((SESSEE)(ESSE)(SE)(SSESSEES) )
- ◆軽症: ((SE)(ESESESES)(SSEE)(SEESSE) )

■予測可能性:

- ◆可変置換ブロックと同様

■均衡:

- ◆結果に影響を及ぼす因子が非常に多い  
 $\Rightarrow$  不均衡を起こす可能性が増

■臨床試験・研究でしばしば用いられる。

最小化法

■44症例の割付状況

因子	A群	B群	計
施設	1	0	1
	2	3	5
:	:	:	:
重症度	10	12	22
軽症	11	11	22

■45症例目の症例: 施設1, 軽症

■A群の和:  $0+10=10 <$  B群の和:  $1+12=13$

$\Rightarrow$  不均衡を減らすように、A(標準治療)群に割り付ける可能性を高める

参考: その他の無作為化

■ECMO study

- ◆対象: 新生児の肺高血圧症
- ◆標準処置: 人工呼吸器, 死亡率 $>80\%$
- ◆試験処置: ECMO(体外循環を用いた人工肺)  
データベースから715症例を後ろ向きに検索,  
 $\Rightarrow$  標準療法より死亡率ははるかに低い
- ◆ミシガン大学の医師 Bartlett(1985)は、処置間の均衡を保った比較試験は倫理的観点から不適切
- ◆Randomized Play-the-Winner Rule (Wei & Durham(1978)JASA, Wei(1979)AS)

## 参考：その他の無作為化

## ■ Play-the-Winner's rule



第1症例 (A) ➡ 生存

第2症例 (A) ➡ 死亡

第3症例 (B) ➡ 死亡

第4症例 (A) ➡ 生存

第5症例 (A) ➡ 生存

## 参考：その他の無作為化

## ■ 結果

◆ 標準処置死亡割合：1/1

◆ ECMO死亡割合：0/11.

## ■ NewEngl. J. Med.

◆ 通常の無作為化がされていない⇒棄却

## ■ Ware &amp; Epstein(1985)

◆ 第1種の過誤の確率が0.5, 受け入れられないほど高い!!!

◆ さらなる無作為化試験の必要性が残るが、倫理的に難しい

## 参考：その他の無作為化

## ■ Harvard: Feb 1986-July 1988

## ◆ 第1段階

● 1ブロック4例の無作為化

● いずれか一方の群で4例が死亡した段階で、第1段階終了

## ◆ 第2段階

● 勝っていた治療を行い、総計4例の死亡もしくは28例の生存が確認されたときに試験中止

## ■ 結果

◆ 第1段階：ECMO死亡率0/9, 標準治療4/6

◆ 第2段階：ECMO死亡率1/19

## 参考：その他の無作為化

## ■ In UK, 1993-1995

## ■ Balanced randomization

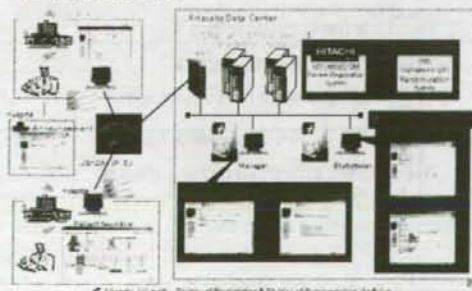
## 結果

	ECMO	Std. Th.
死亡	28 (30%)	54 (59%)
生存	65	38
計	93	92

注)ECMOを受ける前に死亡した13症例を含む

## 参考：登録・割付センター

## ■ 客観性と独立性



## Topic2：マスク化

## 治療効果に対する先入観を防ぐ

プラセボが知って服用すると  
 プラセボだと知らないで服用するので  
 同じ効果をしめさない領域がある



## 無作為割付が正しく行われていることを保証する

薬剤が判らなければ、例えば割付結果を破って  
 新薬を重症患者に投与するということが不  
 可能

## マスク化の種類

- ・ シングルマスクング 患者は知らない
- ・ ダブルマスクング 患者も医師も知らない
- ・ トリプルマスクング 患者も医師も解析者も知らない

### マスクできない場合の例

- がん臨床試験(Phase2)
  - ◆ エンドポイント: 腫瘍縮小効果
  - ◆ 割り付けをマスクされた第3者がCTなどを再評価
  - ◆ この結果をもって主たる解析を実施

### Topic3: 妥当性と無作為割付, 無作為抽出

研究の妥当性(validity)

- 内的妥当性 → 比較可能性(comparability) (行っている研究結果自体の妥当性)
  - 無作為割付
- 外的妥当性 → 一般化可能性(generalizability) (研究結果の外挿に対する妥当性)
  - 無作為抽出

### 無作為化, 無作為抽出

除外/施設

Target-population

Actual-population

population

Study-populationの無作為化      Comparability (比較可能性)

Target-populationからの無作為抽出      Generalizability (一般化可能性)

### 無作為抽出(random sampling)

母集団(population) 調べの対象とする個体の全集合

標本(sample) 母集団を調べるために抽出した集合 母集団を代表していなければならない

無作為抽出を行えば標本は母集団を代表していることが期待される

外的妥当性 一般化可能性

### 内的妥当性から外的妥当性へ

一般化可能性を示すための工夫

- ① 試験に組み込んだ被験者の背景分布と、Target母集団の背景分布と比較する
- ② 同意を得ようと試みた被験者の背景要因のデータもすべて取得する
- ③ いろいろなサブグループで同様の結果が得られるか確認する
- ④ もっと規模の大きい試験をやる!

など

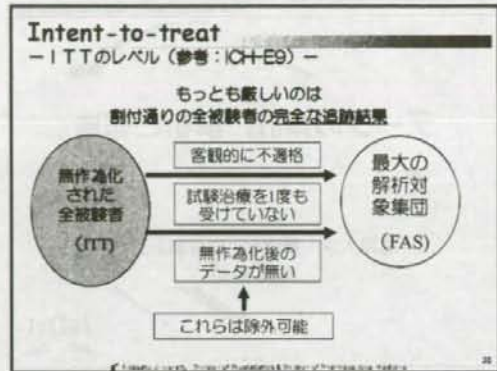
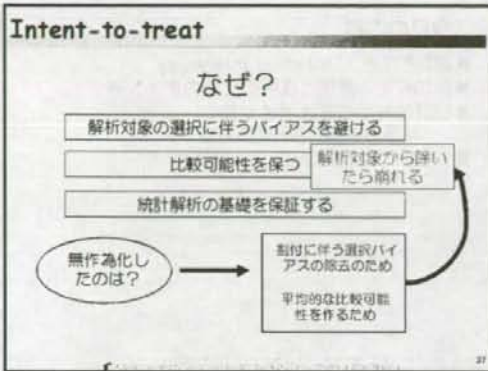
### Topic4: 解析対象集団によるバイアス

どういふ症例を解析する?

症例データの取扱い

- 薬を飲んでいない症例は?
- 同種同効薬を飲んだ症例は?
- 選格基準を満たしていない症例は?
- 途中でこなくなった症例は?
- A剤に割り付けられたのに、B剤を飲んだ症例は?





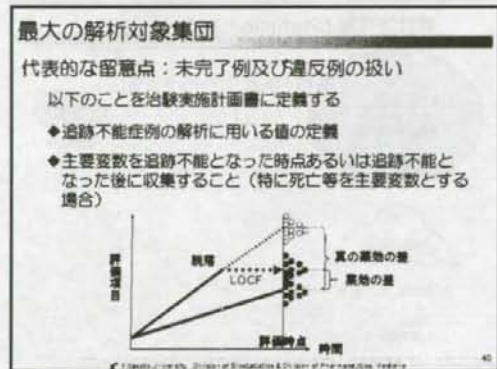
### 解析対象集団 (ICH-E9)

有効性評価

- ①最大の解析対象集団  
Full Analysis Set (FAS)
- ②試験実施計画書に適合した対象集団  
Per Protocol Set (PPS)

安全性評価

安全性データの解析対象集団




### まとめ

- 臨床試験ではバラツキを前提
- 系統的バラツキ(バイアス)と誤差的バラツキ
- バイアスの原因は様々
  - ◆交絡, 比較可能性, 一般可能性
  - ◆マスク
  - ◆解析対象
  - ◆などなお
- バイアスを最小に, 精度を最大にするように, 事前に綿密なプロトコルを作成

# データの集計, 解析と報告

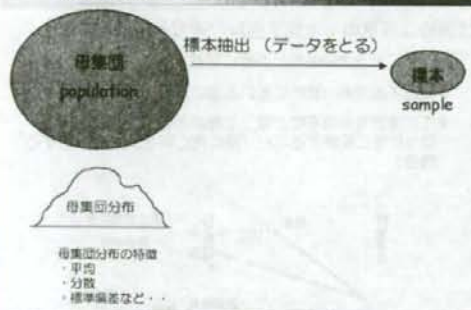
北里大学 薬学部 臨床統計部門  
高橋 史朗



## 今日の内容

- 統計的推測 (Statistical Inference)
- 仮説検定の理屈と理解のためのポイント
- 統計的推測の重要ポイント:  
仮想的実験の繰り返し
- いろいろな検定手法とその適用場面

## 統計的推測 (Statistical Inference)



標本抽出 (データをとる)

統計的推測

母集団 (population) → 標本 (sample)

母集団分布

母集団分布の特徴  
・平均  
・分散  
・標準偏差など...

## 統計的推測 (Statistical Inference)



標本抽出 (データをとる)

統計的推測

母集団 → 標本

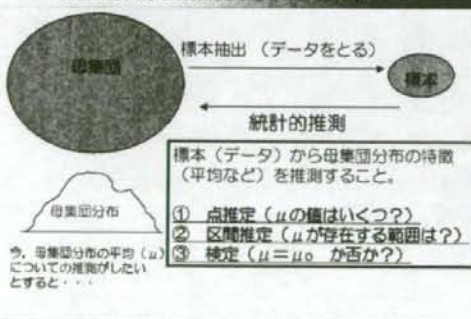
母集団分布

母集団分布の特徴  
・平均  
・分散  
・標準偏差など...

標本 (データ) から母集団分布の特徴 (平均など) を推測すること。

**注意事項**  
→ 標本は全体を代表している  
→ 標本はランダムに抽出  
→ 標本が大きいほど精度は高い

## 統計的推測 (Statistical Inference)



標本抽出 (データをとる)

統計的推測

母集団 → 標本

母集団分布

母集団分布の平均 ( $\mu$ ) についての推測がしたいとすると...

標本 (データ) から母集団分布の特徴 (平均など) を推測すること。

- ① 点推定 ( $\mu$  の値はいくつ?)
- ② 区間推定 ( $\mu$  が存在する範囲は?)
- ③ 検定 ( $\mu = \mu_0$  か否か?)

## 仮説検定の基礎概念

例) 12週後の血圧下降量のデータ

プラセボ群	2	-9	-10	5	1	平均: 1.1
	4	-6	14	2	8	SD: 7.6
実験群	-16	-4	-2	1	-10	平均: -5.0
	-14	-12	6	3	-2	SD: 7.6

実験はプラセボよりも優れているか?  
他の人も納得する客観的かつ合理的な判定方法が必要  
Yes/No判断に適した方法 → 仮説検定

仮説検定のポイント (例：製菓企業の開発マン)

- 帰無仮説および対立仮説の設定について
  - ◆ 主張したい内容を対立仮説に設定すること
    - 我が社の新しい責任菓の効果はプラセボとは違う(優れている)!! → 対立仮説に設定
  - ◆ 自動的に、主張したい反対の内容が帰無仮説となる
    - 我が社の新しい責任菓は既存の菓と同じである → 帰無仮説に設定
- 検定による判定の根拠について (重要!)
  - ◆ 百歩譲って、帰無仮説が正しい(仮にうちの菓は既存菓と同じとして)として得られたデータを見てみる。
  - ◆ もし帰無仮説が正しい(うちの菓は既存菓と同じ)とき、そんなデータが得られる可能性が小さければ、『帰無仮説が正しいわけではない(うちの菓は既存菓と同じでない!)]』と言っても良いでしょう!

仮説検定のポイント (例：製菓企業の開発マン)

- 続き・・・
- 検定による判定の根拠について
    - ◆ 百歩譲って、帰無仮説が正しい(仮にうちの菓は既存菓と同じとして)として得られたデータを見てみる。
    - ◆ もし帰無仮説が正しい(うちの菓は既存菓と同じ)とき、そんなデータが得られる可能性が小さければ、『帰無仮説が正しいわけではない(うちの菓は既存菓と同じでない!)]』と言っても良いでしょう!
  - どうやって下部の可能性を数値化するか?
    - ◆ ここで統計の理論を使う。
    - ◆ 帰無仮説が正しいなら、よく知られた分布(標準正規分布、t分布)から得られたデータと考えられるようなデータのままの方がわかっている(検定統計量)。
    - ◆ 実際に観測された検定統計量の値よりも極端な(取っ替えい)値が得られる確率(p値)を計算できる(標準正規分布表、t分布表、コンピューターソフトを利用)

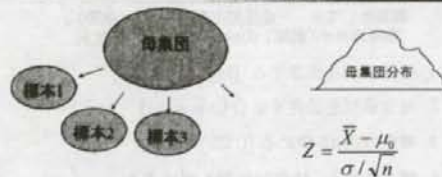
仮説検定のポイント (例：両側検定)

帰無仮説が正しい(差がない)という仮定の下で、理論的に標準正規分布に従う検定統計量(データの  $Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma/\sqrt{n}}$  まとめ方)を考える。

もし、帰無仮説が正しいならそのような方法でまとめたデータは、以下の分布(標準正規分布)に従う。ならば、実際に観測された実測値が以下の分布の両側の端の値となる確率は小さいはず!



ポイント：仮想的な標本抽出の繰り返しと標本分布

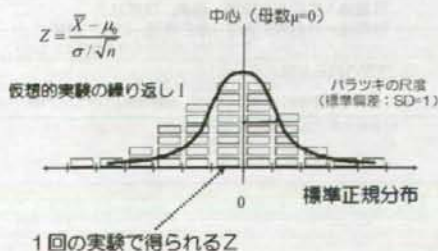


標本1:  $X_{11}, X_{12}, \dots, X_{1n} \rightarrow Z_1$   
 標本2:  $X_{21}, X_{22}, \dots, X_{2n} \rightarrow Z_2$   
 標本3:  $X_{31}, X_{32}, \dots, X_{3n} \rightarrow Z_3$

標本分布

ポイント：帰無仮説下での検定統計量の理論分布

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma/\sqrt{n}}$$



仮説検定のポイント (例：両側検定)

帰無仮説が正しい(差がない)という仮定の下で、理論的に標準正規分布に従う検定統計量(データの  $Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma/\sqrt{n}}$  まとめ方)を考える。

もし、帰無仮説が正しいならそのような方法でまとめたデータは、以下の分布(標準正規分布)に従う。ならば、実際に観測された実測値が以下の分布の両側の端の値となる確率は小さいはず!



**標準正規分布表 ( $\mu=0, \sigma=1$ )**

TABLE A.2  
Areas in the upper tail of the standard normal distribution

z	0.00	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
0.0	0.5000	0.4960	0.4920	0.4880	0.4840	0.4800	0.4760	0.4720	0.4680	0.4640
0.1	0.4600	0.4560	0.4520	0.4480	0.4440	0.4400	0.4360	0.4320	0.4280	0.4240
0.2	0.4200	0.4160	0.4120	0.4080	0.4040	0.4000	0.3960	0.3920	0.3880	0.3840
0.3	0.3800	0.3760	0.3720	0.3680	0.3640	0.3600	0.3560	0.3520	0.3480	0.3440
0.4	0.3400	0.3360	0.3320	0.3280	0.3240	0.3200	0.3160	0.3120	0.3080	0.3040
0.5	0.3000	0.2960	0.2920	0.2880	0.2840	0.2800	0.2760	0.2720	0.2680	0.2640
0.6	0.2600	0.2560	0.2520	0.2480	0.2440	0.2400	0.2360	0.2320	0.2280	0.2240
0.7	0.2200	0.2160	0.2120	0.2080	0.2040	0.2000	0.1960	0.1920	0.1880	0.1840
0.8	0.1800	0.1760	0.1720	0.1680	0.1640	0.1600	0.1560	0.1520	0.1480	0.1440
0.9	0.1400	0.1360	0.1320	0.1280	0.1240	0.1200	0.1160	0.1120	0.1080	0.1040
1.0	0.1000	0.0960	0.0920	0.0880	0.0840	0.0800	0.0760	0.0720	0.0680	0.0640
1.1	0.0600	0.0560	0.0520	0.0480	0.0440	0.0400	0.0360	0.0320	0.0280	0.0240
1.2	0.0200	0.0160	0.0120	0.0080	0.0040	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.3	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.4	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.5	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.6	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.7	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.8	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
1.9	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
2.0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

© 1995 J. Wiley, *Texts of Probability & Statistics of Experimental Medicine* 13

**2種類の仮説と判定に伴う2種類の誤り(覚え方)**

	真実(誰にもわからない...)	
	「2標本の平均が異なる」 対立仮説が正しい (薬効差があるが正しい)	「2標本の平均が同じ」 帰無仮説が正しい (薬効差がないが正しい)
判定	「2標本の平均が異なる」 対立仮説が正しい (薬効差があるが正しい) ...帰無仮説を棄却	「2標本の平均が同じ」 帰無仮説が正しい (薬効差がないが正しい) ...帰無仮説を棄却
判定結果	正解! 検出力	第1種の過誤 (type I error) $\alpha$ エラー あ(A)わて者の誤り
		第2種の過誤 (type II error) $\beta$ エラー ぼ(B)んやり者の誤り

© 1995 J. Wiley, *Texts of Probability & Statistics of Experimental Medicine* 14

**仮説検定の手順(1標本, Z検定)**

真実として... 血圧変化量が平均 $\mu$ (未知), 標準偏差 $\sigma$ (既知)の分布に従うという状況

- 帰無仮説を設定する ( $H_0: \mu = \mu_0$ )
- 対立仮説を設定する ( $H_A: \mu \neq \mu_0$ )
- 有意水準 $\alpha$ を決める (0.05)
- 標本を抽出し検定統計量を算出する  $Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma/\sqrt{n}}$
- 統計数値表をみてp値を得る.
- 得られたp値と $\alpha$ を比べる.
- $H_0$ を棄却する, あるいは棄却しない.

© 1995 J. Wiley, *Texts of Probability & Statistics of Experimental Medicine* 15

**例: 1標本検定(Z検定)**

米国における喫煙習慣のある高血圧症男性の血清コレステロール値(以下, TC値)は, 一般男性と異なる??

- 一般男性の値はわかっている...  
平均TC値=211mg/100mL, 標準偏差=46mg/100mL
- 仮説の設定: 異なることを積極的に言いたいとする...  
◆ 対立仮説:  $H_1$ : 喫煙・高血圧症男性のTC値 $\neq 211$ mg/100mL  
◆ 帰無仮説:  $H_0$ : 喫煙・高血圧症男性のTC値=211mg/100mL
- 喫煙・高血圧症男性を全部調査できないので, 標本を抽出(大きさ25人)して推測する. 25人のTC値を観測したら, 標本平均の値は220mg/100mL
- 検定統計量と帰無仮説下の分布:  $\sigma = 46$ (既知)  
◆ 標準正規分布  
 $Z = \frac{\bar{X} - \mu_0}{\sigma/\sqrt{n}} = \frac{220 - 211}{46/\sqrt{25}} = 0.978 \approx 0.98$  \*\*\*\* $\rightarrow$  この値を分布表と比べ

© 1995 J. Wiley, *Texts of Probability & Statistics of Experimental Medicine* 16

**仮説検定の適用(何をを使うか?)**

実験データの性質に応じて

- 計量値と計数値
- 想定される分布の型
- 母数に関する事前情報の有無
- 外れ値の有無
- 群の数

目的(想定する仮説)に応じて

例: A群の平均 $\neq$ B群の平均  
A群の平均<B群の平均<C群の平均  
A群とB群とC群の平均はどこか違う

© 1995 J. Wiley, *Texts of Probability & Statistics of Experimental Medicine* 17

**仮説検定の適用(何をを使うか?)**

- 計量値と計数値  
計量値: 血圧, 血糖値, 身長, 体重など  
計数値: 分類表の頻度(総合評価, 陽性/陰性など)  
(さらに, カテゴリに順序性のあるものないもの)
- 想定される分布の型  
計量値: 正規分布, 対数正規分布, 指数分布, ワイブル分布  
計数値: ポアソン分布, 2項分布など

© 1995 J. Wiley, *Texts of Probability & Statistics of Experimental Medicine* 18

## 仮説検定の適用(何を使うか?)

- (3) 母数 (パラメータ) に関する事前情報の有無  
正規分布を仮定した場合の分散についての情報  
(既知 or 未知 で用いる方法が異なる)
- (4) 外れ値の有無  
データ中に極端に大きな値もしくは小さな値がある  
かないか?
- (5) 群の数  
1群 : 群間比較というようなことはない  
2群 : 2群間の比較ということも考えられる  
3群以上 : 傾向性, 2群毎の対比較なども  
考えられる

© 1995年 札幌大学 統計学専攻 統計学研究室

18

## 予備的な解析

## 想定した分布のチェック方法 (グラフィカルな方法)

ヒストグラム  
幹葉樹 (Stem and leaf plot)  
箱ヒゲ図  
正規確率プロット

## 想定した分布のチェック方法 (数値計算)

正規性の検定 (Shapiro-Wilk検定)  
歪度, 尖度の算出  
等分散性の検定 (F検定, バートレット検定)  
外れ値の検定 (スミルノフ・グラブス検定)

© 1995年 札幌大学 統計学専攻 統計学研究室

19

## グラフィカルな方法

例: 体重データ [kg]

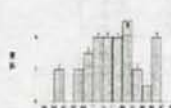
81.4	81.9	91.6	67.3	61.2	66.5	69.6	73.4
89.5	89.0	73.4	73.7	76.3	87.7	83.1	85.8
77.5	76.0	81.4	76.3	70.9	68.2	79.4	79.2
73.0	75.1	77.9	82.8	59.1	81.2	91.6	

© 1995年 札幌大学 統計学専攻 統計学研究室

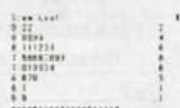
20

## グラフィカルな方法

## ヒストグラム



## 幹葉樹

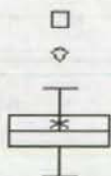


© 1995年 札幌大学 統計学専攻 統計学研究室

21

## グラフィカルな方法

## 箱ヒゲ図



## 箱ヒゲ図の見方

- 平均値: \*
- 中央値: 中央の横線
- 四分位点:
- 中央値: 上下の横線
- ヒゲからヒゲの長さ: ほぼ分布の範囲
- やや外れた値: ◇
- 外れ値の候補: □

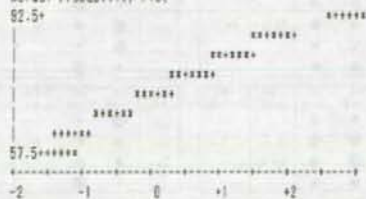
© 1995年 札幌大学 統計学専攻 統計学研究室

22

## グラフィカルな方法

## 正規確率プロット

## Normal Probability Plot



© 1995年 札幌大学 統計学専攻 統計学研究室

23

## 予備的な解析 (続き)

## 外れ値が認められた場合の方策

1. 外れ値の認められた集団について、その測定例および実験全体を吟味する。
2. 測定例についてのみの明らかに測定ミスの場合は、再測定可能なならば測定しなおす。
3. 実験全体も疑わしいということであれば実験全体をやりなおす。
4. 外れ値を除いた場合と外れ値を含めた場合の両方の解析を行う。
5. 外れ値の影響を受けにくい手法(分布型を仮定しない方法)で解析する。

## 正規分布の仮定が疑わしいときの方策

変数変換法 (対数変換, 平方根変換, 反正弦変換など)



© Liberty University, School of Biostatistics &amp; Center of Pharmaceutical Medicine

## 仮説検定の適用(何を使うか?)

分布の型, 正規性の仮定, 等分散性, 変数の尺度の順序

## 群の数が1つの計量値データの場合

データ	検定	目的	分布の仮定
計量値	1標本t検定	平均値の検定	正規分布
計量値	1標本Wilcoxon検定	平均値の検定	不要

## 群の数が1つの計数値データの場合

データ	検定	目的	分布の仮定
計数値	2項出現確率の検定	2項分布の母数の検定	2項分布
計数値	ポアソン分布の検定	ポアソン分布の母数の検定	ポアソン分布
問わず	中央値の検定	中央値の検定	対応

## 仮説検定の適用(何を使うか?)

分布の型, 正規性の仮定, 等分散性, 変数の尺度の順序

## 群の数が2の計量値データの場合

	分布の仮定
2群の場合	正規分布, 等分散性
2標本t検定	必要 必要
Felchの検定	必要 不要
2標本Wilcoxon検定	不要 必要

## 群の数が3以上の計量値データの場合

3群以上	分布の仮定	正規分布, 等分散性	群の間に順序
1元配置分散分析	必要	必要	ない
対比を利用した検定	必要	必要	ある
Kruskal-Wallis検定	不要	必要	ない
Likelihood検定	不要	必要	ある

Q: 平均値に違いはあるか?

© Liberty University, School of Biostatistics &amp; Center of Pharmaceutical Medicine

## 仮説検定の適用(何を使うか?)

分布の型, 正規性の仮定, 等分散性, 変数の尺度の順序

## 群の数が2つ以上の計数値データの場合

	カテゴリ数	順序性
	row x col	(row, col)
分割表カイ二乗検定	ともに開わず	ともに開わず
(Fisher) 直接確率計算法	大きいと計算困難	ともに開わず
Cochran-Armitage検定	片方が2値(1or0)	あり(片方は2値)
Kruskal-Wallis検定	ともに開わず	片方あり
2標本Wilcoxon検定	片方が2値	あり(片方は2値)
Spearman順位相関検定	ともに開わず	ともにあり

Q: 行(row)と列(col)の間に関連性はあるか?

## 仮説検定の適用(何を使うか?)

分割表 $\chi^2$ 検定と2標本Wilcoxon検定の目的  
(患者背景の集計を例に・・・)

①	A群 100例	B群 100例	合計 200例	2標本 Wilcoxon検定
ADR	●	●		
ADR	●	●		N.S.
ADR	●	●		N.S.
ADR	●	●		
ADR	●	●		

②	A群 100例	B群 100例	合計 200例	2標本 Wilcoxon検定
ADR	●	●		
ADR	●	●		*
ADR	●	●		
ADR	●	●		
ADR	●	●		

③	A群 100例	B群 100例	合計 200例	2標本 Wilcoxon検定
ADR	●	●		
ADR	●	●		N.S.
ADR	●	●		or *
ADR	●	●		*
ADR	●	●		

© Liberty University, School of Biostatistics &amp; Center of Pharmaceutical Medicine

## 仮説検定の適用(何を使うか?)

Kruskal-Wallis検定とCMH検定の目的  
(改善度評価の集計を例に・・・)

①	薬剤治療	中等症治療	軽症治療	中等	悪化	改善度評価の集計を例に・・・
ADR	●	●	●	●	●	
ADR	●	●	●	●	●	N.S.
ADR	●	●	●	●	●	N.S.
ADR	●	●	●	●	●	

②	薬剤治療	中等症治療	軽症治療	中等	悪化	改善度評価の集計を例に・・・
ADR	●	●	●	●	●	
ADR	●	●	●	●	●	*
ADR	●	●	●	●	●	N.S.
ADR	●	●	●	●	●	

③	薬剤治療	中等症治療	軽症治療	中等	悪化	改善度評価の集計を例に・・・
ADR	●	●	●	●	●	
ADR	●	●	●	●	●	*
ADR	●	●	●	●	●	or NS?
ADR	●	●	●	●	●	

© Liberty University, School of Biostatistics &amp; Center of Pharmaceutical Medicine

参考：臨床試験によく用いられる統計手法の概観

データの型	2値	連続	生存時間
目的			
集計・記述 1変量 2変量(関連)	頻度集計 分割表	ヒストグラム、 要約統計量、 散布図、相関 係数	カプラン・マイヤー法 中央値の推定
群間比較	分割表カイ2 乗検定 Fisher Exact	t検定、分散 分析、ノンパ ラ検定	ログランク検 定
群間比較 (調整)	マンテル・ヘ ンセル検定、 logistic回帰	分散分析、回 帰分析	層別ログラン ク検定、Cox 回帰

## 参考

## 統計ソフト

- SAS (製薬企業では世界標準)
- JMP (GUI環境で使いやすい)
- SPSS
- R (<http://www.r-project.org>)  
フリーソフト。オープンソースで日々進化している。豊富なパッケージ。グラフも強力
- Stata (ハーバード公衆衛生大学院のコースで使用されている)

## テキスト

- ハーバード講義テキスト「生物統計学入門」、竹内正弘監訳、丸善(北里大学薬学部で講義で使用しております。)

## データベースとは

独立行政法人国立病院機構  
本部参与 情報化統括責任者(CIO)補佐官  
京都医療センター 医療情報部長  
北岡 有喜

## データベースとは

- 『データベースとは、種々の業務またはユーザが利用できるように統合化された共用ファイルのことである。』

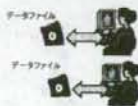
(James Martin "Principles of DataBase Management" 1975)

- データベースの概念は1960年代後半、コンピュータ技術が進歩していく中で補助記憶媒体のハードディスク装置が出現し、それ迄のテープ装置では出来なかったデータの保管/管理/利用の面での技術革新として発明された。
- 企業や官庁での大規模なデータを作成し維持するために多くの人手や費用や時間を要し、価値がある重要な情報として効率良く利用する必要が出てきた。

## データファイルとデータベース

### データファイルとは:

- データを個別の目的に対してコンピュータに入力し、特定目的のために保管するもの。



例: 数計算やワープロのファイル

### データベースとは:

- データファイルを複数の目的のために統合して管理しやすいように構成されたもの。



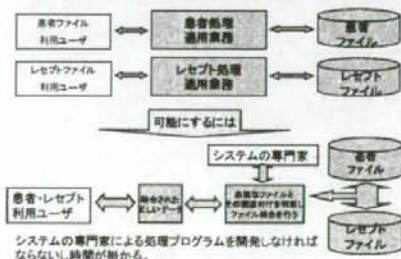
例: 電子カルテ、医療会計

## データファイル処理の問題点

- データが分離されている
- データの重複が存在する
- 適用業務プログラムのファイル構造に依存している
- ファイル間の互換性がないことがよくある
- データをユーザの視点に合わせて表現することが難しい。(例えばコード表現だけなど)
- 無用なディスクスペースの存在による無駄
- 最大の問題はデータ・インテグリティがないこと

## ファイル処理システムの特徴

ファイル処理システムは単一の業務処理用にデータファイルがあり、複数の業務に必要なデータは別々に管理される為、例えば同じ患者のデータの数が違ったIDで重複して存在したり、相互利用しようとしても突き合わせることが出来ない。



## データベースの必要性

- 業務の統合化
  - 個々の業務がコンピュータ化されている中で、業務処理上共通部分が相当ありそれを統合する事によって重複部分を減らす場合、各業務の管理情報を統合化する必要がある時にデータベース構築が必要になります。
- データ処理手順の標準化
  - 共通多目的なデータに標準の処理手段を提供する必要があります。



## データベースとは何か

## ・自己記述的とは

書物は自己記述的なモノの代表的な存在です。

書物を読もうとしたときに、何について書いてあるのか全くわからないという事態はあまりみられないでしょう。

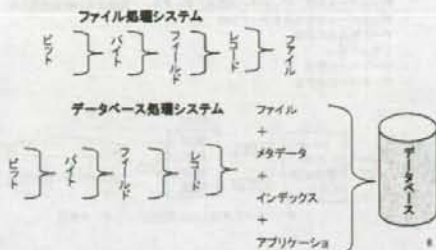
何故なら本には題名や、索引によって内部に保存されている情報を整理されてかかれていますからです。

このように自らの内容や構造を説明することが自己記述的といえます。



7

データベースは自己記述的な特徴を保持するためにファイル処理システムとは違う構造を持っています。



8

## ・データベースの目的とは

データベースとはただの無造作に集められた情報の集合体ではなく、データを構成する前に決定されたテーマや目的に沿って作られたものです。

データの目的・テーマをわかりやすく表示し、ユーザが必要とするデータを検索・抽出し伝達することがデータベースの目的です。

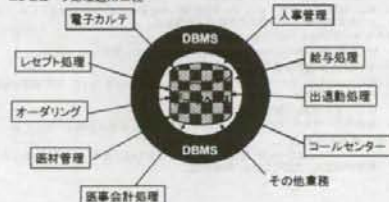


9

## データベースを支える管理システム

その様なデータベースを管理しないコンピュータでより簡単に操作させ、またデータ整合性を管理するのがデータベース管理システム(Data Base Management System : DBMS)と呼ばれ、データベースと運用業務を結びつける大事な役割をえています。

コンピュータ処理適用業務



10

## データベース管理システムの種類

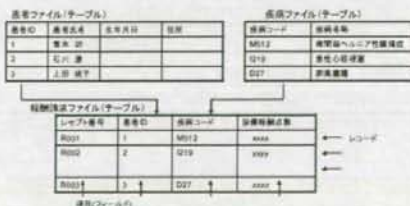
- ・データベースの利用目的に応じて次の3種類の構造型式のDBMSがあります。
- 階層型データベース
- ネットワーク型データベース
- 関係データベース(Relational Data Base : RDB)

身近では関係データベース(RDB)が多いので、このRDBについて説明します。

11

## リレーショナル・データベースとは

- ・表形式でデータを格納して扱うデータベースです。



ひとつのデータベース内に複数のファイル(表、テーブル)を定義し、その中にデータを格納し、キーとなる項目で関連付けられて管理されます。

12

## 関係データベースと リレーショナル・データベース管理システム(RDBMS)

### RDBMSの役割

- データベースを管理するためのソフトウェアで、データベース定義、データベース操作、データベース検索などの機能を備える
- データベース管理によるデータ操作
- データ整合性の保持
- セキュリティ
- データベース管理
- データベースの分散



13

## データベースに蓄えられる情報

- 数値情報
- 文字情報
- イメージ画像情報
- 音声情報
- 動画情報

14

## データベース化の利点(マトメ)

- データを共同利用できる
  - 大量のデータを複数の人と共有でき、データ管理コストを削減できる。
  - 膨大なデータを数小限にまとめることができる。
- データ間の矛盾を無くすことができる。
  - 各部門に存在している同種類のデータをまとめることができる。
  - 差入・修正ごとに管理すると、データ相互間に矛盾が生じることが時々あるが、これらの矛盾を排除し、データの信頼性を向上させる。
- 色々なデータアクセスが可能になる。
  - 判りやすいデータベース操作環境を用いて、色々なデータアクセスが可能になる。
- データの機密保護と安全確保を可能にする。
  - データを暗号化したり、データアクセスのためのパスワードをつけて、機密保護と安全対策を可能にする。
- データアクセス管理の強化
  - 複数のユーザーから1つのデータへのアクセスを調整し、正確な更新を可能にする。
- 業務の標準化を齎る。
  - データベース化はコード化、書類の用語統一、作業の標準化を伴って達成されるので、業務の標準化、合理化に大きく貢献する。

15

## データベース活用により医療経営にも効能があります。

**経営課題**

- 診療品質の向上
- チーム医療の推進
- 経営課題の解決
- コスト削減
- 経営分析
- 安全管理の確保
- セキュリティ管理
- 人材育成
- 施設運営

**診療品質の向上**  
診療品質の向上は、患者の満足度を高め、医療機関の競争力を向上させる。データベースを活用することで、診療データの一元管理が可能となり、診療の精度と効率性を向上させることができる。

**チーム医療の推進**  
チーム医療の推進には、医師、看護師、薬剤師など、様々な職種が連携して働くことが不可欠。データベースを活用することで、各職種の業務データを一元管理し、情報の共有と連携を促進することができる。

**経営課題の解決**  
医療機関の経営課題は多岐にわたる。データベースを活用することで、経営データの一元管理が可能となり、経営分析やコスト削減などの課題を効果的に解決することができる。

**コスト削減**  
データベースを活用することで、業務の効率化と自動化が可能となり、人件費や設備費などのコストを削減することができる。

**経営分析**  
データベースを活用することで、経営データの一元管理が可能となり、経営分析や経営戦略の立案を支援することができる。

**安全管理の確保**  
データベースを活用することで、患者の個人情報や診療データのセキュリティを確保し、安全管理を強化することができる。

**セキュリティ管理**  
データベースを活用することで、データのバックアップと復旧が可能となり、セキュリティ管理を強化することができる。

**人材育成**  
データベースを活用することで、業務データの一元管理が可能となり、業務の標準化と効率化を促進し、人材育成を支援することができる。

**施設運営**  
データベースを活用することで、施設管理データの一元管理が可能となり、施設運営の効率化とコスト削減を促進することができる。

16

## EDCシステム



臨床研究の発展・成果の高品質化にも不可欠なデータマネジメント教育プログラムの開発および普及

株式会社 日立製作所 医療システム部 村上 憲之

## 教育対象者

- これからデータマネジメント業務を携わろうとしている初心者向け



## 議題

- EDCシステムの意義
- EDCシステムの利点・欠点
- 取扱い時の留意点

## EDCシステムの意義



- 様々な分野に押し寄せる自動化の波
- 治験実施環境のパラダイム変換
- 紙ベースのCRF(症例報告書)
- EDC(Electronic Data Capturing)の定義
- 規制上の裏付け:紙から電子へ
- DM業務(Data Management Flow)
- EDC画面例

## 様々な分野に押し寄せる自動化の波



## 治験実施環境のパラダイム変換

## EDC

Internetの普及により、世の中の環境が大きく変化している。

【昔】

- ①店で品物を買う。
- ②銀行でお金をあつらふ。
- ③紙をつる。
- ④教育を受ける。

⑤CRFを書く。



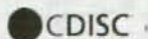
【今】

- ①Net Shopping
- ②Net Banking
- ③Net Trading
- ④e-learning

⑤EDC。

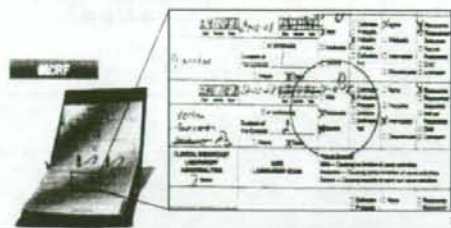
## 電子データ

標準化の推進により、Internetで繋がった先で臨床データの電子データ交換が可能になる。



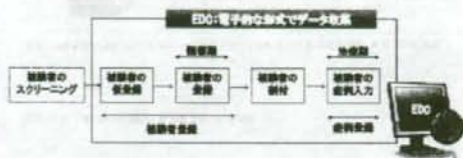
## 紙ベースのCRF(症例報告書)

従来は、紙ベースのCRF(症例報告書)が主流であり、記入ミスが多発・中絶・中止・脱落であった。また、データの修正も原簿原本に訂正を要していくことも多く行われていた。



## EDC(Electronic Data Capturing)の定義

EDC(Electronic Data Capturing)の基本的な概念は、「データの発生源に近い場所ですべてデータが入力されること」です。症例報告書(CRF)の入力の面では、最も良く使われます。最近、インターネットを利用した遠隔地登録もよく行われます。遠隔地登録データを電子的な形式で登録収集するという観点では、包含することができます。下記の前でEDCおよび遠隔地登録の位置付けを解説します。



## 規制上の裏付け: 紙から電子へ

1997年: 米国FDAが制定した医薬品の開発・製造における電子記録・電子署名に関する規制「21 CFR Part11」

2005年4月: 厚生労働省(MHLW)が制定した「医薬品等の承認又は許可等に関する申請等に関する電子的記録・電子署名利用のための指針」(ER/ES)



- 【ER/ES対応データの真正性、信頼性、保存性の確保】
- コンピュータシステム/リビジョン(開発/設置時)
  - ユーザ管理/パスワード管理
  - 監査証跡機能
  - 作成者、変更者の記録と変更前情報の保存
  - 人が読める形式で出力できること
  - バックアップ手順の文書化と実施

## DM業務(Data Management Flow)

Clinical Trial Flow on paper based CRF



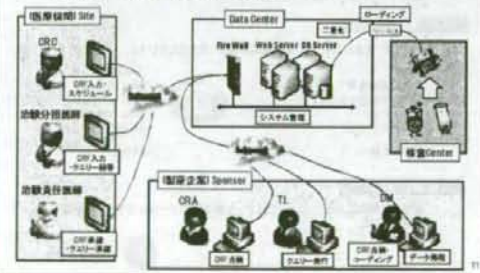
Clinical Trial Flow on EDC



- ① 医師は、カルテに記入。
- ② CRFが、カルテからOFFに複製。
- ③ CRAが、記入済CRFを回収。(データの点検。)
- ④ DMが、記入済CRFのデータをDBに入力。(データエンタリ)
- ⑤ データのチェック(重複チェック、ロジカルチェック)
- ⑥ クエリの発行。
- ⑦ CRAが、クエリの結果。
- ⑧ CRAが、クエリを印刷し、データに点検。

- ① 医師は、カルテに記入。
- ② CRFが、カルテからPC上のOFFに入力。
- ③ エラーがなければ、直接データベースへ登録。
- ④ CRAが、PC上のOFFでデータの点検。
- ⑤ データのチェック(重複チェック、ロジカルチェック)
- ⑥ クエリの発行。
- ⑦ CRAが、クエリをPCから直接印刷。
- ⑧ CRAが、クエリを印刷し、データに点検。

## EDCのシステムイメージ(例)



## EDC画面例

