

- ### Summary
- Single tablet combination therapy was initiated in 11,462 high risk hypertensive patients
 - After mean follow-up of 39 months,
 - The combination of ACEI / CCB was superior to ACEI / diuretic
 - CV morbidity / mortality was reduced by 20% ($p=0.0002$)
 - Hard CV Endpoint (CV death, stroke and MI) was reduced by 20% ($p=0.007$)
- ACCOMPLISH

降圧薬の臨床試験で明らかにされたこと

- 降圧に伴って心血管疾患の発症が抑制される。

降圧薬治療に関する17の臨床試験で対象となった47653人の平均4.7年の追跡期間で拡張期血圧の平均下降度6.5mmHg、収縮期血圧の平均下降度16.0mmHg

	発症例数			P値
	実薬 (n=23467)	プラセボ (n=23826)	リスクの低下 % (95%CI)	
全脳卒中	525	835	38(31-45)	<0.001
致死性脳卒中	140	234	40(26-51)	<0.001
全虚血性心疾患	934	1104	16(8-23)	<0.001
致死性虚血性心疾患	470	560	16(5-26)	0.006

(JSH2004より)

- ### これまでの評価できる日本の臨床試験で明らかにされたこと
- Ca拮抗薬は降圧効果が強力であり、その臓器保護効果は主として血管拡張に伴う降圧効果に基づくと考えられる。Ca拮抗薬は日本人で特に優れた効果を有すると思われる。
 - ARBやACE阻害薬の降圧効果も良好であり、高齢者においてもかなり効果的である。代謝面への効果が良好であり、降圧を超えた臓器保護効果がみられる。ARBとACE阻害薬の大きな差は副作用の面であり、ACE阻害薬の咳が問題である。
 - 65～85歳の高齢者高血圧症の収縮期血圧に関して、無条件に140～159mmHgに低下させることは効果的であり、前期高齢者では140mmHg未満にすると一層効果的である。後期高齢者では140～159mmHgで慎重に経過をみた上で可能であれば140mmHg未満にするのがよい。

- ### 降圧薬の臨床試験の結果を解釈する上で困った点
- ◆ 比較試験が多く、比較的値はわかるが絶対的な値は？
 - ◆ 観察期間が短く、前薬の投与期間のほうが長い？
 - ◆ 制限の多い比較試験のプロトコールと実際の診療との乖離。
 - ◆ 高リスク患者が多く、実際の診療に当てはめられない。
 - ◆ やはり企業主導によるバイアスがかかるのではないか。
 - ◆ 試験中の血圧測定のポイントが統一されていない。
 - ◆ AとBとどちらが良いか？には熱心だが、用量や併用薬、目標血圧値など診療に必要とされる重要な情報はなかなか得られない。
 - ◆ 「降圧を超えた作用」など実際の診療でなかなか評価できないことが強調されるのはなぜ？

PROBE法に適するエンドポイントと 適さないエンドポイント

PROBE法でも問題のないエンドポイント

- ◆ 脳卒中
- ◆ 心筋梗塞
- ◆ 死亡
- ◆ 数値で判断できるもの

PROBE法が適さないエンドポイント

- ◆ 心不全または心不全の悪化
- ◆ 狭心症または狭心症の悪化
- ◆ 無症候性心筋梗塞
- ◆ TIA
- ◆ CABG, PCI, CAG
- ◆ 性機能

高血圧の臨床試験の現在の問題点

これまでの臨床試験のエンドポイントが、脳卒中、心筋梗塞、心不全や腎不全といったハードポイントであった。そのためにハイリスク高血圧患者が対象とされたり、3~5年という長期間の試験が多かった。

今後は頸動脈エコー検査による内膜中膜肥厚や微量アルブミン尿の増量、左室肥大といった臓器障害等をエンドポイントとする試験が考慮されるべきと考えられる。

まとめ

1. 2000年頃から、エビデンスに基づく高血圧治療ガイドラインの作成を契機に、高血圧治療に関して日本のしっかりしたエビデンスを得るため、大規模臨床試験が開始され、やっと成果が出はじめた。
2. 日本の成績が出てみると、降圧薬の効果や副作用に関して、欧米の成績とかなり異なることが判明し、今後も日本でしっかりした臨床試験を実施する必要性が認識された。
3. 医師主導の臨床試験が望まれ、降圧薬の効果判定に関して現在実施されている血圧の変化とハードポイントを指標とする方法でよいのか検討の余地がある。また低リスク高血圧患者の臨床試験をどうするか検討する必要がある。
4. 日本では二重盲検試験が実施し難く、PROBE法が主となっているが、それでよいのか検討する必要がある。
5. 医療費を十分に考慮した試験や降圧効果を超えた薬剤効果などがしっかりと検討される試験必要がある。

日本高血圧学会で支援している降圧薬の臨床試験

トライアル名	発表予定年	対象	試験期間	目的
CASE-J	2006	高血圧以外の危険因子が1つ以上	3~4年	ARB対Ca拮抗薬の比較
COPE	未定	高血圧	3年	Ca拮抗薬+ARB Ca拮抗薬+β遮断薬 Ca拮抗薬+利尿薬 } の比較
JATOS	2006	高齢者高血圧	2年	Ca拮抗薬を基礎とした厳格降圧と緩やかな降圧比較
VALISH	未定	高齢者高血圧	2年	ARBを基礎とした厳格降圧と緩やかな降圧比較
HOMED-BP	2011	軽中等度高血圧	7年	家庭血圧を指標とし、ACEI、Ca拮抗薬およびARBの新しい降圧と緩やかな降圧の比較
DIME	未定	高血圧	5年	少量の利尿薬使用群と非使用群の新規脳卒中発症率の比較
COLM	未定	高齢ハイリスク高血圧	3年	ARBを基礎薬としてCa拮抗薬か利尿薬を使用する。

日本学術会議

臨床医学委員会・薬学委員会合同臨床試験・試験性選分科委員会

氏名	所属・職名
大野 典三	東北大学医学部薬理学教授
植田 孝男	慶應義塾大学名誉教授 (委員長)
船戸 政一	筑波大学学長補佐、薬学部長代理
藤澤 隆	(財)徳研究会薬化学療法センター所長
小川 聡	慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授
山田 浩一	東京大学大学院薬学研究所教授
玉池 仁輔	国立循環器病センター所長
樋口 輝彦	国立循環器病センター所長
山比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科教授
山正二	大阪大学大学院薬学系研究科教授
中野 道行	大分大学薬学部薬学系教授
藤田 守	東京医科大学薬学大学院薬学総合研究科消化器内科学分科教授
船山知光	独立行政法人国立病院機構香取医療センター院長
持田義徳	独立行政法人国立病院機構大田医療センター院長
高橋公太	新潟大学大学院医学総合研究科循環器内科学分科教授
鈴木洋史	東京大学薬学部薬理薬理教授
辻 聡	金沢大学大学院自然科学研究科薬学系教授
伊藤 啓	独立行政法人医薬品医療機器総合機構研究事業センター長

学術会議の臨床試験・治験推進分科会からの提言
—医療機関側に対して(Ⅰ)—

1. 医学部・医科大学では、これまで以上に学生および研修医等に臨床試験および治験等の教育時間を多くして、その重要性を理解させるとともに、興味をもたせる教育が必要である。
2. 現在、多くの臨床医は過酷な勤務状態に置かれているが、その中において治験の重要性が認識され、大学や医療機関における昇進審査に際して、治験経験が評価の対象となるように、大学および医療界全体において、治験の考え方を改めていく必要がある。

学術会議の臨床試験・治験推進分科会からの提言
—医療機関側に対して(Ⅱ)—

3. 臨床薬理学は今後の医学部、医科大学で重要な領域であり、この領域の活性化を図るべきである。臨床薬理学教室の設置をもっと増設させることも考慮されるべきである。また、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査官等と、大学の医師等の人事交流を活性化することはお互いの知識と経験を共有できるという利点があり、医師のPMDAにおける新薬審査の経験は、医師が治験を実施するにあたり、非常に役立つことから、医療機関は医師をPMDAへ派遣することを考慮する必要がある。
4. 治験責任・分担医師が余裕を持って治験業務や治験のための診療を行えるように、医療機関の長は、治験外来や病棟等の施設面の充実とともに、勤務体制への配慮が必要である。
5. 治験責任・分担医師への手当てや、治験実施による研究費の配分等を十分に考慮し、これまで以上に実施者にメリットとなるような配慮が必要である。

治験中核病院事業

臨床研究推進公開セミナー

今年度より、本院では「総合臨床研究センター」を設立し、治験を含む臨床研究をこれまでより一層推進することとなりました。4月には新しい「臨床研究に関する倫理指針」が施行となります。以前にもまして、倫理的・科学的な臨床研究の実施が求められています。治験を含む臨床研究に携わる方々に理解を深めていただき、医療の質の向上につながるより良い医薬品開発への貢献を目指します。

みなさまの多数のご参加をお待ちしております。

第5回セミナー

日 時：2009年 2月 17日（火） 17:30-18:50

場 所：大分大学医学部基礎臨床研究棟1F会議室

17:30-17:50 「CRCの役割」

総合臨床研究センター創薬オフィス 森 美由紀

17:50-18:50 「臨床研究における薬剤部の役割について」

薬剤部・部長 武山 正治 教授

ご質問等ございましたら、お気軽にお問い合わせください。

お問い合わせ先：大分大学医学部附属病院

総合臨床研究センター（臨床薬理学）

097-586-5952（須崎・松本）



Substance P (炎症・免疫反応の調節、血管拡張・血流増大など)
 Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met

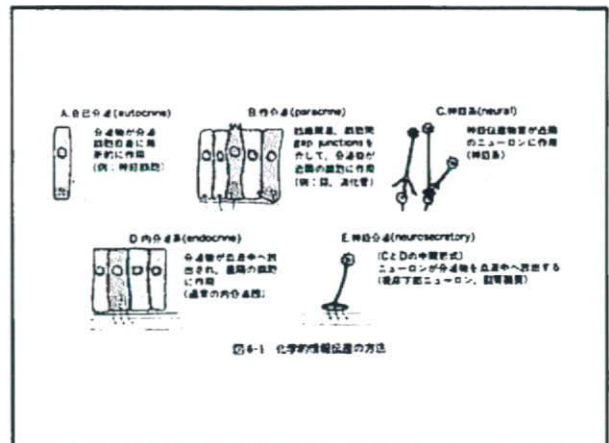
CGRP (calcitonin gene related peptide) (炎症・免疫反応の調節、血管拡張・血流増大など)
 Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Thr-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe

VIP (vasoactive intestinal peptide) (血管拡張・血流増大、腸管拡張、胃液分泌抑制など)
 His-Ser-Arg-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn

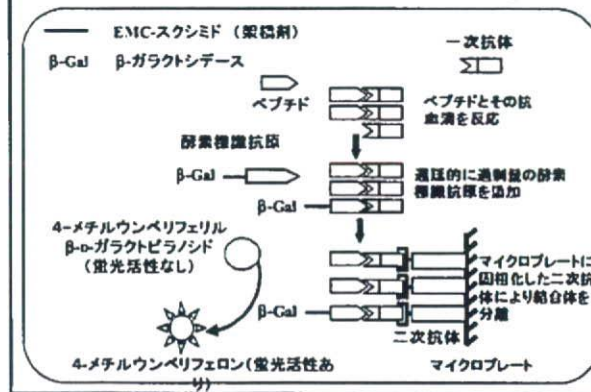
Motilin (胃腸平滑筋収縮、胃腸運動亢進など)
 Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Glu-Arg-Met-Gln-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly-Gln

Somatostatin (十二指腸の運動性抑制、消化液分泌抑制など)
 Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

Gastrin (胃酸分泌刺激、胃運動亢進など)
 Glo-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

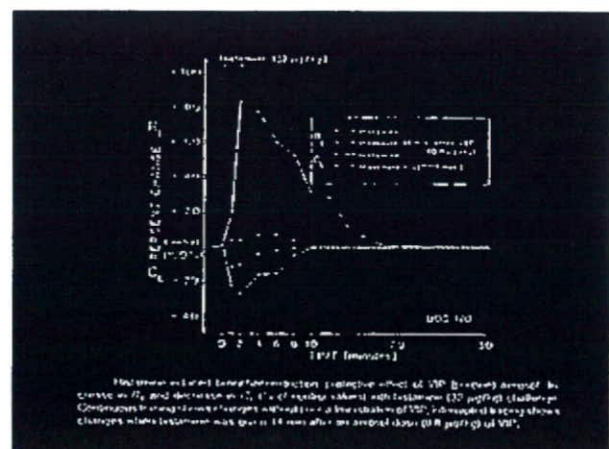
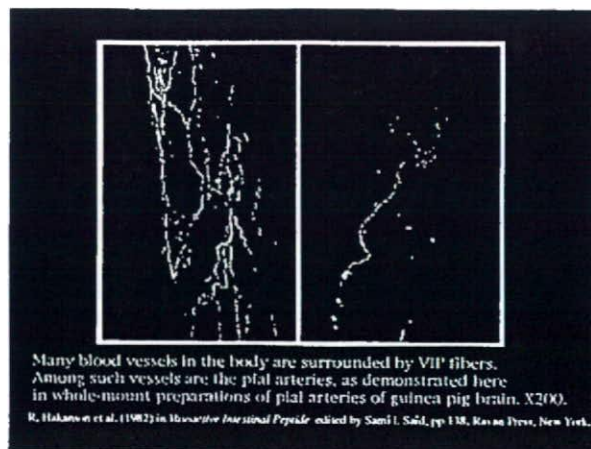


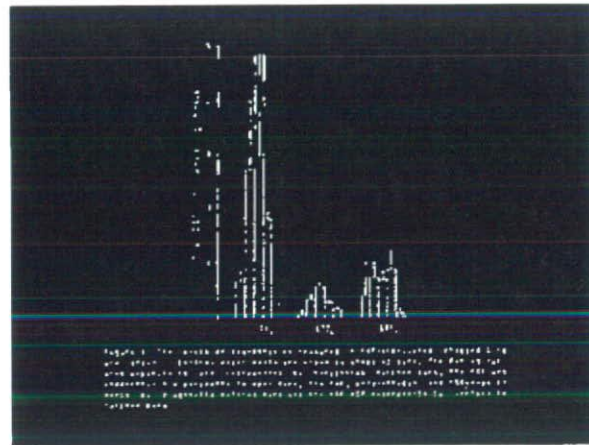
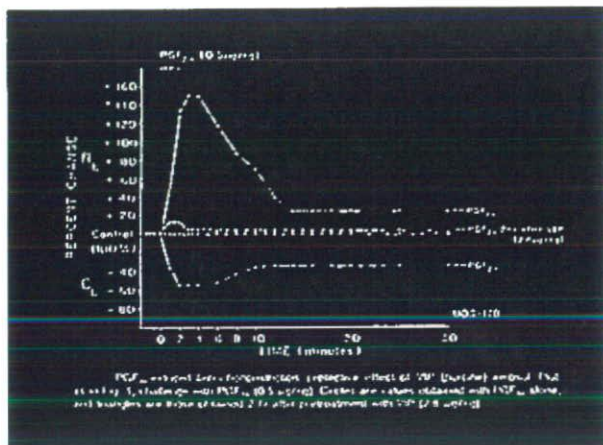
二抗体固相法および遅延添加法による酵素免疫測定法 (EIA)



Vasoactive Intestinal Peptideの作用

1. 心血管系 血管拡張、血流増加
2. 呼吸器系 気管支拡張、換気量の増加
3. 消化器系 平滑筋の弛緩、胃酸、ペプシン分泌抑制、膵外分泌促進、小腸液の分泌促進
4. 代謝系 解糖系の促進、血糖上昇、脂質分解促進
5. 内分泌系 膵インスリン、グルカゴン、ソマトスタチンの分泌促進、下垂体 PRL, GH, LH の分泌促進
6. 免疫系 Mast Cell からのヒスタミン遊離抑制、T cell 増殖抑制、リンパ球の遊走抑制、Macrophages からの TNF 産生抑制





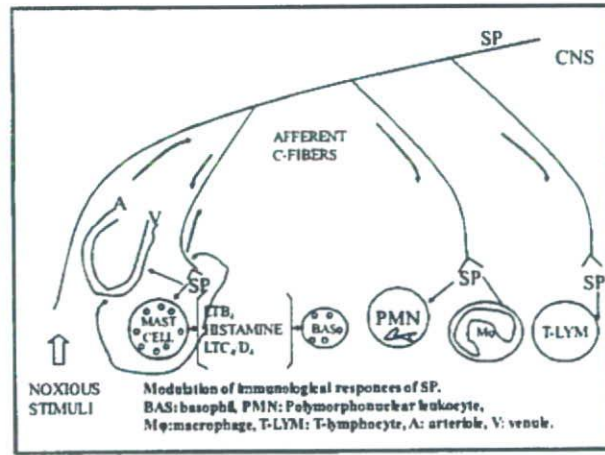
Substance P

1931年 von EulerとGaddumによって、ウマ小脳から粉末状の粗物質として抽出。

1971年 ChangとLeemanは、ウシの視床下部から唾液分泌活性を有するペプチドを単離精製して化学構造を決定、sialogenと命名。ほどなく、この物質がsubstance Pと同一であると判明。

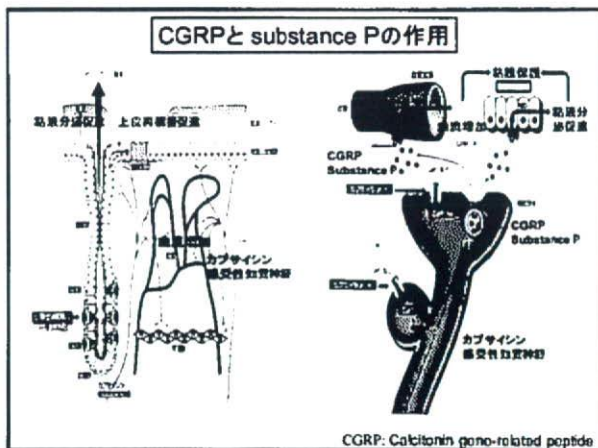
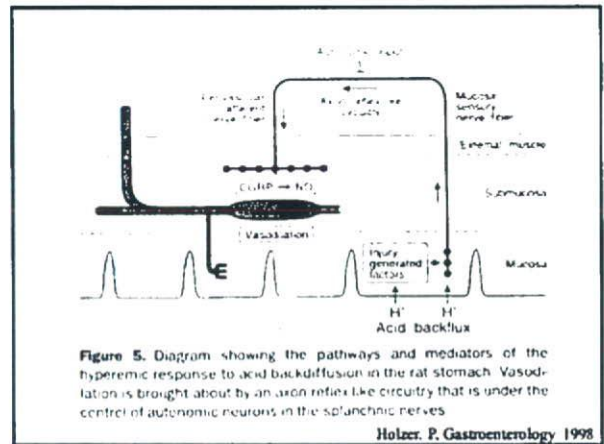
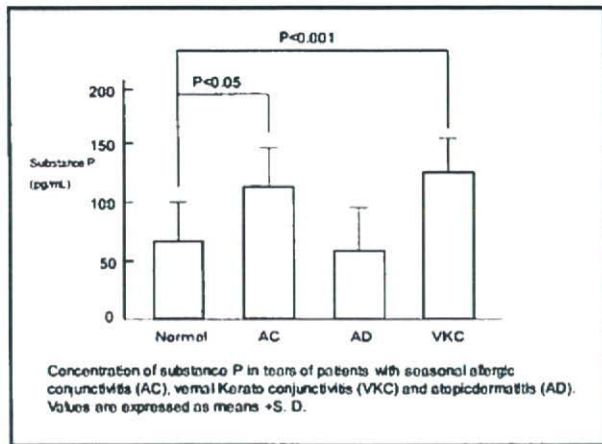
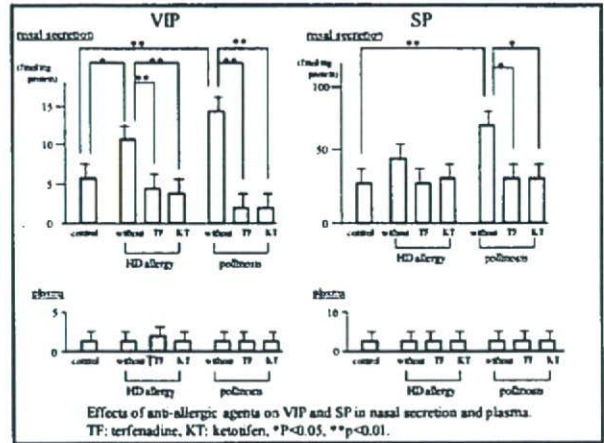
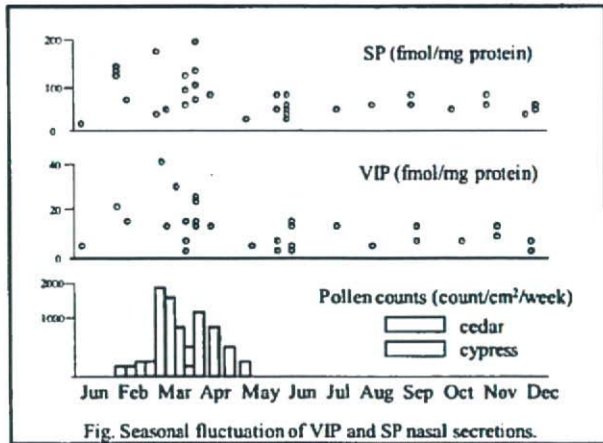
1982年 大塚らが、ウシ脊髄後根より単離した知覚神経興奮性ペプチドがsubstance Pと同一物質であると報告。

Terfenadine	Ketotifen
<ul style="list-style-type: none"> ○気管支喘息 ○アレルギー性鼻炎 ○蕁麻疹 ○皮膚疾患に伴う痒痒 	<ul style="list-style-type: none"> ○気管支喘息 ○アレルギー性鼻炎 ○湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚痒痒症



(pM) Substance P		(pM) VIP	
Before	After	Before	After

Plasma concentration of SP and VIP before and after terfenadine administration. ○, healthy; ●, common cold



Cetraxate Hydrochloride (Neuer®)

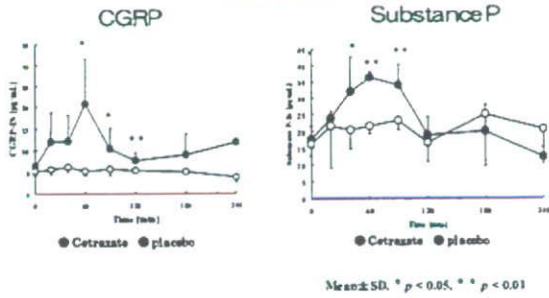
Cetraxate Hydrochloride	Tranexamic acid
-------------------------	-----------------

Cetraxate hydrochloride (Neuer®);
An antilucer drug with a mucosal protective effect. Its activity is ascribed to promotion of increase in gastric mucosal blood flow.

Cetraxate is rapidly metabolized to tranexamic acid in blood, and is not detected within an hour after administration.

On a major metabolite, tranexamic acid, T_{max} is 3.05 ± 0.25 hr, C_{max} is 1.75 ± 0.13 μ g/mL, $T_{1/2}$ is 1.73 ± 0.09 hr.

【血中ペプチド濃度測定結果】
～Cetraxate～

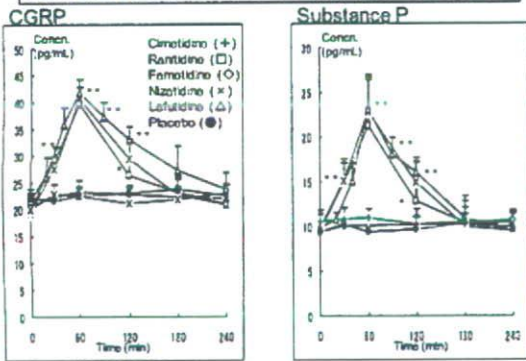


ヒスタミンH₂受容体拮抗薬に関する研究

被験者: 健康成人男性
(大分大学医務委員会承認)
服用薬物: cimetidine (800mg), ranitidine (300mg), famotidine (40mg), nizatidine (300mg), lafutidine (20mg), placebo
服用方法: 単回経口
採血時間: 服用前後に経時的に実施
測定法: 酵素免疫測定法

cimetidine famotidine lafutidine
ranitidine nizatidine

CGRPおよびsubstance Pのヒト血液中濃度の経時的変化



ヒスタミンH₂受容体拮抗薬のグループ化

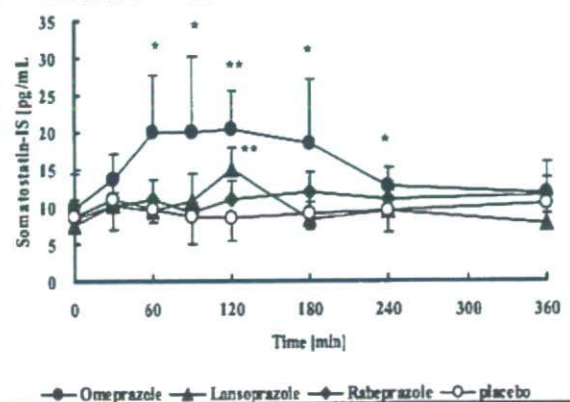
	グループ①		グループ②		グループ③
	Cimetidine	Famotidine	Nizatidine	Ranitidine	Lafutidine
Motilin	→	→			→
Gastrin	→	→		→	→
Somatostatin	→	→	→	→	
Secretin					
CGRP	→	→			
Substance P	→	→			

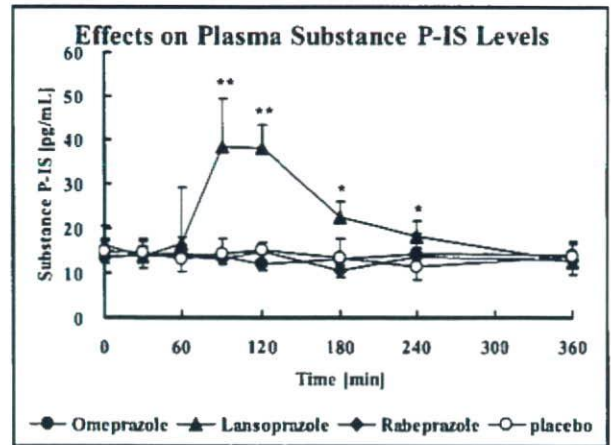
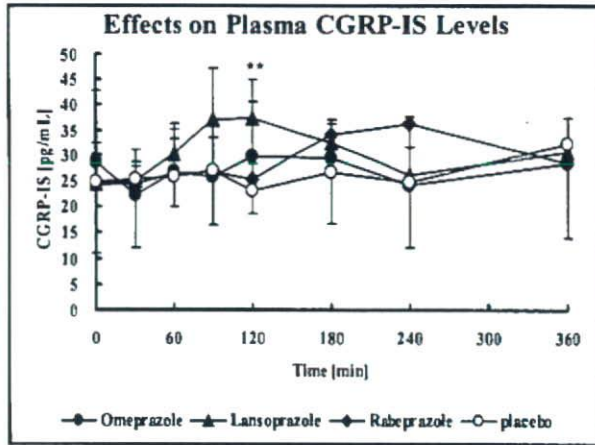
|:促進, |:抑制, →:変化なし

Proton-pump Inhibitors

一般名	Omeprazole	Lansoprazole	Rabeprazole
商品名	オメプラール	タケプロン	パリエット
作用機序	胃液産生・十二指腸液産生抑制作用	胃液産生・十二指腸液産生抑制作用	胃液産生・十二指腸液産生抑制作用
特長・効果	Zollinger-Ellison症候群に対する効果 胃液産生・十二指腸液産生におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助	Zollinger-Ellison症候群に対する効果 胃液産生・十二指腸液産生におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助	Zollinger-Ellison症候群に対する効果 逆流性食道炎
構造式	<chem>Cc1c(O)c2c(c1)oc3c2c(O)c(O)c3</chem>	<chem>Cc1c(O)c2c(c1)oc3c2c(O)c(O)c3</chem>	<chem>Cc1c(O)c2c(c1)oc3c2c(O)c(O)c3</chem>

Effects on Plasma Somatostatin-IS Levels





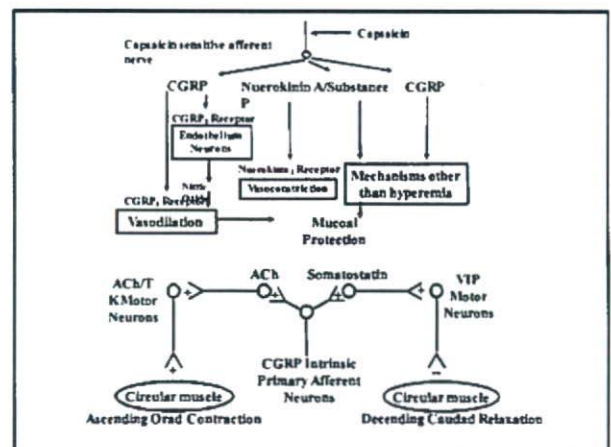
まとめ

	Somatostatin	Modilin	Substance P	CGRP	VIP
Omeprazole	↑↑	↑↑	—	—	—
Lansoprazole	↑	—	↑	↑	↑
Rabeprazole	—	↓	—	—	—

• PPIsは酸分泌抑制作用以外に、腸脳ペプチドの放出を制御することにより、胃・腸管の機能を調節している。

Omeprazole.....強力な胃腸管運動亢進作用
 Lansoprazole.....胃腸管運動亢進作用および胃腸管粘膜血流量増加作用
 Rabeprazole.....胃腸管運動抑制作用

消化管障害(下痢・便秘、粘膜障害)に対しては上記の薬理作用を考慮したPPIsを使い分けることが重要である。



平成 21 年 2 月 3 日

J-CLIPNET 関係各位

大分大学医学部附属病院
J-CLIPNET 代表 大橋 京一
J-CLIPNET 事務局長 森本 卓哉

「プロマシススタートアップセミナー」開催のご案内

拝啓 新春の候、ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、昨年 J-CLIPNET で導入いたしましたプロマシスの実際の運用を目的といたしまして今回「プロマシススタートアップセミナー」を下記の日程で開催いたしたいと思っております。昨年行いました講習会からすでに時間が経過しておりますため、再度復習を兼ねた使用方法の説明と、実際の運用方法につきましてディスカッションを行う予定です。

御多忙中とは存じますが御興味のある施設の方は是非ご参加いただけますよう、ご案内申し上げます。

敬具

記

日時： 2009年2月25日(水) 15:00～17:30

プロマシスセットアップ方法および使用方法説明

昭和大学病院臨床試験支援センター Frank Arnold 先生

2009年2月26日(木) 9:00～15:00

J-CLIPNET におけるプロマシス運用について(ディスカッション)

場所： 大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センター

クリニカルトライアルユニット管理棟 会議室

連絡先：大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター(須崎)

Tel: 097-586-5954/ Fax: 097-549-6044

マイクロドージング研究など、放射線医学領域における臨床試験の体制整備に関する研究

分担研究者 森 宣 大分大学医学部附属病院放射線部・放射線科 教授
森本 卓哉 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 副センター長 准教授

研究要旨：本研究では、中核病院における機能のひとつとして放射線医学領域における臨床試験が円滑かつ効果的に行うための体制整備に関する調査を行った昨年度の調査および実施体制の構築を踏まえて、今年度は具体的なマイクロドージング研究の実施に向けた整備を行った。

A. 研究目的

近年の医薬品開発において、より早期に医薬品のヒトにおける有効性や安全性を確認するための surrogate endpoint として有効な Biomarker を測定するために、 C^{11} や C^{14} など、放射線医学技術を用いた薬物動態研究の重要性が増している。前者では脳内の受容体占有率から向精神薬の最適投与量の探索を行う PET などの分子イメージング研究や、後者では全身の分布や代謝産物を測定することができる AMS などのマスバランス研究が行われている。また、非標識体であっても、LC-MS を用いて極微量の血中薬物濃度測定が可能となっており、その測定技術において日本が世界レベルといわれている。

B. 研究方法

今年度では治験中核病院として、①非ラベル体のマイクロドージング研究について平成 21 年度中に具体的な臨床試験を行う準備と実施体制を整え、同時に、②将来的に分子イメージング研究ができる分子イメージングのインフラ体制の設置に向けた準備を行った。

C. 研究結果

① **マイクロドージング研究の実施について**
平成 20 年に厚生労働省が「マイクロドージング臨床試験の実施に関するガイダンス」を発表し、国内でマイクロドージング臨床試験を行うための環境整備が急速に整いつつある。本学は現在、APDD（医薬品開発支援機構）と NEDO プロジェクト「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発（研究代表者 杉山雄一）」について、マイクロドージング臨床試験を行う共同研究施設として選定され、非ラベル体のマイクロドージング臨床試験を進めており、具体的な実施に向けた臨床試験計画および実施体制の策定を行った。上記は今後学内 IRB に申請して、平成 22 年度上半期に実施する予定である。なお、この臨床試験は、昨年 5 月に大分大学医学部附属病院に設置した Clinical Trial Unit (CTU) で行う予定である。

② 大分大学内の分子イメージング臨床試験実施のための体制構築およびインフラ整備

昨年度実施した調査および、「マイクロドージング臨床試験の実施に関するガイダンス」を踏まえて、安全かつ効果的な実施ができるように検討を行ってきた。昨年に大分大学医学部臨床研究審査委員会では学内外の放射線

医学の専門家に意見を求めることができることはもちろん、必要に応じて外部の専門的な第三者機関施設の審査委員会に審議を依頼することを可能となるようにSOPを改訂したことに加えて、薬物動態および基礎薬理学の専門家をIRB委員に加え、大分大学自体の審査体制も強化した。なお大分大学では現在、PETおよび関連施設のインフラ整備を導入して、医薬品開発を含む分子イメージング施設を導入する計画について具体的な準備を進めている。

D. 考察

E. 結論

「マイクロドージン臨床試験の実施に関するガイダンス」を踏まえて、大分大学医学部附属病院 Clinical Trial Unit で具体的なマイクロドージン臨床試験を行うための体制整備を構築した。次年度は上記臨床試験をはじめとして、Clinical Trial Unitでマイクロドージン臨床試験や治験を行う実績を積み、国立大

学病院が先端的な臨床試験を行うモデルを提示する。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

生物統計支援体制整備に関する開発に関する研究

分担研究者 江島伸興 大分大学医学部統計科学講座 教授

研究要旨：本研究では医学部における生物統計解析支援に関する研究を目的に、(1) 統計解析に関する研究会および講習会、(2)医学研究への統計学応用研究、および(3)統計学理論研究を行った。(1)については毎週1回（2時間）を用いて、医学データ支援のために実験計画法を医学部教員およびフェローに指導した。(2)では医学部研究者の研究での統計支援業務を行った。(3) 一般化線形モデルについての理論研究を行った。

A. 研究目的

総合臨床研究センターにおいて生物統計部門整備とフェローシップでの参加者に対する生物統計教育を行う。3年後の本研究終了時には総合臨床研究センターにおいて正式の生物統計家が統計研究と支援、指導、プロトコル作成支援を行える体制を確立する。

B. 研究方法

フェローシップ参加者および医学研究者を対象とした生物統計学の基礎と応用の講義および研究会を1週間に1回（1回につき2時間）の割合で行う。データ解析の実践力を高めるために、献血データ、ブユの時系列データ、成人病患者データ解析や医学論文作成に際しての統計解析の支援を行った。

C. 研究結果

フェローシップ参加者や医学研究者の統計解析に関する基礎力の向上と実データの処理に関する技術の向上が得られた。データセンター部門構築のためにデータマネジメント、品質管理および解析業務に対する基礎力を持ったフェローの育成を行った。統計コンサルタントおよび共

同研究の成果は、研究発表の項に列挙している。

D. 考察

医学データの統計解析はデータの背景、現象と統計モデル、データ収集のための研究計画およびモデル推定後の結果解釈に至る一連のプロセスを行う能力を養うことが必要である。そのためには、出来るだけ多くの統計解析コンサルタントを行うことであり、また高品質のデータを収集および管理するための方法を身につけなければならない。統計手法は実際上の問題点から常に発展を続けている。このことを考えると生物統計でも理論研究への時間を割く必要がある。データマネジメント能力の育成に際しては、本学の総合医学研究センター・データセンター部門の構築に並行して、データベース作成と管理の技術をフェローシップ参加者に習得させる必要がある。

E. 結論

医学データ解析の技術は短期間に得られるものではない。統計学の基礎理論と方法論の習得の上に立って、実際のデータ収集と現象

考察に対する機会をできる限り多く持つことである。フェローシップ参加者には、積極的にデータ解析の機会を与え、さらに理論研究にも意欲を持った取り組みをさせる必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Shimomura, T, Anan, F, Ueno, Y, Eshima, N, Saikawa, H, Yoshimatsu, H, Fujiki, M, and Kobayashi, H: Hyperhomocysteinaemia is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients, *European Journal of Neurology*, 15, 289-294, 2008.
- [2] Anan F, Shimomura T, Kaku T, Kaneda K, Imagawa M, Tsukagawa H, Masaki T, Nawata T, Yoinemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H: High-sensitivity C-reactive protein level is a significant risk factor for silent cerebral infarction in patients on hemodialysis., *Metabolism*. 2008 Jan;57(1):66-70.
- [3] Anan F, Masaki T, Umeno Y, Iwao T, Yoinemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H.: Correlations of visceral fat accumulation and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus., *Metabolism*. 2008 Feb;57(2):280-4.
- [4] Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Eshima N, Nakano S, Ohashi K.: The re-

covery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration, *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Feb 20

- [5] Eshima, N & Kohda, T: Low-complexity code acquisition method in DS/CDMA communication systems: Application of the maximum likelihood method to propagation delay estimation, *IEICE Transactions on Communications*, 91-B, 1472-1479, 2008.
- [6] Ohyama, T., Doi, J.A., and Yanagawa, T. (2008) Estimating population characteristics by incorporating prior values in stratified random sampling/ranked set sampling, *Journal of Statistical Planning and Inference*, 138, 4021-4032.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

臨床試験における生物統計： 標本抽出と統計モデル

大分大学医学部
江島 伸興

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

1. 統計的研究の型

1.1. 調査研究 survey, cross-sectional study

調査研究では被験者は因子、処置、結果等が同時に1回だけ観測され、複数の観測項目の観測を行っても、原因と結果（因果）の関係は分析できない。成人男性の患者群で喫煙の有無と慢性気管支炎の有無についての調査をした場合に、その研究からは喫煙が気管支炎の原因であるとの結論は引き出せない。調査データから言えることは属性間の関連性だけである。高い流行の疾病や暴露因子に関する研究などに適している。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

1. 統計的研究の型

1.2. 実験 experiment

実験研究では因子水準を設定し、その水準を実験単位に暴露させ、そして一定の時間後に結果を観測する。実験単位はヒト、動物、および細胞組織などである。因子に2水準を仮定する場合は処置(treatment)と対照(control)が通常考えられる。プラセボ、または標準薬（処置）が対照群に割り付けられ、新治療法との比較検討を行う。このとき、処置水準に従って、結果が異なると判断されれば処置と結果の間に因果関係が結論付けられる。実験で条件や因子の水準を複数設定して、物質に関する種々の計測や人に対する観察が行われる場合も考えられる。実験研究は人工的に作られる現象の観測と解析である。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

1. 統計的研究の型

1.3. 臨床試験 clinical trial

研究対象は患者であり、毒性(toxicity)および効果(efficacy)の実験研究を行う。この際に(i)参加者から実験に参加するための同意、(ii)患者の基準や(iii)処置の修正および試験の早期終了に関する環境または条件の検討が必要になり、試験は複雑な研究になる。また、患者は個々に処置を受けるので、十分な例数確保には長い年月と他施設による試験の実施が伴う。結果評価に当たっては、患者と患者に関わる専門家や評価者に患者に割り付けられた因子水準を知らせずに試験を行う二重盲検法(double-blind trial)がとられる。この方法が必ずしも可能でない場合もある。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

1. 統計的研究の型

1.3. 臨床試験 clinical trial

試験は第1相(phase)から4相までがある。

- 第1相：少数の健康志願者に対する安全性の検討
- 第2相：少数の患者に対する安全性と有効性の検討
- 第3相：多くの患者に対する標準薬と新薬との比較検討
- 第4相：市販後の副作用と有効性の追跡調査
(6年後に再審査)

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

1. 統計的研究の型

1.4. 前向き研究 prospective study

この研究では観測時間に対して、反復測定がなされる。通常は人工的な介入(treatment)は行われず。コホート研究は同一母集団に対して、反復して標本が取られ、パネル研究では同一の標本について反復測定される。パネル研究では同一の被験者や個体が対象となるので、経時的な観測で被験者が出来るだけ脱落しないような配慮が必要になる。実際の解析では脱落した被験者のデータを除いて解析されるが、脱落数があまりに多い場合の統計解析は不可能である。

臨床試験における生物統計: 標本抽出と統計モデル

1. 統計的研究の型

1.5. ケース・コントロール研究 case-control study

ケース（患者）を最初に収集し、可能なリスク因子に対して時間を遡って、記録を調査する。稀な疾患（ガンなど）の場合には、通常の標本抽出を行えば、標本中にほとんど患者がいないか、または希薄であるために、解析が巧く行えない。献血データなどの大規模なものがあれば良いが、一般には解析に適する患者数を通常の標本抽出で得ることは難しい。従って、先に患者を抽出して、その共変量または因子情報を解析することで、リスク因子の分析を行うが、リスク要因を断定できない。

臨床試験における生物統計: 標本抽出と統計モデル

2. 単純無作為標本抽出

母集団内の個体が同一の確率で抽出され、かつ各個体の抽出が他の個体の抽出に影響を与えないとき、単純無作為標本抽出という。統計学ではこの標本抽出が基本である。下に典型的な標本抽出法を示すが、単純無作為抽出は(2)の場合である。

臨床試験における生物統計: 標本抽出と統計モデル

2. 単純無作為標本抽出

(1) 非復元抽出

N 個の集合の中から異なる n 個を無作為に（抽選で）抽出するか、または無作為に1個抽出する試行を n 回反復するときに、抽出したものは元に戻さずに標本を抽出する。

(2) 復元抽出

N 個の集合の中から無作為に（抽選で）1個抽出する試行を n 回反復することで、標本を n 個抽出する。各試行後に抽出したものは元に戻すことにする。

乱数の生成法

- ◎ エクセルで
- ◎ =RAND()
- ◎ と入力すれば0から1の間の任意の実数を出力できる。この乱数を区間(0,1)上の一様乱数という。
- ◎ この乱数から正規乱数（正規分布）が生成できる。身長と体重（平均172cm、62kg; SD 6cm, 5kg; 相関係数0.7）のデータを作る。

臨床試験における生物統計: 標本抽出と統計モデル

3. 推定

母集団における母数（パラメータ）は平均 μ 、分散 σ^2 、標準偏差 σ 、相関係数 ρ などの総称で、母集団分布から計算される数値である。これらは標本から推定されるが、推定値は母数と一致しない。標本平均は母平均の推定値（量）で、

$$\bar{X} = \mu$$

である。推定値の推定精度は \bar{X} の標準偏差(Standard Deviation, SD)、つまり標準誤差(Standard Error, SE)で表現する。

(1) 標本数 n を増やすと、SEは小さくなる。

$$SE = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

(2) の95%信頼区間は次のようになる。

$$\bar{X} \pm 1.96SE$$

である。

臨床試験における生物統計: 標本抽出と統計モデル

3. 円周率 π の推定実験

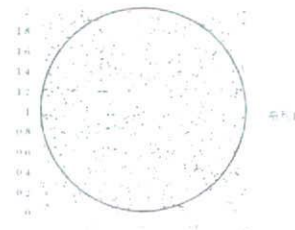


図1 $n=400$ の場合の実験

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

3.円周率 π の推定

一辺が2の正方形内から無作為に点を n 個抽出し、その内接する半径1の円に入る点の個数 n_0 の相対度数の4倍、すなわち $4(n_0/n)$ で円周率を推定する。
図1の実験で推定値3.15 (SE=0.0818)を得る。このことから95%信頼区間は、すなわち(2.99,3.31)となる。図2はこの実験を10回反復した結果である。推定値は標本抽出を行う度に変動する様子が示されている。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

3.推定



図2 $n=400$ の実験を10回反復した結果

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

4.検定

検定の考え方

(帰無)仮説 H_0 と対立仮説 H_1 を立てて、標本から二者択一の判断をする方法

検定での過誤

- 第一種の過誤 仮説が真の場合に、仮説を棄却する過誤
- 第二種の過誤 対立仮説が真の場合に、対立仮説を棄却する(仮説を採択する)過誤

検定では有意水準(第一種の過誤)を固定して行い、標本数は第二種の過誤を小さくすることに関連する(検出力)。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

4.検定

問題1

高血圧患者20人を無作為に二群に分け、処置群には薬剤Aを、また対照群にはプラセボを一定期間投与して、次の拡張期血圧データを得た。

処置群(A):

98.0, 98.5, 100.2, 103.0, 98.5, 107.8, 80.2, 81.5, 90.6, 91.2;

対照群(P):

105.2, 91.8, 102.9, 108.5, 113.2, 91.5, 92.6, 95.9, 103.4, 104.6 (mmHg)

このデータから、この2群での平均値に差があるかどうかの検定を行う。次の問いに答えよ。

- (1) 帰無仮説 H_0 と対立仮説 H_1 を答えよ。
- (2) (1)の仮説を有意水準0.05で検定せよ。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

5.実験計画

実験では人工的に設定した因子(要因)水準に対して、一定の時間の後に反応や結果を観測する。因果関係の検証を行う。実験を行う場合の3原則は

- (1) 無作為化の原則
- (2) 反復の原則
- (3) 局所管理の原則

である。

無作為化

- ◎ 信長は槍は長いがいかが、短いがいかがと訪ねた(真書太閤記)。
- ◎ (1)槍術をもって仕える水島主水の答え
- ◎ 突く、はねる、軽いので「短きがよし」
- ◎ (2)藤吉郎の答え
- ◎ 「長きがよし」
- ◎ 信長の課題
- ◎ それぞれに中間五十人ずつ預ける故、三日ほど練習して、実地に試合する。

問題点

- ◎ 中間の中には槍の師範である上島主水についたら、勝をゑるであろうと、藤吉郎のもとにつくことを嫌うものがある。

信長の方法

- ◎ くじ取で五十人ずつに分けた。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

5. 実験計画

3節の問題では患者20名を実験に先立って、無作為に二群に分ける（割りつける）ことが必要で、これが無作為化の一つである。さらに、20人の測定の順序および複数の測定者も無作為に割り付ける。これらの割り付けでは患者や測定者には割り付けの因子水準を知らせないことも必要である（二重盲検法）。

以上で無作為化の原則は満たされる。(2)では1つの因子水準で複数の観測を行うことであり、3節の問題ではそれぞれの水準で10回の反復となる。(3)では実験ブロック内での管理と実験順序の無作為化を行う。例えば、一日にできる実験が機材や実験結果を得るまでの時間の関係から、限定される場合がある。

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル

5. 実験計画

このような場合に実験を単調に行えば、その実験システムから結果に偏りが生じる。いま、一日に3回しか実験できない場合を考える。因子水準を $A_i (i=1,2,3)$ とするとき、各実験日にはこれらの水準を無作為に実験中に割り付けなければならない(表)。

表2. 処理の割付

	処理順序
1日目	$A_2 A_1 A_3$
2日目	$A_1 A_3 A_2$
3日目	$A_2 A_3 A_1$

この場合のブロックは実験日を意味し、このような実験を乱塊法 (randomized Block Design) という。ブロックとしては、測定者、装置および試験田等が考えられる。

乱数を用いた割付け

一元配置実験モデル

因子水準 i における j 番目のデータ

$$X_{ij} = \mu + \alpha_i + e_{ij}$$

効果 誤差(独立)

$$i = 1, 2, \dots, I; j = 1, 2, \dots, n$$

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル
5. 実験計画

因子AとBに対して複数の水準で実験をするときは、それぞれの因子の組み合わせに対して、複数回実験を準備し、行う全ての実験を無作為順序で行う場合を二元配置実験（要因実験）という。単に観測結果が二元分割表の形に整理しても二元配置実験とはならず、統計的な取り扱いは異なる。

二元配置実験モデル

因子水準(i, j)における k 番目のデータ

$$X_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk}$$

$i = 1, 2, \dots, I; j = 1, 2, \dots, J; k = 1, 2, \dots, n$

臨床試験における生物統計：標本抽出と統計モデル
5. 実験計画
問題2

下の表はpublic health nursesによって患者の家庭訪問をしたときの滞在時間のデータである (Daniel (1999), PP. 348-353)。因子AとBはそれぞれ患者のタイプと看護師の年齢を示している。この実験が2元配置実験になる条件を考える。

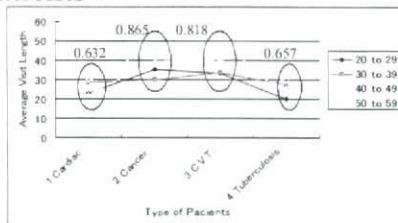
表3. 看護師による患者訪問時間 (単位: 分)

Factor A (Type of patient)	Factor B (nurses age group, years old)			
	1 (20-29)	2 (30-39)	3 (40-49)	4 (≥ 50)
1 (Cardiac)	20 25 22 27 21	25 30 29 28 30	21 28 24 5 30	28 31 26 29 42
2 (Cancer)	30 45 30 35 36	30 29 31 30 30	39 42 36 42 40	40 45 50 45 60
3 (Cerebral Vascular Accident)	31 30 40 35 30	32 35 30 40 30	41 45 40 40 35	42 50 40 55 45
4 (Tuberculosis)	30 21 30 30 19	23 25 28 30 31	21 25 30 26 23	29 30 28 27 30

Table 2. Results of Analysis of Variance

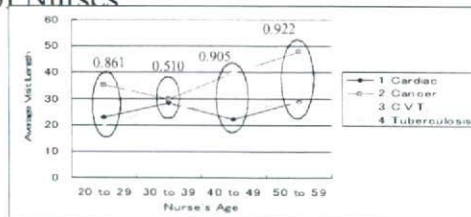
Source	SS	df	MS	F
X_1	2992.4	3	997.5	67.875
X_2	1201.1	3	400.4	27.238
(X_1, X_2)	608.5	9	67.6	4.599
Residual	939.6	64	14.7	
Total	5741.5	79		

Figure 1. Partial ECC Given Type of Patients



Patient	1 Cardiac	2 Cancer	3 C.V.A	4 Tuberculosis
Partial ECC	0.632	0.865	0.818	0.657

Figure 2. Partial ECC given Age of Nurses



Nurses' Age	20 to 29	30 to 39	40 to 49	50 and over
Partial ECC	0.861	0.510	0.905	0.922