

臨床試験部主催セミナー 「臨床試験のいろは」再上映

本セミナーは第17回臨床試験部主催セミナー(平成20年9月25日の再上映です。)

内容

- ・申請書の準備・提出
- ・IRBでの審議について
- ・臨床試験開始後の諸手続き
- ・ERの治験用新システム紹介

日程

3月5日(木)18:00~19:30	3F 第1講堂
3月25日(水)18:00~19:30	3F 第1講堂
3月30日(月)18:00~19:30	3F 第1講堂
4月7日(火)18:00~19:30	3F 第2講堂
4月10日(金)18:00~19:30	3F 第2講堂
4月13日(月)18:00~19:30	3F 第1講堂
4月17日(金)18:00~19:30	3F 第1講堂

※各回で同じ内容のビデオ上映となっています。

ご出席いただいた方には研修記録カードの基本講義部分の受講証明を発行いたします。

問い合わせ：臨床試験部ARO推進室
Tel:043-226-2678(内線6467)

平成 20 年 9 月 25 日実施 臨床試験部主催セミナー

「臨床試験のいろは」(再上映)のお知らせ

各 診 療 科 長 殿
各中央診療施設の長 殿
薬 剤 部 長 殿
看 護 部 長 殿

臨 床 試 験 部
部 長 花 岡 英 紀

拝啓

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

臨床試験部では、研修の一環として臨床研究に関する一連の講義を現在開催しております。本講義に多くの先生方のご参加をいただきまして大変感謝申し上げます。

さて、研修にあたっては皆様にご参加をいただいております発展講義のほかに基本的な指針、手続き等に関する講義を以下の日程で実施いたします。本講義は昨年実施をいたしました第 17 回臨床試験部主催セミナー「臨床試験のいろは」の再上映です。多くの皆様にご参加をいただけるように 3 月、4 月にかけて 7 回再上映を行いますので、ご都合のよい日程を選択してご参加をいただきたくお願い申し上げます。なお、前回のセミナーにご参加をいただいている方には、再度ご出席をいただく必要はありません。研修記録に捺印をさせていただきます。多くの皆様のご参加をお待ち申し上げます。

敬具

日程：3 月 5 日(木)、25 日(水)、30 日(月)、
4 月 7 日(火)、10 日(金)、13 日(月)、17 日(金)

時間：18:00~19:30 (90 分)

場所：病院 3 F 第 1 講堂 (4 月 7 日、10 日は第 2 講堂で行います)

内容：①『臨床研究に関する指針の改定と IRB 審議について』

②『事前審査検討会』

③『申請書の提出について』

④『臨床試験に関する電子カルテ (ER) の新システム』

認定：出席者には A (基本講義) の受講証明を押印致します。なお、著しい遅刻早退はご遠慮ください。

お問合せ先

臨床試験部 ARO 推進室 岡田

Tel : 043-226-2678(内線 6467)

e-mail : okada-cp@umin.net

臨床試験部主催 生物統計入門セミナー

講師には生物統計専門家の佐藤先生を迎え、臨床試験を計画立案するにあたり必要不可欠な生物統計の知識について実例をまじえながらご説明いただきます。

講義日程

11月 5日(水) 病院三階第二講堂
「生物統計1」

11月12日(水) 病院三階第二講堂
「生物統計2」

11月17日(月) 病院三階第一講堂
「生物統計3」

11月19日(水) 病院三階第二講堂
「生物統計4」

11月25日(火) 病院三階第二講堂
「生物統計5」

いずれの日程も時間は18:00～19:30です。

※日程により講堂が異なりますのでご来場の際はよくご確認ください。

臨床研究基盤整備推進研究事業「アカデミック臨床研究機関(ARO)を用いた臨床研究拠点のための研究」
グローバルCOEプログラム「免疫システム統御治療学の国際教育研究拠点」 共催

お問い合わせ：臨床試験部治験事務局 内線 6460

平成 20 年 10 月 24 日

各 診 療 科 長 殿
各 中 央 診 療 施 設 の 長 殿
薬 剤 部 長 殿
看 護 部 長 殿

生物統計入門セミナーのお知らせ

臨 床 試 験 部
部 長 花 岡 英 紀

日頃より臨床試験の推進に格別のご厚誼を賜りまして誠に感謝申し上げます。
10 月 1 日より臨床試験部に佐藤泰憲先生（生物統計学）が着任しました。臨床試験の計画立案には、生物統計学の知識が不可欠であります。そこで研究デザインや症例数の設計など生物統計の基礎部分についてセミナーを開催いたします。1 回のセミナーで 90 分の講義を予定しており、全 5 回開催いたします。関係者の皆様にはお忙しいところとは存じますがご参加いただきたくお願い申し上げます。

記

日時：平成 20 年 11 月 5 日(水)、12 日(水)、17 日(月)、19 日(水)、25 日(火) (全 5 回)

いずれも 18 時～19 時 30 分

場所：病院第一講堂：11 月 17 日(月)

病院第二講堂：11 月 5 日(水)、12 日(水)、19 日(水)、25 日(火)

(場所が異なる日がございますのでご確認ください！)

対象：院内スタッフおよび近隣医療機関のスタッフ

概要：この数年、Evidence Based Medicine という考え方が社会的に広く認められてきて、医学・薬学の多くの側面で生物統計学の考え方が必要不可欠である。

本講義では臨床研究を行う上で役に立つと思われる、生物統計学の概念、原理とその使い方について解説する。

以上

問合せ先
臨床試験部
岡田 ・ 花岡
内線: 6467
Mail: okada·cp@umin.net

生物統計学入門

第1回 生物統計学の概念・データのまとめ方

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部
Harvard School of Public Health,
Department of Biostatistics

佐藤 泰憲

講義内容

- 第1回 生物統計学の概念・データのまとめ方
- 第2回 臨床研究のデザイン
- 第3回 生物統計学の方法論1
- 第4回 生物統計学の方法論2
- 第5回 個別化医療のための研究デザイン・解析

2009/11/5

2

今日のお話

- 生物統計学の概念
 - 医学研究に統計学がなぜ必要か？
- データのまとめ方
 - 図形的表現
 - 代表値表現
- 生物統計学の誤用例
 - サリドマイド薬害を事例として
- まとめ

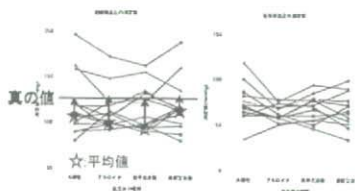
2009/11/5

3

生物統計学の概念

医学・生物学データの特徴

- 医学・生物学のデータはばらつきが存在
 - 同じようなものの測定値の集まりがいろいろ違った値になっているとき、測定値、あるいはデータに「ばらつき」があるという
 - 例) 血圧計ごとの収縮期・拡張期血圧の測定値



出典: 炭谷ら(2006)

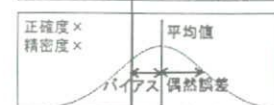
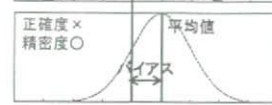
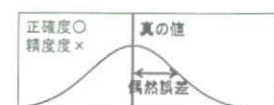
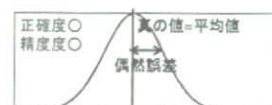
2009/11/5

5

データの構造(正確度と精密度)

$$\begin{aligned} \text{測定値} &= \text{真の値} + \text{バイアス} + \text{ランダム誤差} \\ &= \text{真の値} + (\text{平均値} - \text{真の値}) + (\text{測定値} - \text{平均値}) \end{aligned}$$

正確度(accuracy) 精密度(precision)



2009/11/5

6

2種類のばらつき

- 系統的誤差『バイアス』
 - 標本の抽出時や調査する側・される側の意図によりある一定方向に系統的に生じる推定値と真の値の差
 - 標本数や実験の繰り返し数を増やしても減少しない
- 偶然的誤差『ランダム誤差』
 - 偶然性、不確定性に支配されており、数値ではあるがその値を知ることはできない
 - 標本数や実験の繰り返し数を増やすと減少

2008/11/5

7

臨床研究におけるバイアス

- 研究結果に影響をおよぼすバイアス
 - 選択バイアス: 観察する集団が母集団を正しく代表していないときに起こる偏り
 - 例) 薬好き・新しいもの好きが参加
 - 情報バイアス: 観察するときを得られる情報が正しくないために起こる偏り
 - 例) どんな治療を受けているか知っている (試験治療→過大評価)
 - 交絡バイアス: 要因と疾病の両方と関連する交絡因子の存在によって起こる偏り
 - 例) 飲酒と肺がんの関連をみる研究で、一方の群で喫煙者が多い (喫煙は飲酒とも肺がんとも関連するので交絡因子)
 - 出版バイアス: 否定的な結果が出た研究は肯定的な結果が出た研究に比べて出版され難いことによる偏り

2008/11/5

8

4つバイアスをコントロールする方法

- 二重盲検法により情報バイアスをコントロール
- 想定対象集団を明確にし、適切な対象者を無作為抽出により選択バイアスをコントロール
 - 適格基準・除外基準の規定
 - 現実的に医学研究において無作為抽出は不可能
- ランダム化により交絡バイアスをコントロール
 - 交絡因子は統計解析でもコントロール可能
 - 多変量解析、層別解析、マッチング、ITT解析
- 臨床研究の事前登録により出版バイアスをコントロール
 - NEJMなどの主要医学雑誌は、公的なサイトに臨床研究情報を事前登録することを、論文掲載の条件としている

2008/11/5

9

医学研究に統計学がなぜ必要か？

- 医学・生物学のデータはばらつきが存在
- ばらつきを如何に小さくし、効率的にデータを集めるような研究計画を立てる
- 収集したデータのばらつきを考慮した下でデータ解析を行い、結果を客観的に評価する

元になるデータが悪ければ、いくら精緻な統計処理をしてもマトモな結果は得られないという揶揄

2008/11/5

10

データのまとめ方

データの特徴を捉える

- 統計解析とは、データの縮約である
 - ばらつきのあるデータを資料として使うには、データを縮約しなければならない
- 縮約では、データの特徴を正確に捉えて、間違った結論を導かないように注意すべきである
- 事例
 - 代表値への縮約: 試験の成績→偏差値
 - 図表示による縮約: 検査データ→変化の傾向

2008/11/5

12

データ縮約の基本ツール

- 図表示: 図に表して全体の傾向を示す
 - 長所: 瞬間的, 直感的に理解しやすい
 - 短所: 数量的に不正確, 一般には2次元, 無理しても3次元が限度
- 代表値: 数個(多くても4個)の数値で代表
 - 長所: 数量的に比較が可能, 計算機に依存
 - 短所: 数値の意味について見る人に作業が必要
- モデル化: 数学的モデルで表す
 - 例) ロジスティックモデル, Cox比例ハザードモデル
 - 今日では省略⇒第4回目の講義で紹介

2008/11/5

13

図表示のいろいろ

- ヒストグラム (Histogram)
- 箱ひげ図 (Box-whisker plot)
- 幹葉図 (Stem and leaf)
- 散布図 (Scatter plot)
- Q-Qプロット (Quantile-Quantile plot)

2008/11/5

14

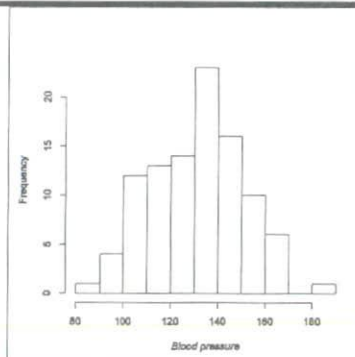
ヒストグラムの利用

- 観測値の数が多いときに全体をそのまま見るのにはヒストグラムが役立つ
- 慣習的に横軸が変数の値, 縦軸は各値の度数
- ヒストグラムの見方
 - グラフが歪んでいないか?
 - 外れ値はあるか?
 - 山の数(単峰か, 多峰か)はいくつか?
- データ量が少ないときにはヒストグラムはダメ

2008/11/5

15

ヒストグラム例

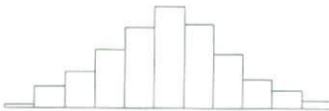


2008/11/5

16

対称な分布と非対称な分布

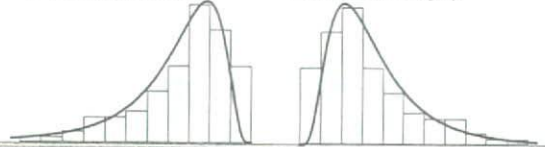
- 対称な分布



- 非対称な分布

■ 左に歪んだ分布

■ 右に歪んだ分布

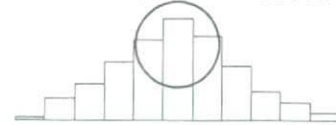


2008/11/5

17

単峰性と多峰性

- 単峰性: データが集中している部分が1つ



- 多峰性: データが集中している部分が2つ以上
⇒多峰性の場合, データを分類する



2008/11/5

18

箱ひげ図の利用

- データの量が中くらい(数値が10~30個)
 - ヒストグラムでは形がたがたで傾向が見えない
 - 単純にプロットするには多すぎて点が重なる
- 作り方
 - 平均値, 中央値, 4分位点→ひげを出す
- 箱ひげ図の見方
 - 大きく外れた値の意味の追求
 - 分布の裾がどれくらい伸びているか

2008/11/5

19

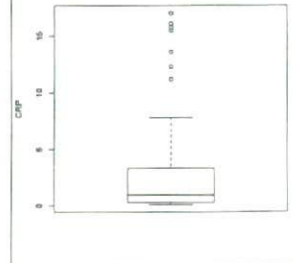
箱ひげ図の描き方と事例

- 描き方
 -
 -
 - ←隣接値
 - ←第3四分位点
 - ←中央値
 - ←第1四分位点
 - ←最小値
- 例) 切除不能進行膵がん患者(68名)のCRP値

1.5 × IQR

IQR

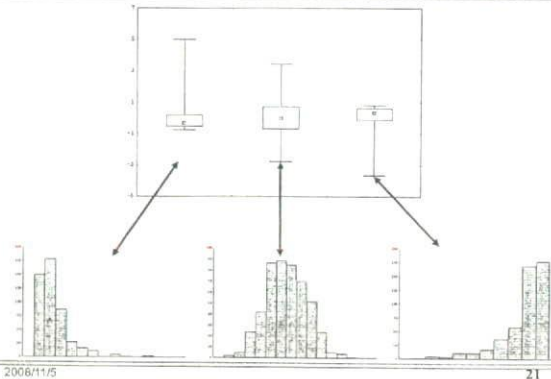
1.5 × IQR



2008/11/5

20

箱ひげ図とヒストグラムの対応



2008/11/5

21

幹葉図の利用

- 原データを表にすると同時に度数分布の概略形を描く簡便法
- 例) 体重の幹葉図

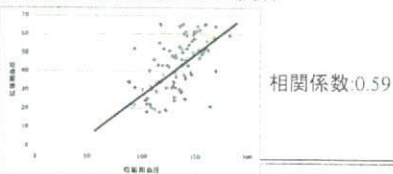
生データ	幹葉図
39	3. 9
40, 42, 42, 42, 44	4* 02224
46, 47, 48, 48	4. 6788
⋮	5* 0012444
⋮	5. 566777888
⋮	6* 01111222344
⋮	6. 56677789
70, 70, 70, 70, 74	7* 00004

2008/11/5

22

散布図の利用

- 点の散らばり具合をみて2つの変数間の関連をチェックするのに役立つ
- 散布図の見方
 - 外れ値の有無
 - 層別の必要性
 - X軸とY軸の関係
- 例) 収縮期血圧と拡張期血圧の関係



2008/11/5

23

散布図のパターン

- 正の相関
 - X軸の値が大きくなれば, Y軸の値も大きくなるデータ
- 負の相関
 - X軸の値が大きくなれば, Y軸の値も小さくなるデータ
- 無相関
 - X軸の値とY軸の値に明確な関係がないデータ



正の相関



負の相関

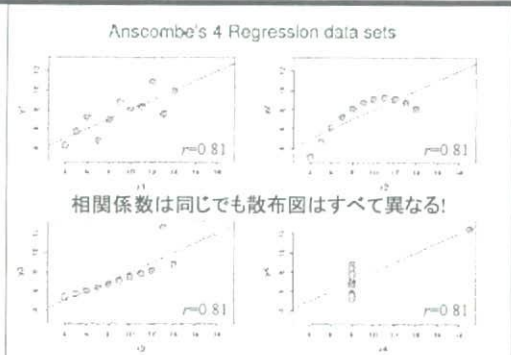


無相関

2008/11/5

24

散布図と相関係数(Anscombe 1973)



2008/11/5

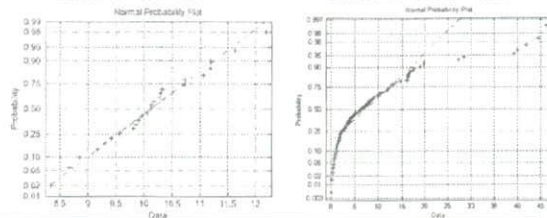
25

Q-Q Plotの利用

■ データの分布が正規分布しているかどうか目視で判断するためのグラフ

■ Q-Q Plotの見方

- 正規分布に近ければ点がほぼ一直線上に並ぶ
 - 正規分布に従う場合
 - 正規分布に従わない場合



2008/11/5

26

図表示のチェックポイントまとめ

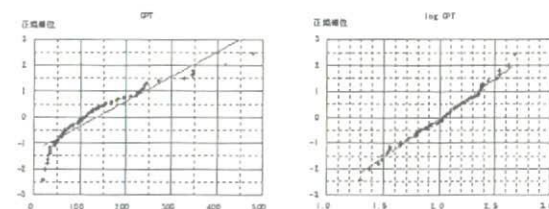
- 単峰か多峰かチェック
 - ⇒ 多峰であれば、データを分類する
- 分布が対称か非対称かチェック
 - ⇒ ヒストグラムを作成し、Q-Qプロットで正規分布に従うかチェック
 - 非対称で正規分布に従わない場合は、データを変数変換することが有効
 - 一般に臨床検査値、血中濃度、mRNAの発現量などは対数変換することで変換後のデータは正規分布に従う
 - 良く使われる変数変換: 対数変換, 平方根変換, 逆数変換, プロビット変換など

2008/11/5

27

例) ALTのQ-Qプロット(変数変換前・後)

■ 変数変換前(生データ) ■ 対数変換後



⇒ 分布は正規分布していない ⇒ 分布は正規分布に従う

出典 佐久間ら(2007)

2008/11/5

28

図表示は誤解の種になり得る

- 図表示は見やすいけど、ごまかされやすい
- 誤解を与えない図を作るのは professional ethics の一部
- 図表示はアナログ的で精度は不十分
- 代表値表現で補うことが必要

2008/11/5

29

代表値表現とは?

- 代表値表現
 - 1, 2個(多くて4個)の数値でデータ全体の傾向を代表させる
 - 長所: 数量的に比較が可能
 - データが大量でもコンピュータに任せられる
 - 短所: 数値を見る人に作業が必要
 - 得られた数値が何を意味する?
 - physical meaning は?

2008/11/5

30

代表値のいろいろ1

- データを x_1, x_2, \dots, x_n とする
 - 観測値の個数は n
 - n をデータのサイズと言うことがある
- パラツキの中心を表す指標(慣用的な記号法)
 - 平均値(mean): 全ての観測値の和を観測値の個数で割ったもの
- 中央値(median): 観測値を昇順に並べた際の真ん中の値
- 最頻値(mode): 度数分布表が与えられているとき、度数が最も大きい変量

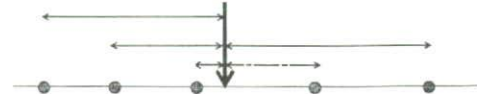
2008/11/5

31

代表値のいろいろ2

■ パラツキの大きさを表す指標

- 分散(Variance): データのちらばり具合を平均化したもの



- 標準偏差(Standard deviation): 平均値からの誤差
 - 分散の平方根をとったもので、元のデータの次元(単位系)と同じ

2008/11/5

32

標準偏差と標準誤差

- 標準偏差(Standard Deviation: SD)
 - データのばらつきを示す指標の一つ
- 標準誤差(Standard Error: SE)
 - データではなく推定値のばらつきを示す指標の一つ
 - 平均値に限らず、推定値の標準偏差を『標準誤差』という



- 標準誤差はサンプル数(n)に依存する
- 標準誤差は必ず標準偏差より小さくなる

2008/11/5

33

この二つのグラフは何を意味するか?

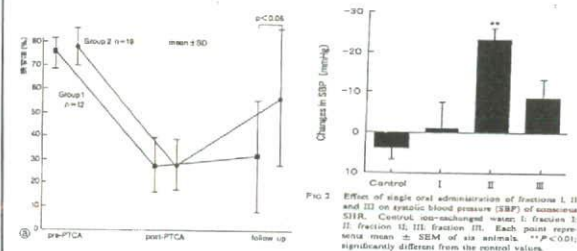


FIG 3 Effect of single oral administration of fractions I, II and III on systolic blood pressure (SBP) of conscious SHR. Control, non-exchanged water; I: fraction I; II: fraction II; III: fraction III. Each point represents mean \pm SEM of six animals. ** $P < 0.01$; significantly different from the control values.

2008/11/5

34

SDとSEの使い分け

- SDよりもSEの方が小さく見栄えが良くなるのでSEを用いるというのは間違い
- 生データのバラツキを表現したい \Rightarrow SD
 - 例) 毒性試験において、平均値は変化しないが、ある用量でバラツキが大きくなっていれば毒性発現
- 平均値の推定精度を表現したい \Rightarrow SE
 - 例) 降圧薬では、薬剤を投与することで、血圧が平均的にどれくらいの値になるか興味がある
 - SEはサンプルサイズに依存するので n を必ず示す

研究の目的や研究者の興味によりSDとSEを使い分けましょう!

2008/11/5

35

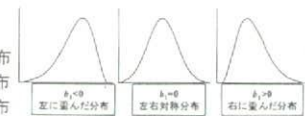
代表値のいろいろ3

■ 歪みを表す指標: 歪度(Skewness)

$b_1 = \frac{m_3}{n^3 s^3}$

■ 歪みの判断基準

- $b_1 = 0$ のとき、左右対称な分布
- $b_1 > 0$ のとき、右に歪んだ分布
- $b_1 < 0$ のとき、左に歪んだ分布

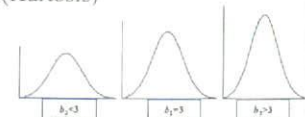


■ 裾の重さを表す指標: 尖度(Kurtosis)

$b_2 = \frac{m_4}{n^2 s^4}$

■ 裾の重さの判断基準

- $b_2 = 3$ のとき、正規分布
- $b_2 > 3$ のとき、正規分布よりも裾が重い



2008/11/5

$b_2 < 3$ のとき、正規分布よりも裾が軽い分布

36

外れ値の取り扱い

- 外れ値は医学・生物実験データには必ず存在し、その検討は避けて通れない
- 平均値などの代表値を示すだけでなく、必ず生データから箱ひげ図などのグラフを作成し、外れ値の有無を確かめる
- 平均値と標準偏差が求められていて、生データがないときは標準偏差の大きさから外れ値の存在を疑う

2008/11/5

37

外れ値を検出したとき

- 外れ値の原因が測定ミスの場合：明記して除外
- 測定ミスとは断定できないが、医学的・生物学的にはかなり異常な場合：感度分析(外れ値を入れた場合と除いた場合とで比較)
- 測定ミスとは断定できず、かつ医学的・生物学的にみても異常でない場合：データを変数変換して正規分布に近づけてから解析する

2008/11/5

38

ここまでのまとめ

- 生データをグラフ表示することでデータの全体像を把握することができる
- グラフ表示したものに適切な代表値を示すことでデータを客観的に評価できる
- グラフ表現と代表値表現のうまく併用させて、生データを要約することが重要

2008/11/5

39

ここまでわかるとどの程度役立つか？

- Mostellerの調査(Emerson et al., 1983)
 - 1978-79年の間にNEJMの298～301巻に掲載された研究およびレビュー論文760本で用いられている統計手法を分類
 - 記述統計(平均値, SD, パーセント)に精通していれば、論文の58%は読めるだろう
- Hortonらの調査(Horton et al., 2005)
 - 2004年-05の間NEJMの350～352巻に掲載された研究およびレビュー論文311本で用いられている統計手法の分類
 - 近年、分割表、疫学的な統計手法、生存時間解析、多変量解析、多重比較などの手法の適用は増加傾向にあるが、記述統計に関しては、昔と変わらず良く使われている

2008/11/5

40

統計学の誤用例 ～サリドマイド～

サリドマイド薬害の概要

- ドイツGrunenthal社の睡眠薬
- 各国での販売状況
 - 欧州：1957年販売開始、1961年中止 被害者3000人
 - 日本：1958年販売開始、1962年中止 被害者309人
 - 米国：認可されず 被害者0人(治験中に9人)
 - FDAのケルシー審査官は『グルタミン酸誘導体で神経系の障害がある薬には催奇形性があることが多いのに対し、安全性データの不足を指摘し医薬品として承認しなかった』

2008/11/5

42

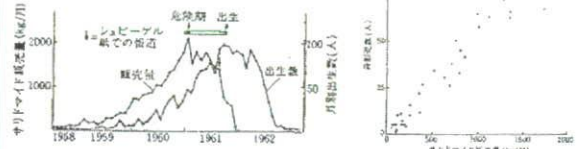
サリドマイド仮説

- 1961年11月、西ドイツのLenz博士は、『母親が妊娠初期にサリドマイドを服用した結果として、手があざらしのように短くなる奇形が生じた』という仮説を公にした (Lenz., 1961)
- 1969年5月、大阪大学の杉山博教授は、『サリドマイド販売量と奇形発生率の間には意味のある相関関係はない。さらに、Lenz報告には統計学的に問題があり、このデータからは結論を出せない』(杉山., 1969)

2008/11/5

43

西ドイツにおけるサリドマイド販売量と奇形児出生数



- 販売量のカーブと奇形児出生数のカーブの同形性がみられる
- 販売量と奇形児数に正の相関がみられる

2008/11/5

44

杉山による『サリドマイド販売量と奇形発生率の相関図』

杉山博教授 著 1969年

■ 注釈

〔注〕 本図は、杉山博教授の著書『サリドマイド販売量と奇形発生率の相関図』(1969年)に基づいて作成されたものである。この図は、杉山博教授の著書『サリドマイド販売量と奇形発生率の相関図』(1969年)に基づいて作成されたものである。

- 日本で行われた全数調査データ(森山調査データ)
- 出生した奇形児数と9ヶ月遡ってそれに対応する販売量に対応させて作った相関図
- 日本の9地区、6年分(S33-38)のデータ
 - 1地区、1年次の値を組み合わせるとして1点としている
 - 地域・年次は考慮せず

2008/11/5

出典 杉山(1969)

45

杉山の相関図の問題点1

- 縦軸を奇形発生数とするべきところを奇形発生率におきかえた
- サリドマイド仮説が成立しても、奇形発生率とサリドマイド販売量は必ずしも正の相関が生じない
- 例) サリドマイドを使用する人は、100錠/年を服用し全人口における妊婦の割合を1%と仮定する
 - A地区(人口:4,000万人、年間100万錠の売り上げ)
 - 出産数:4000万 × 0.01=40万人
 - 奇形児出生数:100万錠/100錠 × 0.01=100人
 - 奇形発生率:100/40万=0.00025
 - B地区(人口:1,000万人、年間50万錠の売り上げ)
 - 出産数:1000万 × 0.01=10万人
 - 奇形児出生数:50万錠/100錠 × 0.01=50人
 - 奇形発生率:50/10万=0.0005

2008/11/5

46

杉山の相関図の問題点2

- 性質の異なる地域のデータを混ぜ、合理的な層別が行われていない
 - 販売量と奇形児出生数との関係には地域差が生じる
- 縦軸及び横軸に目盛りが記載されていない

2008/11/5

47

大日本製薬より新たに公表されたデータ1

地域	年次	販売量	奇形児出生数	出産総数	奇形発生率	Y	X
北海道	33	25,220	1	2,067	0.0512	4.24	2.68
	34	40,424	5	9,524	0.0729	5.15	3.22
	35	93,528	9	6,682	0.0782	9.59	6.37
	36	182,956	8	9,241	11,9421	8.66	12.92
	37	261,418	23	9,949	132,110	22.44	19.35
東北	38	19	15,554	30,456	10.04	19.55	
	39	216,652	11	4,099	5,944	22.87	1.22
	34	241,590	7	15,019	2,7117	1.64	1.55
	35	309,976	10	13,851	3,9928	5.74	2.07
	36	129,529	15	16,637	7,5119	7.31	4.60
関東	37	60,324	19	16,704	13,7615	11.82	8.20
	38	19	26,044	2,6056	72.79	9.22	
	35	726,268	19	9,225	1,9656	20.02	2.07
	34	152,784	17	3,125	9,259	4.42	2.41
	35	226,600	30	5,9724	18,294	7.58	4.62
関東	36	921,978	29	40,145	47,5908	7.17	11.78
	37	2,756,974	50	42,429	9,96685	18.25	21.26
	38	59	75190	1,09798	51.87	13.56	
	35	456,100	11	30,791	1,4023	22.29	2.31
	34	247,262	11	19,659	4,0099	5.62	6.42
中部	35	121,092	15	19,4825	6,7219	6.67	3.81
	36	279,666	16	19,357	1,60720	8.17	8.21
	37	171,674	46	20,152	3,29055	22.87	15.36
	38	29	2,786	1,6792	57.65	19.79	
	35	1,6526	5	2,271	4,0957	12.84	2.16
中部	34	276,44	4	38,251	2,5552	4.55	2.44
	35	61,042	4	30,135	3,8745	4.64	4.16
	36	107,442	9	31,984	7,2792	16.98	8.87
	37	6,3178	11	32,119	1,66841	20.95	15.38
	38	17,786	16	17,786	1,6678	116.74	13.88
北陸	33	112,144	9	9,2015	2,3052	11.24	4.52
	34	158,255	6	29,495	11,7646	5.40	7.35
	35	565,292	8	24,157	19,9998	5.15	7.35
	36	872,254	22	26,952	4,20136	8.45	18.86
	37	552,106	57	29,298	9,74905	20.18	24.86
中国	38	31	15,554	30,456	10.04	19.55	
	35	56,296	7	2,478	6,0756	25.75	5.08
	34	477,202	8	11,208	5,91551	7.00	3.45
	35	926,420	5	10,847	5,8007	2.77	5.44
	36	1,654,182	8	10,852	11,1054	7.05	10.62
中国	37	91,866	51	10,299	19,6412	29.64	17.26
	38	18	17,262	5,704	1,6464	10.64	21.36
	35	1,49014	5	18,536	37.24	27.28	2.95
	34	269,792	4	10,227	17,511	5.86	2.47
	35	431,276	6	6,4591	29,001	9.29	4.44
四国	36	97,326	6	6,1641	6,6615	12.98	9.28
	37	492,128	25	6,0472	9,7436	5.65	16.06
	38	7	10,852	1,6656	6.64	16.00	
	35	59,274	9	6,425	127.26	1.04	1.98
	34	645,72	7	2,7279	2,4154	2.85	2.26
九州	35	115,606	15	25,995	77,685	6.41	3.00
	36	2,451,94	16	22,419	1,40006	16.26	6.69
	37	121,738	40	21,655	25,1465	18.98	12.15
	38	52	3,110	4,6716	141.11	15.26	
	35	7	10,852	1,6656	6.64	16.00	

■ 販売量と奇形児出生数に正の相関がみられる
 ■ 縦軸及び横軸に目盛りが記載されていない

2008/11/5

48

大日本製薬より新たに公表されたデータ2



■ 大日本製薬の主張

『サリドマイド服用率と奇形発生率との間には、問題になる相関関係は認められない。…相関図により視覚的に相関が認められない以上、相関係数を求め出す必要はなし』

■ 相関係数を計算してみると…

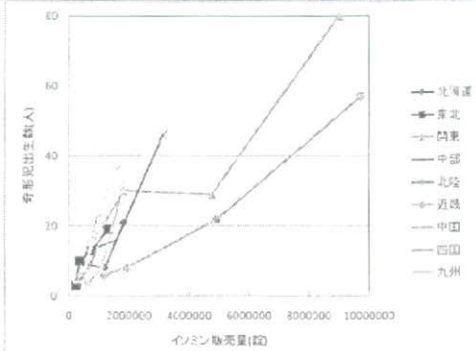
■ 順位相関係数が0.558で、母相関係数が0という仮説を検定すると有意差がある(吉村, 1971)

第7回 大日本製薬の新しい相関図 巻1第115頁
大日本製薬株式会社 企画部

2008/11/5

49

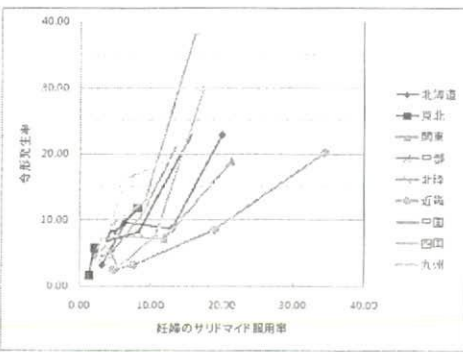
地域ごとのイソミン販売量と奇形児発生数との相関図



2008/11/5

50

地域ごとの妊婦のサリドマイド服用率と奇形児発生率との相関図



2008/11/5

51

Lenzの回顧調査

■ 調査内容

- Hamburg大学病院小児科及びドイツ3都市の各病院で見出された129例についてサリドマイド服用の有無を調べた
- 対照群には同時期にHamburgの病院で出産した非奇形児から層別してランダムに188例についてサリドマイド服用の有無を調べた

■ 調査結果

サリドマイド	奇形	非奇形	行和
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
列和	112	188	300

オッズ比:380

95%信頼区間: 87 - 1653

P値(正確検定): 2.0×10^{-52}

52

Lenzの調査結果に対する杉山の批判

サリドマイド	奇形	非奇形	行和
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
列和	112	188	300

- 非服用群の10%以上 (22/208)の奇形発生率及び30%以上(92/300)の全体のサリドマイド服用率は高すぎるため、非現実的であり納得し難いデータ
- カイ2乗検定によりサリドマイド服用と奇形児発生に関連ありと主張しても、もとのデータが怪しいので、この検定結果に意味がない

2008/11/5

53

仮想例 (吉村 1971)

- ある地域である時期の出生数が188,112人であり、この地域の非服用者の奇形発生率は約0.01%、サリドマイド服用率は約1%とする

サリドマイド	奇形	非奇形	行和
服用	90	2,090	2,090
非服用	22	186,022	186,022
列和	112	188,000	188,112

奇形児は全数調査、
非奇形児はランダムに1/1000抽出

サリドマイド	奇形	非奇形	行和
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
列和	112	188	300

2008/11/5

54

杉山の批判の問題点

- Lenzの調査は、サリドマイド服用と奇形発生の関係を吟味するためにとられたデータ(ケースコントロール研究)であるので、このデータからサリドマイド服用あるいは非服用の奇形児発生率を求めることができない

⇒ 奇形群と非奇形群を足すことがナンセンス

2008/11/5

55

補足:「研究の時間的順序」と「因果の方向性」

- 前向き研究
 - 断面研究, コホート研究, ランダム化臨床試験



- 後ろ向き研究
 - ケース・コントロール研究



2008/11/5

56

補足: リスク比とオッズ比

■ コホート研究

- 男女50人ずつの集団を一定期間観察してイベントの発生を観察

イベント		合計	
性別	あり	なし	
男性	n_{11}	n_{12}	50
女性	n_{21}	n_{22}	50
合計	n_{+1}	n_{+2}	100

- 評価指標: リスク比

$$RR = \frac{n_{11}/(n_{11} + n_{12})}{n_{21}/(n_{21} + n_{22})}$$

■ ケースコントロール研究

- 肺がん患者50人と健常人50人について過去の喫煙歴を調査

喫煙歴	肺がん	健常人	合計
あり	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
なし	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
合計	50	50	100

- 評価指標: オッズ比

$$\psi = \frac{n_{11}/n_{12}}{n_{21}/n_{22}}$$

2008/11/5

57

今日のまとめ

- データ縮約の最も基本的なものは図表示
 - 図表示のないデータ解析は眉に唾をつけてみよう
 - 図表示は見やすいけどごまかされやすい
 - 図表示の落とし穴を心得ておこう
 - 他人をごまかす図表示はしないこと
- 図表示はアナログ的で精度は不十分なので、代表値表現で補う

2008/11/5

58

引用文献1

- [1] 佐久間昭, 酒井弘憲, 佐藤泰憲. 医薬統計Q&A. 2007. 金原出版
- [2] 炭谷貴博, 亀山洋児, 玉川進. 血圧計が替われば測定値も変わる. *プレホスピタルケア* 2006; 19: 75-35-8
- [3] 杉山博. いわゆるサリドマイド問題に関する統計的考察. *日本医事新報* 2351: 27-34, 1969.
- [4] 椿美智子, 椿広計(訳). 医学研究のための統計的方法. 2001. サイエンティスト社
- [5] 浜田知久馬. 学会・論文発表のための統計学. 1999. 真興交易医学出版部
- [6] 増山元三郎. サリドマイド-科学者の証言-. 1971. 東京大学出版会
- [7] 吉村功. アザラン状奇形の原因I-サリドマイド仮説の成立に関する統計学上の争点について-. *科学* 1971; 41: 146-154.
- [8] 吉村功. アザラン状奇形の原因II-サリドマイド仮説の成立に関する統計学上の争点について-. *科学* 1971; 41: 285-290.

2008/11/5

59

引用文献2

- [9] Anscombe FJ. Graphs in Statistical Analysis. *American Statistical Association* 1973; 27: 17-21
- [10] Emerson JD, Colditz GA. Use of statistical analysis in the *New England Journal of Medicine*. *NEJM* 1983; 309: 709-13.
- [11] Idem. Use of statistical analysis in the *New England Journal of Medicine*. In: Bailar JC III, Mosteller F, eds. *Medical uses of statistics*. 2nd ed. Waltham, Mass. NEJM Books, 1992: 45-57.
- [12] Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 45: 271-272.
- [13] Pinero A, Marcos AP. Statistical Methods in the Journal. *NEJM* 1983; 309: 709-13.

2008/11/5

60

統計パッケージ

- 最近多くの統計ソフトが開発され、利用可能になった
 - SAS(Statistical Analysis System), JMP, SPSS(Statistical Package for Social Sciences), S, Statistica, STAR, R・・・
 - SASは、統計パッケージの中でも最も信頼性が高く、汎用されており、アルゴリズムのバリデーションも取られていることから、世界標準として使われている(ただし、費用が高い)
 - Rは、フリーソフトで様々な解析ができ便利であるが、アルゴリズムのバリデーションが取られていないので得られた結果が間違っている場合もある
- 多くの良いソフトが出回っているが、それぞれ長所、欠点があり、分析手法によって使い分けるのが良い

2008/11/5

61

お勧めの生物統計学の教科書

- 丹後俊郎. 新版医学への統計学. 朝倉書店.1993.
- 吉村功編著. 毒性・薬効データの統計解析, サイエントリスト社, 1987.
- Altman DG. Practical Statistics for Medical Research, Chapman and Hall,1991 (佐久間昭監訳: 医学研究における実用統計学、サイエントリスト社、1999)
- Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research, 3rd ed., Blackwell, 1994 (椿美智子・椿広計 共訳: 医学研究のための統計的方法、サイエントリスト社、2001)
- 浜田知久馬. 学会・論文発表のための統計学、真興交易医書, 1999.
- 矢船明史: まずは基礎だけ 臨床統計, 丸善株式会社, 2003
- 佐藤俊哉. 宇宙怪人しまりす医療統計を学ぶ. 岩波科学ライブラリー. 2005

2008/11/5

62

生物統計の教科書？

- 医薬統計Q&A
- 佐久間昭, 酒井弘憲, 佐藤泰憲
- 金原出版
- 2007年



2008/11/5

63

お知らせ

- 臨床試験部では、客観性を保ちつつ試験を管理し、評価できるデータセンターおよびモニタリングシステムなどの体制を提供致します
- また、臨床研究の計画、統計解析、結果の評価および報告方法に関するコンサルテーションサービスも提供いたします

お気軽にご相談ください

2008/11/5

64

生物統計学入門

第2回 臨床研究のデザイン

千葉大学医学部附属病院
臨床試験部
Harvard School of Public Health,
Department of Biostatistics

佐藤 泰憲

今日のお話

- はじめに
 - 臨床研究とは
 - 紅茶実験
 - 臨床研究における3つの目標
- 臨床研究のデザインの基本
 - 盲検化
 - 登録・割付け
 - ランダム化
 - 解析対象集団
 - エンドポイントの設定
 - 症例数設計
 - 交絡・交互作用
 - 優越性試験・非劣性試験
 - クロスオーバー試験
 - 中間解析

2008/11/12

1

臨床研究とは



- 臨床研究: 病気の原因の解明, 病気の予防・診断・治療の改善, QOLの向上などを目的に行う医学研究(生体試料を用いたものも含む)
- 臨床試験: 診断・治療・予防に関する仮説を検証するためにひとを対象とした介入研究
- 治験: 製薬企業主導と医師主導の二つのタイプがあり, 厚生労働省から薬として認可をもらうための試験

2008/11/12

3

臨床試験の進め方(大橋.2003)

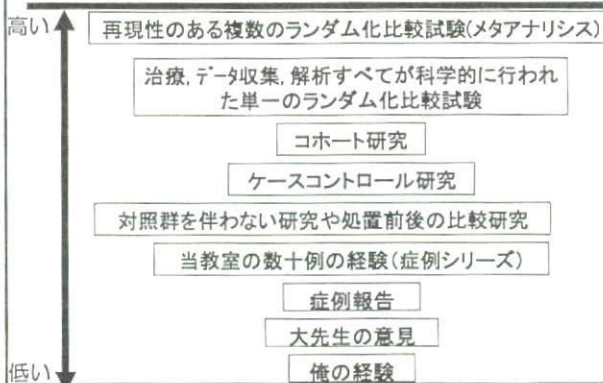
	通常の薬剤	抗がん剤
第I相	健康人対象 単回・連続投与試験 薬物動態試験 安全性検討	通常はがん患者 複数スケジュール 最大耐用量(MTD) 推奨用量の検討
第II相	患者対象 通常並行群 用法用量の検討 有効性・安全性の検討	患者対象 通常単群 腫瘍縮小による有効性の検討 毒性の検討
第III相	患者対象 通常並行群 標準治療あるいは プラセボとの比較	患者対象 並行群 これまでは市販後に 標準治療と比較

※抗悪性腫瘍薬臨床評価方法に関するガイドライン¹改正により
非小細胞肺癌, 胃癌, 大腸癌, 乳癌等で, 取得を目的とする効能・効果の検証のうち, その患者数が多い癌種では, それぞれの癌種について延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする

2008/11/12

4

臨床研究のエビデンスレベル²



2008/11/12

5

今日の講義の目標

- 対象疾患や研究目的により研究デザインは多種多様である
- メタアナリシスのエビデンスレベルが一番高いが, まずはランダム化比較試験の実施を目指す
- 千葉大から世界へ新しいエビデンスの発信を目指して, ランダム化比較試験のデザインの基本となる考え方を理解しましょう

2008/11/12

6

あるカフェで・・・(Salsburg, 2001)

- Aさん:ミルクティーはミルクを先に入れる方が美味しいと思うし、私はミルクまたは紅茶のどちらが先に注がれたかが判別できる
- Bさん:本当?じゃー実験して確かめてみよう!



Aさんの主張を確かめるためにあなたならどのような実験をしますか?

2009/11/12

7

実験1

- ミルクを先に入れた紅茶(紅茶X)とミルクを後に入れた紅茶(紅茶Y)をそれぞれ一杯ずつ用意し、紅茶Xと紅茶Yを区別がつかないようにして、どちらの紅茶がミルクを先に入れた紅茶か判定してもらう



判定能力の有無に関わらず、50%の確率で紅茶Xを当てることができるためこの実験では不十分

2009/11/12

8

実験2

- 紅茶Xと紅茶Yをそれぞれ4杯ずつ用意し、Aさんにはそれぞれ4杯ずつあることを知らせ、紅茶Xと紅茶Yを区別がつかないようにして、X, X, X, X, Y, Y, Y, Yの順番に飲ませて判定してもらう



紅茶X 紅茶X 紅茶X 紅茶X 紅茶Y 紅茶Y 紅茶Y 紅茶Y

紅茶Xをすべて当てる確率は0.014(=1/70)と偶然で当てる確率は小さくなるが、ミルクの後先に関わらず最初の4杯の方が美味しいかも?

2009/11/12

9

実験3

- 順序効果と処理効果(ミルクを前後にいれる)の交絡を取り除くため、8杯の紅茶をランダムに並べて、それらを順番に飲ませ判定してもらう



紅茶X 紅茶Y 紅茶Y 紅茶X 紅茶Y 紅茶Y 紅茶X 紅茶X

8杯の紅茶を同時に飲ませることで被験者の味覚が疲労し判定に影響がでるのでは?

2009/11/12

10

実験4

- 紅茶Xと紅茶Yをペアーにして、一度にテストする紅茶は2杯までとし、このテストを複数回繰り返す



まぐれで当てる確率は、0.0625(=0.5⁴)となり、実験1-3で生じるバイアスをコントロールできた

2009/11/12

11

Fisherの3原則⁴(実験計画法)

- 反復(replication)
 - 偶然誤差を評価する
- 無作為化(randomization)
 - バイアスを偶然誤差へ転化
- 局所管理(local control)
 - バイアスの除去
- 紅茶実験において



R. A. Fisher (1890-1962)

- 反復:実験2-4で紅茶を複数回試飲
- 無作為化:実験3-4において、紅茶の順番をランダム
- 局所管理:実験4において、一回のテストで紅茶2杯

2009/11/12

12

臨床研究における3つの目標

- 精度(clarity)を高くする
 - サンプルサイズを増やす, 測定誤差を減らし, データのばらつきを小さくする
- 比較可能性(comparability)をあげる
 - ランダム化や盲検化によりバイアスを減らす
- 一般化可能性(generalizability)を保証する
 - 適格基準・除外基準の設定, 交互作用の評価, サブグループ解析, ITT解析

2009/11/12

13

臨床研究におけるデザインの基本

- 盲検化
- 登録・割付け
- ランダム化
- 解析対象集団
- エンドポイントの設定
- 症例数設計
- 交絡・交互作用
- 優越性試験・非劣性試験
- クロスオーバー試験
- 中間解析

2009/11/12

14

盲検化の必要性の認識

- Gold (1938)の苦い経験
 - 1930年代, 狭心症の治療研究を実施
 - その研究の中で, 効く, 効かないに関わらず, 「新薬」を用いたときには, 常によく効いたと答える患者を発見
 - よく調べたところ研究には看護師の父親が患者として登録され, 娘は父親に使用する治療法を教えていた
- Goldはこれに懲りて, 二重盲検法の必要性を唱えた

2009/11/12

15

盲検化とは

- 望まれない治療が割付けられた際の治療法変更・試験中止, 有効性や安全性の評価の偏りを防止するもの
- 盲検化の種類
 - 単盲検: 患者のみが割付け治療を知らない(治療を盲検化できない場合は, 評価者を盲検化)
 - 二重盲検: 医師及び患者の両方が割付け治療を知らない
 - ダブルダミー: 二つの治療法に区別がつく場合, 試験薬と対照薬の両方にプラセボを組み合わせたもの
- 盲検性の品質保証と安全性
 - 治療割付けキーは第三者が管理
 - データセンターなどで割付けキーを24時間管理し, 安全性上の問題が生じたら担当医の判断で緊急開票が可能



2009/11/12

16

比較試験の歴史

■ 脚気予防試験(1884年)

- 脚気の発症は, 細菌ではなく栄養の偏りにより発症するのでは?
- 竜驥: パン中心の食事
- 筑波: 麦飯・肉を増やした食事



■ 竜驥 (1883)

- 脚気: 169人 (死亡: 25人) / 376人

■ 筑波 (1884)

- 脚気: 14人 (死亡: 0人) / 333人



2009/11/12

17

ランダム化比較試験の歴史

- 世界初のランダム化比較試験⁵ (Hill, 1948)
 - 結核に対して安静群とストレプトマイシン投与群をランダムに割付けて, 1~2年後の生存割合を比較
 - ストレプトマイシンの有効性, 並びに進行例に対して薬剤耐性が生じて無効になることを示した
 - 胸部X線写真の評価をする際に盲検化を採用



2009/11/12

18

ランダム化

- 無作為抽出は外的妥当性(一般化可能性)の確保
 - 無作為抽出は数理統計学では重要な概念であるが、臨床研究では現実的では不可能
- ランダム化は、内的妥当性(比較可能性)の確保

2008/11/12 19

ランダム化の意義

- 群間の偏りの排除
 - 予後因子や未知の因子について、群間の偏りを確率的に除去し、比較の妥当性を保証
 - 系統的な誤差を偶然誤差に転化
- 統計的評価の正当化
 - 確率的に割付けることで確率が導入され、標準偏差や信頼区間、統計的仮説検定を行う妥当性が得られる
- 盲検化の保証
 - ランダム化と盲検化を同時に行うことにより、予見性をより困難にすることができる
 - たとえある被験者について割付け群が明らかになった場合でも、残りの被験者について割付け群を予測することは困難である

2008/11/12 20

登録・割付け

- 昔は、人が電話で受け付けて、チェックリストをチェックして割付け
- 現在は、データセンターによる中央登録が一般的
- 中央割付け (centralized allocation) とは
 - 医師やCRCなどが対象患者の適格基準・除外基準及び研究参加の意思を確認し、登録適格確認票に必要事項を記入し、データセンターに電話・FAX又はWebを利用して送信
 - メリット
 - データ収集が効率化され、データの質が向上
 - 割付けの防止や患者を各群へ公正に割付けることを客観的に第三者へ保証する
 - 最小化法などの動的割付けにも対応可能
 - デメリット
 - CROなどに委託すると大料金やコストがかかる(かなり高い)

2008/11/12 21

封筒法による割付け

- 封筒法(envelope method)
 - 番号の付いた透き通っていない封筒を用意し、1人の患者に対してランダムに決められたある1つの処置が明記された紙を封筒の中に入れる
 - これを番号順に開封し割り付ける
- 一般に封筒法はダメ！
 - 割付け前に封筒を開封し、ランダム割付けが崩れる可能性がある

Distribution of treatments

AAA AAAA	0	
A	5	
AA AAAA AAAA	10	FFFF
AAAA	9	FFF
AAAAA	2	FF22
AA	3	FF
A	12	P
A	1	世話人の施設
AAAA	1	FF22 FF
A	11	FF22 FF22
A	11	FF22 FF22
	19	
10	11	

佐久間 隆(1996)より引用

2008/11/12 22

臨床研究におけるランダム化割付けの方法

分類	割付け方法	目的
静的割付け (事前に割り付け表を作成し登録順に割付け)	単純ランダム化	登録した順に被験者をランダムに各群に割付ける方法
	ブロックランダム化	予め用意したブロックに登録した順に被験者をランダムに割付け、治療群と対照群の症例数を同じにする方法
	層別ランダム化	治療に影響を与える因子(予後因子)を考慮し、被験者をブロックにランダムに割付ける方法
動的割付け (それまでの割付け状況に応じて)	最小化法	治療群と対照群の予後因子の分布がバランスするように逐次的に割付ける

2008/11/12 23

ランダム化の方法(静的割付け)

- 単純無作為化

ACCAAAACCAACACAA.....

A: Active(実薬群)
C: Control(対照群)
- ブロックランダム化

ACCACAACCAACACAC.....
- 層別ランダム化(層別因子: 性別, 遠隔転移有無)
 - 層 I: 男・転移有 ACACAACCACACCCAA.....
 - 層 II: 男・転移無 CACACAACACCAAACCC.....
 - 層 III: 女・転移有 AACCCAACCAACACAC.....
 - 層 IV: 女・転移無 CAACCACACCAACACA.....

2008/11/12 24

ランダム化の方法(動的割付け)

■ 最小化法(予後因子: 性別, 遠隔転移有無)

予後因子	実業	対照業
性別	男	2
	女	1
遠隔転移	有	2
	無	1

- 1例目はランダムに割付け
- 既に6例が登録済み
- 7例目の登録
 - 7例目の患者背景: 女, 転移無し
- 治療群: 2+1=3 対照群: 1+1=2
- 治療群>対照群なら対照群に割付ける
 - 決定論的ではなく割付け確率を考慮すべき
- 治療群=対照群ならランダムに割付ける

2008/11/12

25

登録・割付けを間違えたら?

■ 基本的な考え

- 患者背景によって割付け結果に従う・従わないを
変更しない限りバイアスは生じない
- 不適格患者を登録した場合
 - 解析対象集団に含めるかどうかは程度に依存
 - 卵巣がんの試験に男性が登録→除外
 - わずかな年齢のオーバー: 解析に含めるのが普通
- 登録・割付けのミスは良くあることなので、ミス
しないように十分に注意し、ミスを発見した場
合は記録に残し、解析集団から除外するか否
かは十分に検討

2008/11/12

26

解析対象集団(ITT・FAS・PPS)



- ITT(Intention-To-Treat): 意図した治療に基づく解析集団
- FAS(Full Analysis Set): 最大の解析対象集団
- PPS(Per Protocol Set): プロトコル適合集団

2008/11/12

27

ITT

■ 治療の意図に基づく解析

- 被験者が割付けられた治療を完結したか、あ
るいははじめから受けたかどうかにかかわら
ず、当初割付けられた群にしたがって解析
 - 対象者が最初に無作為に割り当てた治療方針に
従わなかったのには何らかの理由がある
 - 治療そのものというよりは、そのマイナスの治療
効果も含めて「治療方針」を比較しているもの

2008/11/12

28

ITTの必要性?

心筋梗塞の既往のある30-64才男性に対する
クロフィブラートの効果 (NEJM 1980;303:1038)

	症例数	5年死亡率	
		全症例	内服80%以下 内服80%以上
clofibrate	1103	18.0%	22.5% 15.7%
placebo	2789	19.5%	25.8% 16.4%

p=0.55 P=1.0×10⁻⁴
P=5.0×10⁻¹⁰

2008/11/12

29

評価項目(endpoint)とは?

- 研究の仮説を検証するために臨床的に意義があり、
客観的に評価するために研究開始前に事前に設定
した観察・検査項目

■ エンドポイントの設定

- 真の評価項目か代替評価項目か
- 通常は主要評価項目(primary endpoint)を一つ決める
- 評価項目が複数ある場合は、主要評価項目と副次評価
項目(secondary endpoint)を区別する
 - 主要評価項目が複数ある場合は、多重性の調整あるいは合成
変数(composite endpoint)とする

2008/11/12

30