

3) その他、ご感想、ご要望などがありましたら自由にお書きください

医師

- ・SP相手のデモは大変緊張したが貴重な機会になった。・医師、CRCの役割をいれかえて、本来の職ではない方の立場で説明するほうがさらに有意義だと思う。
- ・いろいろな立場の方と交流が持ててよかった。資料作成などスタッフの方々に感謝申し上げます。大学内の教育の参考にもさせていただきます。
- ・CRCと医者との連携の重要性を再確認した。
- ・治験に関わる医師の質の重要性が再確認できた。今回のロールプレーを医学教育の中にも取り入れていくべきだと思います。

CRC

- ・医師、CRC同席のインフォームドコンセント設定に際し、もう少し考える時間があればよかった。
- ・多くの体験とCRCの方に知り合えたことが有益だった。2日間ありがとうございました。
- ・とても大切なことを思い出す機会を与えていただいたと思います。前回のワークショップもとても楽しかったのでいつでもこのようなワークショップに参加したいと思います。ありがとうございました。

- ・開場が遅いので開始時間をもう少し遅くしていただきたかった。非常に勉強になりました。特に患者役をしたことで、患者さんの気持ちは医療者の一言で動いていることを感じました。
- ・担当医師とCRCによるワークショップのため、当初はどのようなスタイルで進行するのか期待と不安があった。始めてみるとさまざまな発見の連続で、有意義なワークショップを経験できた。またSP会のかたがたの参加により患者視点からの感想、意見が聞けたことも大変ためになった。
- ・Drの意見が聞けたこと、患者役になってすごい勉強になりました。
- ・これからも同様な研修を実施していただきたいと思います。大変有意義でした。ありがとうございました。
- ・先生と一緒にああ参加したワークショップはとても良かったと思う。

《ワークショップ、セミナー等》

第3回臨床試験・治験に関するセミナー（鳥取大）

平成20年11月25日 開催

・プログラム

・アンケート

第3回

臨床試験・治験に関するセミナー

日時：平成20年11月25日（火） 17:30～19:30

場所：鳥取大学医学部臨床講義棟第一臨床講義室（431講義室）

対象：鳥取大学医学部および附属病院教職員・大学院生・研修医・
関連病院の臨床試験関係者等

主催：自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

鳥取大学医学部病態解析医学講座薬物治療学分野

（本セミナーの開催は平成20年度厚生労働科学研究費補助金
（医療技術実用化総合研究事業）による）

後援：鳥取大学医学部附属病院治験管理センター

プログラム

【司 会】 鳥取大学医学部病態解析医学講座薬物治療学分野
長谷川 純一
自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門
藤村 昭夫

1. 開催挨拶 17:30~17:35

鳥取大学医学部附属病院長
豊島 良太

2. 医薬品開発フェーズ 17:35~18:05

鳥取大学医学部病態解析医学講座薬物治療学分野 教授
長谷川 純一（平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
研究分担者）

3. 臨床試験計画の立案 18:05~18:45

筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓内科学 准教授
鶴岡 秀一

4. 生物統計学 18:45~19:25

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 室長
柴田 大朗

5. 閉会挨拶 19:25~19:30

自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門 教授
藤村 昭夫（平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
研究分担者）

医薬品開発フェーズ

鳥取大学医学部病態解析医学講座
 薬物治療学 長谷川純一

1/16

医薬品開発

医薬品開発 → 多くの疾患の治療が可能となり、
 社会に多大の貢献

例：抗結核薬、抗生物質
 降圧薬 脳卒中等高血圧による合併症で12万人/年死亡
 → 8万人/年 (4万人/年の人命を救っている)

全ての新規薬物は動物実験、ヒトでの臨床試験を実施することにより開発

医薬品開発の最終目標はヒトの疾病治療 → そのためにヒトでの安全性・有効性を科学的に評価する必要

2/16

医薬品開発のステップ

1. 化合物合成 (天然物・生体内活性物質・受容体作用近縁物質)
2. スクリーニングテスト
3. 非臨床試験
 - A. 薬理的試験
 - B. 毒性試験 (安全性試験)
 (一般毒性試験、特殊毒性試験)
 - C. 薬効薬理試験 (主作用)
 - D. 一般薬理試験 (作用全体像)
 - E. 薬物動態試験 (ADME)
4. 臨床試験 (治験)
 - I - III相 臨床試験
 - IV相 臨床試験等

Human screening study
 数米では複数の候補化合物に就いた段階で
 必要最低限の安全性試験データを用い
 予備的臨床試験を行い
 候補物質を最終選択することあり

3/16

非臨床試験から臨床試験へ

優れた新薬の開発は医学の進歩の重要な部分
 臨床試験は新薬の開発に不可欠

薬理作用
 薬物動態
 有害反応 } の種差 克服する必要あり

非臨床試験データから開発に値すると考えられる薬

- ◎ 全く新しい優れた作用 (画期的新薬)
- ◎ 既存薬と比較して特に優れたもの
- ◎ 薬効が強い、副作用・有害作用が少ない
- ◎ コンプライアンスの面で長所
 安全性、投与に関し優れたもの 等

4/16

臨床試験のフェーズ

- 第I相 臨床試験 (臨床薬理試験)
 主に健康人を対象 (単回投与にて反復投与)
- 第II相 臨床試験 (探索的試験)
 少数の患者を対象
 { 前期: 薬物体内動態、投与方法・期間検討
 後期: 用量設定試験
- 第III相 臨床試験 (検証的試験) (最終段階)
 多数の患者対象。有効性と安全性、有用性確認
- 新薬の製造販売承認 → 承認後市販 (対象患者多数、
 申請 重症例、除外例にも)
- 第IV相 臨床試験 (製造販売後臨床試験) (治療的使用)

5/16

臨床試験の分類(1)

試験の種類	試験の目的
臨床薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> ◎ 忍容性評価 ◎ 薬物動態、薬力学的検討 ◎ 薬物代謝と薬物相互作用の探索 ◎ ヒトにおける薬理活性の推測
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> ◎ 目的効能に対する探索的使用 ◎ 用法用量の推測 ◎ 検証的試験デザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得る

6/16

臨床試験の分類(2)

試験の種類	試験の目的
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性の証明/確認 ● 安全性のプロフィールについての確立 ● 承認取得するための十分な根拠を得る ● 用量反応関係の確立
治療的試験	<ul style="list-style-type: none"> ● 一般または特殊患者集団、環境におけるリスク・ベネフィットをより確実にする ● 出現頻度のより低い副作用の検出 ● 用法用量をより確実にする

7/18

ブリッジング試験

ブリッジングを成立させるためには
両民族で実施された臨床試験の
薬物動態試験(PK)と
薬力学試験(PD)の類似性を検討する

外国で得られた臨床データとの間を橋渡し → 日本で新たに実施すべき臨床試験の一部を省略させ日本人へ外挿

開発に要する期間の大幅な短縮

通常 第Ⅲ相の検証的試験

8/18

臨床試験のフェーズ

- 第Ⅰ相 臨床試験(臨床薬理試験)**
主に健康人を対象(単回投与で反復投与)
- 第Ⅱ相 臨床試験(探索的試験)**
少数の患者を対象
前期:薬物体内動態、投与方法・期間検討
後期:用量設定試験
- 第Ⅲ相 臨床試験(検証的試験)**
多数の患者対象。有効性と安全性、有用性確認
新薬の製造承認申請 ⇒ 承認後市販(対象患者多数、重症例、除外例にも)
- 第Ⅳ相 臨床試験(市販後臨床試験)(治療的使用)**

8/18

第Ⅰ相 臨床試験(臨床薬理試験)

抗悪性腫瘍薬など毒性の高い薬物の場合は患者が対象となる

主に健康人を対象(治療薬を初めてヒトに投与)
治療薬のヒトへの安全性確認、安全用量範囲推定、薬物動態を明らかにする。被験者の安全確保最優先

非臨床試験結果から予測できない薬効や有害反応が出現することあり

- 1) 単回投与試験
初回投与量は薬理作用が出現しない量が望ましい
投与量・薬物動態、用量-血中濃度情報、食事と薬物動態の関係
- 2) 反復投与試験
1) 用量反復投与により、バイタルサイン検査値への影響、薬物動態、シミュレーションカーブ比較

10/18

第Ⅱ相 臨床試験(探索的臨床試験)

患者での安全性、有用性検討

前期第Ⅱ相:少数の患者で低容量から

- 1) 単回投与試験:少数の患者で安全性と有効性
用量-血中濃度情報
- 2) パイロット試験(反復投与):
臨床的用量推定、適用法(1日2回など)推定

後期第Ⅱ相:より多数の患者

- 3) 用量設定試験(反復投与)
有効性、安全性、用法用量、
第Ⅲ相で使用する用法・用量の至適用量幅決定が目的
- 4) 長期投与試験(6カ月および1年)

11/18

第Ⅲ相 臨床試験(検証的試験)(最終段階)

多数の患者対象。
有効性と安全性、有用性確認
適応症における用法・用量の検証

二重盲検比較試験
プラセボや標準薬を対照に
有害反応、併用薬との相互作用、長期投与時の影響、耐性等検討

その後

- 新薬の製造承認後市販され、実地臨床で使用される(対象患者多数、重症例、除外例、多剤併用例にも)

12/18

製造販売後臨床試験(第IV相)(治療的使用)

ごく最近まで 市販後臨床試験と呼ばれていた

● 医薬品の製造承認に際して評価するのは、第III相までの成績で、対象患者数も多くて数千名。しかも、比較的軽症、中等症患者群で、妊婦、高齢者は除外され、併用薬も限定的である

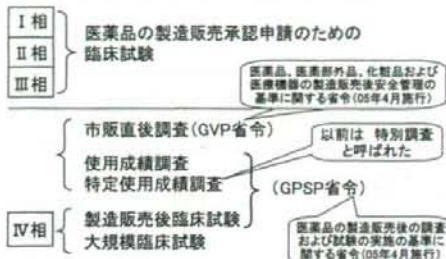
● 承認後は、多数の患者に使用され、重症例、多剤併用例など多様な患者に、年余にわたり長期投与されることも多い

そこで

市販後の多数例での有害反応、長期投与の有効性、安全性、特殊患者での有効性、安全性、薬物相互作用、適用量確認などを目的に製造販売後臨床試験を行う

13/18

臨床試験の第I～第IV相の関係



14/18

市販後の調査制度

市販後調査(PMS, post marketing surveillance)

新医薬品は市販後一定期間は試用期間
海外とのブリッジ試験の頻度増加で、承認前の臨床試験が減少し、安全性評価継続必要

● 市販直後調査(承認後6か月間)

2001年から1997年の新GPMS修正実施、05年からGVP承認後6か月間の注意深い使用と重篤有害事象等の情報収集義務化

● 副作用報告制度

- ① 副作用モニター制度: 厚労省へ医師の自発的副作用報告制度
- ② 薬局モニター制度: 副作用情報収集に薬局を活用する制度
- ③ 企業報告制度: 厚労省へ製薬企業の報告義務
- ④ WHO国際医薬品モニタリング制度: WHOの国際間副作用情報交換制度

15/18

市販後の再審査・再評価制度

再審査制度

新医薬品承認後一定期間(6年間)使用成績調査を製薬企業に義務づけ、報告書を基に再度安全性、有効性審査

(オーファンドラッグ(希少疾病用医薬品)などは)
10年を超えない範囲で期間延長

再評価制度

再審査を受けた後5年毎に再評価
現在の医学・薬学の学問水準から、有効性と安全性を再確認

16/18

臨床試験計画の立案

鶴岡秀一（筑波大学腎臓内科）

臨床試験は新薬に対する治験を中心として発展してきましたが、昨今は治験と関係しない医師主導のものも数多く見られるようになってきました。これに従って、臨床試験の数およびそれを立案する医師数は増える傾向にあります。とりわけ、初めて計画を立案し計画書を記載する医師が増えているように思います。私は IRB や学内倫理委員会においてこれらの試験計画書をレビューする機会がありますが、時に作成者の意図が伝わらないものに出くわすことがあります。これは特に治験以外の臨床試験に多いように思えます。

試験計画書を作成するために最も重要なことは、研究目的を明確にすることです。目的のなかには 1) パイロットスタディなのか、2) 何と比較したいのか、3) どのような相違（もしくは同等性）を明らかにしたいのか、など様々なものが含まれます。このような研究目的を明確にすることによって、対象者、試験デザイン、必要症例数、測定項目、観察期間などが決まってきます。しかし現状では研究目的のはっきりしないものが多く（特に治験以外の臨床試験では）、審査が難しくなることが多々あります。一方、研究目的がはっきりしないままに臨床研究を行うことは、仮説を証明できないことにもつながり、倫理的にも問題があると思われれます。

臨床試験の計画を上手に立てることは、よい試験結果を得るために大変重要なことです。今回はこのような点を中心にお話することで、試験計画の立案する際もしくは計画に対して助言をする際に役立てばと思っています。

生物統計学

国立がんセンター がん対策情報センター
多施設臨床試験・診療支援部
薬事・安全管理室
柴田大朗

Outline

- はじめに
- 治療法の評価を誤ってしまった米国での事例
- 偶然誤差と系統誤差、ランダム化の意義
- データの示し方・伝え方
- 終わりに

<本講義の目的>

- ・ 生物統計学を履修にすると、患者さんに実質的なデメリットを与える可能性があること
- ・ 患者さんとのコミュニケーションにも必要であることを理解していただくこと

そもそも何のために臨床試験をするのか？

- 企業や研究者が欲する結果を得るため？
 - 結論に合う都合の良いデータを得るため？
- 医薬品（あるいは診断法、治療法）候補の実態を把握して適切な意思決定を行うため？
 - データに基づき結論を導くため？

※医薬品候補は人間が思うとおりに働くとは限らない
 ※医薬品候補薬が人体の中でどのような働きをするかを決めるのは、人が作った法律ではなく自然科学的な法則
 →科学的に現実を「観察」する必要がある

臨床試験を通して調べること

- 臨床試験（治験）を実施するのは、
 - 医薬品候補が想定通りに働いているか
 - 例：想定したとおりの効き目があるか
 - 医薬品候補が想定外の働きをしていないか
 - 例：想定していなかった副作用が出ていないかを確認するため

忘れられがちです

- 事前に計画された適切なデザインの臨床試験を適切な手順に従って実施することが必要（仮説の検証）
- 結果を適切に分析することが必要（問題の探索を含む）

統計的検定のロジック

- 統計学では、証明したい仮説とは「反対の仮説（帰無仮説）」をおいてデータを解析し、その「反対の仮説」を否定することで証明したい仮説を採用する
 - 例：医薬品候補に効果があることを証明したい場合、
 - 「効果がない」という帰無仮説をおき、
 - 効果がないという前提でデータを見た場合につじつまが合わなくなることをもって、
 - 効果があるという結論を導く

→自分の主張（効果がある）に最も不利な状況（効果がない：帰無仮説）でデータを見て、そこから結論を導く

統計的な検定に伴う誤りには2つの種類がある

- 第一種の過誤（ α エラー）
 - 本当は効果がない薬を、間違えて効いていると判断してしまう誤り
→「あわてんぼう」のエラー
- 第二種の過誤（ β エラー）
 - 本当は効果がある薬を、間違えて効いていないと判断してしまう誤り
→「ぼんやりもの」のエラー
 - 「 $1-\beta$ エラー」を検出力と呼ぶ

(神のみぞ知る) 本当の状態

判定	効いている	効いていない
効いている	OK	α エラー
効いていない	β エラー	OK

α エラー「本当は効果がない薬を、間違っただけ効いていると判断してしまう誤り」を減らすために、判定基準を厳しくしてしまおうと、逆に、
 β エラー「本当は効果がある薬を、間違っただけ効いていないと判断してしまう誤り」が増えてしまう
 一両者はトレードオフの関係にある（あわてないようにするとほんやりものになってしまう）
 一ただし、サンプルサイズを増やすと、 α エラーを増やさず β エラーを小さく（検出力を大きく）できる

把握・認識できる情報の立場による差

	他剤と比べて 有効性	まれな 副作用	安全対策 の効果	
一人の患者	X	X	X	イメージを 表現したもの
一人の医師	O	Δ	X	
施設	O	O	Δ	
製薬企業	\oplus	O	O	
社会全体	\oplus	\oplus	O	

- 10%のオーダーの効果の向上は認知できても、1%未満のオーダーのリスクの減少は通常認知できない
- 例：交通事故の死に者数は、この30年で1万人あたり1.3人→0.6人/年と激減している。これを社会全体で把握することはできるが、個人の経験の中で把握・実感するのは難しい
 一普通に生活している限り、安全対策の意義が実感しがたい

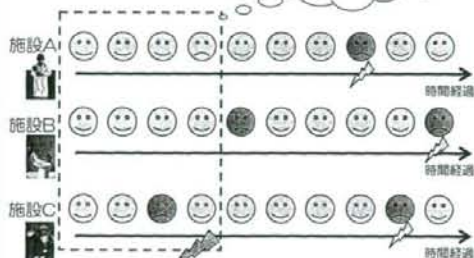
※同じ情報に接していても、立場によって見えかたが異なる
 ※「統計が役に立たない」のではなく、「誤った使われ方をする統計が役に立たない」

施設Aでの新薬の使用経験



- ・使用経験が増えると問題が発見される
- ・使用経験が増えると対策を講じることが可能となる場合がある

情報の迅速な
伝達と共有



ここまでのまとめ

- 結論にあつデータを得るためだけでなく、事実がどうであるかを明らかにする（科学的な視点で事実を観察する）
 ↓
- これらを有効性、安全性、リスク・ベネフィットバランス、それぞれの観点から吟味して臨床的に受け入れられるか、薬事法上承認されるべきか否かが決定される
- ただし、間違っただけの方法を用いると、事実を正しく把握することができない
 一科学的な方法論、特に生物統計学的な観点からの仮説の設定、試験デザイン、データの取り方・データマネジメント、結果の解析、解釈が重要となる

Outline

- はじめに
- 治療法の評価を誤ってしまった米国での事例
- 偶然誤差と系統誤差、ランダム化の意義
- データの示し方・伝え方
- おわりに

Listen to *all* the voices: an advocate's perspective on early access to investigational therapies

Moss Mayer

In this issue of the journal, The Society for Clinical Trials, whose members are clinical investigators and regulators in academia, government and industry, has published the abstract for their submission to CTR Section 2.1.1975: the so-called "All-ESSE" act, which would allow the marketing of therapies that have undergone only Phase I studies (see *Phasing and toxicity testing in humans, in patients with "serious and life-threatening" disease who have exhausted other treatment options*). While this bill reflects the vision and efforts of some cancer advocates and their supporters, it does not represent the beliefs of the cancer advocacy community overall. The essay that follows is inspired by the need for other voices from the patient and advocacy communities to be heard in this debate.

<http://ctj.sagepub.com/cgi/content/abstract/3/2/149>

1990年代の乳がん大量化学療法

- Mayerによると、1990年代、乳がんに対する移植を伴う大量化学療法は、
 - 用量と奏効に関連性があった
 - Phase IIの結果、致命的なリスクはあるものの高い奏効率が確認された
 - ヒストリカルコントロールとの比較でも良好な成績であった
 - 1995年に小規模ではあるがランダム化比較試験の結果で良さが証明された結果があった
- ことから、1990年代末までに4万2680人の米国人が、臨床試験外でこの治療を受けたと言われている

Mayer, M. Clinical Trials 3(2): 149-153, 2006.

小規模なランダム化比較試験の結果
Kaplan-Meier (カプラン・マイヤー) プロット



Reznova, W. et al. JCO 13(10):2483-2489, 1995.

その後

- 初期には5人に1人の患者が、移植技術が進歩した後も2~5%の患者が治療関連死亡したといわれている
 - ヒストリカルコントロールとの比較で非常に良好な成績であったことは、selection biasによるものと考えられた - Rahman et al. (1997)
 - 2000年に大規模な比較試験の結果、効果がないことが判明した - Stadtmauer et al. (2000)
 - 2006年1月時点で、Cochrane systematic reviewで生存への差はないとされている
- Mayer, M. Listen to all the voices: an advocate's perspective on early access to investigational therapies, Clinical Trials 3(2): 149-153, 2006.

Selection biasの影響

- 両群とも同じ治療
Overall Survival
- ※ 診断時の年齢 (若いと予後良)
HDCT candidates 46歳
Noncandidates 55歳
- ※ PS 0 or 1 (→予後良)
HDCT candidates 41%
Noncandidates 26%
- CR割合
HDCT candidates 29.6%
Noncandidates 7.7%

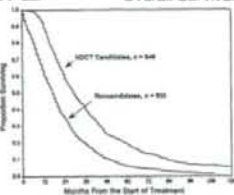
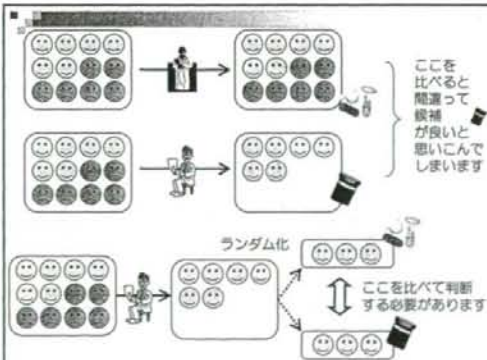


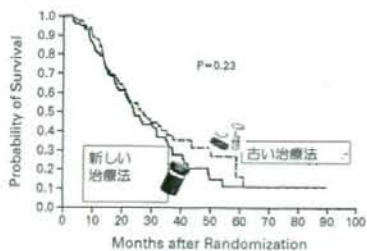
Fig. 2. OS rates in the general HDCT candidates and noncandidate-eligible patients were similar on the same dose-intensity-containing standard-of-care chemotherapy protocols in a single institution. The median follow-up is greater than 18 years.

患者背景の違いでこれだけの生命予後の差が生じる

Rahman, Z.U. et al. JCO 15(10):3171-3177, 1997.



2000年に公表された
大規模なランダム化比較試験の結果



NEJM 342(15):1069, 2000.

- 「1995年に小規模ではあるがランダム化比較試験の結果で良さが証明された結果があった」
- 90例中、CNV群18例、HD-CNV群11例は原資料なし。データが十分に確認できたのはCNV群3例、HD-CNV群22例 - Weiss et al. (2001)

The New York Times
February 22, 2000

March 22, 2000

Cancer Researcher in South Africa Who Falsified Data Is Fired

BY MICHAEL S. CANTY

High-Dose Chemotherapy With Hematopoietic Rescue as Primary Treatment for Metastatic Breast Cancer: A Randomized Trial

By W. E. Barlow, L. Sparano, and A. D. Shapiro

Bezwooda, W. et al. JCO 13(10):2483-2489, 1995.

間違いが生じた理由

- 小規模なランダム化比較試験で延命効果が証明されたという成績は、心ない研究者がデータを捏造・改竄して作り上げたウソであった
- 過去の患者さんのデータと比べて長生きしていたという成績は、研究者が生物統計学を間違っ
て使ってしまったために起こった誤りであった

Outline

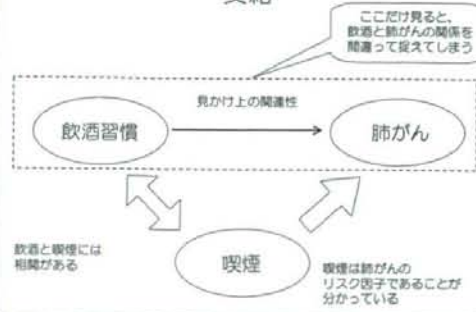
- はじめに
- 治療法の評価を誤ってしまった米国での事例
- 偶然誤差と系統誤差、ランダム化の意義
- データの示し方・伝え方
- おわりに

臨床研究に伴う誤差・バイアス

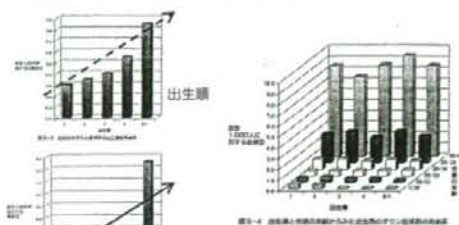
- 偶然誤差 (random error)
nを増やすと小さくなる
- 系統誤差 (systematic error)
nを増やしても小さくならない
バイアス (bias, 偏り)、交絡など

「nが大きいから正しい結果を導くことができる」
・・・は早計

交絡



交絡の例、分析方法の例



K.J.Rothman, オスマンの医学 (健康出版新社) より引用



出生順と母親の年齢には相関がある

母親の年齢はリスク因子であることが分かっている

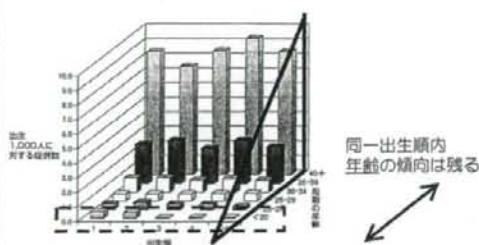
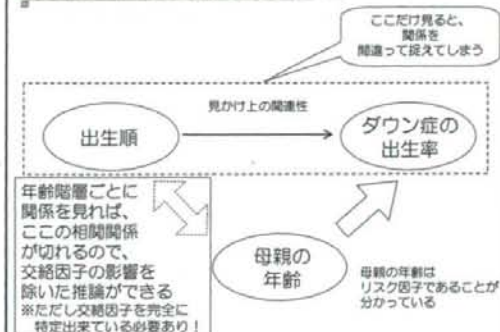


図5-4 出生順と母親の年齢からみた出生時のダウン症発症率の両義性

←-----→ 同一年齢内出生順の傾向が消える

同一出生順内年齢の傾向は残る



いろいろな交絡の調整方法

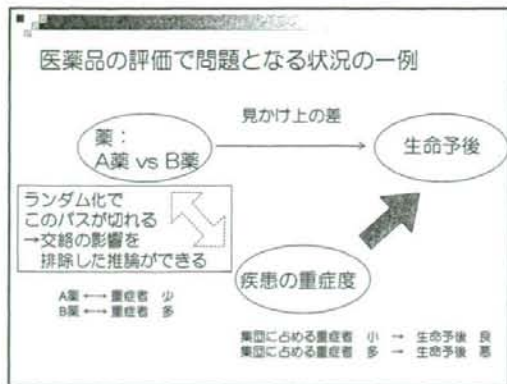
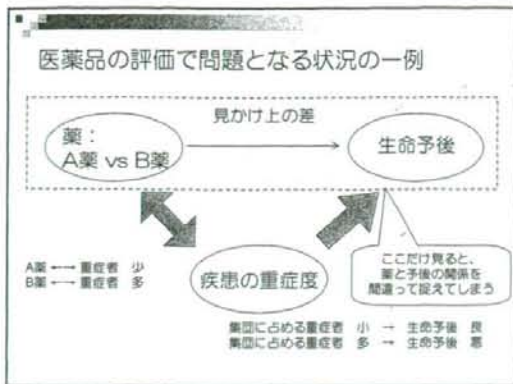
- 交絡因子が同一の値をとるサブグループ内で比較する
- 層別解析
 - 層毎に差を要約し、全体で併合する
- 標準化する
 - 比較するグループ間で交絡因子の分布が同じになるように調整する
 - 年齢調整死亡率など
- 多変量解析で調整する
- マッチングをとる
 - コホート研究の場合は問題なし
 - ケース・コントロール研究の場合はオーバーマッチングなど、難しい問題あり
- 傾向スコア (Propensity Score) 等、因果推論の方法を応用する

交絡を解析時に調整することの限界

- 交絡因子が事前に特定できなければ、調整のしようがない・・・

→ランダム化比較試験

- 既知の交絡因子の影響だけでなく未知の交絡因子の影響も排除できる
- 系統誤差を偶然誤差に転化する



検定結果の解釈

- 有意差があった ($p < 0.05$) !
 - 本来に治療効果に差があった
 - バイアス(系統誤差)による治療効果以外の影響
 - 予後の良い人が検査治療群に多かった
 - ロングテイル(偶然誤差)の影響
 - 本来は差があったのに誤差で埋められてしまった(「エラー」)
- 有意差がなかった ($p > 0.05$) ...
 - 本来に治療効果に差がなかった
 - バイアス(系統誤差)による治療効果以外の影響
 - 予後の良い人が検査治療群に多く含まれがゆえに
 - ロングテイル(偶然誤差)の影響
 - 本来は差があったのに誤差で埋められてしまった(「エラー」)

ランダム化によりバイアスを最小化する 等

十分な症例数でランダムエラーを最小化する 等

他の可能性を試験デザインとデータ管理により否定し信頼できる結論を得る

Outline

- はじめに
- 治療法の評価を誤ってしまった米国での事例
- 偶然誤差と系統誤差、ランダム化の意義
- データの示し方・伝え方
- おわりに

小細胞肺癌に対する試験結果①

- 肺癌を薬で治す《治療の最前線：2》
- 抗がん剤の新しい組み合わせ。その臨床試験が世界を驚かせた。(2002/10/13 朝日新聞)
 - 「今年1月、米国の著名な医学雑誌ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンに日本から1本の論文が掲載された。」
 - 「二つの抗がん剤を新たに組み合わせる悪化した肺がんの治療効果を調べた報告で、2年後に生存している患者の割合が従来の標準治療より4倍近く高まったという内容だった。」

Q1 この試験結果からどちらの治療を選びますか？

- ・ (1) 新しい組み合わせを選ぶ
- ・ (2) 従来の標準治療を選ぶ

小細胞肺癌に対する試験結果②

生存確率

生存期間(日)

レジメンA
レジメンB

$p < 0.05$

Q2 この試験結果からどちらのレジメンを選びますか？

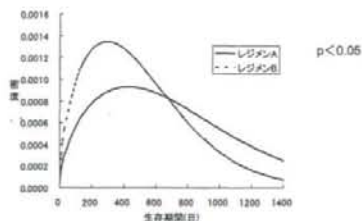
- ・ (1) レジメンAを選ぶ
- ・ (2) レジメンBを選ぶ

小細胞肺癌に対する試験結果③

- 生存期間中央値
 - 12.8mo (新治療) vs 9.4mo (既存治療)
 - $p < 0.05$
 - 重篤・致命的な下痢が新治療群で多い
 - 重篤・致命的な血液毒性が既存治療群で多い
 - 治療関連死4例
 - 新治療群3例：4% (3/75)
 - 既存治療群1例：1.3% (1/77)

Q3 この試験結果からどちらの治療を選びますか？
 ・(1) 新治療を選ぶ
 ・(2) 既存治療を選ぶ

小細胞肺癌に対する試験結果④



Q4 この試験結果からどちらのレジメンを選びますか？
 ・(1) レジメンAを選ぶ
 ・(2) レジメンBを選ぶ

副作用の警告あいまい 抗がん新薬の臨床試験で20人死亡 (1993.12.6朝日新聞)

- 「厚生省の中央薬事審議会が製造承認の答申をしたばかりの抗がん剤の臨床試験で、投与した患者四百七十七人中二十人(四・二%)が副作用で死亡していたことがわかった。」
- 「効き目が強いことで注目されている薬で、副作用率は極めて高いにもかかわらず、同省の指導で作成した添付文書案には、『ときに致命的な経過をたどることがある』と、あいまいな形で警告が記載されているだけで、死亡率などの記載はない。」
- 「専門医以外の医師が使った場合、死亡率が上がる可能性もあり、専門家らは添付文書の見直しを求めている。十四人が死亡したソリブジン薬害の教訓は生かされていないようだ。」

Q5 この記事はQ1の新しい組み合わせに使う薬に関するものです。
 ・(1) Q1で新しい組み合わせを選ぶ
 ・(2) Q1で従来の標準治療を選ぶ

Outline

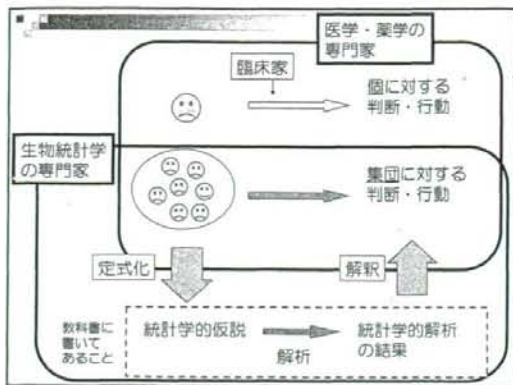
- はじめに
- 治療法の評価を誤ってしまった米国での事例
- 偶然誤差と系統誤差、ランダム化の意義
- データの示し方・伝え方
- おわりに

統計家でない方に生物統計学は必要？

- ニュースでは、その時点で発信者の興味に添うある側面だけしか取り上げられないことがある
 - ロイノデカン の例：
 - 1993年の記事が書かれた時点と2002年の記事が書かれた時点で治療関連死が大きく減っているわけではない(共に4%前後)、治療関連死・致命的な副作用への言及はない
 - 2000年のASCOで本試験結果が発表されたことを報じる2000/5/23のUSA Today紙の記事には、重篤な血液毒性が既存治療群に多く、新治療群で下痢がより重篤であった旨の言及はある(過試が行われることも言及されている)
- 一般メディアは、医学的・科学的に正しく・適切に情報を解釈・提供することを第一的・目的としていない
 - 患者さんがニュースから不安や過度な期待を抱いている場合には、誤解を解く必要がある

統計を間違って使うとなぜ問題か？

- 統計の誤用は判断の誤りにつながる
 - 数学的・数理的な議論の破綻が問題の本質ではない
 - お作法論・形式論上の問題は本質ではない
- 判断を誤った時に、誰が被害・迷惑を被るか？
 を常に意識しておくことが重要



Take home message

- 不届き者の研究者による不正は言語道断であるが、患者のためを思う研究者であっても方法論の使い方を誤ると間違った結論を導き、結果として患者さんを苦しめることになる
 - 正しく結論を導くためには、正しい臨床試験デザイン、試験の実施が重要であり、これが実現されてはじめて解析に意味が出てくる
- 患者さんに適切に情報を伝えるためにも、統計学の誤用を避けることが重要
 - 不適切な伝え方・患者さんに合っていない伝え方をすると、誤解を与えてしまう

Back up slides

解析方法はデータの取り方に依存する

- 下記の2×2分割表から、ある薬を服用した場合の問題発生割合は98% (90/92) 非服用の場合の問題発生割合は11% (22/208) と解釈して良いか？

	問題あり	問題なし
服用	90	2
非服用	22	186

データの取り方と解釈

	奏効	非奏効
因子 (+)	a	b
因子 (-)	c	d

- 同じ様に見える2×2分割表でもデータの取り方によって解釈できる内容が変わる
 - ① 奏効例、非奏効例を集め、因子士の構成割合を調べる
 - 随性的中位・随性的中位の算出は出来ない
 - 因子 (+) 例のうち何割が奏効するかは計算出来ない
 - ② 因子 (+) 例、(-) 例を集め、奏効例、非奏効例の構成割合を調べる
 - ③ 一定数の患者を集め奏効、非奏効、因子士の構成割合を調べる

※臨床試験・臨床研究結果の解釈を行う際には、データがどのように取られているかを確認・理解することが必須

- ① 因子 (+) 例、(-) 例を集め、奏効例、非奏効例の構成割合を調べる

	奏効	非奏効
因子 (+)	100例	100例
因子 (-)	NA	NA
- ② 一定数の患者を集め、奏効例、非奏効例の構成割合を調べる

	奏効	非奏効
因子 (+)	100例	100例
因子 (-)	100例	100例
- ③ 一定数の患者を集め、奏効例、非奏効例の構成割合を調べる

	奏効	非奏効
因子 (+)	100例	100例
因子 (-)	100例	200例

このデータの取り方では、因子 (+) のうち、何割が奏効するかを算出することは出来ない

感度、特異度と陽性的中位

※感度90%、特異度95%の検査の陽性的中位は・・・

検査+	薬因+ 90	薬因- 5	94.7% (薬因+の人が集団に50%居る時)
検査-	10	95	

検査+	薬因+ 90	薬因- 45	66.7% (薬因+の人が集団に10%居る時)
検査-	10	855	

検査+	薬因+ 90	薬因- 495	15.4% (薬因+の人が集団に1%居る時)
検査-	10	9405	

・同じ検査でも、対象集団が異なれば判定の確からしさは異なる
 ・「薬効例100名、非薬効例100名を集めた研究」の結果を見て、
 検査+の人の薬効確率が94.7%になると判断するのは早計

歴史をひもといてみると・・・

- サリドマイド問題で有名なLenz報告には統計学的问题があり、このデータからは結論を出せない、と主張した統計学者がいた
 - 日本医事新報1969.5.17
 - 「いわゆるサリドマイド問題に関する統計的考察」

	問題あり	問題なし
服用	90	2
非服用	22	186

(前出の表)



(下記論文中の表)

	奇形	非奇形	
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
	112	188	300

「この表の非服用の行を横に見ると計二〇八例中奇形児が二二例出生したことになるが、この一〇%以上の高率はどうみても到底納得し難いデータであろう。(略)このような四分表に χ^2 検定を行い(略)相関ありといつても、もとのデータが根本的に怪しいのであるから、この検定自体およそ意味のないものになってしまうのである。」

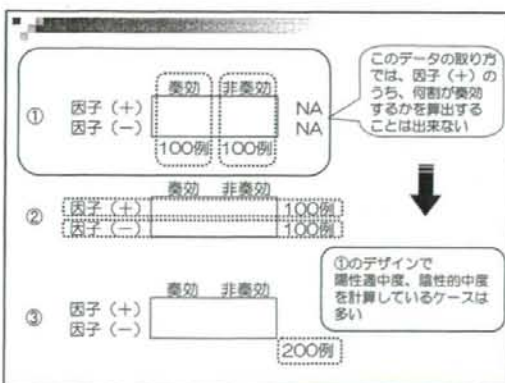
前述の日本医事新報1969.5.17号から引用

	奇形	非奇形	
服用	90	2	92
非服用	22	186	208
	112	188	300

-Lenzの表-

ケース・コントロール研究であるので、
 22/208 (非服用者における割合)
 を計算することは不適切

※データのとり方(サンプリング方法・抽出方法)を無視した解析を行ってはいけない

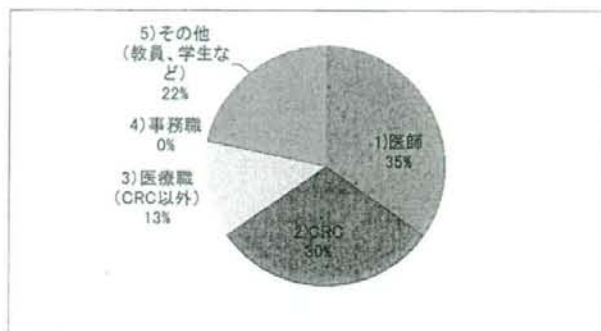


「第3回 臨床試験・治験に関するセミナー」
アンケート集計結果

2009. 12. 18

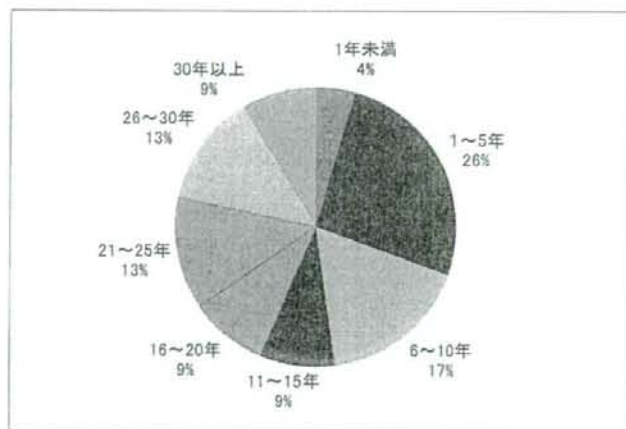
I ① あなたの職種をお答え下さい。

	全体	1)医師	2)CRC	3)医療職 (CRC以外)	4)事務職	5)その他 (教員、学生など)
回答数	23	8	7	3	0	5
構成比	100.0%	34.8%	30.4%	13.0%	0.0%	21.7%



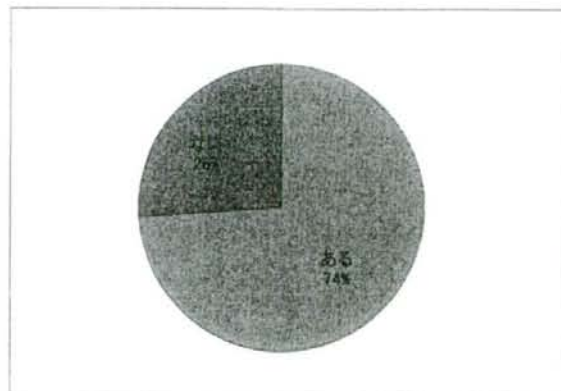
② 今の職種は何年目かお答え下さい。

	全体	1年未満	1～5年	6～10年	11～15年	16～20年	21～25年	26～30年	30年以上
回答数	23	1	6	4	2	2	3	3	2
構成比	100.0%	4.3%	26.1%	17.4%	8.7%	8.7%	13.0%	13.0%	8.7%



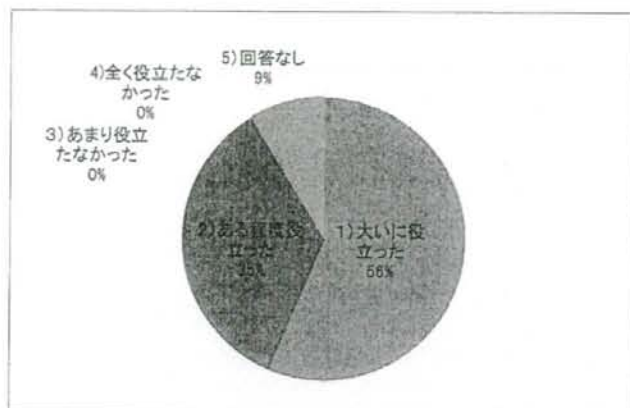
II これまでに臨床試験や治験を実施した経験はありますか。

	全体	ある	ない
回答数	23	17	6
構成比	100.0%	73.9%	26.1%



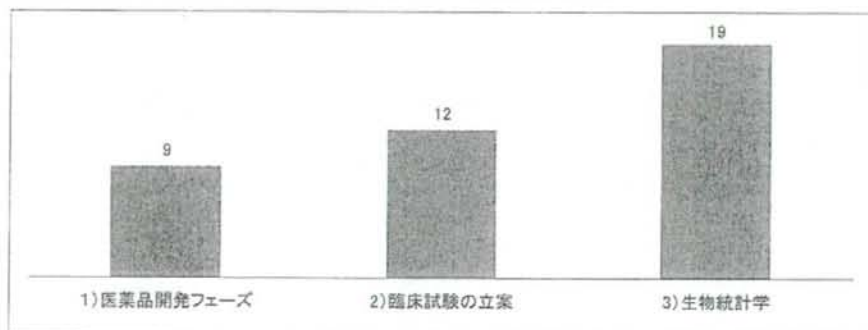
Ⅲ ① 本セミナーは役に立ちましたか。

	全体	1)大いに役立った	2)ある程度役立った	3)あまり役立たなかった	4)全く役立たなかった	5)回答なし
回答数	23	13	8	0	0	2
構成比	100.0%	56.5%	34.8%	0.0%	0.0%	8.7%



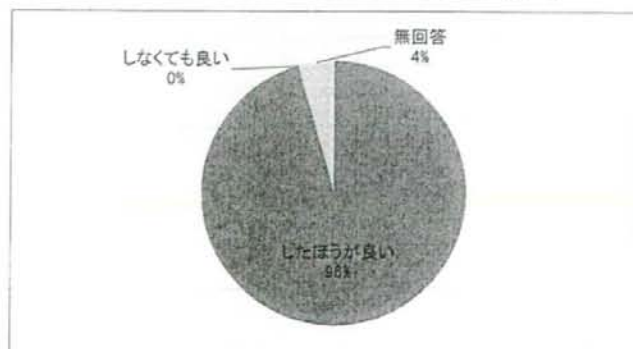
②どの講演が役立ったか、お答え下さい。(複数回答可)

	全体	1)医薬品開発フェーズ	2)臨床試験の立案	3)生物統計学
回答数	40	9	12	19



Ⅳ 今後もこのような臨床試験・治験に関するセミナーを開催したほうが良いか、お答え下さい。

	全体	したほうが良い	しなくても良い	無回答
回答数	23	22	0	1
構成比	100.0%	95.7%	0.0%	4.3%



V IVで「開催した方が良い」とされた方は、今後どのような内容が良いでしょうか。ご記入下さい。

今回の生物統計学を多くの医師に受講させる
・プロトコルの書き方 ・統計 実例の提示
今回の内容治験計画書の書き方、生物統計の気をつけるべきところ等をさらに詳しくいただくと大変うれしいです。
統計学の実際(技術)にもう少し踏み込んだ内容
基本的なこと
生物統計学に関する内容、事例とその分析
現場では分からない、忘れがちな基本的なこと
治験デザインごとのメリット、デメリットなど
同じ内容を学生にも聞かせたほうが良い。分かりやすく勉強になった。
今回の内容に具体的な例、実際にやったことを詳細に。成功例、失敗例等

VI その他、ご意見がありましたらご記入下さい。

「治験計画書の書き方、臨床試験計画の」などの教科書があればお教えいただければと思います。
プロトコルの作り方がわかることで目指していることを読み取ることが出来そうな気がします
実際にこうなった等の話、経験に基づいた話等
試験の評価に偏りが出ると大きな影響があるのだと思いました。プロトコルを作成される立場の方からお話も貴重でした。ありがとうございました。