

国際共同治験についての実際

独立行政法人国立病院機構
四国がんセンター 治験管理室

山際 有美子

2019年6月17日

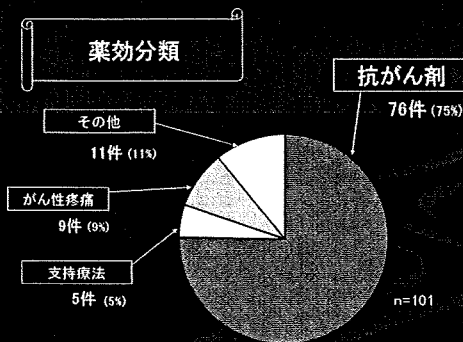


当院の概要

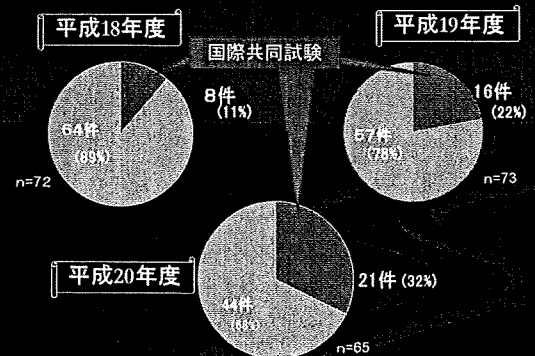
- ・ 病床数 : 405床 (9病棟、ICU4床、緩和ケア25床)
- ・ がん政策医療ネットワークの 四国ブロック 基幹医療施設
- ・ 都道府県の地域がん診療連携拠点病院
- ・ 臓器別の診断、治療
- ・ がんの早期発見から
終末期までの医療を提供
(PET-CTをはじめとした最先端の
診断機器と高精度放射線治療装置
の導入)



平成 年度受託研究件数実績



治験・製販後試験における国際共同試験の割合



本日の内容

- 国際共同治験で発生する業務及び違い
- 当院での対応
- 当院で国際共同治験を実施してきたCRCの意識変化
- まとめ

国際共同治験で発生する業務及び違い

- ① 登録方法
- ② 海外への送付(検査検体、画像、心電図等)
- ③ 実施環境に対する品質保証
- ④ CRF(症例報告書)がEDCであることが多い。
- ⑤ プロトコールをはじめとする書類が英語
- ⑥ 治験薬の形態
- ⑦ 問い合わせに対する回答に時間がかかる。
- ⑧ 記録の保存期間
- ⑨ その他

① 登録方法

- IVRS(Interactive Voice Response System) 又は IWRs(Interactive Web Response System)で行う。
- このシステムでは、登録のみでなく、各コースの開始、薬剤の処方、中止の情報を登録したり、二重盲検試験では薬剤の割付も行う。
依頼者側ではこれによって薬剤の在庫管理を行っていることが多い。

- 登録後の結果はFAX又はE-メールで返信される。



そのため国際電話やFAXがつながっていることが必要となってくる。

- IVRSを使用する場合、あらかじめ入力項目をワークシートに記入してからIVRSを行うが、このワークシートも保管が必要。
(保管書類が増える。)



② 海外への送付(検査検体、画像、心電図等)

- 送付準備
検査依頼書の作成、送付状の記入、
Invoiceの準備、梱包、これらの書類の保管。
英語での記入。
- 送付期限が決められている。
ex) 画像を撮ってから48時間以内に送付など。
- 採血キット
外国製のため日本の規格に合わず、使用しにくい。

- 海外での中央測定

血液: 院内検査も行うため、二重に採血して採血量が増える。

腫瘍組織検体: 検査結果の判明までに時間がかかる。

- 心電図

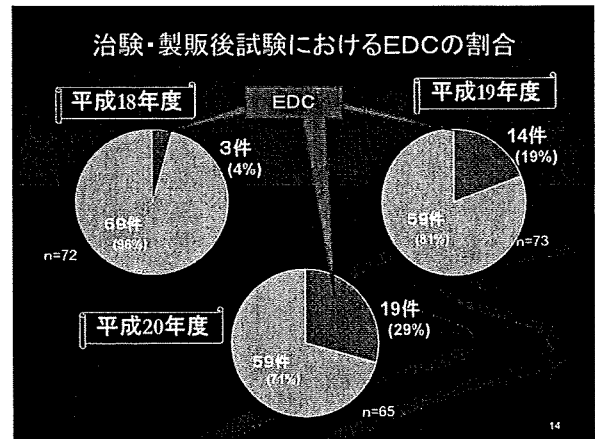
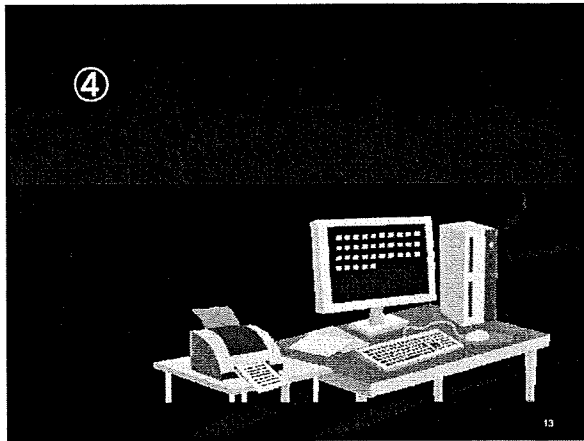
心電図室に専用の回線を敷設。
試験毎に専用の心電図計を使用。



③ 実施環境に対する品質保証

- 使用機器の調査
CT、MRIなどの製品名、バージョンなど。
画像診断機器のテスト画像の送付。
EDCに使用されるパソコンの環境確認。
- 撮影条件の確認
異なる場合は撮影時に変更が必要。

- 臨床検査室の精度管理の記録
- 臨床検査のコントロール試料(標準物質)の測定
- 検体保管用冷凍庫の温度管理記録及びメンテナンス記録
- 治験薬保管(冷所および室温)の温度記録

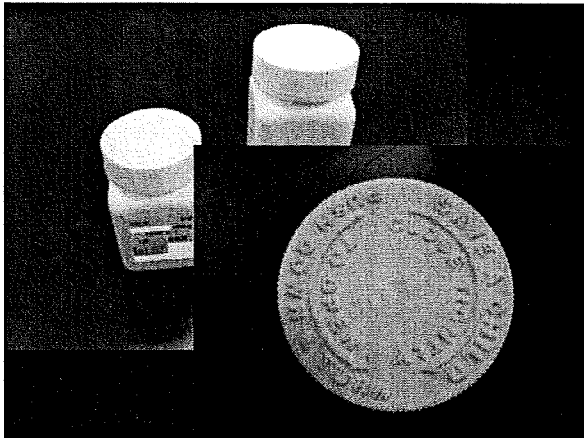


- パソコン(PC)、回線が必要。
 - ・院内のLANを使用し、通常使用しているPCを使用。
 - ・専用回線、専用PCを使用。
(専用回線敷設場所を検討しておくことが大切)
 - 英語での入力、クエリーへの対応
 - 入力期限が短い。
 - ・Visitの来院から
3日以内、5日以内など。
-
- 15

- 試験毎にID、パスワードが発行される。
 - EDCトレーニング
 - ・CRAから説明を受けながらトレーニングを行う。
 - ・CRC自身がトレーニング用webサイトへアクセスしてトレーニングを受ける。
 - ・トレーニング修了証が発行される。
 - ・他試験で同じシステムを使用する場合は、トレーニングが免除される。
 - SDVのためにPCとインターネットへ接続可能な部屋が必要。
- 16

- ⑤ プロトコルをはじめとする書類が英語
- プロトコル：英語がオリジナル。
日本語版は参考資料。
 - ・日本語訳でも意味が捉えにくい場合がある
→英語版またはCRAに確認する。
 - 重篤有害事象(SAE)報告書
 - ・指定されたFormでの作成+日本語版での作成
 - カルテへの記載
 - ・有害事象名、合併症、既往歴、併用薬など
- 17

- ⑥ 治験薬(内服薬)の形態
- 日本はPTPシート。海外ではボトルでの交付が一般的。そのため、治験薬の包装形態はボトル。
 - ボトルはチャイルドロック式のもののため、開け方の説明も必要。
 - 高齢者や副作用によって手先にしびれのある人は開けにくい。
 - 1回に複数の規格の薬を服用する場合は1包化できるか確認して対応。
- 18



⑦ 問い合わせの回答に時間がかかる。 情報が入ってくるのが遅い。

- 回答を急ぐ場合でも海外(試験を主導しているセントラル)への確認が必要なため、時間を要する。
- 治験開始前の準備においても、情報が入ってくるのが遅いため、準備が思うように進まない場合や直前で見解が変わる場合がある。

20

⑧ 記録の保存期間

- ICH地域における最終の製造(輸入)承認後最低2年間、かつICH地域において当該治験薬に関わる製造(輸入)申請が審査中でなくなるまで、又は臨床開発の公式中止後最低2年間保存する。



治験終了後12~15年間という長期保存。

21

⑨ その他

- 英語での医師の履歴書
- Financial Disclosureの提出
責任・分担医師の金銭的利益の開示。
試験結果によって利益を受けることがないことを申告するもの。



22

当院での対応

① 環境整備

- ・海外へ繋がる電話、FAXの設置
- ・LAN回線の確保：通常使用する回線
専用回線(必要時)
心電図送信用回線(必要時)
- ・SDV用パソコンの増設と
EDC対応可能な部屋の確保
- ・(今後)書類の保管場所の確保

23

② ヒアリングシートの充実

- 海外への送付等 どのような作業が発生するかをあらかじめ依頼者に確認しておく。
- 今までに経験のないことを求められることもある。それを早い時期に知り、迅速に対応する。

24

項目名	担当者	内容	担当者	内容
検査機器	検査技師	検査機器の点検・校正	検査技師	検査機器の点検・校正
検査キット	検査技師	検査キットの管理・点検	検査技師	検査キットの管理・点検
血液検体	検査技師	血液検体の検査・処理	検査技師	血液検体の検査・処理
組織検体	検査技師	組織検体の検査・処理	検査技師	組織検体の検査・処理
画像	検査技師	画像の検査・処理	検査技師	画像の検査・処理
海外への送付	検査技師	海外への送付業務の準備	検査技師	海外への送付業務の準備
検査記録	検査技師	検査記録の作成・管理	検査技師	検査記録の作成・管理
検査報告	検査技師	検査報告の作成・送付	検査技師	検査報告の作成・送付
検査器具	検査技師	検査器具の管理・点検	検査技師	検査器具の管理・点検
検査環境	検査技師	検査環境の維持・改善	検査技師	検査環境の維持・改善
検査業務	検査技師	検査業務の遂行	検査技師	検査業務の遂行

③ 業務支援者の配置

- 臨床検査技師 1名
- 血液検体処理
- 海外への送付業務(血液検体、組織検体、画像)送付準備(送付物の準備、書類の準備、回収連絡)
- 検査キットの管理
使用期限管理や登録症例数と検査キットの数の把握等
- 検体保管用冷凍庫の温度管理記録及びメンテナンス記録
- フィルムのマスクング

④ 依頼者確認リストの充実

- 早い段階でプロトコルの内容について確認。
- 治験に共通の項目と抗がん剤の試験に特有の項目をピックアップ。
- 予想される問合せを事前に把握できるため、回答を急ぐ問合せを減らすことができる。
- CRCの経験の差をある程度埋めることができる。
- 事前に依頼者に確認リストを渡しておき、効率的に打合せを行う。

項目	確認内容	担当者	備考
依頼者の所属機関	依頼者の所属機関	検査技師	
依頼者の連絡先	依頼者の連絡先	検査技師	
依頼者の研究内容	依頼者の研究内容	検査技師	
依頼者の研究目的	依頼者の研究目的	検査技師	
依頼者の研究計画	依頼者の研究計画	検査技師	
依頼者の研究結果	依頼者の研究結果	検査技師	


⑤ 英語

- 電子辞書の購入
- 有害事象を記入するカルテシールにあらかじめ英語と日本語を併記。
- CRAによる支援
- 英語での入力例の一覧を作成予定。

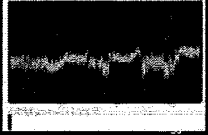
事象名	Grade	症状	事象名	Grade	症状
PS	0	1 2 3 4	嘔吐	0	1 2 3 4
下痢	0	1 2 3 4	食欲不振	0	1 2 3 4
Diarhea	0	1 2 3 4	悪寒	0	1 2 3 4
便秘	0	1 2 3 4	発熱	0	1 2 3 4
Constipation	0	1 2 3 4	頭痛	0	1 2 3 4
悪心	0	1 2 3 4	めまい	0	1 2 3 4
Nausea	0	1 2 3 4	脱臼	0	1 2 3 4
嘔吐	0	1 2 3 4	関節痛	0	1 2 3 4
Vomiting	0	1 2 3 4	腰痛	0	1 2 3 4
食欲不振	0	1 2 3 4	手足しびれ	0	1 2 3 4
Anorexia	0	1 2 3 4	顔面浮腫	0	1 2 3 4
			顔面浮腫	0	1 2 3 4
			顔面浮腫	0	1 2 3 4

⑥ 機器調査

- 関係部署へ確認、実施の依頼。
- 記録の保管。
- 治験薬の温度管理の徹底。



室温保存、冷所保存、それぞれバックアップ用と併せて各2台、デジタル温度計を設置



月に一度、温度記録データをパソコンへ保存。また印刷して、温度管理ファイルへ保管。

当院で国際共同治験を実施してきた意識変化

第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2008 in 金沢にて発表

31

アンケート調査

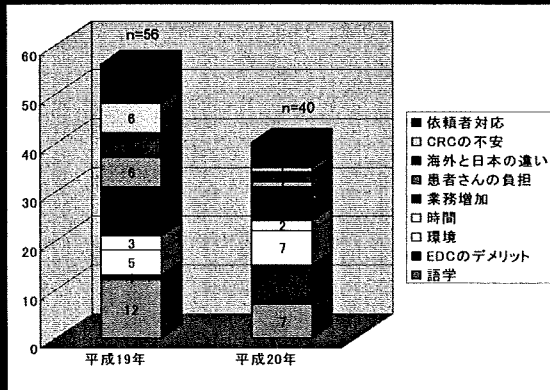
調査方法: 独自に作成したアンケート用紙(下記内容)を用い、平成 年月、年月に 9名)に配布し、後日全員より回収した。意識項目をコード化しカテゴリ分類した。

国際共同治験におけるCRCの意識調査

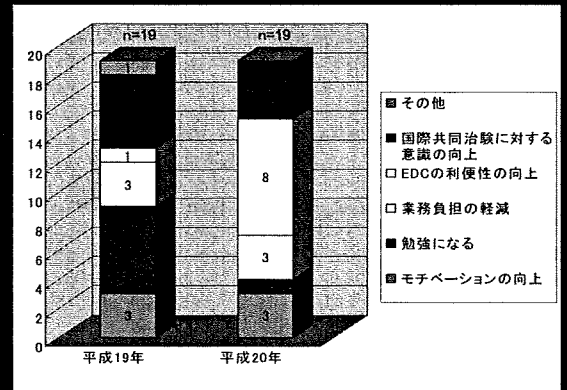
- (1) CRCとして国際共同治験に関わり、大変だと思われる点があったら教えて下さい。(デメリット、マイナス要因なんでも思いっくま記載してください。)
例)登録のスピードが遅くてついていけない。英語が苦手などなど……
- (2) 国際共同治験に関わり、良い点(メリット、プラス要因)があったら教えて下さい。
例)EDCとなり、モニタリング回数が減った。グローバルスタディに関わることはモチベーションの向上になる……
- (3) 国際共同治験を実施するにあたり、CRCとして今後改善すべき点があれば教えて下さい。

32

カテゴリ別コード数の比較(デメリット・マイナス要因)



カテゴリ別コード数の比較(メリット・プラス要因)



まとめ

- 国際共同治験では、国内のみの治験とは異なり、煩雑な業務が発生する。
- しかし、国内のみの治験でも、EDCの使用の増加、英語でのCRFの記入、海外への送付などが発生することもあり、国際共同治験と同様の業務が発生することも多くなってきた。
- 国際共同治験の“特徴”というものは多くなく、今後、国際共同治験と同じような形式で実施されることが多くなると思われる。

35

- 環境整備は最低限必要であるが、他はCRCが慣れること、知っておくこと、また工夫していくことで対応可能な事も多い。
- また、他部署の協力、連携も重要である。
- 今まで経験しなかったことを求められたり、発生した時にしりごみするのではなく、どのように解決していくかを積極的に考えることが大切である。

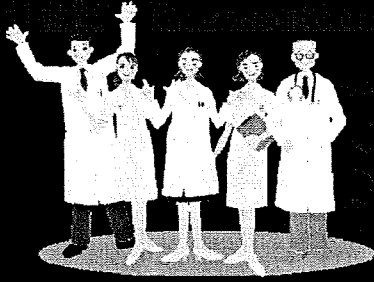


36

患者様に

良い薬を

早く届けるために



37

臨床薬物動態学の基礎

上野 和行

新潟薬科大学薬学部

薬物の個体間・個体内変動

・Pharmacodynamics

適正使用の難しさ

・Pharmacokinetics

薬物代謝研究
薬物輸送担体研究

薬物体内動態の理論的予測が可能

< 適正使用の推進 >

薬物体内動態の基本的考え方
今！なぜ！医薬品適正使用なのか

臨床でのエビデンスの検証から
理論の展開

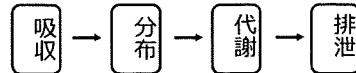
薬物動態学の
進歩により



基礎の理論を臨床へ応用、展開

今後は基礎と臨床の相互の発展が期待される
(適正使用が可能になった)

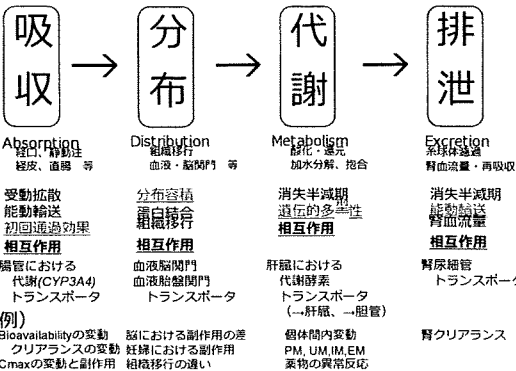
薬物体内動態の基本的考え方



薬物はこの過程を経て体内に入り、体内より出ていく。
各過程に個人差がある。かつ薬物により異なる。

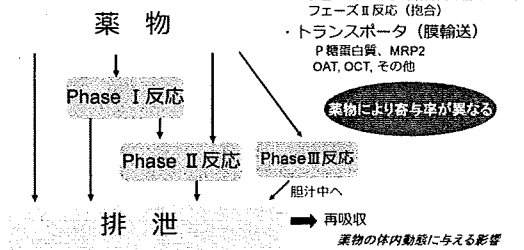
- 個人差**
 - 遺伝的背景、疾患、加齢、性、等の違いが個人差となる
 - 遺伝子の違い → 蛋白質の違い → P K · P D の違い
 - 後天的な因子の差 → 蛋白質の違い → P K · P D の違い
- 薬物差**
 - 薬物の特徴；化学構造の違い
 - 薬物動態・薬効動態を担う蛋白質との親和性の差
 - 両者の相互の関係またそれが時間経過により異なる。
 - それを考えるのが薬物動態学である。

薬物の体内動態を決定するのは蛋白質の質と量の差
薬物体内動態の基本的考え方



薬物の代謝・排泄

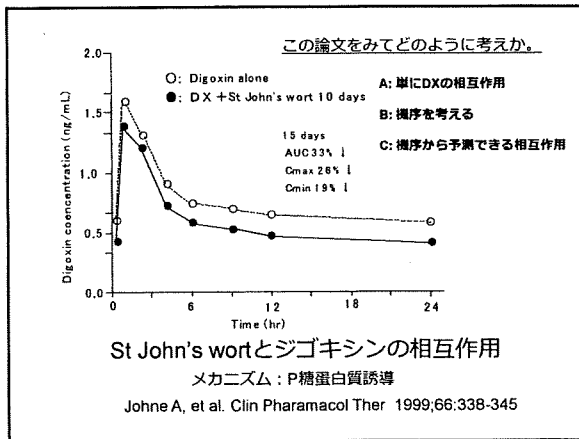
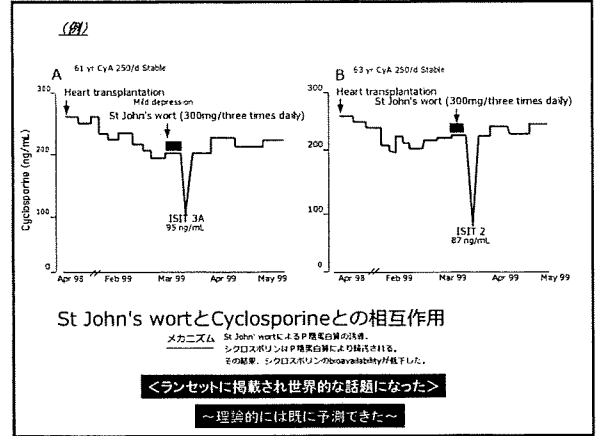
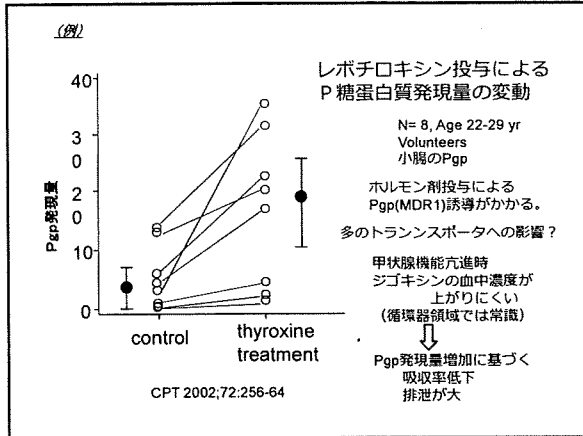
体内へ吸収後



分子生物学の進歩により蛋白質の機能解析が進み
薬物体内動態が理論的に予測できるようになってきた。
今こそ薬剤師がその理論を臨床に展開する時が来た。

年齢、性、疾患、相互作用……

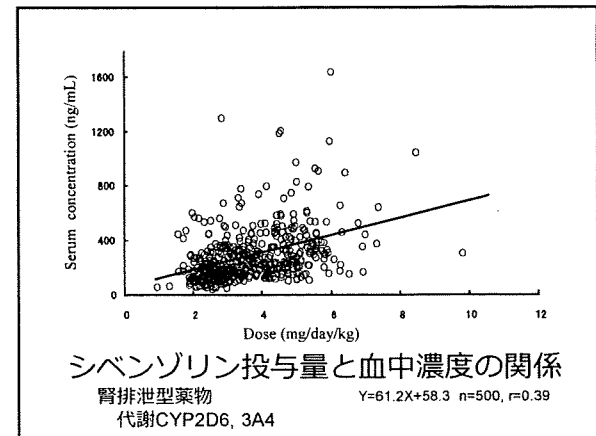
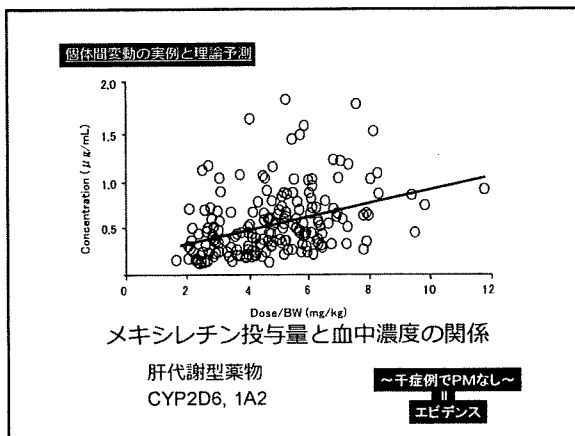
- ・遺伝的要因 (先天的)
- ・後天的要因

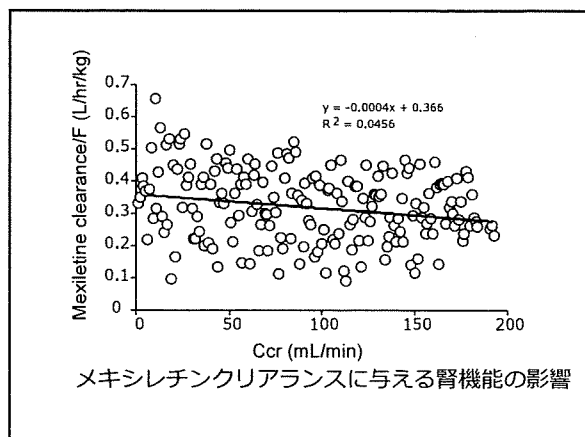
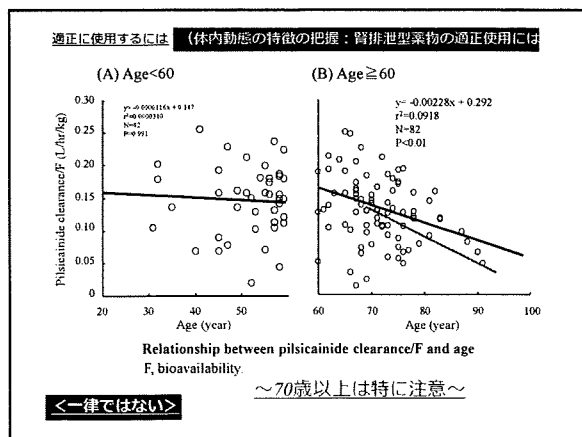
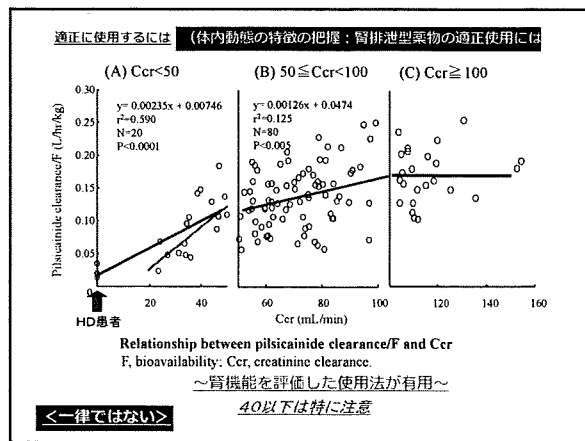
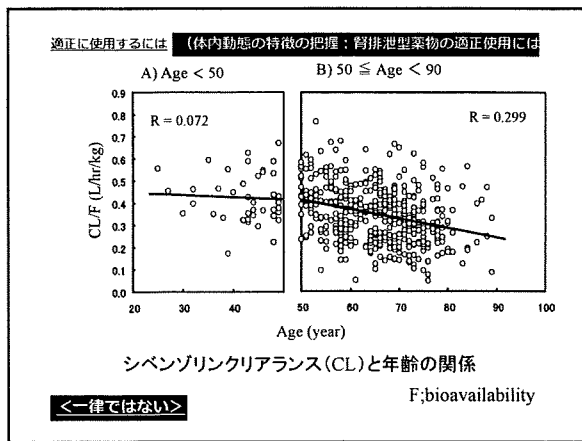
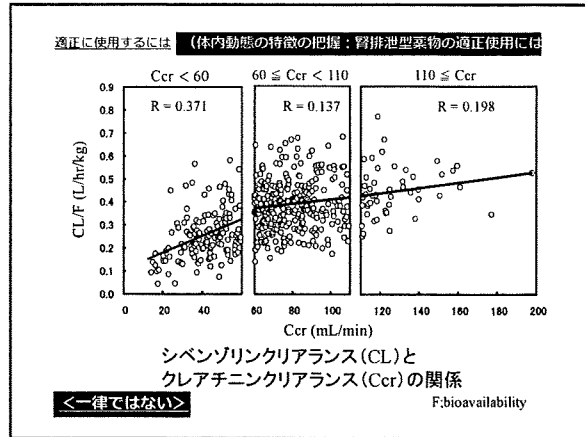
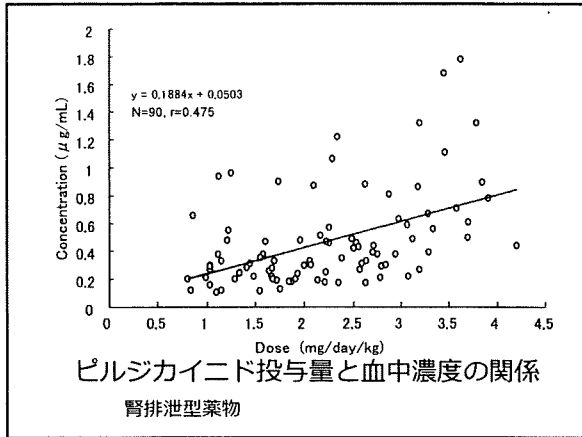


各種抗不整脈薬の主たる排泄経路と代謝と分子種

抗不整脈薬	分配係数 ¹	主たる排泄経路	代謝の比率 (%)	CYP分子種	有効治療濃度域 (μg/mL)
アミオダロン ²	1000以上	肝	100	3A4, 2C8	0.5-2.5(?)
ニフェカレント	85.7 (pH7)	肝	95以上	抱合	
リドカイン ²	65	肝	90以上	3A4	2-5
キニジン	36	肝	90以上	3A4	2-5
アプリンジン ³	17	肝	100	2D6	0.25-1.25
プロパフェノン ^{2,15}	13 (pH7)	肝	90以上	2D6	0.05-1(?)
メキシレチン	1.5 (pH7)	肝	85以上	2D6, 1A2	0.5-2.0
ジソピラミド ³	0.66	肝・腎	40-50	3A4	2-5
フレカイニド	0.34	肝・腎	40-50	2D6	0.2-1
プロカインアミド	0.38	肝・腎	40-50	NAT ⁴	4-10
ピルメノール	1.25 (pH7)	腎	30-40	3A4(?)	0.4-(?)
シベンゾリン	0.13	腎	20-30	2D6	0.2-0.8
シベンゾリン	0.26 (?)	腎	5	-	0.2-0.9
ピルジカニド	0.02 (pH6.8)	腎	0	-	?

¹ 腎排泄率/全身分布容積
² 適度代謝物あり。³ 代謝物の肝コリン作用が強い
⁴ N-アセチルトランスフェラーゼ。*1, 肝球形





腎排泄型抗不整脈薬の腎機能低下に伴う投与量の減少比

~母集団解析結果より~
Ccr 100mL/min時の投与量を100とした場合

薬物	Ccr (mL/min)			腎外CL比
	100	50	30	
ピルメノール	100	77	68	30-40
シベンゾリン	100	68	56	20-30
ピルジカイニド	100	46	26	5
メキシレチン	100	106	109	90<

Ccr: クレアチニンクリアランス

個々の薬物体内動態の特徴を把握した使用⇒適正使用

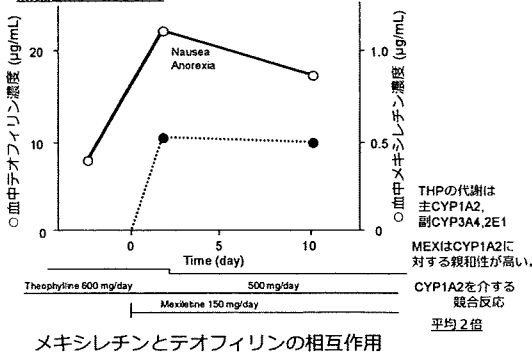
相互作用の予測と適正使用への展開

抗不整脈薬の相互作用

薬物	P糖蛋白質阻害	CYP阻害
アミオダロン*	++	+++;2C9, 2D6 ++;3A4, +;2C19, 1A2
キニジン	++	+++;2D6
プロパフェノン*	+	+;2D6
メキシレチン	-	++;1A2

*:代謝物も含める
ジゴキシンはP糖蛋白質により輸送される。
S-フルファンはCYP2C9により代謝される。

PK研究
薬物相互作用の発見と考え方



メキシレチンとテオフィリンの相互作用

表1 メキシレチン併用によるテオフィリン尿中代謝物の変動

	Theophylline alone (n=6)	Theophylline and Mexiletine (n=6)
Subjects(N)	6	6
Clearance(L/hr/kg)	0.0411±0.0096	0.0278±0.0047
Serum concentration (ug/mL)	12.6±3.8	14.6±5.6
1-Methyluric acid(%)	26.5±6.0	18.7±2.5*
3-Methylxanthine(%)	17.1±2.4	12.6±2.1*
1,3-Dimethyluric acid(%)	44.7±4.1	51.8±3.2*
Unchanged theophylline(%)	11.7±4.8	16.9±4.6

All values are represented as mean ±SD *P<0.05

相互作用の予測と危険性からの回避

アミオダロンは多くの薬物と相互作用があることが知られている。

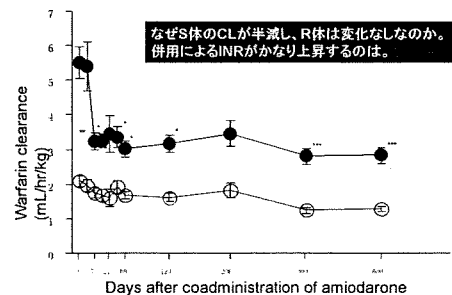
相互作用のメカニズム

薬物代謝酵素に対する影響 (CYPに対して)
トランスポーターに対する影響 (P糖蛋白質に対して)

CYP分子種に対する阻害係数

Drug	Ki values for CYP (μM)				
	2C9	2D6	3A4	2C19	1A2
Amiodarone	94.6	45.1	*	*	*
Desethylamiodarone	2.3	4.5	12.1	15.7	18.8

*: 100 μM以上



アミオダロン併用後のワルファリンクリアランスの変動

●, S体 (CYP2C9); ○, R体 (CYP1A2, 3A4)
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001; Mean±SE

J Clin Pharmacol 41:459-464(2001)

メトプロロールの薬物動態に与えるアミオダロンの影響

	MET Group (N=90)	MET+AMD Group (N=30)	P
Age(year)	68.6 ± 10.6	57.6 ± 14.1	<0.001
BW(kg)	57.3 ± 11.4	55.1 ± 12.4	NS
Dose(mg/kg/day)	1.00 ± 0.480	0.767 ± 0.418	0.020
C/D ratio	90.8 ± 64.0	136.0 ± 97.8	0.004
Duration(day)	—	742 ± 614	—
Dose of AMD(mg/day)	—	170 ± 70.2	—
AMD concentration(µg/mL)	—	0.832 ± 0.470	—
DEA concentration(µg/mL)	—	0.510 ± 0.277	—

MET, metoprolol; AMD, amiodarone; DEA, desethylamiodarone; BW, body weight; Dose, dose of administered metoprolol; C/D, the serum metoprolol concentration/dose ratio. Duration, duration of the therapy in days to the last data employ in each patient, and duration was fixed 1500 days in patient who received amiodarone therapy for more than 1500 days.
The MET group consisted of subjects who received metoprolol therapy. The MET+AMD group consisted of subjects who received both metoprolol and amiodarone therapy. Data are shown as mean values ± standard deviation.

Drug Metabol. Pharmacokin. 21,501-505(2006)

Table 2 Comparison of the pharmacokinetic parameters of carvedilol enantiomers between the CAR group and the CAR+AMD group.

Parameter	CAR group	CAR+AMD group	P value
N	52	54	
Total C/D	196 ± 282	210 ± 232	NS
S-C/D	47.8 ± 56.7	95.3 ± 105	<0.01
R-C/D	149 ± 226	123 ± 137	NS
S/R ratio	0.460 ± 0.207	0.879 ± 0.377	<0.001

CAR, carvedilol; AMD, amiodarone; C/D, the serum carvedilol concentration/dose ratio; S,S-carvedilol; R,R-carvedilol; S/R ratio, ratio of the S-carvedilol concentration to the R-carvedilol concentration. The CAR group received carvedilol monotherapy. The CAR+AMD group received combined carvedilol and amiodarone therapy. Data are shown as the mean ± standard deviation. NS, not significant.

Drug Metabol. Pharmacokin. 20,423-427(2005)

薬物動態理論の展開と臨床における検証

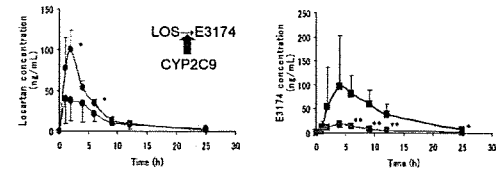
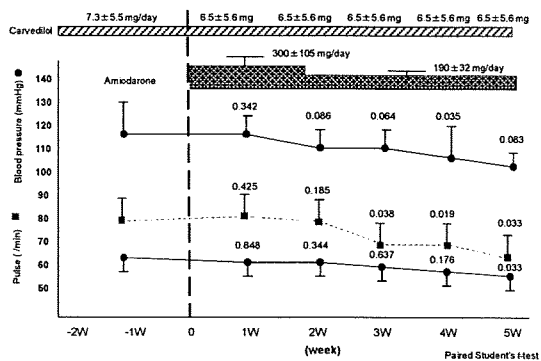
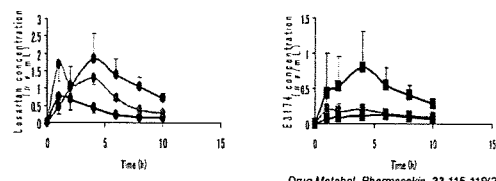


Figure 1. Serum concentration-time profiles of losartan (A) and E3174 (B) in the volunteer study.
●●, Losartan (volunteer) Group; ●●, Losartan+Buclome Group.
*p<0.05, **p<0.01, Losartan (volunteer) Group versus Losartan+Buclome Group



Drug Metabol. Pharmacokin. 23,115-119(2008)

Table 1. Pharmacokinetic parameters of losartan and E3174 in the volunteer study.

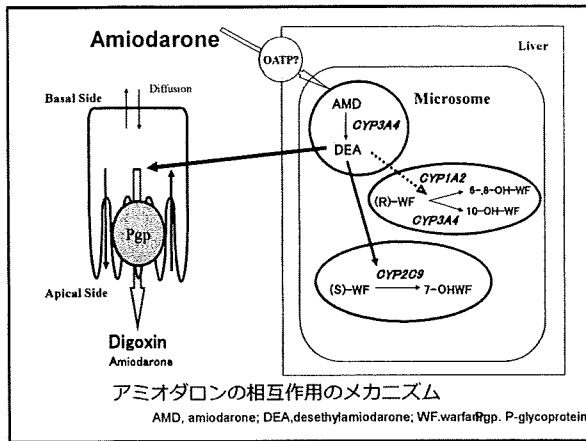
Parameters	LOS Group (N=6)	LOS+BUC Group (N=6)	P values
Age (year)	25.2 ± 5.27		
Body weight (kg)	62.3 ± 4.32		
Losartan			
C _{max} (ng/mL)	57.0 ± 22.2	102 ± 19.1	<0.01
T _{max} (h)	2.33 ± 1.37	1.33 ± 0.516	<0.001
AUC ₀₋₂₅ (ng·h/mL)	329 ± 115	551 ± 62.3	<0.01
E3174			
C _{max} (ng/mL)	115.2 ± 95.6	19.5 ± 8.42	<0.05
T _{max} (h)	5.00 ± 1.10	3.67 ± 0.816	<0.001
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	1012 ± 577	167 ± 79.3	<0.01

C_{max}, maximum serum concentration; T_{max}, time to reach C_{max}; AUC₀₋₂₄, area under the serum concentration-time curve from time zero to 24 hours.
LOS group, treatment with losartan alone; LOS+BUC group, treatment with losartan and buclome. Data are the mean ± SD

Table 2. Pharmacokinetic parameters of losartan and E3174 in the rat study.

Parameters	LOS (Control) (N=4)	LOS+20BUC (N=4)	LOS+50BUC (N=4)	LOS+200BUC (N=4)
Losartan				
C _{max} (µg/mL)	0.769 ± 0.428	1.39 ± 0.384	1.73 ± 0.444†	1.90 ± 0.76†
T _{max} (h)	1.50 ± 0.577	1.00 ± 0	2.00 ± 1.73	4.67 ± 1.15‡
AUC ₀₋₁₀ (µg·h/mL)	3.45 ± 1.21	4.62 ± 1.70‡	7.79 ± 0.232‡	11.2 ± 2.91‡
E3174				
C _{max} (µg/mL)	0.919 ± 0.553	0.548 ± 0.238	0.207 ± 0.068	0.152 ± 0.053
T _{max} (h)	3.25 ± 1.50	2.67 ± 1.15	4.00 ± 2.00	5.33 ± 3.06
AUC ₀₋₁₀ (µg·h/mL)	5.02 ± 2.35	2.96 ± 1.29	1.31 ± 0.424†	0.939 ± 0.35†

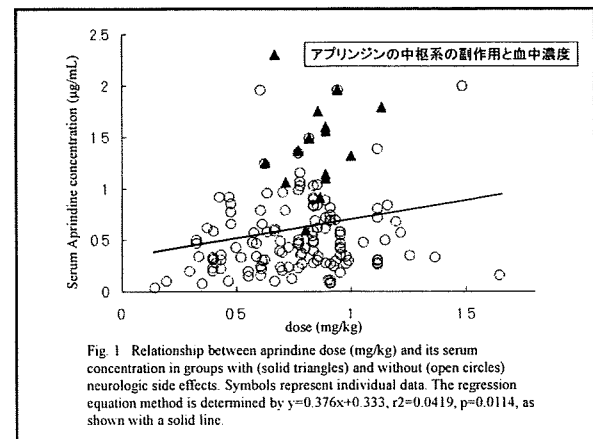
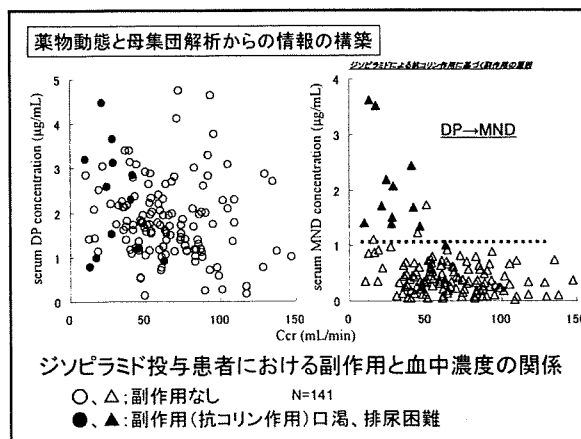
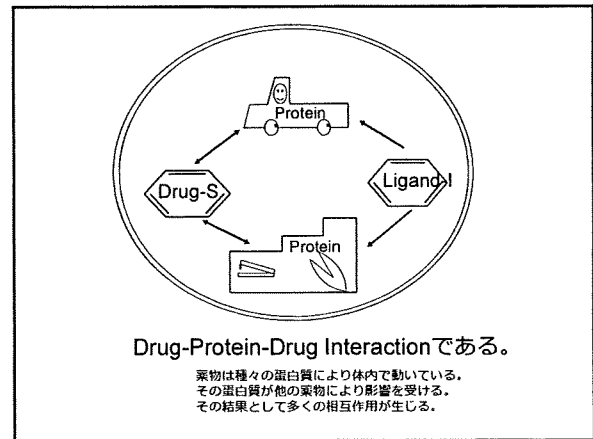
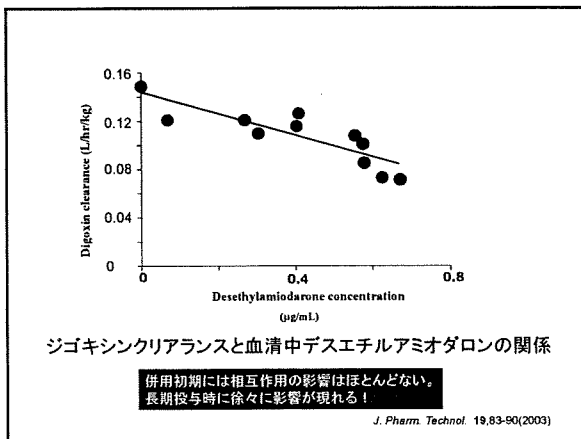
AUC₀₋₁₀, area under the serum concentration-time curve from time zero to 10 hours
LOS(Control), treatment with losartan alone; LOS+20BUC, treatment with losartan and 20mg/kg of buclome, LOS+50BUC, treatment with losartan and 50mg/kg of buclome; LOS+200BUC, treatment with losartan and 200mg/kg buclome. Data are the mean ± SD
†P < .05, compared with LOS(Control).
‡P < .01, compared with LOS(Control).
§P < .05, compared with LOS+50BUC

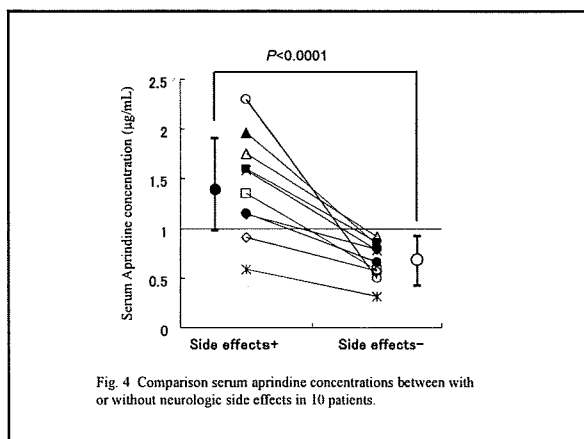
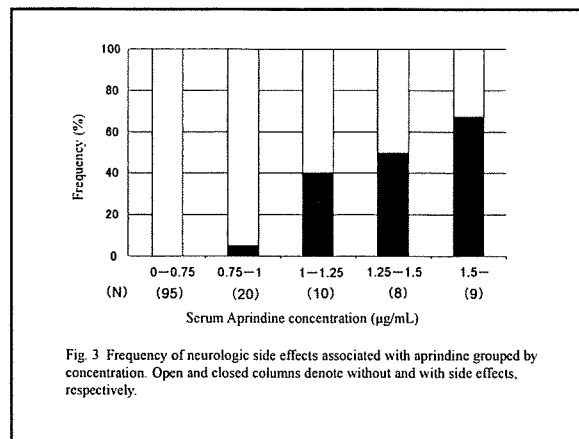
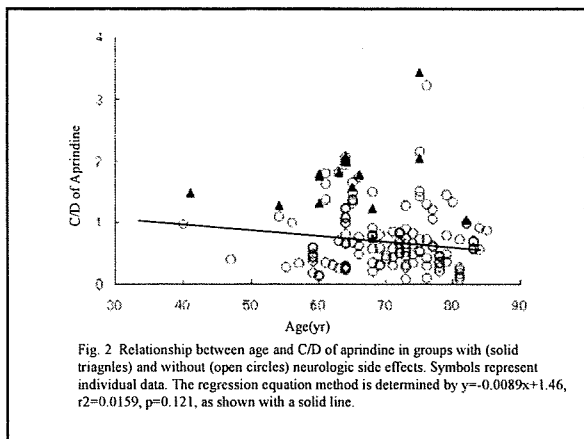


ジゴキシン血中濃度上昇度と阻害薬の血中濃度の関係

Drug	Concentrations (μmol/L)	Increased (%)
Quinidine	6.0~12	100~200
Clarithromycin	1.0~4.0	100~150
Amiodarone	0.6~3.0	70~100
Itraconazole	0.2~1.5	40~80
Propafenone	0.2~1.5	40~60
Verapamil	0.3~0.8	20~80
Cyclosporine	0.2~0.7	10~60
Spirolactone	0.2~1.0	0~20

Ann. Pharmacolther. 37,178-181(2003)





薬物体内動態の基本的考え方
今！なぜ！医薬品適正使用なのか

臨床でのエビデンスの検証から
 理論の展開

↓
薬物動態学の
進歩により

基礎の理論を臨床へ応用、展開

今後は基礎と臨床の相互の発展が期待される
 (適正使用が可能になった)

どうしてランダム化 臨床試験が必要なの？

佐藤俊哉 京都大学医療統計
治験・臨床研究コーディネーター
初任者研修
2009年6月17日



講演のアウトライン

- 治療効果とは？
 - ▶ 「治療効果」と「単なる比較」
- 理想のコントロール
 - ▶ ランダム化試験の意義
- 疫学研究(観察研究)
 - ▶ ランダム化していない研究の意義

2

治療効果とは？

- 個人の治療効果(因果関係)
 - ▶ 佐藤俊哉さんが新薬を飲んだらブタインフルエンザが治るか？
- 佐藤俊哉さんが今日
 - ▶ 新薬を飲んだら...
 - ▶ 新薬を飲まなかったら...
- 来週までにかぜが治るかどうか？

3

薬の効果

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 佐藤さんがブタミフルを飲んだ <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">ブタインフルエンザ
が治った</p> | <ul style="list-style-type: none"> ■ 佐藤さんがブタミフルを飲まなかった <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">ブタインフルエンザ
が治った</p> |
| <p>佐藤さんにブタミフルが効いた</p> | |

4

佐藤さんがブタミフルを飲んだ

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 佐藤さんがブタミフルを飲んだ <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">ブタインフルエンザ
が治った</p> | <ul style="list-style-type: none"> ■ 佐藤さんがブタミフルを飲まなかった <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">ブタインフルエンザ
が治った</p> |
|---|--|
- わからない

5

ブタミフルを飲まなかった

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ 佐藤さんがブタミフルを飲んだ <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">ブタインフルエンザ
が治った</p> | <ul style="list-style-type: none"> ■ 佐藤さんがブタミフルを飲まなかった <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">ブタインフルエンザ
が治った</p> |
|---|--|
- わからない

6

佐藤俊哉さん個人について

- ブタミフルはブタインフルエンザに効くか?
- 2009年6月17日

ブタミフルを飲んだ
佐藤俊哉

ブタミフルを飲まな
かった佐藤俊哉

2009年6月24日
ブタインフルエンザが治ったかどうかを調べる

7

困ったことに

- 佐藤俊哉さんが
- 一度ブタミフルを飲んでしまったら
 - ▶ ブタミフルを飲んだ場合の結果しか
- ブタミフルを飲まなかったら
 - ▶ ブタミフルを飲まなかった場合の結果しか
 わかりませんね

8

ブタミフルの効果

ブタミフル を飲んだ	ブタミフルを飲まなかった	
	治る	治らない
治る	効果なし	効果あり
治らない	逆効果	効果なし

9

わかったことは

- 個人の治療効果はわかりません
- 個人の治療効果がわかったというとき
 - ▶ なにもしなければよくなる
 - ▶ 治療をしたらよくなった
 - ▶ だから治療は佐藤さんに効果があった
- 物理実験ではそうかもしれませんが...

10

なんとかありませんか

- 個人の治療効果はわかりません
- 集団の治療効果は調べられないでしょうか?
- 今日の研修に参加しているみなさん
- ブタインフルエンザに集団感染
 - ▶ ブタミフルがブタインフルエンザに効くか?

11

治療効果が調べられる条件

- 佐藤さんがブタミフルを飲む
- 佐藤さんがブタミフルを飲まない

条件その1.
人為的に操作可能な要因

12

効果が調べられない要因

- 女性はまじめである
- 乙女座生まれは気だてがよい
- O型は太っ腹だ

人為的に変えられませんね

13

治療効果が調べられる条件 2

- 現実
 - ▶ 佐藤さんが6月17日にブタミフルを飲む
- 理想のコントロール
 - ▶ 佐藤さんが6月17日にブタミフルを飲まなかった

条件その2.「ブタミフルを飲む」
以外の条件はすべてがおなじ

14

集団の治療効果

- この研修に参加したみなさんが
 - ▶ ブタミフルを飲んだ場合
 - ▶ ブタミフルを飲まなかった場合のブタインフルエンザの症状消失を比較
- 治療効果(因果関係)
 - ▶ 1つのグループの2つの状態の比較

15

これはブタミフルの効果?

- この研修に参加したみなさん
 - ▶ ブタミフルを飲む
- 京都で開催しているCRC研修参加者
 - ▶ ブタミフルを飲まなかった
- 「治療効果」ではなく「単なる比較」

16

どうして単なる比較なの?

- 症状の消失割合がことなったのは
 - ▶ ブタミフルのおかげなのか
 - ▶ ここにいるみなさん } さまざまな特徴が
 - ▶ 京都の研修参加者 } 違うからなのか区別できません
- これはブタミフルの効果とはいえません
- 2つのグループの2つの状態の比較

17

「条件その2」は厳しいよ

- 条件その2
 - ▶ ブタミフルの使用以外の条件はすべてがおなじ
 - 条件その2を緩くしよう
 - ▶ ブタミフルの使用以外の条件はほぼおなじ
- これならなんとかできるんじゃないの!?

18

個人ではなくグループとして

- ここにいるみなさん(ブタミフルあり)
- 京都の研修参加者(ブタミフルなし)
 - ▶ みなさんと年齢、体重、...が似ている京都の参加者だけを比較する
- 個人個人についてはそれぞれ似ているだけ
- でも、グループ全体としては
 - ▶ さまざまな要因が平均的に似ている

19

ようやく調べられそうですね

- ブタミフルを飲んだここにいるみなさん
- ブタミフルを飲まない京都の研修参加者でみなさんとそこそ似ている方たち



- 6月24日までにかぜの症状消失割合を比較

20

このコントロールの問題点

- そこそ似た人たち
 - ▶ 測定できる特徴だけが似ている
- 治療効果を調べる条件
 - ▶ 人為的に操作できる
 - ▶ すべての条件が(ほぼ)おなじ
- 測定できるかどうかに関わらず
 - ▶ すべての特徴がほぼ似ている必要あり

21

測定できない特徴も似ている?

- 問題 1
 - ▶ そんなグループ作れるのでしょうか?
- 問題 2
 - ▶ できるとしたら、どうやって?

22

どうやったらいいか?

- みなさんのコントロール
 - ▶ ここにいるみなさんの外部から
 - ▶ 京都の研修会に参加した
 - ▶ そこそ似た人たちをコントロール
 - みなさん自身がコントロール
 - ▶ みなさんを直接2つのグループに分ける
- どうやって分けたらいいですか?

23

グループを2つに分ける

- 年齢が平均的におなじになるように、
- 身長が平均的におなじになるように、
- ...
- これではやっぱり「測定できる特徴」についてしか平均的におなじにできない

24

グループを2つに分ける

- ランダムに分けてみよう！
 - ▶ コインを投げる
 - ▶ サイコロをふる
 - ▶ 乱数を発生させる
- さまざまな特徴がおなじになることはないが
- グループの人数が増えれば増えるほど
- 平均的にはおなじに近づくでしょう



25

ランダムに2グループに分ける

- 「測定可能な特徴」にもとづいてない
 - ▶ おおっ、ということは...

「測定できない特徴」だって平均的に
おなじになっているにちがいない！

26

ようやくみえてきたぞ

- ここにいるみなさんを
- 忘れちゃいけないインフォームド・コンセント
- ランダムに2つのグループに分ける
 - ▶ ブタミフルを飲むグループ
 - ▶ ブタミフルを飲まないグループ
- 1週間後のブタインフルエンザの症状を比較

27

ランダムに2グループに分ける

- 患者さんが、
 - ▶ ブタミフルを飲む
 - ▶ ブタミフルを飲まないをランダムに決める

ランダム割り付け
Random Allocation

28

コントロールのレベル

- レベル0. ブタミフルを飲んだグループが、
もしブタミフルを飲まなかった場合
 - ▶ 理想のコントロール
- レベル1. 参加者をランダムに2つのグループ
に分け、一方にはブタミフルを飲み、もう一方
はブタミフルをのまない
 - ▶ ランダム化コントロール

29

コントロールのレベル

- レベル2. ブタミフルを飲んだグループとよく
似た、ブタミフルを飲まないグループ
 - ▶ 同時コントロール
- レベル3. ブタミフルを飲んだグループとよく
似た、ブタミフルを飲んでいない過去の
グループの記録
 - ▶ 既存コントロール

30

コントロールのレベル

- レベル4. ブタミフルを飲んだグループだけでコントロールなし
 - ▶ 暗黙のコントロール
 - ▶ 治療しなければ症状はよくなる
 - ▶ 治療しなければ、3割くらいの患者は自然治癒する

31

比較が妥当かどうか

- 理想のコントロール
 - ▶ 理想なので比較は妥当です
 - ランダム化コントロール
 - 同時コントロール
 - 既存コントロール
 - 暗黙のコントロール
- ↓ 妥当性を損なう要素が

32

もし臨床試験でなかったら...

- ここにいるみなさん
 - ▶ ブタミフルを飲んだ
- 京都の研修参加者
 - ▶ ブタミフルを飲まなかった
- 単なる比較にならないためには...

33

治療効果と

- ブタミフルを飲んだみなさんのほうが
 - ▶ 症状が消失する割合が高かった
- ブタミフルは効いたのか?
- ブタミフルを飲まなくても
 - ▶ もともとブタインフルエンザが治りやすい人
- みなさんに多かったとしたら?

34

なるためには

- ブタミフルを飲まなかった場合でも
 - ▶ 治りやすい人 } いろんな人が
 - ▶ 治りにくい人 } いるけど
- ここにいるみなさん、京都の研修参加者に
 - ▶ ブタミフルを飲まなかった場合に
 - ▶ ブタインフルエンザが治りやすい人ばかりが偏っていない

35

条件を満たすのは

- 一方のグループにもともとブタインフルエンザが治りやすい人ばかりが偏っていない
- ブタミフルを飲むか飲まないか
- ブタインフルエンザがよくなる要因 } 無関係
- この条件を確実に満たすのは
治療をランダムに割り付けた場合

36