

Step 6

データの収集方法を定める！

- ✓ 単施設研究か、多施設研究か？
- ✓ 参加施設の基準は？
- ✓ 観察項目またはエンドポイントは通常の診療のみで得られるものか、それとも、研究のために新たに測定するものか？
- ✓ 誰が測定するのか？医師？看護師？検査技師？患者？
- ✓ イベント発生の観察期間は？

Step 7

統計解析方法を定める！

1. カテゴリー変数の比較
2. 連続変数の比較
3. 連続変数の相関関係
4. 多変量解析法、etc

消化器外科手術の施設間技術評価法の確立 (E-PASS)

11. 統計学的考察:

- ① OE ratioは、Katzの方法で95%信頼区間を算出し、点推定で施設間格差を判定する。
- ② 統計学的な有意水準は、片側検定の場合は2.5%、両側検定の場合は5%とする。
- ③ 在院日数やBMIなどの連続変数の有意差は、Mann-Whitney U testで検定する。
- ④ 死亡率や生存率などのカテゴリー変数の有意差は、 χ^2 乗検定 (Fisherの直接確率法) で行う。
- ⑤ 連続変数の相関関係は、Pearsonの相関係数、又は、Spearmanの順位相関係数を求め、有意差検定を行う。

よい研究計画

Feasible: 実施可能である

Interesting: 興味深い

Novel: 新たな知見である

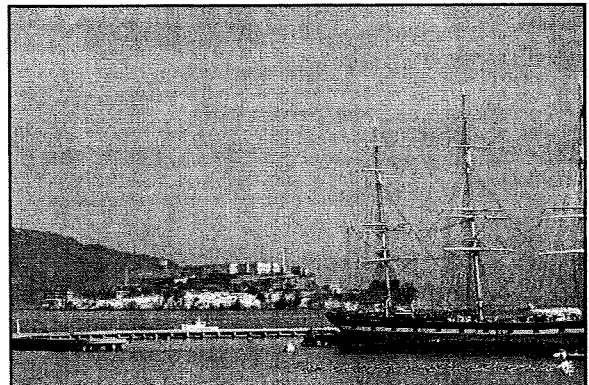
Ethical: 倫理性に問題がない

Relevant: 臨床上的意味がある

医学的研究のデザイン スティーブン・B・ハリー、他著

研究計画に問題ないかは、チェックリストを利用するとよい！

デザイン	チェックリスト
無作為比較試験	CONSORT
観察研究	STROBE
診断研究	STARD
メタ分析-RCT	QUOROM
メタ分析-観察研究	MOOSE



2010.2.28 臨床研究のデザインと進め方に関する研修

研究計画書の書き方と 症例報告書の作り方

NHO京都医療センター
臨床研究センター
島津 章

研究計画書

• 研究関連文書

- 1) プロトコル
- 2) 試験薬/試験製品概要書
⇒市販薬/市販製品以外を用いる場合
- 3) 症例報告書 (様式)
- 4) 説明・同意文書 (見本)
- 5) 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル
⇒介入研究である場合
- 6) 検体取り扱いマニュアル
⇒検体の取り扱いが生じる場合

- 臨床研究実施計画書(プロトコル)はそのままの形で、学術論文の骨子となる

Protocol Proposal

- Title of Study
- Backgrounds and Rationale
- Objectives
- Study Design
- Endpoints
- Subject Selection
- Sample Size
- Estimated Length of Study
- Methods
- Study Sites
- Other Information

疫学研究に関する倫理指針

＜研究計画書に記載すべき事項に関する細則＞

研究計画書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとするが、研究内容に応じて変更できる。ただし、指針において記載することとされている事項及び倫理審査委員会の審査を受けることとされている事項については必ず記載しなければならない。

- 研究対象者の選定方針
- 研究の意義、目的、方法、期間、個人情報保護の方法
- 研究機関の名称 (共同研究機関を含む。)
- 研究者等の氏名
- インフォームド・コンセントのための手続 (インフォームド・コンセントを受けない場合はその理由及び当該研究の実施について公開すべき事項の通知又は公表の方法)
- インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書

疫学研究に関する倫理指針

＜研究計画書に記載すべき事項に関する細則＞

- 研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
- 危険又は必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の、当該研究に伴う補償等の対応
- 当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けずに試料等を利用する場合、研究が公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難である理由。代諾者を選定する場合にはその考え方
- 資料の保存及び使用方法並びに保存期間
- 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法 (他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む。)

臨床研究に関する倫理指針

2 研究責任者の責務等

- (1) 研究責任者は、被験者に対する説明の内容、同意の確認方法、その他のインフォームド・コンセントの手続に必要な事項を臨床研究計画に記載しなければならない。

この場合において、第1の3(1)①に規定する研究(体外診断を目的とした研究を除く。)にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を、第1の3(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第1の3(1)②に規定する研究にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償の有無を臨床研究計画に記載しなければならない。

臨床研究に関する倫理指針

<細則>

臨床研究計画書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

- イ 被験者の選定方針
- ロ 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、当該臨床研究に係る個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取扱いを含む。）
- ハ 共同臨床研究機関の名称
- ニ 研究者等の氏名
- ホ インフォームド・コンセントのための手続
- ヘ インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意書

臨床研究に関する倫理指針

<細則>

ト 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

チ 第1の3(1)①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）にあつては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置（第19の3(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第1の3(1)②に規定する研究にあつては、補償の有無。）

リ 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

ヌ 代諾者を選定する場合はその考え方

【被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合】

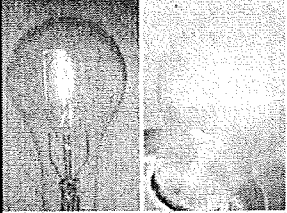
ル 当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するに当たり必要不可欠な理由

Case Report Form (CRF)

- データ収集のツール
 - 症例報告書、調査票、質問票
- 様式
 - 単票型、ブック型、分冊型（Visit型）
- 品質管理と保証
 - 情報の質：マークシート式 チェック式
 - 電子化・データ処理のしやすさ
 - デザインの美しさ 記載のしやすさ

平成21年度臨床研究とデザインの進め方に関する研修

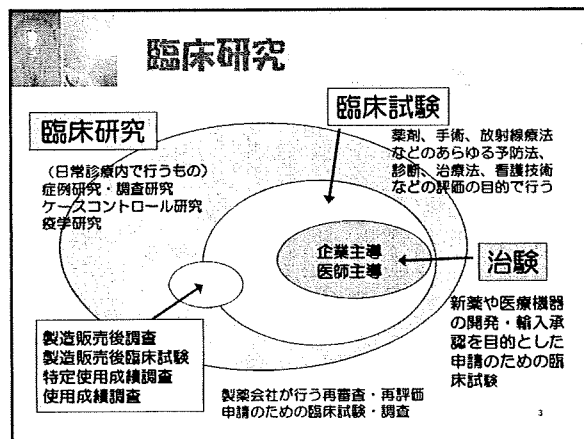
同意説明文書の書き方



本部医療部研究課
治験推進室 治験専門職
志賀朋恵

本日の内容

- ・文書による同意が必要な研究
- ・同意説明文書とは
- ・臨床研究と主な規則
- ・記載方法
- ・NHO-CRBで検討された項目
- ・まとめ



文書による同意が必要な試験

- ・ 治験
- ・ 介入研究
- ・ 観察研究
(データ採集に患者への侵襲が伴う場合)
- ・ 人の遺伝子を取り扱う臨床研究

同意説明文書は誰のため？

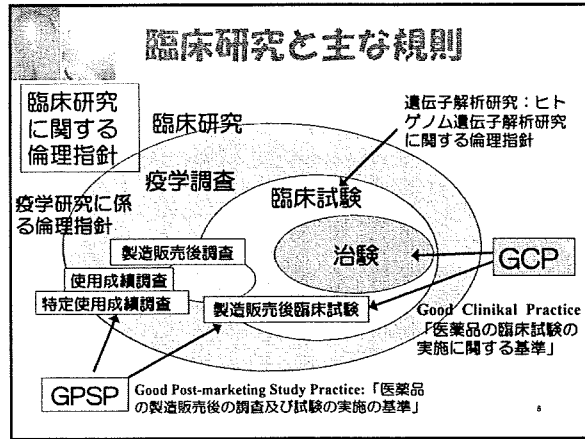
- ・ 研究者？
- ・ 企業？
- ・ 病院を守るため？
- ・ 被験者(患者さん)の保護？

同意説明文書とは

- ・ 被験者を保護する
- ・ 作成責任は、研究を実施する者にある
- ・ 倫理審査委員会(治験審査委員会)での承認が必要
- ・ 被験者が16歳以上の未成年の場合、取扱いが異なっているのでそれぞれに該当する指針の規程に従う

作成のポイント

- 患者を尊重した言葉を用いる
- 患者にわかりやすい言葉で
医療者とそうでない人の言葉の認識の違いを意識する
- 誰が、いつ、どこで読んでも、同じ理解ができるもの



GCPの定める18項目 (GCP第51条第1項)

1. 治験が研究を伴うこと
2. 治験の目的
3. 治験責任師または分担医師の氏名、職名及び連絡先
4. 治験の方法(治験の試験的側面、被験者の選択基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む)
5. 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便(被験者にとって予期される利益がない場合には、被験者にその旨を知らせること)
6. 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性

7. 被験者の治験への参加予定期間
8. 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと
9. モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者またはその代諾者が記名なつ印または署名することによって閲覧を認めたことになること
10. 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること

11. 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報に入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡を取るべき実施医療機関の相談窓口
12. 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受け取ることのできる補償及び治療
13. 治験に参加する予定の被験者数
14. 治験への参加の継続について被験者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者又はその代諾者に伝えること
15. 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
16. 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
17. 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
18. 被験者が守るべき事項

機構本部 治験推進室 同意説明文書ひな形

1. 治験(ちけん)とは
2. 病気について
3. 治験(臨床試験)薬について
4. 治験の目的
5. 治験の方法
6. 治験への参加予定期間と参加していただく人数
7. 予測される効果および副作用
8. 予測される不利益
9. 他の治療方法について

10、健康が損なわれる場合に受けることができる補償や治療について

11、治験の参加はあなたの自由意思を尊重します

12、この治験を中止する場合について

13、プライバシーの保護について

14、治験中の費用について

15、負担軽減費について

16、治験期間中、あなたに守っていただきたいこと

17、この治験を審査した治験審査委員会について

18、お問合せ先について

13

1.治験とは

- ・ 治験(臨床研究)の必要性について
- ・ 治験の手順
- ・ 「研究」であることを明確に

14

2.病気について

- ・ 対象とする疾患、症状について
- ・ 現在わかっていること(標準的な治療方法)
- ・ どのようなことが分かっていないか
- ・ どのようなことが明らかになるとより良い治療になるか(治療の有効性と安全性)

15

3.治験(臨床試験)薬について

- ・ 治験薬剤について説明
 - 作用機序
 - 既存薬との違い
 - 期待される効果
 - 承認の有無(海外、国内)

16

4.治験の目的

- ・ 主要評価項目を意識して具体的に記載
 - 探索的なのか
 - 検証的なのか

17

5.治験の方法

- ・ 治験の対象者(選択基準・除外基準)
- ・ 治験薬の投与方法(試験デザイン、割り付け方法やその必要性)
- ・ 治験薬の投与期間、方法、用量
- ・ 来院スケジュール
- ・ 検査および観察項目

18

6. 治験への参加予定期間と参加していただく人数

- ・ 全体の参加人数(海外、国内)
- ・ 当院の参加人数
- ・ 参加期間

19

7. 予測される効果および副作用

【効果について】

- ・ 前相試験、他試験で明らかになっている結果

【副作用について】

- ・ 前相試験、他試験で明らかになっている結果
- ・ 重篤、重要、高頻度の症状は必ず記載
(できるだけ頻度も記載)
- ・ 明らかになっていない副作用が起きる可能性について(注意すべき初期症状や徴候)
- ・ 新たな情報が得られた場合、情報提供と継続の意思確認をする旨

20

8. 予測される不利益

- ・ 通常の診療と比べて不利益と考えられること
(併用禁止薬、時間的拘束など)

21

9. 他の治療方法について

- ・ この治験に参加しない場合の他の治療方法について(有効性と副作用)

22

10. 健康が損なわれた場合に受けることができる補償や治療について

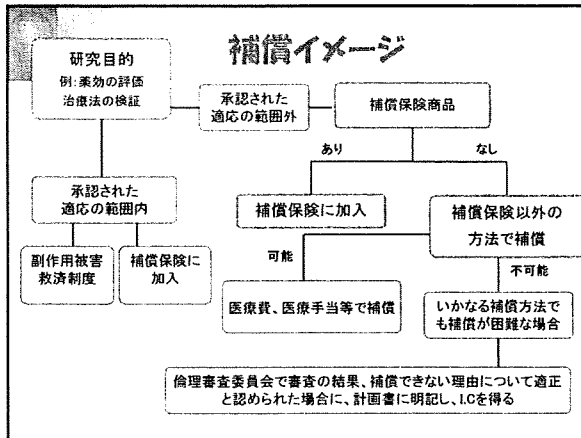
- ・ 補償への対応は必須
- ・ 適切な処置及び治療が受けられること
- ・ 補償の内容
- ・ 補償が受けられない場合について

23

臨床研究における補償

		侵襲性を有する介入	侵襲を有さない介入
介入研究	医薬品・医療機器	補償内容(措置)の説明同意(補償保険加入等)	補償の有無の説明
	医薬品・医療機器以外	補償の有無の説明	補償の有無の説明

24



11. 治験の参加はあなたの 自由意思を尊重します

- ・ 参加は自由意思であること
- ・ いつでも撤回できること
- ・ 不参加、撤回による不利益は一切生じないこと

12. この治験を中止する場合について

- ・ 中止理由を列記
- ・ 中止する場合、治験担当医師の対応について
- ・ それまでのデータの利用方法

13. プライバシーの保護について

- ・ 個人情報保護の方法
- ・ 直接閲覧、監査、調査の許可
(情報開示と守秘義務)
- ・ 学会や論文での公表について
- ・ データや検体の保管期間、破棄方法

14. 治験中の費用について

- ・ 資金源を記載
- ・ 保険外併用療養費について
- ・ 費用負担のある期間、内容

15. 負担軽減費について

- ・ 負担軽減費とは
- ・ 算出方法
- ・ 支払方法

16. 治験期間中、あなたに守って いただきたいこと

- ・参加期間中の注意点、留意事項
 - ↳ 他科、他院の受診や薬局等からの薬の購入について
 - ↳ 来院できない場合や、体調不良の際の連絡
 - ↳ 避妊について
- ・治験薬の使用上の注意、回収方法など
- ・患者さん自身に行ってもらふこと
 - ↳ 患者日誌、アンケート

31

17. この治験を審査した 治験審査委員会について

- ・ 治験審査委員会の役割
- ・ 委員の構成
- ・ 設置者
- ・ 公開について

32

18. お問合せ先について

- ・ 治験責任医師の所属、職名、氏名
- ・ 実施医療機関の連絡先
- ・ 夜間、休日の対応

33

同意文書

- ・ 事務局保管、カルテ保管、患者保管
(複写とする)
- ・ 代諾者や立会人等の記載が必要な場合は
記載する
(患者との関係記載欄も必要)

34

NHO-CRBで検討された項目

- ・現在の標準的な治療方法と治験の位置づけの記載
- ・当該治験薬、他剤型の有無(適応、承認時期)
- ・未審議課題に関する記載の削除
 - 比較試験から長期試験への移行デザイン
- ・生活習慣の制限に関する記載
 - “喫煙者は禁煙をしない”
 - グレープフルーツジュースの薬効への影響について
- ・選択基準の記載方法
 - 「絶対安静で、その後もあまり活動できない方」
- ・非臨床試験の結果
 - 「安全性が概ね認められました」「この治験薬は絶対安全で」

35

- ・被験者、対象→患者さま、患者さん
- ・投与→服用、使用
- ・阻害する→抑える
- ・リスク→危険性
- ・高容量→人の投与量の〇倍
- ・患者の様子を観察→患者さんの様子を確認
- ・最近手術を受けた→〇ヶ月以内に手術を受けた
- ・治験用語に関する説明
 - 「無作為化」「二重盲検」「プラセボ」「Wash Out」
 - 「クロスオーバー」

36

患者と医療者の言葉の認識の違い

国立国語研究所:「病院の言葉」を分かりやすくする提案
<http://www.kokken.go.jp/byoin/>

言葉	認知率	誤解率	誤解
メタボリック シンドローム	98.6%	43.2%	腹回りの測定値で決まるものである
貧血	99.7%	67.6%	急に立ち上がったときに立ちくらみを起こしたり、 長時間立っていたときにめまいがすること
ショック	94.4%	46.5%	びっくりすること、急な刺激を受けること、 ひどく悲しんだり落ち込んだりすること
臨床試験	92.0%	22.2%	効果や毒性も全くわからない薬物を投与する人体 実験のようなもの
頓服	82.6%	34.1%	解熱剤(熱さまし)、鎮痛剤(痛み止め)のこと

37

まとめ

- ・ 患者さんは何を知りたいか、どう記載したら伝わるのかを考える
- ・ 患者さんの疑問や不安に耳を傾けた口頭での説明
 研究者の思いやりや誠実さ、熱意なども患者の意思決定に大きく影響する

38

臨床研究に関する倫理指針について

厚生労働省 医政局 研究開発振興課

「臨床研究に関する倫理指針」

I. 指針策定の背景

➢臨床研究については、近年の科学技術の進展に伴い、その重要性が一段と増しており、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重しつつ、臨床研究の適正な推進を図るために、研究者等が遵守すべき規範の策定が求められてきた

II. 指針において定めた内容

➢ヘルシンキ宣言や我が国において個人情報保護に係る議論等を踏まえ、臨床研究全般を対象とする基本的な指針を策定

- ・被験者に対するインフォームド・コンセントの義務付け、説明事項の規定
- ・実施研究機関における被験者の人権保護[情報保護、等]
- ・倫理審査委員会の機能[臨床研究実施の適否・継続の審査、等]
- ・実施研究者、臨床研究機関の長等の遵守事項の規定

臨床研究に関する倫理指針の見直しについて

平成19年8月より厚生科学審議会科学技術部会(の下の専門委員会)にて「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに向けた検討を開始。

見直しに向けた主要な論点

- 臨床研究の形態と倫理指針の範囲
- 倫理審査委員会の充実
- 被験者の健康被害の防止及び救済
- 公的研究費や他制度との関連



平成20年7月31日改正告示
平成21年4月1日施行

指針の改正の要点

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等①

1. 倫理審査委員会

- ① 倫理審査委員会の設置者に、特定非営利法人、国立大学法人等を追加(第1の3(16))。
- ② 当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審議を依頼することが出来る(第2の3(5))。
- ③ 軽微な事項の審査については迅速審査を付すことが出来る(第3の(9))。
- ④ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の手順書を作成し、当該手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公開しなければならない(第3の(2)及び(3))。
- ⑤ 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会の名簿、開催状況その他の事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない(第3の(4))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等②

2. 健康被害に対する補償、教育、臨床研究計画の事前登録

＜健康被害に対する補償＞

- ①医薬品・医療機器を用いた介入研究では、健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を講じなければならない(第2の1(4)、第4の1(3))。

＜教育＞

- ①研究者等は、臨床研究に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない(第2の1(6))。
- ②臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない(第2の3(12))。
- ③倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない(第3の(6))。

＜臨床研究計画の事前登録＞

- ①研究責任者は、侵襲性を有する介入研究では、予め公開データベースに臨床研究計画を登録しなければならない(第2の2(5))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等③

3. 適切な実施体制の確保

- ① 臨床研究機関の長は、重篤な有害事象等に対して、研究者等が実施すべき事項の手順書を作成しなければならない(第2の3(3))。
- ② 重篤な有害事象等が発生した場合、研究責任者及び臨床研究機関の長がとるべき対応を明記(第2の2(8)、第2の3(8)(9))。
- ③ 優越性を有する介入研究に関連して、予期しない重篤な有害事象等が発生した場合の臨床研究機関の長がすべき行為を明記(第2の3(9))。
- ④ 臨床研究機関の長は、本指針に対する重大な不適合があると知った場合の措置を明記(第2の3(9))。
- ⑤ 研究責任者は、臨床研究の進捗状況及び終了時の結果等を文書により臨床研究機関の長に報告しなければならない(第2の2(9))
- ⑥ 臨床研究機関の長は、必要に応じて自己点検をしなければならない(第2の3(10))。
- ⑦ 臨床研究機関の長及び倫理審査委員会の設置者は、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない(第2の3(11)、第3の(7))。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等④

4. 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

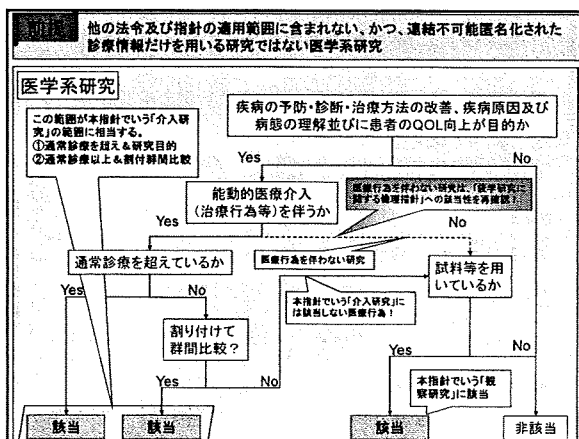
- ＜観察研究＞
 - ① 介入研究とそれ以外の研究(観察研究)を定義(第1の3(1)及び(2))。
- ＜観察研究における試料等＞
 - ① 観察研究について、人体から採取した試料等を用いる場合と用いない場合のインフォームドコンセントの手続きを明確化(第4の1(2))。
- ＜既存試料、他の機関等の試料等の利用＞
 - ① 既存試料等、匿名化、連結可能匿名化等を定義(第1の3(5)(8)(9)(10))。
 - ② 試料等の保存等、臨床研究開始前に人体から採取された試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の1)。
 - ③ 他の機関等の試料等の利用に関し、研究者等、研究責任者等が遵守すべき手続きを明記(第5の2)。

「臨床研究に関する倫理指針」の主な改正点等⑤

5. 指針の運用

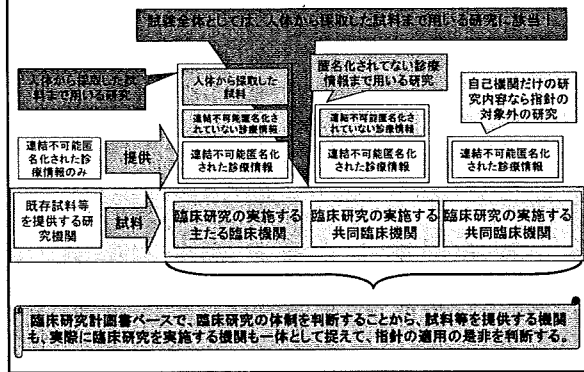
- ① 平成21年4月1日から適用、同日以前に作成された臨床研究計画書に基づく研究は改正前の指針によることができる。
- ② 臨床研究機関の長は、指針の遵守を徹底し、必要に応じて研究者等に是正措置等を講じる。
- ③ 臨床研究機関の長は、臨床研究コーディネータ等の支援スタッフの活用に努める。
- ④ 公的資金(研究費)については当該指針の遵守が交付要件であること。
- ⑤ 臨床研究機関の長は、臨床研究の円滑な遂行が出来るように体制確保に努めること。
- ⑥ e-learningについての情報を明示。
- ⑦ 倫理審査委員会を設置者は、補償等必要な措置の実施に際して、健康被害に関する審議の結果等を第三者に対して提供する等の協力を求めるよう努める。
- ⑧ 厚生労働大臣等への報告については本指針施行後に行う。
- ⑨ 補償保険の加入窓口等及びQ&Aについては後日通知。
- ⑩ 指針運用窓口を研究開発振興課とした。

指針該当性のデシジョンツリー例

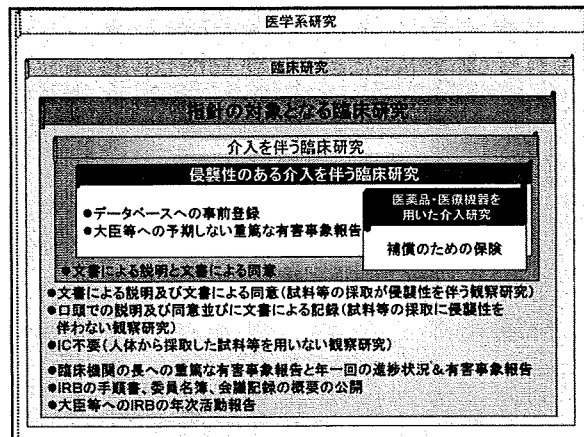


共同研究時のイメージ(案)

共同研究機関が存在する場合の整理



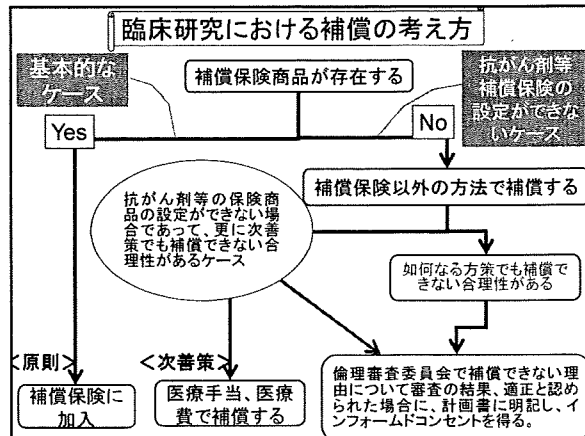
臨床研究に要求される事項



補償の考え方

	臨床研究指針		補償
	医薬品・医療機器	侵襲性	
介入研究(能動的医療介入研究)	使用		補償のための措置
観察研究	使用せず	侵襲性を伴う	補償の有無の説明
		侵襲性を伴わない	

①補償とは、過失責任がないものの、被験者保護の観点から一定の要件に該当した被験者を救済しようとするものであり、補償保険への加入が勧められるが、補償保険によらず自己資金での対応も可能であるため、必ずしも保険加入を義務づけるものではない。
 ②補償内容は、既に治験において実績があると考えられる「医法研補償のガイドライン」程度の内容であれば差し支えない(一義的には補償金を想定)。
 ③重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤については、補償保険の概念に必ずしも馴染まない場合も想定され、医療費・医療手当等の手段を講じることも検討。更にこれらの手段が不可能な場合には理由も添えて倫理審査委員会の審査を受けた上で、実際の補償に係る方針や金銭的な事項について被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ることが必要。

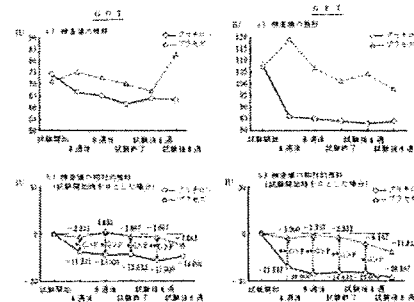


「統計手法の選び方と症例数の設計」

国立保健医療科学院 技術評価部
飛田 英祐

Department of Technology Assessment and Biostatistics, NIPH

Example



慢性肝炎に対する肝機能改善を目的としたグリチロン錠2号のプラセボ対照多施設共同二重盲検試験(矢野ほか, 1989)で、肝機能の主要指標であるGOT、GPTの投与開始時点から4週間ごとに測定したデータ

図4 慢性肝炎の肝機能改善に対する効果、一時的な悪化を示すデータの推移

Example

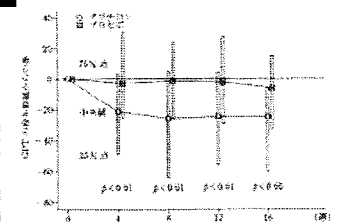


図5 慢性肝炎 24名を対象とした二重盲検比較試験の結果を示すGPT値(単位はmg/dl)の推移(矢野ほか, 1989) (p < 0.01, p < 0.001, p < 0.005)

表4 慢性肝炎に対するグリチロン錠2号の効果を示す肝機能改善(単位はmg/dl)の結果を示す比較対照試験の結果

項目	4週	8週	12週	16週
肝機能改善の割合				
治療	0.2020	0.2503	0.3421	0.5135
対照	0.2020	0.1628	0.2128	0.3071
Wilcoxon 順位検定	0.1800	0.0251	0.0000	0.0000
MRC (GPA) (対称変換)	0.0225	0.0274	0.0625	0.1407
肝臓マーカー値の差				
γ-GTP	0.0000	0.0001	0.0001	0.0001
γ-GPT	0.0000	0.0001	0.0001	0.0001
Wilcoxon 順位検定	0.0000	0.0001	0.0001	0.0001
Wilcoxon 順位検定 (対称変換)	0.0000	0.0001	0.0001	0.0001
肝臓マーカー値の差				
γ-GTP	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
γ-GPT	0.0000	0.0001	0.0001	0.0001

医学データの種類

- 連続変数: 量的に測定できる連続的な測定値
 - (例) 身長、体重、血圧、血清総コレステロール、臨床検査値、測定値
- 離散変数:
 - 順序尺度: とびとびの値をとり、順序関係はあるが絶対量としての意味はない測定値。
 - (例) 全般改善度(著明改善・改善・不変・悪化・著明悪化)、尿糖の(-),(±),(+),(++),(+++)
 - 名義尺度: 順序関係がない分類のための変数。
 - (例) 性別の"男"と"女"、職業の"管理職"、"事務職"、"技術職"、喫煙習慣の"あり"、"なし"、"やめた"。

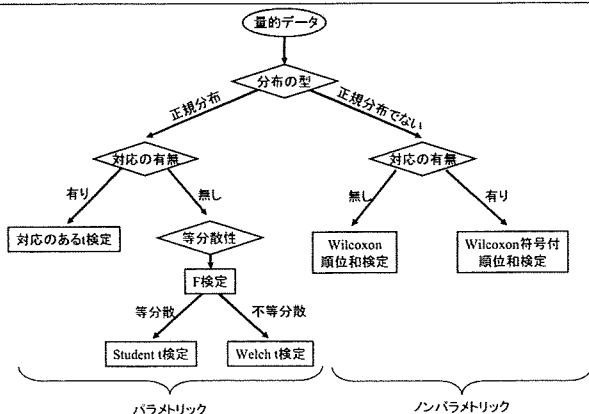
2群比較での有意差検定の手順

1. 帰無仮説、対立仮説、有意水準を設定する。
2. 実際に観測された差 δ に関して帰無仮説の下で、考えている母集団の母数(正規分布の場合は平均と分散)から検定統計量を求める。
3. その分布のもとで実際に得られた統計量の取りうる確率を求める。
4. それが有意水準以下であれば、「帰無仮説に基づいて求めた検定統計量が、稀にしか取り得ない値をとった」とみなして、「その統計量を求める基とした帰無仮説に誤りがあった」と判断する。これが否定されれば対立仮説を受け入れて差があるとみなす。

連続変数の比較

- 量的に測定できる連続的な測定値
 - データの分布に正規分布が仮定できるか?
 - データのバラツキの様子(データの特徴)を視覚的に確認(ヒストグラム、箱ひげ図など)
 - データがどのような値を中心に分布しているか
 - データの散らばり具合の大きさは
 - 飛び離れた値があるか
 - 検定手法は、t検定、Wilcoxon順位和検定、分散分析など
 - 2群比較の場合は、2群のデータは対応しているか?
 - 検定手法は、対応のあるt検定、Wilcoxon符号付順位和検定
 - 交絡因子の調整をするときは、共分散分析、重回帰分析など

平均値差の検定(2群)



頻度(母比率)の比較

- 喫煙者率、高血圧の有病率、治療薬の有効率など
 - 通常は集団での(成功あるいは失敗)割合を評価する
 - オッズ比(例: ケース・コントロール研究における要因曝露の関係)
 - データのまとめ方
 - 比率の比較(二つの母比率が等しい)
 - 分割表(グループによらず事象が独立に出現する)
 - 検定手法は、正規近似による検定、 χ^2 検定、Fisherの直接確率法など
 - 交絡因子の効果を調整するときは、logistic回帰分析、Mantel-Haenszel 検定など

データの表し方

比率

	標本数	事象の出現数	出現率
グループ 1	n_1	r_1	$\hat{p}_1 = r_1/n_1$
グループ 2	n_2	r_2	$\hat{p}_2 = r_2/n_2$
全体	N	r	$p = r/N$

2 × 2 分割表

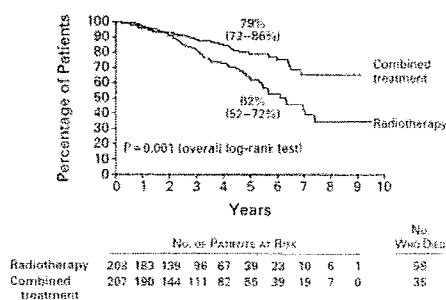
	事象		標本数
	出現数	非出現数	
グループ 1	$a(=r_1)$	b	n_1
グループ 2	$c(=r_2)$	d	n_2
全体	$m_1(=r)$	m_2	N

イベント発生までの時間の比較

- 治療開始、診断などから重要な臨床イベントまでの時間
 - 生存時間、退院、治癒までの時間など
 - 打ち切り(censoring)
 - 追跡不能、観察終了
 - 50%生存時間、平均生存時間、X年生存確率などを評価
 - 瞬間死亡(罹患)率(=ハザード率)、ハザード比も有用
 - 打ち切りの発生がイベントと独立という仮定が必要
 - 生存曲線の推定はKaplan-Meier法、検定はlog-rank検定、交絡因子の調整をするときは、Cox回帰分析など

例; Kaplan-Meier曲線とlog-rank検定

局所進行性前立腺癌患者を対象とした放射線単独治療と放射線に goserelin併用治療とのRCT



統計手法の一例

目的	連続変数	2値データ	時間-イベント変数
分布の記述	ヒストグラム、箱ヒゲ図、散布図	ヒストグラム、分割表	生存曲線 (Kaplan-Meier法)
要約統計量	平均値、中央値、分散、SD、SE、パーセント点、相関係数	頻度、一致度、相関係数	x年生存割合、中央生存期間
検定	t検定、分散分析、Wilcoxon検定	χ^2 検定、Fisher正確検定	logrank検定
検定(調整)	共分散分析	Mantel-Haenszel検定、logistic回帰分析	層別logrank検定、Cox比例ハザードモデル

目標症例数の設計

□ なぜ症例数を見積もる？

- 統計学的有意差検定で治療効果が有意とならなかった場合の解釈として
 - 治療の真の効果が期待されたほどではないのか？
 - 治療の真の効果は期待された程度にあるが、例数が少なかったので有意にならなかったのか？の区別がつかない。
- 倫理的には、多すぎても少なすぎても問題であり、必要な最小限の症例数をリクルートすべき

プロセス

□ 検定結果の合理的な解釈を行うためのプロセス

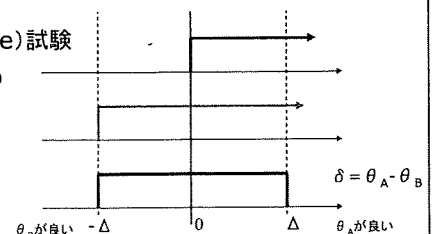
1. 実施する試験の目的に最も適切なエンドポイントを1つ決める
 2. 試験デザインを決める
 3. 過去の試験成績などから、このエンドポイントで期待される効果の大きさ δ (effect size) を慎重に見積もる
 4. エンドポイントの評価に適切な検定方法(解析手法)を選択する
 5. 効果の大きさが有意水準 α 、検出力 $100 \times (1 - \beta)\%$ で有意となる最小の症例数を計算する。
- 検出力80%で症例数を計算し、試験を実行した結果、有意とならなかったら、期待した効果の大きさがなかったと解釈できる

1. 主要・副次エンドポイント

- 主要エンドポイント(primary endpoint)
 - 試験の主要な目的に直結した医学的にも裏付けられた客観的評価が可能な説得力のある証拠を与える項目
- 副次エンドポイント(secondary endpoint)
 - 主要エンドポイント以外のエンドポイント

2. 試験デザイン

- 優越性 (superiority) 試験
 - 試験薬が対照薬よりも優れることを示す試験
- 非劣性 (non-inferiority) 試験
 - 試験薬が対照薬より、ある一定の値 Δ 以上に劣らないことを示す試験
- 同等性 (Equivalence) 試験
 - 試験薬と対照薬の効果が異なる(同等)ことを示す試験



2. 試験デザイン

- 用量反応試験
 - 傾向性検定(用量反応性の確認)
 - 線形回帰(連続反応)
 - Williamsの検定(連続反応)
 - Jonckheereの検定(順序カテゴリー反応)
 - Cochran-Armitage検定(2値反応)
 - 対比検定(一元配置分散分析; 用量反応性、用量反応曲線の形状、有効用量の同定)
 - ロジスティックモデル(用量反応曲線の形状: 2値反応)
 - プラセボないし対照用量との比較(有効用量の同定)

17

3. 効果の大きさ δ の見積もり

- 必要な情報を何処から得るのか?
 - 公表文献からのデータ
 - 同種同効薬のデータ
 - 先行する試験の結果(開発中の新薬など)
 - 医師、学会へのアンケート調査
 - 効果の大きさとして臨床的に意味のある大きさか?

仮説検定

- 試験の目的=仮説の検証
 - 主張したい仮設が正しいことを検証する
 - 帰無仮説(否定したいこと)と対立仮説(採択したいこと)を立てる
 - 例: 2群比較試験
 - 優越性:
 - 「A群の効果=B群の効果」vs. 「A群の効果 \neq B群の効果」
 - 「A群の効果 \leq B群の効果」vs. 「A群の効果 $>$ B群の効果」
 - 非劣性:
 - 「A群の効果 \leq B群の効果 $-\Delta$ 」vs. 「A群の効果 $>$ B群の効果 $-\Delta$ 」

仮説検定における2種類の過誤

		真の状態	
		帰無仮説が真 (差がない)	対立仮説が真 (差がある)
判定	帰無仮説を採択 (差がない)	◎正しい	第2種の過誤 (type II error; β)
	帰無仮説を棄却 (差がある)	第1種の過誤 (type I error; α)	◎正しい

↓

1 - β = 検出力(power)

5. 例数設計

- 事前に定める有意水準(両側5%/片側2.5%)の下で、ある程度の検出力(80%程度)が得られるような最小の症例数を決める
 - 例数が少なければ少ないほど、検出力は低くなる
 - 第Ⅱ種の過誤が大(本当は差があるのに、差がないと判断)
 - 例数が多ければ多いほど、検出力は高くなる
 - 労力、費用、時間がかかる
 - プラセボ対照試験など、劣っている治療群に過多の症例を参加させることは倫理的にも問題

サンプルサイズの計算 平均値(連続変数)の比較

- 母平均の差の検定(優越性)
- 準備するもの
 - 仮説:
 - 帰無仮説:「A治療群の平均=B治療群の平均」 v.s.
 - 対立仮説:「A治療群の平均≠B治療群の平均」
 - 検定方法
 - t検定
 - その他の必要情報
 - 有意水準(両側) α 、検出力 $1 - \beta$
 - A、B群の母平均の差、母標準偏差

サンプルサイズの計算式 — 平均値の差

- 両側 t 検定における1群あたりの症例数

$$n = 2 \left(\frac{t_{\alpha/2}(2n-2) + t_{\beta}(2n-2)}{\delta/\sigma} \right)^2$$

- 正規近似による1群あたりの症例数

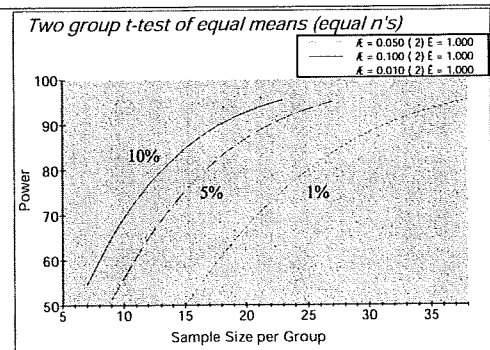
$$n = 2 \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{\delta/\sigma} \right)^2$$

- δ/σ : 母平均の差/母標準偏差

$t_{\alpha}(\nu)$: 自由度 ν の t 分布の上側 $100 \times \alpha$ %点

Z_{α} : 標準正規分布の上側 $100 \times \alpha$ %点

例数と有意水準、検出力の関係



δ/σ を1と仮定
有意水準は両側1%、5%、10%に設定