

クレジット:

UTokyo Online Education 学術俯瞰講義 2019 大橋靖雄

ライセンス:

利用者は、本講義資料を、教育的な目的に限ってページ単位で利用することができます。特に記載のない限り、本講義資料はページ単位でクリエイティブ・コモンズ 表示-非営利-改変禁止 ライセンスの下に提供されています。

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

本講義資料内には、東京大学が第三者より許諾を得て利用している画像等や、各種ライセンスによって提供されている画像等が含まれています。個々の画像等を本講義資料から切り離して利用することはできません。個々の画像等の利用については、それぞれの権利者の定めるところに従ってください。

臨床試験の実施と解釈

講義の目的:

臨床試験(研究)の意味と意義を伝える

臨床研究に対する生物統計学の貢献を理解してもらう

歴史的俯瞰と(一筋縄ではいかない)現実の問題も理解してもらう
学問・分野としての生物統計学の意義と面白さを伝え、もって
健康総合科学科への勧誘を行う

中央大学理工学部 人間総合理工学科生物統計学 教授

東京大学名誉教授

大橋靖雄

大橋自己紹介



大橋靖雄 1954年1月2日福島市生まれ

東京大学工学部計数工学科から附属病院中央医療情報部講師・助教授
そして 医学部保健学科(前身は衛生看護学科)疫学教室教授(1990年)

(現在は健康総合科学科 疫学・生物統計学教室)

これは日本ではじめての生物統計学の講座

大学院は公共健康医学Public Health

(公財)パブリックヘルスリサーチセンターにて臨床研究事業開始

NPO日本臨床研究支援ユニット理事長

スタットコム株式会社会長

NPO日本メディカルライタ協会理事長

(社)日本臨床試験研究会代表理事(現学会)

(社)日本保健情報コンソシウム理事長

(社)日本計量生物学会前会長



日本計量生物学会
The Biometric Society of Japan





百田尚樹『永遠の0』(講談社、2009年)

計数工学科の前身は航空学科
昭和21年(1946年)航空学科廃止
アメリカは日本の航空産業をつぶそうとした
応用数学科誕生

応用代数、応用幾何、統計工学、機械計算
昭和29年(1954年)に1講座が航空学科へ
昭和37年(1962年)計数工学科数理コース誕生

一方、衛生看護学科は昭和28年(1953年)誕生
保健学科への学科名変更は昭和40年(1965年)

いずれもマッカーサーの遺産

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

奥野忠一の画像

奥野忠一
1922-2002

農業技術研究所から東大計数工学科教授
イネ・果樹農事試験に実験計画法を導入
応用多変量解析を日本産業界に導入

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

開原成允の画像

開原成允
1937-2011

国立大学に医療情報部を設立
医療情報連合大会から医療情報学会設立
UMIN設立
国際医療福祉大学大学院長を務める

日本の医学に無いもの：
データベースと統計

1984-2015にNLM(国立医学図書館)のDirectorであった
D.Lindbergの影響 (留学先のJohns Hopkinsで隣の机)

幻の日経・交遊抄

後述するLRC-CPPT

工学部で応用統計学の研究者だった私が医学の世界に足を踏み入れてから30年以上が過ぎた。全ての始まりは東大病院の開原成允先生に招かれ、新設された中央医療情報部に移ったことだった。

お互い仕事に忙しく、顔を合わせるのはお昼に弁当を食べるときぐらい。二人とも食べるのが速かったので20分ほどのわずかな間だったが、先生は統計の疑問を山ほどこさえ、毎日のように私を質問攻めにする。極めて濃密な時間だった。

「これ知ってるか」。ある日の弁当の時間、先生が興奮気味に論文を見せてきた。コレステロールと心筋梗塞の関係を検証した**米国の大規模な臨床試験**をまとめたものだ。のちに私が留学した先はたまたま、この研究のデータ分析を担当した場所だった。弁当の会話が生んだ縁に気づき、研究への興味はますます深まっていった。

米国留学の経験がある開原先生は「**日本の医療にはデータベースと統計が無い**」と口癖のように話していた。亡くなってから6年たつが、ついに訪れた今のビッグデータの時代を見たら先生は何を思うだろうか。

葬儀では先生が愛したワーグナーのオペラ「ジークフリート」が流れていた。最期まで医学の発展に奮闘したまさに英雄のような人だった。

(おおはし・やすお＝日本計量生物学会会長・中央大学教授)

日経担当者の勘違いで、物故者は対象としないことになっていたのに気づかず、原稿までできたが 乳癌の専門家・渡辺亨先生(2017/10/26)に変更となった

内容

- ◆ 準備: 臨床試験とは？

- ◆ Public Health？

日本はエビデンス不足そしてエビデンスを適正に活用していない。本物の疫学者・生物統計学者の貢献が望まれる

- ◆ 歴史的俯瞰: 生物統計学と臨床研究

- ◆ 臨床試験(研究)の実施と解釈

以前(-1998)の日本の「治験」: 非劣性試験の罪
試験結果の解釈

臨床試験における不正行為(ディオバン事件)

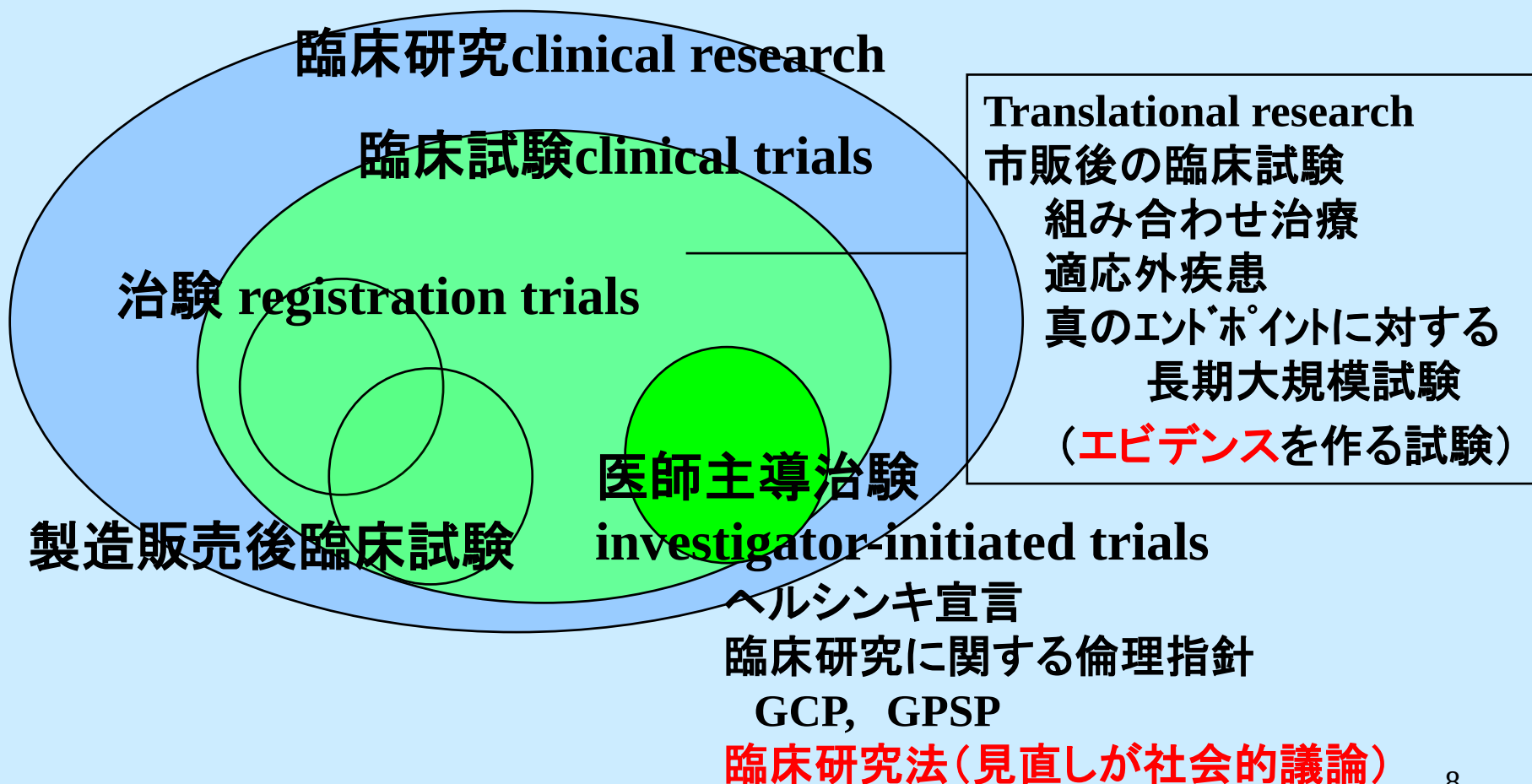
循環器のMEGAスタディ

統計でいかにウソをつくか？

- ◆ エビデンスはどこまで必要か？そして統計学とは？

EBMと臨床試験: **治験**の基盤は整備されたが 下山正徳先生「1階なくして2,3階を作るごとし」

治験: 製薬会社や医療機器会社が承認申請(上市)のために行う臨床試験



臨床試験とは？

- ◆ (通常は)ヒトを対象とした
- ◆ (保健医療の分野では)治療・予防・健康増進への貢献を目標として
- ◆ 特定の介入方法の
- ◆ 有効性・安全性・経済性といったアウトカムを評価するために
- ◆ 科学性・倫理性を踏まえて行われる
- ◆ 前向きの実験的研究

- ◆ 治験：製薬会社・医療機器会社が承認申請のために行う試験
- ◆ 3文字述語がたくさん
 - GCP (Good Clinical Practice)、ICH、CRC (試験コーディネータ)、
 - CRO (受託会社)、SOP (Standard Operational Procedure)、...

PECO or PICO

P: patients	対象
E: exposure	I: intervention 介入
C: comparison	比較
O: outcome	評価指標

こんな試験も

軽～中等症の気管支喘息小児患者に対する SHARP製プラズマクラスターイオン®発生機と プラセボ機の多施設二重盲検ランダム化比較研究

Effect of Plasmacluster on mild to moderate asthma in children:
A randomized double-blinded controlled multicenter trial (PLAC study)

赤司賢一¹⁾, 藤田烈²⁾, 岡田邦之³⁾, 松本勉⁴⁾,
村杉寛子⁵⁾, 増田敬⁶⁾, 渡辺雅子¹⁾, 飯室聡⁷⁾,
大橋靖雄⁸⁾, 勝沼俊雄¹⁾

- 1) 東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科
2) 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 中央管理ユニット
3) おかだこどもの森クリニック
4) まつもと小児・アレルギークリニック
5) 天正堂クリニック
6) 同愛記念病院小児科
7) 東京女子医科大学 先端生命医学研究所
8) 中央大学理工学部人間総合理工学科

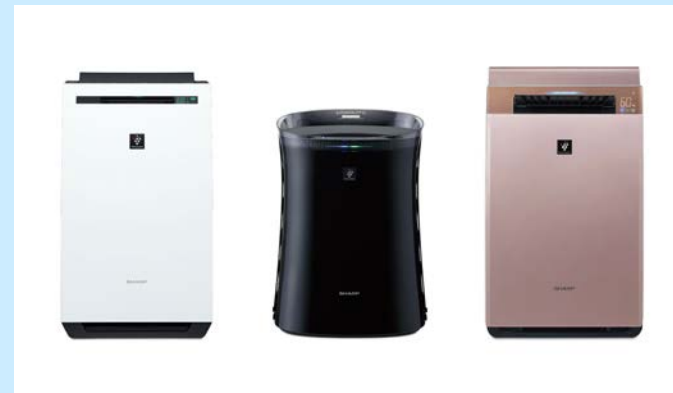
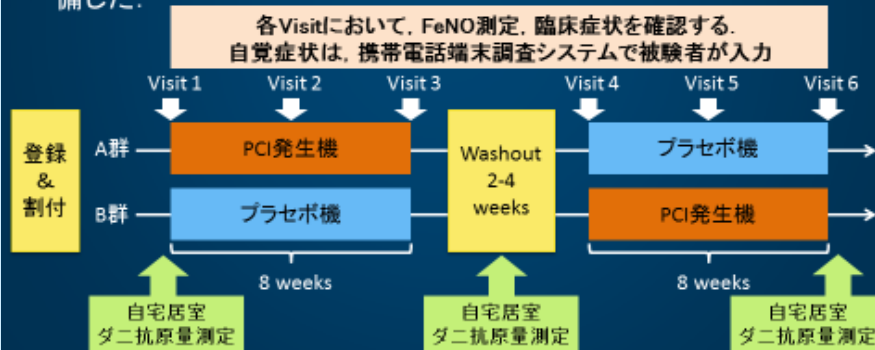
著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

新聞広告

SHARP プラズマクラスター広告
見出し: 小児アトピー型ぜんそく患者の起
動炎症を低減する効果が実証されたプラ
ズマクラスター技術

研究デザイン(1)

- 多施設・個人ランダム化クロスオーバー二重盲検比較試験
 - 東京大学、東京慈恵会医科大学および附属第三病院倫理委員会の承認を得て実施された。
- 機器はSHARP製PCI発生機およびそのプラセボ機を使用した。両機ともHEPAフィルターは使用せず、通常のエアフィルターのみ装備した。



写真提供: シャープ株式会社

日本最初の癌検診のランダム化試験(J-START)

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

がん検診についての研究ウェブサイトページ
asahi.com

Pink-Ribbon Festival J-START
(参考)

J-STARTのウェブサイト
http://www.j-start.org/01_entry/j-start/index.html

**ランダム化:mammography±超音波
N=76,000**

さらに大腸癌内視鏡のランダム化試験も

Noriaki Ohuchi et.al,
Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive
ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic
Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled
trial
The Lancet
Volume 387, Issue 10016, 23–29 January 2016, Pages 341-348
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615007746?via%3Dihub>

J-STARTの意義

日本でも癌検診のランダム化試験が可能であることを実証した
しかも、低コストで・・・
参加者の協力が得られることが証明された
エコーの意義が示された

しかし・・・

地方交付金を財源とする日本の癌検診は精度管理・標準化無し、
十分に把握されていない職域検診のためもあり、実は受診率さえわからない

多因子要因実験一部実施 (健康食品の臨床試験)

かながわ弁当試験

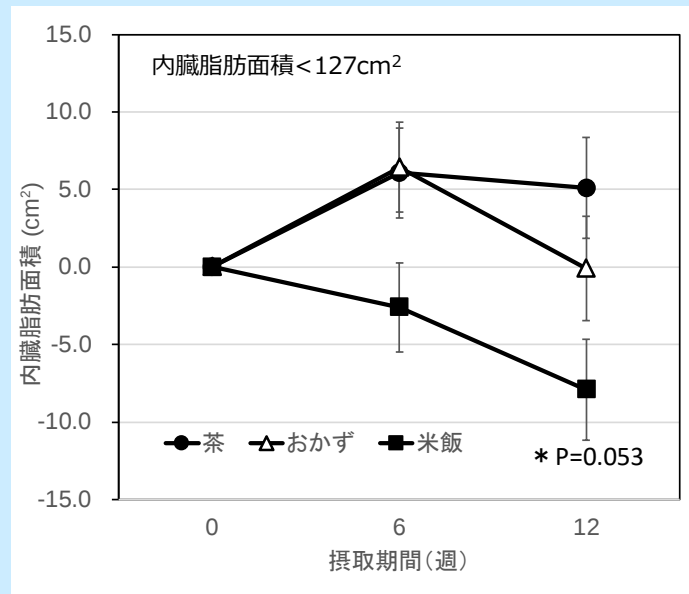
159名参加

エンドポイントは内臓脂肪

A:茶 B:おかず C:ご飯

それぞれ機能性食品と通常食品

A, B, C, ABC という1/2実施



山本(前田) 万里, 廣澤 孝保, 三原 洋一, 倉貫 早智, 中村 丁次, 川本 伸一, 大谷 敏郎, 田中 俊一, 大橋 靖雄
「機能性農産物を使用した弁当のメタボリックシンドロームへの影響を検証するヒト介入ランダム化プラセボ対照比較試験」

『日本食品科学工学会誌』64-1、2017年 図3

https://www.jstage.jst.go.jp/article/nskkk/64/1/64_23/_article/-char/ja

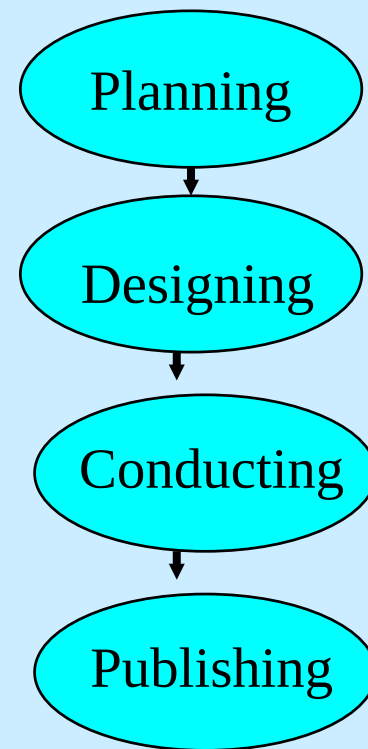
A,B,Cの効果は2群比較と同精度で推定可能
試験にはいる効果の推定精度は落ちるが推定可能
交互作用Δは識別不可能 (交絡)
しかし、交互作用がそんなに大きいはずはない
適切な解析が可能はず (ベイズ統計の応用)



臨床試験に必要なもの

本日はデータ管理と品質管理・出版についてはほとんど触れません

- ◆ そもそものアイデア (Unmet Needs)
- ◆ 実施プランとプロジェクトマネジメント
- ◆ 資金とその運用
- ◆ 研究計画書 (プロトコル)
- ◆ 実施システム (組織)
- ◆ 統計家のインプットと解析計画書・解析実務
- ◆ データマネージメントのシステムと実務
 - CRF (調査票) とその標準化
- ◆ 品質管理と品質保証
 - モニタリングと監査
- ◆ 出版計画・出版管理
- ◆ 評価基準 (有効性と毒性) (とヴァリデーション)



内容

- ◆ 準備: 臨床試験とは？

- ◆ Public Health ?

日本はエビデンス不足そしてエビデンスを適正に活用していない。本物の疫学者・生物統計学者の貢献が望まれる

- ◆ 歴史的俯瞰: 生物統計学と臨床研究

- ◆ 臨床試験(研究)の実施と解釈

以前(-1998)の日本の「治験」: 非劣性試験の罪
試験結果の解釈

臨床試験における不正行為(ディオバン事件)

循環器のMEGAスタディ

統計でいかにウソをつくか？

- ◆ エビデンスはどこまで必要か？そして統計学とは？

Public Health ?

Public health is defined as the science of protecting the safety and improving the health of communities through education, policy making and research for disease and injury prevention. (Pitt Public Health)

Public health is “the science and art of preventing disease, prolonging life and promoting human health through organized efforts and informed choices of society, organizations, public and private, communities and individuals”. (Winslow, Charles-Edward Amory (1920). *"The Untilled Field of Public Health"*. *Modern Medicine*. 2: 183–191.)

Public Health? 医療と比較して

Public Health

科学・技術

医療

対象	社会(集団)	個人(患者)
直接目標	健康増進、疾病・障害予防	治療
介入手段	医療技術、法制度・行政、 教育・ヘルスコミュニケーション	主に医療技術

「Lay Health Worker (LHW)」の活動と研究

- ◆ 予防やプライマリケアで活躍(途上国を含む)
- ◆ 米国の1998年の調査では12,500人が活動(Lewin(2005))
- ◆ 効果の評価は不十分だが、Cochrane Review: Lewin(2005)あり

43のランダム化比較試験が評価。保健行動勧奨としては、乳癌検診(マンモグラフィ)勧奨(4件)、出産直後の授乳勧奨(4件)、ワクチン接種勧奨(3件)など。LHW活用により、上記3種の保健行動をとった住民はそれぞれ1.05倍(95%信頼区間0.99-1.12; $p=0.10$)、1.69倍(0.91-3.12; $p=0.10$)、1.30倍(1.14-1.48; $p=0.0001$)であり、乳癌検診については否定的、授乳については有望、ワクチン接種については有効な十分な証拠、という評価。Paskettら(2006)は、上記のメタアナリシスを踏まえ、田舎の低所得者層(黒人、インディアン、白人ほぼ同一割合)約800名に対し、LHW活用の乳癌検診(マンモグラフィ)受診勧奨ランダム化試験を行い、検診受診割合1.56倍(95%信頼区間1.29-1.87; $p<0.001$)という有意な結果を得ている

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました

Victor et al.

A Cluster-Randomized Trial of Blood-Pressure Reduction in Black Barbershops

N Engl J Med 2018;378:1291-301.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1717250>

最近の実例:

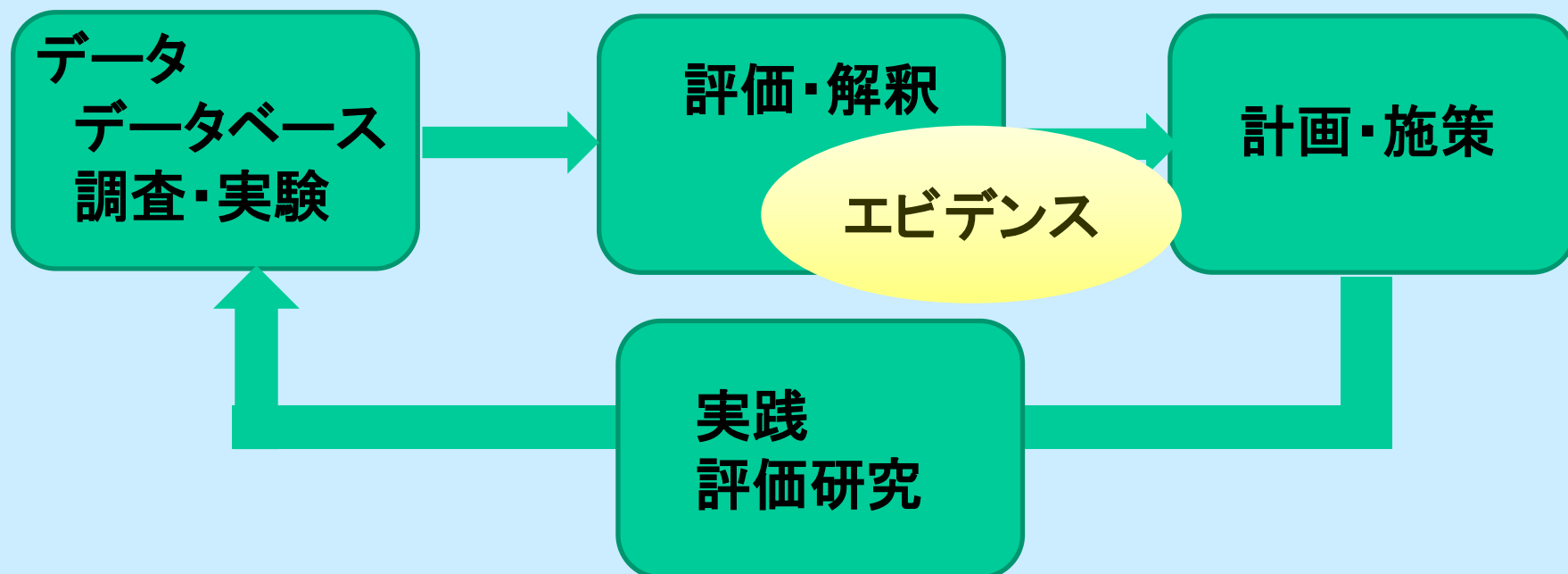
高血圧の黒人に対する床屋での介入実験

School of Public Health

- ◆ Association of School and Program of Public Healthでの認証校は61(うち台湾、メキシコ、カナダ、プエルトリコ1、残りはアメリカ)
- ◆ 分野の要件は
疫学、生物統計学、環境、行動科学、保健管理
- ◆ 日本では、専門職大学院として、九州、京都、東京、帝京、聖路加の各大学。医学系での修士コースは大阪、慶応など多数。
- ◆ 日本は明治時代にドイツの医学教育制度を取り入れたため、教育・研究のシステムが育たなかった。戦後のアメリカ(進駐軍)の影響で大学医学部に公衆衛生講座、東大の衛生看護学科ができた。
(公衆衛生大学院は幻となった。)

Public Healthの実践

いわゆるPDCAサイクル
Evidence-based Health Policy



日本の問題は・・・

科学的証拠(エビデンス)と保健行政 あるいは対国民コミュニケーションとのミスマッチ

- ◆ タバコの次のkillerは何か？
- ◆ メタボ健診狂想曲は正しい戦略であったか？
- ◆ 「小さく生んで大きく育てる」は正しいか？
- ◆ 「余命1ヶ月の花嫁」キャンペーンは適切か？
- ◆ 日本では嫌われているヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンを男性が受けている国もある

日本のPublic Health 教訓とすべき、あるいは現状の課題

制度としては確立、しかしエビデンスがない

一般のワクチン

制度として見直し必要、エビデンスには議論が多い

がん検診
とくに胃、乳房

エビデンス確立、しかし手が打てていない

塩、タバコ、
低体重出産

エビデンス無視で制度化

メタボ健診

国民へのコミュニケーション(メディア)の問題

若年者乳がん検診
子宮頸がんワクチン

「余命1ヶ月の花嫁」乳がん検診キャラバン

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

TBS
余命1カ月の花嫁 ウェブサイト
「余命1カ月の花嫁」乳がん検診キャラバン

著作権等の都合により、ここに挿入
されていた画像を削除しました

マンモグラフィー検査の様子
マンモグラフィーX線画像

病院の検査の基礎知識
[https://medical-
checkup.info/article/41370806.html](https://medical-checkup.info/article/41370806.html)

小林麻央さんの早すぎる乳がん死の波紋

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除
しました

小林麻央さんの写真

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除
しました

小林麻央さんの写真

世界では.....

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました

Ana Maria Henao-Restrepo, et.al,
Efficacy and effectiveness of an rVSV-
vectored vaccine expressing Ebola
surface glycoprotein: interim results from
the Guinea ring vaccination cluster-
randomised trial

Lancet, 2015 July 31

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615611175?via%3Dihub>

エボラ熱に対するワクチン評価
Lancet, 2015 July 31

Ring vaccination
(包囲ワクチン接種)
Cluster randomization
直後かdelayedのランダム化
可変ブロック法
中間解析 (O'Brien and Fleming)

内容

- ◆ 準備：臨床試験とは？

- ◆ Public Health？

日本はエビデンス不足そしてエビデンスを適正に活用していない。本物の疫学者・生物統計学者の貢献が望まれる

- ◆ 歴史的俯瞰：生物統計学と臨床研究

- ◆ 臨床試験（研究）の実施と解釈

以前（-1998）の日本の「治験」：非劣性試験の罪
試験結果の解釈

臨床試験における不正行為（ディオバン事件）

循環器のMEGAスタディ

統計でいかにウソをつくか？

- ◆ エビデンスはどこまで必要か？そして統計学とは？

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

書籍の表紙

ユヴァル・ノア・ハラリ(監修)
『サピエンス全史(上) 文明の
構造と人類の幸福』(河出書
房新社、2016年)

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

書籍の表紙

ユヴァル・ノア・ハラリ(監修)
『サピエンス全史(下) 文明の
構造と人類の幸福』(河出書
房新社、2016年)

近代医学は感染症との闘い

ほぼすべての感染症は
約13,000年前の農業革命
(家畜との共存)から始まる

上下2巻を読み終えて、「すべてが繋がった」気分です。

私は高校時代に一時は法律の道に進もうと考え、そのような本をいろいろと読んでいたのですが、ぼんやりと「法体系なんて結局は人が制度として作り出したもので、根本(憲法や政治体制)が変わってしまったら、すべてが崩れてしまう」という思いを抱きました。一方、科学は「ゆるぎない自然法則に基づく体系である」と魅力的に感じられ、その後自らの進路を急転換しました。

しかし、それから20年あまりが経ち、この本に出会って当時感じた差異は誤りではないにせよ、とても浅はかなものであったことを強く認識しました。虚構としての法体系や社会制度と、産業革命の基礎となった科学とは、いずれも人(サピエンス)の歴史の重要なステップであり、貨幣経済とともに切っても切れない関係性にあることが、圧倒的な情報量と構築力をもって述べられています。

わが国の教育制度では文系・理系という分類に根強く支配されていますが、各分野が細分化してそれぞれの知識の蓄積がかつてなく進んでいる現在だからこそ、この著者のような知識を統合する学際的な領域を強化してゆく必要を強く感じました。間違いなく、私が今までの人生で出会った最良の著作の一つです。(ある書評)

ヒトは得体のしれないものに怯える

「ものを怖がらなすぎたり、怖がりすぎるのはやさしいが、正当に怖がることはなかなか難しい」
(寺田寅彦 随筆「小爆発二件」)

人類と感染症の歴史

—未知なる恐怖を超えて—

加藤 茂孝



丸善出版

加藤 茂孝『人類と感染症の歴史 未知なる恐怖を超えて』(丸善出版、2013年)

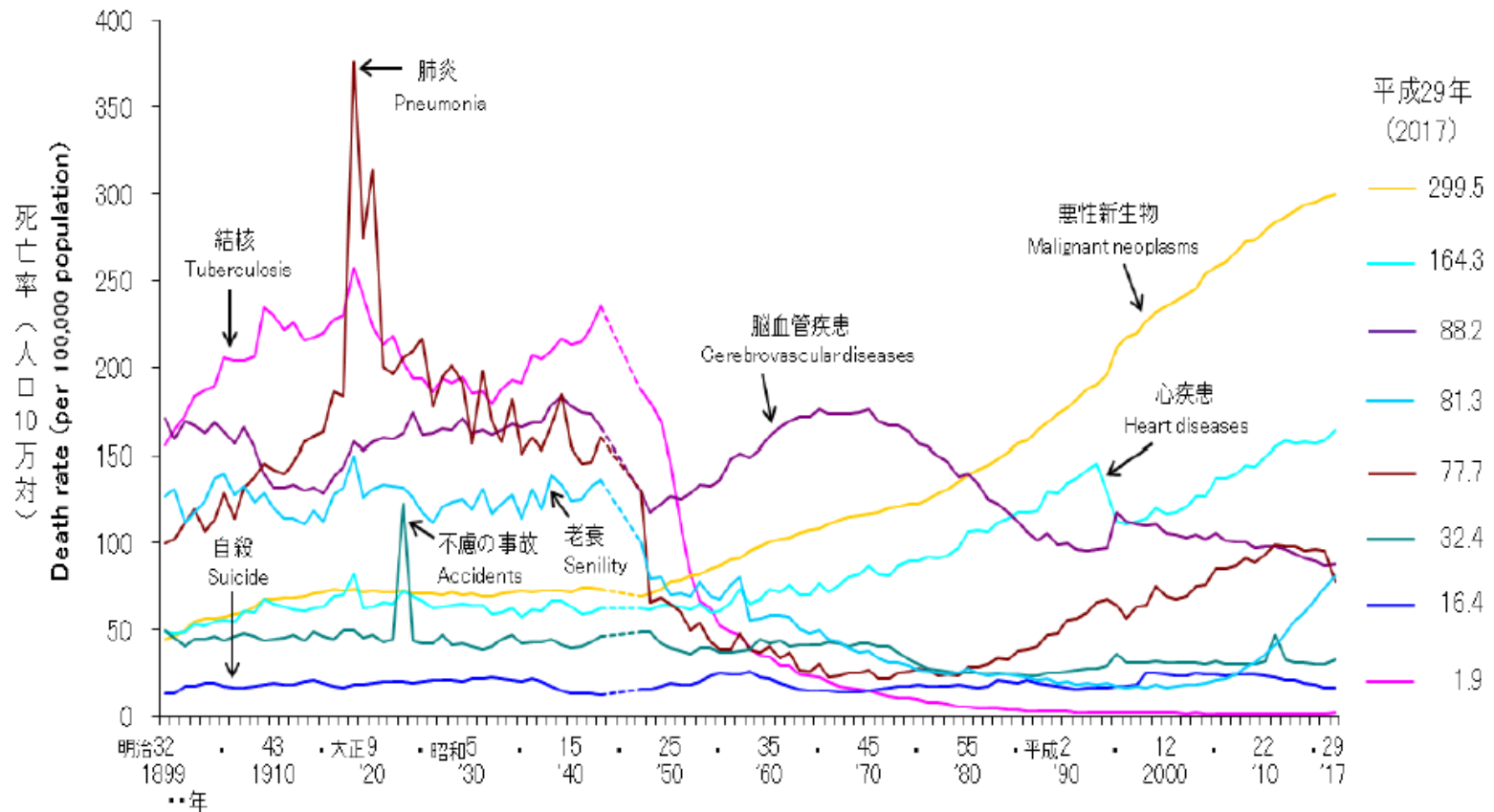
人類の歴史で最大の恐怖の源は感染症
天然痘 (20世紀までで死者1億人以上)
ペスト(中世ヨーロッパで死者7500万人)
スペイン・インフルエンザ(1918-20で死者5000万人)
になみに第二次世界大戦の死者5000万人
第一次世界大戦では900万人
ナチスのユダヤ人虐殺600万人
モンゴルによる中国の農民殺戮3500万人

不安が故の迫害と差別
ヨーロッパのユダヤ人虐殺
2009年新型インフルエンザ流行時の差別

科学はどこまで不安を減らせるのか？
危機管理
リスク・コミュニケーション

図 10 主要死因別死亡率の年次推移—明治32～平成29年—

Figure10 Trends in death rates from leading causes of death,1899-2017



厚生労働省, Vital Statistics of Japan 2017
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>

医療・EBMのあゆみ

診断

治療とくに薬物

エビデンス(EBM)疫学・統計

1849 コレラの伝播様式(スノー)

1858 ナイチンゲール覚書き

1895 X線の発見
(レントゲン)

1897 アスピリン合成
(バイエル社ホフマン)

1940 ペニシリンの効果発表

1946 ストレプトマイシン
効果発表

1972 CTの発表
(ハウズフィールド)

1973 スタチンの発見
(三共 遠藤章)

1998 トラスツズマブ発売
(ロシュ・ジェネンティック)

外科学の歴史

1805年 華岡青州 通仙散を用いた乳癌手術

1867年 C.H.Moore 乳房全切除術

1881年 T.Billroth 幽門側胃切除術

1884年 T.Billroth 膵全摘術

1894年 W.S.Halsted 定型的乳房切除術

1897年 K.Schlatter 胃全摘術

1908年 W.E.Miles 腹会陰式直腸切断術

1933年 E.A.Graham 片側肺全摘術

1935年 A.O.Whipple 膵頭十二指腸切除術

1938年 SF.Marshall 経胸的下部食道切除術

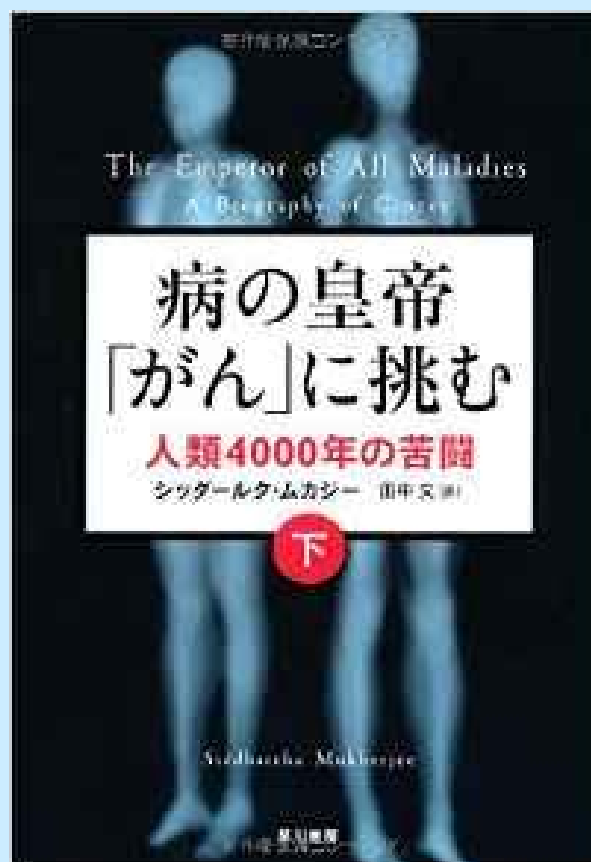
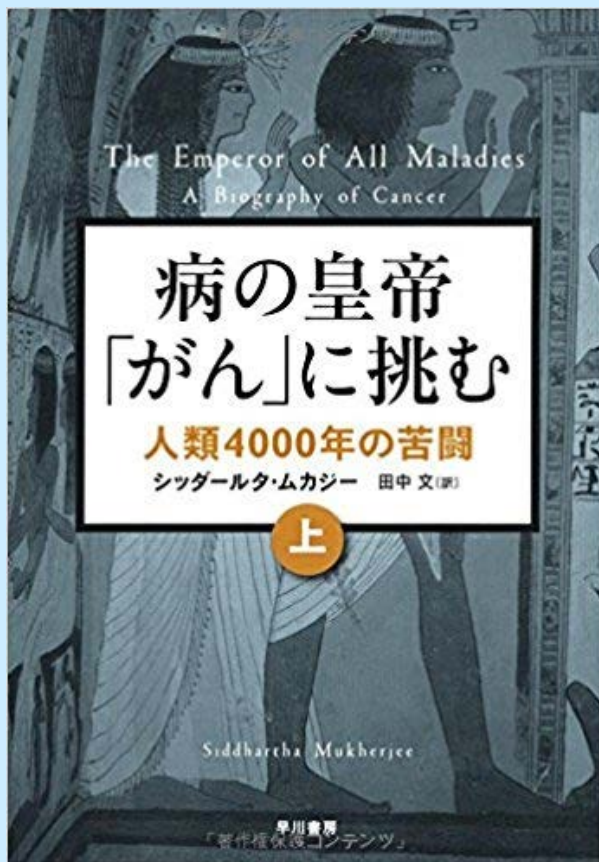


Image from Wikipedia



曼陀羅華
(朝鮮アサガオ)
含スコポラミン

Photo from wikipedia
<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%81%E3%83%A7%E3%82%A6%E3%82%BB%E3%83%B3%E3%82%A2%E3%82%B5%E3%82%AC%E3%82%A4#/media/%E3%83%95%E3%82%A1%E3%82%A4%E3%83%AB:DaturaMetel-plant.jpg>
CC BY-SA 3.0



シッダールタ・ムカジー『病の皇帝「がん」に挑む(上)』(早川書房、2013年) シッダールタ・ムカジー『病の皇帝「がん」に挑む(下)』(早川書房、2013年)

ヒポクラテスの黒胆汁説から始まり、がんの原因が遺伝子変異であることが判ったのは1970年台

Halstedの乳癌超拡大手術が否定されるまで80年以上

毒を大量に用いる化学療法から分子標的薬へ

タバコと肺癌の関係が立証されたのは1960年台、そこからタバコ産業との闘いが始まる

現代の数理統計学はK.Pearsonから始まりR.A.Fisherにより確立された

回帰現象の発見

指紋・家系の研究

優生学の創始

(ダーウインの進化論の誤解? から
生まれた(竹内啓))

計量生物学の創始

Galton Fの後継者、優生学、

雑誌Biometrika編集長

息子(E.S. Pearson 1895-1980)を

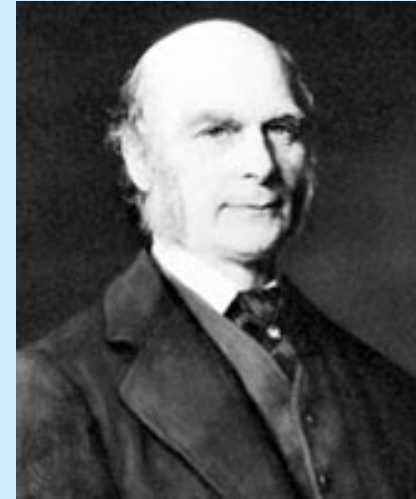
後継者として長くロンドン大学教授

Pearson χ^2 適合度検定

Pearson相関係数

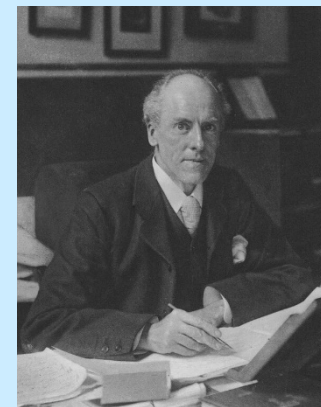
Pearson分布型

“大標本理論” (Fisherの“小標本理論”)



Francis Galton (1822-1911)

Photo from Wikipedia



Karl Pearson (1857 -1936)

Photo from Wikipedia 33



シッダールタ・ムカジー『遺伝子-親密なる人類史- 上』(早川書房、2018年)



シッダールタ・ムカジー『遺伝子-親密なる人類史- 下』(早川書房、2018年)

おそらく史上最高の探偵物語のひとつ……今日の、そして来るべき未来に、“人間”の定義に対して遺伝子研究がどれほどの影響を及ぼすのかについて関心があるなら、本書は必読だ」

アンソニー・ドーア(ピューリッツァー賞作家。『すべての見えない光』)

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

クリミア戦争における死因グラフ
多尾 清子『統計学者としてのナイチンゲール』
(医学書院、1991年)

<http://www.igaku-shoin.co.jp/bookDetail.do?book=2833>
p68・図14 東方駐留陸軍の死亡原因別グラフ

丸山 健夫(著)『ナイチンゲールは統計学者
だった! : 統計の人物と歴史の物語』
(日科技連出版社、2008年)

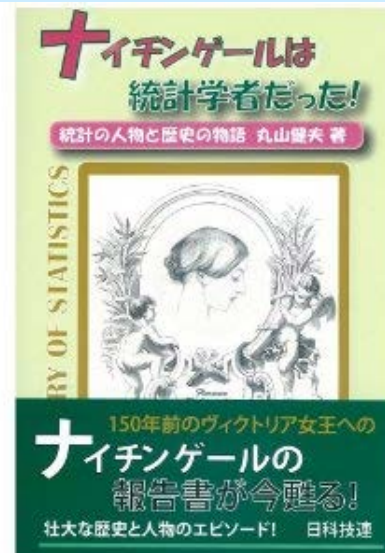


Image from Wikipedia

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

書籍の表紙
多尾 清子『統計学者とし
てのナイチンゲール』(医学
書院、1991年)

<http://www.igaku-shoin.co.jp/bookDetail.do?book=2833>

医療・EBMのあゆみ

診断

治療とくに薬物

エビデンス(EBM)疫学・統計

1895 X線の発見
(レントゲン)

1897 アスピリン合成
(バイエル社ホフマン)

1849 コレラの伝播様式(スノー)

1858 ナイチンゲール覚書き

1940 ペニシリンの効果発表

1946 ストレプトマイシン
効果発表

1947 初めてのランダム化試験

1960- フラミンガム研究
がん臨床試験のシステム
NIHの大規模試験システム

1962 ロジスティック回帰

1972 Cox回帰

1972 CTの発表
(ハウズフィールド)

1973 スタチンの発見
(三共 遠藤章)

1998 トラスツズマブ発売
(ロシュ・ジェネンティック)

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

R.A.Fisher(1890-1962)の写真

実験計画法の創始
統計推測理論の創始
人類遺伝学への貢献

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

Jerome Cornfield(1912-1979)
の写真

Jerome Cornfield
1912-1979

NIHで統計家として活躍
フラミンガム研究に参画
ロジスティック回帰の開発
→ multiple riskの概念
がん・循環器領域の多施設共同
臨床試験に統計家として参画

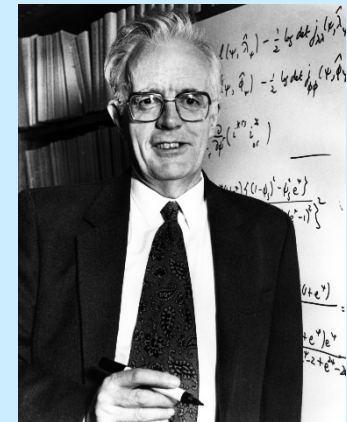


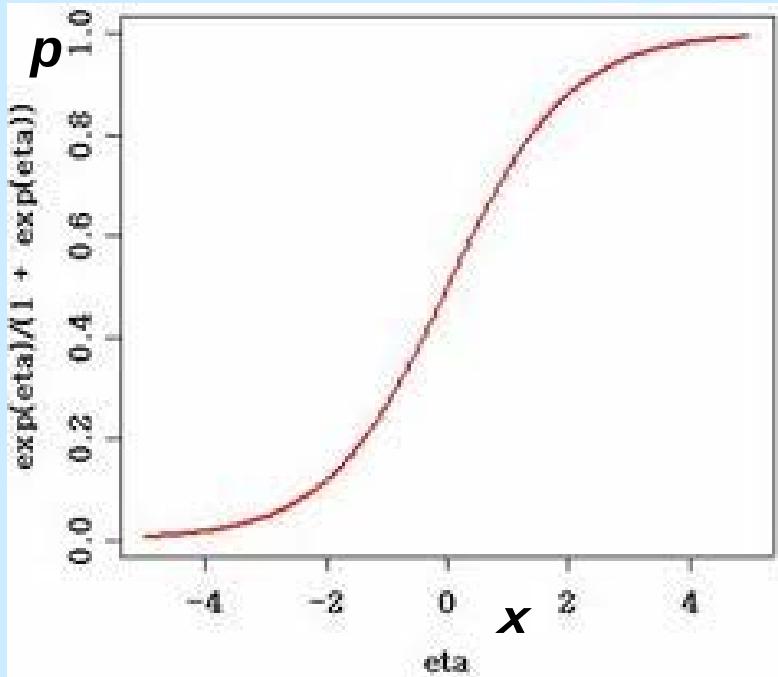
Photo from Wikipedia

David Cox
1924-

長くロンドン大学教授
とBiometrika編集長
時系列解析・統計的
推測理論に貢献
Cox回帰

ロジスティック回帰

logistic regression



$$\log(p / (1 - p)) = \beta_0 + \beta_1 x$$

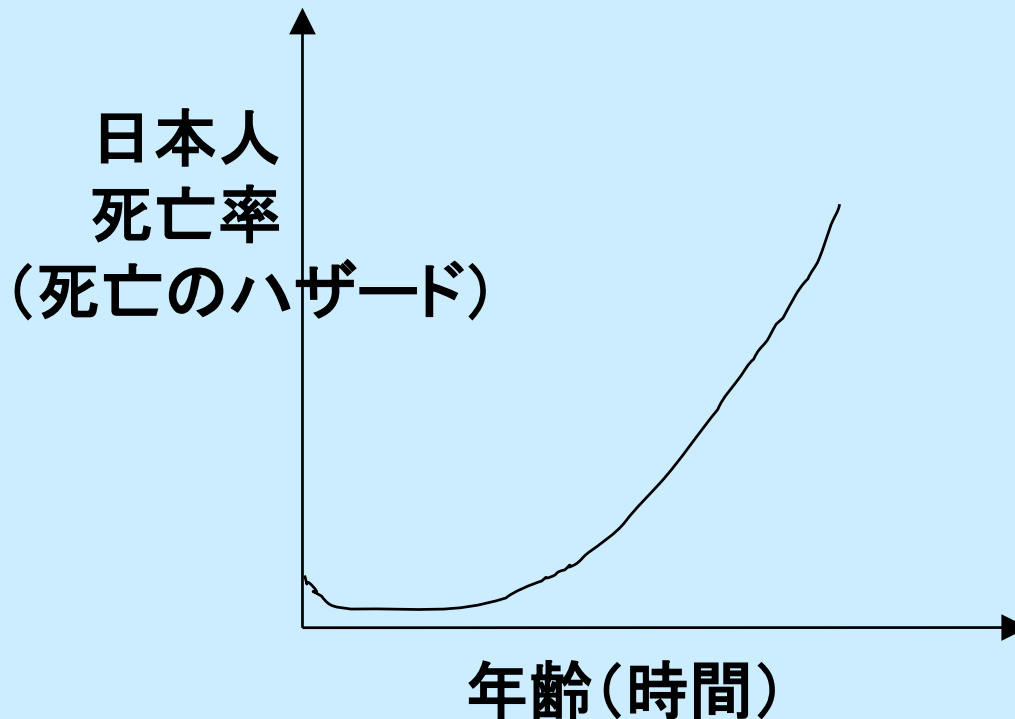
より一般的には

$$= \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_p x_p$$

- ・飽和する現象(成長曲線)の当てはめ
- ・確率(リスク)、たとえば疾患発生割合をリスク因子から推定
- ・現在は最尤法でパラメータ推定、Cornfieldの時代は不可能。Fisherの判別分析を応用。近似精度は高かった。

Cox回帰 Cox regression

ハザードの形はさまざま、モデリングは難しい



大腸癌再発ハザード

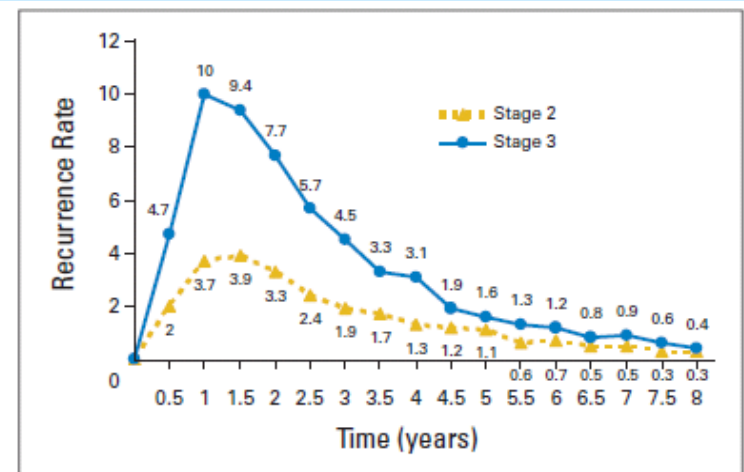


Fig 1. Recurrence rate by stage and time from random assignment. Risk of recurrence in each 6-month interval after random assignment among those remaining recurrence free at the start of each interval, by time and stage.

Sargent et al.

End Points for Colon Cancer Adjuvant Trials: Observations and Recommendations Based on Individual Patient Data From 20,898 Patients Enrolled Onto 18 Randomized Trials From the ACCENT Group

JCO 2007; 25: 4569-74 fig1

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2006.10.4323>

$$\text{hazard} \quad h(t; x) = h_0(t)\psi(x)$$

比例ハザードモデル: ハザード＝時間とともに変わる部分 × 患者背景
これが成立すれば解析は極めて簡単
心血管イベントやがん再発など実際にもよくあてはまる

医療・EBMのあゆみ

診断

治療とくに薬物

エビデンス(EBM)疫学・統計

1849 コレラの伝播様式(スノー)

1858 ナイチンゲール覚書き

1895 X線の発見
(レントゲン)

1897 アスピリン合成
(バイエル社ホフマン)

1940 ペニシリンの効果発表

1946 ストレプトマイシン
効果発表

1947 初めてのランダム化試験

1960- フラミンガム研究
がん臨床試験のシステム
NIHの大規模試験システム

1972 CTの発表
(ハウズフィールド)

1973 スタチンの発見
(三共 遠藤章)

1984 LRC-CPPT発表

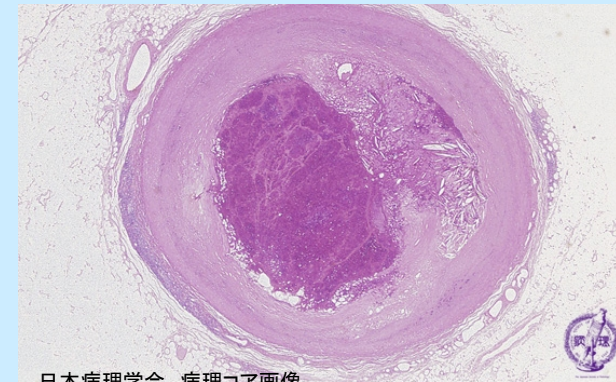
1998 トラスツズマブ発売
(ロシュ・ジェネンティック)

1991 EBM

LRC-CPPT

Lipid-Research-Clinics Coronary-Primary-Prevention-Study

冠動脈の糊状の動脈硬化
コレステロールとくにLDLが
高いと進行しやすい
-----→ 心筋梗塞



日本病理学会 病理コア画像
心筋梗塞

<http://pathology.or.jp/corepictures2010/03/c02/03.html>

コレステロール低下とCHD疾患の関連

3806ボランティア コレスチラミンとプラセボの二重盲検試験

7-10年フォロー lost-to-follow-up 0 !!! \$150,000,000

1%のコレステロール減少 → 2%のリスク減少

これはかつて行われた臨床試験のうちで最も困難かつ挑戦的なものの一つである。私の意見では、かつてわが国家が支援した研究の中でも、最も重要なものの一つである。

AHA会長から関係者への礼状

臨床試験にこれだけの国家支援: 厚労省役人に聞かせたかった

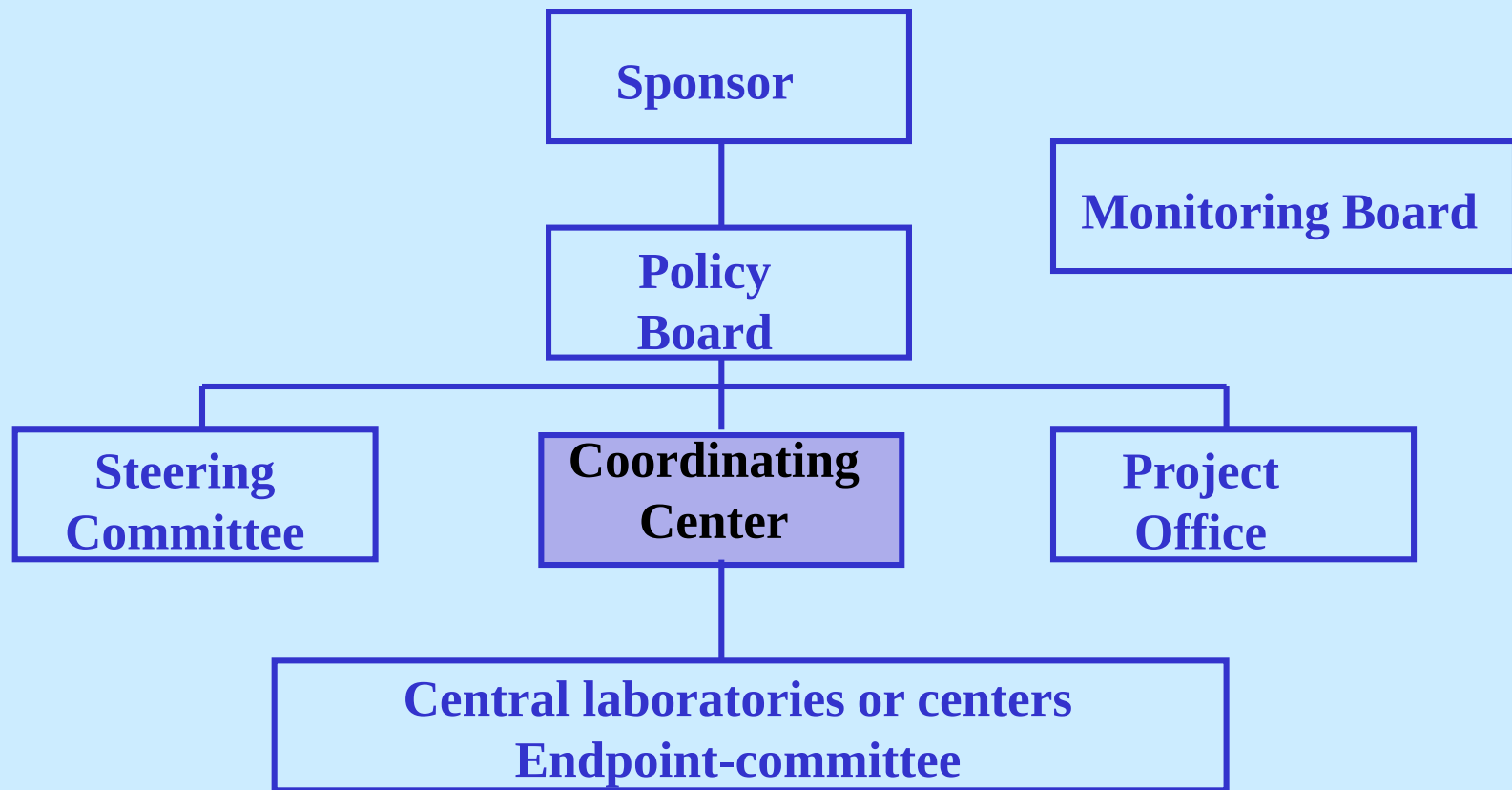
NHLBIモデルによる臨床試験

NHLBI: National Heart Lung Blood Institute

大橋靖雄: 医学研究のための情報システム. 医学のあゆみ, 1988; 146: 11-3.

もともとはGreenberg Report (1967) **ここで20年遅れた**

http://sph.unc.edu/files/2013/07/greenberg_report.pdf



Coordinating Center = Data Center



North Carolina-Chapel Hill

3代目のデータセンター長

Ed Davisと(2000年頃)

大橋は1986-87年にセンターに滞在

「よく来たね。日本人は数学の統計学科にはよく来ているが、ここの日本人は初めてだよ、中国や台湾からは来ているけど」

(折笠秀樹先生は修士でアルバイト経験)

森口繁一先生もChapel Hill留学(ただし数学科)



医療・EBMのあゆみ

診断

治療とくに薬物

エビデンス(EBM)疫学・統計

1895 X線の発見
(レントゲン)

1897 アスピリン合成
(バイエル社ホフマン)

1940 ペニシリンの効果発表
1946 ストレプトマイシン
効果発表

1972 CTの発表
(ハウنزフィールド)

1973 スタチンの発見
(三共 遠藤章)

1998 トラスツズマブ発売
(ロシュ・ジェネンティック)

1849 コレラの伝播様式(スノー)

1858 ナイチンゲール覚書き

1947 初めてのランダム化試験

1960- フラミンガム研究
がん臨床試験のシステム
NIHの大規模試験システム

1980 Milano研究

1984 LRC-CPPT発表

1991 EBM

2005 MEGAの発表(AHA)

薬剤疫学的手法研究事業 (当時の厚生省1994-)

真のエンドポイントに対する効果が証明されていないのにバカスカ売れている薬に対する試験

- ◆ 高脂血症のメバロチン(MEGAスタディ)
- ◆ がん術後補助療法のUFT(NSAS試験)
- ◆ 骨粗しょう症のグラケー(OFスタディ)

独立・中立なデータセンターと統計家

最初の2年間は厚生省班会議として国の支援(年間2000万円程度)、これでプロトコルとデータセンターを用意して、実際の資金は会社が出すというとんでもない日本官僚的発想。会社の直接関与は無し。しかしこれが無ければ動かなかった。NSASはCSPORに繋がり、OFはATOPに繋がった。循環器はダメだった。上二つは大橋が試験統計家。

2017年10月26日 実際の日経交遊抄



著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

新聞記事

日本経済新聞 2017年10月26日
日経交遊抄 見出し:湖畔の出会い

1991年 がんセンターでの連続セミナー

JCOGデータセンター設立

1993年 臨床腫瘍研究会(現学会)

2000年 CSPOR活動開始

2009年 臨床試験研究会設立(現学会)

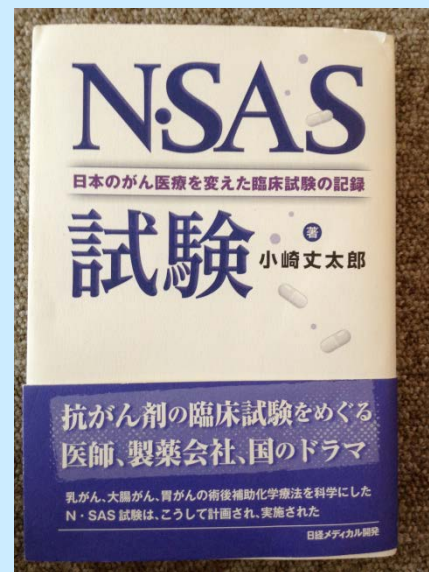
2016年 がん臨床研究専門職認定制度

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

書籍の表紙

(財)パブリックヘルスリサーチ
センター がん臨床研究支援事
業教育研修小委員会『がん臨
床試験テキストブック 考え方か
ら実践まで』(医学書院、2013
年)

<https://www.igaku-shoin.co.jp/bookDetail.do?book=81034>



大橋他責任監修(2013) 日経メディカル開発(2013)

医療・EBMのあゆみ

エビデンス(EBM)疫学・統計

診断

治療とくに薬物

1849 コレラの伝播様式(スノー)

1858 ナイチンゲール覚書き

1895 X線の発見
(レントゲン)

1897 アスピリン合成
(バイエル社ホフマン)

1940 ペニシリンの効果発表

1946 ストレプトマイシン
効果発表

1947 初めてのランダム化試験

1960- フラミンガム研究
がん臨床試験のシステム
NIHの大規模試験システム

1972 CTの発表
(ハウズフィールド)

1973 スタチンの発見
(三共 遠藤章)

1980 Milano研究

1984 LRC-CPPT発表

情報

1980-ARPA-NET

1981 IBM/PC発表

1996 PUBMED

1998トラスツズマブ発売
(ロシュ・ジェネンティック)

1991 EBM

2006 MEGAの発表(AHA)

コミュニケーション?

医療・EBMのあゆみ

エビデンス(EBM)疫学・統計

診断

治療とくすり薬物

1849 コレラの伝播様式(スノー)

1900頃 PearsonのBiometry(科学の文法としての統計)

1920-30 Fisherのランダム化試験

1950-60頃 回帰分析・分散分析の線形モデルとしての統合
回帰分析の発展

1960頃 カテゴリーデータの解析(Mantel-Haenszel)

1980代以降 ベイズ統計の活用
因果推論

情報

1980-ARPA-NET

1981 IBM/PC発表

1996 PUBMED

コミュニケーション?

1895 X線の発見
(レントゲン)

1897 アス
(バイ)

1940 ペニ

1946 スト
効

1972 CTの発表
(ハウズフィールド)

1973 スタテンの発見
(三共 遠藤章)

1980 Milano研究

1984 LRC-CPPT発表

1991 EBM

2006 MEGAの発表(AHA)

1998トラスツズマブ発売
(ロシュ・ジェネンティック)

内容

◆ 準備：臨床試験とは？

◆ Public Health？

日本はエビデンス不足そしてエビデンスを適正に活用していない。本物の疫学者・生物統計学者の貢献が望まれる

◆ 歴史的俯瞰：生物統計学と臨床研究

◆ 臨床試験（研究）の実施と解釈

以前（-1998）の日本の「治験」：非劣性試験の罪
試験結果の解釈

臨床試験における不正行為（ディオバン事件）

循環器のMEGAスタディ

統計でいかにウソをつくか？

ウソには3種類ある。ウソ、みえすいたウソ、そして統計
（B.Disraeli（1804-81））

◆ エビデンスはどこまで必要か？そして統計学とは？

ICH (1998) 以前

ICH:新薬申請に関する国際的合意形成の枠組み

日本における「治験」はガラパゴス同様、独特の発展(?)を遂げた。

たとえば
適応拡大試験が研究者主導でできなかった！



著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

DVDパッケージ画像

BBC
GALAPAGOS Islands That
Changed The World

Photo by David Adam Kess ,from Wikipedia
https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%AC%E3%83%A9%E3%83%91%E3%82%B4%E3%82%B9%E3%83%AA%E3%82%AF%E3%82%A4%E3%82%B0%E3%82%A2%E3%83%8A#/media/%E3%83%95%E3%82%A1%E3%82%A4%E3%83%AB:A_Galapagos_Land_Iguana_on_the_North_Seymour_Island_in_the_Galapagos_photo_by_Alvaro_Sevilla_Design.JPG
CC BY-SA 3.0

GCP / ICH 以前のわが国の治験の問題点

- ◆ たくさんの「ゾロ新」(似たような新薬)
- ◆ 日本だけで販売されている薬剤
- ◆ 薬害と臨床試験の質の低さ
- ◆ 方法論上の問題
- ◆ 審査の問題: 質と速度
- ◆ 基盤の未整備(そもそも臨床研究が)

そもそもは・・・

ICH-GCP 以前のわが国の治験の問題点

- ◆ たくさんの「ゾロ新」
- ◆ 日本だけで販売されている薬剤
- ◆ 薬害と臨床試験の質の低さ
- ◆ 方法論上の問題
 - 1 施設あたりの症例数が小さい
 - 第III相ピボタル試験では実薬対照の「同等性試験」がほとんど
 - 主治医評価による総合評価（有効性、安全性、有用性）
- ◆ 審査の問題：質と速度
- ◆ 基盤の未整備（そもそも臨床研究が）

ICH-GCP/E9以前のわが国の治験の方法論上の問題点

- ◆ 1施設あたりの症例数小さい

類似薬の過当競争

- ◆ 主治医評価がプライマリエンドポイント

コントローラ委員会の影響

- ◆ ピボタル試験で実薬対照

保険制度の中での治験：

少なくとも大学では契約が無い！

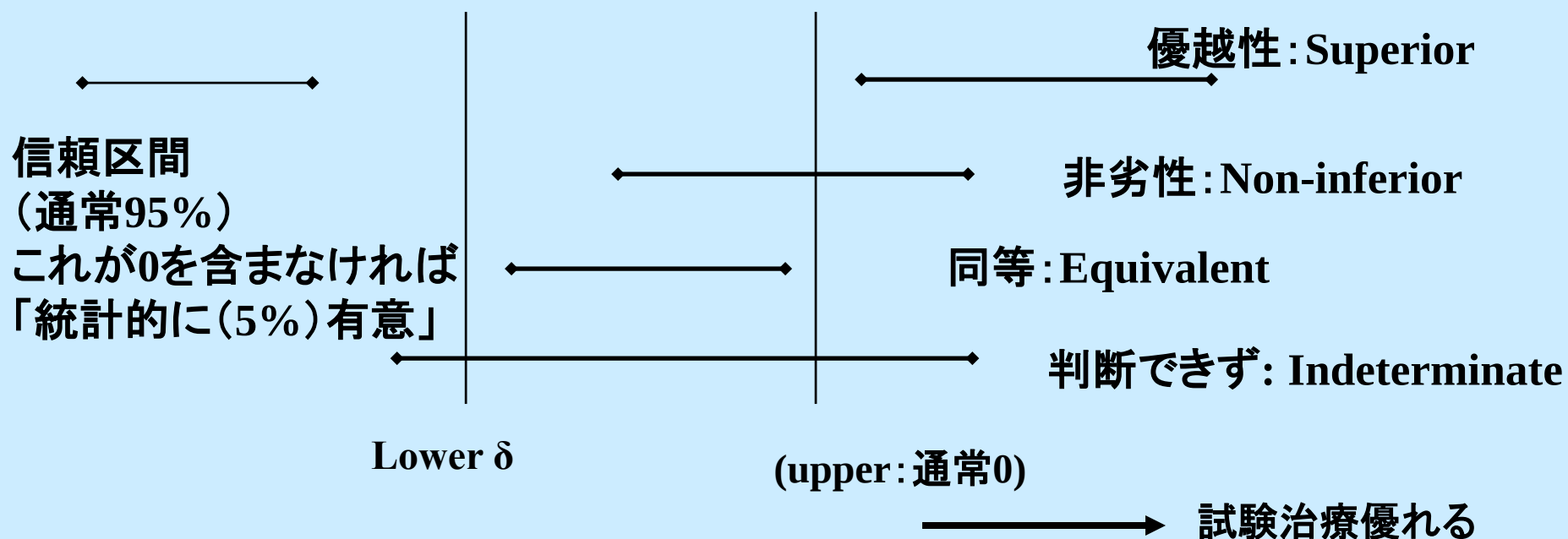
委任経理金で医師にお願いする方式

不十分なIC

統計的な有意差がなければ同等として承認された

優越性試験と非劣性試験

治療効果の差と信頼区間: 試験治療と標準治療の効果の差を δ



δ をどう選択するか？

臨床的に無視できる治療効果の違い

領域の違い、標準治療の特性(毒性・コスト)、..

誰もが認める決定方式は無い

統計的に有意でない とは

1. 差がない
2. 判断できるだけの情報量が存在しない

1例ずつの試験なら絶対に有意にならない
＝症例数不足

汚い試験を行えば、どんどん差は縮まる
＝試験感度assay sensitivity不足

ホパテの悲劇

http://www.sod-jpn.org/beginning/discuss_06_10.html

- ◆ 多くの薬剤がホパテ対照で抗痴呆薬（脳循環改善薬、脳代謝賦活薬）として承認
- ◆ 1989年にホパテが毒性のため市場から撤退
- ◆ 臨床家からの薬効に関する疑問
- ◆ 5つの薬剤がプラセボ対照試験を当局から要求される
- ◆ ひとつだけ生き残る！

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

新聞記事

朝日新聞 1998年5月16日
見出し:「効果なし」に謝罪なし
製薬各社 患者からの回収難題

朝日980516

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

新聞記事

朝日新聞 1998年4月18日
見出し:脳代謝4種「効果なし」
痴呆ほう症にも使用 売上総額8000億円
厚生省 承認取り消しも

朝日980418

ホパテの悲劇: Assay sensitivity

ファルミタリア(アドリアマイシンの会社)のサーミオンが商品名で、ヨーロッパでもトマトドラッグと呼ばれ、効果は疑問視されている。出遅れて試験が始まったので常連施設以外できちんと試験をしたのが成功原因か？

治験薬

治験薬	症例数	施設数	実薬vsプラセボの有効率	エンドポイント
nicergoline	177	24	34.5% vs 13.5%	mental symptoms
indeloxazine	551	164	14.9% vs 20.9%	spontaneity
			21.6% vs 24.9%	emotion
idebenon	534	179	30.5% vs 33.1%	mental symptoms
bifemelate	589	141	37.6% vs 30.9%	volition & emotion
propentofylline	762	245	25.6% vs 30.0%	mental symptoms
			23.6% vs 25.7%	emotional disorders
			20.2% vs 22.2%	volition & spontaneity

承認申請はいずれもホパテを対照とした同等性試験、おそらく多重性と試験感度不足で効果の無い薬が「同等以上」とされた

ソリブジン(抗ウイルス薬)の悲劇

- ◆ 15患者が1993年9-11月に死亡
- ◆ 経口FU代謝に対するソリブジンの代謝阻害作用
- ◆ 阻害作用は動物実験で確認
 - 当時の日本では(とくに大腸癌)がん告知は不完全
 - 経口5FUは外科医が頻用(当時はほぼ日本のみ)
 - 担がん患者では免疫低下、ヘルペス発生増加
- ◆ 研究者(皮膚科医)は毒性による死亡を重視せず
- ◆ 厚生省は認可、使用上の注意に「併用に注意」
- ◆ 二つの会社が積極販売、悲劇発覚後はインサイダー取引

日本商事を製造停止にするより厚生省のスタッフの給料を停止する方が理にかなっている (Nature 1994年9月8日)

当時の厚生省大臣の諮問機関は、「厚生省には審査能力が無いから、FDAに従うか、民間委託すべし」という答申を出した

これにより審査制度の抜本改革が必要となりICH-GCPと繋がる

ソリブジン以降の臨床試験の歴史

1989	ホパテン酸カルシウム(ホパテ)事実上の承認取り消し
1989	旧統計ガイドラインドラフト発表
1993.9	ソリブジン事件
1996.5	ICH-GCP(E6ガイドライン)国際合意(ステップ4)
1996.6	薬事法改定
1997.3	答申GCP、省令GCP通知
1997.4	医薬品機構誕生
1997.7	医薬品・医療機器審査センター誕生
1998.4	GCP完全実施
1998.8	ICH-E5ガイドライン「海外臨床データ受け入れにおける人種要因差」通知
1998.11	ICH-E9ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」通知
1999.2	「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱い」通知
2002.7	薬事法改定
2003.6	「医師主導の治験の実施の規準」通知 「臨床研究に関する倫理指針」通知
2004.4	医薬品・医療機器総合機構誕生
2007.9	国際共同治験に関するガイダンス

ソリブジン以降の臨床試験の歴史

1989	ホパテン酸カルシウム(ホパテ)事実上の承認取得	
1989	旧統計ガイドラインドラフト発表	ガラパゴス時代
1993.9	ソリブジン事件	
1996.5	ICH-GCP(E6ガイドライン)国際合意(ステップ4)	
1996.6	薬事法改定	新GCPへの対応
1997.3	答申GCP、省令GCP通知	
1997.4	医薬品機構誕生	
1997.7	医薬品・医療機器審査センター誕生	ブリッジングによる滞貨一掃
1998.4	GCP完全実施	
1998.8	ICH-E5ガイドライン「海外臨床データ受け入れの国際基準」通知	
1998.11	ICH-E9ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」通知	ドラッグラグ、国際共同治験へ
1999.2	「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱い」通知	
2002.7	薬事法改定	
2003.6	「医師主導の治験の実施の規準」通知	ますます国際化、アジア治験
	「臨床研究に関する倫理指針」通知	
2004.4	医薬品・医療機器総合機構誕生	
2007.9	国際共同治験に関するガイドライン	臨床研究の基盤の脆弱さが露呈 薬臨床試験の不祥事 研究の振興

これまで述べてきたような裏話は下に詳しい

2014年3月15日発行

前書き

対談(一木龍彦氏)

臨床試験の転換期(論文)

クリニカルトライアル

臨床試験-2020年への展望

(「遥か」連載の5報)

対談(山本精一郎氏、佐藤喬俊氏)



大橋靖雄『生物統計学の世界』(スタットコム株式会社、2014年)

2013年に発覚した降圧薬臨床試験不正事件 (ディオバン事件)

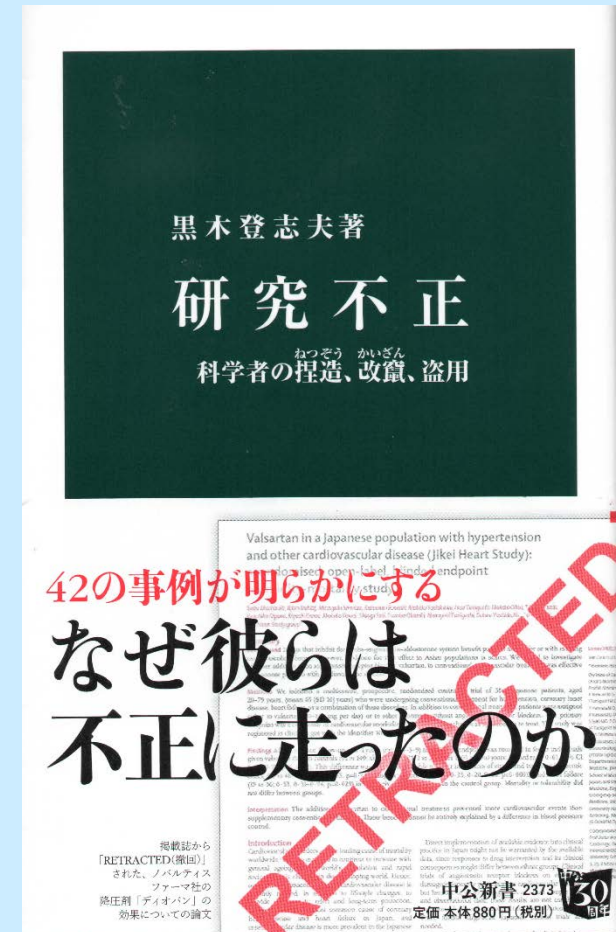
著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

書籍の表紙

桑島 巖『赤い罠 デイオバン
臨床研究不正事件』(日本医
事新報社、2016年)

[https://www.jmedj.co.jp/book
/search/detail.php?id=740](https://www.jmedj.co.jp/book/search/detail.php?id=740)

桑島巖(2016)



黒木 登志夫『研究不正：科学者の捏造、改竄、盗用』（中公新書、2016年）

黒木登志夫(2016)

62

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

雑誌記事

2006 JIKEI HEART 日本初のARBエビデンス
見出し:バルサルタンを使用した大規模臨床試験
The JIKEI HEART Studyが日本人のエビデンスを
世界に発信

ソフトなエンドポイントをオープン試験で評価する

Jikei Heart Study

Mochizuki et al.

Lancet 2007;

369: 1431-9

3081例高血圧患者

PROBE試験

現行治療＋Valsartan vs

現行治療＋ARB以外の
追加治療

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

Prof Seibu Mochizuki MD et.al,
EXTRACTED: Valsartan in a Japanese population with
hypertension and other cardiovascular disease (Jikei
Heart Study): a randomised, open-label, blinded
endpoint morbidity-mortality study

THE LANCET 2007; 369: 1431-9

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607606692?via%3Dihub#fig3>

1次エンドポイントは心血管死亡＋心血管合併症(脳卒中、TIAによる入院; 心筋梗塞; 心不全による入院; 狭心症による入院; ...)

1次エンドポイントで有意差 ハザード比92:149=0.61(0.47-0.79, p=0.0002) 64

ソフトなエンドポイントをオープン試験で評価する

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

エンドポイントに対する治療の効果の図

Prof Seibu Mochizuki MD et.al,
RETRACTED: Valsartan in a Japanese population with
hypertension and other cardiovascular disease (Jikei
Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint
morbidity-mortality study
THE LANCET2007; 369: 1431-9fig3
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607606692?via%3Dihub#fig3>

ある意味で、本研究の結果は今日のわが国で公正な大規模臨床試験を行うことが非常に困難であることを示唆する内容である。まず本研究はdouble blind法ではなく、PROBE法で行われたことと、狭心症、一過性脳虚血性発作(TIA)という客観性に乏しいイベントがエンドポイントに含まれており、この2つのイベント発症の差異が一次エンドポイントの差異に大きく貢献していることである。

本研究は慈恵会医科大学関連病院という単一グループでおこなわれ、しかもPROBE法という担当医が患者がどちらの群に割り当てられたかを知っている方法によって実施されていることから、狭心症やTIAという客観性に乏しいエンドポイントを設定することに問題があろう。率直に言えば、経済的支援を行っているARBサイドに好意的なイベント発症を中央委員会へ報告するというバイアスが生じる可能性は否定できない。(循環器トライアルデータベース 桑島)

なぜ不祥事は起きたか

- ◆ EBMの名を借りて大規模臨床試験が(とくに競争の激しい降圧薬で)次々に実施され、その「成果」が販売拡張に使われた。しかし
- ◆ 2007年から学会発表が宣伝に使えなくなり、販売拡張のために大規模試験の論文化が必要であった
- ◆ がん領域を除けば、研究者主導の臨床試験を実施する基盤はなかった
- ◆ がん領域など一部を除けば、臨床試験の品質管理・品質保証の概念はPIを務める医師にはなかった
- ◆ 今回のPIは臨床試験実施の経験に乏しかった
- ◆ 「製薬会社と研究者あるいはそれを支える財団等が契約を交わし中立の立場で臨床試験を行う」という考え方は一般的でなかった。大学紛争以来、委任経理金という寄付で臨床試験は実施されることが多かった
- ◆ 寄付金が小額でとてもCROを本格的に使うような試験はできなかった
- ◆ 試験を請け負った小規模CROが破綻した？
- ◆ 中立で経験のある統計家の参加はなかった **計量生物学会からの声明**
- ◆ 日本ではプラセボ試験は市販後にはできない、という思い込みがあった。もちろん製薬会社の営業の立場からプラセボ試験は好ましくない



European Heart Journal (2009) 30, 2461–2469
doi:10.1093/eurheartj/ehp363

FASTTRACK
ESC HOT LINE

Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study

Takahisa Sawada^{1*}, Hiroyuki Yamada¹, Björn Dahlöf², and Hiroaki Matsubara¹
for the KYOTO HEART Study Group

¹Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Kajicho 465, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan; and ²Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/ Östra, Göteborg, Sweden

Received 4 August 2009; accepted 13 August 2009; online publish-ahead-of-print 31 August 2009

See page 42 for comments on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehp364)

Aims

The objective was to assess the add-on effect of valsartan on top of the conventional treatment for high-risk hypertension in terms of the morbidity and mortality.

Methods

The KYOTO HEART Study was of a multicentre, Prospective Randomised Open Blind Endpoint (PROBE) design. The endpoint was the proportion of patients with cardiovascular morbidity and mortality. A total of 303 patients were randomised to either valsartan add-on or non-ARB treatment. Median follow-up period was 2.7 years. In both groups, blood pressure (base-line was 158/88 and 152/76 mmHg in the 1 of study compared with non-ARB arm, valsartan add-on had lower blood pressure 143 vs. 157 mmHg, $P < 0.001$).

Conclusion

Valsartan add-on treatment to improve blood pressure control prevented more cardiovascular events than conventional non-ARB treatment in high-risk hypertensive patients in Japan. These benefits cannot be entirely explained by a difference in blood pressure control.

Keywords

High-risk hypertension • Cardiovascular disease • Valsartan

Introduction

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality worldwide.¹ Hypertension is the most common cause of coronary heart disease and heart failure in Japan; however, cerebrovascular disease is still more prevalent in Japan than in Western societies.² The percentage of cerebral bleeding is two or three times greater than in white people, and cerebral infarction is mostly caused by lacunar-type ischaemic stroke due to hypertensive small vessel disease.³

The renin-angiotensin system (RAS) plays a major role in the homeostasis of blood pressure, electrolytes, and fluid balance.⁴ However, chronic activation of RAS contributes to the development of hyperlipidaemia and cardiovascular organ damage.⁵ Numerous trials have investigated the benefits of ACEI. e.g. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study reported that

ACE inhibitors significantly reduced mortality, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients.⁶ Another important study, in this case with ARB, was the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study, where losartan-based therapy prevented more cardiovascular morbidity and death, in particular stroke, than atenolol-based regimen despite similar blood pressure control.⁷ There are now numerous studies showing beneficial effects of RAS blockers on cardiovascular outcomes, in particular with ARBs, in various stages of the CV continuum.⁸ However, these studies have included as maximum a few percent of Asian patients in general and very few Japanese in particular.

Cardiovascular disease incidence in Japan differs from those in Western countries. CAD mortality is one-third of that in the USA, and cerebrovascular disease mortality is ~1.5 times higher than in the USA.⁹ The dietary habits in Japan differ from

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました

新聞記事

日刊薬業 平成25年2月6日

見出し: 有カエビデンスを使用中止
ノバルティス ディオバンの論文撤回受け

出版されても取り消されたら意味がない

中国では、多大な出版成功報酬、昇進条件としての出版、捏造が大問題になっている。

出版に関する質管理、質保証をどう行なうか？

Prof Kohjiro Ueki et al.,
Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial
The Lancet 5-12 (2017) fig3
[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(17\)30327-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(17)30327-3/fulltext)

Thomas F. Lüscher

The codex of science: honesty, precision, and truth—
and its violations

European Heart Journal 34(2013)fig1

[https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/14/1018/
473214](https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/14/1018/473214)

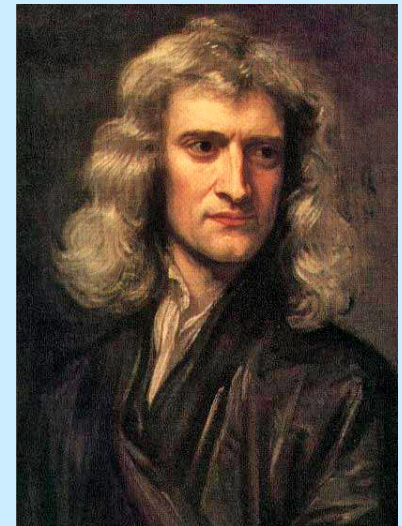
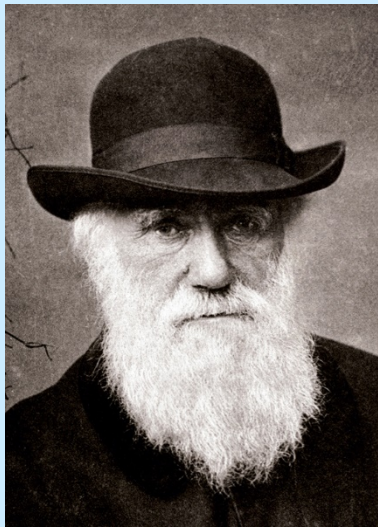


Image from Wikipedia

Mendelの逸話は浜田知久馬先生「数理統計学：医薬研究における統計学の役割」で詳しくわかる

68

日本は研究不正王国

- 撤回論文ワースト10の1位、7位、10位。
- 2000年以降、重大な研究不正が続出している。
 - 2006 ○○○○氏 旧石器発掘
 - 2006 ○○○○○氏(○○大学) RNA研究
 - 2012 ○○○○氏(○○大学) 麻酔学 (撤回論文ワースト1位)
 - 2012 ○○○氏(○○大学) ウイルス学(撤回論文ワースト10位)
 - 2013 ○○○○氏(○○大学) 核内受容体(撤回論文ワースト7位)
 - 2014 ○○○○○社 (○○医大、○○府立大ほか) 降圧剤
 - 2014 ○○○○○氏 (○○研究所) 幹細胞(2001年以降、自然科学系ノーベル賞は世界2位)
- 研究不正対応の担当部局、担当者は不備。
- 研究不正の研究者は3人のみ。
- STAP細胞事件を契機にやっと対策が取られるようになった。

ねつ造、改ざんの例

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

写真を使った改ざん、ねつ造の例

黒木登志夫『研究不正 - 科学者の捏造、改竄、盗用』

P.135 図3-2

(中公新書 2016年)

医学生命科学には方程式・理論がない

ゲノム分析に参加した物理学者の感想

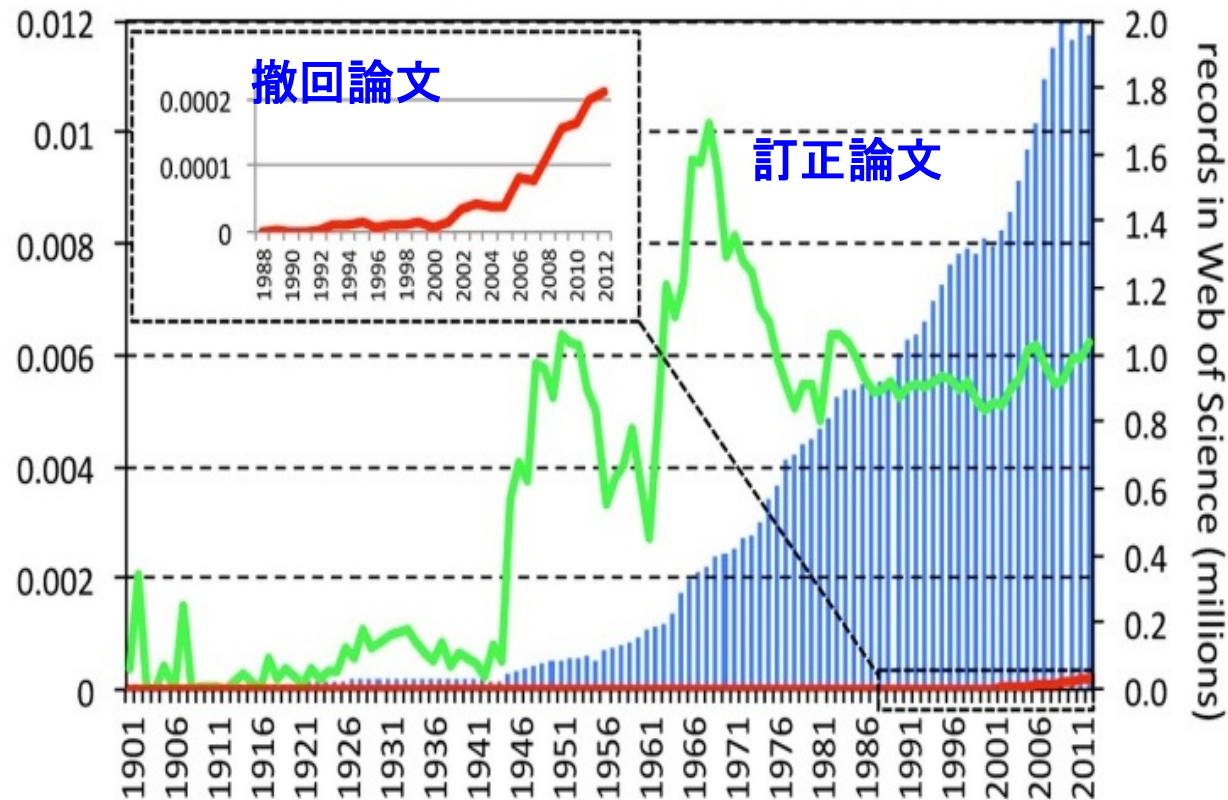
- 医学の同僚たちは異なる言語を話している。私が話すのは、物理学の言語だった。
- 物理学では基本方程式がほぼすべてを支配するが、医学に一般方程式は存在しない。
- 医学には、多くの所見、何らかの個別的な理解、そして膨大な量の医学用語があるだけだ。

現象中心 画像中心

- 画像解析のような、主観の入りやすい現象から出発し、理論化、抽象化し、あるいは数式化することもないまま、結論に至る。
- その上、核酸、タンパク、酵素などを標的とする実験材料は、必ずしも特異性が高くないため、再現性が得られないことがある

撤回論文は0.02% 2000年から急増 訂正論文は0.6%

Web of Science



Daniele Fanelli
Why Growing Retractions Are (Mostly) a Good Sign
PLOS One, 4, e1001563 (2013) fig3
<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001563>
CC BY 4.0

日本計量生物学会声明(2013年9月10日)

1. 臨床試験、臨床研究には**適切な資格と経験**を併せ持つ生物統計専門家の計画段階からの実質的な関与が必須であること

2. そのためには主要な臨床研究機関に生物統計学専門家ポストの設置が必要であること

の2点を提言する。

臨床中核病院には専任の統計家が2名必要

臨床研究に関する日本計量生物学会声明

2013年9月10日

1998年に日米欧医薬品規制調和会議(ICH)によるガイドライン「臨床試験のための統計的原則」が厚生省(当時)より通知され、薬事法の適用となる臨床試験には適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家が計画段階から関与することが必須となっている。しかしながら、薬事法の適用とならない臨床試験、臨床研究ではいまだに生物統計専門家が関与していない研究が数多く行われている。「適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家」は、単に臨床試験の統計業務に長けているのではなく、臨床試験そのものに関する専門家でもあり、このような専門家が参加していない臨床試験には科学的に問題があるものが多い。現在、社会的にも大きな問題となっている「高血圧治療薬の臨床研究事業」はその一例に過ぎない。

日本計量生物学会は、臨床試験を専門とする生物統計専門家が多数会員となっているわが国では唯一の学会組織であり、2012年5月より日本計量生物学会が中心となって「統計家の行動基準」の作成を行ってきた。(現在、統計関連の6学会よりなる「統計関連学会連合理事会」において検討中である。)この「統計家の行動基準」では、統計家は、

- ・社会の利益の増進に貢献する
 - ・必要な専門知識と技能を獲得し、それらの維持・向上に努める
 - ・捏造や改ざんなどの不正行為は行わず、不正行為に荷担することもしない
- などをうたっている。

以上より、日本計量生物学会は、

1. 臨床試験、臨床研究には適切な資格と経験を併せ持つ生物統計専門家の計画段階からの実質的な関与が必須であること
 2. そのためには主要な臨床研究機関における生物統計学専門家ポストの設置、および医学部・歯学部・附属病院を有する大学には教育・研究のために生物統計教員の配置を行うことが必要であること
- の2点を提言する。

日本計量生物学会は「統計家の行動基準」に則り、生物統計専門家の育成・研修をサポートし、必要な知識・技能の向上に関する教育セミナーなどを提供する、および臨床研究に携わる生物統計専門家のネットワークの強化を支援することで、上記の提言に寄与する所である。

臨床研究に関する日本計量生物学会声明

http://www.biometrics.gr.jp/news/all/seimei_20131126.pdf

日本計量生物学会の「統計家行動基準」

- ◆ 情報を適切にあつかう
- ◆ 法やガイドラインを遵守する
- ◆ 不正行為を予防する
- ◆ 利益相反による弊害を防ぐ

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

記事

日刊薬業 2015年4月16日
見出し:「試験統計家」の認定制度を創設
へ 軽量生物学会、質確保で試験推進

試験統計家認定制度が開始(2017年から)
AMED+製薬協による生物統計家育成事業
(2018年度から修士コース開始)

臨床試験の解釈: J-DOIT3のインパクト

Prof Kohjiro Ueki et.al,
Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial
The Lancet 5-12 (2017)
[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(17\)30327-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(17)30327-3/fulltext)

Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial

Kohjiro Ueki, Takayoshi Sasaka, Yukiko Okazaki, Masayuki Kata, Sumie Okahata, Hisayuki Katsuyama, Miki Haraguchi, Ai Morita, Ken Ohashi, Kazuo Hara, Atsushi Morise, Kazuo Imai, Naoki Ishizuka, Yasuo Ohashi, Mitsuhiro Noda, Takashi Kadowaki, and the J-DOIT3 Study Group*

Summary

Background Limited evidence suggests that multifactorial interventions for control of glucose, blood pressure, and lipids reduce macrovascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes. However, safe and effective treatment targets for these risk factors have not been determined for such interventions.

Methods In this multicentre, open-label, randomised, parallel-group trial, undertaken at 81 clinical sites in Japan, we randomly assigned (1:1) patients with type 2 diabetes aged 45–69 years with hypertension, dyslipidaemia, or both, and an HbA_{1c} of 6.9% (52.0 mmol/mol) or higher, to receive conventional therapy for glucose, blood pressure, and lipid control (targets: HbA_{1c} <6.9% [52.0 mmol/mol], blood pressure <130/80 mm Hg, LDL cholesterol <120 mg/dL [or 100 mg/dL in patients with a history of coronary artery disease]) or intensive therapy (HbA_{1c} <6.2% [44.3 mmol/mol], blood pressure <120/75 mm Hg, LDL cholesterol <80 mg/dL [or 70 mg/dL in patients with a history of coronary artery disease]). Randomisation was done using a computer-generated, dynamic balancing method, stratified by sex, age, HbA_{1c}, and history of cardiovascular disease. Neither patients nor investigators were masked to group assignment. The primary outcome was occurrence of any of a composite of myocardial infarction, stroke, revascularisation (coronary artery bypass surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty, carotid endarterectomy, percutaneous transluminal cerebral angioplasty, and carotid artery stenting), and all-cause mortality. The primary analysis was done in the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00300976.

Findings Between June 16, 2006, and March 31, 2009, 2542 eligible patients were randomly assigned to intensive therapy or conventional therapy (1271 in each group) and followed up for a median of 8.5 years (IQR 7.3–9.0). Two patients in the intensive therapy group were found to be ineligible after randomisation and were excluded from the analyses. During the intervention period, mean HbA_{1c}, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and LDL cholesterol concentrations were significantly lower in the intensive therapy group than in the conventional therapy group (6.8% [51.0 mmol/mol] vs 7.2% [55.2 mmol/mol]; 123 mm Hg vs 129 mm Hg; 71 mm Hg vs 74 mm Hg; and 85 mg/dL vs 104 mg/dL, respectively; all p<0.0001). The primary outcome occurred in 109 patients in the intensive therapy group and in 133 patients in the conventional therapy group (hazard ratio [HR] 0.81, 95% CI 0.63–1.04; p=0.094). In a post-hoc breakdown of the composite outcome, frequencies of all-cause mortality (HR 1.01, 95% CI 0.68–1.51; p=0.95) and coronary events (myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, and percutaneous transluminal coronary angioplasty; HR 0.86, 0.58–1.27; p=0.44) did not differ between groups, but cerebrovascular events (stroke, carotid endarterectomy, percutaneous transluminal cerebral angioplasty, and carotid artery stenting) were significantly less frequent in the intensive therapy group (HR 0.42, 0.24–0.74; p=0.002). Apart from non-severe hypoglycaemia (521 [41%] patients in the intensive therapy group vs 283 [22%] in the conventional therapy group, p<0.0001) and oedema (193 [15%] vs 129 [10%], p=0.0001), the frequencies of major adverse events did not differ between groups.

Interpretation Our results do not fully support the efficacy of further intensified multifactorial intervention compared with current standard care for the prevention of a composite of coronary events, cerebrovascular events, and all-cause mortality. Nevertheless, our findings suggest a potential benefit of an intensified intervention for the prevention of cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes.

Funding Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Asahi Kasei Pharma, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Kissei Pharmaceutical, Kowa Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma, Mochida Pharmaceutical, MSD, Novartis Pharma, Novo Nordisk, Ono Pharmaceutical, Pfizer, Sanwa Kagaku Kenkyusho, Shionogi, Sumitomo Dainippon Pharma, Taisho Toyama Pharmaceutical, and Takeda.



Lancet Diabetes Endocrinol 2017

Published Online
October 24, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30327-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30327-3)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30326-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30326-X)
*Members listed in appendix
pp 12–17

Department of Molecular
Diabetic Medicine, Diabetes
Research Center
(Prof K Ueki MD), and
Department of Clinical
Research Strategic Planning,
Center for Clinical Sciences
(K Imai MD), National Center
for Global Health and Medicine,
Tokyo, Japan; Department of
Diabetes and Metabolic
Diseases, Graduate School of
Medicine (K Ueki, T Sasaka MD,
Y Okazaki MD, M Haraguchi MD,
A Morita MD, Prof T Kadowaki
MD), and Translational Systems
Biology and Medicine Initiative
(T Sasaka, T Kadowaki), The
University of Tokyo, Tokyo,
Japan; Health Management
Center and Diagnostic Imaging
Center, Toranomon Hospital,
Tokyo, Japan (M Kato MD);
Division of Diabetes and
Metabolism, Toho University
Ohashi Medical Center, Tokyo,
Japan (S Okahata MD);
Department of Internal
Medicine, National Center for
Global Health and Medicine,
Kohriyama Hospital, Chiba,
Japan (H Katsuyama MD);
Department of General Internal
Medicine, National Cancer
Center Hospital, Tokyo, Japan
(K Ohashi MD); Department of
Endocrinology and
Metabolism, Saitama Medical
Center, Jichi Medical University,
Saitama, Japan
(Prof K Hara MD); Department
of Internal Medicine, Tokyo
Takanawa Hospital, Tokyo,
Japan (A Morita MD), *Clinical

2006年6月-2009年3月登録
最低5年追跡 2607例
強化療法と通常療法の
ランダム化試験

様々な批判は存在するものの
現在の日本の専門機関の実力を示した
ガイドラインに影響する臨床試験

骨折、腎症、網膜症に関するサブ解析は
学界発表済み、前2者は近々論文化
QOLに関する論文は論文化中



植木先生 門脇先生

2017年9月EASD

某先生

「困ったものですね。この人は何の専門家のつもりなののでしょうか。」

某2先生

「ゾッとしました。ある種の信念を強く持っている先生なのですね。」

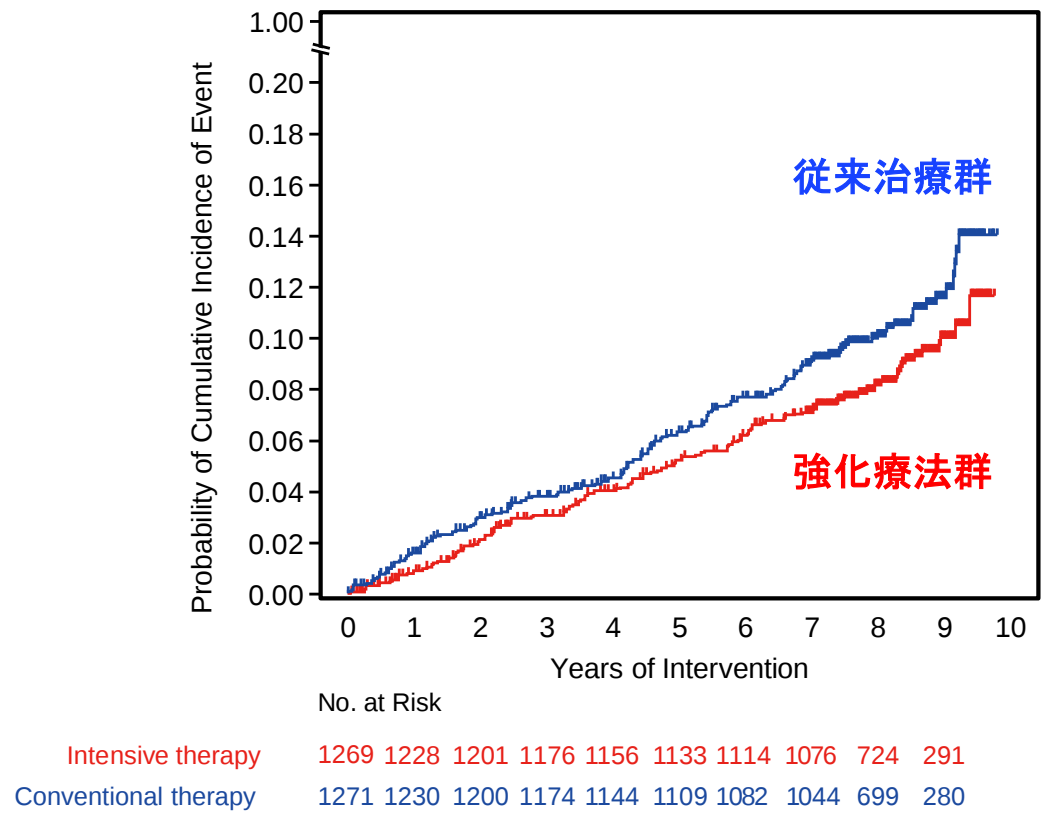
某3先生

「日経メディカルも似た書きぶりで、J-DOIT3にだけ厳しいところを見ると、本研究を相当意識されているようです。」

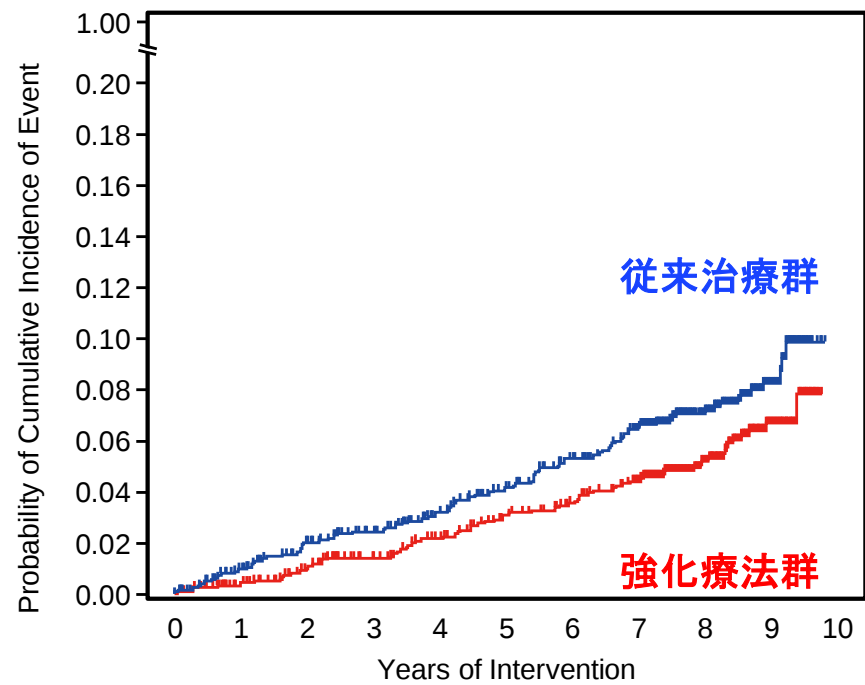
大橋

「教条的なEBM信仰の妄信者ですね。当局から認可を得るための臨床試験なら多重性については慎重になるべきですが、貴重な臨床試験の成果をできるだけ臨床に活かそう、という態度を臨床家は取るべきです。統計家から指摘されるようでは困ります。この手の似非専門家は結構おられるのですが、どこで道を誤ったのでしょうか。」

主要評価項目の累積発生率
心筋梗塞, 脳卒中, 血行再建術, 死亡
ハザード比 0.81; 95% CI, 0.63 to 1.04; P=0.094
補正後ハザード比 0.76; 95% CI, 0.59 to 0.99; P=0.042



筆頭副次評価項目の累積発生率
心筋梗塞, 脳卒中, 死亡
ハザード比 0.74; 95% CI, 0.54 to 1.01; P=0.055



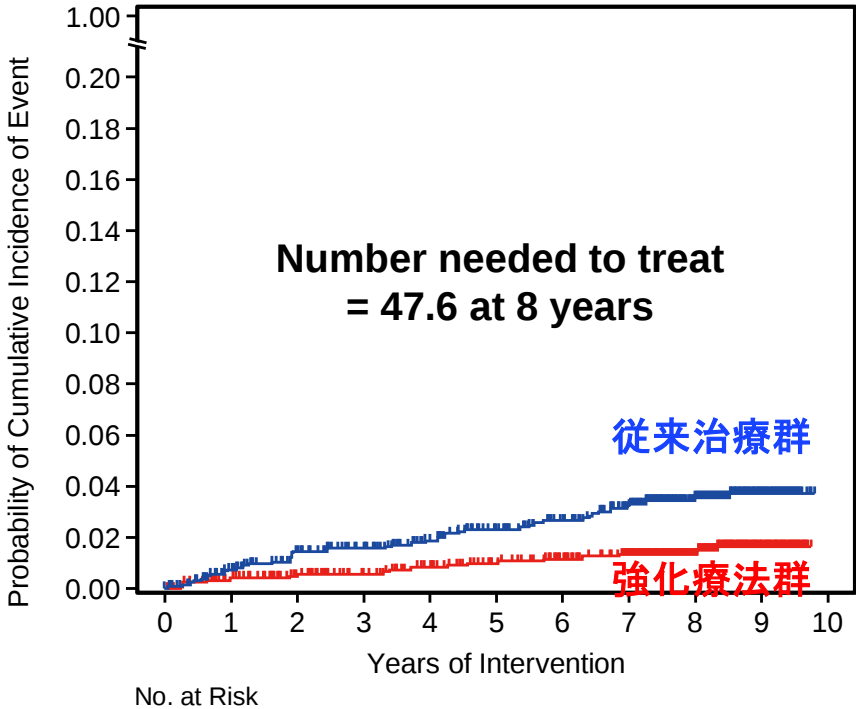
Intensive therapy	1269	1228	1202	1176	1156	1133	1115	1077	724	291
Conventional therapy	1271	1231	1201	1175	1144	1111	1083	1045	700	280



脳血管イベントの累積発生率(事後解析)

脳卒中, 脳血管血行再建術

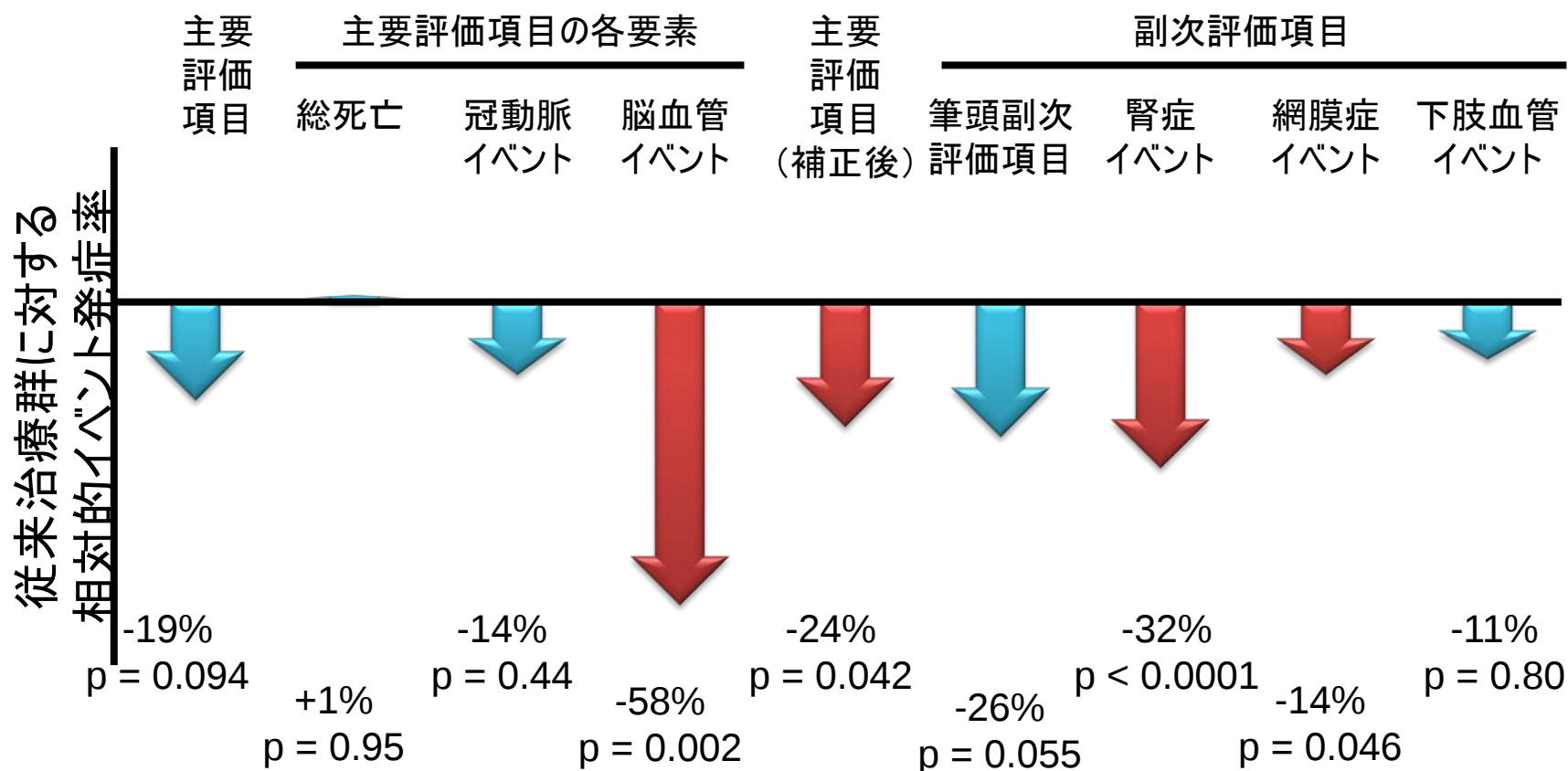
ハザード比 0.42; 95% CI; 0.24 to 0.74; P=0.002



脳血管イベント	従来群	強化群
脳卒中	39	16
脳血管血行再建術	3	2

Intensive therapy	1269	1228	1202	1176	1156	1133	1114	1076	724	291
Conventional therapy	1271	1231	1201	1175	1144	1109	1082	1044	699	280

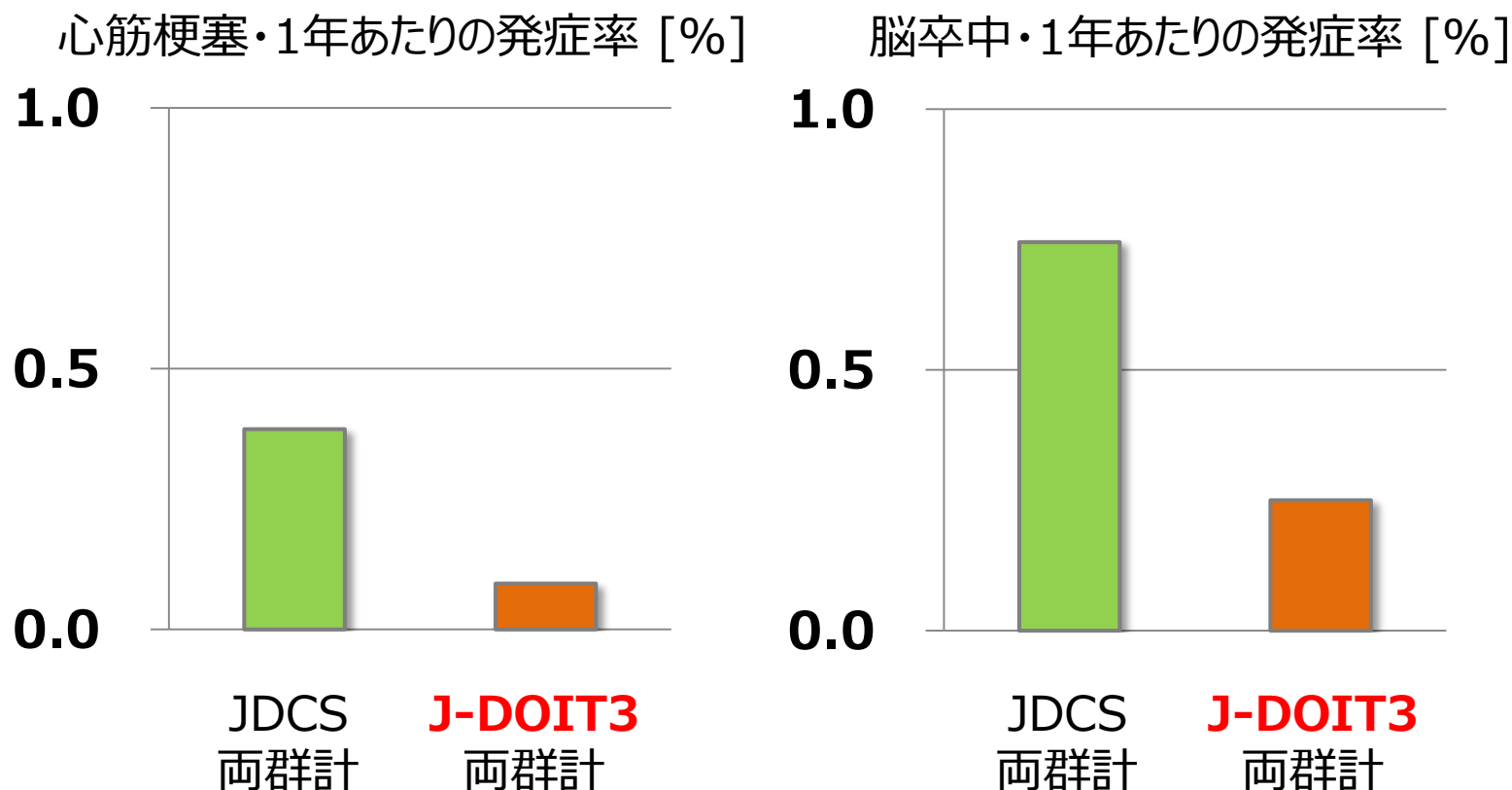
まとめ: 強化療法群における治療効果



DOIT3の素直な解釈は・・・

やる気のある患者と施設の医療者が協力すると、
今の薬では、ここまでイベントが減らせる。
通常治療群の成績が良すぎる。

JDCSとの比較



JDCS : 1995-96年登録, 7.9年間
J-DOIT3 : 2006-09年登録, 8.5年間

J-DOIT3

論文の解釈は読み手によって どうして異なるのか？

- ◆ 前提の知識
 - ◆ 先入観
 - ◆ 偏見(好き嫌いを含む)
 - ◆ 社会的立場・利害関係
-
- ◆ 論文の解釈は人によって異なる。とくに潜在的インパクトが大きい研究ほど、読み手の立場を反映して批評は幅広くなる。(ときには攻撃的、狂信的)
 - ◆ 似たような事例が昔存在した。(MEGAの事例)
 - ◆ せめて「前提の知識」は持ち、批評の偏りも見抜けることが望ましい。しかし、これは結構難しい。

MEGAスタディ

プラバスタチン有無の
大規模臨床試験：
高脂血症患者に対する
わが国初のエビデンス

日本人の心筋梗塞予防の
エビデンスは全くないのに
薬は売れまくっている。
エビデンスを出せ。
(厚労省・薬剤疫学的
手法研究事業)
2年間は厚労省班研究で
厳正な仕組み作り、以降は
企業資金(背水の陣)

Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial

Haruo Nakamura, Kikuo Arakawa, Hiroshige Itakura, Akira Kitabatake, Yoshio Goto, Takayoshi Toyota, Noriaki Nakaya, Shoji Nishimoto, Masaharu Muranaka, Akira Yamamoto, Kyoichi Mizuno, Yasuo Ohashi, for the MEGA Study Group

Background Evidence-based treatment for hypercholesterolaemia in Japan has been hindered by the lack of direct evidence in this population. Our aim was to assess whether evidence for treatment with statins derived from western populations can be extrapolated to the Japanese population.

Methods In this prospective, randomised, open-labelled, blinded study, patients with hypercholesterolaemia (total cholesterol 5.69–6.98 mmol/L) and no history of coronary heart disease or stroke were randomly assigned diet or diet plus pravastatin daily. The primary endpoint was the first occurrence of coronary heart disease. Statistical analyses were done by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00211705.

Findings 3966 patients were randomly assigned to the diet group and 3866 to the diet plus pravastatin group. Mean follow-up was 5.3 years. At the end of study, 471 and 522 patients had withdrawn, died, or been lost to follow-up in the diet and diet plus pravastatin groups, respectively. Mean total cholesterol was reduced by 2.1% (from 6.27 mmol/L to 6.13 mmol/L) and 11.5% (from 6.27 mmol/L to 5.55 mmol/L) and mean LDL cholesterol by 3.2% (from 4.05 mmol/L to 3.90 mmol/L) and 18.0% (from 4.05 mmol/L to 3.31 mmol/L) in the diet and diet plus pravastatin groups, respectively. Coronary heart disease was significantly lower in the diet plus pravastatin group than in the diet alone group (66 events vs 101 events; HR 0.67, 95% CI 0.49–0.91; $p=0.01$). There was no difference in the incidence of malignant neoplasms or other serious adverse events between the two groups.

Interpretation Treatment with a low dose of pravastatin reduces the risk of coronary heart disease in Japan by much the same amount as higher doses have shown in Europe and the USA.

WOSCOPSの結果

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

WOSCOPSの結果グラフ

James Shepherd et.al,
Prevention of Coronary Heart Disease
with Pravastatin in Men with
Hypercholesterolemia
NEJM 1995 ; 333:1301-7. fig2
[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/
NEJM199511163332001](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199511163332001)

WOSCOPSの反響

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除
しました

新聞記事

The New York Times
1995年11月16日
見出し: Cholesterol Drug Seen
Benefiting Healthy Men

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除
しました

新聞記事

THE WALL STREET JOURNAL
1995年11月16日
見出し: Bristol-Myers in Heart-
Drug Fray

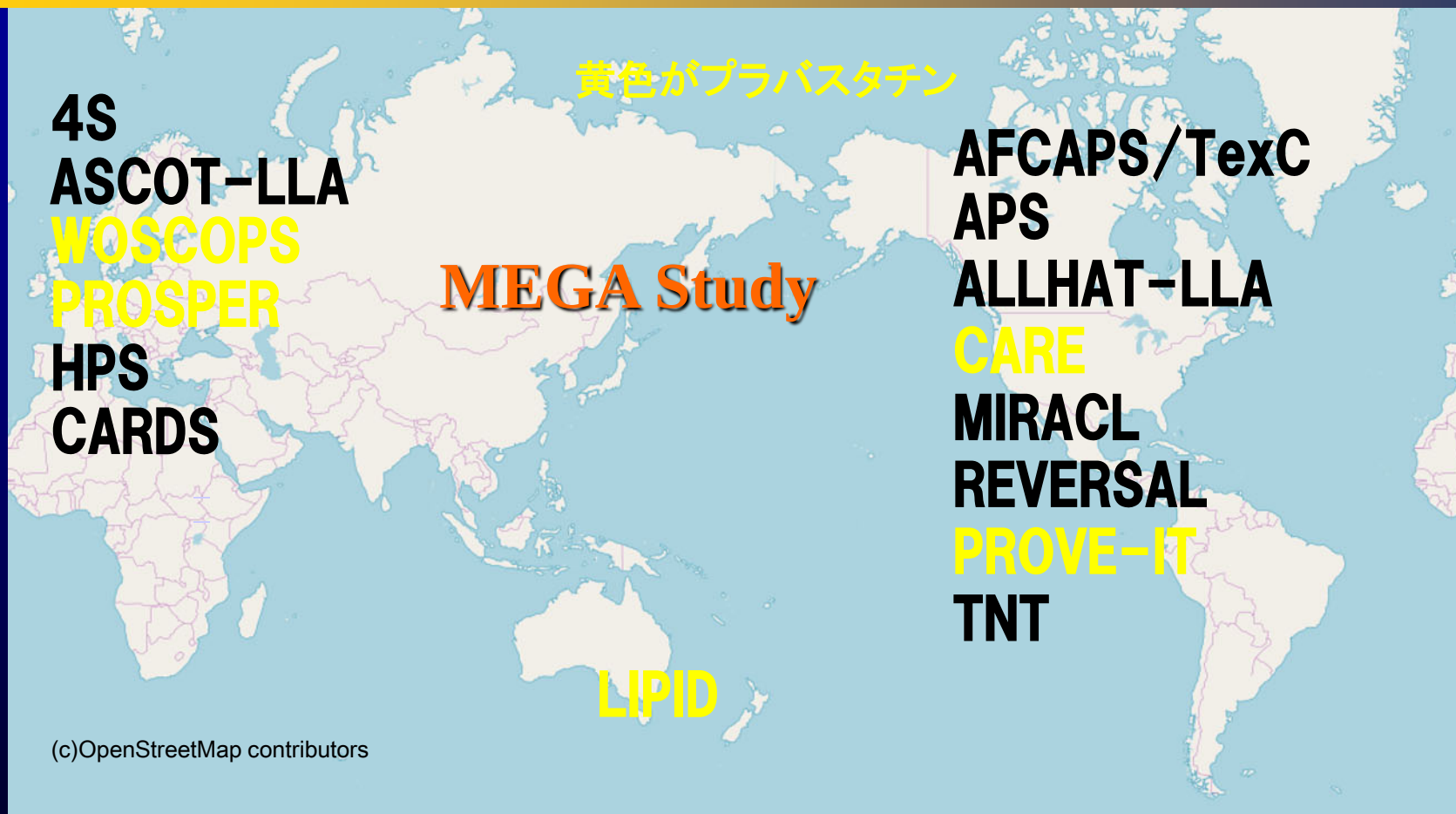
WOSCOPSの結果:日本では大きく報道されなかった

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除
しました

新聞記事

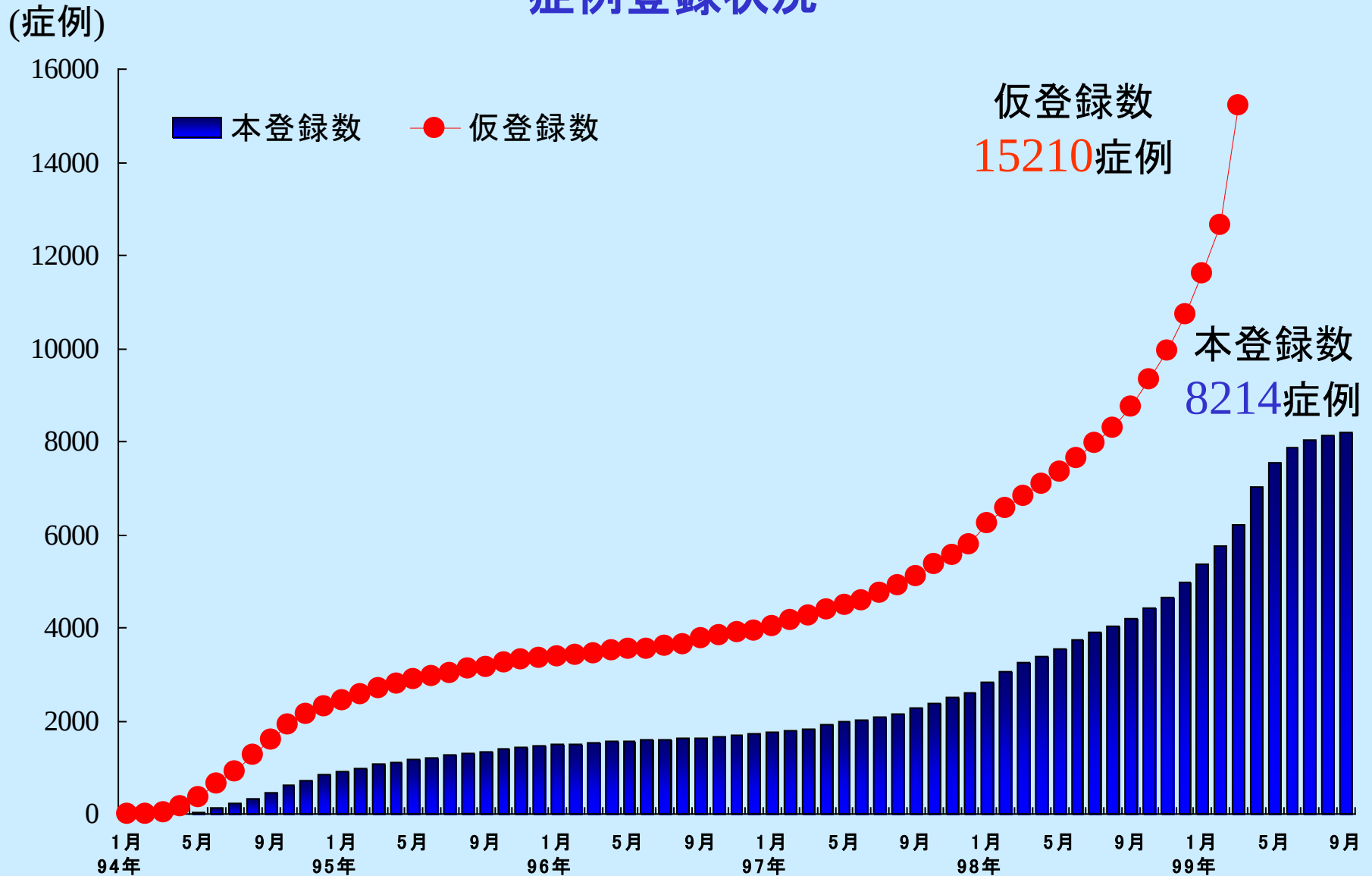
読売新聞 1995年11月22日
見出しコレステロール下げるメバ
ロチン 心臓発作の抑止も
英で臨床試験

Evidence of Prevention with Statin



極めて皮肉的だが、日本人が創ったプラバスタチンが最後に評価されたのが日本！

症例登録状況



Nakamura H et al

Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial

Lancet 368: 1155-1163, 2006 fig1を訳・加筆

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606694725?via%3Dihub>

試験フローチャート

同意取得 15,210例

規定範囲外の総コレステロール値による除外6,996例

無作為化 8,214例

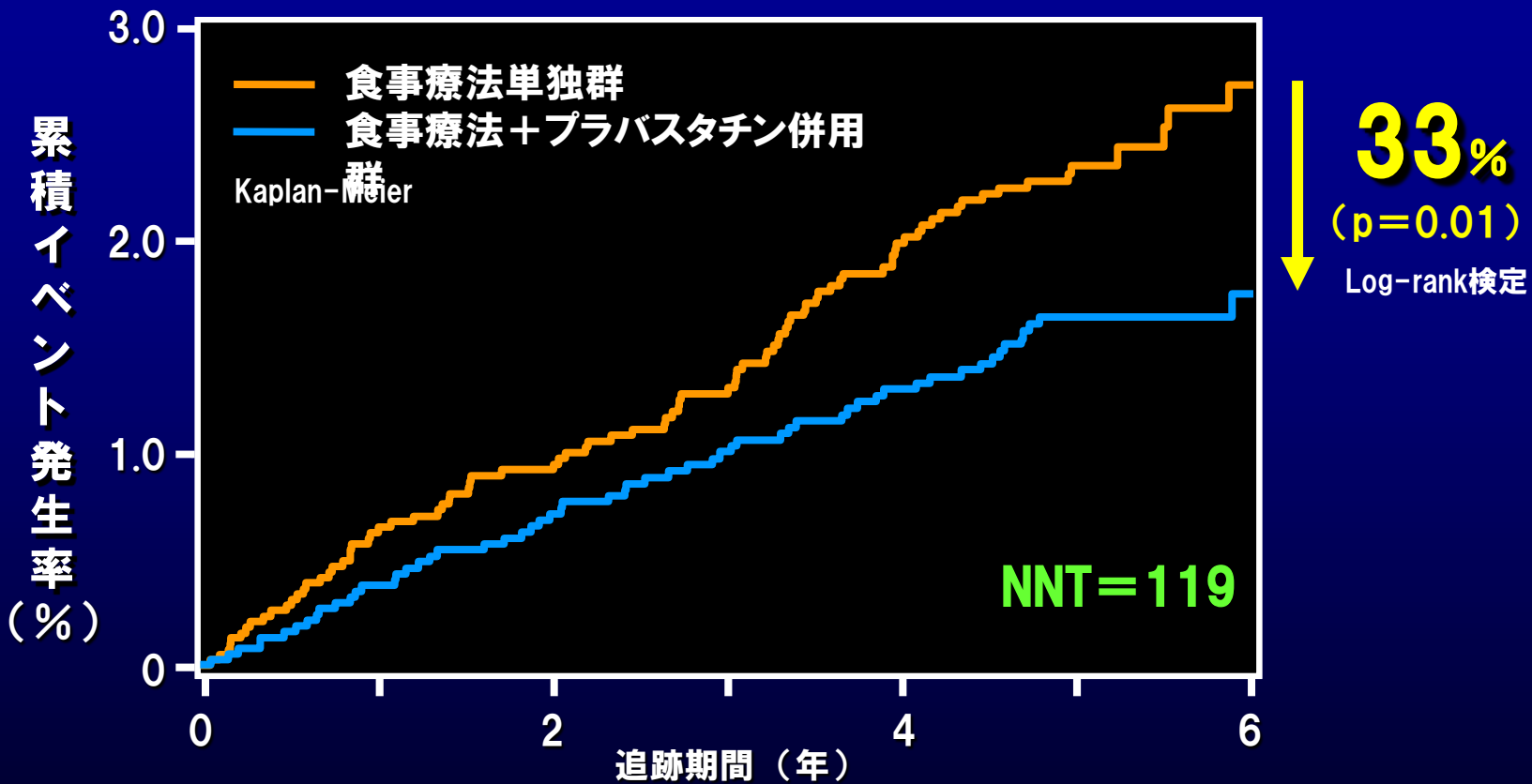
最終解析からの除外 382例
 同意撤回 94例
 除外基準違反 224例
 無作為化後のデータ欠損 64例

食事療法単独群
 (3,966例)

食事療法+メバロチン併用群
 (10~20mg/日) (3,866例)

平均追跡期間 5.3年 (1994年2月~2004年3月)

一次評価項目 -冠動脈疾患 (CHD)-



リスク症例数

食事療法単独群

3,966 3,758 3,648 3,529 3,430 2,476 830

食事療法
 +プラバスタチン併用群

3,866 3,642 3,490 3,385 3,307 2,434 859

一次評価項目

評価項目	例数 (/1,000人・年)		ハザード比 (95%信頼区間)	p値*
	食事療法 単独群 (n=3,966)	食事療法+ プラバスタチン併用群 (n=3,866)		
冠動脈疾患	101 (5.0)	66 (3.3)	 0.67 (0.49–0.91)	0.01
心筋梗塞	33 (1.6)	17 (0.9)	 0.52 (0.29–0.94)	0.03
致死性	3 (0.1)	2 (0.1)		
非致死性	30 (1.5)	16 (0.8)		
心臓死/突然死※	10 (0.5)	5 (0.2)	 0.51 (0.18–1.50)	0.21
狭心症	57 (2.8)	46 (2.3)	 0.83 (0.56–1.23)	0.35
冠動脈血行再建術	66 (3.2)	39 (2.0)	 0.60 (0.41–0.89)	0.01

*: Log-rank検定

※: 24時間以内に生じた原因不明の死亡

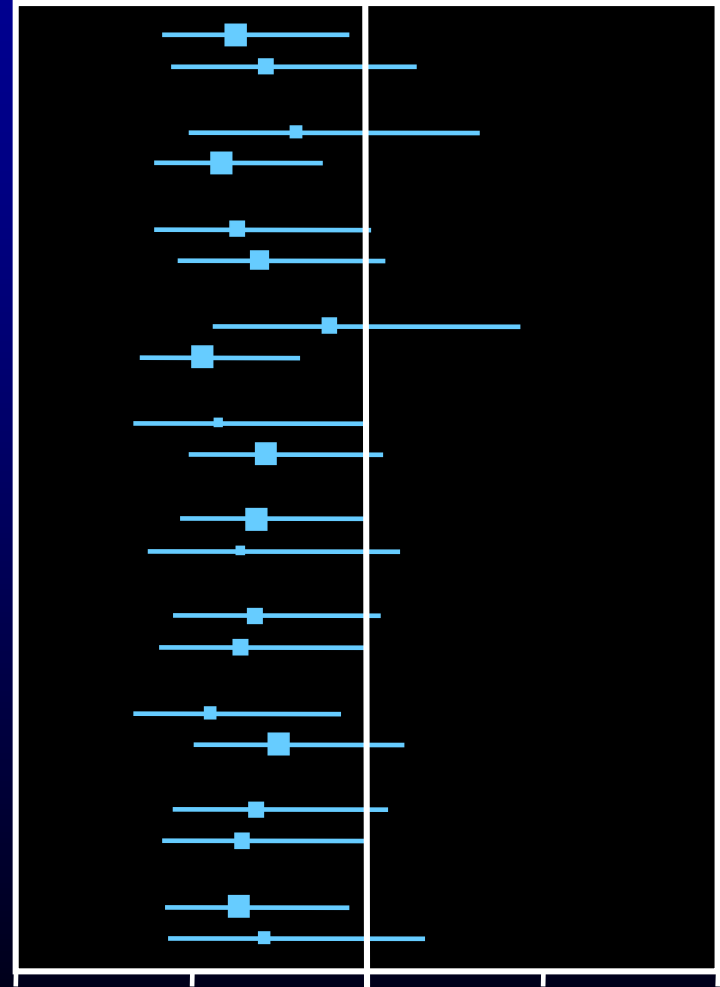
ハザード比の正方形の大きさは、イベント発生数に比例

食事療法+
プラバスタチン併用群優位

食事療法単独群優位

サブグループ解析: 冠動脈疾患の低下効果

サブグループ		ハザード比 (95%信頼区間)	食事療法+ プラバスタチン併用群優位	食事療法 単独群優位	交互作用 p値
性別	男性	0.63 (0.42-0.95)			0.71
	女性	0.71 (0.44-1.14)			
年齢	<60歳	0.81 (0.49-1.32)			0.34
	≥60歳	0.59 (0.40-0.88)			
TC	<240mg/dL	0.63 (0.39-1.01)			0.75
	≥240mg/dL	0.70 (0.46-1.05)			
LDL-C	<155mg/dL	0.90 (0.56-1.44)			0.11
	≥155mg/dL	0.54 (0.35-0.81)			
TG	<120mg/dL	0.58 (0.33-1.01)			0.53
	≥120mg/dL	0.72 (0.49-1.04)			
HDL-C	<55mg/dL	0.69 (0.47-1.01)			0.84
	≥55mg/dL	0.64 (0.38-1.10)			
糖尿病	なし	0.69 (0.45-1.05)			0.82
	あり	0.64 (0.41-1.01)			
高血圧	なし	0.56 (0.33-0.93)			0.37
	あり	0.75 (0.51-1.11)			
BMI	<24kg/m²	0.69 (0.45-1.06)			0.87
	≥24kg/m²	0.65 (0.42-1.01)			
喫煙	なし	0.64 (0.43-0.96)			0.82
	あり	0.69 (0.42-1.13)			



ハザード比の正方形の大きさは、イベント発生数に比例

・女性では1次エンドポイントで有意差が出ていない。よって女性では予防効果が確認できていない。

・1人の心筋梗塞を防ぐために何人が一定期間服用するかを示す人数(NNT)は100を超えている・・・男性にとっても服薬が実用的な予防法とはいえない。

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

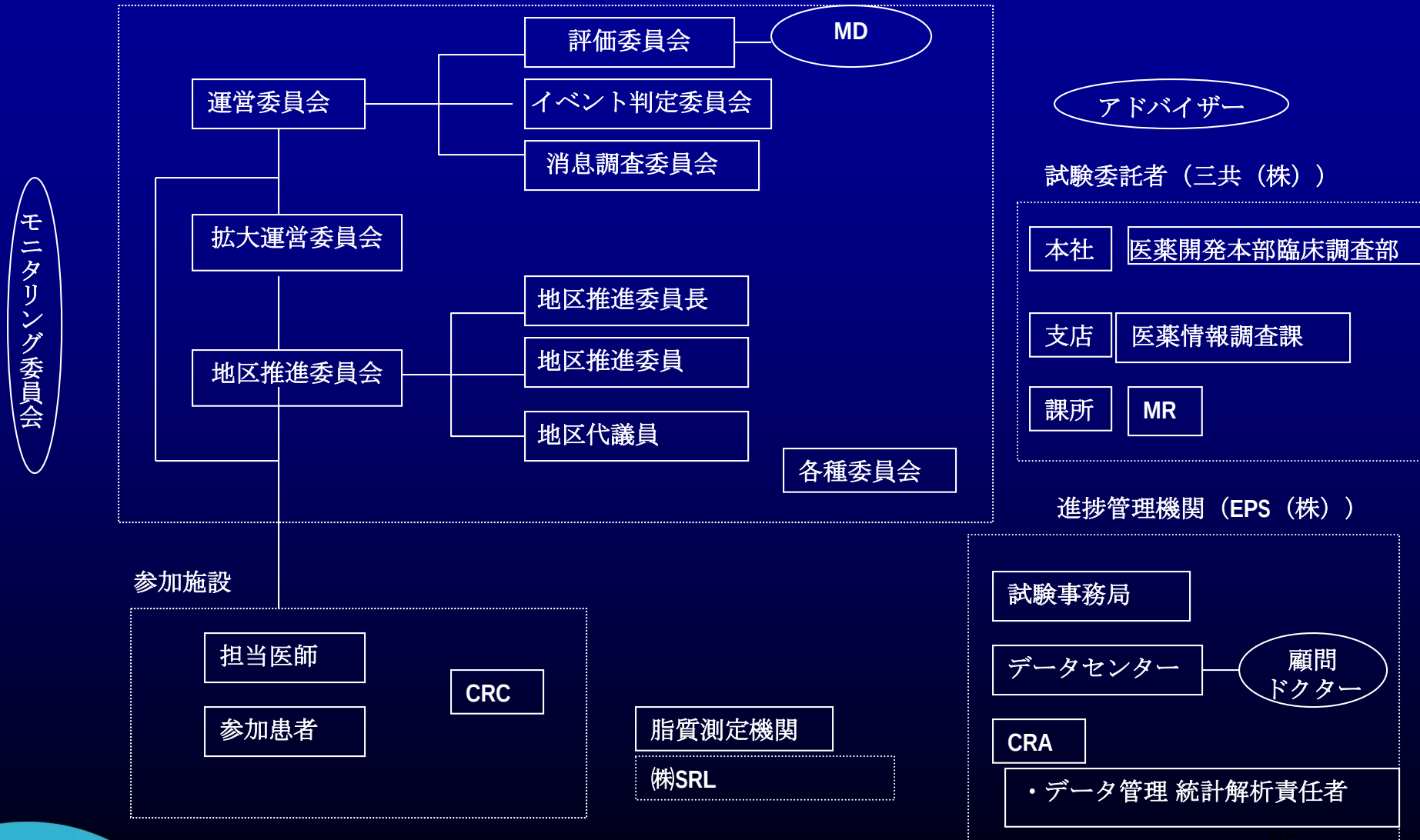
雑誌記事

『週刊朝日』2006年4月21日号
見出し: やっぱりコレステロール
低下薬は効かない?
国内初の大規模試験でわかった

MEGA Studyの意義

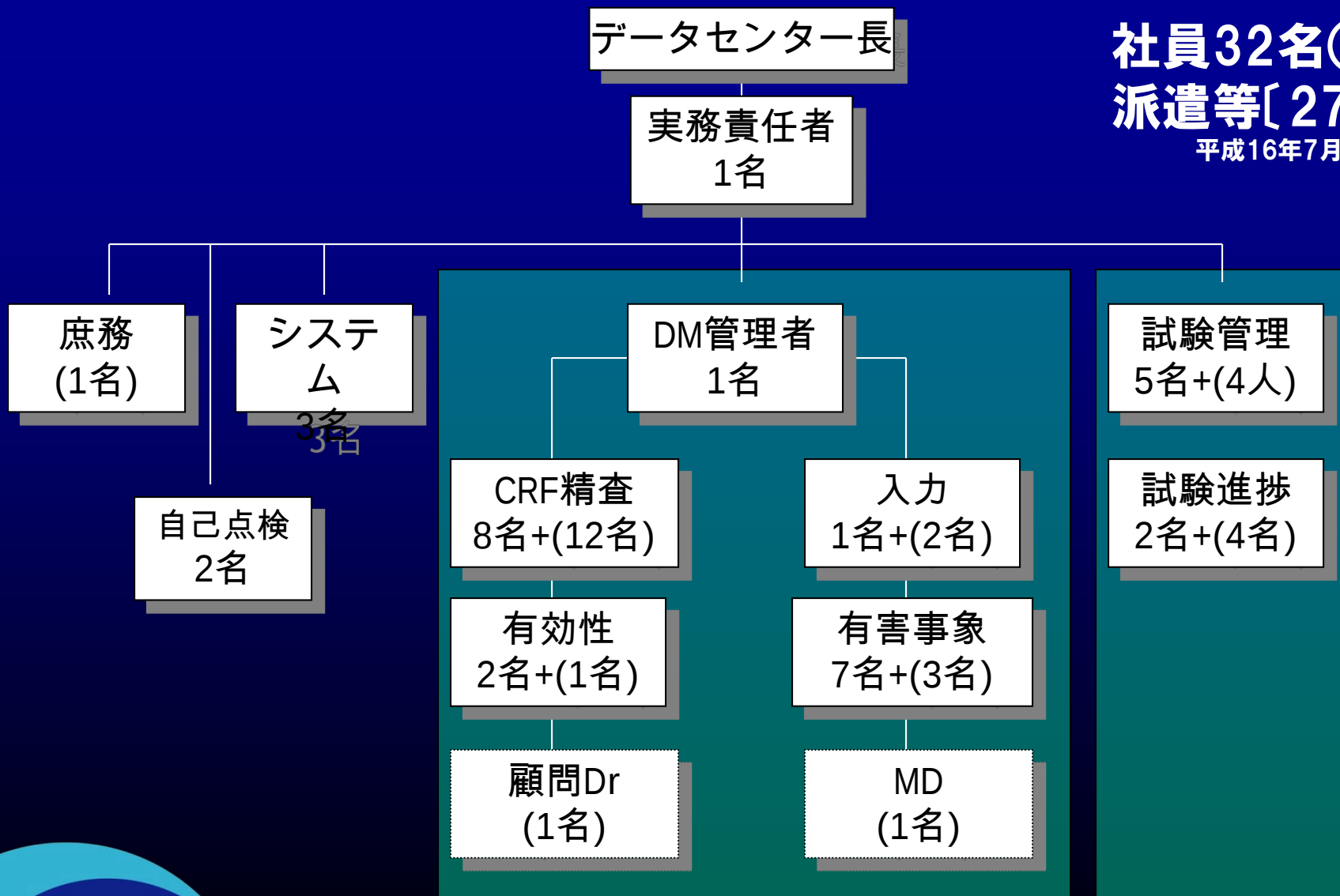
- ◆ (循環器領域でも) 日本からのエビデンス発信が可能であることを証明
- ◆ 日本人に対するプラバスタチンの効果を実践的試験の中で検証
- ◆ 臨床試験の**実施体制・品質管理**の重要性をアピール
- ◆ 日本人(アジア人)に対する用量設定の意義の強調
- ◆ 方法論開発に対する刺激
- ◆ 臨床試験結果の解釈に関する議論

MEGAの試験組織



MEGAのデータセンター

社員32名(5)
派遣等[27名]
平成16年7月



MEGAの試験事務局

社員31名(4)
派遣等[32名]
平成16年7月







研究実務の規模感

最後の紙ベースの大規模研究、現在はほとんどElectric Data Captureに移行

資料重量: 平成16年3月末日45t

パソコン数: 83台(サーバー4台含む)

プリンター: 6台(コピー複合機3台含む
うちカラープリンター2台)

コピー機: 5台(プリンター兼用2台含む、うちカラー1台)

リソグラフ: 1台

FAX: 3台

紙折機: 1台

電話回線: 15回線(FAX専用3回線含む)

その他

返却報告書枚数: 3000枚/月

FAX枚数: 1500枚/月

紙消費量: 20000枚/月

システムDB: 70MB

データDB: 188MB

臨床・疫学研究において統計でウソをつく方法

- ◆ 精度・nに言及しない
- ◆ 臨床的有意性と統計的有意性を曖昧にする
- ◆ 比較可能ではない比較を行う、適切でない比較を行う
- ◆ 平均への回帰(regression to the mean)を活用する
- ◆ 多重性を活用する
- ◆ ソフトなエンドポイントをオープン試験で評価する
- ◆ 探索的解析結果を前面に押し出す
- ◆ Treatment-by indication(交絡の一種)を無視する
- ◆ 結果で患者を選択する
- ◆ 不適切な解析手法を用いる
- ◆ 都合のよい研究のみとりあげる

前後比較で効果を云々する

ディオバン事件の本質

Precision

Bias

Publication bias

101

体重計の効果？

2015年5月26日 読売新聞

体重を継続的に量るだけで肥満が改善することが、愛知県蒲郡市の市民3240人の調査でわかった。

やせ気味だった人では、逆に体重が増えており、体重を量ることで健康意識が高まり、生活習慣が改善されたことが理由らしい。同市は2011年度の特定健診で、メタボリック症候群と判定された割合が24.7%と同県内で最も高かったことから、改善策として手軽にできる体重測定に着目。14年度に「体重測定100日チャレンジ！めざせ1万人！」を実施、市民に体重測定を呼びかけた。

約6000人の市民が参加し、このうち100日間継続的に体重を測定した男性1404人、女性1836人の計3240人を、体格指数(BMI)で肥満、普通(18.5以上25未満)、やせの3群に分けて、それぞれの群でBMIがどう変化したかを調べた。

肥満の群では、男性の平均BMIが0.12減って27.30、女性が0.27減って27.41となり、減量に効果があった。逆に、やせの群では、男性が0.37増えて17.85、女性が0.23増えて17.83となった。普通の群は横ばいだった。

調査を監修したあいち健康の森健康科学総合センター長は「体重を継続的に量ることで肥満が減ることを示した、初の大規模調査ではないか、自治体が呼びかけ、集団で実施したことも参加者の健康意識を高める効果があった」と話している。

研究の概要

- ◆ 15の小学校を二つに分け、一方にある乳酸菌飲料を飲ませ、もう一方には飲ませずに観察
- ◆ インフルエンザの発症は、飲まなかった群では166/ 694=23.9%
飲んだ群では 171/1089=15.7%
- ◆ 検定すると $\chi^2=18.7$ ($p<0.0001$)
- ◆ 「数千人規模での調査は世界でも初めて」、「明らかに摂取群が低い」、「インフルエンザ罹患リスクを低減できる可能性が示唆された」といってよいか？

研究の問題

- ◆ COIの問題（製品を製造している会社員なのにCOI無しと申告、雑誌も見逃し）
- ◆ インフルエンザの同定は学校報告（信頼性？）
- ◆ 日和見感染については信頼性がないとして重要視せず
（日和見感染の罹患期間についてコクランレビューあり）
- ◆ 罹患に影響する感染対策（手洗いなど）には言及せず（交絡要因）
- ◆ 同じ学校・クラスの児童の罹患は独立とは考えられない。相関によっては1学校（クラス）はサンプルサイズ1と同等の情報量
（クラスターランダム化の臨床試験が妥当）

臨床研究の論文の読み方

- ◆ どうすればだまされないで(質をチェックしつつ)論文を読みこむことができるか？

COI(conflict of Interest)に注意する

質の高い研究グループ・研究者は信頼して・・・

臨床試験については出版ガイドライン**CONSORT**で質チェック

疫学研究は要注意(とくに探索的解析)

最新の統計手法については統計家に聞くのが安心

質の高い雑誌は比較的安心

一流誌の審査は厳しい

プロトコル・統計解析計画書の提出も要求される

- ◆ ……となると出版の壁はますます高くなる
- ◆ さらに国民・患者に最新の成果をどう伝えるか？

統計家・メディカルライター(コミュニケーター)の関与がほぼ必須

内容

- ◆ 準備: 臨床試験とは？

- ◆ Public Health？

日本はエビデンス不足そしてエビデンスを適正に活用していない。本物の疫学者・生物統計学者の貢献が望まれる

- ◆ 歴史的俯瞰: 生物統計学と臨床研究

- ◆ 臨床試験(研究)の実施と解釈

以前(-1998)の日本の「治験」: 非劣性試験の罪
試験結果の解釈

臨床試験における不正行為(ディオバン事件)

循環器のMEGAスタディ

統計でいかにウソをつくか？

- ◆ エビデンスはどこまで必要か？そして統計学とは？

エビデンス(証拠)はどこまで必要か？

情報の氾濫の中での意思決定

証拠の評価とDissemination(普及)

レギュレタリーサイエンスとは？

人権の保護の中での研究の必要性

常にランダム化試験が必要か？

Are randomized trials always necessary?

ある悲劇

疾患“X”の被害

海軍 5000人

year X 1929 (death: 51)

X+1 1236 (49)

<---- 食事制度の変革

X+2 718 (8)

陸軍および権威者の反論：単なる統計であり学問的根拠は無い。流行の偶然に過ぎない。

陸軍のY戦争による戦死者 977人 疾患Xによる死亡者3944人
(海軍の死亡者 1人)

食事制度改革は1882、鈴木梅太郎によるオリザニン発見1910、脚気調査会廃止1924
日露戦争での戦死者5.5万人・脚気死3万(海軍患者は87名)

108

栄養疫学者としての高木の偉大な業績

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像
を削除しました

書籍の表紙
吉村昭『白い航跡』（講談
社、初版1991年）

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除し
ました

映画のポスター
第44回科学技術映像祭 医学部門
最優秀作品／文部科学大臣賞受賞
南日本放送開局50周年記念番組
大いなる航海 軍医 高木兼寛の
280日（2003年）
ライフサイエンス出版株式会社
http://www.lifescience.co.jp/films/index_films03.html

メタアナリシス Metaanalysis, Overview

- ◆ 複数の独立した研究の統計的併合: 臨床研究、疫学研究
- ◆ 単に数を増やすのではなく相対的な差を併合
- ◆ 重要な、しかし1研究では検証できない小さな効果
- ◆ サブグループ解析
- ◆ いかにして出版バイアスを避けるか?
- ◆ 個々の研究の質をどう評価するか?

(Chalmers and Altman(1995) *Systematic Review*, BMJ)

臨床研究メタアナリシスの嚆矢 Lancet1992;339: 1-15.

乳がん補助療法

Tamoxifen・卵巣摘出・
多剤化学療法の延命効果
Tamoxifen投与年数

Petoの執念

5年毎の再解析
研究者は競ってデータ提供
標準治療の発信

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました

リチャード・ペトの画像

著作権等の都合により、ここに挿入されていた画像を削除しました

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS'
COLLABORATIVE GROUP" Systemic
treatment of early breast cancer by
hormonal, cytotoxic, or immune therapy:
133 randomised trials involving 31 000
recurrences and 24 000 deaths among 75
000 women"

Lancet1992;339: 1-15

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/014067369290139T?via%3Dihub>

タモキシフェンの再発予防効果 Lancet1992;339: 1-15.

タモキシフェンは
乳癌再発率を20-40%減らす！

解析は、いわゆる
Cochran-Mantel-Haenszel法

研究を層

O: 観測イベント

E: 期待イベント(帰無仮説下)

O-Eの分散V

$\Sigma(O-E)/\Sigma V$ でlog-hazard推定
(比例ハザードモデルのスコア法)

統合結果の検定: $(\Sigma(O-E))^2/\Sigma V \sim \chi^2_1$

一様性の検定による一般化可能性検討

著作権等の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました

乳癌再発防止薬の効果に関する表

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS'
COLLABORATIVE GROUP"Systemic
treatment of early breast cancer by
hormonal, cytotoxic, or immune therapy:
133 randomised trials involving 31 000
recurrences and 24 000 deaths among
75 000 women"

Lancet1992 ; 339: 1-15

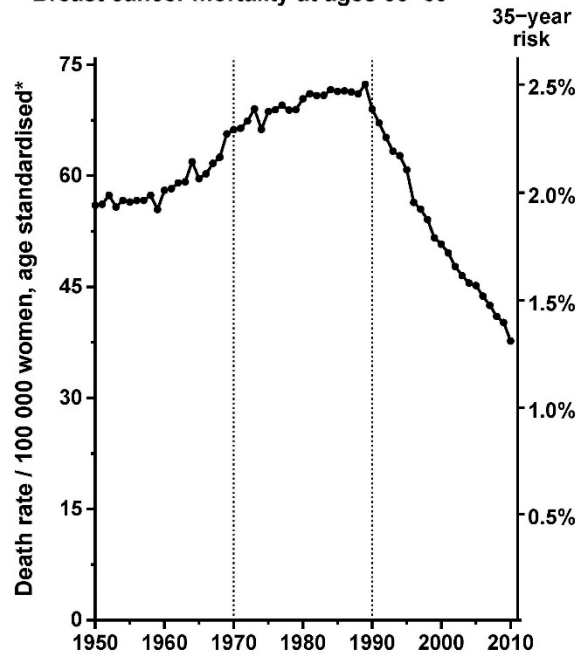
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067369290139T?via=ihub>
p8 fig4

英国

イタリア

日本

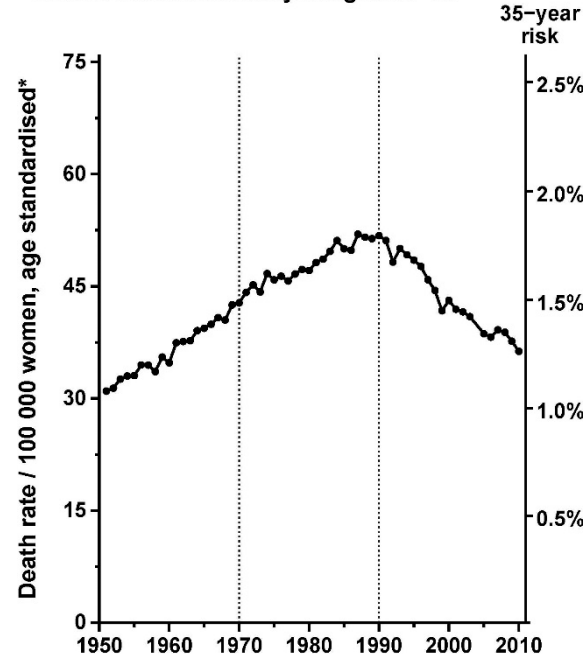
UNITED KINGDOM 1950–2010:
Breast cancer mortality at ages 35–69



*Mean of annual rates in the seven component 5-year age groups

Source: WHO mortality & UN population estimates

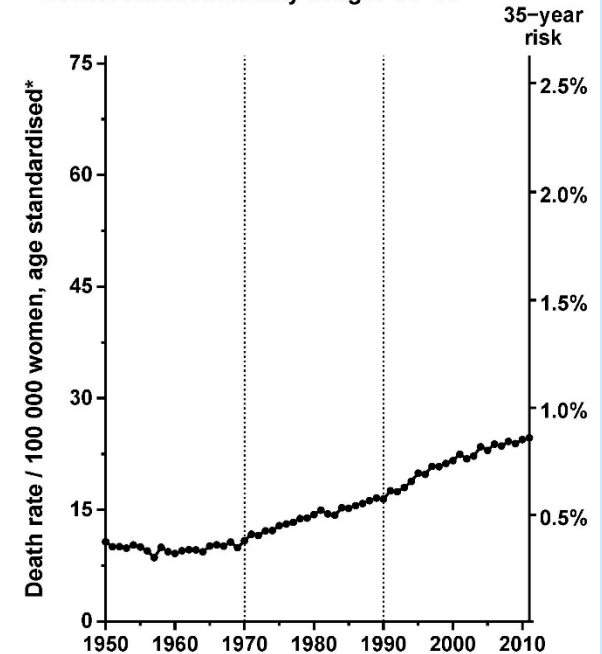
ITALY 1951–2010:
Breast cancer mortality at ages 35–69



*Mean of annual rates in the seven component 5-year age groups

Source: WHO mortality & UN population estimates

JAPAN 1950–2011:
Breast cancer mortality at ages 35–69



*Mean of annual rates in the seven component 5-year age groups

Source: WHO mortality & UN population estimates

©WHO

乳癌死亡率の年次変化

欧米における死亡率低下は検診普及と初期治療の成績向上(とくにタモキシフェンと化学療法)によるとされる。知識の普及の影響は大きい。

まとめとして

日本でのPublic Healthのコンテキストの中で

エビデンスはどこまで必要か？

日本ではそもそも不足

情報の氾濫の中での意思決定

保健行政への適切な反映がなされているか？

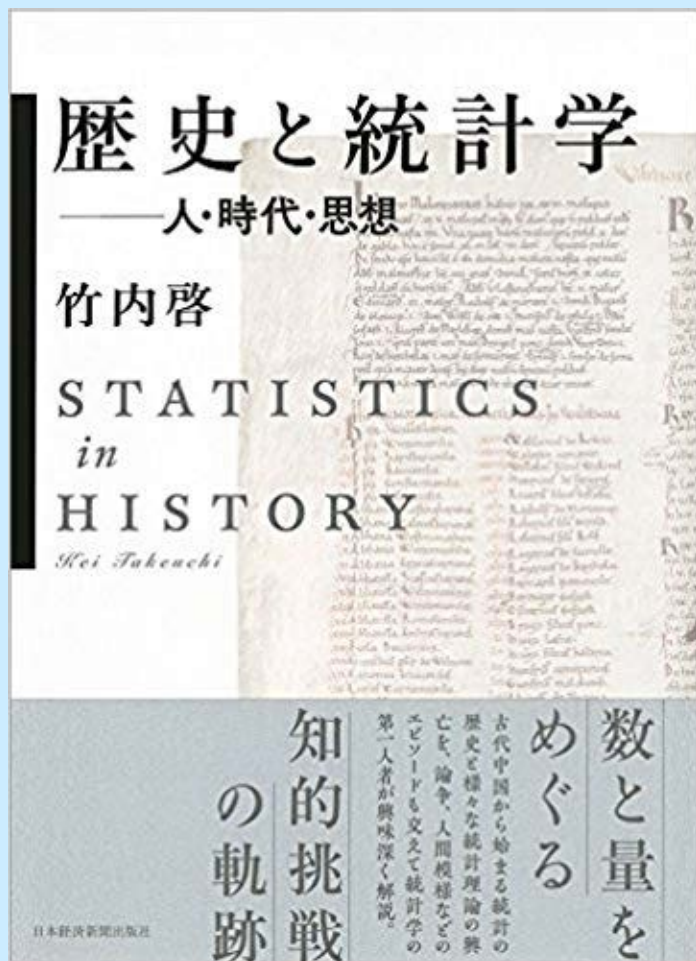
エビデンスの評価とDissemination

未熟なメディアの現状でどう国民啓発するか？

レギュレタリーサイエンスとは？

人権の保護の中での研究の必要性

まともな研究(費)が少なすぎる



竹内啓『歴史と統計学 人・時代・思想』(日本経済新聞社、2018年)

竹内啓

1933-

天才数理統計学者、
経済学者、科学史家
大橋の先生の一人

統計学とは不思議な学問であると思う。
どんな学問であってもその発達には一定の経路
があって、後の時代には前の時代を引き継いで
いくものである。・・・統計学の歴史を眺めると、
そこに一定の論理を見出すことは困難である
ように思われる。・・・

外に問題があって、この問題を解決するための
方法論がとりあえず発展し、後で理論的精緻化が
行われる。(大橋の解釈)