

臨床試験実習「カフェインの薬理効果」で情報バイアスを体験する

2011年3月5日
千葉科学大学薬学部
瀧澤 毅

薬学統計教育の達成目標

臨床試験論文を評価できる

- 瀧澤:第2回統計教育の方法論ワークショップ

臨床試験

- 薬が患者さんにホントに効いて安全なのかのエビデンス(科学的根拠)を提供
- ヒトを対象とする試験なので、ばらつき大・バイアス多
- 実験計画と実施、結果の評価に統計的推理力が役立つ
- 臨床試験論文からエビデンスを評価するのに統計的推理力が役立つ

臨床試験論文の評価

薬理効果の大きさの評価

- 統計量の違いとばらつきとの比較
- 偶然か?意味のある違いか?
- 大きさの推定と医学的評価

バイアスの評価

- 情報バイアス
- 選択バイアス

1年次後期「統計学」2単位

瀧澤:第5回統計教育の方法論ワークショップ2009

高校数学A「場合の数から確率を求める」例題

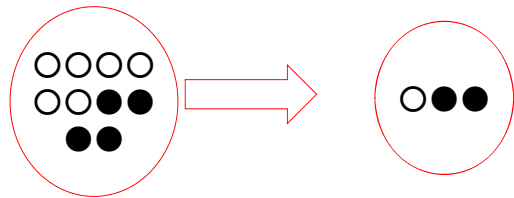
プラセボ対照ランダム化比較試験の類似性

統計量の違いが偶然起きる確率とバイアス

「場合の数から確率を求める」例題

例題

色以外では区別がつかない白玉6個と黒玉4個を1つの袋に入れ、よくかき混ぜ、3個玉を同時に取り出すとき、白玉1個、黒玉2個がでる確率を求めよ(数研出版、数学A、2006)



プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験

例 インフルエンザ予防臨床試験

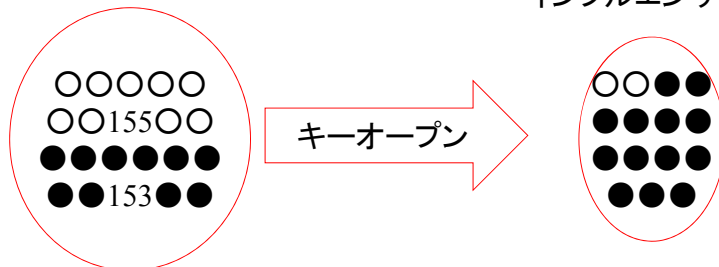
	発症あり	発症せず	計	発症率
プラセボ	13	140	153	8.5%
タミフル	2	153	155	1.3%

インフルエンザ流行期に プラセボ錠またはタミフル錠 1日1回42日間服用(柏木 他:感染症学雑誌、2000)

場合の数の確率の計算

- 白玉:タミフル服用被験者
- 黒玉:プラセボ服用被験者

インフルエンザ発症



バイアスを回避するための実験 計画上の技法

場合の数と確率の例題	バイアス	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
色以外では区別がつかない	情報バイアス	プラセボ対照
色を見ないで取り出す	情報バイアス	二重盲検
よくかき混ぜる	選択バイアス	ランダム割り付け

応用薬理実習「カフェインの薬理効果」

ランダム割り付け

割り付けは盲検

カフェイン入り
コーヒー群

作業

コーヒー
飲用

作業

作業効率向上

を比較

カフェイン入り
コーヒー群

カフェインレス
コーヒー群

個人差によるばらつきが
大きく、薬理効果が
はっきりしない

カフェインレス
コーヒー群

9

応用薬理実習「カフェインの薬理効果」

ランダム割り付け

作業効率向上

カフェイン入り
コーヒー群

割り付けを盲検化した試験と
盲検化しない試験を実施
結果を比較

を比較

カフェイン入り
コーヒー群

作業

コーヒー
飲用

作業

カフェインレス
コーヒー群

カフェインレス
コーヒー群

10

情報バイアスを体験

- 新薬の臨床試験で、効き目があると思われる薬物の効果を、その薬物を服用したか、しないかで比較すると、効かない薬も効くという結果になる



11

2.1 参加者

- 2010年10月20日 盲検なしランダム化比較試験
- 2010年11月5日 二重盲検ランダム化比較試験
- 試験参加者
 - 3年次応用薬理実習履修生で試験に参加を希望する学生
 - 試験に不参加でも実習は履修できる
 - 参加者から インフォームド コンセント
 - 被験者番号を付与
 - 前日17:00からカフェイン飲料禁止

12

暗算作業と正解数の報告

クレペリン用紙の
隣合う数字を加算
加算値の下2桁の数字を記入

```

8 7 5 6 4 2 1 8 6 0 9
5 2 1 0 6 3
8 3 4 6 1 2 9 4 6 3 2
1 7 0 7 3 1 3 0 9 5
9 7 5 6 6 3 2 1 9 8 6
6 2 1 2 9 5 3 0
7 5 6 0 9 3 2 5 4 1 6
2 1 6 9 2 5 7 9 5
  
```

第6サイクル終了後、クレペリン用紙を交換
正解数を求める
3つの正解数の中央値を報告用紙に記入

2.6 薬理効果の評価

主観的評価

- 休憩時間のコーヒー飲用がそのあとの作業効率向上に有効であったか？

客観的評価

- 暗算正解数の差
- 心拍数の差

2.7 非識別性の確認

二重盲検ランダム化比較試験の被験者

コーヒー飲用後、
カフェインの有無を推測
報告用紙に記入



2.8 報告書の回収と統計処理

- 集計作業(応用薬理研究室教員)
- 統計検定計算(学生:統計教育担当教員)
 - 非識別性の確認 McNemarの検定
- 主観的評価
 - 2x2分割表の χ^2 検定
- 客観的評価
 - 正解数の差 2群の平均値の差のt検定
 - 心拍数の差 2群の平均値の差のt検定

2.9 合同検討会

- 2つの試験終了後
- 臨床試験論文の評価(1年次「統計学」)の復習
- 非盲検比較と盲検比較の試験結果を発表
- 考察
- レポート提出

3 結果

二重盲検比較のカフェイン識別性

	予想(-)	予想(+)	計
カフェイン(-)	20	12	32
カフェイン(+)	18	15	33

識別率=54%(35/65) p=0.36

主観的評価

非盲検比較のコーヒー摂取の有効性の評価

	無効	有効	計	有効率
カフェイン(-)	25	15	40	38%
カフェイン(+)	14	27	41	66%

p=0.015

二重盲検比較のコーヒー摂取の有効性の評価

	無効	有効	計	有効率
カフェイン(-)	20	12	32	38%
カフェイン(+)	16	17	33	52%

p=0.32

客観的評価

非盲検比較の暗算正解数の差

	例数	平均	標準偏差
カフェイン(-)	40	3.40	3.63
カフェイン(+)	41	4.59	4.33

p=0.18

二重盲検比較の暗算正解数の差

	例数	平均	標準偏差
カフェイン(-)	32	4.45	3.31
カフェイン(+)	33	4.95	3.95

p=0.058

客観的評価

非盲検比較の心拍数の差

	例数	平均	標準偏差
カフェイン(-)	40	-1.70	8.26
カフェイン(+)	41	-0.83	10.17

p=0.67

二重盲検比較の心拍数の差

	例数	平均	標準偏差
カフェイン(-)	32	2.79	19.27
カフェイン(+)	33	-2.30	17.63

p=0.27

25

結果のまとめ

主観的評価

- 非盲検比較ではカフェインの有効性は確認されたが、二重盲検比較では確認されなかった

客観的評価

- 非盲検比較でも二重盲検比較でもカフェインの効果は確認されなかった

26

4. 考察

カフェインには覚醒作用があると事前に言われ、自分はカフェイン入りコーヒーだったので、暗示にかかった。

二重盲検なしで主観的評価が有効となったのは心理的なもの、客観的に評価するとホントは有効でない

二重盲検なしで主観的評価が有効となったのはプラセボ効果、客観的に評価するとプラセボ効果はない

27

バイオスタティスティクスの授業

- 4年次後期1単位
 - 生物統計学の臨床試験への応用
- 3年次後期臨床試験実習の結果を例示
 - 薬理効果の大きさの統計的評価
 - 臨床試験に潜むバイアス
- 臨床試験論文のエビデンスの評価

28

客観的評価

- 客観的評価では二重盲検しないこともある
- PROBE
 - Prospective Randomized Open-Blinded label Endpoint
 - 被験者や試験担当医師は非盲検
 - 最終評価医師だけを盲検化

5.結論

カフェイン入りコーヒーとカフェインレスコーヒーを用いて二重盲検ランダム化比較と二重盲検なしランダム化比較で臨床試験を擬似体験する実習は臨床試験に潜むバイアスの理解,さらに臨床試験論文のエビデンスを評価に役立つ

