PAS Kara News（178）

平成 28 年 10 月 12 日
企画編集：足立博一
www.adachipas.com

実薬とプラセボの間に

先日、私が以前に勤務していた民間病院の薬剤師と保険薬局の薬剤師の合同学習会で「新薬評価」について講義をしました。特にその道の専門家でもないので大学病院時代のＤＩ室勤務の経験と民間病院時代の新薬評価の経験に、その後に加えた経験値を総動員しながらの冷や汗かきながらの講義でした。

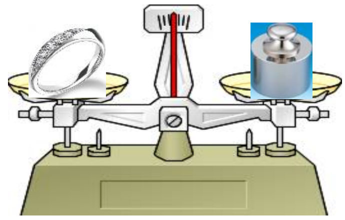
その際に出た質問に次のようなものがありました。「治験のデータで実薬群のデータとプラセボ群のデータの比較がありますが、**比較１：実薬群とプラセボ群の各々の治験開始時と治験終了時の差（ベースラインとの差）を求めてから実薬群とプラセボ群の差を求める**のと、**比較２：治験終了時の実薬群データとプラセボ群データの差を求める**のと、どれだけ違いがあるのですか？」

その場では概念的な説明をしたのですが、もっと数値的な回答をした方が説得力があるかと思い再回答しました。今回のニュースはこの辺りの話になります。

さて実薬とプラセボの話をする前に前座的なお話を一つしておきます。

１）金の指輪とプラチナの指輪の重さをはかる

今から高額な二つの指輪の重さを上皿てんびんと分銅を使ってはかろうと思います。　上皿てんびんは分かりますね？こんな感じです☛



①測定法１

まず金の指輪を左皿に乗せて、右皿に分銅を乗せて指輪の重さを量ります。それを W1 とします。次にプラチナの指輪を左皿に乗せて、同様に重さを量ると W2 になりました。あっさり二つの指輪の重さが分かってしまいました！しかし、こういう測定には誤差がつきものなので、０を平均値としたある正規分布 $N(0, \sigma^2)$から偶然に選び出された**標準偏差ε**が生じます。すると実際の指輪の重さは各々次のようになります(ε は各々任意の値をとります)。

金の指輪＝W1＋ε　　　　**プラチナの指輪＝W2＋ε**

②測定法２

今度の方法では、まず金の指輪とプラチナの指輪を二つとも左皿に乗せます。そして右皿に分銅を乗せて二つの指輪の重さを測定します。この重さを W3 とします。

次に金の指輪を左皿に、プラチナの指輪を右皿に乗せて、軽い方に分銅W4 を乗せて釣り合わせます。その結果がたとえば次のようになったとします。

金の指輪＋プラチナの指輪＝W3　　　　金の指輪＝プラチナの指輪＋W4

ここで一手間かけます。この連立方程式を解くのです。すると次のように指輪の重さが求まります。

金の指輪＝(W3+W4)/2　　　　**プラチナの指輪=(W3 - W4)/2**

③さて問題です。測定法１と測定法２ではどちらが正確な重さを反映しているでしょうか？

測定法２でも実は $N(0, \sigma^2)$から偶然選ばれた**標準偏差 ε が付きまとう**ので次のようになります。

金の指輪＋プラチナの指輪＝W3＋ ε　　　金の指輪＝プラチナの指輪＋W4＋ ε

連立方程式を解く過程で各々の ε を足したり引いたりしますが正規分布の**加法性の原理**により $N(0, \sigma^2)$から取り出した ε の和も差も $N(0, 2\sigma^2)$の分布から取り出された値になるので以下の重さになります。

金の指輪＝(W3+W4)/2+(ε + ε)/2=(W3+W4)/2+$\sqrt{2}$ ε /2=**(W3+W4)/2+ε/$\sqrt{2}$**

プラチナの指輪＝(W3 ‐ W4)/2+(ε + ε)/2=**(W3+W4)/2+ε/$\sqrt{2}$**

☛ここの式は分かりにくいかもしれませんが、こういうものだと納得して頂くとして・・・

結局、測定法２での誤差は**「ε/$\sqrt{2}$」**となり測定法１の**「ε」**よりも小さくなっています。

どこが違うかというと測定法１では金とプラチナの重さの情報が１回ずつの測定にしか反映されていないのに対して測定法２では金とプラチナの情報が２回の測定すべてに反映されています。何が言いたいかというと**情報量の多さ**がより**誤差を少なくする**ということです(「大村平著；統計のはなし」より)。

２）実薬とプラセボの差

本題に入りますが、下記のような二重盲検試験を実施したとします。

【試験方法】

糖尿病薬Ａ薬の効果を調べるためにプラセボとの二重盲検試験を実施します。評価は HbA1c(以下A1c)の変化量を利用します。無作為にＡ薬を服用する群(A 群)とプラセボを服用する群(P 群)に患者を分けて、開始時(0 週時：ベースライン)の A1c とＸ週後(Ｘ週時)の A1c を比較することにします。

【試験結果】

下記のようになったとします(ちなみに下線を付けたのには意味があります)。

	Ａ群	**Ｐ群**
０週時の A1c	Ao	Po
Ｘ週時の A1c	Ax	Px

この結果からΔA＝Ax－Ao(ﾍﾞｰｽﾗｲﾝとの差)とΔP＝Px－Po(同様)を求めてＡ群とＰ群を比較します。この結果自体は信じるしかないのですが、比較方法の違いを知るためにもうひとひねりします。

【ここでもうひとひねり】

もともと無作為に A 群と P 群に分けたはずなのですが、それにも関わらず**各群から分離できない固有の未知の変動要因**(我々凡人には分からない神のみぞ知る値)があったとします。**各群に付きまとう**変動要因をＡ群はα、Ｐ群はβとすると上の表はそれらの変動要因が込み込みになった値になっていますので、Ao、Ax、Po、Px を真実の値としますと実際には下記の二重枠内のようになります。

（ここで Ao＝Ao＋α、Po＝Po＋β　・・・以下同様）

	Ａ群	**Ｐ群**	**Ａ群－Ｐ群**
０週時の A1c	Ao＋α	Po＋β	
Ｘ週時の A1c	Ax＋α	Px＋β	**比較２**：(Ax - Px)+(α＋β)
Ｘ週－０週	Ax - Ao	Px - Po	**比較１**：(Ax - Px) - (Ao - Po)

【二つの比較方法の違い】

この段階で最初の問題、**比較１**と**比較２**の違いを見てみましょう。

比較１：ベースラインからの差を考慮してＡ群とＰ群を比較した時

・Ａ群のベースラインとの差　　　　(Ax＋α）－（Ao＋α）＝Ax－Ao

・Ｐ群のベースラインとの差　　　　(Px＋β）－（Po＋β）＝Ｐx－Po

・Ａ群とＰ群のベースラインを考慮した上での差

(Ax－Ao）－（Px－Po)　・・・・・＞変動要因の項目は相殺されている

比較２．Ｘ週後のＡ群とＰ群の値でのみ比較した時

αとβは＋か－か分からないので＋としても何の問題もありません。

・Ａ群とＰ群の差

（Ax＋α）－（Px＋β）＝（Ax－Px）＋（**α＋β**）・・＞変動要因の項目が**相殺されない**

☛比較１は**実際に測定した値のみ**で成立していますが、比較２は**未知の数値**が消えていません。つまり**より真実に近い値**を求めるならば情報量が比較２より二つ(Ao と Po)多い**比較１**で考えましょうとなります。

【結論】

金の指輪とプラチナの指輪の比較の時と同様に情報量の多い方がより精度が高くなることが分かります。また同じ手間をかける実験ならより情報量を得られる実験方法を選択するという姿勢が大切だということにもなります。

（終わり）