

# 医療統計学特論

## 臨床研究概論2

---



創域理工学部

Faculty of Science and Technology

東京理科大学  
創域理工学部情報計算科学科  
安藤宗司

---

2024年4月24日

# Contents

---

- 臨床研究をデザインするとは
- 代表的な臨床試験デザイン
  - 並行群間試験, クロスオーバー試験
  - エンリッチメントデザイン
  - 優越性試験, 非劣性試験
- 盲検化とランダム化

## — 本日のGoal —

臨床試験のデザインを理解し,  
試験計画の手順を説明できるようになる

# 臨床研究をデザインするとは

---

- 研究の目的に則した  
対象集団，対象治療，用法・用量，アウトカム，  
解析方法，症例数  
などを検討（決定）すること
- 各研究目的に適したデザインが存在する
  - 実際には，実施可能性なども検討する必要がある，  
理想通りには進まないことも...

# First step

---

## □ Clinical Question（臨床上の疑問）を洗い出す

- 臨床上の疑問を抽象的なものから具体化する

## □ PICO/PECO

- P: patient（どんな患者集団に対して）
- I/E: intervention/Exposure（どんな介入を行うと）
- C: comparison（他の治療と比べて）
- O: outcome（結果はどうなるのか？）

# 具体例

---

## □ PICO/PECO

- P: patient (どんな患者集団に対して)
- I/E: intervention/Exposure (どんな介入を行うと)
- C: comparison (他の治療と比べて)
- O: outcome (結果はどうなるのか?)

## □ 例えば...高血圧患者に運動療法をすることで血圧が下がるかを知りたい

- P: 高血圧患者に
- I/E: 運動療法を行うと
- C: 行わなかった場合と比べて
- O: 血圧が下がるのか?

# 更なる臨床上の疑問の定式化

---

## □ PICO/PECO

- P: patient (どんな患者集団に対して)
- I/E: intervention/Exposure (どんな介入を行うと)
- C: comparison (他の治療と比べて)
- O: outcome (結果はどうなるのか?)
  - Endpoint (何が)
  - Change (どのように変化するか)
  - Analysis (どのような統計解析手法を用いて)
  - Report (何を報告するか)

## □ PICECAR/PECECAR

# 統計家の必要性

---

- 実際にデザインする際は，様々な制約がある
  - 費用，リソース
- 様々な制約下で，研究目的を達成するための最適なデザイン設計が求められている
  - 制約がなく，簡単なデザインであれば臨床家だけで対応可能
  - そうでない場合，統計家が必要となる
- 最適なデザイン設計とは？
  - 正当性，妥当性を失うことなく，研究目的を達成するデザインを構築できるか

# 正当性，妥当性の担保

---

## □ 正当性

- 統計的推測（検定，推定）
- 異なる研究結果の一貫性
- バイアスの最小化

## □ 妥当性

- 各専門領域で納得される結果を提供すること
- 仮説，統計解析等の計画



# 代表的な臨床試験デザイン

---

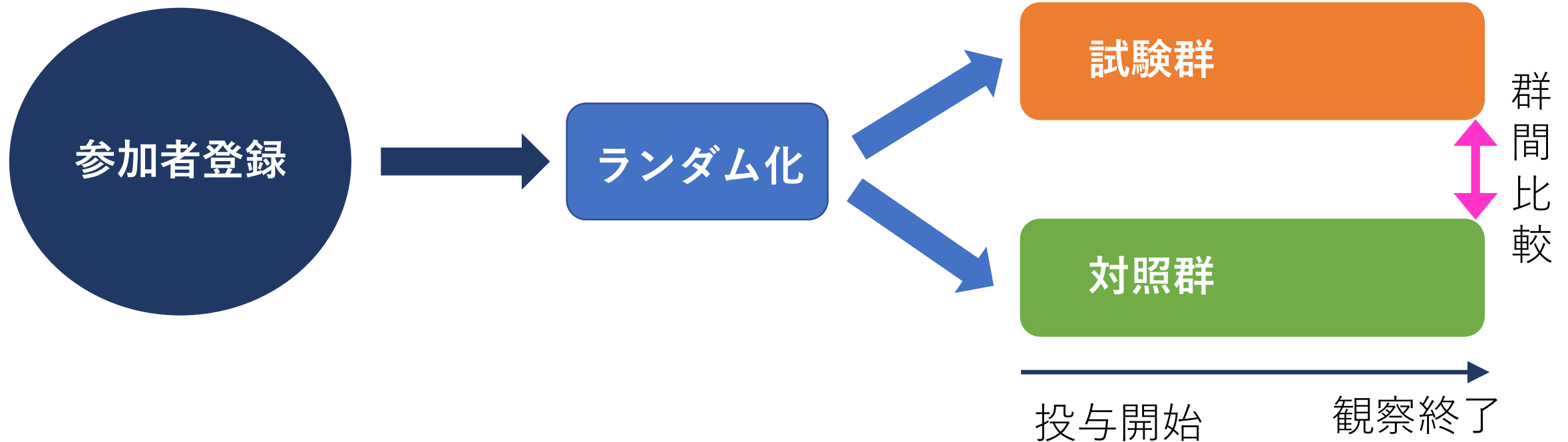
- 並行群間比較試験, クロスオーバー試験
- エンリッチメントデザイン
- 優越性試験, 非劣性試験

# 並行群間比較試験の模式図

□ 簡単のために2群のみ

試験開始

試験終了



# 対照群の必要性

---

- 試験薬により患者に起こった結果と疾患の自然の進行、その他の要因により引き起こされた結果を区別できるようにする必要がある
  
- 試験薬の有効性の評価
  - 試験薬の効果により治った
  - 試験薬の効果ではなく、自然に治った
  
- 試験薬を投与した状態と対照薬を投与した状態を比較する必要がある
  - 有効成分を含まない偽薬（プラセボ）との比較
  - 標準的な治療薬との比較

# ランダム化の必要性

---

## □ ランダム化

- 集団をランダムに試験の対象とする各治療に割り当てる

## □ 利点

- 割り当てられた治療以外は集団としてみたとき、  
条件は同じと想定可能
  - 実際には、有限集団なので必ず条件が同じになる保証はない
  - 交絡が生じる可能性はある
- 群間比較における差は治療による差

# 並行群間比較試験の特徴

---

## クロスオーバー試験と比較して

### □ 長所

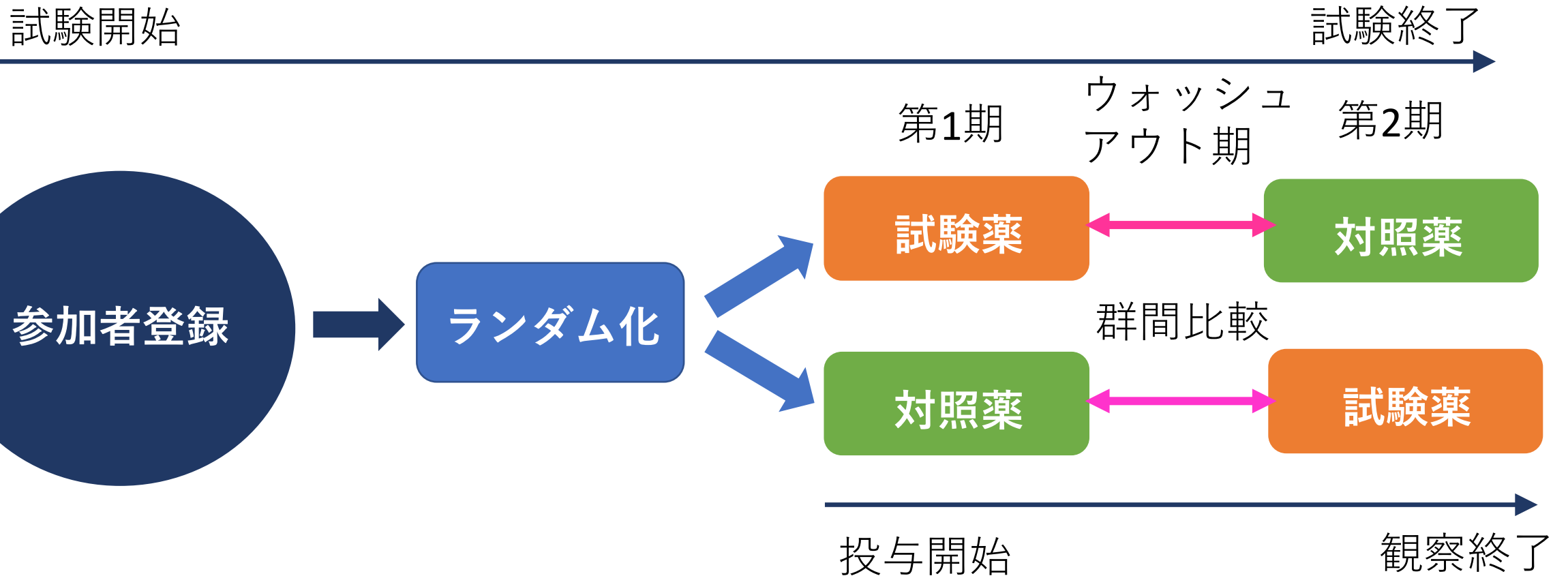
- 仮定が少なく，試験を実施しやすい
- 試験期間が短い
- 参加者の中止による影響が比較的少ない

### □ 短所

- 同一参加者内の比較はできない
- 参加者数が多い

# クロスオーバー試験の模式図

## □ 2剤2期のクロスオーバー試験



# クロスオーバー試験の特徴

---

## 並行群間比較試験と比較して

### □ 長所

- 参加者ごとの比較結果が得られる
- 参加者間の変動が大きい場合でも、必要となる参加者数が比較的少なくなる

### □ 短所

- 使用するための条件が多い
- 試験期間が長い
- 参加者の中止の影響が大きい

# 使用するための条件

---

- 治療効果が各期で評価可能である
  - 非可逆的な事象（死亡，治癒など）の評価はできない
  - 第1期の治療の効果に依存せず，第2期の開始時には，参加者の状態が第1期の開始時の状態に戻る
    - 自然治癒，進行の早い疾患，症状の安定しない疾患では使用できない
    - 治療を中止すると元に戻る，**状態の安定した慢性疾患**などであれば用いることが可能
  - 第2期での治療効果は第1期の治療及び治療効果と独立
    - 第2期の開始時に第1期の治療効果が残存しない
    - 持ち越し効果による第2期の反応への影響がない



# エンリッチメントデザイン

---

- ある条件により参加者を選択して行う試験デザイン
  - 観察期にプラセボを投与した後に、改善していない参加者（プラセボノンレスポnder）を選択
  - 観察期の検査値変動が一定の範囲内の参加者
  
- 通常の臨床試験
  - 選択・除外基準により試験治療の有効性などを比較的評価しやすい集団を対象としている

# エンリッチメントデザインの特徴

---

## □ 長所

### ■ 群間差が検出しやすくなる

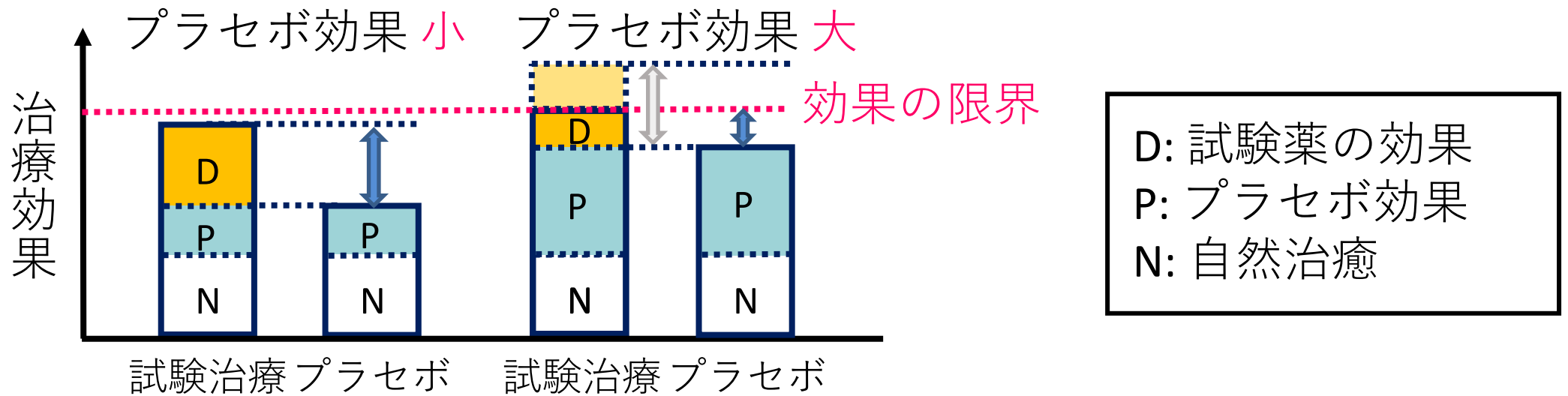
- プラセボ投与で効果（プラセボ効果）がない参加者を選択  
プラセボ群に割付られた場合、プラセボ効果がないため、  
試験治療とプラセボとの差を検出しやすい

## □ 短所

### ■ 過度な条件を設定すると、結果の一般化可能性が困難になる

# プラセボ効果

- プラセボを，効果のある薬だと思い服用したことによる心理的効果に伴い生じる医学・生理学的な改善
  - うつ病などの精神疾患ではプラセボ効果が生じやすい



- プラセボ効果が大きい場合，試験治療の有効性を検証できる確率が低下しやすい

# プラセボ効果に対処する試験デザイン

---

## □ Placebo Lead-in Design

## □ 2段階試験デザイン

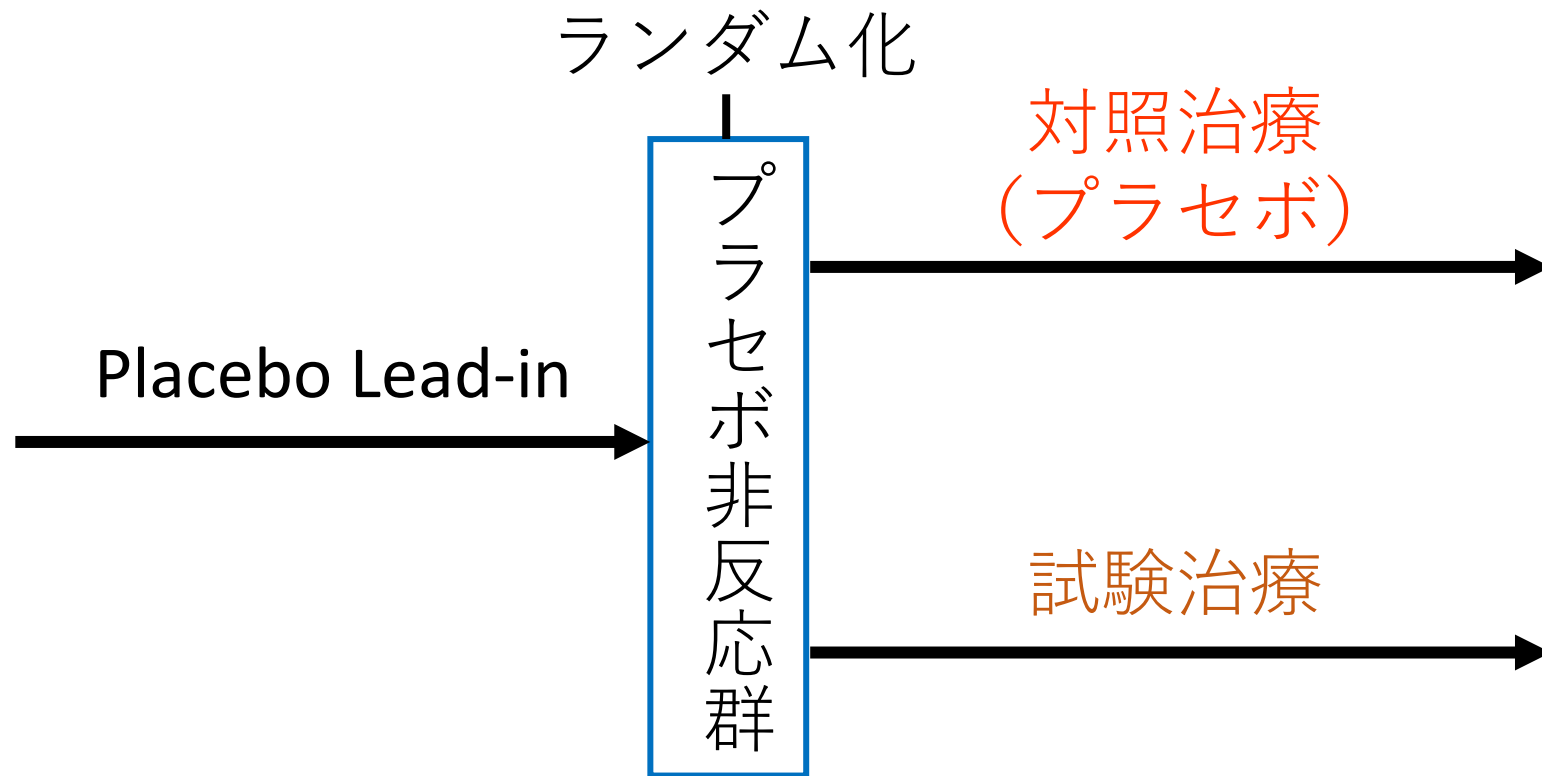
- Sequential Parallel Comparison Design (SPCD) (Fava et al., 2003)

- Two-way Enriched Design (TED) (Ivanova and Tamura, 2015)

- Sequential Enriched Design (SED) (Chen et al., 2014)

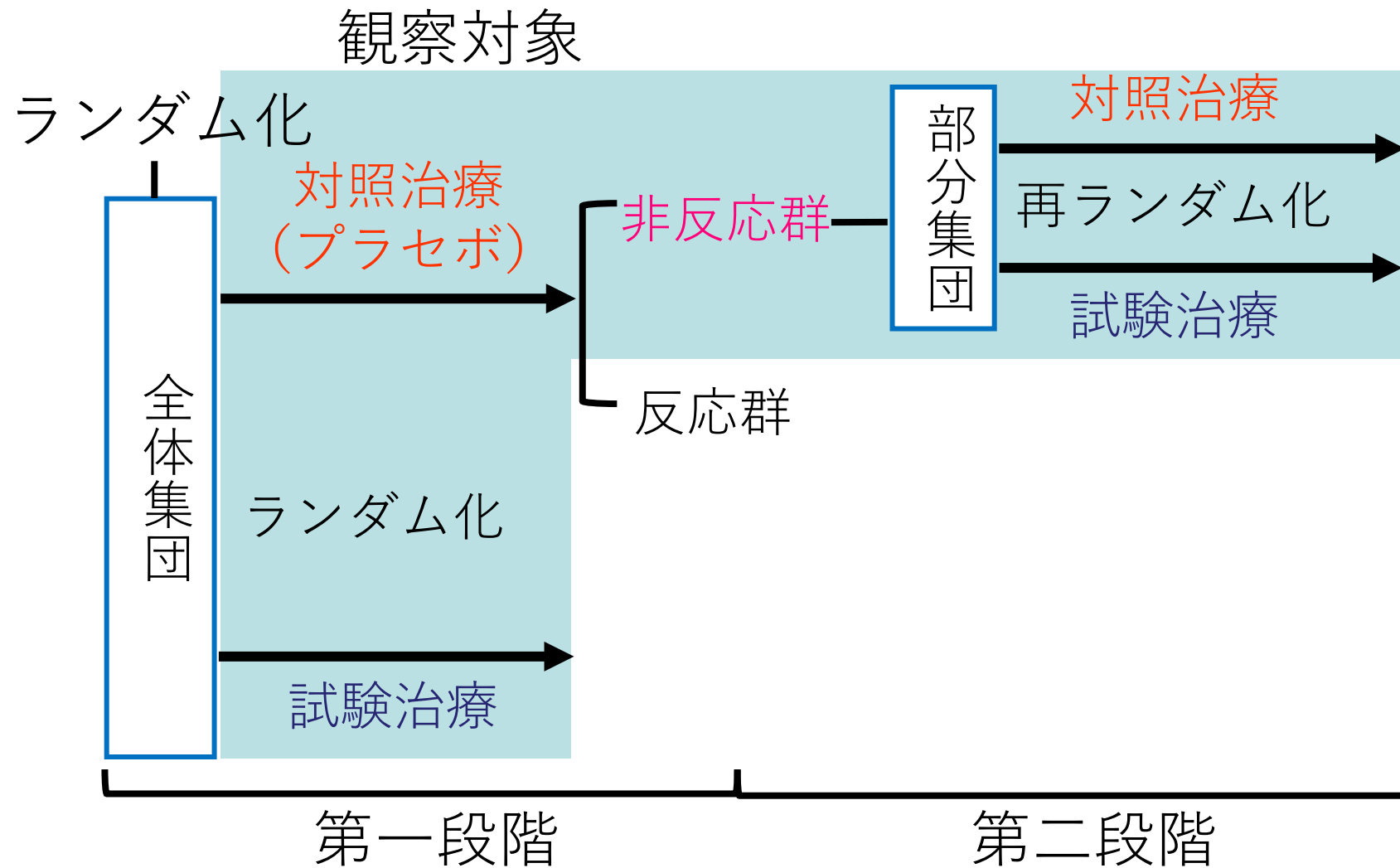
# Placebo Lead-in Design

---

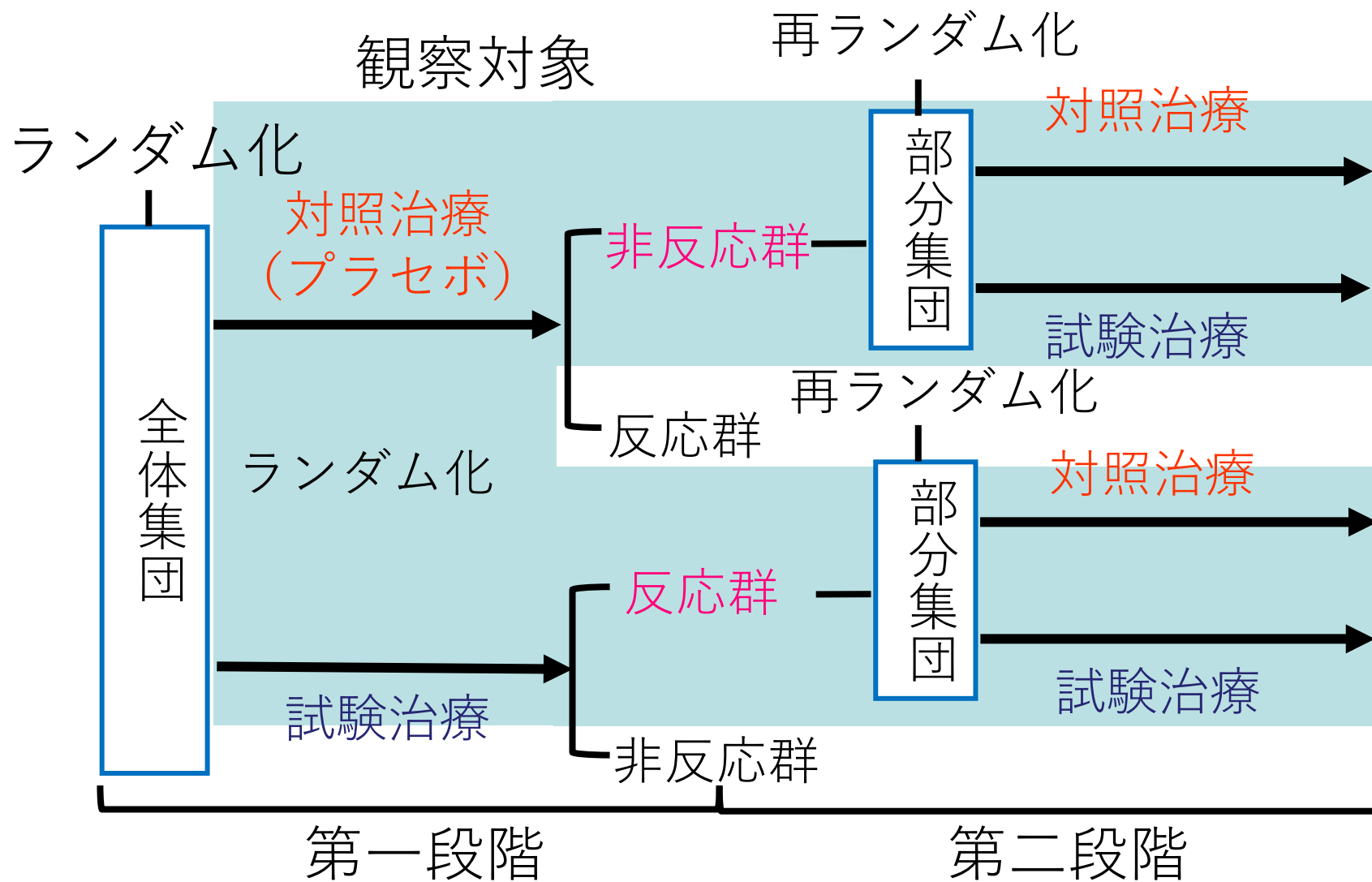


プラセボ治療を受けた上で、一定以上の  
症状の改善が認められなかった被験者集団

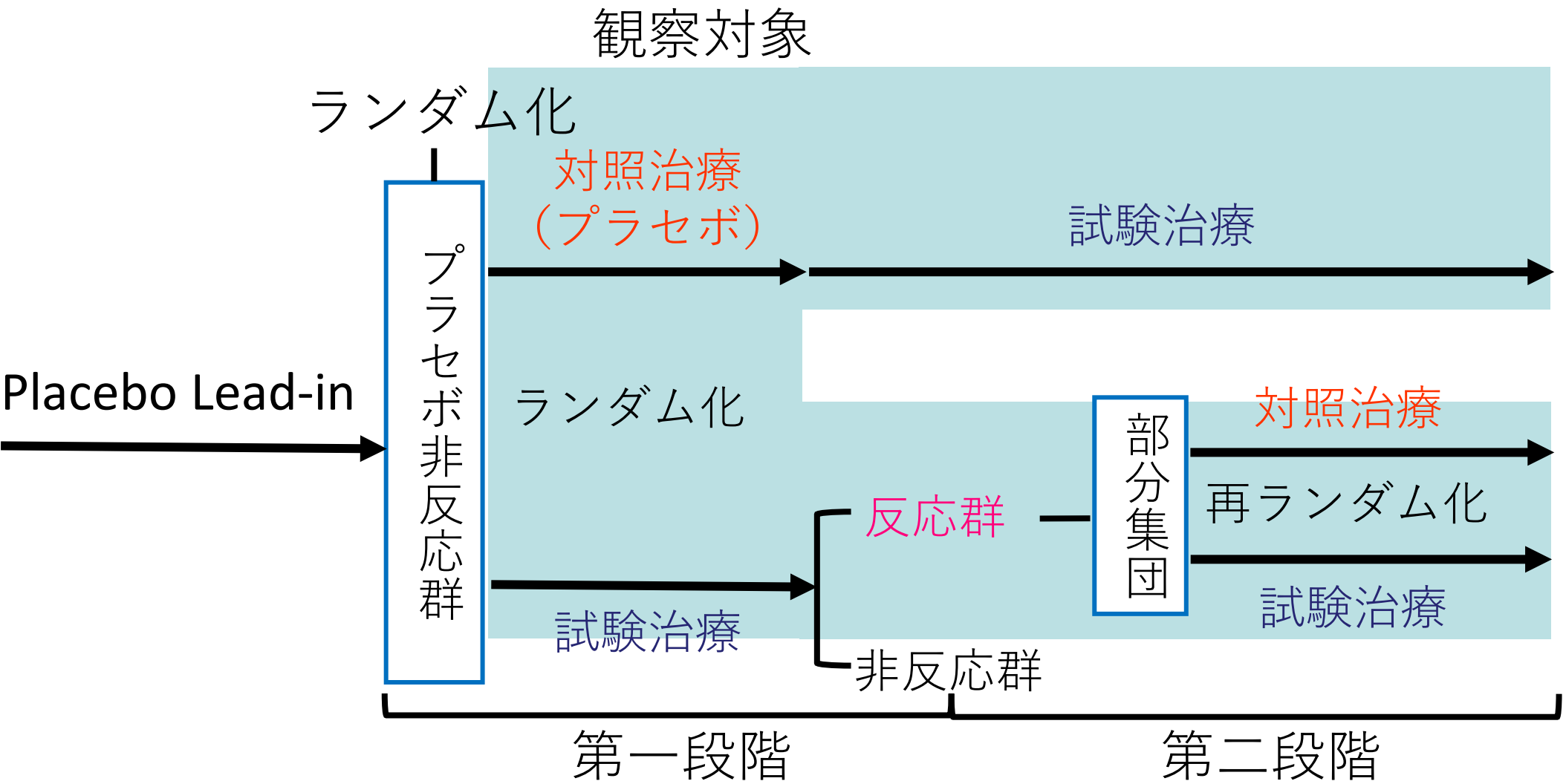
# SPCD



# TED

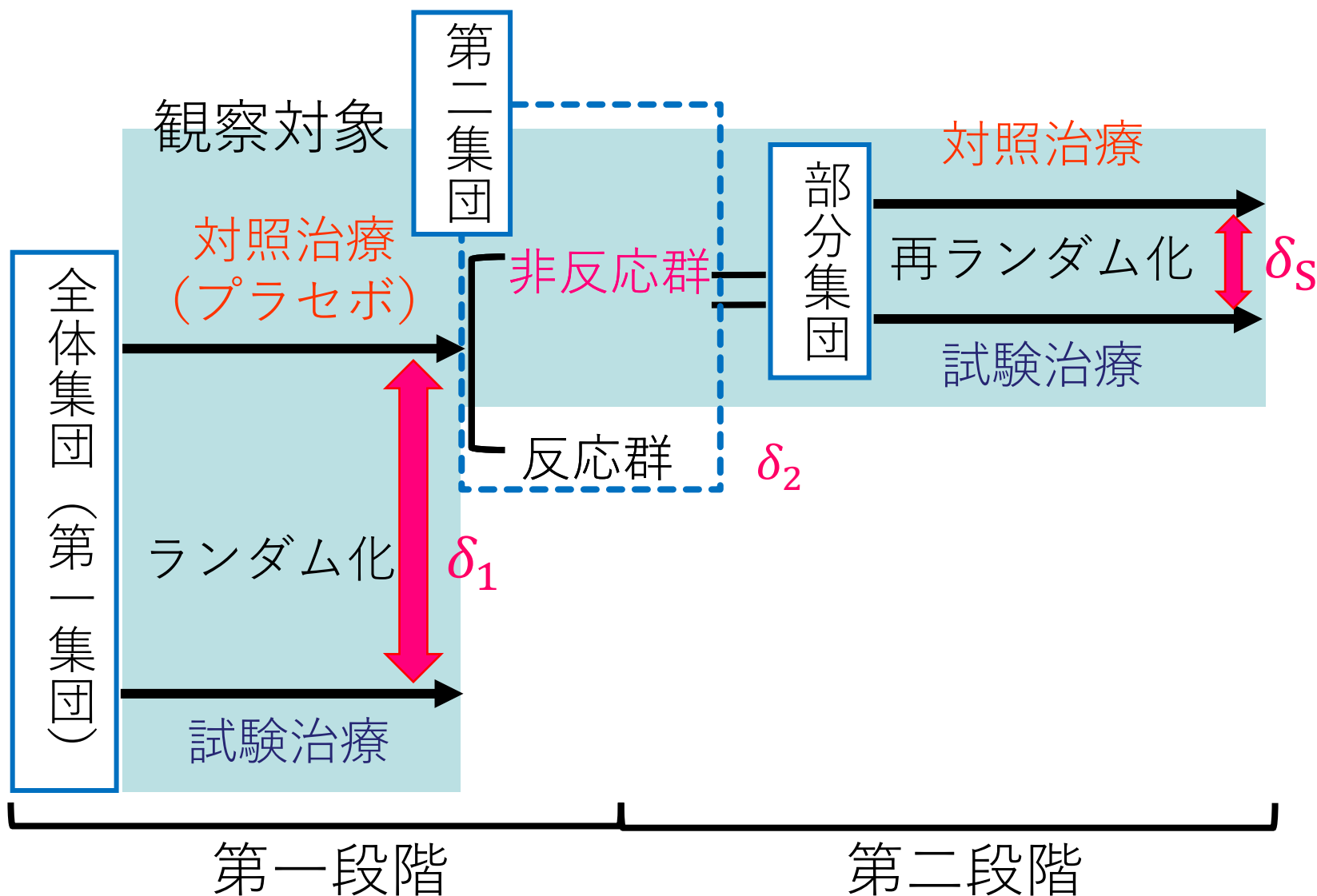


# SED

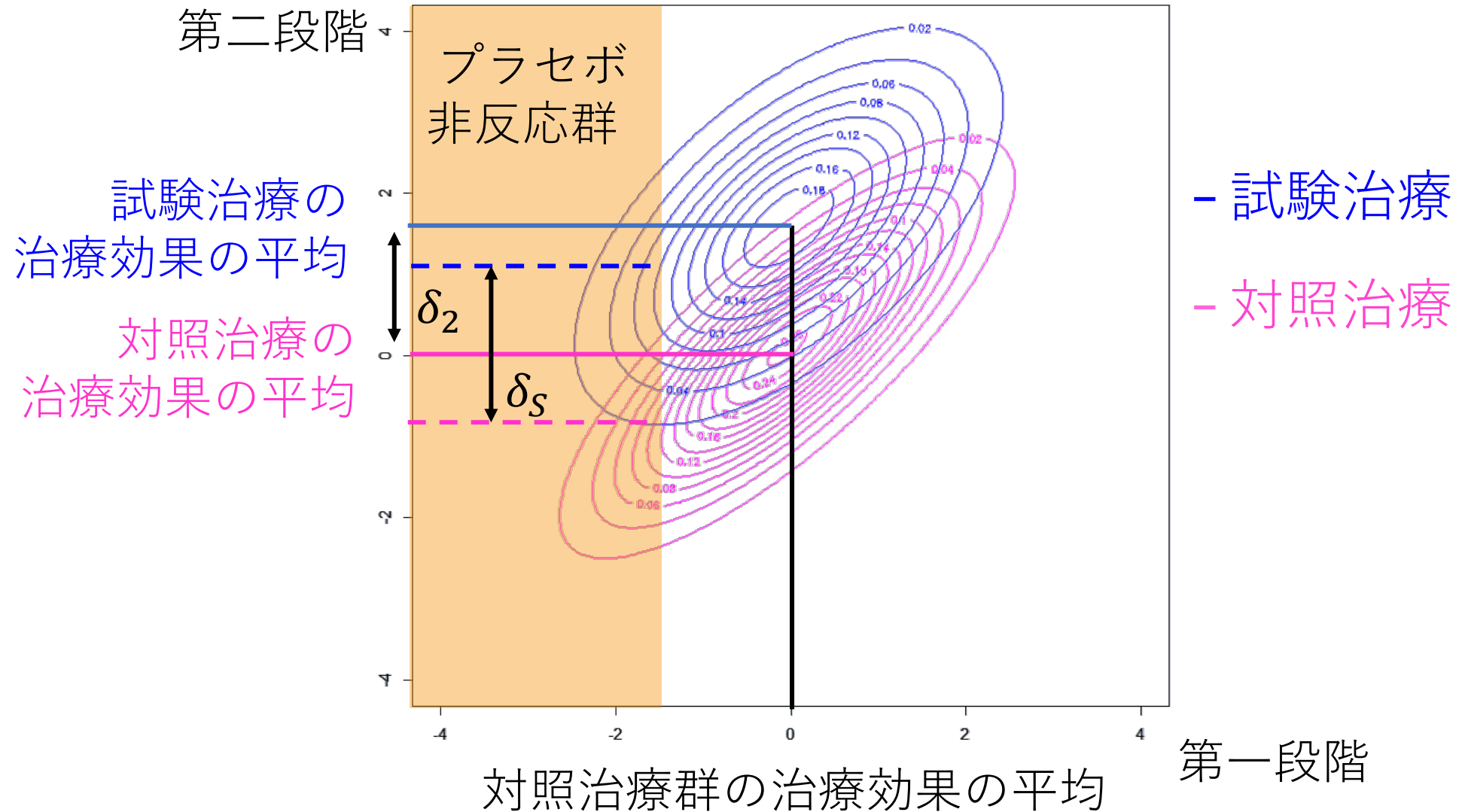




# SPCDにおける治療効果



# SPCDにおける治療効果



# SPCDの課題

---

- 治療効果の推測の対象として3つの集団が定義される
  - 解析の目的や推測の対象とする集団に応じて推測法を構築する必要がある
  - 部分集団のデータに基づいて第二集団の治療効果を推測すると、結果に偏りが生じやすい

SPCDにおける部分集団の応答変数が歪正規分布に従うことを考慮し部分集団のデータから偏りを補正して第二集団の治療効果を検定する方法を構築する必要がある

Tsuchida, Miyauchi, Ando and Sozu (2022). A test for treatment effects based on the exact distribution of an ordinary least squares estimator in sequential parallel comparison design. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 14, 314-323.

# 優越性試験と非劣性試験

---

## □ 優越性試験

- 試験治療の有効性が対照治療より優れていることを示す
- 臨床試験では、一般的に優越性試験が多い

## □ 非劣性試験

- 試験治療の有効性が実対照治療より劣らないことを示す
- 有効性以外で実対照治療よりも優れていることが前提
  - 安全性
  - 利便性

# 非劣性試験の特徴

---

## □ 非劣性試験に関する重要な論点

- 臨床的に許容できると判断しうる最大の差であり、実対照治療の有効性を立証した優越性試験において観測された差よりも小さいものであるべき



## □ 分析感度の保証

- 有効な治療と有効性の低いあるいは無効な治療とを区別する力

# 昔の考え方（ICH-E9以前）

---

□ 臨床試験のための統計的原則  
（医薬審第1047号平成10年11月30日，以下，ICH-E9）

□ 臨床試験の統計解析に関するガイドライン  
（1992年）以前

薬新薬第20号，平成4年3月4日

- 有効性に関して実対照治療との間に統計的な有意差が認められないことをもって，有効性が実対照治療と同等であるとみなされていた
- 有意差なければ（Not Significant）同等（いわゆる「NS同等」と呼ばれる判断）

比較試験において治験薬が対照薬と有意差がなければ  
直ちに同等であるとするのは統計学的に問題がある

# 1992年以降

---

## □ 同等性の検証

- 有効性の評価では、プラセボよりも有意に優れており、実対照治療と同等又はそれ以上であることが要求されている。ここで、“有意差のない”ことをもって直ちに“同等”であるとするのは明らかに間違いであり、有意差のないことは統計的に“同等”を保証するものではない。

## □ 同等性を保証する方法

- 試験治療と実対照治療の有効率の差の信頼区間（90%信頼区間）が $-\Delta$ より小さい領域を含まない場合
- 「試験治療の有効率が実対照治療の有効率に比して $\Delta$ 以上劣る」という帰無仮説に対する片側仮説検定（有意水準5%）が棄却されたときに臨床的に同等と判断
- $\Delta$ は、試験治療と実対照治療の臨床的に許容できると考えられる有効率の差を予め設定しておいたもの（10%が一つの目安）

# ICH-E9

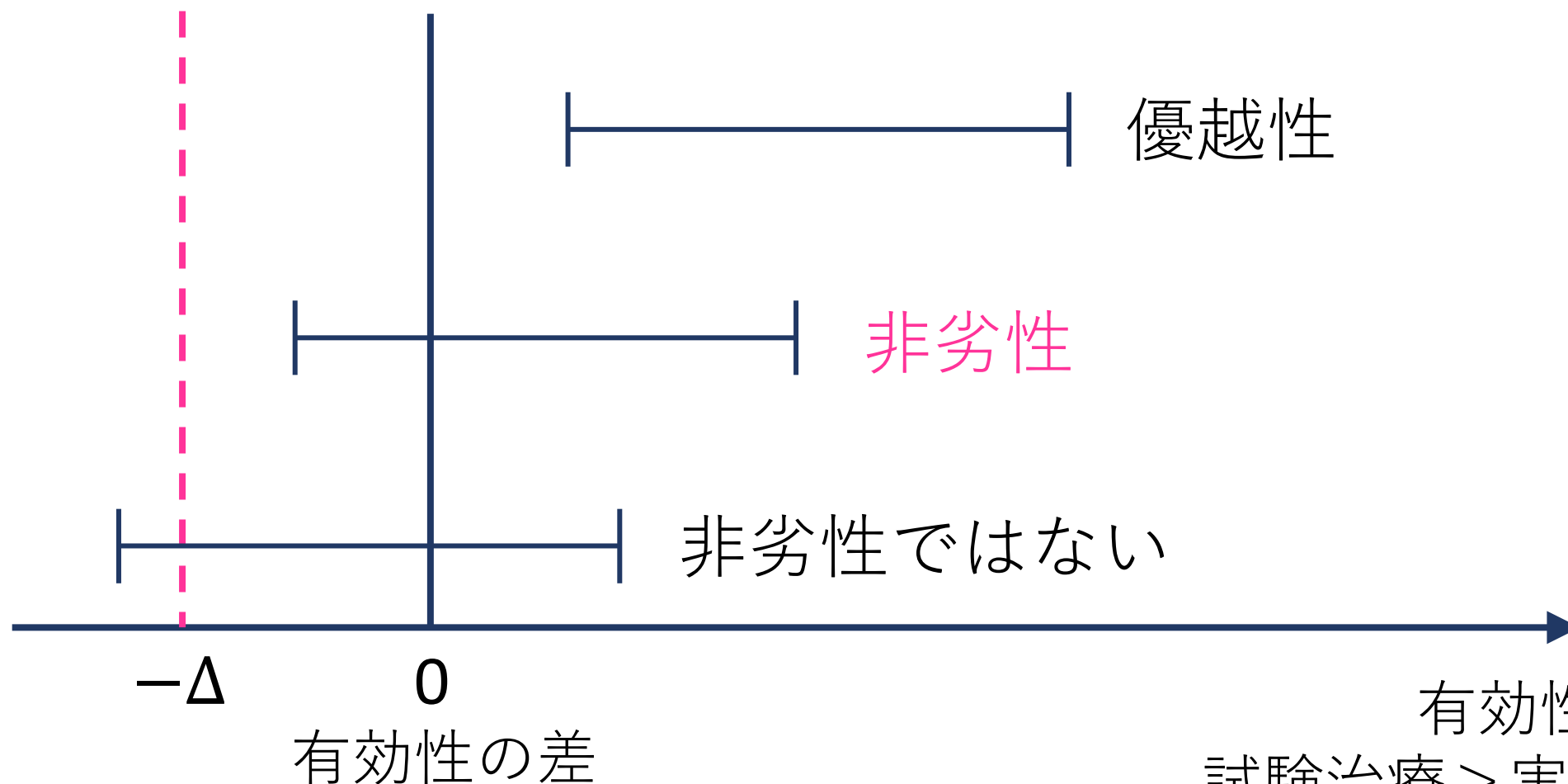
---

- 「優越性」，「同等性」，「非劣性」の区別
- 同等限界，非劣性マージン
  - 臨床的に許容できると判断しうる最大の差であり，実対照治療の有効性を立証した優越性試験において観測された差よりも小さいものであるべきである。同等限界の大きさの選択には，十分な臨床的根拠を示すべきである。
- 有意水準
  - 効果の推定：95%信頼係数の両側信頼区間
  - 検定の有意水準：優越性試験，非劣性試験のいずれにおいても，片側2.5%又は両側5%とすることを原則とする



# 非劣性検定の模式図

有効性の差の95%信頼区間



有効性  
試験治療 > 実対照治療

$\Delta$ は点推定値として試験治療が実対照治療に劣っていてよい差ではない

# 盲検化

---

- 試験の参加者に割付られた治療を参加者，試験の関係者（実施医師，評価者など）も知らない状態にする
- 割付られた治療を知ることによるバイアスを最小にすることを目的
- 単盲検
  - 参加者または試験の関係者のどちらかにのみ盲検化する
  - 参加者のみに盲検化することが多い
- 二重盲検
  - 参加者と試験の関係者の両方に盲検化する
  - 臨床試験では，基本的には二重盲検，それが難しい場合，単盲検を選択する

# 盲検化が難しい場合

---

## □ 製剤の問題

- 注射剤と経口剤

## □ 治療上の問題

- 医療機器など手術による治療の場合、医師には盲検できない

# 盲検化をしないと...

---

- ❑ 参加者が実際よりもいい結果を報告し，試験に留まろうとする
- ❑ 評価者が試験薬群の参加者の好ましい結果や有害事象に敏感になる可能性がある
- ❑ 試験中・試験後の追跡データの取得意欲に影響
- ❑ 統計解析法の選択への影響

# ランダム化

---

- 試験群と対照群の参加者集団の類似性を保証する  
最良の方法
  - 結果に影響を与える可能性のある既知、あるいは未知のベースライン変数についての系統的な群間差を回避
  - 交絡の調整が不要となる
  
- 統計的推論のための適切な基礎を与える

# ランダム化の方法

---

## □ 静的割付

- 事前に割付表を作成して，順番に割付
- 単純ランダム化，置換ブロック法，層別置換ブロック法

## □ 動的割付

- これまでの割付状況に応じて割付
- 最小化法

# 次回 (5/1) の講義

---

## □ 総合演習

- グループワーク

## □ 次々回 (5/8) の講義

- 5/15の発表資料作成の時間
- 対面での講義はなし