

医療統計学特論

臨床研究概論1



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17日

Contents

- 臨床研究の概要
 - 臨床研究の種類
 - 臨床研究のデザイン
- 臨床試験の概要
 - 臨床試験の種類

— 本日のGoal —

臨床研究の概要を理解し，デザインの違い
について説明できるようになる

人を対象とする医学系研究（臨床研究）

人（試料・情報を含む。）を対象として，傷病の成因（健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を含む。）及び病態の理解並びに傷病の予防方法並びに医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証を通じて，国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的として実施される活動をいう。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」より引用

臨床研究の種類

□ 臨床研究

■ 観察研究

- 症例報告
- 横断研究
- 症例対照（ケースコントロール）研究
- コホート研究

■ 臨床試験（介入研究）

- 治験：規制当局に承認申請することを目的とした試験

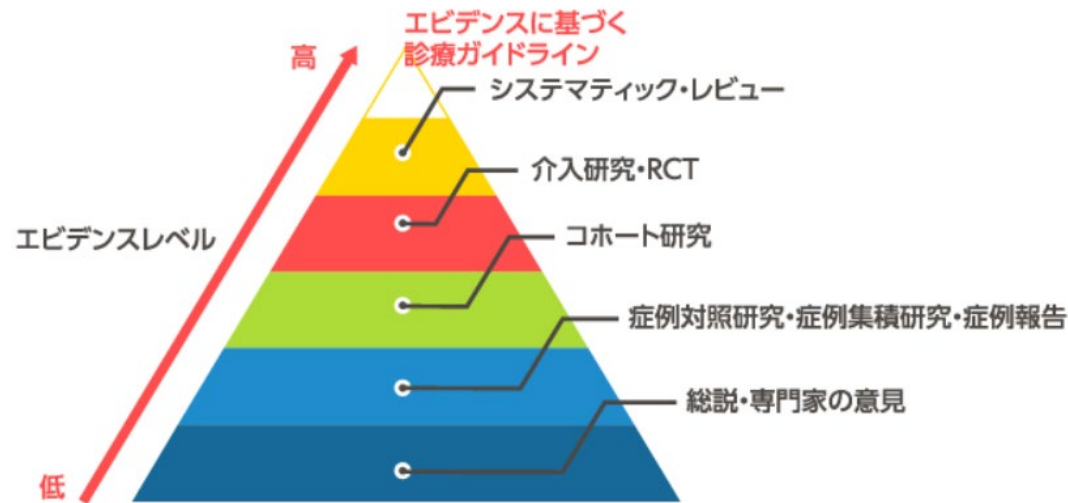
Evidenced Based Medicine (EBM)

□ 根拠に基づく医療

- 臨床研究から得られる最新かつ最良の医学的知見を誠実かつ思慮深く個々の患者管理に適用すること

Haynes et al. (1996)

□ エビデンスレベル



臨床研究のデザイン

□ 観察研究

- 横断研究
- ケースコントロール研究
- コホート研究

□ 臨床試験（介入研究）

- ランダム化試験
- 非ランダム化試験

観察研究デザインのkey word

□ コホート

- 関心のあるアウトカム（疾病など）が起っていない人達を対象

□ ケースコントロール

- 関心のあるアウトカムが起こった人達を対象

□ 前向き

- これから新たな情報を得て行う研究

□ 後向き

- 既存の情報のみで行う研究

横断研究

- ある集団のある一時点でのアウトカムの有無と要因の関連を明らかにする方法

- 利点
 - 研究期間が短く，経済的
 - 調査が容易で，多くの対象者に調査が可能
- 欠点
 - 疾病と要因の時間的な前後関係が不明なため，因果関係の推測が困難

横断研究の例

□ 肥満者と運動習慣との関連（仮想）

調査時の 運動習慣	肥満	正常	合計	オッズ比	95% 信頼区間
なし	360 (30.0)	840 (70.0)	1,200	1.71	[1.36, 2.17]
あり	120 (20.0)	480 (80.0)	600		
合計	480	1,320	1,800		

ケースコントロール研究

□ アウトカムの原因を過去にさかのぼって探そうとする研究

- 目的とする疾病の患者集団とその疾病に罹患したことのない人の集団を選ぶ
- 関心のある要因に曝露されたものの割合を両群比較する
- オッズ比（リスク比の近似値）から因果関係の推定が可能
 - 疾病の頻度が低く、症例が母集団の全患者を代表し、対照が母集団を代表する場合に限る

	暴露あり	暴露なし	合計
症例群	a	b	a+b
対照群	c	d	c+d

ケースコントロール研究

□ 利点

- 疾病の頻度が低い，潜伏期間の長い疾病の研究に適している
- 研究期間が短く，経済的
- 複数の要因の評価が可能

□ 欠点

- 対象の選択に偏りがある可能性がある
- 交絡の制御が問題になる
- リスク比が推定できず，オッズ比で近似する

ケースコントロール研究の例

□ 肥満者と運動習慣との関連（仮想）

調査時の 運動習慣	肥満	正常	合計	オッズ比	95% 信頼区間
なし	360 (30.0)	840 (70.0)	1,200	1.71	[1.36, 2.17]
あり	120 (20.0)	480 (80.0)	600		
合計	480	1,320	1,800		

コホート研究

□ 仮説として考えられる要因を持つ集団（曝露群）と持たない集団（非曝露群）を追跡し，両群のアウトカムを比較する方法

■ どのような要因を持つ者が，どのような疾病に罹患しやすいかを究明し，かつ因果関係の推定を行うことを目的

コホート研究

	曝露群	非曝露群
疾病あり	a	b
疾病なし	c	d
合計	a+c	b+d

ケースコントロール研究

	曝露あり	曝露なし	合計
症例群	a	b	a+b
対照群	c	d	c+d

コホート研究

□ 利点

- リスク比が推定できる
- 複数の要因の評価が可能

□ 欠点

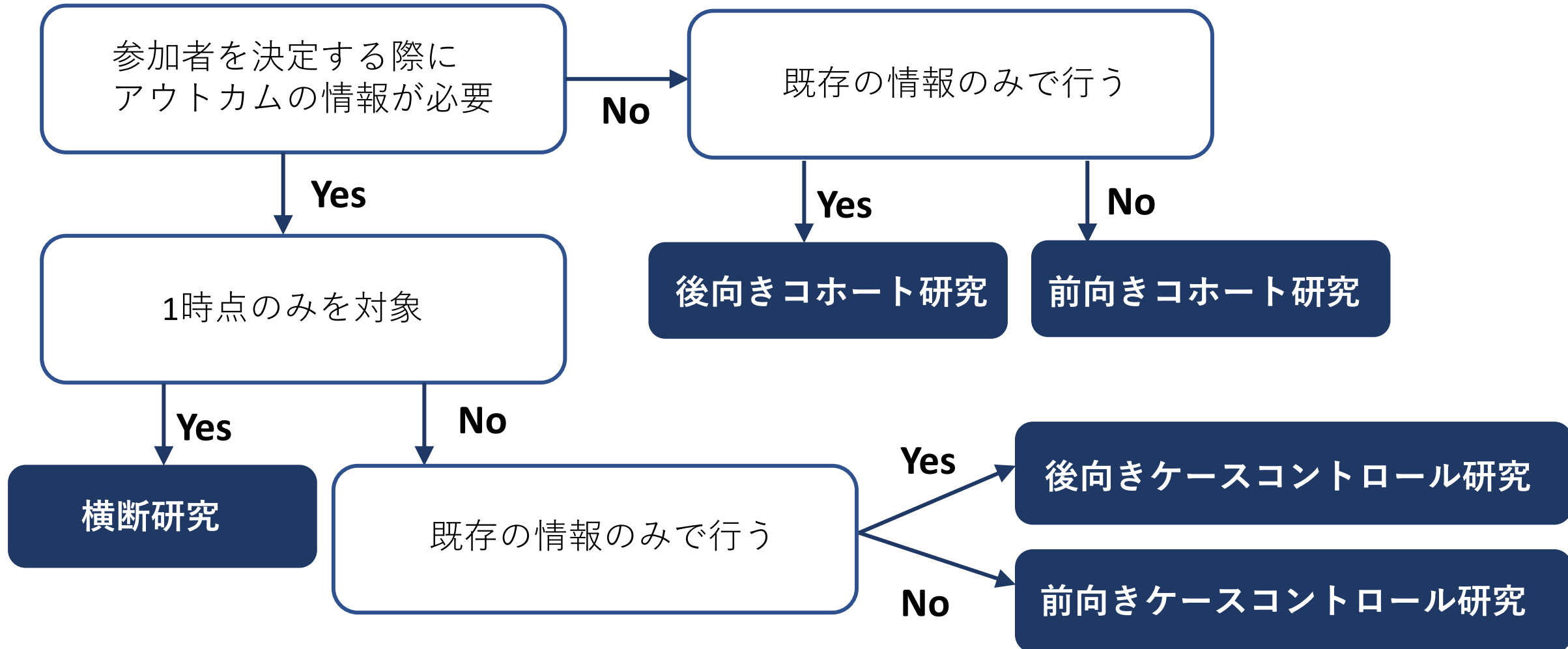
- 研究期間が長く，経済的ではない
- 交絡の制御が問題になる

コホート研究の例

□ 肥満者と運動習慣との関連（仮想）

調査時の 運動習慣	肥満	正常	合計	オッズ比	95% 信頼区間
なし	360 (30.0)	840 (70.0)	1,200	1.71	[1.36, 2.17]
あり	120 (20.0)	480 (80.0)	600		
合計	480	1,320	1,800		

観察研究デザインのまとめ



臨床試験

- 介入の有効性や安全性などを評価することが目的
 - 介入の割付や評価方法に制限を設けることで、潜在的な偏りを除去することができる
- 薬ができるまでに7～17年もの歳月を要し、開発費用も高い（約500億円）
 - 段階を分けて実施 (Phase 1から4)
 - 年々、開発に要する時間は長期化している
- 倫理的、その他の要因から実施できないこともある
 - 希少疾患

Phase 1

- 薬物のヒトにおける代謝・薬理，用量増加の副作用との関係，初期における有効性の証拠を定めるための最初の試験。健康成人を含める場合もある

- 特徴
 - 毒性を評価し，最大耐用量の推定が目的
 - 安全性の評価を主とする
 - 薬物動態の評価
 - 生物学的同等性試験では参照薬との薬物動態を評価

Phase 2

□ 介入の有効性を評価するために実施される比較試験，研究中の疾病または症状をもつ患者の特定の複数または単数の適応症に対して，短期間での有効性と副作用及びそのリスクを判定する。

□ 特徴

- Phase 3試験における推奨用量範囲の選択
- 均質な集団で実施され，代替エンドポイントを用いることがある

Phase 3

■ 薬剤の有効性が示唆された事前の証拠が得られた後に薬剤全体のリスクベネフィットを評価し，医師が使用するための十分な基礎を提供するための更なる追加情報を収集することを意図した，一般化した対照，非対照試験

■ 特徴

- 有効性の検証
- ランダム化， 盲検化， 多施設共同
- 治験の場合， 承認申請のために規制当局に申請書を提出

Phase 4

- 承認・市販後に行われる臨床試験で、「製造販売後臨床試験」とも呼ばれる。他の承認薬あるいは標準療法との比較試験として行われることが多い

- 特徴
 - 医薬品の市販後調査の一つ
 - 時間的制約その他の理由から、新薬の承認後・市販後に実施される
 - 日常診療においては得られない適正使用情報を収集

医師主導の臨床研究

- 標準治療の確立に向けたエビデンスを構築する
- 承認された薬剤や治療法を用いることが多い
- 論文を執筆し，査読者によって研究が評価される
- 論文の投稿先は，研究者が決定する

治験

- 薬事承認を得ることが目的
- 対象の疾病に対する有効性・安全性を評価
- 厚生労働省，医薬品医療機器総合機構（PMDA）により審査される
- 審査対象は，開発した薬剤に関わる複数の試験（臨床データパッケージ）である
- 取り下げ後の再申請は容易でない

次回の講義

- 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